

# Il fumo fa male ai denti: un nuovo approccio farmacologico al tabagismo

*Smoking harms your teeth: a new pharmacological approach to tobacco addiction*

*Sono molteplici gli strumenti a disposizione per arrivare a dire basta al tabacco, tra cui anche alcuni farmaci come la citisina: un alcaloide naturale contenuto soprattutto nella pianta *Cytisus Laburnum L.*, però mai commercializzato nel nostro Paese.*

■ **Stefano Bernardi**  
stefano.bernardi@acef.it

● **PAROLE CHIAVE**  
fumo, tabacco,  
disassuefazione, citisina,  
preparazioni galeniche.

● **KEYWORDS**  
smoking, tobacco, cessation,  
cytisine, galenic preparations.

**P**igmentazioni antiestetiche, alitosi, minore resistenza alle infezioni batteriche e fungine, ma anche rallentamento nella guarigione in caso di chirurgia orale, parodontite, lesioni mucosali, carcinomi orali... e un fattore comune: il fumo.

Se è vero che la via dell'inferno è lastricata di buone intenzioni, probabilmente "smettere di fumare" ne costituisce la percentuale maggiore!

Il tabacco provoca più decessi di alcol, Aids, droghe, incidenti stradali, omicidi e suicidi messi insieme. L'OMS ha definito il fumo di tabacco come "la più grande minaccia per la salute nella regione europea". Il tabacco è una causa nota o probabile di numerose disfunzioni, tra le quali BPCO e altre patologie polmonari croniche, cancro, malattie cardiovascolari.

La pericolosità del tabacco è accentuata dalla precocità dei fumatori: si stima che il 70% inizi a fumare prima dei 18 anni di età e il 94% prima dei 25 anni. L'OMS stima che il tabacco uccida nel mondo quasi 6 milioni di persone ogni anno, di cui circa 700.000 in Europa.

Circa il 50% dei fumatori muore in media 14 anni prima dei non fumatori e chi fuma è affetto per più anni da condizioni precarie di salute.

I mercati di maggior consumo europei sono costituiti da Germania e, purtroppo, Italia: rispettivamente, 103 miliardi e 86 miliardi di sigarette. La percentuale di fumatori in Italia si aggira attorno al 22% della popolazione.

"Smetta di fumare" è il consiglio che ogni medi-

co, indipendentemente dal suo ambito professionale, si sente in dovere di dispensare al suo paziente, e il dentista non è, e non può, essere da meno. È forse uno dei primi operatori sanitari a notare i danni derivati dal fumo, quelli più facilmente evidenti, quelli che il paziente stesso può riconoscere.

Il fumo causa macchie e colorazione dello smalto, anche nelle protesi e nelle otturazioni. Aumenta la formazione del tartaro favorendo la comparsa di carie e infiammazioni gengivali.

Il fumo di sigaretta riduce l'ossigenazione nelle gengive, favorendo l'insorgere di gravi forme di parodontite cui consegue retrazione delle gengive con aumento della mobilità dentale e precoce perdita dei denti.

Fumare rallenta la guarigione delle ferite in seguito a interventi di chirurgia orale, aumenta da 2,3 a 5,8 volte il rischio di un insuccesso implantare e da 3,6 a 4,6 volte quello di perimplantite rispetto ai non fumatori.

Le alveoliti post-estrattive (infezioni dell'osso dopo un'estrazione dentaria) sono quattro volte più frequenti nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Il tabacco provoca anche una tipica, forte e sgradevole alitosi, avvertibile facilmente quando il paziente si siede sulla poltrona.

Certo, non basta un consiglio per arrivare a dire basta al tabacco. Allora cosa si può fare? Gli strumenti sono molteplici, ma la base è sempre una: la forza di volontà. Da sola non è sufficiente (solo 3 persone su cento riescono a smettere di fumare grazie alla sola volontà), ma è indispensabile per intraprendere e proseguire un qualsiasi percorso di abbandono della sigaretta.

Se la propria forza di volontà non fosse abbastanza ferma, ci si può rivolgere a uno dei circa 400 centri antifumo sparsi sul territorio italiano. Questi centri offrono servizi di counseling individuale, terapie di gruppo ma anche, e finalmente arriviamo al punto, terapie farmacologiche.

Quali sono i farmaci che possono aiutare un pa-

ziente nella disassuefazione dal tabacco?

Innanzitutto vi sono i sostituti della nicotina: ce-rotti, gomme da masticare, compresse o inalatori (le “sigarette elettroniche”) il cui scopo è quello di sostituire la nicotina che il fumatore non assume più in seguito alla progressiva riduzione fino alla cessazione dell’uso di sigarette. L’effetto farmacologico è quello di attenuare i disturbi dovuti all’astinenza da nicotina permettendo al fumatore di ridurre anche la dipendenza psicologica verso il piacere e la gestualità del fumare. A mano a mano che si riduce il numero di sigarette, si aumenta l’uso dei sostitutivi fino all’abbandono completo delle prime. Successivamente si riduce progressivamente anche l’utilizzo dei sostituti fino al termine della

terapia. Alcuni studi indicano che l’utilizzo di questi prodotti può aumentare del 50-70% la probabilità di successo.

Esistono altresì due farmaci, non sostitutivi della nicotina ma specificatamente approvati per il trattamento del tabagismo: il bupropione e la vareniclina.

Il bupropione è un farmaco antidepressivo impiegato per la sua capacità di ridurre la sintomatologia legata all’astinenza dal fumo.

È un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina) con effetti minimi sulla ricaptazione delle indolamine (serotonina) e non inibisce le monoaminossidasi. Il meccanismo con il quale il bupropione favorisce la capacità dei pazienti di astenersi dal fumo non è noto; tuttavia, si presume che quest’azione sia mediata da meccanismi noradrenergici e/o dopaminergici.

La vareniclina è in grado di legarsi con elevata affinità e selettività ai recettori nicotinici neurali dell’acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ , dove agisce sia come un’agonista parziale, con un’efficacia intrinseca inferiore a quella della nicotina, che come antagonista in presenza di nicotina. Pertanto, la vareniclina può bloccare in modo efficace la capacità della nicotina di attivare appieno i recettori  $\alpha 4\beta 2$  e il sistema dopaminergico mesolimbico, il meccanismo neuronale alla base del rinforzo e della gratificazione sperimentati con l’abitudine al fumo. Un terzo farmaco di origine vegetale è stato studiato specificatamente per il trattamento del tabagismo: la citisina.

È un alcaloide naturale contenuto in alcune piante quali *Sophora Aloperuroides*, *Thermoposis Lanceolata* ma soprattutto *Citissus Laburnum*, detto anche Golden Rain, diffuso nelle aree meridionali dell’Europa centrale e anche in Italia, dove è chiamata maggiociondolo.

Tutte le parti della pianta contengono l’alcaloide citisina, ma la maggiore quantità (fino al 3%) si riscontra nei semi.

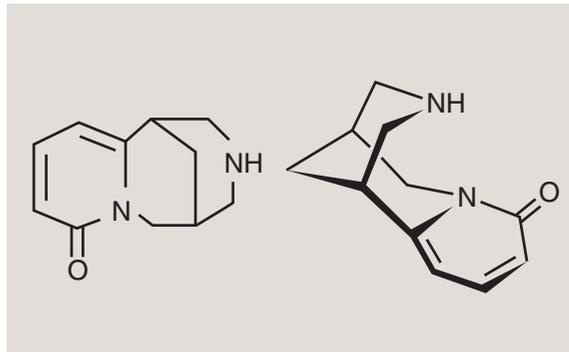
**L’OMS stima che il tabacco uccida nel mondo quasi 6 milioni di persone ogni anno, di cui circa 700.000 in Europa**

### **Citisina: trattamento e controindicazioni**

La citisina è un’agonista dei recettori colinergici nei gangli vegetativi e appartiene al gruppo dei farmaci ganglio-stimolanti.

Eccita i recettori nicotina-sensibili delle membrane post-sinaptiche nei gangli vegetativi,

le cellule cromaffini nella parte molecolare della ghiandola surrenale e la zona riflessogena senocaratidea, il che si traduce in un’eccitazione del centro respiratorio, prevalentemente attraverso i riflessi, in una simulazione del rilascio di adrenalina della parte midollare delle ghiandole surrenali e in un aumento della pressione sanguigna. Dopo l’assorbimento nel tratto gastrointestinale, la citisina svolge il ruolo di sostanza nicotino-si-



Formula di struttura di Citisina. (Formula empirica di Citisina:  $C_{11}H_{14}ON_2$ ) (1R-cis)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-8h-pirido [1,2a] [1,5] diazocin-8-one

mile che riduce il periodo di interazione tra nicotina e recettori corrispondenti.

Questo porta a una graduale diminuzione e quindi all’interruzione della dipendenza psichica e fisica da nicotina nei fumatori.

La storia della citisina presenta degli aspetti singolari: ad esempio, ha avuto un notevole successo e conseguentemente è stata studiata prevalentemente nei paesi dell’Europa Centrale e Orientale fin dagli anni Sessanta e Settanta del secolo scorso, mentre non ha avuto nessuna commercializzazione significativa nell’Europa Occidentale e in America.

Tuttavia, è proprio dalla citisina che è stata sviluppata la vareniclina, farmaco ampiamente utilizzato e pubblicizzato presso la classe medica.

Un dato significativo è la notevole economicità della citisina che, associata alla sua rilevante efficacia, ha portato un gruppo di ricercatori dell'Università di Sheffield (UK) a concludere, in una review degli studi sui farmaci anti-fumo, che: "Sulla base delle prove incluse in questa recensione, vareniclina e citisina sono entrambi efficaci interventi di aiuto per smettere di fumare rispetto al placebo. La citisina è stimata essere sia clinicamente più efficace che più conveniente rispetto vareniclina".

Ciononostante, a differenza del bupropione e della vareniclina, in Italia la citisina non è disponibile sotto forma di specialità medicinale, ma solo come materia prima per preparazioni galeniche magistrali. Il trattamento con la citisina deve seguire uno schema posologico ben definito.

Copre un arco temporale limitato e questo, unito al basso costo della materia prima e dell'allestimento galenico, rende la terapia con la citisina facilmente accessibile per tutti i pazienti.

La terapia prevede l'assunzione dal 1° al 3° giorno di una dose da 1,5 mg ogni 2 ore (6 dosi al giorno) con parallela riduzione del numero di sigarette fumate fino a completa interruzione del fumo entro il 5° giorno di terapia. Successivamente, dal 4° al 12° giorno si assume una dose ogni 2,5 ore (5 cpr/cps al giorno), quindi dal 13° al 16° gior-

no una dose ogni 3 ore (4 cpr/cps al giorno) e, infine, dal 21° al 25° giorno si riduce a 1-2 dosi al giorno.

Non esiste in commercio una specialità medicinale a base di citisina; tuttavia è reperibile la materia prima con la quale le farmacie possono allestire preparazioni galeniche.

Per quanto riguarda le controindicazioni e i possibili effetti collaterali, l'intervallo terapeutico della citisina è molto maggiore di quello della nicotina. La citisina è molto ben tollerata, non provoca anoressia, nausea e vomito in dosi terapeutiche. Quando viene somministrata secondo lo schema indicato, permette ai fumatori di smettere di fumare gradualmente, senza sviluppare i sintomi di astinenza.

Dosi elevate possono provocare nausea, vomito, vertigini, tachicardia e debolezza muscolare. Questi effetti passano rapidamente riducendo la dose. La citisina è generalmente controindicata in caso di ipersensibilità accertata al prodotto, angina instabile, recente infarto miocardico, recente ictus e aritmie clinicamente significative, gravidanza e allattamento. Si raccomanda, inoltre, cautela nella somministrazione di citisina in caso di: patologie coronariche, insufficienza cardiaca, disturbi cerebrovascolari, aterosclerosi, ipertensione, feocromocitoma, ulcera gastrica e/o duodenale, reflusso gastroesofageo, ipertiroidismo, diabete, schizofrenia, insufficienza renale e/o epatica, nei minori di 18 anni e negli anziani sopra i 65 anni.

### Riassunto

Fra tutti i professionisti della salute, il dentista è in prima linea nel combattere i danni, estetici e non solo, che il tabacco infligge ai denti. L'invito al paziente a smettere di fumare parte spesso dalla constatazione dei danni che avviene non appena la persona si siede sulla poltrona del dentista. Le strategie per la disassuefazione comprendono

più strumenti perché la sola buona volontà non basta: counseling, cambio delle abitudini, ma anche supporto farmacologico. Nell'articolo si focalizzerà l'attenzione su un principio attivo, la citisina, noto da tempo per la sua efficacia nel trattamento del tabagismo ma, curiosamente, mai commercializzato in Italia.

### Summary

Among all health professionals, the dentist is in the forefront in fighting the damages, not only aesthetic, that tobacco inflicts to the teeth. The invitation to the patient to stop smoking often start from the ascertainment of the damages that occurs as soon as the patient sits on the dentist's chair. Strategies for overcoming

addiction include multiple instruments, because good will alone is not enough: counseling, change of habits, but also pharmacological support. The article will focus on an active ingredient, cytosine, long known for its effectiveness in the treatment of smoking but, curiously, never marketed in Italy.

### Bibliografia

- Paun D, Franze J. Registration and consultation of smokers with chronic bronchitis at the consultation. After the documentation of the consultation for smokers in the outpatient ward of the Hospital Friedrichsheim in Berlin.
- Paun D. Influence of the blood pressure and blood sugar on the need for nicotine. After the documentation of the consultation for smokers in the outpatient ward of the Hospital Friedrichsheim in Berlin.
- Paun D, Franze J. Raucherentwohnung mit cytosinhaltigen "Tabex"-Tabletten. Sonderdruck aus das deutsche Gesundheitswesen. Heft 1968;17.
- Paun D. Tabakschaden bei Frauen und Muttern und seine Verhütung. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete. Heft 1970;4.
- Schmidt F. Medicamentöse Unterstützung der Raucherentwohnung. Munch Med Wschr 1974;11:116.
- <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/22407> (monografia di prodotto).
- Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytosine (Tabex) for smoking cessation. Tobacco Control 2006;15(6):481-4.
- ISS. Rapporto sul fumo in Italia, 2013.
- Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW, Strong M, Cantrell A. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytosine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2014 May;18(33):1-120.
- <http://www.tabex.net>.
- West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of Cytosine for smoking cessation. N Engl J Med 2011;365:1193-1200.