

Terapia Sostitutiva Nicotinic

Strategie e risorse nei casi “complessi”

Substitutive therapy with nicotine: strategies and resources in complex cases

Biagio Tinghino

Riassunto

Attualmente le indicazioni prescrittive della NRT sono gravate da controindicazioni teoriche che ne limitano l'uso nelle donne in gravidanza, nei cardiopatici, negli adolescenti e nei fumatori che continuano ad usare tabacco. L'atteggiamento clinico del medico deve però comparare attentamente gli svantaggi presunti della somministrazione farmacologica di nicotina con quelli dovuti alla mancata cessazione dal fumo. Quasi sempre la terapia sostitutiva si dimostra il male minore, se confrontata coi danni del perdurare dell'abitudine tabagica.

Parole chiave: fumo, gravidanza, cardiopatia, adolescenti, dipendenza nicotinic.

Summary

The use of nicotine replacement therapy (NRT) is currently limited by contraindications in pregnant women, cardiopathic patients, adolescents and smokers that go on using tobacco products.

However, the clinical attitude should be balanced, taking into account the potential risks of NRT from one side and the harmful effects of continued use of tobacco from the other.

In opinion of most authors that the use of NRT is often the best therapeutic choice for the smoker.

Keywords: smoke, pregnancy, cardiopathy, adolescents, nicotine dependence.

INTRODUZIONE

La clinica del tabagismo ha subito profonde modificazioni di orientamento da quando, oltre alla ricerca dei danni da fumo, sono state dimostrati i meccanismi neurochimici della dipendenza da nicotina. È stato solo negli ultimi due decenni che gli studi in questo campo si sono sviluppati, con grande interesse verso modelli animali che hanno evidenziato un ruolo determinante delle vie dopaminergiche e noradrenergiche del sistema mesocorticolimbico. A ciò si è aggiunta la possibilità di identificare substrati neuronali comuni alla dipendenza da nicotina e a quella da cocaina, e per alcuni versi anche alla morfina e all'alcol, attraverso l'uso di tecniche di immunocitochimica e di biologia molecolare. Sono state individuate aree ben precise che mediano la dipendenza (nucleo accumbens, sostanza nigra, locus ceruleus), neurotrasmettitori, fattori di trascrizione che

sono capaci di controllare l'espressione genica (geni ad induzione precoce) con meccanismi di induzione talora molto rapidi (processi che avvengono in pochi minuti). Oltre a ciò sono state individuate associazioni forti col polimorfismo genico correlato alla trasmissione dopaminergica (associazione con l'allele AI o BI). In questo modo è stata superata una tenace quanto diffusa convinzione che l'uso di tabacco fosse un “vizio” o una “cattiva abitudine”, ossia una perversa e del tutto edonistica ricerca del piacere, mantenuta a dispetto di ogni informazione sulle conseguenze che derivano dal suo consumo. Le connotazioni moralistiche e genericamente colpevolizzanti che ai fumatori si attribuivano (e per gran parte si attribuiscono) derivavano proprio dalla sottovalutazione o dal disconoscimento del ruolo chimico che la nicotina svolge nel creare e mantenere la dipendenza.

Una conseguenza diretta di queste ricerche è stata lo sviluppo sia di strumenti farmacologici diretti, capaci di intervenire con meccanismo di agonismo sui recettori nicotinici, sia indiretti, ossia capaci di modulare la via finale comune dell'attivazione nicotinic (dopamina, noradrenalina serotonina). Col termine di terapia sostitutiva (**NRT= Nicotine Replacement Therapy**) oggi intendiamo tutti i farmaci che si riconoscono nel meccanismo d'azione di sostituzione della nicotina introdotta col tabacco: gomme da masticare, cerotti, inhaler, compresse masticabili, spray.

Il razionale della terapia nicotinic si può condensare in poche considerazioni:

- Soddisfazione del craving
- Assenza degli effetti nocivi determinati dai prodotti della combustione del tabacco, tra cui il monossido di carbonio
- Facile gestibilità clinica

Biagio Tinghino (btinghi@tin.it)

SERT - Centro Antifumo ASL provincia di Milano 3, Monza (MI)

- Basso potenziale d'abuso, considerato come scarsa capacità di indurre dipendenza
- Pochi effetti collaterali

CURARE IL PAZIENTE O LASCIARLO FUMARE?

L'efficacia dell'NRT è stata dimostrata ormai ampiamente, sia come strumento nelle mani degli operatori della smoking cessation che come supporto al self-help, giungendo in taluni casi a raddoppiare l'efficacia dei trattamenti basati solo sul sostegno psicologico o educativo.

Restano, invece, ancora elemento di discussione se la nicotina si possa somministrare in alcune situazioni "complesse" o particolari, come la gravidanza, le patologie cardiovascolari, quando si debbano supportare periodi temporanei di astinenza o qualora sia utile ridurre/controllare l'assunzione di tabacco. Possono essere altresì essere oggetto di revisione le controindicazioni relative in alcune particolari fasce di età o l'utilizzo per il mantenimento dell'astinenza a lungo termine. Attualmente i foglietti illustrativi dei prodotti a base di nicotina riportano delle precauzioni d'uso e delle controindicazioni che riguardano l'uso del farmaco, senza però considerare che i rischi potenziali della terapia vanno comparati coi rischi del continuare a fumare. Questa particolare attenzione deriva dal fatto che ogni prodotto farmaceutico viene immesso in commercio seguendo rigorosi controlli e che l'azienda produttrice, così come il medico prescrittore, sono chiamati a rispondere dei danni eventualmente causati dal farmaco o di una inappropriata prescrizione. Gli eventuali effetti collaterali dell'NRT, peraltro, sono visibili a breve termine, quindi rischiano di essere più facilmente oggetto di contenziosi medico-legali. Non è così per il fumo di sigaretta, o per i prodotti a base di tabacco, la cui vendita è libera. I medici non sono chiamati a rispondere delle conseguenze di una continuazione dell'abitudine al fumo, sebbene le patologie correlate al fumo siano di gran lunga superiori a quelle che potrebbero derivare dall'uso di NRT.

SICUREZZA E POTENZIALE D'ABUSO DELL'NRT

La nicotina è una delle sostanze capaci di indurre forte dipendenza, come la cocaina o l'eroina. Non deve indurre in inganno il fatto che la crisi di astinenza da nicotina sia relativamente paucisintomatica e di intensità non paragonabile, per esempio, a quella da oppioidi. Il legame che l'individuo instaura con la sostanza, il bisogno compulsivo di consumarla (*craving*), la difficoltà a staccarsene sono talora più alte nel fumatore che nel tossicodipendente da droghe illegali. Nonostante ciò, l'uso della sola nicotina, dissociata dal fumo, e somministrata come farmaco, ha un bassissimo potenziale d'abuso. Non sono note casistiche di persone non fumatrici diventate dipendenti da nicotina in formulazione farmaceutica. Allo stesso tempo, quando l'NRT è usata come terapia nella *smoking cessation*, non si evidenziano percentuali significative di abuso. L'efficacia nella riduzione della sintomatologia astinzionale e del *craving* viene avvertita rapidamente dal paziente in fase di disassuefazione, ma l'interruzione dopo congruo periodo di somministrazione avviene abitualmente senza difficoltà e spesso spontaneamente.

Non tutte le formulazioni di NRT hanno lo stesso potenziale d'abuso. La cinetica del farmaco e la sua emivita costituiscono caratteristiche predittive di una maggiore possibilità di uso compulsivo, pur sempre tenendo conto della scarsa rappresentatività del fenomeno. I prodotti a lenta cessione, come i *patches*, inducono ancor meno dipendenza rispetto a quelli di rapida assunzione (*gum, inhaler*).

In casi molto rari il paziente può spostare la sua dipendenza dal fumo ad un uso prolungato di nicotina. Una tale eventualità implica comunque un vantaggio dal punto di vista della salute, in quanto i danni della sola nicotina sono sicuramente minimi rispetto a quelli del fumo e dell'assorbimento dei suoi derivati chimico-fisici. Si deve sempre ricordare che il picco ematico di nicotina si ottiene dopo alcune ore (con un plateau costante di assorbimento) coi cerotti, dopo 10-20' con le gomme da masti-



care, dopo alcuni minuti con lo spray nasale, mentre attraverso il consumo di sigarette l'alcaloide raggiunge e supera la barriera ematoencefalica in soli 7-9 secondi. I dati relativi alla tossicità della nicotina come farmaco sono piuttosto confortanti. Non ci sono evidenze relative all'uomo che indichino che un uso prolungato di nicotina possa favorire fenomeni aterosclerotici, cardiopatie ischemiche e tumori orofaringei.

USO IN GRAVIDANZA

Le attuali indicazioni terapeutiche, riportate nelle confezioni in commercio di nicotina, escludono l'uso in donne gravide. Alla base di questa controindicazione c'è il dato che la nicotina passa la barriera placentare, può svolgere un effetto teratogeno ed essere causa di basso peso alla nascita, oltre che di morte in culla (SIDS). A queste considerazioni, però, vanno affiancate altre riflessioni. Occorre ricordare che l'NRT abitualmente induce bassi livelli plasmatici di nicotina e il gruppo di donne trattate con NRT, rispetto a quelle che usano il placebo, partorisce bambini con un più alto peso alla nascita. Si aggiunga il fatto che continuano ad essere

molte le donne che fumano in gravidanza. La prevalenza di donne fumatrici in gravidanza sembra essere in aumento in Italia. Il 20% delle gestanti che fumano non modifica la propria abitudine e il 70% di quelle che smettono in gravidanza riprende subito dopo. Senza sottovalutare gli inconvenienti della terapia nicotinic, occorre ricordare che continuare a fumare in gravidanza è molto più pericoloso che assumere NRT, in quanto alla nicotina della sigaretta si aggiungono i prodotti della combustione, il CO, i benzopireni e tutti gli altri derivati del fumo, alcuni dei quali radioattivi e sicuramente teratogeni.

Le più recenti indicazioni del Royal College of Physician raccomandano di usare l'NRT nelle gravide nelle quali sono falliti gli interventi di disassuefazione non farmacologici. Nel caso in cui l'uso del prodotto sostitutivo può garantire il raggiungimento dell'astinenza, la controindicazione all'uso in gravidanza dovrebbe dunque essere rimossa, nell'ottica di un più favorevole bilancio del rischio/beneficio.

PAZIENTI CON PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

La nicotina, attraverso le sue proprietà vasocostrittrici, può indurre un peggioramento delle situazioni cliniche nei cardiopatici. Si deve però ricordare che molti pazienti con recente infarto miocardico, angina instabile, aritmie importanti continuano a fumare nonostante le prescrizioni mediche di abbandonare l'uso di tabacco. In questi soggetti un ruolo determinante nella patogenesi del danno vascolare è attribuibile al monossido di carbonio, assente nei prodotti a

base di NRT, e da un andamento irregolare (a "picchi") della nicotina attraverso il fumo, soprattutto se comparato con la cessione regolare e lenta delle formulazioni in cerotto. I cardiopatici fumatori assumono già nicotina dalla sigaretta. Si tratta dunque, nei casi in cui altri tentativi di disassuefazione siano falliti, di sostituire l'assunzione voluttuaria con una controllata dal medico, questa volta con una tempistica ed un programma che permetta loro di raggiungere la completa astinenza e, successivamente, anche la sospensione del trattamento stesso. Se è vero che l'NRT non deve sommersi all'uso di sigarette, ogni medico dovrebbe valutare bene i rischi che il paziente continui a fumare.

LA RIDUZIONE DEL DANNO, LE TERAPIE BREVI E LE TERAPIE DI MANTENIMENTO

In taluni casi l'NRT può essere utilizzata per ottenere brevi periodi di interruzione dell'abitudine tabagica (per es. in ricorrenza di interventi chirurgici, ospedalizzazioni etc...) in pazienti in cui diversamente non si riuscirebbe ad ottenere una sospensione definitiva del fumo. Si tratta di "terapie brevi", il cui obiettivo dichiarato può essere sin da subito una remissione temporanea del problema tabagico, al fine di ottenere un transitorio miglioramento delle condizioni cliniche. In altre occasioni può essere accettabile concordare col paziente una situazione intermedia, ossia una forte riduzione del consumo di sigarette, a costo di un proseguimento per periodi prolungati della terapia con NRT. Occorre sempre ricordare che il curante non deve mai abbandonare l'obiettivo di una sospensione assoluta del fumo, anche nei pazienti più difficili. È possibile, però, contrattare col paziente obiettivi intermedi, soprattutto in coloro che manifestano gravi difficoltà a lasciare il fumo. Per questo motivo in Norvegia e in Austria è stata aggiunta una indicazione ulteriore per l'NRT come strumento per perseguire astinenze temporanee.

I vantaggi secondari di questi periodi possono talora essere importanti: È possibile, per esempio, che il fumatore sperimenti la possibilità di stare lon-

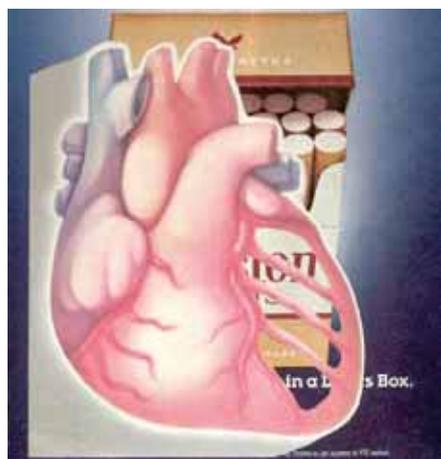
tano dalla sigaretta e questo può incoraggiarlo a compiere il passo di una cessazione definitiva. Oltre a ciò è noto che quanti sostituiscono il fumo con la nicotina farmacologica vedono ridursi l'entità della loro sindrome di astinenza, che diventa col passare dei giorni sempre meno importante. In questo caso anche brevi periodi di astinenza, sorretti dall'NRT, possono portare il tabagista in una posizione più favorevole per una interruzione completa del fumo.

Non si dovrebbe, inoltre, imporre una totale astensione dal fumo sin dal primo giorno di inizio della NRT. Nella pratica clinica, si vedono frequentemente i pazienti ridurre gradualmente il numero di sigarette fumate, col supporto dell'NRT. La nicotina assunta come farmaco va a sostituire quella delle sigarette, senza brusche interruzioni e senza – peraltro – significativi effetti collaterali. Fatte salve le precauzioni di sovradosaggio per casi particolari, i fumatori avvertono immediatamente una eventuale eccessiva assunzione di nicotina in termini di nausea, repulsione al fumo, senso di pesantezza alla testa, per cui riducono spontaneamente l'uso di tabacco o di NRT.

Per quel che riguarda la possibilità di un uso dell'NRT con modalità di mantenimento per lunghi periodi, solo raramente i pazienti che hanno usato questo strumento terapeutico continuano ad usufruirne. A quattro mesi dalla cessazione, solo il 10% degli ex tabagisti continua ad usare NRT e si tratta quasi sempre di persone che erano forti fumatrici.

CONCLUSIONE

Sono, queste esposte, tutte considerazioni che dovrebbero entrare nel percorso decisionale del medico che affronta il problema del tabagismo in pazienti particolarmente problematici. In mancanza di soluzioni perfette si dovrebbe sempre scegliere la strada che comporta il prevalere dei benefici sui rischi certi. Far smettere di fumare fa parte sicuramente di questi benefici, ed è un obiettivo che andrebbe perseguito con tutti gli strumenti a nostra disposizione, compresi quelli farmacologici. ■



Farmaco	Contro-indicazioni principali	Effetti collaterali	Dosaggio	Regime di dispensazione
Bupropione cloridrato SR	Convulsioni, epilessia	Insonnia, disturbi gastrici, irritazione cavo orale, secchezza delle fauci	150 mg per 6 giorni nella fase di induzione, poi 150 mg la mattina e 150 mg dopo 8 ore per 7 settimane	prescrizione medica
Inhaler alla nicotina		irritazione cavo orale, faringe e vie nasali	5-15 cartucce al dì per 2 mesi fino ad un massimo di 6 mesi	prodotto da banco
Gomma alla nicotina		Brucciore al cavo orale e irritazione, dispepsia, esofagite	confezioni da 2 mg (per consumo < a 20-25 sigarette/die): confezioni da 4 mg (per consumo > 25 sigarette/die) Usare fino ad un max di 20 gomme al dì per 2 mesi, fino ad un massimo di 6 mesi	prodotto da banco
Cerotto alla nicotina		Irritazione cutanea locale, possibile astinenza al mattino nei fumatori con forte dipendenza per il 16 h, possibile insonnia per il 24 h	confezioni da 5,10,15 mg da usare preferibilmente per 16 ore e confezioni da 7, 14, 21 mg da usare preferibilmente per 24 ore, per 2 mesi, fino ad un massimo di 6 mesi. È consigliabile dopo 4 settimane di alto dosaggio, usare cerotti con dosaggi decrescenti	prodotto da banco
Spray nasale alla nicotina		Irritazione mucosa nasale	8-40 puff/die per 2 mesi, fino ad un massimo di 6 mesi	prodotto da banco <i>(non in vendita in Italia)</i>
Compresse sublinguali		irritazione cavo orale ed esofago	8-12 cpr al giorno, fino ad un massimo di 40. Usare per 2 mesi, fino ad un massimo di 6 mesi	prodotto da banco
Pastiglie da sciogliere in bocca		irritazione cavo orale ed esofago	8-15 past. da 1 o 2 mg al giorno, per almeno 3 mesi	prodotto da banco

(Da B. Tinghino, "Liberi dal fumo: il trattamento del tabagismo". Ed. Regione Lombardia, 2003 - modificato)

Bibliografia

- Royal College of Physicians (2000). Nicotine Addiction in Britain. A report of the Tobacco Advisory Group of The Royal College of Physicians. London: RCP.
- Benowitz NL. (1998) Summary: risks and benefits of nicotine. In Nicotine Safety and Toxicity, pp.185-195. Edited by Benowitz NL. New York (NY): Oxford University Press.
- West R. (2000). Addressing regulatory barriers to licensing nicotine products for smoking reduction. *Addiction*, 95(Suppl 1), S29-S34
- West R, Hajek P, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadows A. (2000). A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology*, 149, 198-202.
- Fagerstrom K. (2000). Nicotine-replacement therapies. In: Ferrence R, Slade J, Room R, Pope M (Eds). *Nicotine and Public Health*. Washington: American Public Health Association pp 199-207.
- Smith TA, House RF, Croghan IT, Gauvin TR, Colligan RC, Offord KP, Gomez-Dahl LC, Hurt FD. (1996) Nicotine patch therapy in adolescent smokers. *Pediatrics* 98: 659-667.
- Hurt RD, Croghan GA, Beede SD, Wolter TD, Croghan IT, Patten CA. (2000) Nicotine patch therapy in 101 adolescent smokers: efficacy, withdrawal symptom relief, and carbon monoxide and plasma cotinine levels. *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine*, 154, 31-7
- Benowitz N. (1991) Nicotine replacement therapy during pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 22, 3174-7. I
- Oncken CA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. (1996) Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 59: 654-61.
- Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS (1997) Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-foetal haemodynamics. *Obstetrics & Gynecology*, 90: 569-74.
- Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. (2000) Nicotine patches for pregnant smokers: a randomised controlled study. *Obstetrics & Gynaecology*, 96, 967-971
- Joseph AM, Norma SM, Ferry LH, Prochaska AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG (1996) The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking in patients with cardiac disease *The New England Journal of Medicine*, 335, 1792-98
- McRobbie H, Hajek P (2001). Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease. Guidelines for health professionals. *Addiction*, 96: 1547-1551.