



# Interferenza vareniclina/amfetamina-destroamfetamina a rilascio immediato

Whitley HP, Moorman K. Interference with smoking-cessation effects of varenicline after administration of immediate-release amphetamine-dextroamphetamine. *Pharmacotherapy* 2007; 27(10):1440-5.

Ad un uomo di 18 anni affetto da "disturbo da deficit di attenzione ed iperattività" (ADHD) è stata prescritta vareniclina per la cessazione dal fumo. Egli ha smesso di fumare dopo una settimana di terapia ed è rimasto senza fumare per i successivi 17 giorni. Nel frattempo, per la sua malattia (ADHD), stava assumendo anche amfetamina-destroamfetamina (Adderall) nei giorni lavorativi. Poiché la scorta di amfetamina-destroamfetamina stava diminuendo, egli assunse solo metà della dose prescritta (30 mg ogni mattina) tra il quarto e il dodicesimo giorno dall'inizio della terapia con vareniclina. Il tredicesimo e il quattordicesimo giorno ridusse il dosaggio a 15 mg; la riserva di amfetamina-destroamfetamina finì il 15 giorno. Al ventitreesimo giorno di terapia con vareniclina, ricevette una nuova prescrizione di amfetamina-destroamfetamina e riassunse la sua posologia iniziale (30 mg due volte al giorno). Entro 48 ore ricominciò a fumare di nuovo. La risomministrazione di vareniclina mentre il paziente continuava ad assumere amfetamina-destroamfetamina non produsse alcun effetto. Questa osservazione può trovare una spiegazione considerando il meccanismo d'azione della nicotina, del farmaco vareniclina e delle amfetamine.

La nicotina, una volta inalata e raggiunto il cervello, agisce sui recettori colinergici nicotinici (nAChRs) localizzati nei neuroni dopaminergici del sistema

mesolimbico nell'area tegmentale ventrale. L'attivazione di tali recettori determina il rilascio di dopamina, mediatore associato con gli effetti di rinforzo e dipendenza non solo della nicotina ma anche di altri psicostimolanti come amfetamine e cocaina. Sebbene la nicotina possa interagire con numerosi sottotipi recettoriali colinergici, sembra che l'attivazione dei recettori mesolimbici contenenti le subunità  $\alpha 4$  e/o  $\beta 2$ , abbia un ruolo centrale nell'induzione della dipendenza (*Trends in Pharmacol Sciences* 2007; 28(7):316-325).

Vareniclina invece è un agonista parziale altamente selettivo per il recettore nicotinico  $\alpha 4\beta 2$  e determina quindi il rilascio di un livello minore di dopamina rispetto alla nicotina, suo agonista completo; in tal modo, nei pazienti che hanno appena smesso di fumare, attenua i sintomi della crisi di astinenza. Recenti ricerche hanno infine evidenziato come anche le amfetamine possano attivare i recettori colinergici nicotinici in oggetto, agendo in modo competitivo in presenza di vareniclina. L'amfetamina però è un agonista completo per tali recettori, mentre vareniclina, come abbiamo visto, un agonista parziale. Ne consegue che, innanzitutto, il lieve rilascio di dopamina prodotto dalla vareniclina risulterebbe insignificante rispetto a quello prodotto dalle amfetamine e che all'aumentare della dose di amfetamine, vareniclina viene allontanata dal recettore. La somministrazione di amfetamine du-

rante un tentativo di astinenza dal fumo determina in conclusione una ricaduta a causa della riattivazione dei circuiti del piacere. Un aspetto di riflessione merita l'effetto dose-dipendente delle amfetamine sull'azione di vareniclina. Il declino delle concentrazioni di amfetamine dovuto alla riduzione posologica graduale nel paziente, non sembra influire sull'azione del farmaco; la riassunzione, però, di 30 mg due volte al giorno dopo 15 giorni dalla cessazione dal fumo, si associa con la ricaduta terapeutica. Evidenze ormai non più recenti (*Clin Pharmacol Ther* 1981;30:497-505), hanno dimostrato che la somministrazione short-term di amfetamine può aumentare l'uso di sigarette e che tale relazione è dose-dipendente. Tutto ciò suggerisce la possibilità di una inibizione competitiva piuttosto che non-competitiva.

Fino ad oggi vareniclina sembrava non avere interazioni farmacologiche clinicamente significative: questa osservazione, insieme con la considerazione che altri farmaci che determinano l'aumento di dopamina nel SNC (bromocriptina, pramipexolo, metilfenidato e la stessa levodopa esogena) possono comportarsi analogamente all'amfetamina, dovrebbe essere ricordata quando si intraprende una terapia farmacologica con vareniclina. ■

**PierGiorgio Cuiuti, Massimo Baraldo**  
Ambulatorio Tabagismo, SOS Tossicologia, AOU "S. Maria della Misericordia", Udine. Dipartimento Scientifico SITAB -Ricerca



Shanghai, nov. 2007

## Cina: fumo responsabile di un ictus su sette

Il fumo di sigaretta è uno dei principali fattori di rischio di ictus in Cina, risultando responsabile di un caso su sette. Mentre le ricerche sulla popolazione occidentale ha dimostrato che il fumo di sigaretta è un forte ed indipendente fattore di rischio di ictus, tale correlazione non era stata finora ben studiata nelle popolazioni asiatiche, compresa la Cina, dove l'ictus è la seconda causa di morte. Il presente studio dimostra che prevenzione e cessazione del

fumo potrebbero costituire un importante approccio per la riduzione del carico sociale derivante dall'ictus. La Cina, oltre a essere la nazione più popolosa del mondo, è anche il principale produttore e consumatore mondiale di sigarette. (*Stroke online* 2008, pubblicato il 6/3)