

Citisina e Medicina Generale: un'arma importante per smettere di fumare

Edoardo Marovino

Farmacista, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia; Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani", Università di Pavia

Riassunto

La citisina è un rimedio farmacologico, disponibile in Italia dal 2015, ma ancora poco conosciuto e applicato, nonostante sia di fatto, a oggi, la strategia farmacologica risultata più efficace per far smettere di fumare ai pazienti. Questo articolo vuole essere una breve guida per il medico di medicina generale (MMG) sia per far conoscere maggiormente tale farmaco, sia per indirizzarne le modalità prescrittive, dato che si tratta di una formulazione galenica magistrale.

Introduzione

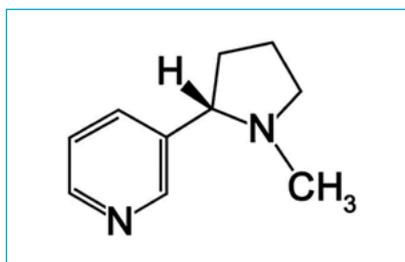
Il fumo di tabacco rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica mondiali, responsabile ogni anno nel mondo della morte di circa 6 milioni di persone. Questo avviene per causa dell'inhalazione dei prodotti della combustione che si accompagna all'accensione della sigaretta: l'aerosol biologico creato contiene circa quattromila sostanze chimiche, tra cui nitrosamine, amine eterocicliche, idrocarburi policiclici aromatici e sostanze irritanti quali formaldeide, acroleina e ammoniaca, oltre al monossido di carbonio (CO), sostanza inodore e incolore, altamente diffusibile e non trattenuta dal filtro, che determina uno stato di intossicazione cronica con conseguente aumento dei valori ematici di carbossiemoglobina e ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno ai tessuti. Inoltre, la nicotina (Fig. 1), alcaloide costituito da una molecola di piridina legata a una di pirrolidina, ne determina il rischio di dipendenza neurobiologica (addiction), al pari di altri alcaloidi quali la cocaina o l'eroina¹.

È stato infatti dimostrato, nell'animale da laboratorio, che la nicotina è capace di

indurre auto-somministrazione ripetuta e, in vivo nell'uomo, che induce assunzione compulsiva nonostante la consapevolezza del rischio associato e che, a seguito della brusca cessazione, può indurre una sindrome astinzionale ben codificata nel DSM 5 (disturbo da uso di tabacco, sezione "astinenza"). Sbalzi di umore, accessi di rabbia, deficit di attenzione, iperfagia, stipsi e forte craving per il fumo ne sono le caratteristiche, con livelli di gravità variabili nei diversi soggetti. La cessazione assistita farmacologicamente in fase iniziale migliora notevolmente, da 2 a 6 volte, le probabilità a lungo

termine di rimanere astinenti dal fumo ed evitare le ricadute, specialmente durante le prime settimane di cessazione². A oggi in Italia sono disponibili diverse formulazioni farmaceutiche commerciali, primi tra tutti i sostituti della nicotina (*nicotine replacement therapy*, NRT), quali cerotti transdermici, compresse *short acting*, spray orali e gomme da masticare, che seppur con cinetica differente, rilasciano la nicotina fungendo da terapia sostitutiva senza far assumere al soggetto i prodotti tossici della combustione ad attività cancerogena e dannosa. Purtroppo però, la sigaretta rilascia la nicotina con una cinetica diversa, rapida in circa 8 secondi dopo inalazione, determinando "high" rapidi ed elevati, cosa non possibile con le formulazioni farmaceutiche attuali che spesso non raggiungono il livello di "comfort zone" del fumatore. Il bupropione, antidepressivo ad attività anti-fumo, può essere un'alternativa in alcuni soggetti ma si associa a diversi effetti collaterali, tra i quali l'abbassamento della soglia epilettogena e l'aumento di incidenza di disturbi del sonno, non sempre tollerabili dai pazienti¹.

FIGURA 1.
Struttura chimica della nicotina.



Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Marovino E. Citisina e Medicina Generale: un'arma importante per smettere di fumare. Rivista SIMG 2022;29(6):14-16.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Citisina: caratteristiche chimiche e farmacologiche

La citisina (Fig. 2) è un alcaloide naturale, estratto dalla pianta del maggiociondolo (*Cytisus laburnum*), appartenente alla famiglia delle *fabaceae*^{1,3}. Nota nei paesi dell'est Europa fin dagli anni '60 come rimedio anti-fumo sotto forma di specialità medicinale, in Italia arriva solo nel 2015 e condivide il meccanismo di azione con la più nota vareniclina (attualmente fuori commercio).

Chimicamente agisce come agonista parziale del sottotipo di recettori colinergici alfa4 beta2 sensibili alla nicotina, stimolandoli parzialmente (data la elevata affinità di legame e la buona potenza farmacodinamica) e quindi riducendo i sintomi astinenziali da nicotina e soprattutto il craving, e facendo sì che, nel caso il paziente fumasse durante il trattamento^{4,5}, la gratificazione legata al fumo sia bassa o assente (in quanto la nicotina, trovando i siti di legame al recettore già occupati, non indurrebbe la loro attivazione). Alcuni soggetti riferiscono addirittura di non potere più fumare a causa del gusto amaro provato in bocca o di altri effetti spiacevoli. Inoltre, citisina NON induce tolleranza o assuefazione e quindi non crea problemi di farmaco-dipendenza al paziente e non presenta interazioni farmacologiche note².

Aspetti posologici e schema di trattamento

Come detto, la citisina in Italia è disponibile in farmacia solo come polvere estrattiva, vendibile dopo allestimento galenico di

capsule rigide da 1,5 milligrammi (nella formulazione standard). Può essere prescritta da qualunque medico, incluso il medico di medicina generale, con ricetta ripetibile massimo 10 volte in 6 mesi. Esistono due possibili schemi di terapia: il primo, di tipo "top down", prevede di iniziare subito ad alte dosi (6 capsule/die) riducendo lentamente nell'arco di circa un mese e mezzo fino alla data di stop mentre il secondo, "step up", prevede una fase di induzione partendo da 2 capsule/die e aumentando, in circa 7-10 giorni, fino a 6/die e, dopo una fase di mantenimento, al progressivo scalaggio^{1,2}. Quest'ultimo, usato anche con la vareniclina, è quello più tollerato perché:

- permette di ottimizzare la tollerabilità gastrica del farmaco;
- permette al paziente di stabilire una data di stop non immediata ma entro 2-4 giorni dall'inizio.

La citisina galenica si presenta in capsule rigide preparate dal Farmacista, che vanno assunte intere e indipendentemente dal pasto e non vanno mai aperte, dato il sapore amaro del principio attivo. La terapia classica dura circa 1 mese, precisamente 25 giorni, ed è composta da capsule da 1.5 mg di citisina con le seguenti assunzioni⁶:

- 1° al 3° giorno: 6 capsule/die (ogni 2-3 ore);
- dal 4° al 12° giorno: 5 capsule/die (ogni 3 ore);
- dal 13° al 16° giorno: 4 capsule/die (ogni 4 ore);
- dal 17° al 20° giorno: 3 capsule/die (ogni 8 ore);
- dal 21° al 25° giorno: 1-2 capsule/die (ogni 12 ore).

Nel caso l'elevata dose iniziale dovesse causare ridotta tollerabilità, è possibile utilizzare uno schema posologico detto di "induzione":

- 1° giorno: 2 capsule/die (ogni 12 ore);
- 2° giorno: 3 capsule/die (ogni 8 ore);
- 3° giorno: 4 capsule/die (ogni 4 ore);
- 4° giorno: 5 capsule/die (ogni 3 ore);
- dal 5° al 7° giorno: 6 capsule/die (interruzione completa del fumo entro il 5° giorno di trattamento);
- dal 8° al 15° giorno: 5 capsule/die;
- dal 16° al 19° giorno: 4 capsule/die;
- dal 20° al 30° giorno: 3 capsule/die.

La formulazione galenica del medicinale permette la personalizzazione della terapia, garantendo:

- dose personalizzata: la dose normalmente è di 1,5 mg per capsula ma il medico può richiedere QUALSIASI dosaggio ritenga necessario al paziente, utile sia nella fase di induzione che nel decalage, non essendo possibile aprire o dividere la capsula;
- minimo di eccipienti e assenza di conservanti o coloranti: la capsula, oltre alla citisina contiene solo sostanze inerti di riempimento (non è a rilascio modificato);
- accesso a un farmaco non reperibile in Italia: di conseguenza, un'arma aggiuntiva per la lotta contro il fumo;
- costo accessibilissimo: in genere, 1 mese di terapia è costituito da 100 capsule da 1,5 mg e costa circa 45-50€;
- possibilità di realizzare una quantità personalizzata e precisa di capsule in base allo schema posologico da seguire (schema terapeutico classico, periodo di induzione o utilizzo prolungato), senza sprecare capsule o spendendo più del necessario.

Tollerabilità, effetti collaterali ed efficacia

Trattandosi di un farmaco vero e proprio, è possibile che in alcuni casi si avvertano effetti collaterali: spesso i problemi maggiori si hanno a inizio terapia, quando la dose assunta può risultare eccessiva per la tolleranza del paziente. Le alternative, secondo parere medico, sono^{7,8}:

1. far allestire capsule con un dosaggio

FIGURA 2.

Struttura chimica della citisina confrontata con quella del suo derivato vareniclina e della nicotina.

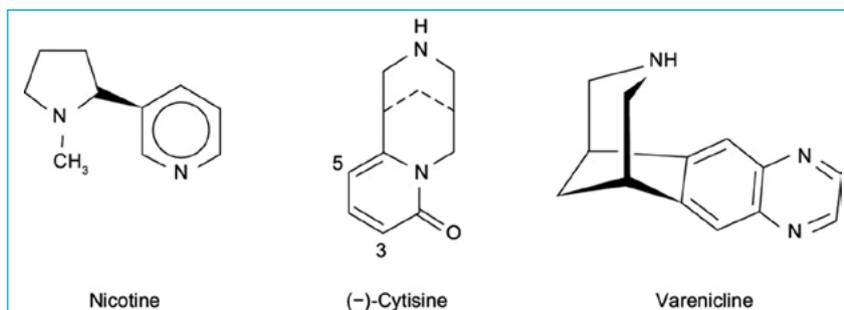


FIGURA 3.

Risultati di alcuni studi relativi all'uso della citisina come rimedio antifumo.

First author	Study design and quality*	Study population	Behavioural support	Length of follow-up	Main results	Confounders/ comments
Paun (1968)	Placebo-controlled trial (-)	Cytisine: N=366 Placebo: N=239	Unclear	8 weeks	Cytisine: 55% (n=202) Placebo: 33% (n=80) (p<0.001)	No validation of abstinence Non-randomised, results of 2 sites using drug compared with 3rd site using placebo
Scharlenberg (1971), Benndorf (1968), Benndorf 1968	Randomised placebo-controlled trial (+)	Exclusions: hypertension, arteriosclerosis Cytisine: N=607 Placebo: N=607	Initial session and follow-up 4-6 weeks after starting treatment	4 weeks 6 months 2 years	Cytisine: 65% (n=395) Placebo: 41% (n=246) (p<0.001) Cytisine: 30% (n=185) Placebo: 16% (n=97) (p<0.001) Cytisine: 21% (n=127) Placebo: 13% (n=79) (p<0.001)	No validation of abstinence Two-year follow-up by mail with 66% response rate
Schmidt (1974)	Randomised placebo-controlled trial (+)	N=2470 smokers recruited via TV and newspaper ads Cytisine: N=250 Placebo: N=270	Single information lecture	4 weeks 3 months	Cytisine: 41% (n=103) Placebo: 31% (n=84) (p<0.05) Cytisine: 25% (n=68) Placebo: 21% (n=57) (NS)	No validation of abstinence All contacts by post, 74% response rate at 3 months
Marakulin (1984)	Controlled trial (-)	Autogenic training (AT): N=232 Autogenic training + cytisine: N=388	Inpatient autogenic training treatment	3 weeks	AT alone: 53% (n=123) AT+cytisine: 70.1% (n=272) (p<0.5)	No validation of abstinence Unclear allocation to groups No placebo
Monova (2004)	Randomised placebo-controlled trial (-)	Cytisine: N=75 Placebo: N=75	8 visits over 60 days to review smoking diary and for laboratory tests	26 days	Cytisine: 37% (n=28) Placebo: 3% (n=2) (p<0.5)	Unclear whether double blind Collected urinary cotinine but unclear if used
Vinnikov (2008)	Randomised placebo-controlled trial (++)	Exclusions: Serious or unstable medical conditions Cytisine: N=85 Placebo: N=86	'2 weeks screening and counselling' followed by medication use	8 weeks 6 months	Cytisine: 10.6% (n=9) Placebo: 5.8% (n=5) p=0.36 Cytisine: 10.6% (n=9) Placebo: 1.2% (n=1) p=0.01	Russell Standard outcome CO validated
West (2011)	Randomised placebo-controlled trial (+++)	Exclusions: Current psychiatric disorder Cytisine: N=370 Placebo: N=370	Baseline visit, telephone calls on quit date and 1 week, a visit at 4 weeks	6 months 12 months	Cytisine: 10.0% (n=37) Placebo: 3.5% (n=13) p<0.001 Cytisine: 8.4% (n=31) Placebo: 2.4% (n=9) p<0.001	Russell Standard outcome CO validated

*Quality ratings take into account study design and features highlighted in the column confounders/comments.

- inferiore (ad es. 1,0 mg), con una nuova ricetta;
- nei casi di effetti secondari lievi, spiegare al paziente che nella maggior parte dei casi sono transitori, di pochi giorni, e assumere eventualmente rimedi sintomatici, ad esempio, per la nausea (e consigliare di assumere il farmaco a stomaco pieno);
 - preferire lo schema "di induzione", iniziando a dosi più basse e incrementandole progressivamente.

L'effetto collaterale maggiore e frequente è la dispepsia; questo la rende non utilizzabile in coloro che soffrono di patologie gastriche acute importanti. Effetti diretti di tipo colinergico sono teoricamente possibili ma, finora, mai descritti in letteratura di farmacovigilanza. Disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, bruciore di stomaco), stanchezza, cambiamenti dell'appetito (principalmente un aumento), aumento di peso, cefalea, vertigini, irritabilità, disturbi del sonno, cambiamenti di umore, difficoltà di concentrazione, accelerazione del battito cardiaco sono possibili ma

è importante in questi casi non confondere l'eventuale astinenza da nicotina legata a sottodosaggio del farmaco (alcuni fumatori maggiormente dipendenti dalla nicotina potrebbero infatti richiedere dosaggi iniziali maggiori)⁹.

Conclusioni

La citisina a oggi è il rimedio farmacologico per smettere di fumare maggiormente indicato nei pazienti con elevata dipendenza tabagica, che verosimilmente hanno più difficoltà a smettere e hanno, a lungo termine, risultati di cessazione più scadenti. Grazie a tale farmaco si stima che dal 30 al 70% dei soggetti riesca più facilmente ad astenersi dal fumo e a liberarsi della sigaretta, riducendo o evitando i sintomi astinenziali e il craving. Certamente un "rimedio magico" non esiste e anche citisina va sempre integrata con tecniche comportamentali e supportata dalla spinta volontaria individuale del soggetto a smettere di fumare; tuttavia, nei soggetti motivati ed eventualmente supportati (da un partner, familiare, amico ...), la citisina aiuta nell'aggancio terapeutico iniziale, forte dell'elevato indice terapeutico e della scar-

sità di controindicazioni ed effetti collaterali. Il MMG dovrebbe conoscere maggiormente tale terapia e le sue modalità prescrittive.

Bibliografia

- Barlow R, Mcleod I. Some studies of Cytisine and its methylated derivatives. *Br J Pharmac* 1969;35:163-174.
- Paun D, Franze J. Raucherentwöhnung mit cyti-sinhaltenen "Tabex"-Tabletten. Sonderdruck aus das deutsche Gesundheitswesen. Heft 1968;17.
- Paun D. Tabakschaden bei Frauen und Müttern und seine Verhütung. *Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*. Heft 1970;4.
- Schmidt F. Medicamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. *Munch Med Wschr* 1974;11:116.
- Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytosine (Tabex) for smoking cessation. *Tobacco Control* 2006;15:481-484.
- West, Zatonsky et al. An uncontrolled trial of Cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tobacco Control* 2006; 15:481-484
- West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of Cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193-1200.
- Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Eng J Med* 2014;371:2353-2362.
- <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/22407>