

TABACCOLOGIA

Trimestrale a carattere scientifico per lo studio del tabacco, del tabagismo e delle patologie fumo-correlate

Quarterly scientific journal for the study of tobacco, tobacco use and tobacco-related diseases



La citisina nel trattamento del tabagismo

NUMERO SPECIALE



Direttivo nazionale SITAB 2014-2017

PRESIDENTE

Dott. Biagio Tinghino

Centro per il Trattamento del Tabagismo ASL Monza e Brianza ,
Professore a contratto Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università
di Milano Bicocca
presidenza@tabaccologia.it

VICE PRESIDENTE

Dott. Vincenzo Zagà

Dirigente Presidio di Pneumotisiologia, Coordinatore Centri
Antifumo Azienda USL Bologna, caporedattore Tabaccologia
caporedattore@tabaccologia.it

SEGRETERIA

Dott.ssa Francesca Zucchetto

Psicologa, Segreteria SITAB.
segreteria@tabaccologia.it

CONSIGLIERI

Prof. Giacomo Mangiaracina

Professore a contratto, facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma, Direttore responsabile di
Tabaccologia
direttore@tabaccologia.it

Prof.ssa Maria Sofia Cattaruzza

Università degli Studi di Roma Sapienza.
mariasofia.cattaruzza@uniroma1.it

Dott. Fabio Lugoboni

Servizio di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera di
Verona, Scuola di Specialità di Medicina Interna e Psichiatria,
Università di Verona
fabio.lugoboni@ospedaleuniverona.it

Prof. Massimo Baraldo

Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche,
Cattedra di Farmacologia - Università degli Studi di Udine, Centro
Antifumo Azienda Policlinico di Udine.
massimo.baraldo@uniud.it

La SITAB è l'unica Società Scientifica in Italia che dà maggiore
significato e forza all'impegno di chi a vario titolo lavora nella
ricerca, nella prevenzione, nel trattamento e nelle strategie di
controllo del tabacco.

Per aderire alla SITAB compila il modulo di adesione nel sito:
www.tabaccologia.it

SITAB, Società Italiana di Tabaccologia

CF: 96403700584

via G. Scalia 39, 00136 Roma

Tel. 06 39722649 - Fax 06 233297645, 178 2215662

- ✓ presidenza@tabaccologia.it
- ✓ segreteria@tabaccologia.it
- ✓ ufficioprogetti.sitab@gmail.com

TABACCOLOGIA

ORGANO UFFICIALE SITAB
SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA

Direttore Responsabile: **Giacomo Mangiaracina** (Roma)
direttore@tabaccologia.it

Direttore Scientifico: **Gaetano Maria Fara** (Roma)
gaetanomaria.fara@uniroma1.it

Caporedattore: **Vincenzo Zagà** (Bologna)
caporedattore@tabaccologia.it

Comitato Scientifico-Redazionale: **Daniel L. Amram** (Pisa), **M. Sofia Cattaruzza** (Roma), **Christian Chiamulera** (Verona), **Fiammetta Cosci** (Firenze), **Charilaos Lygidakis** (Bologna), **Giovanni Pistone** (Novara), **Biagio Tinghino** (Monza).

Comitato scientifico italiano: **Massimo Baraldo** (Farmacologia, UniUD), **Fabio Beatrice** (ORL-Torino), **Roberto Boffi** (Pneumo-oncologia, INT-Milano), **Lucio Casali** (Pneumologia-Università di Perugia), **Mario Del Donno** (Benevento), **Mario De Palma** (Federazione TBC - Italia), **Domenico Enea** (Ginecologia, Umberto I - Roma), **Vincenzo Fogliani** (Presidente UIP, Messina), **Alessio Gamba** (Psicologia Psicoterapia, Neuropsichiatria Infantile, Osp. S. Gerardo, Monza), **Paola Gremigni** (Psicologia, UniBO), **Stefania La Grutta** (Pediatria, Palermo), **Paola Martucci** (Broncologia, Osp. Cardarelli, Napoli), **Margherita Neri** (Pneumologia, Varese), **Luca Pietrantoni** (Scienze dell'Educazione, UniBO), **Nolita Pulerà** (Livorno), **Franco Salvati** (Oncologia, FONICAP, Roma), **Francesco Schittulli** (Lega Italiana per la Lotta contro Tumori, Roma - Italia), **Girolamo Sirchia** (Università di Milano), **Elisabeth Tamang** (Dir. Centro di Rif. Prevenzione, Reg. Veneto, VE), **Maria Teresa Tenconi** (Igienista, Pavia), **Riccardo Tominz** (Epidemiologia, Trieste), **Pasquale Valente** (Medico del Lavoro, Reg. Lazio, Roma), **Giovanni Viegi** (Direttore CNR, Palermo), **Pier Giorgio Zuccaro** (OSSFAD, Roma).

Comitato scientifico internazionale: **Michael Fiore** (University of Wisconsin, Madison-USA), **Mariella Debiasi** (Riceratrice, Houston, Texas-USA), **Kamal Chaouachi** (Antropologia e Tabaccologia, Parigi - Francia), **Ivana Croghan** (Mayo Clinic-Rochester USA), **Richard Hurt** (Mayo Clinic-Rochester USA), **Maria Paz Corvalan** (Globalink, Santiago del Cile), **Carlo DiClemente** (USA), **Pascal Diethelm** (Oxygene, Svizzera), **Jean Francois Etter** (Univ. Ginevra Svizzera), **Karl Fagerström** (Smokers Clinic and Fagerström Consulting - Svezia), **M. Rosaria Galanti** (Karolinska University Hospital, Stoccolma Svezia), **Jacque Le Houezec** (SRNT, Société de Tabacologie, Rennes - Francia), **Robert Molimard** (Société Française de Tabacologie, Parigi- Francia), **Brianna Rego** (Antropologia Stanford University, USA), **Stephen Rennard**, (Nebraska University, Omaha - USA), **Antigona Trofor** (Pneumologia e Tabaccologia, Univ. di Iasi-Romania).

Con il Patrocinio: **Associazione Pazienti, BPCO, FederAsma, LILT, Fondazione ANT Italia, ALIBERF** - Associazione Liberi dal Fumo

Segreteria di redazione/marketing: tabaccologia@gmail.com

Stampa: www.flyeralarm.com

Si ringrazia per le traduzioni **Daniel L. Amram**

Tutti i diritti riservati, è vietata la riproduzione anche parziale senza l'autorizzazione dell'Editore. Per le immagini pubblicate restiamo a disposizione degli aventi diritto che non si siano potuti reperire. Periodico trimestrale sped. ab. post. 45% L. 662/96 - Autor. D.C. Business

AN / Autorizzazione Tribunale di BO n° 7319 del 24/04/2003

Cod. ISSN 1970-1187 (Tabaccologia stampa)

Cod. ISSN 1970-1195 (Tabaccologia Online)

Finito di stampare nel mese di settembre 2015.

La citisina nel trattamento del tabagismo

Cytisine as a treatment for smoking cessation

Biagio Tinghino¹, Massimo Baraldo², Giacomo Mangiaracina³, Vincenzo Zagà⁴

Summary

*Cytisine is a chemical known ever since the sixties as a treatment for tobacco smoke cessation. It is an alkaloid present in a plant, *Cytisus laburnum*, which acts as a partial agonist of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors of acetylcholine (nAChRs). The first studies were conducted in the Eastern European countries and showed a good efficacy profile, but even then the marketing of the drug in the Western countries was limited by European norms. Pharmacological studies show a brief half-life of the product, which is eliminated by the kidneys at 90-95%. Recently, many clinical trials brought attention to cytisine, which showed a better efficacy for tobacco smoking cessation higher than placebo and than nicotine, between 8% (12 months) and 22% (6 months) depending on the studies. The adverse effects mainly reported were disorders of the digestive tract (nausea, dyspepsia, dry mouth, insomnia, or headaches). An important factor is the fairly low cost of the drug. In 2014, NHS produced a document which evaluates the cost efficacy rate of pharmacological therapies for smoke cessation, concluding that cytisine has a favorable profile with respect to other considered drugs.*

Keywords: *Cytisine, *Cytisus laburnum*, smoking cessation, tobacco addiction*

Riassunto

La citisina è una molecola nota sin dai primi anni '60 per il trattamento del tabagismo. Si tratta di un alcaloide presente nel *Cytisus laburnum*, che si comporta come un agonista parziale dei recettori $\alpha 4\beta 2$ della nicotina. I primi studi sono stati condotti nei paesi dell'Est Europa ed hanno mostrato un buon profilo di efficacia, ma nonostante ciò la commercializzazione del farmaco nei paesi occidentali è stata limitata dalla legislazione europea. Gli studi farmacologici indicano una breve emivita della sostanza, che viene eliminata per il 90-95% per via renale. Di recente, diversi trial clinici hanno riportato l'attenzione sulla citisina, che ha dimostrato una efficacia nella cessazione dal fumo superiore sia rispetto al placebo che alla nicotina, tra l'8% (a 12 mesi) e il 22% a 6 mesi, a seconda degli studi. Gli eventi avversi maggiormente riportati consistono in disturbi dell'apparato digerente (nausea, dispepsia, bocca secca), insonnia, sonnolenza o cefalea.

Un fattore rilevante è costituito dal costo relativamente basso del farmaco. Nel 2014 l'NHS ha prodotto un documento che valuta il costo-efficacia dei trattamenti farmacologici del tabagismo, concludendo che la citisina ha il profilo più favorevole tra i farmaci presi in considerazione.

Parole Chiave: *Citisina, *Cytisus laburnum*, cessazione dal fumo, dipendenza da tabacco*

L'epidemiologia del tabagismo

E' ormai noto da tempo che il fumo di tabacco è la principale causa evitabile di numerose malattie, tumorali e croniche invalidanti, di morti premature con altissimi costi sanitari per la collettività [1]. Le oltre 4000 sostanze che si sprigionano con la combustione del tabacco [2] rappresentano un fattore di rischio per sei tra le otto cause principali che conducono a morte nel mondo [3].

A fronte di 1 miliardo di fumatori nel mondo, l'epidemia globale da tabacco uccide quasi 6 milioni di persone ogni anno, dei quali più di 600.000 sono non fumatori che muoiono a causa del fumo passivo. Se non si agirà in tempi rapidi, l'epidemia ucciderà più di 8 milioni di persone/anno entro il 2030 [4]. Il tabacco uccide una persona ogni 6-10 secondi e riduce dai 6,5 ai 15 anni l'aspettativa di vita [5,6].

Più dell'80% di questi decessi evitabili sarà tra persone che vivono in paesi a medio-basso reddito [7]. Nei paesi sviluppati, dove il numero dei fumatori negli ultimi decenni sembra in declino, la prevalenza del fumo negli adolescenti non accenna a diminuire [8].

In Italia, l'indagine DOXA-ISS del 2015 rileva una

prevalenza di fumatori pari al 20,8% nella popolazione generale (25,1% per i maschi e 16,9% per le femmine) [9], con un olocausto per patologie fumo-correlate che si aggira sugli 80-85 mila morti l'anno.

E' essenziale pertanto, per ridurre i danni da fumo di tabacco, intraprendere strategie di *smoking cessation* efficaci unitamente a programmi di prevenzione primaria del tabagismo. La maggioranza dei fumatori che tentano di smettere di fumare, purtroppo, lo fanno senza aiuti di sorta [10] e ciò determina una scarsa efficacia di questi tentativi, con un successo a 12 mesi di astinenza continua di solo il 2-4% [11].

La Framework Convention on Tobacco Control dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato quali sono gli approcci evidence-based per promuovere la *smoking cessation*, indicando soprattutto le campagne massmediatiche, l'aumento delle tasse sui prodotti del tabacco e il supporto ai fumatori che vogliono smettere [12].

Purtroppo i costi per il fumatore che intraprende un percorso di *smoking cessation* sono piuttosto elevati, soprattutto per le fasce meno abbienti e per i paesi in via di sviluppo.

¹Presidente Società Italiana di Tabaccologia, Centro Per il Trattamento del Tabagismo ASL di Monza e Brianza, e-mail: btinghi@tin.it; ²Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Udine, ³Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Sapienza di Roma, ⁴Centro per il Trattamento del Tabagismo, USL di Bologna.

Il trattamento, le linee guida

Nel mondo sanitario e scientifico il Fumo è ancora per molti un “fattore di rischio”. Pochi sono invece coloro che lo considerano “dipendenza patologica” e come tale lo affrontano nella pratica quotidiana. Una differenza sostanziale sta nel fatto primi parlano di “metodi per smettere di fumare”, i secondi di “terapia del tabagismo”.

La diagnosi di “dipendenza patologica” verte su canoni ormai definiti e si connota per la sua peculiarità, come rapporto complesso tra la persona e l’oggetto. Il grado di complessità si individua nelle molte variabili: la persona, la sostanza, l’atteggiamento, il contesto sociale, il terreno culturale, la promozione. Gli studi sulla neurobiologia, sulla *cue reactivity* e sul neuro-adattamento hanno permesso di comprenderne la fisiopatologia, sul piano somatico e mentale [13,14].

La terapia del Tabagismo verte sostanzialmente su due pilastri, i farmaci (compreso il trattamento sostitutivo con Nicotina) e il sostegno psicologico. L’approccio che ne risulta è per forza quello integrato [15]. La terapia del tabagismo andrebbe equiparata alle comuni prestazioni erogate dal SSN, come la terapia dell’ipertensione, il trattamento dell’ipercolesterolemia o gli interventi di prevenzione, come il PAP test e la mammografia [16]. Per esempio, i costi per *life-year saved* relativamente al tabacco sono di 3,53 \$, mentre per uno screening per l’ipertensione sono di \$ 5,2 e per lo screening annuale cervicale di \$ 4,1 [16].

Il percorso terapeutico comincia con un **colloquio clinico**, cardine dell’intervento. Qui si esplora la disponibilità a cambiare, si va a stadiare il processo di cambiamento, si eseguono appropriati test e controlli basilari, come la misurazione del monossido di carbonio espirato, si valuta la compliance del paziente al trattamento. Permette di conoscere, capire, orientare e decidere.

Conoscere. La relazione “faccia a faccia” porta in sé contenuti terapeutici. Il cliente esplora il contesto terapeutico e la capacità dell’operatore ad infondergli fiducia, mentre l’operatore ha la possibilità di sondare la sua storia, i percorsi, il contesto familiare, lavorativo e sociale, l’adesione al trattamento.

Capire. La valutazione del cambiamento permette un approccio mirato sul processo e la comprensione delle reali intenzioni del paziente, nonché gli elementi probativi per l’inserimento o l’esclusione dal programma. Il fumatore deve conoscere il programma e capire l’importanza e la necessità di realizzare un cambiamento personale.

Orientare. I consigli, l’incoraggiamento, la fiducia, la competenza, sono gli strumenti attraverso cui l’operatore guida il soggetto nella decisione.

Decidere. L’adesione al programma ha un proprio valore nel percorso di cambiamento. Diviene chiaro l’obiettivo a cui tende il sistema operatore-paziente. L’operatore offre al cliente l’opportunità di realizzare il suo personale percorso. La decisione poggia anche sulla fiducia nell’operatore e nel programma. Il contratto che lega terapeuti e pazienti è unicamente la dipendenza dal Fumo. Ogni altro aspetto psicopatologico che possa emergere in sede trattamentale, potrà essere oggetto di approfondimento

in altri setting terapeutici e con figure professionali specifiche.

Counselling individuale

Il counselling tabaccologico individuale ha una efficacia dimostrata [17] che aumenta progressivamente

Il trattamento del tabagismo

- ✓ Tiene conto del fatto che il problema è costituito da una dipendenza vera e propria.
- ✓ Deve essere “integrato”, ossia lavorare su aspetti comportamentali e fisici, con l’uso di farmaci e sostegno psicologico. Linee guida disponibili su www.tabaccologia.it
- ✓ Può essere gestito, a livello specialistico, da uno dei circa 400 ambulatori o CTT (**Centri per il Trattamento del Tabagismo**) presenti in Italia.
- ✓ Richiede una **valutazione clinica** multidimensionale iniziale, che includa almeno la misurazione del grado di dipendenza, del tipo di motivazione, del monossido di carbonio.
- ✓ Può essere **individuale o di gruppo**.
- ✓ Si articola in un programma di cura, distribuito mediamente in 5-10 sessioni e accompagna il paziente fino alla cessazione stabilizzata.
- ✓ Altri approcci, più recenti, prevedono l’aiuto di Quit Line e Web-Care.
- ✓ I riferimenti dei servizi specialistici per il tabagismo possono essere reperiti sul sito www.iss.it. La rete dei centri aderenti agli standard e alle linee guida della Società Italiana di Tabaccologia è disponibile sul sito www.tabaccologia.it

integrandolo con interventi terapeutici ulteriori come la prescrizione di farmaci e con la terapia di gruppo [18,19].

Terapia di gruppo

E’ efficace, con un rapporto molto favorevole di costo/beneficio, permettendo il trattamento di molti fumatori in uno stesso arco di tempo, rispetto al counselling individuale. L’interazione rappresenta un valore aggiunto al trattamento [20].

Farmaci

Nicotina. Se ben condotto, il trattamento sostitutivo con nicotina è uno strumento ancora valido in molti casi. I prodotti a base di nicotina devono essere prescritti dal medico anche se acquistabili senza ricetta medica [21].

Bupropione. Si conosce da più di trent’anni,

sperimentato e usato nella cura della depressione. Appartiene alla classe degli aminochetoni, simile agli stimolanti dietilpropione e fenetilamina. L'effetto collaterale più conosciuto è rappresentato dall'insonnia. Ha varie controindicazioni, come le malattie cardiovascolari, respiratorie e renali, e soprattutto l'epilessia, in quanto abbassa la soglia convulsivante. Trova buona collocazione terapeutica in presenza di forme depressive [22]. Utile anche per controllare eventuali disturbi del comportamento alimentare e l'aumento del peso.

Vareniclina. E' un agonista parziale sui recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$ derivato dalla **Citisina** in una formulazione a lento rilascio. Legandosi al recettore nicotinico produce un rilascio di dopamina e inibisce il legame nicotina-recettore riducendo il piacere del fumare [23]. Il maggiore effetto collaterale riscontrato è la nausea.

Assistenza "a distanza"

Quit-Line. Si tratta di una modalità di intervento terapeutico piuttosto recente che si avvale del telefono [24]. Le prime Quit-Line nacquero nel Nord Europa. Al momento una ridotta percentuale di fumatori accetta un trattamento per via telefonica, ma il telefono rimane comunque il primo contatto tra fumatore ed operatore. In Italia è l'Osservatorio Fumo Alcol Droghe dell'Istituto Superiore di Sanità che offre questo servizio a livello nazionale, con il numero verde "800.554088".

Web-Care. Dopo i primi tentativi di organizzare il sostegno a distanza via web in Italia, il sito maggiormente rappresentativo è quello professionale e multilingue *Stop-tabac.ch*, diretto dal prof. Jean Francois Etter, del dipartimento di Salute Pubblica dell'Università di Ginevra. Da una verifica eseguita dal 1999 al 2003, il sito ebbe 595.000 accessi, di cui 80.000 fumatori parteciparono al programma terapeutico interattivo. Uno studio randomizzato dimostrò che per ogni 28 fumatori iscritti 1 aveva smesso. In totale il servizio di web-care aveva prodotto 3.000 non fumatori in 4 anni. (Etter JF, 2001) [25].

La storia della citisina

La Citisina (CIT) è stata isolata da Husemann e Marmé nel 1865 da semi di *Cytisus Laburnum* Med., un piccolo albero comune in Europa centrale, orientale e meridionale e coltivato per i suoi fiori giallo oro. Il nome "*Cytisus*" deriva dal greco "*Kytisos*", che in origine era il nome di una specie di trifoglio diffuso su Kythnos, un'isola greca. La CIT è un alcaloide chinolizidinico prevalente nelle piante appartenenti alla famiglia delle Leguminose (o Fabaceae), compresi i generi *Maggiociondolo*, *Thermopsis*, *Cytisus*, *Genista* e *Sophora*. E' stato dimostrato che *ulexina*, un composto estratto da *Ulex europaeus* L., *soforina* da *Sophora secundiflora* e *baptitoxina* da *Tinctoria Baptisia* sono identiche alla CIT. Tra i vari alcaloidi presenti nelle varie parti di queste piante, la CIT è particolarmente presente nei semi (fino al 3%). Le differenti concentrazioni dipendono

dallo stato di maturazione, ma anche dall'età della pianta e dalle condizioni climatiche. Il processo estrattivo di solito arriva a 1,5 g di CIT da 100 g di semi [27-29].

Le descrizioni etnografiche raccolte, riferiscono che in passato i semi sono stati impiegati da gruppi di nativi americani per vari scopi, solitamente come allucinogeno in riti religiosi, per un periodo di circa 6000 anni [30]. Nel 1912, Dale e Laidlaw hanno descritto la CIT come il componente tossico di questa pianta [31]. La CIT può anche essere sintetizzata [32]. La struttura chimica può essere osservata nella Fig.1.

Chimica

La CIT estratta si presenta come una polvere cristallina, bianca o leggermente gialla, senza odore, molto amara, temperatura di fusione 154-157 °C, lievemente solubile in acqua, cloroformio, alcol ed acetone, poco solubile in benzene ed insolubile in benzina [33].

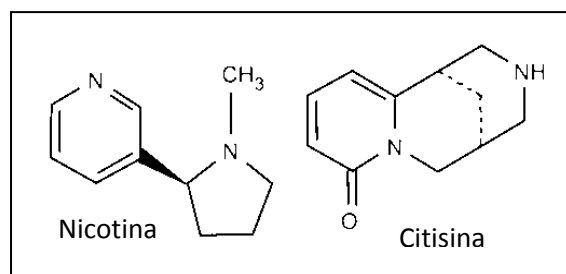


Fig.1 Struttura chimica della CIT e Nicotina

Farmacodinamica

La CIT è un agonista gangliare e compete con alta affinità con i recettori colinergici nicotinici cerebrali stimolati da diversi agonisti [3H] nicotinici. In uno studio in vitro effettuato su cervelli di ratti è stata dimostrata un'alta affinità e specificità di legame della CIT con il recettore. Il legame di [3H]-citisine nei ratti è maggiore nel talamo, striato e corteccia mentre nell'uomo sembra essere nel talamo [34]. L'elevata affinità recettoriale e basso legame non specifico di [3H] CIT dovrebbero farne un ligando molto utile per studiare i recettori nicotinici neuronali [35].

La CIT rappresenta un importante e potente ligando a molti sottotipi nAChR comparabile alla nicotina (NIC). Si lega in particolare con un'apparente alta affinità e bassa efficacia (agonista parziale) ai recettori $\alpha 4\beta 2$. L'affinità recettoriale della CIT è 7 volte maggiore rispetto a quella della nicotina [36-38].

Il legame della NIC ai sottotipi recettoriali su cellule intatte era circa 4 volte più alto rispetto a quello della CIT. Quando NIC e CIT competono per lo stesso sito di legame ($\alpha 4\beta 2$), la CIT inibisce parzialmente il legame con la NIC [39]. I ligandi selettivi per i recettori dell'acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ -nicotinici sono importanti nella ricerca di molecole

che trattino la dipendenza da tabacco [40,41]. La CIT ha una più bassa efficacia rispetto alla VAR sui sottotipi recettoriali $\alpha_4\beta_2$ e di conseguenza minor potenza alla desensibilizzazione. L'effetto netto della CIT sarà di antagonismo sia all'effetto nicotinico sia l'effetto endogeno dell'acetilcolina e diminuirà attivazione del fumo dalla nicotina [42]. Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che nella dipendenza da NIC la CIT potrebbe, da un lato, aumentare limitatamente il livello di DA nel sistema

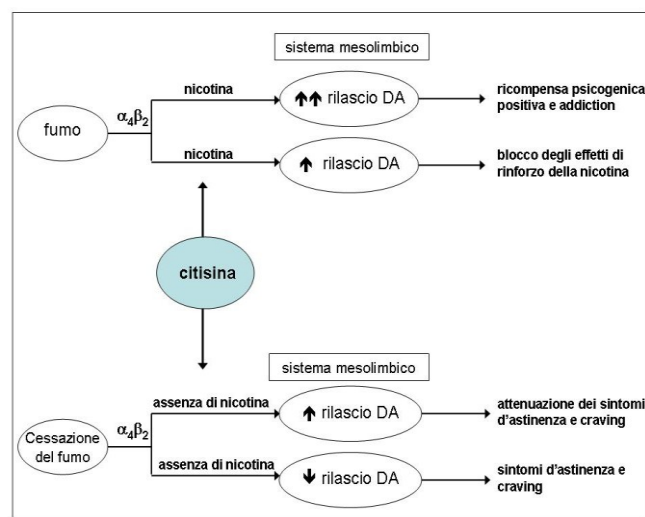


Fig.2 Meccanismo d'azione della Citisina. DA= dopamina ²⁰

mesolimbico, attenuando i sintomi di astinenza, dall'altro, potrebbe ridurre al minimo gli effetti di dipendenza da NIC, diminuendo il livello di DA (Fig. 2). In una review del 2006 sono stati descritti 12 studi (solo 3 vs placebo) che riportavano efficacia e sicurezza della CIT usata come aiuto per smettere di fumare [43].

Farmacocinetica

Gli studi di farmacocinetica della CIT sono scarsi negli animali da laboratorio e nell'uomo non si trovano dati in letteratura. Nel coniglio, la CIT dopo somministrazione orale viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale con un T_{max} di 0.5-2 ore e un C_{max} medio variabile di 388.9 ± 173.69 ng/mL. La **biodisponibilità**, ovvero la % assorbita immodificata, è del 32-42% suggerendo un **scarso assorbimento** e/o un metabolismo presistemico.

La distribuzione ha dato un V_d di circa 13 L, che in un coniglio di circa 2 Kg dimostra un'ampia distribuzione. La distribuzione di [3H]-citisine, dopo somministrazione orale o endovenosa, ha evidenziato le più alte concentrazioni di CIT nelle vie biliari, fegato, ghiandole surrenali e rene. Dopo somministrazione per via ev. la bile aveva una concentrazione 200 volte maggiore rispetto al plasma [44]. L'effetto del farmaco è strettamente correlato con il suo passaggio attraverso la BEE. Questo dipende molto dalla liposolubilità. Comparata alla NIC, **la CIT penetra**

debolmente la BEE [45]. Il 90-95% della CIT viene eliminata rapidamente come farmaco immodificato dal rene [46,47]. La Cl totale era di 42.99 ± 23.6 mL/min e l'emivita andava da 51 min dopo via orale a 200 min nei gatti dopo via endovenosa ed era più lunga dell'emivita della NIC. La farmacocinetica nell'uomo non è stata stabilita.

In conclusione, da un punto di vista strettamente farmacocinetico, la sua utilità clinica è limitata dallo scarso assorbimento e dalla scarsa penetrazione attraverso la BEE.

Tossicità

Il *Cytisus Laburnum* (Maggiociondolo) è una delle piante tossiche più conosciute nei Centri Anti Veleno. Gli effetti velenosi sono da sempre associati alla CIT presente soprattutto nei semi, ma anche in alte parti della pianta. La tossicità varia a seconda della specie, parte di pianta ingerita e l'età della pianta. I dati che dimostrano la tossicità derivano da studi su roditori, cani, gatti, cavalli [48].

L'indice Terapeutico della CIT è ampio. La Tossicità acuta della CIT è stata studiata in diverse specie animali. La LD50 per os stimata è 5-50 mg/kg di peso corporeo nel ratto. Quando applicata cronicamente nei topi (3,3 mg/kg) per 45 giorni e in ratti (0,45 e 0,9 mg/kg) e cani (0,45 mg/kg) per 6 mesi, la CIT non ha causato eventuali modifiche di laboratorio clinico e/o parametri istomorfologici, ma sono stati osservati alcuni cambiamenti distrofici del fegato. La CIT non si è dimostrata embriotossica, teratogena né citotossica [30].

La somministrazione orale di semi macinati in animali di più grossa taglia (pecore), non ha prodotto alcun effetto fino alla dose di 2,4 g/kg, ma due volte tale dose ha provocato: tremore, difficoltà nel camminare ed un stato semiosciente [49].

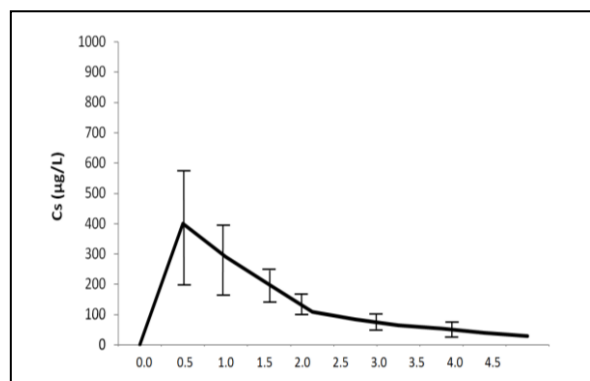


Fig.3 Andamento delle concentrazioni sieriche dopo somministrazione orale in 8 conigli (dose 5 mg/kg b.w.)²¹.

Una dose letale dei semi contenenti CIT per grandi animali (cavallo) è stata stimata in 0,5 g/kg [50]. Uno dei primi casi d'intossicazione umana è stato pubblicato nel 1878 da Wiegand [30]. L'autore ha riferito di un caso in cui un soggetto adulto, avendo assunto oralmente un quarto di un seme, aveva lamentato mal di testa, diversi movimenti

intestinali, grande difficoltà nel camminare e un sonno che durò diversi ore. Negli anni successivi ci sono state numerose segnalazioni di casi d'intossicazione umana a causa d'ingestione di semi di maggiociondolo. I casi più frequenti di tossicità da CIT sono riportati nei bambini o anziani [47-51].

I primi sintomi si verificano rapidamente (in 1 ora dopo ingestione) e assomigliano all'intossicazione da nicotina: nausea, vomito, pallore, sonnolenza, vertigini, incoordinazione, contrazioni muscolari, con delirio e coma si verificano in casi gravi. Nell'avvelenamento si è osservato insufficienza respiratoria, come nell'avvelenamento da nicotina e la morte è di solito a causa di grave insufficienza respiratoria secondaria a paralisi muscolare.

In ambito clinico, rispetto all'efficacia terapeutica e alla sicurezza della CIT, è stato rilevato che la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco sono consistite in cambiamento nel gusto, secchezza della bocca e della gola, diminuzione dell'appetito e in rari casi nausea. Mal di testa e irritabilità sono stati osservati in alcuni pazienti il primo giorno della terapia. In due casi è stato osservato un aumento dell'espettorazione durante i primi due giorni. In tre casi è stata osservata una lieve tachicardia, e un paziente ha riferito dita fredde ai piedi. Raramente è stata segnalata lombalgia e sono stati descritti eritrociti isolati in sedimenti.

Non sono state riscontrate interazioni farmacologiche con antidepressivi, neurolettici e insulina. Il trattamento con CIT è generalmente ben tollerato. Le reazioni avverse più frequenti sono nausea, vertigini e insonnia. Tra gli effetti collaterali, non si è riscontrato un aumento ponderale significativo ($71,62 \pm 14,38$ kg, all'inclusione nello studio e $72,16 \pm 14,33$ kg alla fine dello studio). È stato osservato un aumento significativo ($p < 0,05$) nei valori di pressione arteriosa (poco meno di 3 mmHg) tra l'inizio dello studio e la fine: per la pressione sistolica $117,37 \pm 14,42$ mmHg e $120,00 \pm 12,32$ mmHg, per la diastolica $77,88 \pm 10,59$ e $80,17$ mmHg ± 8 mmHg, 41, rispettivamente 4.

Studi clinici

La citisina è stata usata dal 1960 nell'Europa dell'Est per la cessazione dal fumo. Prima di allora, in realtà, si ha notizia che i soldati russi durante la II Guerra Mondiale fumavano foglie di *Cytisus laburnum* per sostituire il tabacco, di cui c'era penuria. La molecola, registrata sotto il nome di Tabex in circa 20 regioni, si è molto diffusa, giungendo a segnalare la vendita nella sola Polonia nel 2013 di circa 600.000 confezioni [52]. Diversi studi sono stati effettuati, ma poiché essi erano stati condotti nei paesi dell'Est e non avevano seguito le linee guida europee, questa cosa ha limitato la diffusione del farmaco nel resto delle nazioni occidentali. Decenni di utilizzo in centinaia di migliaia di fumatori suggeriscono che la citisina è sicura, anche se ulteriori dati si stanno raccogliendo per completare il quadro.

Il primo studio clinico sulla citisina fu fatto da Stoyanov e Yanachkova, nel 1965 [53], e gli autori riportavano che la gran parte dei fumatori aveva smesso. Un

trial controllato versus placebo fu effettuato nel 1968 da Paun e Franze [54], usando compresse da 1,5 mg confrontati con placebo, per 26 settimane. Furono arruolati 555 fumatori cronici, divisi in due gruppi: placebo (239 pazienti) e citisina (266). All'ottava settimana di trattamento aveva smesso il 55% dei pazienti trattati con citisina, percentuale che si riduceva al 21% dopo 26 settimane. Nel 1968 uno studio controllato e in doppio cieco fu svolto su 1452 fumatori, con una percentuale di cessazione a lungo termine del 40% [55,56].

Tra i primi a riconsiderare questa molecola, più di recente, sono stati West e Zatonski che nel 2006 hanno pubblicato uno studio non controllato [57] su 436 pazienti, di cui 191 femmine, che avevano ricevuto citisina per 25 giorni, insieme ad un minimo counselling di supporto. Il tasso di cessazione era del 13,8% al follow-up a 12 mesi.

Dal momento che gruppi di ricercatori hanno ripreso ad occuparsi della citisina, sono aumentati gli studi e si stanno ponendo le basi per una più larga diffusione del farmaco, visto anche il suo costo molto basso.

West, Zatonski e altri colleghi nel 2011 hanno condotto un trial randomizzato e controllato, in doppio cieco versus placebo, sull'uso della citisina nel trattamento del tabagismo [58]. Il trattamento durava 25 giorni ed entrambi i gruppi ricevevano un minimo sostegno comportamentale. L'astinenza era verificata biochimicamente per 12 mesi dopo la fine del trattamento.

Il numero dei pazienti sottoposti a screening era di 1542, di cui 740 sono stati arruolati e 370 assegnati a ciascun gruppo di studio. La media di sigarette fumate era di $23 \pm 8,7$ per la citisina e di $22,5 \pm 9,6$ per il placebo. Il punteggio al FTND era di $6,3 \pm 2,1$ versus $6,1 \pm 2,2$. In fase di valutazione è stato somministrato anche il Beck Depression Inventory, per lo screening di disturbi depressivi, con uno score medio ottenuto del 10% in entrambi i gruppi.

La percentuale di astinenti a 12 mesi è stata dell'8,4% nel gruppo della citisina, comparata col 2,4% del gruppo con placebo. ($p=0.001$).

Cessazioni a 12 mesi dal trattamento

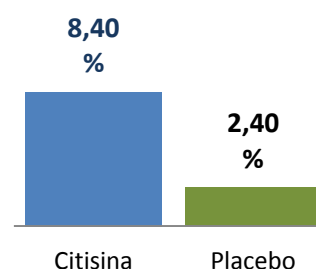


Fig. 4 (Adattamento da West R, Zatonsky W., 2011)

Gli eventi avversi per lo più consistevano in disturbi intestinali (13,8% nel gruppo della citisina e 8,1% nel gruppo con placebo). Come si può vedere le differenze rispetto al placebo sono significative per i disturbi

gastroenterici, ma paragonabili al placebo per gli altri apparati. Si tratta per lo più degli stessi eventi avversi segnalati per la vareniclina.

Eventi avversi riportati

Eventi	Citisina (N=370)	Placebo (N=370)
Disturbi gastrointestinali (Dolori addome superiore, nausea, dispepsia, bocca secca)	13,8% (51)	8,1% (30)
Disturbi psichiatrici (Vertigini, sonnolenza)	4,6% (17)	3,2% (12)
Altri eventi sistema nervoso (Cefalea)	1,9% (7)	2,2% (8)
Pelle e tessuto sottocutaneo	1,6% (6)	1,4% (5)

Fig. 5 (Adattamento da West R, Zatonsky W., 2011)

Una metanalisi pubblicata su Thorax nel novembre 2013 [59] ha recensito otto trials controllati, di cui sette fornivano dati comparabili ed estraibili, che messi insieme fornivano un risk ratio (RR) di 1,57 (95% CI 1.42-1.74).

Dal momento che erano aumentati i dati sulla citisina anche la Cochrane, che non si era espressa precedentemente, nel 2013 ha definito la citisina “un farmaco con effetti positivi e senza significativi eventi avversi”. Nelle conclusioni, ovviamente, si auspicano ulteriori studi [60].

Nel dicembre 2014 Natalie Walker e altri hanno pubblicato sul New England Journal of Medicine gli esiti di un trial controllato, versus placebo che confrontava la citisina con la nicotina, nel trattamento della dipendenza da tabacco [61]. Lo studio, effettuato in Nuova Zelanda su 655 adulti fumatori, ha incluso pazienti arruolati attraverso la Quit Line neozelandese motivati a smettere. Sono stati esclusi pazienti con ipertensione conclamata (> 100 mmg diastolica, >150 mmHg sistolica), schizofrenici o che avessero avuto eventi cardiovascolari nelle 2 settimane precedenti, che stavano già assumendo altri farmaci per smettere di fumare, donne in gravidanza o che allattavano, pazienti con feocromocitoma.

Dopo l'effettuazione del test di Fagerstrom, i pazienti sono stati randomizzati. A tutti i partecipanti veniva fornito un supporto comportamentale telefonico, definito di “bassa intensità”, ossia una chiamata di 10-15 minuti da parte degli operatori della Quit-Line per circa 3 volte lungo il percorso di cessazione.

La valutazione comprendeva inoltre il grado di motivazione a smettere, misurato su una scala da 1 a 5, la misurazione dei sintomi d'astinenza e del bisogno di fumare (con il Mood and Physical Symptoms Scale). Era valutato anche l'uso di alcol attraverso il test AUDIT-C e il grado di

soddisfazione del fumare, con il Cigarette Evaluation Questionnaire.

Schema utilizzato da Walker et al per un trattamento di 25 giorni

Giorno	Posologia compresse da 1,5 mg	N. compresse giornaliere
1-3	1 compressa ogni 2 ore	6
4-12	1 compressa ogni 2,5 ore	5
13-16	1 compressa ogni 3 ore	4
17-20	1 compressa ogni 4-5 ore	3
21-25	1 compressa ogni 6 ore	2

Fig. 6 Schema usato da Walker et al.

Ai pazienti assegnati al gruppo NRT veniva individuato dagli operatori seguendo le linee guida nazionali per la smoking cessation. Il gruppo assegnato alla citisina riceveva le compresse per 25 giorni, come da schema seguente.

La consegna era di ridurre il numero di sigarette durante i primi 4 giorni e di cessare del tutto (Quit Day) al 5° giorno.

Gli outcome primari erano costituiti dall'astinenza continua dal fumo, self-reported. Anche gli eventi avversi erano auto-riferiti e sono stati valutati da un comitato indipendente per i dati di sicurezza.

Gli esiti ad un mese dalla cessazione sono stati del 40% di astinenti nel gruppo con citisina e del 31% nel gruppo con terapia sostitutiva nicotinic. Dopo aggiustamento per analisi di regressione logistica l'Odd ratio (OR) era di 1.5 per l'astinenza da citisina (95% CI, 1.2-1.9; P=0,003). Il tasso di cessazione a 6 mesi era del 22% per la citisina e del 15% per la nicotina.

Il 53% dei partecipanti ha avuto una buona compliance, definita come l'assunzione di almeno 80 compresse delle 100 previste nel mese di trattamento, mentre il 67% dei pazienti aveva preso la terapia sostitutiva nicotinic come prescritto dalle linee guida.

Gli eventi avversi riferiti più frequenti riguardavano, nel gruppo della citisina, nausea, vomito, disturbi del sonno. La maggior parte di essi erano definiti non-seri e di intensità leggera-moderata. In totale nel gruppo della citisina ci sono stati 174 eventi e nel gruppo nicotina 134. I disturbi che hanno richiesto una ospedalizzazione sono stati 18 in entrambi i gruppi, solo in un caso un paziente trattato con nicotina è stato trattato con cure salvavita. Si sono verificati due decessi (uno per ciascun gruppo), ma attribuibili ad altre cause: una asfissia da abuso di alcol (gruppo citisina) e un infarto nel periodo di follow-up nel gruppo NRT, ossia nella fase senza trattamento farmacologico.

Cessazioni a 12 mesi dal trattamento

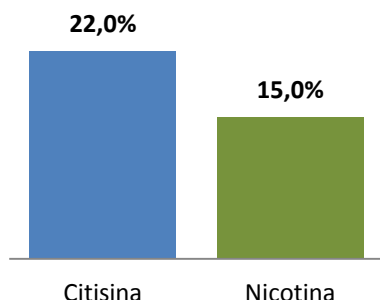


Fig. 7 Tassi di cessazione a 6 mesi, Walker et al. (Adattamento da Walker et al, 2014)

Conclusioni

La citisina si sta rivelando, anche negli studi più recenti, una molecola efficace nel favorire la cessazione dal fumo. Per lungo tempo il suo utilizzo è stato limitato ai paesi dell'Est Europa e la diffusione nel resto delle nazioni impedita a causa dei diversi standard applicati per la registrazione dei farmaci. L'interesse per la molecola, però, è cresciuto fortemente dal 2006 ad oggi, dopo circa 40 anni di esperienza in Bulgaria, Polonia e altre regioni orientali europee. Sono ora disponibili trial randomizzati e controllati che suggeriscono una elevata efficacia e una buona tollerabilità. Sono necessari ulteriori studi, sia di efficacia che di sicurezza, nel medio-lungo periodo, anche se i dati finora disponibili mostrano una sostanziale similitudine con la vareniclina. Questa cosa non deve stupire, dal momento che la vareniclina si può definire chimicamente un derivato della citisina.

Recentemente (2014) il National Institute for Health Research (NHS) ha prodotto un documento [62] relativo all'efficacia clinica della citisina e del suo profilo di costo-efficacia paragonato con la vareniclina. La review concludeva che entrambi i farmaci, vareniclina e citisina, si sono dimostrati efficaci per aiutare i fumatori a smettere di fumare, paragonati col placebo. La citisina, però, aveva un profilo di costo-efficacia più favorevole e si auspicava l'autorizzazione per l'immissione in commercio nel Regno Unito.

Gli schemi di trattamento finora utilizzati prevedono percorsi brevi, di circa 25 giorni con inizio del farmaco al massimo dosaggio (6 compresse/die) e poi uno scalaggio. Nonostante ciò, viste le esperienze con altri agonisti parziali della nicotina, potrebbero essere proposti schemi che prevedano anche un breve periodo di induzione es. 4-5 giorni) e un trattamento più lungo, con uno scalaggio protratto, come alcuni centri italiani stanno già facendo.

Giorno	N. cpr/die	Frequenza assunzione
1	2	1 cpr ogni 12 ore (ore 8,20)
2	3	1 cpr ogni 6 ore (ore 8,14,20)
3	4	1 cpr ogni 4 ore (ore 8,12,16,20)
4-7	5	1 cpr ogni 3 ore (ore 8,11,14,17,20)
8-14	6	1 cpr ogni 2 ore e mezza (ore 8.00; 10.30; 13.00; 15.30; 18.00, 20.30)
15-21	5	1 cpr ogni 3 ore (ore 8,11,14,17,20)
22-28	4	1 cpr ogni 4 ore (ore 8,12,16,20)
29-35	3	1 cpr ogni 6 ore (ore 8,14,20)
36-40	2	1 cpr ogni 12 ore (ore 8,20)

Schema con periodo di induzione e scalaggio protratto

I tassi di cessazione riportati nei trial disponibili risentono, ovviamente, anche del tipo di supporto psico-comportamentale offerto. Dal momento che in tutti gli studi tale sostegno si limitava a interventi brevi e numericamente molto limitati (talora anche telefonici), è ragionevole presupporre che l'uso della citisina all'interno di programmi integrati, che prevedano un supporto regolare ed intensivo, gli esiti siano molto più favorevoli.

Ricordiamo infatti che sia le US Guide Line che le linee guida della Società Italiana di Tabaccologia consigliano un percorso trattamentale di almeno cinque incontri, oltre ad un colloquio di valutazione diagnostica multiarea.

In Italia il farmaco è disponibile solo per preparazioni galeniche dai primi mesi del 2015 e abitualmente il costo per l'intero trattamento è compreso tra il 10 e il 20% di quello degli altri farmaci di provata efficacia.

Bibliografia

1. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2000.
2. Stewart B W and Kleihues P (eds) 2003 World cancer report 2003 (Lyon, France: International Agency for Research on Cancer): pp 21-28.
3. World Health Organization. The world health report 2003: Shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2003.
4. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2008.
5. Shaw M, Richard Mitchell R, Dorling D. Time for a smoke? One cigarette reduces your life by 11 minutes. BMJ 2000 (1 January); 320: 53.
6. World No Tobacco Day 2015. <http://www.who.int/campaigns/no-tobacco-day/2015/en/>
7. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. Lancet 2006;367: 749-53.
8. DOXA-ISS-OSSFAD. Rapporto annuale sul tabagismo in Italia nel 2015. http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/PACIFICI_PARTE1.pdf

9. West R. Getting serious about smoking cessation: a review of products services and techniques. No Smoking Day Report, London 1997.
10. West R. Getting serious about smoking cessation: a review of products services and techniques. No Smoking Day Report, London 1997.
11. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick W et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychology*, 1992; 11: 331-334.
12. Framework convention on tobacco control. Geneva: World Health Organization, 2003.
13. Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J, Ernst E. Hypnotherapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1999;4.
14. Adlaf E, Ivis, F, Paglia, A, Ialomiteanu, A. Ontario Drug Monitor 1998: Technical Guide. (CAMH Research Document Series No. 3). Toronto, ON: Centre for Addiction and Mental Health, 1999.
15. Tinghino B. Tabagismo. Modelli e guida alla conduzione di gruppi. SEED Editore, pag. 61. Torino, 2013.
16. Smoking cessation Guidelines for Australian General Practice, 2004
17. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guidelines. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000. updated 2008.
18. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001292. DOI: 10.1002/14651858.CD001292.pub2. updated july 2008).
19. Tinghino B. Stile di vita e tabagismo - Strumenti di counselling per motivare al cambiamento. Il Pensiero Scientifico Editore, 2012.
20. Mangiaracina G. I linguaggio e la relazione nel counselling tabaccologico. Istituto Superiore di Sanità, 2011. <http://www.iss.it/binary/fumo/cont/MANGIARACINA.pdf>
21. Bertoletti R, Boffi R, Del Donno M, Gamba A, Pulerà N, Tinghino B, Zagà V. Evidenze e raccomandazioni nel trattamento del tabagismo. *Tabaccologia*, monografie, 2009. http://www.tabaccologia.it/filedirectory/monografie/Linee_guida_al_trattamento_Societ_Italiana_di_Tabaccologia.pdf
22. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *J Am Med Ass* 1994; 271: 1940-7.
23. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, Johnston JA. 15 Years of Clinical Experience With Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005; 7(3): 106-113.
24. Jorenby DE1, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):56-63.
25. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002850. DOI: 10.1002/14651858.CD002850.pub2.
26. Etter JF, et al. Efficacité du programme interactif stop-tabac.ch. *Arch Int Med* 2001; 161:2596-601.
27. Rouden J, Lasne MC, Blanchet J et al. (-)-Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications. *Chem. Rev.* 2014, 114, 712-778
28. Izaddoost M., Harris B.G., Gracy R.W. Structure and toxicity of alkaloids and amino acids of *Sophora secundiflora*. *J Pharm Sci.* 1976; 65, 352-354.
29. Marion L., Cockburn W.F. The papilionaceous alkaloids; *Baptisia minor*, *Lehm.* *J Am Chem Soc* 1948; 70: 3472-3480.
30. V. Tzankova & N. Danchev (2007) Cytisine-from Ethomedical use to the Development as a Natural Alternative for Smoking Cessation, *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 2007; 21; 151-160.
31. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of cytisine, the active alkaloid of *laburnum* (*Cytisus laburnum*). *J Pharmacol Exp Ther.* 1912; 3: 205-221.
32. Shshkin DV, Lobov AN, Baibulatova NZ et al. Synthesis of *N*-(2-aminoethyl)- and *N*-(3-aminopropyl)Cytisine. *Chem Nat Comp* 2012; 48: 436-439. <https://www.bpg.bg/tabex/cytisine.php>
33. Hall M., Zerbe L., Leonard S. et al. Characterization of [3H]cytisine binding to human brain membrane preparations.(1993) *Brain Res.* 1993; 600: 127-133.
34. Pabreza LA , Dhawan S and Kellar KJ. [3H] cytisine binding to nicotinic cholinergic receptors in brain. *Mol Pharmacol.* 1991; 39: 9-12.
35. Coe J, Brooks P, Vetelino M et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005; 48: 3474-3477.
36. Imming P, Klaperski P, Stubbs M et al. Syntheses and evaluation of halogenated cytisine derivatives and of bioisosteric thiocytisine as potent and selective nAChR ligands. *Eur J Med Chem* 2001; 36: 375-388.
37. Papke RL, Heinemann S F. Partial agonist properties of cytisine on neuronal nicotinic receptors containing the beta 2 subunit. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 142-149.
38. Zhang J, Steinbach JH. Cytisine binds with similar affinity to nicotinic alpha4beta2 receptors on the cell surface and in homogenates. *Brain Res.* 2003 ; 959: 98-102
39. Gonzales D, Rennard S, Nides M et al. (2006). Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
40. Jorenby D, Hays J, Rigotti N et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296 : 56-63.
41. Campling BG¹, Kuryatov A, Lindstrom J. Acute activation, desensitization and smoldering activation of human acetylcholine receptors. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11):e79653
42. Piotr Tutka, Witold Zatoński Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacological Reports* 2005; 58: 777-798
43. Klöcking HP, Damm G, Richter M. The influence of drugs on the acute toxicity of cytisine. *Arch Toxicol Suppl.* 1980;4:402-4.
44. Reavill C, Walther B, Stolerman IP et al. Behavioral and pharmacokinetic studies on nicotine, cytisine and lobeline. *Neuropharmacol* 1970; 10: 206-266.
45. Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacological Reports* 2005; 58: 777-798.
46. Astroug Henri, Simeonova R, Kassabova LV et al. Pharmacokinetics of cytosine after single intravenous and oral administration in rabbits. *Interdisc Toxicol.* 2010; 3: 15-20.
47. Hatfield GM, Valdes LJ, Keller WJ et al. An investigation of *Sophora secundiflora* seeds (Mescalbeans). *Lloydia.* 1977 ; 40: 374-83.
48. Richards HG, Stephens A.A fatal case of laburnum seed poisoning. *Med Sci Law.* 1970; 10: 260-6.
49. Forrester RM. "Have you eaten laburnum?". *Lancet.* 1979 ;1(8125):1073. 25
50. Furet Y, Enouf D, Brechot JF et al. [Collective poisoning by flowers of *Laburnum*]. *Presse Med.* 1986 Jun 7;15(23):1103-4.
51. Mitchell RG. Laburnum poisoning in children; report on ten cases. *Lancet.* 1951 Jul 14;2(6672):57-8.
52. Zatoński W, Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation, letter to editor, *N. Engl J Med* 372;11, NEJM.ORG, march 12, 2015
53. Stoyanov e Yanachkova, 1965, *Chimpharm* 2,13, cit in V. Tzankova, N. Danchev Cytisine, from ethomedical use to the development as a natural alternative for smoking cessation, *Biotechnol. & Biotechnol. EQ.* 21/2007/2
54. Paun D., Franze J., Raucherentwohnung mit cytisinhaltigen "tabez tabletten". *Sonderdruck aus das deutsche Gesundheitswesen*, Heft, p.17
55. Benndorf S., rehenberger I., Kempe G. *Medical Biological Information*, 1968: 1.28-35
56. Nendorf S., Mitarb, *Deutsche Gesundheitswesen*, 23, 092-2096, 1968.
57. Zatoński W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control.* 2006 Dec;15(6):481-4.
58. West R, Zatoński W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 29;365(13):1193-200. doi: 10.1056/NEJMoa1102035.
59. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 2013 Nov;68(11):1037-42. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035. Epub 2013 Feb 12.
60. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
61. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, Parag V, Bassett B, Bullen C. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2353-62. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
62. Joanna Leaviss, William Sullivan, Shijie Ren, Emma Everson-Hock, Matt Stevenson, John W Stevens, Mark Strong and Anna Cantrell What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation, *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, VOLUME 18 ISSUE 33 MAY 2014, ISSN 1366-5278*

Istruzioni per gli Autori

Tabaccologia (Tobaccology) è l'organo ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) ed è una rivista medico-scientifica a libero accesso. Essa viene pubblicata con cadenza trimestrale (più eventuali supplementi). Vengono pubblicati editoriali, articoli originali, rassegne, "Tribuna", "Focus On" e "Perspective & Research" su argomenti legati alla tabaccologia (tossicologia del fumo di tabacco, prevenzione e terapia del tabagismo, patologie tabacco-correlate). Su Tabaccologia sono pubblicati articoli provenienti non solo dall'Italia ma anche dall'estero in maniera gratuita senza alcun costo per gli Autori. Tutti gli articoli devono essere inviati in formato Word (.doc) tramite e-mail all'indirizzo redazione@tabaccologia.it. Le Figure e le Tabelle devono essere inviate in file separati in formato Powerpoint (.ppt), .tif o .jpg. Il testo deve essere in formato Times New Roman corpo 12 con doppia interlinea e numerazione riportata a fondo pagina. Tutti gli articoli verranno sottoposti alla valutazione di un doppio referaggio anonimo. Gli autori degli articoli accettati per la pubblicazione dovranno dichiarare via e-mail il trasferimento del copyright alla rivista Tabaccologia.

Vengono presi in considerazione per la pubblicazione articoli scritti in italiano e in inglese. Avranno precedenza di pubblicazione quelli in doppia lingua (ita/eng). Tutti gli editoriali saranno pubblicati in doppia lingua (ita/eng). Gli articoli in italiano devono comunque contenere titolo, riassunto (summary) e parole chiave in lingua inglese. Gli articoli in inglese verranno tradotti in italiano a cura della Redazione.

La prima pagina del manoscritto deve includere a) il titolo dell'articolo in italiano ed in inglese; b) i nomi e cognomi degli Autori, c) le istituzioni di appartenenza degli Autori; d) l'indirizzo di posta ordinaria; i numeri di telefono, fax e indirizzo e-mail dell'Autore di riferimento. La seconda pagina degli articoli originali e delle rassegne devono includere il riassunto (abstract) e dalle 3 alle 5 parole chiave. Il riassunto non deve eccedere 250 parole. Il riassunto degli articoli originali deve essere strutturato nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Conclusioni. A seguire il summary in inglese, che nel caso degli articoli originali, deve essere così strutturato: Introduction, Methods, Results, Conclusions, e dalle 3 a 5 keywords. Il corpo del manoscritto segue dalla terza pagina. Non vi sono limiti di parole per gli articoli, ad eccezione degli Editoriali che non devono eccedere le 1000 parole. Gli articoli originali devono essere strutturati nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Conclusioni. Le Introduzioni e Conclusioni devono essere presenti anche nelle Rassegne. Gli Articoli Originali che includono qualsiasi procedura diagnostica o terapeutica su esseri umani o animali devono chiaramente indicare sotto la responsabilità degli Autori nei "Metodi" che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio e che tutti gli esperimenti sono stati condotti in accordo con gli standard etici stabiliti dal comitato etico istituzionale o nazionale e con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, revisionata nel 2000. Se esistono dubbi circa l'aderenza agli standard della Dichiarazione di Helsinki, gli Autori devono esprimere istituzionale ha esplicitamente approvato gli aspetti di dubbio dello studio. Quando vengono riportati esperimenti su animali, gli autori devono indicare quale guida istituzionale o nazionale hanno seguito per il trattamento e l'utilizzo degli animali da laboratorio. Alla fine del corpo del manoscritto gli Autori devono indicare i seguenti punti:

1. **Conflitto di interessi:** tutti gli Autori devono indicare eventuali conflitti di interesse. Un conflitto di interessi si verifica quando un autore (o istituzione dell'autore) ha una relazione finanziaria o personale che influenza in maniera inappropriata (bias) la sua condotta (queste relazioni sono anche conosciute come commitments, competing interests, o competing loyalties).
 2. **Fonti di finanziamento** (solo per articoli originali): tutte le eventuali fonti di finanziamento devono essere dichiarate dagli Autori. Tabaccologia applica un embargo a tutti i lavori che abbiano ricevuto finanziamenti dalle industrie e compagnie del tabacco. Pertanto gli articoli non verranno presi in considerazione per la pubblicazione.
 3. **Eventuali ringraziamenti.**
 4. **Bibliografia:** Dopo il manoscritto devono essere indicate le referenze citate, come in ordine di apparizione nel testo. Nel testo, il numero di ogni referenza deve essere indicato fra parentesi quadra. Non vi sono limiti per il numero di referenze citate. Le voci bibliografiche devono indicare, seguendo il noto Vancouver Style: il cognome e le iniziali del nome degli autori (al massimo 6), il titolo completo dell'articolo in lingua originale, le informazioni abbreviate sulla rivista, in accordo con il Medical Index, l'anno di pubblicazione, il volume e la pagina di inizio e fine. Per esempio, Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-25. I capitoli dei libri devono indicare il cognome e le iniziali degli autori, il titolo del capitolo, il cognome e le iniziali del nome degli autori del libro, la casa editrice, il luogo e l'anno di pubblicazione. Per esempio: Murphy DM, Fishman AP. Bullous diseases of the lung. In: Fishman AP, Pulmonary diseases. McGraw-Hill New York, 1998.
- I siti web** citati devono indicare il titolo del soggetto e l'indirizzo web. Per esempio: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm.

Le Tabelle e le legende delle Figure devono seguire il corpo del manoscritto e devono essere numerate consecutivamente. Le Figure devono essere inviate in file separati e devono essere in formato Powerpoint, .tif o .jpg. Tabaccologia si riserva il diritto di apportare cambiamenti formali nel testo. Gli articoli non redatti secondo queste istruzioni non verranno considerati per la pubblicazione.

Segretaria di redazione e marketing: tabaccologia@gmail.com

Come ricevere la rivista:

- a) tramite abbonamento di €40,00 da versare con bonifico bancario alle seguenti coordinate bancarie: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401; ABI 03032; IBAN: IT02U030202401010000001062
- b) oppure diventando socio SITAB.

Come diventare membro della SITAB

L'iscrizione alla SITAB per il 2015 è di €50,00 (€25 per infermieri, laureandi, specializzandi, dottorandi, personale del comparto). Il pagamento può essere fatto con bonifico alle seguenti coordinate bancarie: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401; ABI 03032; IBAN: IT02U030202401010000001062. Il modulo d'iscrizione può essere scaricato dal sito web www.tabaccologia.it ed inviato alla dr.ssa Francesca Zucchetta:

- per posta ordinaria: c/o Qi Studio, P.zza G. La Pira 18, Lissone (MB)
- per fax 0393940283
- per e-mail: francesca.zucchetta@tin.it

Instructions to Authors

Tabaccologia (Tobaccology) is the official journal of the Italian Society of Tobaccology (SITAB) and is an open-access quarterly scientific-medical journal. Four issues per year are published, as well as eventual supplements. Editorials, Original Articles and Reviews, as well as "Focus On" and "Perspective & Research" about tobacco-related topics i.e. tobacco, Tobaccology, pathologies due to cigarette smoking, addiction and prevention, are considered for publication. All contributions must be sent in a Word (.doc) format by e-mail to the following address: redazione@tabaccologia.it. Figures are to be sent in separate files in formats such as Powerpoint (.ppt), .tif or .jpg. The editors welcome the submission of contributions from Italy and from all over the World. No publication charge or article processing charge is required. All accepted manuscripts will be published free of charge. The text should be double spaced, using a Times New Roman font, 12pt. character size. Pages should be enumerated at the end of each page. All non-invited contributions will be sent to two different referees in double blind for evaluation. Correspondences regarding submitted manuscripts will take place by means of e-mail. The authors of accepted papers will be asked to sign in an agreement to transfer the manuscript's copyright to Tabaccologia. Original articles in Italian and English languages are mandatory for publication. Articles written in both languages (Italian and English) will have publication priority. All editorials will be published in both (Italian and English) languages. In case of articles in Italian, the title, abstract and key words must be translated in English by the Authors. English written articles will be translated in Italian by the journal editor. The first page of the manuscript should include a) the title of the article in Italian and/or in English; b) authors' names; c) authors' institution(s); d) mail address, phone number, fax and e-mail address of the corresponding author. The second page of original articles and reviews should include the summary (abstract), and 3 to 5 key words. The summary should not exceed 250 words. The summary of Original Articles should be structured in the following paragraphs: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions; and finally, when requested (as discussed before), the summary in English. The manuscript body should follow at page three. There is no word limit for the articles, except for the Editorials, which should not exceed 800 words. Original Articles should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions. Review articles should provide for Conclusions as well. Original Articles that are based on human or animal experiments must include a statement under the authors' responsibility in the "methods" section, that all experiments were carried out in accordance to the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and to the 1975 Helsinki Declaration, revised in the year 2000. In case of any residual doubt whether the research was accomplished in accordance with the Helsinki Declaration or not, the authors must clarify the rationale of their approach and give explicit proof of the institutional review body approval in respect to the doubtful aspects of their study. When reporting experiments on animals, authors should indicate which institutional and national guidelines for care and use of laboratory animals were followed. At the end of the manuscript body the authors must relate on the following aspects:

1. **Conflict of interest:** all authors should declare any occurring conflict of interest. Conflict of interest may subsist if an author (or the author's institution) has economical or personal relationships that may inappropriately influence his or her actions (biases).
2. **Source of funding** (for Original Articles only): Any source of funding should be declared by the authors. Tabaccologia applies an embargo policy towards contributions that received funding from tobacco industries and/or companies. Therefore, these contributions shall not be considered for publication.
3. **Bibliography:** After the manuscript body, quoted references should be listed in order of appearance in the text. No limits are given for quoted references. In the text, the number of each reference should be indicated in brackets. For information on the Vancouver Style used by this journal please visit <http://www2.le.ac.uk/library/help/citing/vancouver-numbered-system/vancouver-numbered-system>. Quoted journal's articles should indicate: surname and name initials of all authors (maximum 6 authors), complete title of the article in its original language, abbreviated information of the journal, according to the Medical Index, publication year, volume and pages (beginning and end). For example: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-25. Book chapters should indicate the authors' surnames, names initials, the chapter title, surnames and names initials of the authors of the book, editor, place and year of publication. For example, Murphy DM, Fishman AP. Bullous diseases of the lung. In: Fishman AP, Pulmonary diseases. McGraw-Hill New York, 1998. Websites should indicate the subject title and web address. For example: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm. Tables and image captions should follow the manuscript body and be enumerated consecutively. Images should be sent in separate files in Powerpoint (.ppt), or in .tif or .jpg. Tabaccologia has the right to provide for corrections on the text. Articles not complying with the above instructions may not be considered for publication.

Editorial and marketing secretary: tabaccologia@gmail.com

How to receive the journal

- a) By paying the annual subscription fee of €40,00. Please send the amount by bank draft to: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401; ABI 03032; IBAN: IT02U030202401010000001062

- b) By becoming member of SITAB. The journal Tabaccologia is sent to all members of SITAB by mail.

How to become SITAB member

The SITAB membership fee for 2015 is €50,00 (€25,00 for nurses, undergraduate and postgraduate students and residents) to be sent by bank draft to: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401; ABI 03032; IBAN: IT02U030202401010000001062. Please also download the membership form from the SITAB website www.tabaccologia.it and send it to Dr. Francesca Zucchetta:

- by mail: c/o Qi Studio, P.zza G. La Pira 18, Lissone (MB)
- by fax 0393940283
- by e-mail: francesca.zucchetta@tin.it



Programma e scheda di iscrizione sul sito www.tabaccologia.it