

GIORNATA MONDIALE SENZA TABACCO

WORLD NO -TOBACCO DAY 2015

**I trattamenti antitabagici nelle
polidipendenze**

dott. Claudio Leonardi

**DIRETTORE U.O.C. PREVENZIONE E CURA DELLE
TOSSICODIPENDENZE ED ALCOLISMO ASL RMC**

leonardiclaudio1958@libero.it

Addiction: verso un nuovo costrutto

Assumere una sostanza,
al di là della via di
somministrazione, può
non essere la causa
primaria del disturbo

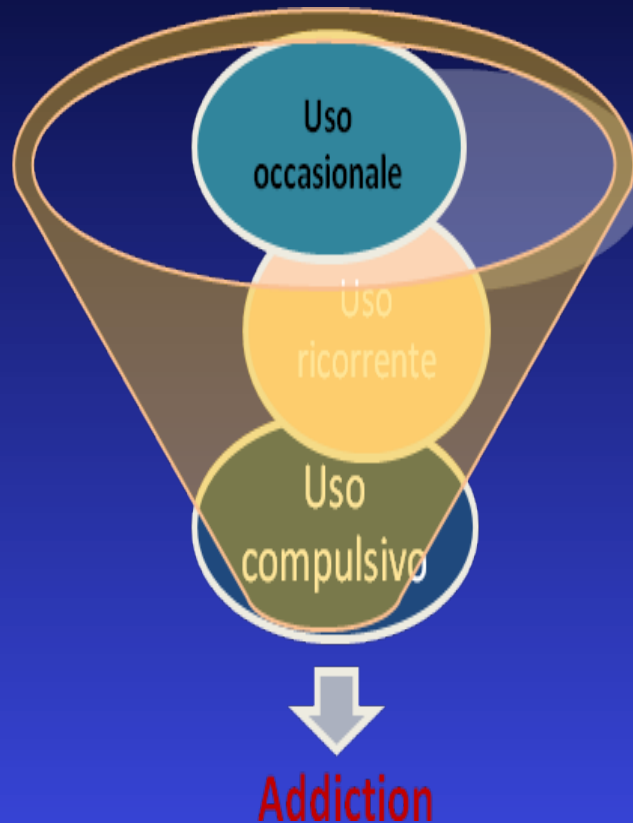
Tossicodipendenza

Addiction o
Dipendenza
Complessa

Le sostanze d'abuso
sfruttano meccanismi
ancestrali per deviare il
sistema motivazionale di
un soggetto e di fissarlo
sulla ricerca/consumo
delle sostanze abusate

“Emerging brain, behavioural and genetic data do point to fundamental, mechanistic way in which substance and non-substance addiction are similar”¹

Key Definition

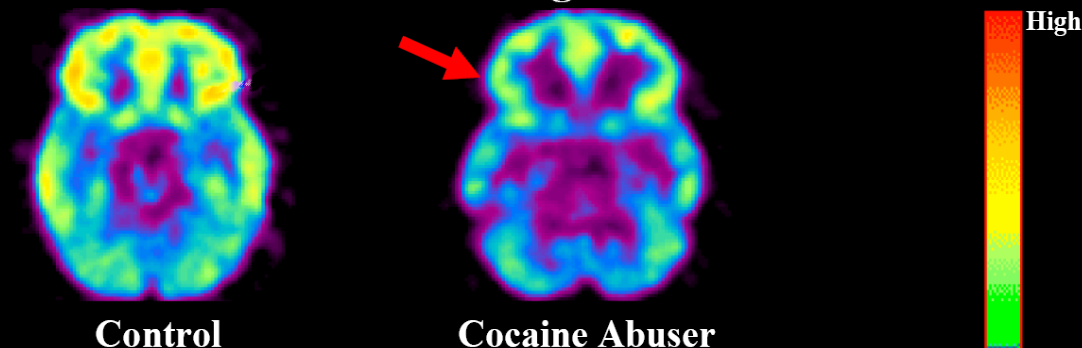


Le Dipendenze Complesse o “Addictions” sono dei disordini comportamentali appresi indotti dall’uso cronico delle sostanze e alla cui base sono presenti precise alterazioni di specifici meccanismi omeostatici che giustificano l’alterazione dei sistemi della gratificazione e della motivazione che noi osserviamo nei nostri pazienti

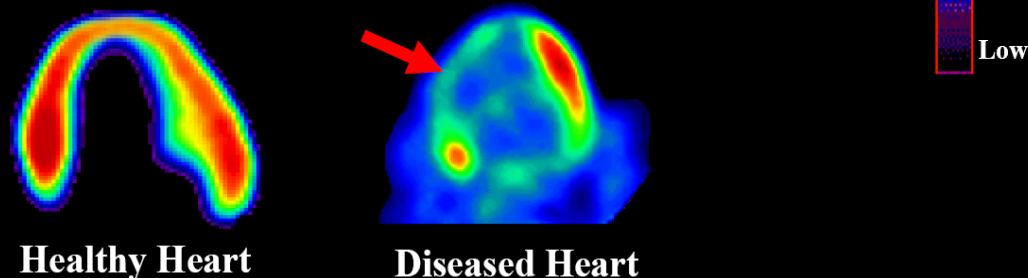
Modello interpretativo dei fattori primari per lo sviluppo di dipendenza

ADDICTION IS A DISEASE OF THE BRAIN *as other diseases it affects the tissue function*

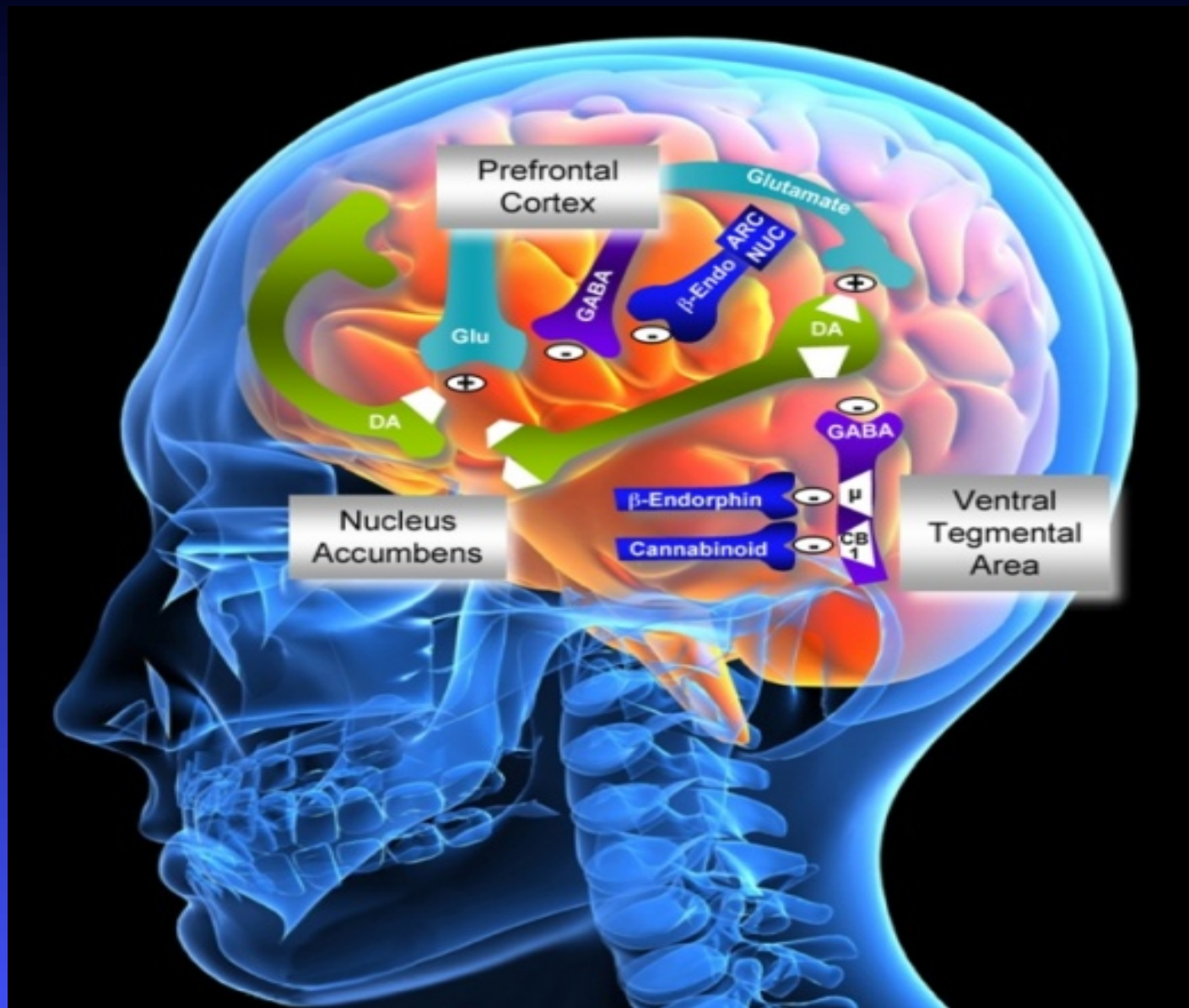
Decreased Brain Metabolism in *Drug Abuse Patient*

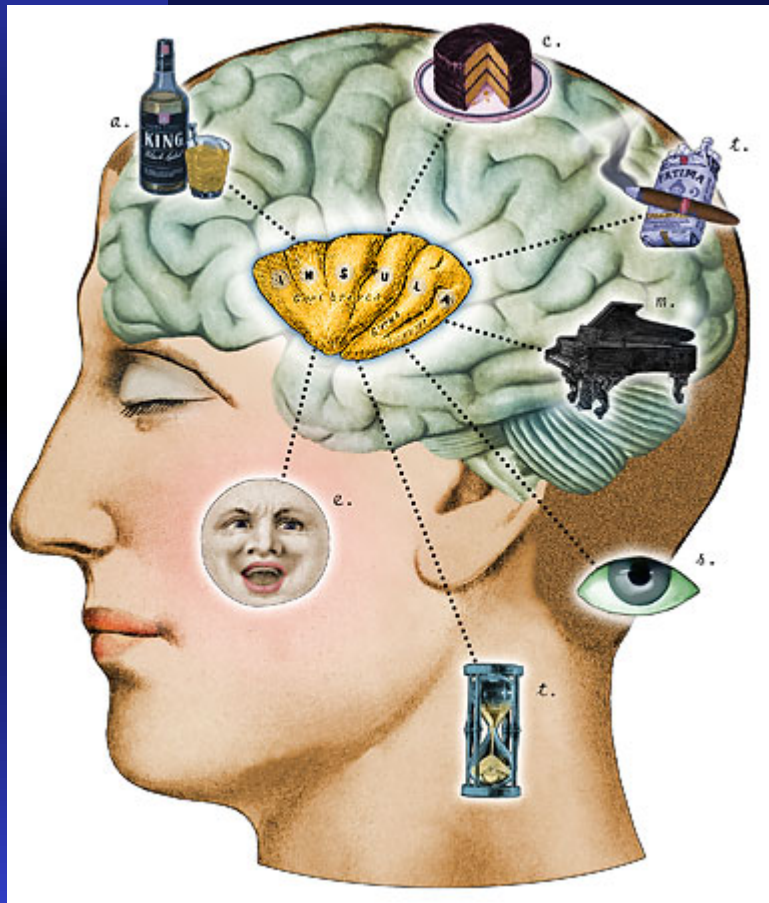


Decreased Heart Metabolism in *Heart Disease Patient*



Sources: From the laboratories of Drs. N. Volkow and H. Schelbert





PHYSIOLOGICAL ROLE OF PLEASURE

Cabanac M.

A given stimulus can induce a pleasant or unpleasant sensation depending on the subject's internal state. The word alliesthesia is proposed to describe this phenomenon. It is, in itself, an adequate motivation for behavior such as food intake or thermoregulation. Therefore, negative regulatory feedback systems, based upon oropharyngeal or cutaneous more

Science 17 September 1971:
Vol. 173 no. 4002 pp. 1103-1107
DOI:10.1126/science.173.4002.1103

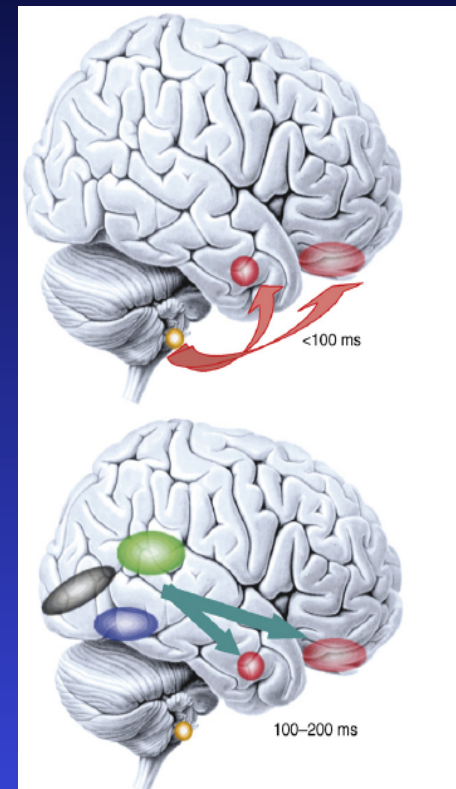
Neuromediatori Strategici

- **Azione Diretta del Sistema della Dopamina**
 - ◆ **Recettori della Dopamina**
 - ◆ **Trasportatori della Dopamina**

- **Modulazione Indiretta di altri Sistemi**
 - ◆ **Serotonina**
 - ◆ **Oppioidi**
 - ◆ **GABAergico**
 - ◆ **Glutammato**
 - ◆ **Endocannabinoidi**
 - ◆ **Neuropeptidi**

Il principio ordinatore: attivare, accoppiare a ...

Ogni volta che facciamo un'esperienza significativa il rilascio "fasico" di dopamina nell'accumbens e nella corteccia prefrontale permette una rapida associazione di dati sensoriali, motori e di situazioni contestuali immediatamente precedenti all'esperienza stessa. In tal modo è possibile creare una "teoria causale" dell'esperienza, di come questa si potrà verificare nel futuro e di come possiamo diventare abili a riprodurla



Nicotina ☒ Piacere ☒ Rinforzo

- Fumare è una regolazione dell'assunzione di Nicotina
- Nicotina agisce sui recettori nicotinici producendo il picco **dopaminergico** e **noradrenergico**

↑ **Euforia - Allerta - Attenzione - Apprendimento**
Neuroadattamento

↓ **Appetito - Muscolotensione - Ansia - Disforia**

Nicotine Withdrawal Syndrome

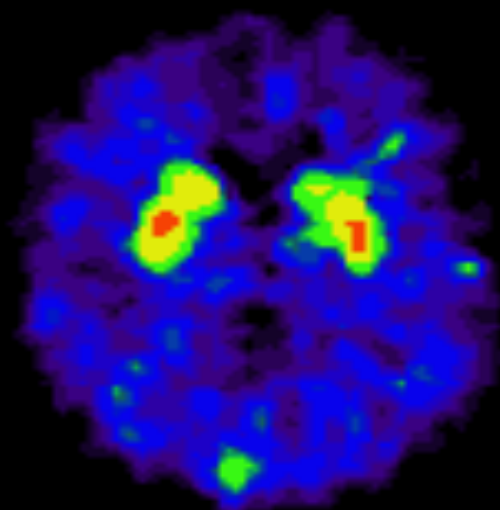
is characterized by four or more of the following signs:

BRAIN

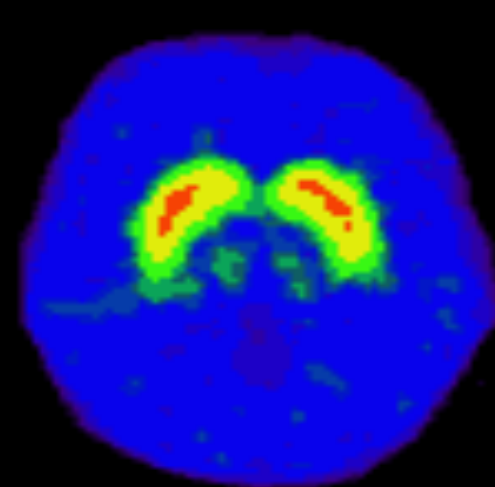
- Difficulty concentrating
- Restlessness or impatience
- Decreased heart rate
- Increased appetite or weight gain

MIND

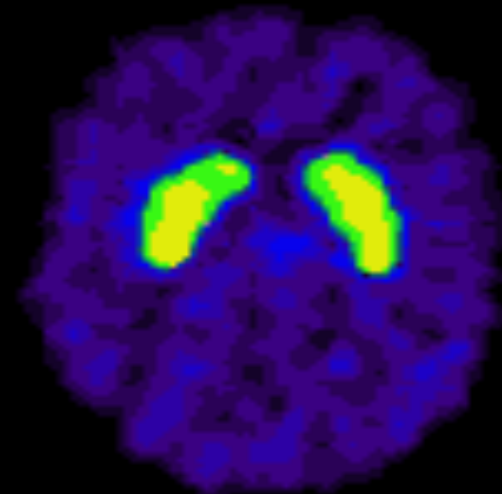
- Dysphoric mood
- Insomnia
- Irritability, frustration, or anger
- Anxiety



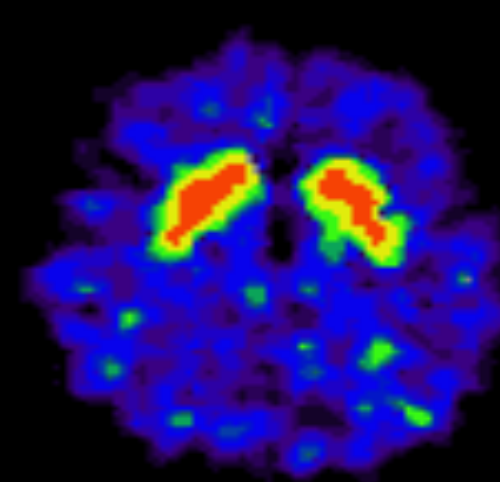
Alcoholic



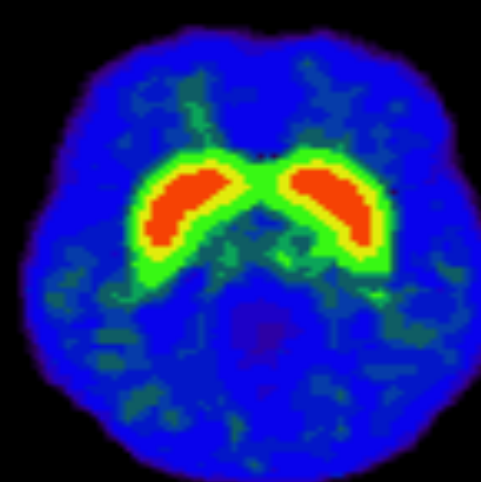
Obese



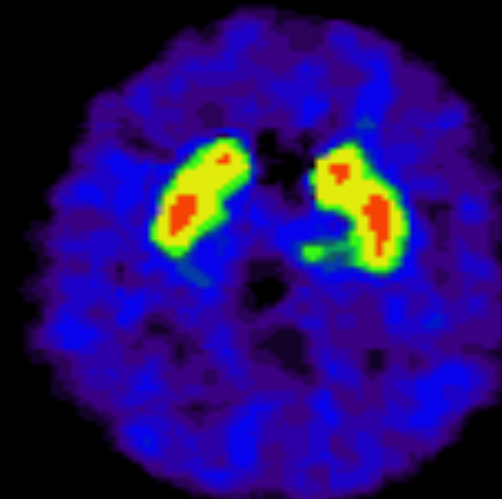
Cocaine



Normal



Normal

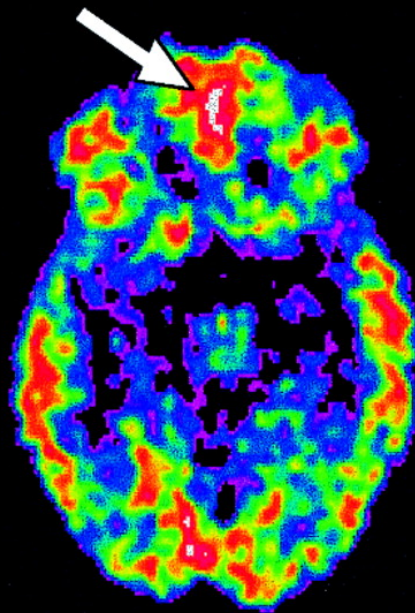


Normal

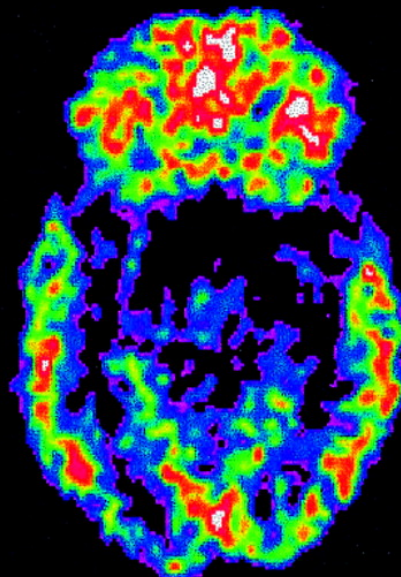


**la visione di un video sul fumo attiva la corteccia dei fumatori
ovvero**

ADDICTION MEMORY

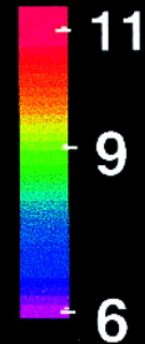


Control



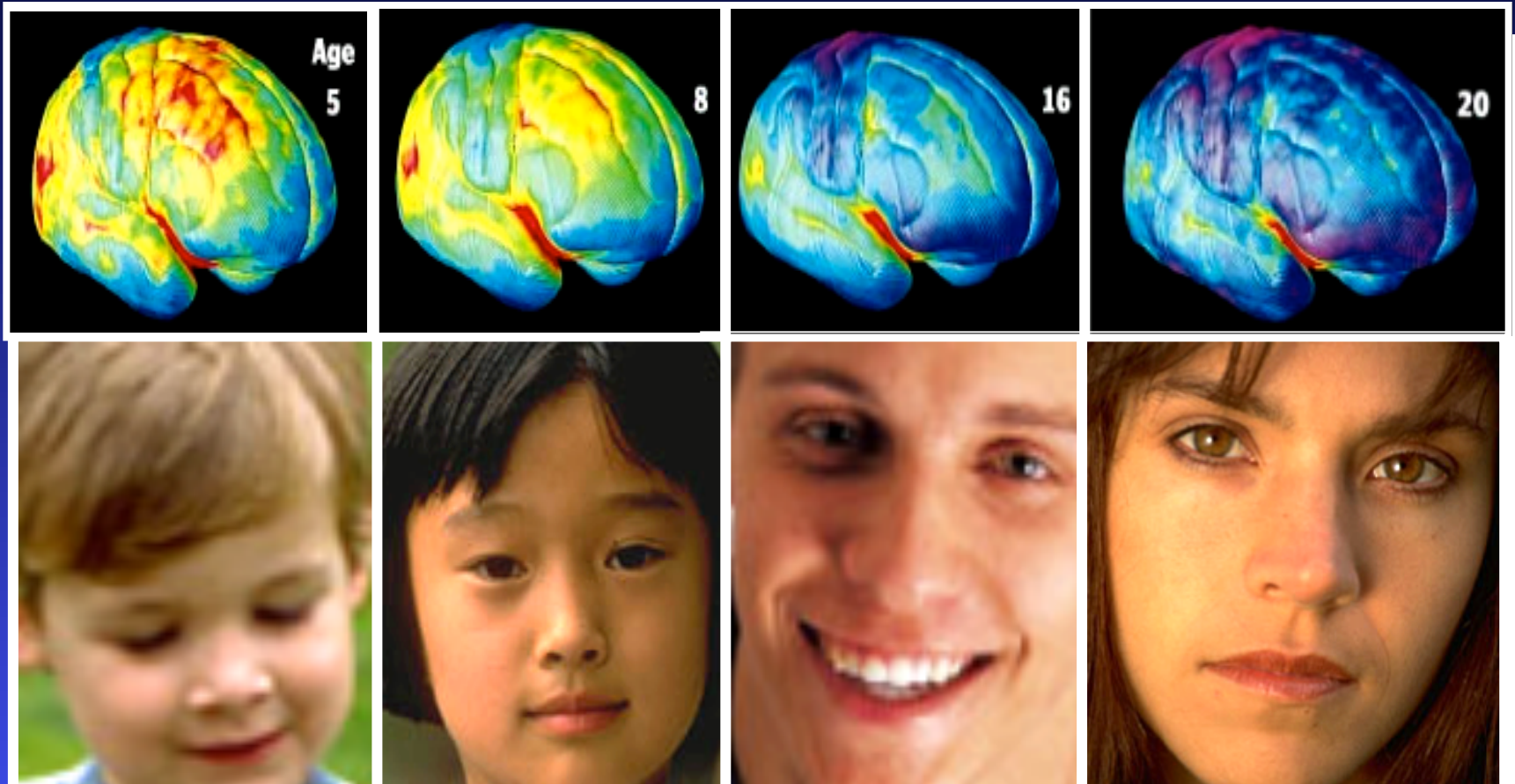
**Polydrug
Abuser**

rCMRglc



mg/
100g/
min

Addiction is a Brain Development Disease



Il rischio di "addiction"

	% uso	% addiction	% rischio
<i>Tabacco</i>	75,6	24,1	31,9
<i>Alcol</i>	91,5	14,1	15,4
<i>Cannabis</i>	46,3	4,2	9,1
<i>Cocaina</i>	16,2	2,7	16,7
<i>Stimolanti</i>	15,3	1,7	11,2
<i>Ansiolitici</i>	12,7	1,2	9,2
<i>Eroina</i>	1,5	0,4	23,1
<i>Psichedelici</i>	6,8	0,3	3,7

Farmacoterapia del Tabagismo

◆NRT

◆Bupropione

◆Vareniclina

Farmacoterapia delle Polidipendenze

◆ **Metadone - Buprenorfina**

◆ **Naltrexone - Nalmefene**

◆ **Sodio Ossibato - Disulfiram**

◆ **Acamprosato**

◆ **Clonidina - Lofexidina**

STUDI

Table 1 | **Medications in development for nicotine dependence**

Name	Primary Indication	Putative primary site(s) of action
<i>Drugs approved for nicotine dependence</i>		
Bupropion (Wellbutrin/Zyban; GlaxoSmithKline)	Nicotine dependence	Dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor; nAChR antagonist
Varenicline (Chantix/Champix; Pfizer)	Nicotine dependence	nAChRs; partial agonist at $\alpha_4\beta_2$ -containing nAChRs
Nicotine-replacement therapies*	Nicotine dependence	nAChRs
<i>Practice guideline recommended second-line pharmacotherapy</i>		
Clonidine	Hypertension	α_2 -adrenergic receptor agonist
Nortriptyline	Depression	Noradrenaline and 5-HT reuptake inhibitor
<i>Drugs approved for other indications and under investigation for nicotine dependence</i>		
Atomoxetine (Strattera; Eli Lilly)	ADHD	Noradrenaline reuptake inhibitor
Baclofen	Anti-spasmodic	GABA _B receptor agonist
Carvedilol	Congestive heart failure	α_1 , β -adrenergic blocker
Labetalol	Hypertension	α_1 , β -adrenergic blocker
Clozapine	Psychosis	Non-selective GPCR ligand
Fluoxetine (Prozac; Eli Lilly)	Depression	5-HT reuptake inhibitor
Haloperidol	Schizophrenia	Dopamine D ₂ receptor antagonist
Mecamylamine	Hypertension	nAChR, receptor antagonist
Naltrexone	Alcohol dependence	MOR antagonist
Reboxetine	Depression	Noradrenaline reuptake inhibitor
Rimonabant (Acomplia; Sanofi-Aventis)	Obesity	CB ₁ receptor antagonist
Sertraline (Zoloft; Pfizer)	Depression, panic disorder, OCD	5-HT reuptake inhibitor
Selegiline	Parkinson's disease	MAOB inhibitor
Tiagabine	Epilepsy	GABA reuptake inhibitor
Topiramate	Epilepsy	GABA glutamate mediated
Vigabatrin	Epilepsy	GABA transaminase inhibitor

*These include chewing gum, patch, inhaler, microtab, nasal spray and lozenge formulations, with various trade names and manufacturers. 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonin); ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; CB₁, cannabinoid receptor 1; GABA, γ -aminobutyric acid; GPCR, G-protein-coupled receptor; MOAB, monoamine oxidase B; MOR, μ -opioid receptor; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor; OCD, obsessive-compulsive disorder.

LA REALTÁ

Il tabagismo è notoriamente una patologia trascurata a livello dei Ser.D. (*male minore!!*). Questo è ancora molto evidente sebbene il fumo interferisca con le terapie specifiche adottate (CP450), molti (*troppi!!*) pazienti, in trattamento, continuano a fumare.

I pochi studi effettuati, hanno evidenziato che i TD tabagisti in terapia agonista con oppiacei (full o partial agonist):

- smettono di fumare con più difficoltà
- ricadono più spesso
- non c'è rapporto tra dose di farmaco e fumo
- prevalente comorbidità depressiva

Proposte Operative e di Studio

- **Terapia ottimale: Approccio multidisciplinare di tipo farmacologico, psicologico e motivazionale**
- **Valutazione dell'effetto farmacologico della terapia della dipendenza primaria sul consumo di tabacco ($\pm$)**
- **Valutazione dell'effetto del consumo di tabacco sul trattamento farmacologico della dipendenza primaria($\pm$)**
- **Riflettere se il trattamento del tabagismo deve essere una priorità come le evidenze dimostrano**
- **Le richieste di effettuare terapie contro il fumo si sviluppino in genere dopo anni aver risolto il problema con la dipendenza primaria**