

Piante officinali di supporto alla terapia del tabagismo

Medicinal plants as a support in smoking cessation

Filippo Maggi, Gianluca Moriconi, Carlo Polidori

Riassunto

È stata condotta un'indagine nella letteratura scientifica, basata sulla consultazione di articoli etnobotanici, farmacologici, medici e di prodotti fitoterapici, che ha portato all'individuazione di piante officinali e sostanze prodotte dal loro metabolismo secondario che possono in qualche modo essere di supporto nella disassuefazione dal fumo di tabacco.

Vengono descritte alcune piante contenenti principi attivi che possono esercitare un'azione agonista/antagonista sui recettori nicotinici, interferire sul metabolismo della nicotina, oppure attenuare i sintomi d'astinenza da nicotina.

Esistono inoltre piante dotate di proprietà (es. antiossidante, ansiolitica, balsamica, epatoprotettrice, antimutagena, adattogena ecc.) in grado di fornire un supporto durante il periodo della disintossicazione dal fumo di tabacco.

Al fine di aumentare la conoscenza dei meno esperti e fornire spunti per eventuali approfondimenti, di seguito viene riportata una sintetica trattazione delle specie e dei metaboliti secondari da esse prodotti, per cui si sono rilevate evidenze sperimentali a suffragio di un loro possibile impiego di supporto nelle terapie di cessazione dal fumo di tabacco. È da sottolineare comunque che per alcune di esse, l'efficacia in vitro o in modelli sperimentali animali, non è stata confermata da studi clinici condotti sull'uomo.

Parole chiave: *tabacco, fumo, nicotina, piante medicinali, nAChR, attivazione dopaminica, metabolismo nicotino.*

INTRODUZIONE

Come è ben noto nel tabacco esistono circa 4000 costituenti chimici alcuni dei quali sono dotati di effetti psicofarmacologici che determinano la dipendenza nell'uomo.

La nicotina è il maggior responsabile finora conosciuto degli effetti psicotropici, tali da rendere difficile la cessazione dall'uso del tabacco; essa provoca dipendenza attivando la via do-

paminergica mesolimbica coinvolta nei meccanismi di gratificazione.¹ I sintomi psicologici da sospensione scompaiono quando avviene una nuova somministrazione di nicotina, ma allo stesso tempo questa procedura produce un fenomeno di rinforzo, ovvero la stimolazione ad una nuova assunzione onde evitare la comparsa dei sintomi da astinenza. Diversi trials clinici, hanno dimostrato che, sia la sostituzione che il blocco degli effetti della nicotina sono entrambi

efficaci, aumentando significativamente la percentuale di cessazione dal fumo di tabacco.²

È su questa evidenza che si basa la farmacoterapia della dipendenza da tabacco, ovvero il tentativo di rimpiazzare o di bloccare gli effetti della nicotina a livello del sistema nervoso centrale.

Si sono in tal modo individuate alcune piante contenenti principi attivi che possono esercitare un'azione agonista/antagonista sui recettori nicotinici³⁻⁴,

Summary

The focus of this review are medicinal plants and their secondary metabolites that might act either by mimicking nicotine effects or inhibiting them in such a way to stop tobacco smoking.

Here we describe several plants that contain active ingredients that may act as nicotine receptor agonist or antagonist and that interfere with its metabolism or block the tobacco withdrawal syndrome symptoms.

Other plants are also used to help to decrease the time of smoking tobacco such as those with antioxidant, anxiolytic, balsamic, hepatoprotection or antimutagen properties.

In order to increase the knowledge on this issue and to help the reader to deepen his interest in the anti-tobacco smoking plants we included a brief report on medicinal plant species and their secondary metabolites, based on the current experimental evidences of their efficacy in the therapy to stop tobacco smoking. Even though some of them have been demonstrated efficacious in the cessation of tobacco smoking in animals models, no evidence of their efficacy has yet been demonstrated in human beings.

Keywords: *tobacco, smoking, nicotine, medicinal plants, nAChR, dopamine activation, nicotine metabolism.*

Filippo Maggi, Gianluca Moriconi
Department of Environmental Sciences,
Sect. of Botany and Ecology, Faculty of Pharmacy,
University of Camerino, Camerino, Italy

Carlo Polidori
Department of Experimental Medicine
and Public Health, Faculty of Pharmacy,
University of Camerino, Camerino, Italy

interferire sul metabolismo della nicotina^{5,6}, oppure attenuare i sintomi d'astinenza da nicotina.^{7,8}

Non dimentichiamoci però che esistono piante dotate di proprietà (es. antiossidante, ansiolitica, balsamica, epatoprotettrice, antimutagena, adattogena ecc.) in grado di fornire un supporto durante il periodo della disintossicazione dal fumo di tabacco.

Al fine di aumentare la conoscenza dei meno esperti e fornire spunti per eventuali approfondimenti, di seguito viene riportata una sintetica trattazione delle specie e dei metaboliti secondari da esse prodotti, per cui si sono rilevate evidenze sperimentali a suffragio di un loro possibile impiego di supporto nelle terapie di cessazione dal fumo di tabacco.



Lobelia inflata

Lobelia inflata L. (Fam. Lobeliaceae), *Lobelia*, è una pianta erbacea diffusa nel Nord America dove veniva utilizzata dagli Indiani (tribù dei "Penobscot") come sostituto del tabacco, di qui il nome volgare di "Tabacco indiano". Le parti aeree contengono alcaloidi piperidinici, il principale dei quali è la lobelina, la quale è contenuta in molti prodotti atabagici presenti sul mercato come sostituto della nicotina, in quanto sembra che evochi gli stessi effetti gratificanti senza dare il fenomeno della tolleranza, contrastando così la sindrome d'astinenza. Sebbene trials clinici non abbiano suffragato la piena efficacia della *Lobelia* nella cessazione dal tabagismo,⁹ in una recente sperimentazione farmacologia effettuata sui ratti si è visto che la lobelina inibisce il binding della nicotina sui recettori nicotinici (nAChR) presenti sulle membrane del cervello e il rilascio di dopamina, agendo come antagonista sui nAChR.³



Laburnum anagyroides

Laburnum anagyroides Med. (Fam. Leguminosae Papilionaceae; Sin. *Cytisus laburnum* L.), Maggiociondolo, alberello dalle appariscenti infiorescenze gialle pendule che appaiono nel mese di maggio. Contiene un alcaloide chinolizidinico assai tossico, la citsina. Da diverso tempo tale alcaloide è presente in commercio in Bulgaria, dove entra nella composizione di prodotti usati per smettere di fumare, sebbene non abbia ancora trovato applicazioni terapeutiche nel resto d'Europa, probabilmente a causa della piccola finestra terapeutica e della bassa biodisponibilità della molecola.¹⁰ Il motivo del suo impiego sta nella sua parziale attività agonista sui nAChR, in quanto sembra in grado di inibire il rilascio del neurotrasmettitore acetilcolina tramite un meccanismo competitivo.¹¹ Questa attività ha spinto dei ricercatori del gruppo Pfizer a sperimentare in un trial clinico un suo derivato, la vareniclina, che si è dimostrato molto efficace nel trattamento della dipendenza da tabacco. Tali studi, giunti alla fase III della sperimentazione, hanno dimostrato la capacità della vareniclina di attenuare la risposta del centro dopaminergico in seguito all'assunzione di nicotina e contemporaneamente di fornire sollievo ai sintomi di astinenza che accompagnano i tentativi di smettere di fumare.⁴ Tale farmaco dovrebbe essere messo in commercio a partire dal 2007.



Melilotus officinalis
(Cumarine)

Le **cumarine**, sono metaboliti secondari largamente distribuiti nelle famiglie delle Ombrellifere, Leguminose, Rutacee e Graminacee. Ne sono molto ricchi le sommità fiorite del meliloto (*Melilotus officinalis*, Fam. Leguminosae). Di recente è stato verificato che alcune cumarine sono in grado di inibire il citocromo che metabolizza la nicotina nel fegato (chiamato CYP2A6), e che quindi svolge un ruolo fondamentale nella dipendenza da fumo, in quanto regola direttamente i livelli e la concentrazione di nicotina nel torrente circolatorio.⁶ In effetti meno nicotina è metabolizzata, più rimane nel sangue, diminuendo perciò il "craving", cioè il desiderio di assumerne ancora. A suffragio di tale studio esistono anche dati convergenti, su base genetica, riguardo a popolazioni geneticamente deficienti in CYP2A6 (come ad esempio in Giappone); si è visto infatti che queste fumano meno sigarette e riescono a smettere con relativa facilità rispetto alle popolazioni normali. Queste evidenze pongono le basi per un futuro interesse su quelle che possono essere le fonti da cui ricavare cumarine e derivati.

Angelica gigas Nakai (Fam. Apiaceae), diffusa in Cina e Giappone, contiene un olio essenziale la cui inalazione, da parte di ratti preventivamente trattati con nicotina, riduce in maniera significativa il rilascio di dopamina dal Nucleus Ac-

*Angelica gigas*

cumbens e l'attività locomotoria indotta da nicotina.¹²

*Syzygium aromaticum*

Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry (Fam. Myrtaceae), detto anche Garofano di Zanzibar, è un albero tropicale sempreverde di cui si impiegano i bocci fiorali simili a chiodi (da qui il nome di "chiodi di garofano") che sono impiegati negli USA nella fabbricazioni di sigarette alternative, le quali hanno mostrato essere meno nocive di quelle normali.¹³ Essi sono stati anche oggetto recentemente di alcuni trials clinici, dove si è visto che la somministrazione di un mix di erbe contenente chiodi di garofano ad un gruppo di fumatori, accelera la conversione della nicotina in cotinina, un suo metabolita. Il gruppo di persone che ha assunto il mix di erbe ha mostrato una riduzione dei sintomi di astinenza dal fumo, in confronto al gruppo di controllo, di cui il 38% è riuscito a smettere di fumare.¹⁴

*Hypericum perforatum*

Hypericum perforatum L. (Fam. Guttiferae), Iperico o Erba di San Giovanni per via della fioritura che ricade nel periodo in cui si festeggia San Giovanni Battista (24 giugno). È presente in molti prodotti atabacigi per la sua azione antidepressiva, la cui efficacia è stata dimostrata in uno studio farmacologico condotto sui ratti dove si è visto che la somministrazione orale di un estratto di iperico, denominato PH-50, particolarmente ricco in flavonoidi, ha ridotto in maniera significativa e dose dipendente i sintomi d'astinenza da nicotina.⁸ I principi attivi dell'Iperico agiscono infatti sui neurotrasmettitori, in particolare sulla serotonina, noradrenalina e dopamina. L'effetto farmacologico è molto simile al bupropione, il farmaco sintetico antidepressivo abitualmente utilizzato per favorire la disassuefazione dal fumo.

*Panax ginseng*

Panax ginseng C.A.Mey. (Fam. Araliaceae), Ginseng asiatico, la pianta in as-

soluto più importante nella medicina orientale, il cui nome allude alla forma antropomorfa evocata dalla radice. È presente in diversi prodotti indicati per la disassuefazione dal fumo di sigaretta in quanto esplica un'azione antidepressiva e riduce sintomi come il nervosismo, propri delle crisi d'astinenza da nicotina. In esperimenti condotti su ratti con spiccate manifestazioni di iperattività indotte da somministrazioni ripetute di nicotina, è stato visto che la somministrazione di saponine di ginseng inibisce l'iperattività nicotino-indotta attraverso l'inibizione dell'attivazione dopaminergica.¹⁵

*Passiflora incarnata*

Passiflora incarnata L. (Fam. Passifloraceae), Passiflora o Fiore della Passione a causa del significato religioso attribuito in passato agli elementi del perianzio. Studi farmacologici effettuati su ratti hanno dimostrato le proprietà sedative ed ansiolitiche della pianta nell'attenuare i sintomi d'astinenza da nicotina: ad un gruppo di ratti è stata somministrata per un periodo di 7 giorni nicotina, mentre ad un secondo gruppo nicotina in combinazione con benzoflavone, un flavonoide isolato dall'estratto metanolico della pianta. Alla fine del trattamento a tutti i ratti è stato somministrato naloxone in modo da provocare i sintomi da astinenza. I ratti a cui era stato somministrato benzoflavone contemporaneamente a nicotina, hanno manifestato in maniera significativa una riduzione dei sintomi di astinenza rispetto al gruppo trattato con solo nicotina. Questi studi hanno quindi confermato che il benzoflavone può essere di aiuto nel trattamento della dipendenza da nicotina.²



Avena sativa L. (Fam. Poaceae), Avena o Biada, pianta annuale impiegata nella medicina orientale in alcuni prodotti per smettere di fumare. Negli anni '70 sono state condotte diverse sperimentazioni cliniche sull'avena come supporto nella cessazione da fumo alcune delle quali hanno dimostrato come la somministrazione di estratti di avena, possa aiutare alcuni gruppi di fumatori nella cessazio-

ne al fumo.¹⁶ Di recente è stato dimostrato che l'estratto dei semi di avena inibisce in vitro la citotossicità indotta da nicotina su fibroblasti polmonari umani.¹⁷ Per tale motivo potrebbe risultare utile nel combattere alcuni danni provocati dalla nicotina.



Nasturtium officinale R. Br. (Fam. Brassicaceae), Crescione d'acqua, specie cosmopolita che ama vegetare nei fossi e ruscelli. Attualmente è impiegato in alcuni prodotti per smettere di fumare in quanto è stato visto che il consumo di crescione altera il metabolismo della nicotina, tramite un aumento significativo della glucuronidazione della cotinina e trans-3'-idrossicotinina.⁵ Tuttavia an-

cora non è chiaro quale sia il principio attivo responsabile di tale azione.

CONCLUSIONI

Sebbene queste piante possiedano principi attivi in grado di dare un supporto durante la disassuefazione dal fumo di tabacco, tuttavia, per alcune di esse, l'efficacia in vitro o in modelli sperimentali animali non è stata confermata da studi clinici condotti sull'uomo.

Non dimentichiamoci che eventuali impieghi delle piante in questione, se assunte insieme a farmaci tradizionali, devono essere praticati con molta prudenza in quanto non sempre si conoscono le interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche che si potrebbero verificare tra il principio attivo di sintesi che viene utilizzato nelle terapie farmacologiche "classiche" e il fitocomplesso.¹⁸

Sia la mancanza di una chiara regolamentazione dei prodotti fitoterapici, che la complessità delle azioni svolte, spesso dovute proprio alla composizione totale dei costituenti chimici nella "droga" della pianta e non ad un solo componente attivo, impongono ulteriori accertamenti riguardo al ruolo che molte piante hanno in questo tipo di terapia. j

Bibliografia

- Macleod J.E., Potter A.S., Simoni M.K., Bucci D.J., 2006. Nicotine administration enhances conditioned inhibition in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 551(1-3): 76-79.
- Cummings K.M., Mahoney M., 2006. Current and emerging treatment approaches for tobacco dependence. *Curr. Oncol. Rep.* 8: 475-483.
- Miller D.K., Harrod S.B., Green T.A., Wong M.Y., Bardo M.T., Dwoskin L.P., 2003. Lobeline attenuates locomotor stimulation induced by repeated nicotine administration in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 74(2): 279-286.
- Coe J.W., Vetelino M.G., Bashore C.G., Wirtz M.C., Brooks P.R., Arnold E.P., Lebel L.A., Fox C.B., Sands S.B., Davis T.I., Schulz D.W., Rollema H., Tingley F.D., O'Neill B.T., 2005. In pursuit of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation: Carbon analogs of (-)-cytisine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 2974-2979.
- Hecht S.S., Carmella S.G., Murphy S.E., 1999. Effects of watercress consumption on urinary metabolites of nicotine in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 8(10): 907-913.
- Yano J.K., Hsu M.H., Griffin K.J., Stout C.D., Johnson E.F., 2005. Structures of human mitochondrial cytochrome P450 2A6 complexed with coumarin and methoxsalen. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 12(9): 822-823.
- Dhawan K., Kumar S., Sharma A., 2002. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linnaeus in mice. *Addict. Biol.* 7(4): 435-441.
- Catania M.A., Firenzuoli F., Crupi A., Mannucci C., Caputi A.P., Calapai G., 2003. Hypericum perforatum attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology* 169(2): 186-189.
- Glover E.D., Leischow S.J., Rennard S.I., Glover P.N., Daughton D., Quiring J.N., Howard Schneider F., Mione P.J., 1998. A Smoking Cessation Trial with Lobeline Sulfate: A Pilot Study. *American Journal of Health Behavior* 22(1): 62-74.
- Scharfenberg G., Benndorf S., Kempe G., 1971. Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking. *Dtsch Gesundheitsw.* 26(10): 463-465.
- Papke R.L., Heinemann S.F., 1994. Partial agonist properties of cytosine on neuronal nicotinic receptors containing the $\beta 2$ subunit. *Mol. Pharmacol.* 45: 142-149.
- Zhao R.J., Koo B.S., Kim G.W., Jang E.Y., Lee J.R., Kim M.R., Kim S.C., Kwon Y.K., Kim K.J., Huh T.L., Kim D.H., Shim I., Yang C.H., 2005. The essential oil from *Angelica gigas* NAKAI suppresses nicotine sensitization. *Biol. Pharm. Bull.* 28(12): 2323-2326.
- Malson J.L., Lee E.M., Murty R., Moolchan E.T., Pickworth W.B., 2003. Clove cigarette smoking: biochemical, physiological, and subjective effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 74(3): 739-745.
- Lee H.J., Lee J.H., 2005. Effects of medicinal herb tea on the smoking cessation and reducing smoking withdrawal symptoms. *Am. J. Chin. Med.* 33(1): 127-138.
- Kim K.S., Kim H.S., Oh K.W., 1999. Ginseng total saponin inhibits nicotine-induced hyperactivity and conditioned place preference in mice. *J. Ethnopharmacol.* 66(1): 83-90.
- Schmidt K., Geckeler K., 1976. Pharmacotherapy with *Avena sativa* - a double blind study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 14(3): 214-216.
- Jin J.S., Kim M.S., Yi J.M., Lee J.H., Lee J.H., Moon S.J., Jung K.P., Lee J.K., An N.H., Kim H.M., 2003. Inhibitory effect of Sejin-Eum I/II on nicotine- and cigarette extract-induced cytotoxicity in human lung fibroblast. *J. Ethnopharmacol.* 86(1): 15-20.
- Kolettis T.M., Oikonomou G., Novas I., Sideris D.A., 2005. Transient complete atrioventricular block associated with herb intake. *Euro-pace* 7(3): 225-226.