

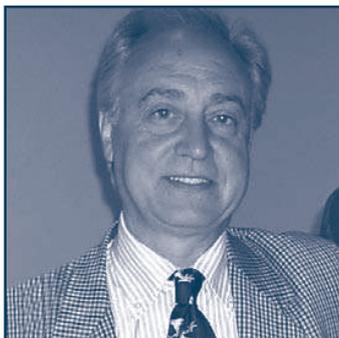
# Linee Guida e terapia farmacologica della disassuefazione

Vincenzo Zagà

(U.O. di Pneumotisiologia Territoriale, Dip. Medico-Area Cardio/Polmonare-AUSL di Bologna. Direttivo Nazionale SITAB).

## Introduzione

È col termine di "tabacco epidemic" che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica l'ecatombe di vite umane causata dal fumo di tabacco. 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. Il tabagismo è una patologia da dipendenza ad alto rischio in quanto capace di generare, con un effetto domino, altre patologie a carico di vari organi ed apparati. La dipendenza tabagica è ormai riconosciuta come una patologia, precisamente come un disturbo del comportamento, sia nella "Classificazione Internazionale delle Malattie" (ICD-10 dell'OMS)<sup>1</sup> sia nel "Manuale di Diagnostica Statistica" (DSM-IV) dell'American Psychiatry Association (APA)<sup>2</sup>. Il tabagismo soddisfa infatti tutti i criteri clinici e psicobiologici per definire uno stato di dipendenza, analogamente agli altri tipi di tossicodipendenze. Oltre a produrre malattia e morte prematura, l'uso del tabacco comporta un costo economico notevolissimo per le economie nazionali. Ma purtroppo il tabagismo è un problema complesso a causa dei molteplici fattori in campo. Occorrono pertanto strategie di controllo del tabacco che per essere efficaci devono essere effettuate a più livelli ed agire in maniera sinergica e convergente. L'esperienza, confortata da vari studi scientifici, ha dimostrato come molte iniziative siano cost-effective e cost-effectiveness nel controllo del tabacco: il divieto di pubblicità diretta e indiretta, l'aumento del prezzo dei prodotti da fumo, il divieto



di fumo nei luoghi pubblici e nei luoghi di lavoro, una chiara informazione, l'educazione sanitaria dei giovani e la terapia del tabagismo messa in atto da personale sanitario formato sulla base delle raccomandazioni basate sull'evidenza delle linee guida nazionali e internazionali. Dalla tabella si può capire l'ottimo rapporto costo-efficacia della smoking cessation, dall'intervento più breve a quello più intensivo (80-16 pazienti da trattare), per prevenire una morte prematura nei confronti di terapie con statine (107 pazienti da trattare), con antipertensivo (700 pazienti da trattare) o dello screening per il cancro della cervice (1.140 pazienti da trattare).

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". 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 (individuale, di gruppo o integrata) in questo campo, entrate nelle linee guida nazionali e internazionali. In particolare le raccomandazioni statunitensi (Tobacco Use and Dependence Guideline<sup>3</sup>), pubblicate ai primi di maggio 2008, sono il risultato di una rassegna sistematica e meta-analisi di 11 specifici argomenti topici identificati dal Panel che ha coinvolto: 37 specialisti, 8 Organizzazioni Federali Governative e Organizzazioni no-profit USA (AHRQ, NCI, CDC, etc), 2.700 articoli scelti fra più di 8.700 della letteratura di base. Obiettivo principale di queste raccomandazioni è quello che i medici raccomandino fortemente l'uso di trattamenti farmacologici e di counselling efficaci nel trattamento della dipendenza da tabacco a tutti quei pazienti che usano tabacco

di fumo nei luoghi pubblici e nei luoghi di lavoro, una chiara informazione, l'educazione sanitaria dei giovani e la terapia del tabagismo messa in atto da personale sanitario formato sulla base delle raccomandazioni basate sull'evidenza delle linee guida nazionali e internazionali. Dalla tabella si può capire l'ottimo rapporto costo-efficacia della smoking cessation, dall'intervento più breve a quello più intensivo (80-16 pazienti da trattare), per prevenire una morte prematura nei confronti di terapie con statine (107 pazienti da trattare), con antipertensivo (700 pazienti da trattare) o dello screening per il cancro della cervice (1.140 pazienti da trattare).

## Le 10 raccomandazioni chiave delle linee guida USA

Obiettivo principale di queste raccomandazioni 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 usano tabacco. Questi i dieci punti chiave indicati dalle recenti linee guida statunitensi (7 maggio 2008) e italiane (30 maggio 2008):

1. La dipendenza da tabacco è una malattia cronica che spesso richiede interventi ripetuti e multipli per smettere. Esistono trattamenti efficaci che possono significativamente

Cost-effective & cost-effectiveness of smoking cessation		
NHS/UK: stop smoking services - Service and monitoring guidance 2007/08		
recommended medicines for smoking cessation are extremely cost-effective and that cost-effectiveness studies are published through the NICE website. The numbers needed to treat (NNTs) in order to achieve a long-term quitter compare very favourably with other interventions that are routinely delivered in primary care. Evidence-based stop smoking interventions represent excellent value for money, as indicated in the following table.		
Intervention	Outcome	NNT
Statins	Prevent one death over five years	107 <sup>1</sup>
Antihypertensive therapy	Prevent one stroke, myocardial infarction, death over one year	700 <sup>2</sup>
Cervical cancer screening	Prevent one death over 10 years	1,140 <sup>3</sup>
GP brief advice to stop smoking (< five minutes)	Prevent one premature death*	80 <sup>4</sup>
Add pharmacological support	Prevent one premature death*	38-56 <sup>5</sup>
Add behavioural support	Prevent one premature death*	16-40 <sup>6</sup>

\* Over half of all continuing smokers will die prematurely from a smoking-related disease. For every two long-term quitters, one premature death is avoided (Doll and Peto).  
 1. Bandyopadhyay; 2. Gates, *Amer Fam Phys* 2001; 3. West 2005; 4. Bandoier 2006; 5. Cochrane 2007; 6. Amosson, *Ann Intern Med* 2006.

Fonte: [http://www.dh.gov.uk/nhs/ PublicationsandStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_079644](http://www.dh.gov.uk/nhs/ PublicationsandStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079644)

- aumentare le percentuali di astinenza a lungo termine.
2. È essenziale che i medici identifichino e documentino lo status tabagico di ogni paziente visto nel corso della loro attività di assistenza sanitaria. (Strength of Evidence = C).
  3. I trattamenti per la dipendenza da tabacco sono efficaci in una vasta gamma di popolazione. I medici dovrebbero incoraggiare ogni paziente disposto a fare un tentativo di smettere di utilizzare i trattamenti di counseling e farmacologici raccomandati in queste Linee Guida di indirizzo. (Strength of Evidence = A).
  4. Il trattamento breve della dipendenza da tabacco è efficace. I medici dovrebbero offrire ad ogni paziente che utilizza tabacco almeno i trattamenti brevi che si sono dimostrati essere efficaci come riportato in queste Linee Guida di indirizzo. (Strength of Evidence = A).
  5. Il counseling individuale, di gruppo e telefonico sono efficaci, e la loro efficacia aumenta con l'intensità del trattamento. Due componenti del counseling sono particolarmente efficaci, e che i medici dovrebbero usare quando si trovano dinanzi a pazienti che vogliono fare un tentativo per smettere di fumare: a) practical counseling (problem solving/formazione professionale); b) sostegno sociale fornito come parte del trattamento. (Strength of Evidence = A).
  6. Numerosi farmaci efficaci sono disponibili per la terapia della dipendenza da tabacco, e i medici dovrebbero incoraggiare l'uso a tutti i pazienti che tentano di smettere di fumare, tranne quando controindicata per ragioni mediche o per specifiche popolazioni a rischio, vale a dire, donne incinte, infartuati, psichiatrici, utilizzatori di tabacco non da fumo, fumatori leggeri e adolescenti, per le quali la gestione va affidata ad un Centro Antifumo. Abbiamo a disposizione sette farmaci di prima linea (5 nicotinici e 2 non-nicotinici) affidabili e capaci di aumentare a lungo termine i tassi di astinenza da fumo di tabacco (Strength of Evidence = A): a) nicotina cerotto, compresse, nicotina gomma, inalatore di nicotina e nicotina spray nasale (quest'ultimo non ancora presente in Italia). b) Bupropione SR. c) Vareniclina.
  7. Counseling e farmaci sono efficaci quando utilizzati da soli per il trattamento di dipendenza da tabacco. Tuttavia la loro combinazione, è più efficace dell'utilizzo di un solo strumento (counseling o farmaci). Pertanto, i medici dovrebbero incoraggiare tutti gli individui che fanno un tentativo di smettere di utilizzare sia il counseling che i medicinali. (Strength of Evidence = A).
  8. Il counseling telefonico per smettere è efficace con diverse categorie di fumatori. Pertanto, sia i medici che le strutture di assistenza sanitaria dovrebbero favorire, promuovere e garantire l'accesso dei pazienti alle quitlines. (Strength of Evidence = A).
  9. Se un fumatore non è ancora disponibile a fare un tentativo per smettere, i medici dovrebbero utilizzare i trattamenti motivazionali che, come evidenziato in queste Linee Guida, sono efficaci per incrementare le chance di un futuro tentativo di smettere. (Strength of Evidence = B).

10. Entrambi i trattamenti della dipendenza da tabacco sono clinicamente efficaci, singolarmente e in associazione, con un alto rapporto costo/efficacia nei confronti di interventi clinici per altre patologie (per esempio terapie anticolesterolo con statine, antipertensive o programmi di screening per il cancro della cervice). Pertanto il servizio sanitario pubblico dovrebbe fornire la copertura economica per questi trattamenti (counseling e farmaci) che aumentano in maniera significativa i tassi di disassuefazione. (Strength of Evidence = A).

Nelle Linee Guida italiane è stato inserito l'aggiornamento della carte del rischio di BPCO ([www.iss.it/osfad](http://www.iss.it/osfad)) e cardiovascolare ([www.cuore.it](http://www.cuore.it)). Quest'ultime servono a stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio, ictus) nei dieci anni successivi, conoscendo il valore dei sei fattori di rischio (sesso, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia). Le carte del rischio respiratorio, assoluto o relativo, si propongono come uno strumento di educazione sanitaria ed hanno lo scopo di fornire al medico e al cittadino una stima quantitativa sia del rischio di sviluppare determinate patologie respiratorie in presenza di date condizioni, sia dei benefici derivanti da variazioni di una o più componenti delle stesse. Le Carte del rischio assoluto servono a calcolare, prendendo in considerazione l'uso del fumo di tabacco, la probabilità del soggetto di ammalarsi di BPCO nei 10 anni successivi all'età che ha al momento della consultazione. Il rischio è stato calcolato per i non fumatori, gli ex-fumatori e i fumatori, sia nella popolazione maschile che femminile senza nessuna esposizione aggiuntiva e/o con l'esposizione lavorativa a sostanze nocive quali polveri, fumi, sostanze chimiche e con l'esposizione a inquinamento ambientale. Le Linee Guida italiane possono essere richieste telefonando al Telefono Verde contro il Fumo (800554088) oppure si possono consultare sul sito dell'OSSFAD<sup>4</sup> e stampare. Dagli ultimi aggiornamenti delle Linee Guida pertanto si evince che pur concordando che non esiste ancora il gold standard della disassuefazione dal fumo di tabacco, pur 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 sostituti nicotinici (NRT), il Bupropione e la Vareniclina sono supporti terapeutici efficaci che consentono di avere una marcia in più nel difficile campo della disassuefazione, specie quando combinate fra loro (terapia farmacologia).

### Terapia non farmacologia

Il counselling, in tutte le sue forme (individuale, di gruppo, telefonico, breve, intensivo) 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 ed 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<sup>3,5</sup> 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<sup>6</sup>. L'applicazione invece di un approccio sistematico e semplice per identificare e consigliare 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 dei Centri Antifumo. La tecnica dell'intervento clinico minimo, raccomandato dalle principali linee guida prodotte da organismi nazionali di diversi paesi europei ed extraeuropei, è noto con la sigla delle "5 A: Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange" o ABC delle linee guida Neozelandesi<sup>7</sup>. Queste linee guida sono state strutturate attorno ad 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.

### Terapia farmacologia

Il fumo di tabacco determina uno stato di dipendenza, di tipo psicologica e farmacologica<sup>2</sup>, 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. Tale dipendenza chimica può essere misurata tramite il test di valutazione della dipendenza nicotinic (Test di Fagerström).

Abbiamo a disposizione 3 farmaci di prima linea (NRT con 5 formulazioni e 2 non-nicotinici) affidabili e capaci di aumentare a lungo termine i tassi di astinenza da fumo di tabacco:

- NRT (Nicotina gomma, Inalatore di nicotina, Nicotina cpr, Nicotina cerotti e Nicotina spray nasale, quest'ultimo non in commercio in Italia).
- Bupropione SR
- Vareniclina

### 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, ir-

### Modalità uso NRT

- **Gomme:**
  - 1 gomma/h, media 10-15 gomme/die.
  - Media usata 5-6 gomme/die.
  - Gusto sgradevole = bassa compliance,
  - Masticazione lenta - No protesi dentarie - No gastropatie - Associazione possibile con altri NRT...
- **Inalatori:**
  - Contenuto nicotina mentolata 10 mg; in tot. vengono inalati 4 mg di nicotina di cui 2 mg sono assorbiti
  - Picchi in 15 min. assorbita prev. x bocca (<5% dal polmone).
  - Media 6-12 cart/die, inalazione 20-30 min.; 80 puffs = 1 sigaretta
  - Associazione con altri NRT ...
- **Cerotti:**
  - Facilità uso, forti dipendenti, durata 16 o 24h
  - 5-10-15mg, 7-14-21mg, 15-30mg
  - Terapia a scalare - No patologie cutanee - No allergia al collante
  - Associazione con altri NRT...
- **Cpr:** 8-12 cpr/die - sciogliere lentamente - associazione con altri NRT ...

ritabilità, 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 possono essere associate fra di loro. Ciascuna modalità di somministrazione differisce per la cinetica, per il tempo di raggiungimento del picco ematico e per efficacia.

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse meta-analisi che valutano l'efficacia della terapia sostitutiva con **nicotina** (cerotti, chewing-gum, compresse, inalatore o spray nasale)<sup>8,9</sup>. Il cerotto alla nicotina fornisce il tasso di interruzione di 2 o 3 volte maggiore rispetto al placebo<sup>10</sup>. 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<sup>11</sup> e Kozak<sup>12</sup> 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<sup>8</sup> e il test di Fagerström dovrebbe guidare, in base al grado di dipendenza nicotinic, il dosaggio nicotinic transdermico iniziale. Kozak<sup>12</sup> 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 ad un massimo di 12 durante tutta la giornata. È necessario insegnare ai pazienti la corretta assunzione della gomma; infatti, 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 BPCO, di inalare molto lentamente dal bocchino per evitare tosse, utilizzando, nelle fasi iniziali della disassuefazione, da un minimo di 4 ad 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 effettuare 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.<sup>13</sup>

### **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 turbe 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, la dopamina e la noradrenalina, combatte i sintomi di astinenza dalla nicotina. Nei controlli ad 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<sup>14</sup> dell'Università del Wisconsin 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 gg. per passare a 150 BID contemporaneamente allo stop totale del fumo.

Controindicazioni/precauzioni: storia di convulsioni; storia di disordini alimentari (bulimia e anoressia). Effetti collaterali possibili: crisi convulsive, insonnia, secchezza delle fauci.

### **Vareniclina**

Varenicline è il primo di una nuova classe di farmaci per smettere di fumare, gli agonisti parziali dei recettori nicotinici alfa<sub>4</sub>-beta<sub>2</sub>. La Vareniclina (VAR) è una molecola scoperta e sviluppata dalla Pfizer Inc., approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2006 ed 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 gg. prima della sospensione totale del fumo di tabacco e deve durare almeno 12 settimane. La VAR si lega ai recettori alfa<sub>4</sub>beta<sub>2</sub> nicotinici neuronali dell'acetilcolina con elevata affinità e selettività. Presenta un duplice meccanismo d'azione: 1) EFFETTO AGONISTA (parziale) con stimolazione dei recettori nicotinici in misura significativamente inferiore alla nicotina. 2) EFFETTO ANTAGONISTA con blocco della capacità della nicotina di attivare i recettori alfa<sub>4</sub>beta<sub>2</sub> e quindi di stimolare il sistema dopaminergico mesolimbico soprattutto nel nucleus accumbens. La VAR si somministra per via orale ed 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 (Cmax) 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. Controindicata in soggetti con insufficienza renale moderata e grave (clearance della creatinina <50 ml/min). I trials clinici sino ad ora condotti hanno dato risultati incoraggianti, come anche l'esperienza clinica, sull'efficacia di questo nuovo farmaco. La Vareniclina è risultata più efficace del placebo, degli NRT a 6 mesi e del Bupropione SR. In più la Vareniclina riduce il craving e la sindrome d'astinenza.<sup>15</sup>

Di certo, come ha scritto Klesges<sup>14</sup> in un recente editoriale su JAMA, la Vareniclina non è la panacea per smettere di fumare ma sicuramente un'arma efficace da sfruttare nella terapia del tabagismo.<sup>15</sup>

### Conclusione

Smettere di fumare oggi è sicuramente più agevole sfruttando i farmaci di prima linea (NRT, Bupropione e Vareniclina) a disposizione del tabaccologo. Questi dovrebbero essere proposti a tutti i fumatori che chiedono aiuto per smettere. Se questi farmaci poi vengono associati a counseling più o meno intensivo amplificano la loro efficacia. 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). ■

### Bibliografia

1. World Health Organization. International Classification of Disease, 10th Edn. Geneva, World Health Organization, 1992.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edn. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
3. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
4. OSSFAD: <http://www.iss.it/ofad/index.php?lang=1>
5. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4:CD000165
6. Center for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults - United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54(44):1121-1124.
7. McRobbie H, Bullen C, Glover M, Whittaker R, Wallace-Bell M, Fraser N. New Zealand smoking cessation guidelines. N Z Med J 2008 121(1276):57-70.
8. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, et al: The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *Jama* 1994; 271:1940-1947.
9. Sylagy C, Mant D, Fowler G, et al: Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-142.
10. 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.
11. Fiore MC, Shi FY, Jorenby DE: Fumo e interruzione del fumo. *Mosby Year book Pneumologia* 1996. Doyma Italia srl. Milano 1997; vol. 1:67-73.
12. Kozak JT, Fagerstrom KO, Sawe U: High-dose treatment with the nicotine patch. *Intern J Smoking Cessation* 1995; 4 (2): 26-28.
13. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tobacco Control* 2006;15: 280-285).
14. Jorenby DE et al: A controlled trial of sustained-release Bupropion, a nicotine patch of both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:685-91.
15. Fagerström K, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Apr ;4 (2):353-63.
16. Klesges RC et al. Varenicline for smoking cessation. Definite promise, but no panacea. *JAMA*, Jul 5, 2006; 296: 94-95.



Da sn a dx: A. Sena, A. Sanduzzi, M. Del Donno, M. Polverino.