

# LA LOTTA AL FUMO DI TABACCO: IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE TRA NICHILISMO E NUOVE STRATEGIE

GIOVANNI INVERNIZZI, GERMANO BETTONCELLI, STEFANO NARDINI\*  
Area Pneumologica SIMG; \* Divisione di Pneumologia, Ospedale di Vittorio Veneto (TV)

## L'IMPEGNO DEI MEDICI, DEGLI OPERATORI SANITARI, DEL MONDO POLITICO NELLA LOTTA AL FUMO: NON È ANCORA IL MOMENTO DI ABBASSARE LA GUARDIA

Il fumo di tabacco è considerato il più importante fattore di rischio prevenibile per malattie respiratorie, cardiovascolari e tumori. Ogni anno il fumo uccide circa 3,5 milioni di persone nel mondo, e si prevede che, senza una decisa inversione di tendenza, negli anni 2020-2030 questa dipendenza sarà causa di 10 milioni di decessi all'anno<sup>1</sup>. Molti progressi sono stati fatti negli ultimi venti anni nella lotta al fumo, grazie a campagne nazionali e internazionali di sensibilizzazione della popolazione, che hanno visto la classe medica fortemente impegnata. L'intervento di *counselling* in Medicina Generale (MG) può dare frutti significativi, anche considerando che la figura del Medico di Medicina Generale (MMG) è di indubbio riferimento per i fumatori: infatti, nel 50% dei casi chi è in procinto di smettere desidera sentirsi appoggiato dal proprio medico<sup>2</sup> e l'intervento di minima (*minimal advice*, non più di 5 minuti dedicati al colloquio con il paziente sui temi della cessazione) in occasione di una visita ambulatoriale è considerato efficace oltre che doveroso<sup>3</sup>. Una recente indagine svolta tra il 2000 e il 2002 tra 3500 MMG della Regione Lombardia, grazie alla collaborazione tra la U.O. di Prevenzione Regionale presso il Dipartimento di Medicina Preventiva dell'Università di Pavia e SIMG, ha messo in evidenza che il 98% dei medici è concorde sull'importanza del *counselling*, il 96% conferma che il fumo è una patologia di competenza del MMG, e il 65% affronta il tema della *smoking cessation* con i propri assistiti<sup>4</sup>. È inoltre da sottolineare che i medici maschi fumano meno della media nazionale per lo stesso sesso, 24% vs.

31%. Si tratta di dati che confermano l'impegno dei MMG nella lotta al fumo. Anche per quanto riguarda le opinioni sul fumo passivo, il 95% ritiene che si tratti di un'esposizione pericolosa (Tab. I).

Questo quadro confortante è stato coronato dall'ottima risposta dei cittadini italiani fumatori all'introduzione della legge per la tutela dal fumo passivo (legge 3/2003, cosiddetta "legge Sirchia"), che ha contribuito a un calo del 6% del numero delle sigarette fumate nel 2005 rispetto allo stesso periodo del 2004, e ha portato a una riduzione della prevalenza di fumatori del 2,3%<sup>5</sup>. Tuttavia, il fumo di tabacco, oltre a essere una dipen-

**TABELLA I**  
Le attitudini dei medici di famiglia in una recente inchiesta tra 3500 medici della Regione Lombardia.

QUESITO	RISPOSTE (%)	
	Sì	No
Il <i>counselling</i> antitabacco è importante?	98	2
Il <i>counselling</i> antitabacco è di competenza del MMG?	96	4
Effettui regolarmente il <i>counselling</i> in ambulatorio?	65	35
Sei un fumatore?	24	76
Il fumo passivo è pericoloso per la salute?	95	5

**TABELLA II**  
Le vendite di sigarette nell'ultimo decennio: 3 fasi.

ANNO	MLN KG	VAR %	FASE 1	FASE2	FASE3
1997	89		+14 mln kg		
1998	91	2			
1999	96	5,5			
2000	100	4,6			
2001	101	1,2			
2002	103	1,4			
2003	101	-1,4		-10 mln kg	
2004	98	-2,7			
2005	92	-6,1			
2006	93	1,1			

Fonte: Tabacco Observatory REF ([www.ref-online.it](http://www.ref-online.it)).

denza e pertanto una vera e propria malattia, è anche un'abitudine soggetta a influenze socio-culturali e a nuove spinte da parte dell'industria, che trova sempre un terreno favorevole soprattutto presso gli adolescenti. Così il fumo, che qualcuno dava sul punto di essere definitivamente sconfitto grazie ai buoni risultati che abbiamo descritto, ha rialzato improvvisamente la testa: nel corso del 2006, dopo anni di costante calo, il consumo di sigarette è aumentato significativamente, provocando reazioni allarmate da parte delle agenzie di prevenzione nazionali ed europee ([www.tobacco.org/news/241577.html](http://www.tobacco.org/news/241577.html)). Un allarme che i MMG devono registrare con spirito costruttivo, raccogliendo l'invito a collaborare fattivamente con la rete delle strutture preposte ad aiutare i fumatori a smettere, di cui sono l'anello più sensibile (Tab. II).

## LA PREVENZIONE E LA TERAPIA DEL TABAGISMO IN MG

### Il carico di lavoro per il MMG

I dati sulla prevalenza dell'abitudine al fumo nel nostro Paese non sono molto incoraggianti, in particolare per quanto riguarda i giovani, tra i quali la percentuale dei fumatori continua a essere molto elevata (Pacifci, *Rapporto sul fumo in Italia 2006*, <http://progetti.iss.it/ofad>). Questa constatazione mostra che evidentemente le politiche finora attuate non sono state abbastanza efficaci, malgrado la legge Sirchia sul divieto di fumo nei locali pubblici abbia prodotto alcuni risultati apprezzabili. È tuttavia opinione largamente condivisa che i risultati degli interventi nei confronti dell'abitudine tabagica siano fortemente legati alla capacità di mettere in atto strategie che prevedano interventi a vari livelli, ma coordinati e condotti simultaneamente e in modo continuativo. Di questi interventi dovrebbe far parte anche una specifica azione nel settore delle cure primarie e in particolare della Medicina Generale. Ma di chi dovrebbe occuparsi in pratica il MMG? Principalmente di questi quattro gruppi di popolazione:

1. soggetti a rischio di iniziare a fumare;
2. fumatori attivi;
3. non fumatori esposti al fumo passivo;
4. ex fumatori a rischio di recidiva.

I medici se ne occupano? In realtà non lo sappiamo con certezza perché non abbiamo a disposizione dati certi, tuttavia l'impressione è che non venga fatto tutto quanto si dovrebbe. Se le cose stanno in questi termini, vale la pena di comprenderne le possibili cause, che potremmo distinguere in cause di tipo culturale e in cause di tipo organizzativo.

La maggior parte dei medici sa perfettamente che il fumo è dannoso per la salute dei propri pazienti e sa anche che il danno è proporzionale al numero di sigarette fumate. Quello che probabilmente si tende a fare spesso è occuparsi del fumo in seconda battuta, dopo l'insorgenza di una patologia o a seguito dell'emergere di altri fattori di rischio. Per esperienza di chi scrive, il

“fumo come malattia” (e non semplice fattore di rischio) non rientrava nei programmi universitari del passato e probabilmente non ha maggior attenzione neppure al giorno d'oggi. Il primo intervento del MMG quando incontra per la prima volta il suo paziente è chiedere e registrare questo dato nella propria cartella. Si tratta di un atto semplice, che richiede pochi secondi, ma che è strategico per lo sviluppo di qualsiasi successivo programma di intervento. I sistemi di archiviazione elettronica che oggi quasi tutti i medici posseggono dovrebbero avere dei promemoria a supporto dei medici distratti. Si tenga presente che la raccolta del dato sul fumo costituisce un'informazione utile anche per una serie di altre condizioni patologiche legate a questo comportamento. Il paziente non fuma. Si tratta di un soggetto a rischio per iniziare? In caso negativo, va data una raccomandazione di rinforzo (probabilmente da ripetere periodicamente, ma non sappiamo con quale frequenza).

Il paziente fuma. Non possiamo a questo punto non chiedergli quanto e registrare il dato in modo standardizzato sotto forma di *pack years*. Il pack-year si calcola moltiplicando il numero delle sigarette fumate giornalmente per il numero di anni in cui si è fumato, diviso 20. La formula è questa:

$$\frac{\text{n. di sigarette fumate giornalmente} \times \text{n. di anni che si è fumato}}{20}$$

A questo punto è importante sapere cosa fare. Perché? Per molti medici il problema sembra esaurirsi nel dire al paziente “guardi che le fa male fumare, lei deve smettere”. Questo atteggiamento, se pur è qualcosa, non è tuttavia molto professionale. Bisogna fornire i messaggi standardizzati che sulla base di ricerche scientifiche hanno dimostrato di avere la maggiore resa in termini di efficacia sul paziente. I medici conoscono questi messaggi e il tempo necessario per fornirli? Probabilmente nella maggior parte dei casi la risposta è negativa.

Inoltre, purtroppo, i medici potrebbero avere una brutta sorpresa nel constatare che elargire un “avviso minimo” alla percentuale dei propri pazienti potenzialmente candidati richiede una considerevole quantità di tempo. Un medico con 1500 pazienti dovrà infatti dedicare a questa operazione un tempo complessivo di circa 31 ore, pari a cinque giornate di studio di circa sei ore cadauna.

**FORNITURA DI UN AVVISO MINIMO DI 5 MINUTI AI SOGGETTI FUMATORI  
DI UN MMG CON 1500 PAZIENTI: CALCOLO DEI TEMPI**

**TOTALE 31 ORE CIRCA = 5 GIORNI DI AMBULATORIO DI 6 ORE L'UNO**

Va ricordato che ulteriori interventi andrebbero previsti sui soggetti a rischio e sugli ex fumatori, nei quali la percentuale di ricadute non è a sua volta di poco conto. Volendoci tuttavia limitare anche al solo settore dei fumatori attivi, l'analisi di questi dati suggerisce necessariamente alcune considerazioni.

1. In Medicina Generale piccoli interventi su larghe fasce di popolazione hanno quasi sempre un peso significativo che va considerato nell'economia generale del lavoro del medico.
2. Quindi la decisione se compiere o non compiere una determinata azione deve tener conto del rapporto tra lavoro richiesto e risultati attesi. Nel caso specifico non sarebbe tra l'altro corretto limitare l'intervento solo ad alcuni soggetti selezionati a caso o per criteri di gravità.
3. Riguardo al problema del fumo la sua importanza è tale che i tempi richiesti per un intervento dotato di dimostrata efficacia dovrebbero essere probabilmente accettati.
4. Nell'analisi dell'impatto dell'impegno lavorativo assunto, non va dimenticato quale può essere il risultato che è lecito ragionevolmente attenderci, pena ritorni frustranti e perdita della motivazione a proseguire.

### Il minimal advice

Le linee guida per la cessazione dal fumo sono uno strumento fondamentale per la diffusione del messaggio fondamentale diretto ai fumatori e ai loro medici: smettere di fumare è possibile e il MMG è in grado di aiutare il paziente in questo percorso. Tuttavia c'è bisogno di una sottolineatura: è necessario guardare al fumatore come a un paziente dotato di una propria storia sia come fumatore, sia come paziente, con il proprio profilo patologico e di rischio. Le linee guida elaborate dal gruppo di studio SIMG-AIPO-FIMMG hanno il merito di rispondere a questa necessità, ritagliando il tipo di intervento da parte del MMG in base al livello di rischio individuale di ciascun fumatore<sup>6</sup>. Identificando tre livelli di rischio (semplice, familiarità, patologia in atto) il MMG può intervenire diversificando l'intensità dell'intervento e razionalizzando le risorse. I livelli differenziati di intervento sono i seguenti:

1. Di fronte a un fumatore a rischio semplice (spesso definito erroneamente "fumatore sano"), la responsabilità del MMG si può limitare a valutare la motivazione, ad "aprire" il discorso sui rischi del fumo di tabacco (anche i rischi del fumo passivo) e a informare sulle possibilità di smettere per mezzo di un programma semplice e terapie prive di effetti collaterali come la terapia nicotinic sostitutiva. Il percorso delle "5A" è considerato uno schema molto utile da seguire, in quanto guida il medico nelle diverse fasi di approccio al problema (Tab. III). Se il fumatore non ha motivazione sufficiente, il MMG può chiudere l'argomento rinviando il tentativo a debita distanza di tempo (in genere almeno un anno, dato che è noto che continue sollecitazioni possono risultare fastidiose). Naturalmente, come si registra in cartella lo status degli assistiti rispetto al fumo, analogamente si deve registrare il promemoria che a distanza di un anno ci permetterà di ricordarci del prossimo confron-

**TABELLA III**  
**Lo schema delle "5A".**

<b>ASK:</b> chiedere se il paziente fuma
<b>ADVISE:</b> raccomandare di smettere
<b>ASSESS:</b> identificare i fumatori motivati a smettere
<b>ASSIST:</b> aiutare il paziente a smettere
<b>ARRANGE:</b> pianificare il follow-up e prevenire le ricadute

- to sul problema. Questo intervento minimale è poco dispendioso in termini di tempo e risorse, ha una sua efficacia provata (2-3% di successo<sup>7</sup>), e dovrebbe costituire la base comune di intervento antifumo per ogni MMG per ogni paziente fumatore.
2. Nel caso di un fumatore con familiarità per patologie fumo-correlate o fumo-sensibili (bronchite cronica, tumore del polmone, diabete mellito, malattie cardiovascolari), l'intensità dell'intervento dovrebbe essere superiore, dedicando più tempo alla ricerca di motivazioni sufficienti da parte del paziente e prospettando in dettaglio le diverse soluzioni.
  3. Se invece il fumatore è affetto da una patologia a rischio di aggravamento, il paziente deve essere aiutato con il massimo dell'impegno e della capacità di convinzione, valutando la necessità di un intervento strutturato da parte del MMG stesso, oppure ricorrendo a centri di secondo livello. In questo caso è importante anche "organizzare" l'invio ai colleghi che prenderanno in carico il paziente, in modo da sottolineare l'alleanza tra medico e paziente che sta al fondo del tentativo e che continua anche se viene affidato a una struttura lontana.

Gli strumenti diagnostici a disposizione del MMG sono semplici: il questionario motivazionale e il questionario di Fagerstroem per valutare il grado di dipendenza da nicotina.

Gli strumenti terapeutici comprendono il *counselling* breve stesso e la terapia nicotinic sostitutiva, le cui basi dovrebbero far parte delle conoscenze di tutti i MMG.

Il MMG dovrebbe anche avere dimestichezza con gli argomenti più usati dai fumatori per giustificare la propria scelta, primo fra tutti l'alibi dell'inquinamento atmosferico: la risposta è semplice, si tratta di una convinzione errata, in effetti le dosi di inquinanti prodotte da una sigaretta sono superiori a quelle prodotte dagli scarichi dei veicoli, ma l'inquinamento indoor è molto più elevato dell'outdoor a causa del fumo di sigaretta.

### LA RETE ANTITABACCO: PERSONALE DI STUDIO, INFERMIERI, MMG, CENTRI ANTIFUMO DI SECONDO LIVELLO

L'effettuazione di un determinato intervento e i relativi risultati possono cambiare in relazione a vari fattori, tra cui il modello organizzativo su cui ci si basa. Nella Medicina Generale italiana stanno avvenendo importan-

ti cambiamenti sul piano organizzativo che vedono il passaggio dal cliché di un medico operante in completa solitudine a quello di medici che utilizzano personale di studio di tipo segretariale e infermieristico o che sviluppano forme di associazione variamente configurate.

Quella dell'Infermiere di Medicina Generale è una figura professionale che si va delineando negli ultimi anni e che potrebbe svolgere un ruolo importante nell'intervento sul paziente fumatore. In buona parte, anzi, a questa figura potrebbe essere delegata l'esecuzione della raccolta puntuale dei dati, della somministrazione di eventuali test (Fagerstroem), e la revisione periodica degli elenchi con il richiamo dei pazienti. Questa attività è particolarmente importante sia nelle fasi che seguono la decisione di smettere, quando la sindrome di astinenza può essere più acuta, sia negli ex fumatori, ove rappresenta un rinforzo motivazionale certamente molto utile. Alcune di queste attività potrebbero essere svolte mentre il paziente in sala d'attesa aspetta di essere ricevuto dal medico. Va ricordato che l'intervento, per essere davvero completo, deve a volte essere compiuto di concerto anche sulla famiglia.

Disponendo di questa struttura organizzativa il medico potrebbe concentrarsi, acquisendone le competenze, su interventi di secondo livello, come discutere col paziente dell'accesso a un centro di secondo livello o della prescrizione di una terapia farmacologica. La prescrizione di terapia farmacologica, infatti, è nel complesso poco praticata e i farmaci, che pure hanno favorevoli dati a loro sostegno, non vengono utilizzati come potrebbero. In molti casi il paziente finisce con l'assumere prodotti da banco, addirittura all'insaputa del proprio medico curante.

Naturalmente parlare di organizzazione e di personale vuol dire parlare di costi e di sostenibilità degli oneri relativi. La complessità e la vastità degli interventi della Medicina Generale obbligherà sempre più ad analisi in tal senso, sviluppando un approccio ai problemi in termini di priorità e sostenibilità.

## LA VARENICLINA: UN NUOVO STRUMENTO TERAPEUTICO NELL'ARMAMENTARIO PER LA CESSAZIONE DAL FUMO

Un farmaco nuovo, disponibile dallo scorso anno in vari paesi europei e che dovrebbe a breve essere introdotto anche in Italia, è la vareniclina.

Si tratta di un farmaco appartenente a una classe completamente nuova, sviluppato specificatamente per smettere di fumare<sup>8</sup>. La vareniclina è infatti un antagonista parziale dei recettori colinergici nicotinici  $\alpha 4\beta 2$ . Come si ricorderà, infatti, tutte le molecole finora utilizzate nel campo della cessazione del fumo sono costituite da nicotina nelle sue varie forme o sono farmaci nati per altre indicazioni (es. depressione) che poi sono stati allargati fino a includere anche la disassuefazione.

La base dell'abitudine al fumo è la dipendenza dalla nicotina.

La combustione del tabacco contenuto nelle sigarette e la successiva aspirazione del fumo rendono biodisponibile la nicotina che viene assorbita attraverso i polmoni e quindi trasportata dal sangue a tutti i distretti dell'organismo determinandone un picco di concentrazione arteriosa che raggiunge in pochi secondi il circolo cerebrale; entro 5 minuti vengono raggiunti i 10-12 ng/ml nel sangue venoso<sup>9</sup>.

La sigaretta è un efficacissimo strumento di autosomministrazione della nicotina: per un contenuto medio per sigaretta di 6-11 mg, il fumatore, variando la profondità e frequenza dell'aspirazione, ne assume 1-3 mg in circa 10 minuti<sup>9</sup>.

Il bersaglio principale (ma non unico) della nicotina è il sistema nervoso centrale, nel quale già fisiologicamente si trovano recettori specifici per tale sostanza, i recettori colinergici "nicotinici". L'effetto della stimolazione di questi recettori specifici è la liberazione di mediatori (acetilcolina, dopamina, noradrenalina e serotonina) in quantità e concentrazioni dipendenti dalla concentrazione e dalla durata di esposizione alla nicotina stessa. Tali mediatori, in particolare la dopamina, determinano la comparsa di sensazioni positive quali gratificazione e un vero e proprio piacere; inoltre agiscono anche riducendo (in particolare la nor-adrenalina) sensazioni negative quali ansia e depressione.

Se continuativa, l'assunzione di nicotina provoca desensibilizzazione e successivamente *up-regulation* (ossia aumento del numero) dei recettori<sup>10</sup>, aumentando, fino a un certo punto, la quantità e l'importanza delle sensazioni descritte. Per questo, dal 33 al 50% dei fumatori occasionali diventano successivamente dipendenti dalla nicotina<sup>11</sup>. Sempre per questo motivo smettere di fumare è difficile: tra i fumatori, benché la maggioranza dichiara di voler smettere di fumare<sup>12</sup>, solo il 2-5% riesce a smettere definitivamente senza alcun aiuto<sup>13</sup>.

Risultati migliori si ottengono con l'assistenza sanitaria per smettere di fumare, che impiega tecniche comportamentali e farmaci. Le prime vengono insegnate all'aspirante ex-fumatore per controllare gli stimoli che abitualmente lo spingono ad accendersi una sigaretta. I secondi vengono utilizzati per la loro capacità di diminuire potenza e frequenza dei sintomi di astinenza, in particolare l'impulso irrefrenabile a fumare (*craving*).

La vareniclina, legandosi ai recettori colinergici nicotinici, agisce come agonista parziale, dapprima stimolandoli blandamente (provocando parte delle sensazioni piacevoli che il fumatore ricerca), e quindi impedendo alla nicotina di legarsi a sua volta (e di conseguenza privando l'eventuale sigaretta fumata dei suoi effetti e della sua capacità di rinforzare il comportamento).

La vareniclina è altamente selettiva e si lega ai recettori  $\alpha 4\beta 2$  in modo più specifico rispetto agli altri recettori nicotinici.

L'efficacia della molecola nella disassuefazione dal fumo è stata dimostrata in tre studi clinici. Nei primi due la sua azione è stata confrontata in doppio cieco

con quella del bupropione e con il placebo, a tre mesi (cioè al termine della terapia) e a un anno: i tassi di astinenza continuativa erano significativamente maggiori rispetto al placebo e al bupropione, raggiungendo valori del 44%. Per vareniclina, i tassi di astinenza a un anno erano ancora superiori al 20%<sup>14 15</sup>.

Il terzo studio è stato disegnato per verificare se ulteriori tre mesi di terapia con vareniclina potevano migliorare i tassi di astinenza<sup>16</sup>. I pazienti che riuscivano a smettere di fumare dopo i primi tre mesi di trattamento con vareniclina, somministrata in aperto, venivano poi randomizzati ad assumere placebo o vareniclina per altri tre mesi. Con quest'ultima terapia le probabilità di mantenersi astinenti alla fine del periodo di trattamento e ad un anno erano più che doppie (OR 2,47) e quasi una volta e mezza (OR 1,35) rispettivamente, rispetto al placebo.

La vareniclina viene somministrata sotto forma di compresse, da 0,5 e 1 mg. Il trattamento inizierà con una compressa da 0,5 mg al giorno dal primo al terzo giorno, seguita da 2 compresse da 0,5 mg dal quarto al settimo giorno. Il settimo giorno di trattamento dovrà essere la data stabilita per smettere di fumare, dall'ottavo giorno si dovranno assumere 2 compresse al giorno da 1 mg per 12 settimane.

Non vi è alcun problema a fumare contemporaneamente all'assunzione di vareniclina.

L'effetto collaterale principale è la nausea, che in ogni caso è lieve-moderata e si attenua nel tempo; altri effetti sono cefalea, insonnia e alterazione dell'attività onirica. Nel considerare gli effetti collaterali c'è anche da tener conto della difficoltà, nella vita reale, di distinguere i disturbi dovuti alla cessazione del fumo da quelli dovuti al farmaco. È infatti noto che chi smette di fumare può presentare disforia, depressione, insonnia, irritabilità, sentimenti di frustrazione e rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione. Alcuni di questi disturbi, anche se di lieve entità, sono stati avvertiti dai pazienti dopo il termine del trattamento con vareniclina.

Se gli effetti collaterali disturbano particolarmente il paziente, allora si può ridurre la dose alla metà (0,5 mg due volte al giorno) transitoriamente o definitivamente. Precauzioni nella somministrazione del farmaco andranno prese nel caso di insufficienza renale. Infatti il farmaco viene escreto praticamente immodificato per la via renale. Per questo la dose andrà convenientemente ridotta nei soggetti con una *clearance* della creatinina inferiore ai 30 ml/min. In questo gruppo di pazienti si dovrà evitare l'assunzione contemporanea di cimetidina, poiché interferisce con l'escrezione renale di vareniclina. Per il resto, date le caratteristiche dell'azione della molecola, non ci si dovrebbero aspettare interazioni significative con altri farmaci.

Dato che, come detto, la vareniclina non viene sostanzialmente metabolizzata, il suo dosaggio non necessita di alcun aggiustamento in caso di contemporanea somministrazione di molecole che agiscono sul sistema del citocromo P450.

La vareniclina non va somministrata a bambini e ragazzi, in gravidanza e allattamento, per la mancanza di studi clinici.

Infine, come ogni altro farmaco utilizzato per smettere di fumare, la vareniclina dovrebbe essere utilizzata nel contesto di un programma di assistenza comportamentale.

### Bibliografia

- 1 WHO. *Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic*. Geneva: WHO 1998.
- 2 Boyle P. *Stato dell'arte sulla lotta al tabagismo*. Milano Oncologia, 2000.
- 3 Boyle P. *European Cancer Experts recommendations for tobacco control*. Helsinki Tobacco Consensus Conference. Ann Oncol 1997;8:9-13.
- 4 Pretti G, Roncarolo F, Bonfanti M, Bettinelli E, Invernizzi G, Ceccarelli M, et al. *Indagine conoscitiva sulle abitudini al fumo, le opinioni e l'attività di prevenzione del tabagismo tra i medici di medicina generale della Lombardia*. Epidemiol Prev 2006;30:343-7.
- 5 Galeone D, Laurendi G, Vasselli S, Spizzichino L, D'Argenio P, Greco D. *Preliminary effects of Italy's ban on smoking in enclosed public places*. Tob Control 2006;15:143.
- 6 Invernizzi G, Nardini S, Bettoncelli G, Codifava A, Corti F, Guerra G, La Vecchia C, et al. *L'intervento del medico di medicina generale nel controllo del fumo; raccomandazioni per un approccio ottimale al paziente fumatore*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2002;17:55-70.
- 7 Lancaster T, Stead L. *Physician advice for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev 2004;18(4):CD000165. Review.
- 8 Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, et al. *Pharmacological profile of the alpha(4)beta(2) nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid*. Neuropharmacology 2007;52:985-94.
- 9 Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, Grayson RF, London ED. *Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking*. Drug Alcohol Depend 1993;33:23-9.
- 10 Balfour DJK, Fagerstrom KO. *Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders*. Pharmacol Ther 1996;72:51-81.
- 11 Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: nicotine addiction: a report of Surgeon General, 1988*. Washington, DC: Government printing office 1988 (DHHS publication no CDC 88-8406).
- 12 Fiore MC. *Trends in cigarette smoking in the United States: the epidemiology of tobacco use*. Med Clin North Am 1992;76:289-303.
- 13 Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, et al. *JW Smoking cessation among self quitters*. Health Psychol 1992;11:331-4.
- 14 Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al.; Varenicline Phase 3 Study Group. *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.
- 15 Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, 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.
- 16 Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; and the Varenicline Phase 3 Study Group. *Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial*. JAMA 2006;296:64-71.