

La Mirtazapina come possibile trattamento farmacologico nella disassuefazione da tabacco

Mirtazapine as a possible pharmacological treatment in smoking cessation

Tommaso Vannucchi

Riassunto

Introduzione. La sindrome d'astinenza da nicotina generalmente insorge dopo 24 ore dalla brusca cessazione. Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'efficacia della mirtazapina (MZ) (un antidepressivo specifico noradrenergico e serotoninergico) nella disassuefazione da nicotina.

Metodi. Tra gennaio 2003 a dicembre 2005 sono stati reclutati 46 soggetti, (30 maschi) di età compresa da 25 a 68 anni, fumatori (in media di 14 sigarette al giorno). Essi sono stati sottoposti al test di Fagerstrom e quindi suddivisi in due gruppi, di cui uno (gruppo A) trattato con MZ in compresse orosolubili e terapia sostitutiva con nicotina (NRT) nella formulazione cerotto 21 mg/24 h per 10 settimane; ed un altro (B) trattato solo con NRT per 10 settimane. Il craving è stato valutato con una scala Visuo-Analogica (VAS) alle settimane 2 e 10 di trattamento.

Risultati. Al termine dello studio 8 pazienti (34,7%) nel Gruppo A e 5 pazienti (21,7%) nel gruppo B avevano cessato completamente di fumare; una riduzione del numero di sigarette fino a <6/die è stata raggiunta in 9 (39,1%) soggetti nel Gruppo A ed 11 (47,8%) soggetti nel Gruppo B. I soggetti nel gruppo A presentavano una maggiore riduzione del craving sia alla settimana 2 (17% vs. 0%) che alla settimana 10 (69% vs. 54%) rispetto al gruppo B.

Conclusioni. L'uso della MZ, benché limitato dal numero di pazienti arruolati, ha dimostrato una certa utilità quando associato ad NRT nella disassuefazione da tabagismo influenzando positivamente sulla sintomatologia psichica astinenziale e sul craving.

Parole chiave: mirtazapina, nicotina, fumo, tabacco.

Abstract

Introduction. The craving syndrome due to nicotine dependence generally occurs 24 hours after the smoking cessation. The aim of this study was to evaluate the efficacy of Mirtazapine (MZ), a noradrenergic and serotonergic antidepressive agent, on nicotine disusefation.

Methods. Between January 2003 and December 2005 46 subjects (30 males), aged 25 to 68 years, smoking an average of 14 cigarettes per day, were included in the study. They underwent the Fagerstrom test and were then divided in two groups: Group A was treated with MZ (tablets per os) and substitutive therapy with nicotine (NRT) (plaster 21 mg/24 h) for 10 weeks; Group B was treated with NRT only for 10 weeks. Craving was evaluated with a Visuo-Analogic (VAS) scale at weeks 2 and 10 of treatment.

Results. At the end of the study 8 patients (34,7%) in Group A and 5 patients (21,7%) in group B completely stopped the smoking habit; a reduction of the number of cigarettes smoked per day to <6/die was reached in 9 (39,1%) subjects in Group A and 11 (47,8%) subjects in Group B. Subjects in Group A showed a more evident reduction of craving both at week 2 (17% vs. 0%) and at week 10 (69% vs. 54%) in comparison with those of Group B.

Conclusions. The use of MZ in this study, although limited by the number of patients enrolled, has demonstrated some impact, when associated with NRT, on smoking cessation, with a positive influence on the psychic withdrawal and craving symptoms

Keywords: : mirtazapine, nicotine, smoking, tobacco.

INTRODUZIONE

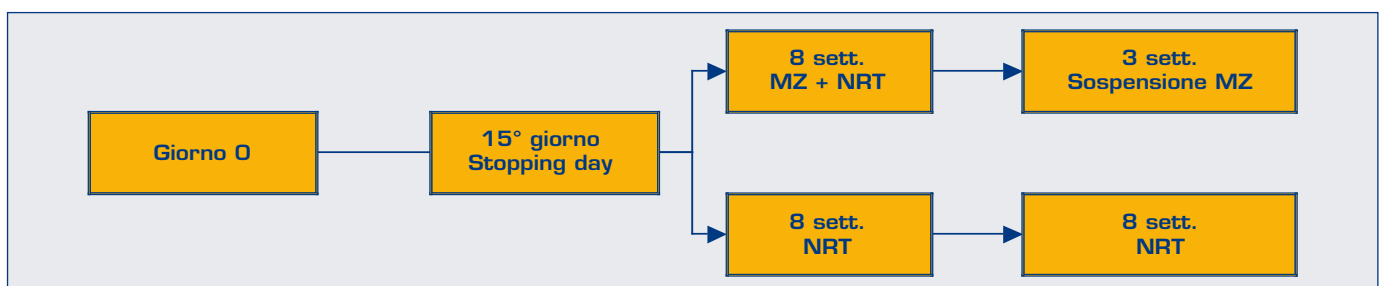
La sindrome d'astinenza da nicotina generalmente insorge dopo 24 ore dalla brusca cessazione o dalla riduzione della quantità di nicotina usata e si presenta con: depressione o disforia, insonnia, irritabilità, rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, irrequietezza, bradicardia ed aumento dell'appetito e del peso corporeo; i soggetti in astinenza possono provare senso di mala-

dattamento sociale e lavorativo. In Italia la terapia farmacologica per il tabagismo prevede l'uso di Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT) nelle varie forme (cerotti, gomme da masticare, inalatori, compresse sublinguali e pastiglie) e la forma orale del bupropione a lento rilascio; oltre al bupropione, nella disassuefazione da nicotina, buoni risultati sono stati ottenuti utilizzando altri farmaci antidepressivi di tipo tricyclico, quali la nortriptilina (1) e la doxe-

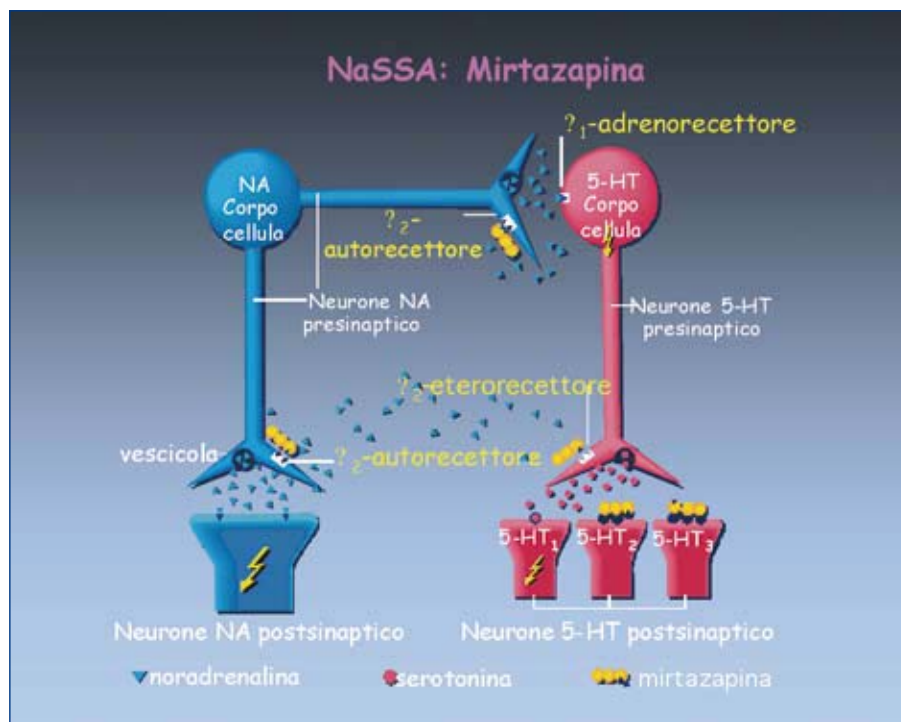
pina (2). Scopo di questo studio è stato di valutare la possibile utilità della mirtazapina, (MZ) un antidepressivo non tricyclico specifico sulla neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica (Nassa), del trattamento della dipendenza da nicotina.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato di tipo aperto, sono stati reclutati da gennaio 2003 a dicembre 2005, 46 soggetti, (30 maschi +16



Tommaso Vannucchi (tvannucchi@email.it)
Servizi Sanitari di Base AZ. USL 4 PRATO



Meccanismo di azione della mirtazapina.

femmine) di età compresa da 25 a 68 anni, fumatori (media: 14 sigarette al giorno) da 4 fino a più di 20 anni.

I pazienti sono stati sottoposti ad una prima visita medica in cui sono state escluse patologie di rilievo (esami ematochimici nella norma) ed esclusa un'eventuale gravidanza e rilevato l'assenza di eventuali disturbi di ASSE- I e di ASSE- II secondo il DSM-IV; la valutazione della dipendenza da nicotina è stata valutata mediante Test di Fagerstrom che doveva essere ≥ 5 . Sono stati

divisi i soggetti in 2 gruppi: **Gruppo A** (19 maschi + 4 femmine) e il **Gruppo B** (11 maschi + 12 femmine). 35 pazienti in precedenza avevano cercato di smettere di fumare una o più volte in modo spontaneo raggiungendo un'astinenza variabile da un giorno ad un max di 26 giorni.

Entrambi i gruppi sono stati trattati con terapia sostitutiva con nicotina (NRT) nella formulazione cerotto 21 mg/24 h; il Gruppo A oltre alla NRT è stato trattato con mirtazapina (MZ) somministrato in compresse orosolubili.



Popolazione dello studio.

Lo schema di trattamento è stato distinto fra i due Gruppi:

Gruppo A: 2 settimane di trattamento con MZ (dal giorno 1 al giorno 4:15 mg la sera, dal giorno 5 al giorno 14:30 mg la sera) e preparazione allo "stopping day", giorno 15: stopping day seguito da 8 settimane in cui MZ era associato a NRT seguite da 3 settimane di terapia solo con MZ in cui veniva effettuata la sospensione graduale dell'antidepressivo.

Gruppo B: 2 settimane di preparazione allo "stopping day", giorno 15 "stopping day" seguito da 8 settimane di trattamento con NRT che è stato interrotto alla fine della ottava settimana seguita da 3 settimane senza alcuna terapia farmacologica.

Entrambi i gruppi, ogni settimana, erano sottoposti a interventi di counseling, alla misurazione di CO (che doveva essere < 9 ppm), alla valutazione dei sintomi astinenziali ed alla valutazione del craving mediante una Scala Visivo Analogica (VAS) tarata con punteggio da 0-10.

Tutti i pazienti stati incoraggiati a ridurre il numero di sigarette giornaliero durante le prime due settimane precedenti lo "stopping day".

RISULTATI

Al termine dello studio nel Gruppo A 8 pz (34,7%) hanno cessato completamente di fumare mentre nel Gruppo B 5 pz (21,7%) hanno raggiunto tale scopo;

la riduzione del numero di sigarette < 6 al giorno è stato evidenziato in 11 (47,8%) soggetti appartenenti al Gruppo B rispetto a 9 (39,1%) pz del Gruppo A;

i soggetti che hanno continuato a fumare durante il trattamento un quantitativo giornaliero > 10 sigarette sono stati 4 (17,3%) nel Gruppo A e 6 (26%) nel Gruppo B.

Nel Gruppo A si è verificato un drop-out di 2 pz (8,6%) durante le prime due settimane di trattamento con MZ, prima dello stopping day, (1 pz ha interrotto al secondo ed 1 pz ha interrotto al giorno 5) per intolleranza agli effetti collaterali dell'antidepressivo in particolar modo è stata riferita un'eccessiva sedazione, sensazione di sbandamento e "sensazione di ubriachezza".

Alla valutazione settimanale del craving, per mezzo di una scala Visivo Analogica (VAS), alla settimana 1 e 2 il 17% dei pazienti del Gruppo A rispetto allo 0% del Gruppo B ha presentato una riduzione

≥ 3 punti, mentre durante il periodo in cui veniva somministrata la terapia sostitutiva il 69% del Gruppo A presentava una riduzione del craving ≥ 3 punti rispetto al 54% del Gruppo B alla settimana 7-8-9-10.

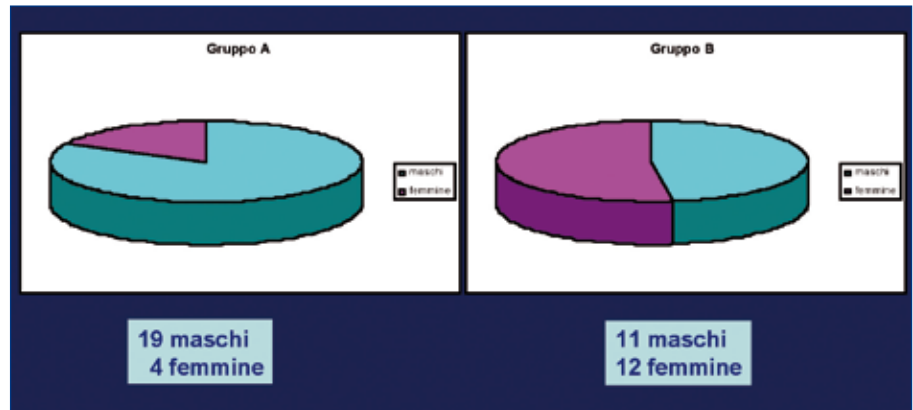
DISCUSSIONE

La farmacoterapia della dipendenza da nicotina prevede, al pari di altre dipendenze, trattamenti con farmaci sostitutivi: nicotina (somministrata sotto varie formulazioni: cerotti, gomme, inhaler, compresse sublinguali, pastiglie) e trattamenti con farmaci sintomatici: simpaticolitici, ansiolitici ed antidepressivi.

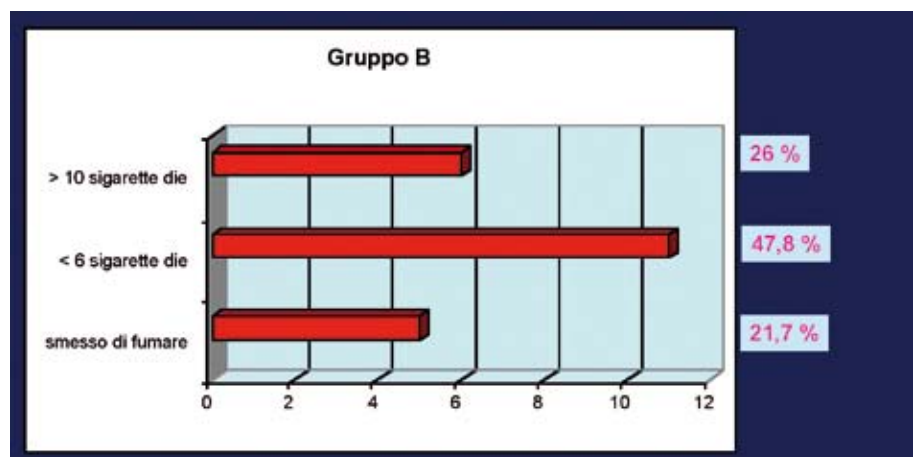
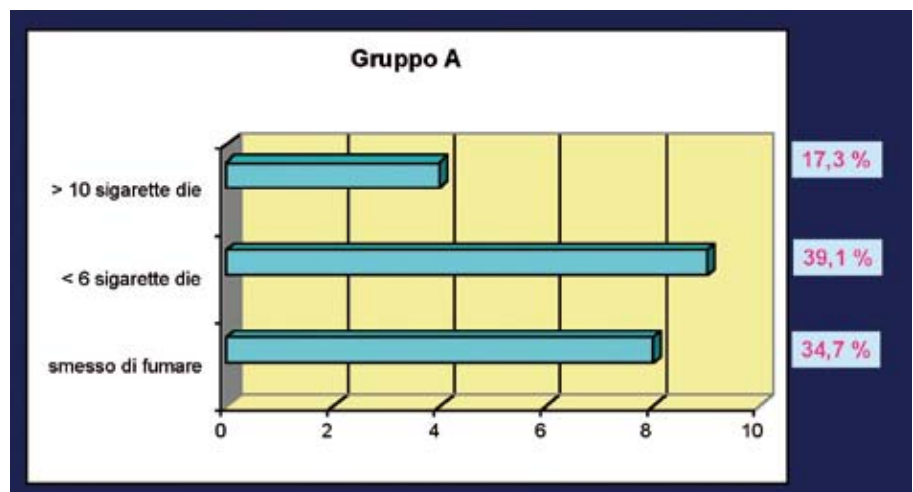
Il razionale dell'uso di farmaci antidepressivi nel trattamento della nicotinodipendenza era stato quello di riequilibrare il livello di neurotrasmettitori a livello cerebrale riducendo l'attività ossessivo-compulsiva e di prevenire in quei soggetti predisposti l'eventuale insorgenza di depressione indotta dall'interruzione del fumo; fra i vari antidepressivi sperimentati (triciclici e non) soltanto il bupropione e la nortriptilina si sono dimostrati efficaci nella disassuefazione da fumo suggerendo un'azione indipendente dall'attività antidepressiva.

La mirtazapina (3) è un farmaco appartenente alla classe NaSSA (Antidepressivi Noradrenergico e Serotonergico Selettivo) il cui profilo farmacodinamico è caratterizzato da un potenziamento della attività noradrenergica e serotonergica mediato dal blocco degli alfa2- adreno-recettori presinaptici e dal blocco dei recettori 5-HT2 e 5-HT3 responsabili, invece, di effetti collaterali quali agitazione, insonnia e nausea tipici degli antidepressivi SSRI. Uno studio sul sonno ha dimostrato come la mirtazapina, in somministrazione serale, migliori la qualità del sonno abbreviandone il tempo di insorgenza, favorendo un sonno lento e profondo senza alterare i test di reazione e di vigilanza il giorno successivo al trattamento. (4)

L'uso della mirtazapina in questo studio, benché limitato dal numero di pz e di tipo "aperto", ha dimostrato una certa utilità (quando associata a terapia sostitutiva con nicotina) nella disassuefazione da tabagismo influenzando positivamente sulla sintomatologia psichica astinenziale (ansia, depressione, insonnia, agitazione) sia sul "craving" accompagnato da un buon profilo di tollerabilità. ■



Gruppo A: mirtazapina+NRT Gruppo B: NRT.



Risultati Gruppo A e Gruppo B.

Bibliografia

1. Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C, et al. A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2229-2233.
2. Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, et al. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 373-376
3. De boer T et Al: The selective alpha2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org3770) enhances noradrenergic and 5-HT1A-mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs* 1995;4(Suppl 1):29-38
4. Ruigt GSF et Al: Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:551-554