



Prevenzione e cura del tabagismo nell'azienda per l'assistenza sanitaria n.2

Dott. Alessandro Agus

S.C. Dipendenze Ser.T. Monfalcone



Tobacco Health Effects



Kill a Cigarette and Save a Life. Yours.



Kill a Cigarette and Save a Life. Yours.

Le dimensioni del problema nel mondo

- Un miliardo di fumatori nel mondo
- Sei milioni di persone all'anno muoiono per patologie correlate al fumo
- Seicentomila persone all'anno muoiono a causa dell'esposizione al fumo passivo.
- Il tabagismo uccide una persona ogni 6-10 secondi e riduce dai 6,5 ai 15 anni l'aspettativa di vita.

Previsione...

- entro il 2030 otto milioni di decessi/anno
- Più dell'80% di questi decessi evitabili sarà in paesi a medio-basso reddito
- Nei paesi sviluppati:
 - il numero totale dei fumatori sembra essere in declino
 - la prevalenza del fenomeno tra gli adolescenti non accenna a diminuire

Warren et al. Lancet 2006

DOXA ISS OSSFAD 2015

Negli USA

- 46 milioni di americani fumano correntemente
- Il 70% di loro afferma di voler smettere
- Ogni anno circa il 40% di loro cerca di smettere
 - il 50% fallisce entro 1 settimana
 - l'80% entro 1 mese
 - il 97% entro l'anno riprende a fumare
- Del 3% che smette per un anno, una percentuale dal 30% al 50% riprende a fumare negli anni successivi
- Smette con successo di fumare, chi effettua di media 5 tentativi

... in Italia

- Più di un italiano su quattro è fumatore attivo (26%) spt Umbria, Abruzzo, Lazio e Campania
- Più frequente tra le classi economiche più svantaggiate e negli uomini
- Circa $\frac{1}{4}$ dei fumatori fuma più di un pacchetto di sigarette al giorno
- 80-85mila morti l'anno per patologie fumo correlate (il 25% di età 35-65 aa)
- L'età media di chi decide di smettere è 42,5aa (dopo oltre 20aa dall'inizio)

Che cosa è la nicotina?

- È una delle 4000 sostanze presenti nel fumo di tabacco
- Inalata attraverso il fumo di sigaretta si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo
- Viene metabolizzata principalmente nel fegato in cotinina (citocromo P450 - CYP2A6)
- Ha un'emivita di circa 2 ore (la cotinina 20 ore)

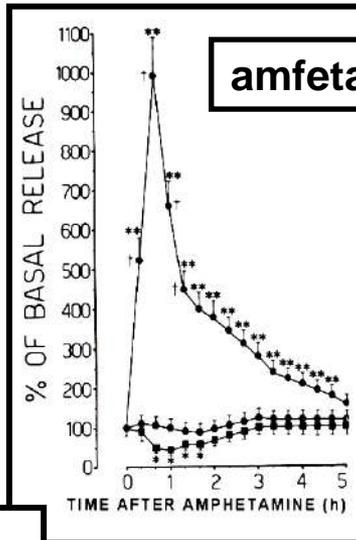
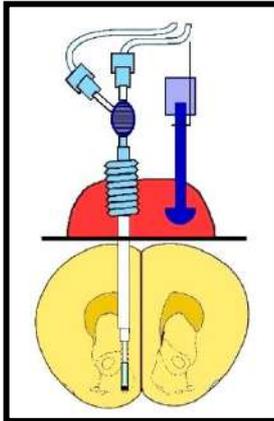
Taylor P Farmaci che agiscono sulla giunzione neuromuscolare e sui gangli autonomi. Goodman & Gilman. 2006

O' Brien CP. Tossicodipendenza e abuso di farmaci. Goodman & Gilman. 2006

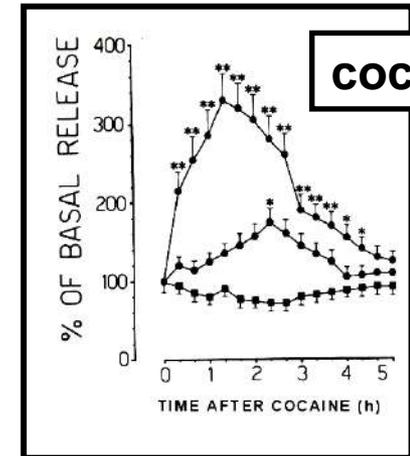
Definizioni

- Anni 80-90 tabagismo come abitudine
- Nicotina= sostanza d'abuso capace di indurre un alto livello di dipendenza, comparabile all'eroina, alla cocaina e all'alcol

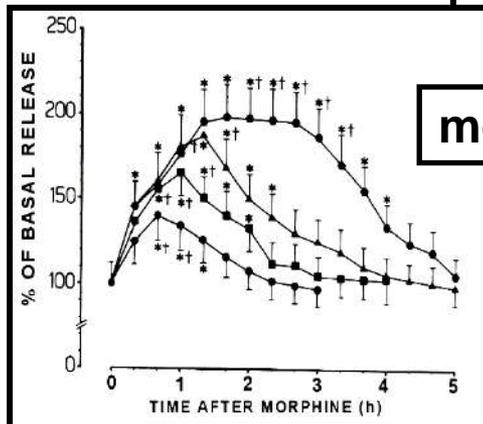
Rilascio di dopamina nel nucleo accumbens del ratto stimolato da:



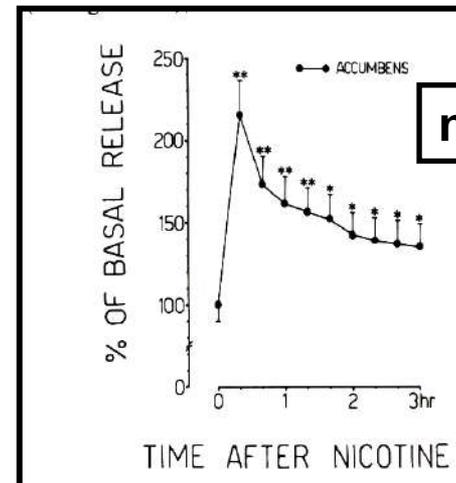
amfetamina



cocaina



morfina



nicotina

Di Chiara & Imperato,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
85:5274-5278, 1988.

Le sostanze d'abuso si sostituiscono agli stimoli naturali ed attivano il sistema cerebrale del piacere

Nessun'altra droga viene assunta con maggiore frequenza della nicotina

- Un fumatore tipo fa di solito 10 aspirazioni a sigaretta.
- Una persona che fuma un pacchetto di 20 sigarette al giorno, si procura circa 200 dosi di nicotina.
- Una persona che fuma per 14 anni un pacchetto di sigarette al giorno si autosomministra più di 1.000.000 di dosi di nicotina.

DOVE AGISCE LA NICOTINA?

Short-Term Health Effects

BRAIN

Lightheadedness; aroused mental state

NOSE AND MOUTH

Irritates throat and airways
Dulls senses of smell and taste
Increases mucus and phlegm

LUNGS

Increases respiratory rate

HEART AND BLOOD VESSELS

Constricts blood vessels
Increases pulse and blood pressure

ENDOCRINE SYSTEM

Increases blood sugar levels
Increases production of adrenaline

STOMACH

Suppresses appetite

MUSCLES

Induces fatigue

Long-Term Health Effects

NERVOUS SYSTEM

Addiction and nicotine craving

SKIN

Stained fingers
Excess wrinkling

MOUTH

Increased risk of gum disease
Increased risk of cancers of the oral cavity, throat, and larynx
Stained teeth

RESPIRATORY SYSTEM

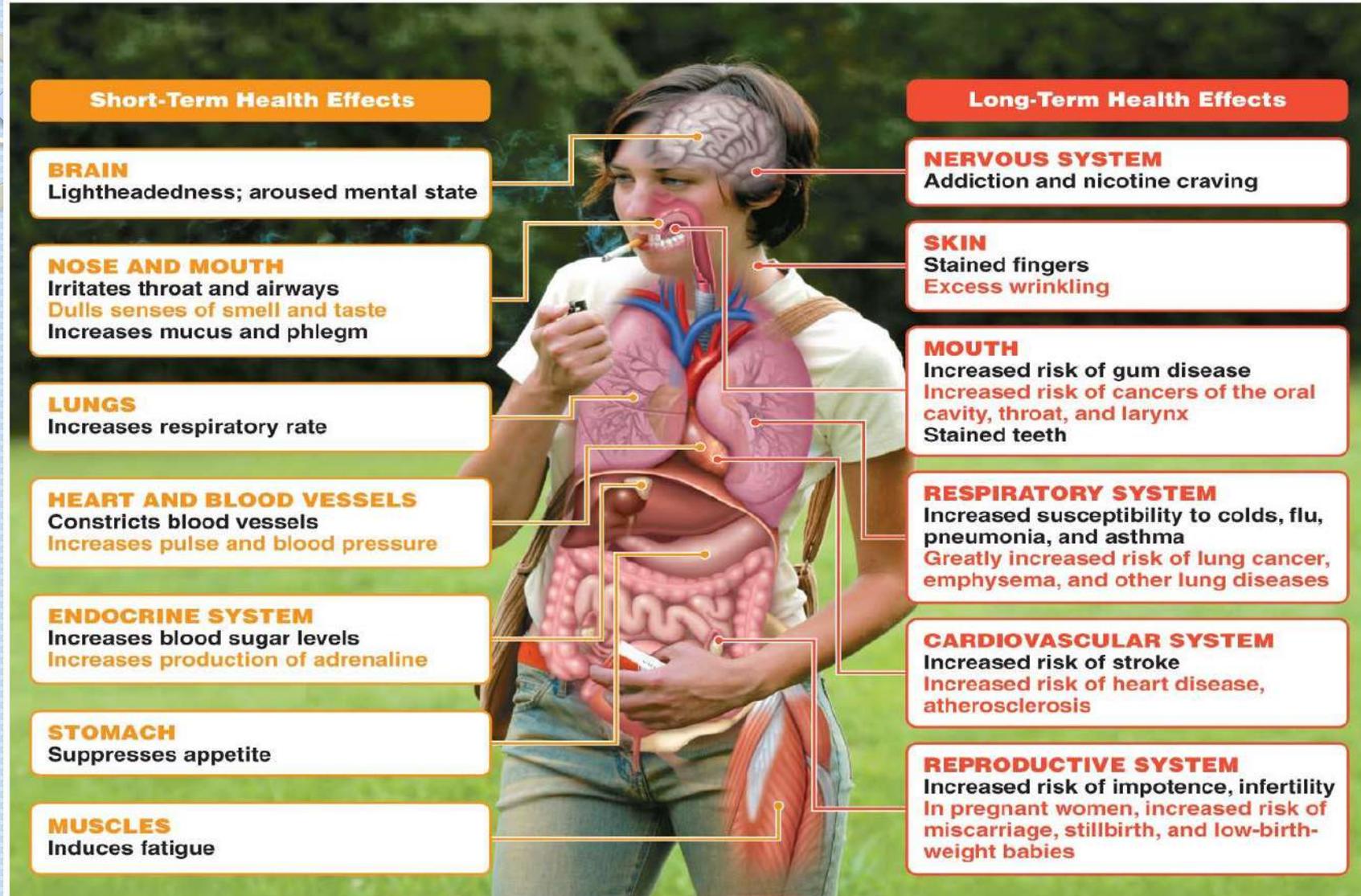
Increased susceptibility to colds, flu, pneumonia, and asthma
Greatly increased risk of lung cancer, emphysema, and other lung diseases

CARDIOVASCULAR SYSTEM

Increased risk of stroke
Increased risk of heart disease, atherosclerosis

REPRODUCTIVE SYSTEM

Increased risk of impotence, infertility
In pregnant women, increased risk of miscarriage, stillbirth, and low-birth-weight babies



Meccanismi neurobiologici

I recettori nicotinici sono espressi in numerose regioni del SNC e SNP, la loro attivazione è in grado di influenzare:

- le funzioni cognitive,
- lo sviluppo neuronale,
- la degenerazione neuronale,
- e la trasmissione degli impulsi dal SNC agli organi periferici.

Meccanismi neurobiologici

La nicotina agisce direttamente sui recettori colinergici nicotinici, che sono localizzati in parte sui neuroni dopaminergici mesolimbici.

Quando la nicotina stimola questi recettori, causa il rilascio di dopamina, e quindi provoca un senso di gratificazione e di piacere.

La tolleranza agli effetti neurovegetativi e psicofarmacologici della nicotina si sviluppa rapidamente

«La prima sigaretta del mattino è la migliore»

L'uso cronico di nicotina induce:

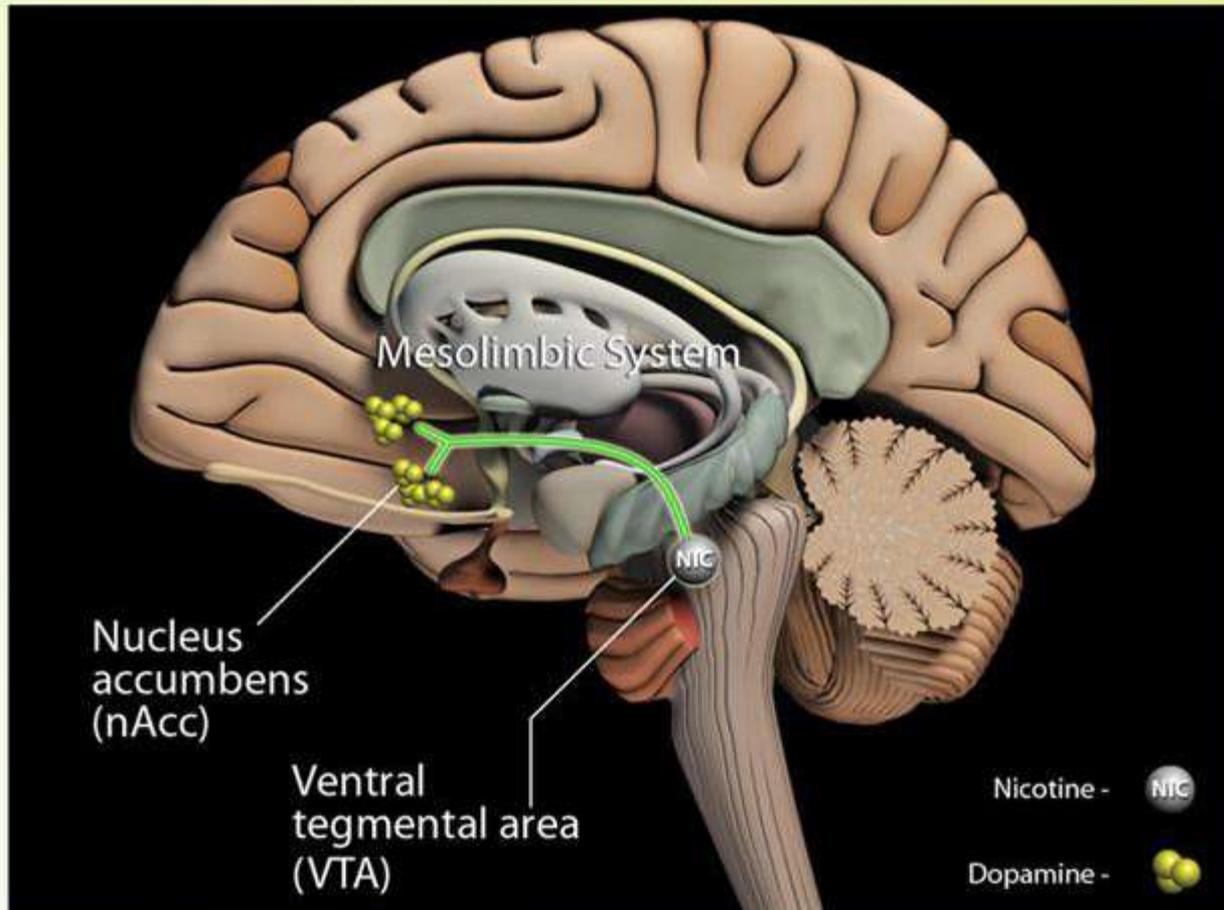
- desensibilizzazione ed inattivazione dei recettori nACh.
- up regulation degli stessi recettori colinergici (alfa4-beta2)

Basse concentrazioni di nicotina comporterebbero un aumento nella reattività dei recettori agli stimoli colinergici con conseguente...

Agitazione e nervosismo

- Tra una sigaretta e l'altra spesso passano anche due ore, periodo durante il quale i livelli plasmatici di nicotina diminuiscono.
- I fumatori spesso riportano che fumare durante il giorno li aiuta a concentrarsi e a mantenersi rilassati.
- Se la nicotina viene evitata per alcune settimane, il numero di recettori nicotinici ritorna ai livelli pre-esposizione

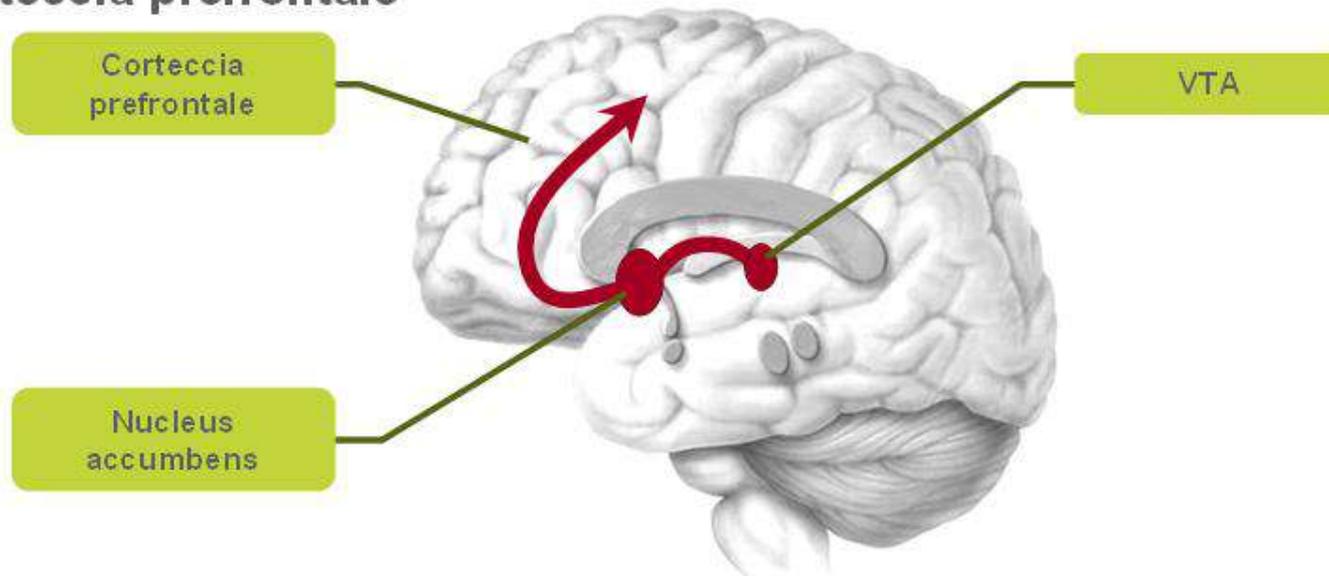
Mechanism of Action of Nicotine in the Central Nervous System



- Nicotine binds predominantly to nicotinic acetylcholine (nACh) receptors in the CNS; the primary is the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor in the Ventral Tegmental Area (VTA)
- After nicotine binds to the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor in the VTA, it results in a release of dopamine in the Nucleus Accumbens (nAcc) which is believed to be linked to reward

Abuso di nicotina: meccanismi degli effetti gratificanti

Tutti gli stimoli, naturali o farmacologici, dotati di potere motivazionale positivo, aumentano la trasmissione dei neuroni dopaminergici che **originano dall'area tegmentale ventrale (VTA)** e proiettano verso il **nucleo accumbens** e la **corteccia prefrontale**



Le **sostanze d'abuso** attivano i processi per la gratificazione, stimolando il sistema di ricompensa del **nucleo accumbens** e provocando il rilascio di **dopamina** in questa area del cervello

I centri della dipendenza nicotinica

- **Locus coeruleus:** responsabile dello stato di veglia e vigilanza, la sua stimolazione nicotinica migliora le funzioni cognitive, la concentrazione, le performance intellettuali.
- **Nucleus accumbens:** centro cerebrale del piacere e della gratificazione; la sua stimolazione è responsabile della dipendenza.



Craving

Desiderio smodato e incontrollabile verso uno stimolo di rinforzo, in questo caso si traduce nel desiderio compulsivo della sigaretta



I tre meccanismi principali della dipendenza da nicotina

- I. La dipendenza della nicotina è correlata alla velocità con la quale raggiunge il cervello

I tre meccanismi principali della dipendenza da nicotina

2. L'attivazione del recettore nACh a livello presinaptico favorisce il rilascio di neurotrasmettitori
 - **Dopamina** -----piacere, soppressione dell'appetito
 - **Noradrenalina** ----attivazione, soppressione dell'appetito
 - **Acetilcolina** ----- attivazione, miglioramento cognitivo
 - **Glutammato** -----apprendimento, miglioramento memoria
 - **Serotonina** --modulazione dell'umore, soppressione appetito
 - **Beta endorfine**-----riduzione dell'ansia e della tensione
 - **GABA**-----riduzione dell'ansia e della tensione

I tre meccanismi principali della dipendenza da nicotina

3. Le alterazioni a livello cellulare (desensitizzazione recettoriale e up regulation) si tradurrebbero in una serie di comportamenti in parte associati al fumo, e in parte associati al contesto in cui fumare avviene.

Il desiderio di fumare sparisce molto lentamente e spesso non del tutto.

Astinenza da nicotina

Quattro o più dei seguenti sintomi:

- umore disforico
- insonnia
- irritabilità, impazienza, aggressività
- aumento dell'ansia
- difficoltà di concentrazione
- irrequietezza
- rallentamento del battito cardiaco
- aumento dell'appetito o del peso

Terapia

Farmacologica

- **Terapia sostitutiva nicotinic:**
 - Gomme da masticare
 - Cerotti transdermici
 - Spray nasali
 - Inalatori
 - Sigaretta elettronica
- **Bupropione**
- **Vareniclina**
- **Citisina (solo in preparazione galenica)**

Terapia sostitutiva nicotina



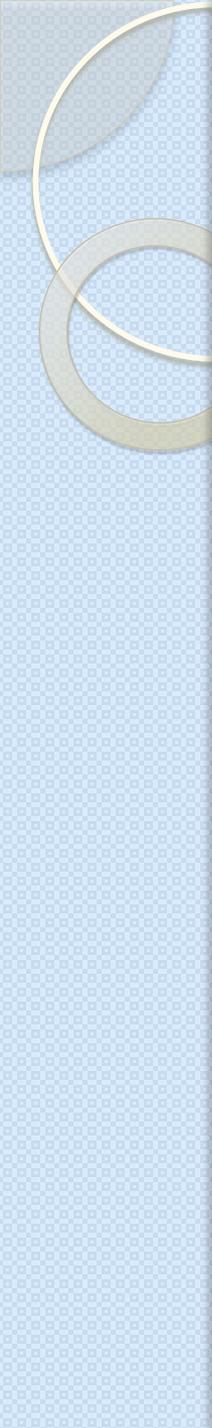
Terapia Farmacologica: Terapia Sostitutiva Nicotinic (TSN)

- **Farmaco:** cerotto alla nicotina
- **Effetti collaterali:** reazione cutanea locale; insonnia

<i>Dosaggio</i>	<i>Durata</i>
21 mg /24 h	4 settimane
14 mg /24 h	poi 2 settimane
7 mg /24 h	poi 2 settimane
oppure	
15 mg /16 h	8 settimane



In genere si applica al mattino e si toglie alla sera



L'assunzione transdermica di nicotina previene o comunque attutisce l'astinenza

L'assunzione intermittente di nicotina attraverso il fumo può essere sostituita da un apporto continuo mediante cerotto transdermico che agisce similmente ad un'infusione endovenosa continua.

L'idea è che i recettori per la nicotina e per la dopamina si possano riadattare più gradualmente di quanto avviene con l'astinenza improvvisa.

Terapia farmacologica: Bupropione

- **Farmaco:** bupropione cloridrato a rilascio prolungato
- **Controindicazioni/precauzioni:** storia di convulsioni; storia di disordini alimentari
- **Effetti collaterali:** crisi convulsive, **insonnia**; prurito generalizzato; secchezza delle fauci
- **Dosaggio:** 150 mg = 1 cp/die per 7 giorni, poi – a seguire – 300 mg = 1 cp x 2/die
- **Durata:** 7-12 settimane di mantenimento



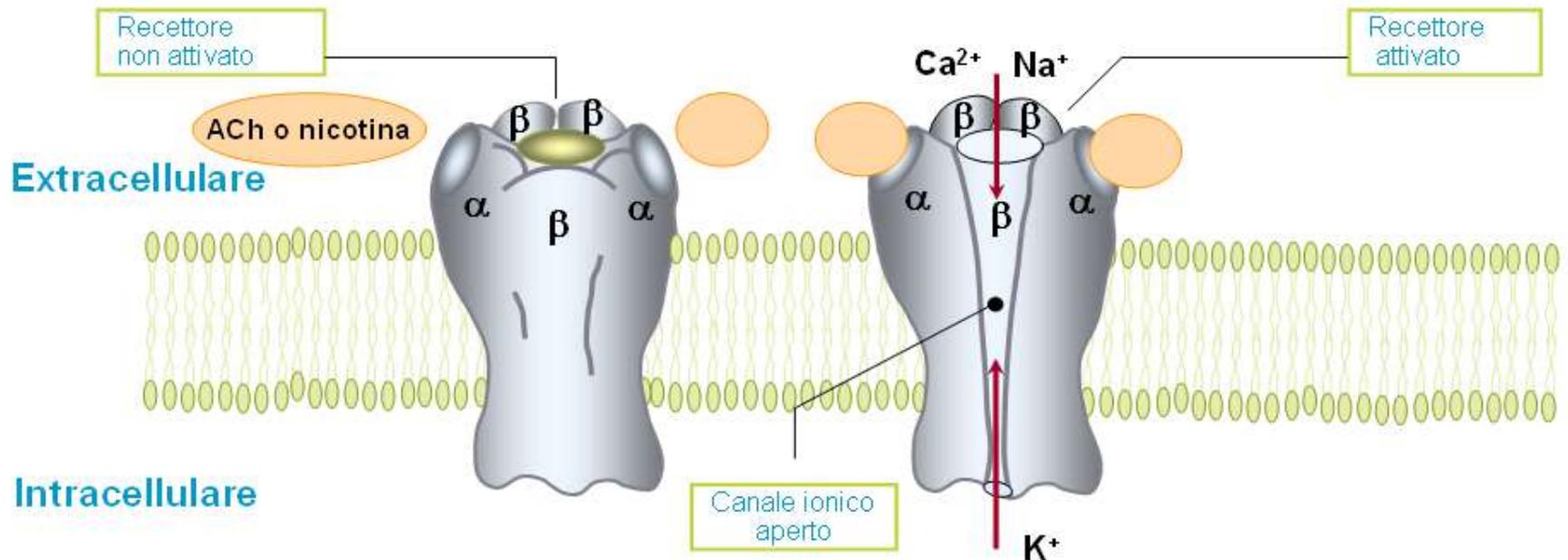
Bupropione

Un altro approccio per facilitare la cessazione del fumo e ridurre il desiderio irresistibile che si verifica durante l'astinenza, è quello di stimolare la dopamina con l'inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina, il bupropione.

Si restituisce un po' di dopamina ai recettori limbici postsinaptici D2 in astinenza dovuta alla sospensione della nicotina.

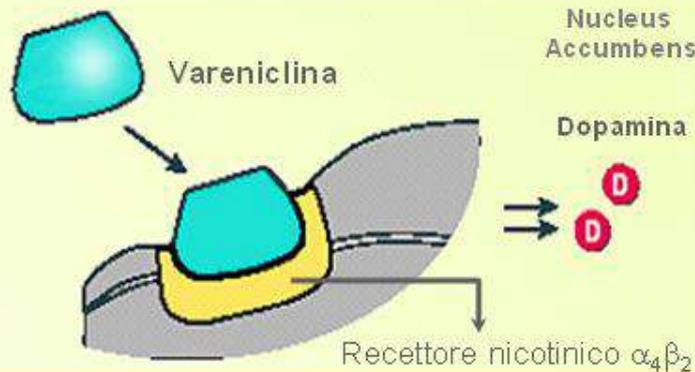
Vareniclina: un nuovo approccio

Vareniclina ha come target il **recettore nicotino** responsabile della dipendenza da nicotina: $\alpha_4\beta_2$



Vareniclina: meccanismo d'azione

Assenza di nicotina



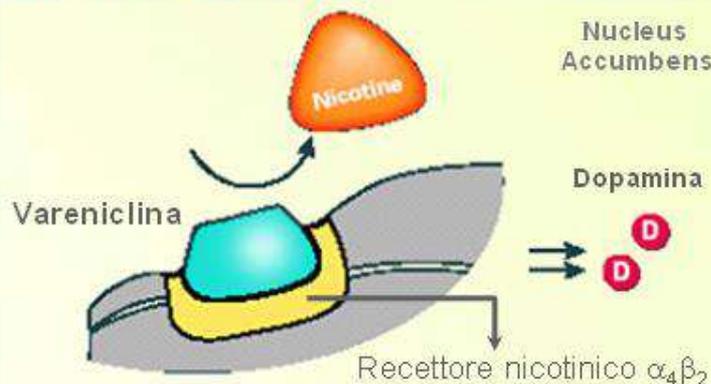
Agonista parziale

- Legame ad alta affinità ai recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$
- *Turnover* di dopamina ridotto rispetto alla stimolazione nicotinic

Prospettive terapeutiche:

- Controllo dei sintomi da sospensione
- Controllo del *craving*

Presenza di nicotina



Antagonista

- Legame preferenziale per i recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$
- *Turnover* di dopamina ridotto rispetto alla stimolazione nicotinic

Prospettive terapeutiche:

- Controllo dei sintomi da sospensione
- Controllo del *craving*
- Minor piacere nel fumare
- Prevenzione delle ricadute

Vareniclina

Agonista parziale dei recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$

- La Vareniclina ha una **affinità** per i recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$ circa 20 volte superiore rispetto a quella della nicotina
- L'**effetto** della stimolazione recettoriale $\alpha_4\beta_2$ con la vareniclina varia dal **40%** al **60%** rispetto alla nicotina



**STOP
SMOKING
AND
STAY
HEALTHY**



Grazie per l'attenzione