

## FUMO: TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA

Zickler P.: *Hard to treat smokers may benefit from medication that acts on dopamine*, NIDA Notes, 18 (5):11, 2003;

George T.P. et al.: *A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation*, Biological Psychiatry, 53: 136-143, 2004;

Zickler P.: *Manipulating dopamine levels changes smoking behavior*, NIDA Notes, 18 (1):7-14 2003;

Sharp J., Schwatz S., Nithibngale Th.: *Targeting nicotine addiction in a substance abuse program*, Science Practices Perspectives, NIDA, 2 (1): 33-42, 2003

Il nucleo dei fumatori resistenti all'azione dei farmaci sostitutivi della nicotina e del bupropion desidera smettere ma non riesce a superare l'ondata di sintomi astinenziali scatenata dall'astensione dal fumo. Ipotizzando che alla base della sintomatologia una carenza acuta di dopamina è stato sperimentato un farmaco che fa parte del bagaglio di trattamento del Parkinson, la selegilina, che inibisce l'attività della monoaminoossidasi-B, cioè di un enzima che metabolizza la dopamina. Il che consente che i depositi di questo neurotrasmettore rimangano tali da assicurare una quantità sufficiente di dopamina.

Una sperimentazione condotta su 40 fumatori reduci da almeno tre insuccessi con placebo e dosaggi prima di 5 mg una volta al giorno e successivamente dello stesso farmaco due volte/die per 7 settimane, all'ottava settimana il 45% di coloro che avevano assunto la selegilina non avevano acceso una sigaretta nella ultima settimana, contro il 15% del gruppo con placebo. Per controllare le dichiarazioni sui consumi di sigarette o sull'astinenza non si è mancato di misurare il CO nell'aria espirata con conferma delle dichiarazioni. A distanza di 6 settimane il 20% dei fumatori continuavano ad essere astinenti. Chiaramente sarà necessario estendere i numeri dei fumatori da sottoporre alla sperimentazione per poter introdurre questo farmaco nel bagaglio anti-smoking.

Le novità riguardano anche le ricerche sulla componente genetica basata sull'effetto di un enzima il CYP2B6 la cui riduzione si collega con una accentuazione del craving per la nicotina. Nello stesso gruppo si aveva 1,5 volte più probabilità di ricadere nell'abitudine tabagica. Lo stesso enzima provoca la metabolizzazione del bupropion, cioè dell'anti-depressivo che agisce sul craving da nicotina in quanto entra nel giro della dopamina. Si è visto inoltre che il bupropion aumenta di tre volte l'efficacia nelle donne che hanno una bassa attività dell'enzima.

Dal punto di vista genetico il 70% degli americani eredita due copie della variante C del gene che influenza l'attività del CYP2B6; il 30% della popolazione eredita la variante T che è associata con una riduzione di attività dell'enzima; una ricerca ha coinvolto 426 fumatori fra i quali il 29,6% aveva una o due copie della variante T del gene. In doppio cieco la somministrazione di bupropion ha favorito un aumento delle percentuali di astinenti (i controlli sono stati sul sangue). Le partecipanti con bassi livelli enzimatici sono state più astinenti.

Le interpretazioni sono divergenti. Infatti l'associazione fra basso livello di enzima e l'intensità del craving potrebbe legarsi ad una maggiore quantità di nicotina giacente a livello cerebrale e, quindi, alla riduzione degli effetti della carenza di nicotina. Insomma l'aspetto genetico potrebbe condizionare l'orientamento terapeutico; ad esempio, le fumatrici che hanno titoli bassi dell'enzima rispondono in modo positivo all'azione anti-craving del bupropion.

Ma torniamo su fumo e dopamina: le diverse ricerche su animali di laboratorio che mostrano l'effetto dopaminergico della nicotina vengono ora confermate dagli studi su fumatori umani con tabagismo e fallimenti a catena ed almeno 15 sigarette al giorno. Dopo l'alooperidolo i soggetti hanno fumato un numero maggiore di sigarette, mentre la bromocriptina (che incrementa la produzione di dopamina) riduce il numero di sigarette fumate ed anche l'intensità dell'aspirazione. Con l'alooperidolo fra una sigaretta e la successiva passano 32,1 minuti contro i 41,2 dopo la bromocriptina; quindi attraverso la somministrazione alternata dei due prodotti si può manipolare il

va e vieni della sintomatologia astinenziale e del craving.

I Centri anti-droga raramente si occupano di smoking cessation pur prevalendo forme gravi di tabagismo nella popolazione dei tossicodipendenti e di alcolisti. Non mancano le esitazioni di operatori che a fronte di una brusca interruzione di oppiacei e cocaina non vorrebbero radicalizzare l'astinenza e lasciare almeno il gusto della pur più pericolosa sigaretta. Non manca anche una certa resistenza da parte di operatori fumatori a doversi adeguare all'ambiente smoke-free.

Nei trattamenti di detossificazione da droghe che si svolgono in costanza di ricovero la cessazione dal fumo diventa più controllabile e può giovare di interventi comportamentali già testati per l'allontanamento da altre droghe. E' chiaro comunque che saranno necessari interventi post-dimissione; trattasi in genere di soggetti recidivi con grado elevato di dipendenza da nicotina oppure di persone senza fissa dimora. La degenza media, almeno nella rete di New York, è di 25 giorni e l'età mediana 37 anni; il ricovero è preceduto da almeno un anno di "contemplazione" oltre che di preparazione psicologica dei fumatori. Essenziale poi è l'accertamento dell'opinione degli operatori oltre che del loro atteggiamento.

Nel corso del trattamento la tolleranza è zero: va ricordato che inizialmente si era praticato il sistema di graduazione nelle punizioni per cui l'allontanamento dal programma veniva imposto solo dopo la terza infrazione. Invece la punizione immediata ha rafforzato l'impostazione non smoking ed è stata accompagnata dall'educazione nei confronti dei cerotti e delle gomme alla nicotina verso i quali erano presenti molti pregiudizi. Comunque le prime applicazioni dei cerotti sono effettuate e controllate da personale infermieristico e, nei rari casi di effetti collaterali, si passa alle gomme. Il bupropion viene offerto sia come alternativa sia come associazione con il cerotto. Il dosaggio del sostituto è in rapporto alla quantità di sigarette quotidiane, per cui ai forti fumatori (da un pacchetto e mezzo a due pacchetti al giorno) si applica un cerotto da 21 mg; nei casi più "duri" si associa la gomma al cerotto.

Vi sono state anche modificazioni semantiche nel senso che l'intera frase "tabacco, alcol ed altre droghe" viene sostituita da "sostanze chimiche" oppure "alcol e droghe". Si insiste nella preparazione del personale sulla tesi che le tecniche già sviluppate per alcol e droghe sono sufficienti per affrontare la dipendenza da nicotina. Le modalità di trattamento del craving sono identiche ed, anzi, l'esperienza insegna che affrontando il tema della condotta da tenersi nei confronti dei sintomi astinenziali da nicotina diventa più facile insegnare la condotta da adottare nei confronti del craving da droghe ed alcol. Il controllo comunque viene effettuato sull'aria espirata e sulle urine.

A quanto sembra l'utilizzazione di Istituzioni che già si occupano di trattamento di tossicodipendenti in costanza di ricovero, per effettuare interventi anti-smoke determina effetti benefici nei confronti dell'efficacia degli altri processi terapeutici (alcol e droghe) a costi non elevati (766 dollari per posto letto per cerotti, oltre 1000 dollari per ogni apparecchio misuratore del CO nell'aria espirata). L'erogazione ambulatoriale di cerotti e gomme viene a costare di meno ma la resa in termini di astinenza prolungata è minima.

Va rilevato che negli USA il Medic Aid in genere assume a proprio carico il rimborso dei cerotti. Nel bilancio costi-benefici per il fumatore vanno anche inclusi i risparmi per le spese di pulizia degli ambienti inquinati dal fumo.