- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:31:09

Il fumo come fattore di rischio cardiovascolare e nuove strategie di trattamento

Elio Staffiere[1], Francesco Vattimo[1], Giuseppe Musumeci[2], Roberta Rossini[2], Luigi Fiocca[2], Laurian Mihalcsik[2]

[1]Servizio di Cardiologia, Casa di Cura San Francesco, Bergamo, [2]Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11 Suppl 1): 15-17S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Elio Staffiere

Servizio di Cardiologia
Casa di Cura
San Francesco
Via IV Novembre, 7
24128 Bergamo
E-mail: elio.staffiere@cdcsanfrancesco.it

Il fumo di tabacco è considerato la principale causa di morbosità e mortalità prevenibile nel mondo occidentale ed anche nel nostro Paese. L'impatto sulla salute comporta costi molto elevati. In Italia, circa 85 000 decessi all'anno, di cui il 25% in età compresa tra 35 e 65 anni, sono attribuibili al fumo, che rappresenta la più frequente singola causa di morte prematura. In media, l'aspettativa di vita di un fumatore si riduce di 13.2 anni per gli uomini e di 14.5 anni per le donne.

I principali settori in cui il fumo è responsabile di malattie, sono quello respiratorio e cardiovascolare.

Nei paesi industrializzati il 25-30% di tutte le neoplasie ha tra le sue cause il tabacco, responsabile del tumore del polmone nell'83-92% dei casi negli uomini e nel 57-80% dei casi nelle donne. Sempre in ambito respiratorio, il fumo di tabacco è la principale causa di broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel 2020 tale condizione diverrà la terza causa di morte, con conseguenti gravi ricadute in termini di induzione di invalidità e di consumi di risorse.

Nell'ambito cardiovascolare, la nicotina è in grado di aumentare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa attraverso l'attivazione del sistema ortosimpatico. Il fumo inoltre favorisce la produzione di LDL ossidate piccole e dense, importanti fattori di promozione e sviluppo dei processi di aterosclerosi. Il fumo è in grado di aumentare del 100% il rischio di coronaropatia, ictus ed impotenza su base vascolare. L'aumento del rischio di morte per coronaropatia non diagnosticata è del 300%, al pari di quello di insorgenza di arteriopatia periferica, e del 400% per la formazione di aneurisma aortico.

Anche il fumo passivo, comporta gravi rischi per la salute; sempre in ambito cardiovascolare, il rischio di cardiopatie coronariche è >25-30% nei soggetti esposti a fumo passivo ed anche l'ictus sembra essere favorito da questa condizione.

La cessazione del fumo rappresenta quindi una componente fondamentale, ma spesso trascurata in termini di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Gerber et al.[1] hanno valutato se la riduzione del fumo tra fumatori persistenti colpiti da infarto miocardico acuto (IMA) era associata ad una riduzione della mortalità. In un periodo compreso tra febbraio 1992 e febbraio 1993, le abitudini al fumo di 1521 pazienti di età ≤65 anni colpiti da IMA sono state monitorate fino a dicembre 2005 tramite interviste ben strutturate: sono stati infatti esaminati la frequenza del fumo (numero di sigarette fumate/die), la durata (da quanti anni il paziente era fumatore) ed il momento in cui è avvenuta l'eventuale cessazione dell'abitudine tabagica. Durante il follow-up (13.2 anni) si sono verificati 427 decessi sui 1521 pazienti arruolati.

Le analisi multivariate aggiustate hanno evidenziato che la cessazione dell'abitudine al fumo sia prima che dopo un IMA, è associata ad un aumento della sopravvivenza. In particolare, la cessazione del fumo prima di un IMA è associata ad una riduzione della mortalità pari al 50% e del 37% dopo l'evento acuto rispetto a chi ha continuato a fumare. Il beneficio si è riscontrato anche tra coloro che hanno ridotto il numero di sigarette/die dopo IMA: ad ogni riduzione di 5 sigarette/die, è corrisposta una riduzione del rischio di mortalità pari al 18%.

L'effetto sulla riduzione del rischio, sembra essere consistente quanto quello di altre terapie preventive intraprese con statine (-29%), aspirina (-15%) e betabloccanti (-23%), simile a quello dell'angioplastica coronarica e più elevato di terapie antipertensive ed antidiabetiche.

Sebbene un IMA o un'ospedalizzazione per malattia cardiovascolare motivino molti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:31:09

fumatori a smettere di fumare nel breve termine, molti però riprendono successivamente tale abitudine. Quindi l'identificazione del trattamento più efficace nei confronti della dipendenza dal tabacco, rappresenta un'altra priorità per la prevenzione della malattia cardiovascolare stessa.

Sino agli anni '90 l'abitudine al fumo era considerata dalla comunità scientifica una semplice abitudine comportamentale e non una vera e propria dipendenza. Successivamente, la ricerca ha dimostrato che la nicotina è una sostanza psicoattiva in grado di indurre un elevato grado di dipendenza, tanto che nel 1992, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inserito il fumo di tabacco tra i disordini mentali e comportamentali dovuti all'uso di sostanze psicoattive.

La nicotina infatti determina modifiche dell'umore, dell'attenzione e dell'emotività. Ad una riduzione dell'ansia e della tensione si associa un miglioramento percepito del senso di energia e vigore, dello stato di allerta e di attenzione, della capacità di concentrazione e dell'attività psicomotoria. Pertanto, l'associazione tra la rimozione di uno stato di malessere ed il rafforzamento di uno stato di benessere, divengono il rinforzo comportamentale alla base del comportamento compulsivo dell'atto fumare.

La nicotina esercita i propri effetti legandosi ad un sottotipo di recettori colinergici, i recettori nicotinici, espressi in numerose regioni del sistema nervoso centrale e periferico. La stimolazione dei recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$ dei neuroni dopaminergici situati nell'area ventrale-tegmentale, determina la liberazione di dopamina ed il conseguente innesto di fenomeni neuropsicologici di tipo edonistico e di benessere che sostengono la dipendenza; ciò determina l'instaurarsi del rinforzo comportamentale che induce l'autosomministrazione delle sostanze d'abuso. L'esposizione cronica alla nicotina determina una desensibilizzazione recettoriale e quindi lo sviluppo della tolleranza con conseguente incremento della densità recettoriale a livello dell'area ventrale-tegmentale che spiega il *craving*, ovvero il nervosismo e la tensione che spingono il fumatore a consumare l'ulteriore sigaretta.

Punto di partenza per un intervento efficace è quindi la conoscenza della problematica di fondo: fumare è una dipendenza in parte farmacologica ed in parte psicologica, strettamente collegate tra loro, anche se in maniera diversa per i diversi tipi di fumatori. Esistono vari metodi di diversa efficacia e basati sulle evidenze: in ogni caso tutti prevedono l'apertura di un dialogo tra medico e paziente per valutare il rischio cardiovascolare (Istituto Superiore di Sanità, Progetto CUORE, www.cuore.iss.it) e il grado di dipendenza alla nicotina tramite il test di Fegerstrom ed il test motivazionale; tale determinazione è necessaria per comprendere il livello di difficoltà cui il paziente andrà incontro nel percorso di disassuefazione, e quindi stabilire l'intensità del supporto psicologico e/o farmacologico che gli dovrà essere fornito.

Per curare la dipendenza e raggiungere all'obiettivo di abolire l'abitudine al fumo è quindi necessario un intervento medico strutturato al pari di ogni altra patologia, ricordando che almeno 1 fumatore su 4 ha desiderio di smettere, ma spesso decide di provare da solo senza ricorrere all'assistenza del medico; il tasso di successo in questi casi è molto basso in quanto il percorso è minato da una serie di problemi che potrebbero indurre il fumatore a recidivare.

Primo fra tutti, la sindrome d'astinenza da nicotina, che insorge dopo 36-48 ore dalla non assunzione della sostanza e si manifesta con sintomi quali bradicardia, disturbi gastrointestinali, aumento dell'appetito, *craving*, depressione dell'umore, disforia, ansia, irritabilità e difficoltà di concentrazione. La sua durata può variare da 1 a 10 settimane.

Il consiglio di minima rappresenta un intervento che ogni medico dovrebbe utilizzare nei confronti dei propri assistiti, perché associato ad un successo del 2.5% rispetto al controllo[2]. Tuttavia, L'uso di farmaci si dimostra efficace e capace di incrementare notevolmente i tassi di cessazione nel lungo periodo, trovando razionale nel fatto che la dipendenza da nicotina presenta numerose implicazioni neurochimiche e nel fatto che alcuni farmaci sono oggi disponibili per modulare la sintomatologia astinenziale. Per questo, il supporto farmacologico alla cessazione del fumo sta acquisendo sempre maggiore importanza.

L'obiettivo della terapia è quello di controllare i segni ed i sintomi dell'astinenza da nicotina, facilitando così il raggiungimento della disassuefazione. La terapia farmacologica si basa sulla terapia sostitutiva con nicotina, sull'uso di bupropione e di vareniclina.

Tra queste opzioni, vareniclina rappresenta una nuova strategia di trattamento in grado di agire sui recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$. Si tratta di un agonista parziale dei recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$ che determina un rilascio di dopamina ridotto rispetto alla nicotina, effetto utilizzabile in clinica per il controllo dei sintomi da sospensione e del *craving*. Inoltre, la maggiore affinità di vareniclina per i recettori $\alpha_4\beta_2$ rispetto alla nicotina ne impedisce il legame determinando un minor piacere esercitato dal contemporaneo atto del fumare, aspetto utile nella prevenzione delle recidive. Studi comportamentali hanno infatti dimostrato che vareniclina è in grado di modificare i comportamenti che caratterizzano la dipendenza da nicotina.

L'efficacia di vareniclina è stata indagata in fumatori cronici, definiti in base ad un consumo giornaliero ≥10 sigarette.

Gonzales et al.[3] hanno valutato 2052 fumatori adulti, riportando un tasso di astinenza continuativo dalla 9ª alla 12ª settimana di trattamento del 44% nei fumatori trattati con vareniclina vs 17.7% fra quelli trattati con il placebo (odds ratio-OR 3.85; intervallo di confidenza-IC 95% 2.70-5.50) e vs il 29.5% con il bupropione SR (OR 1.93; IC 95% 1.40-2.68). Dalla 9ª alla 52ª settimana i livelli di astinenza si assestano al 21.9% per la vareniclina vs 8.4% per il placebo (OR 3.09; IC 95% 1.95-4.91) e al 16.1% per il bupropione a lento rilascio (OR 1.46; IC 95% 0.99-2.17).

Rigotti et al.[4] hanno invece valutato l'efficacia e sicurezza di vareniclina nella disassuefazione dal fumo in pazienti con patologie cardiovascolari. Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di vareniclina rispetto al placebo nella disassuefazione dal fumo in 714 fumatori con cardiopatia stabile. I partecipanti allo studio sono stati trattati con vareniclina (1 mg 2 volte/die) o placebo, associati a *counseling* per la cessazione del fumo, per un periodo di 12 settimane. Il follow-up ha avuto una durata di 52 settimane. L'endpoint

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:31:09

primario è stato il tasso di astinenza continuativa confermata dal test del monossido di carbonio espiratorio tra la settimana 9 e la settimana 12 (ultime 4 settimane di trattamento). Il tasso di astinenza continuativa è risultato maggiore nei soggetti trattati con vareniclina rispetto a quelli trattati con placebo durante le settimane 9-12 (47.0 vs 13.9%; OR 6.11; IC 95% 4.18-8.93) e le settimane 9-52 (19.2 vs 7.2%; OR 3.14; IC 95% 1.93-5.11). I gruppi trattati con vareniclina o placebo non sono risultati significativamente differenti per mortalità cardiovascolare (0.3 vs 0.6%; differenza -0.3%; IC 95% -1.3-0.7), per mortalità da tutte le cause (0.6 vs 1.4%; differenza -0.8%; IC 95% -2.3-0.6), per frequenza di eventi cardiovascolari (7.1 vs 5.7%; differenza 1.4%; IC 95% -2.3-5.0) o eventi avversi gravi (6.5 vs 6.0%; differenza 0.5%; IC 95% -3.1-4.1).

In seguito allo sviluppo di eventi avversi, il 9.6% dei pazienti trattati con vareniclina e il 4.3% dei pazienti trattati con placebo hanno sospeso il farmaco in studio.

La vareniclina si è dimostrata efficace per smettere di fumare in fumatori con malattia cardiovascolare, è risultata ben tollerata e non ha aumentato gli eventi cardiovascolari o la mortalità, anche se le dimensioni e la durata di questo studio clinico limitano la possibilità di trarre conclusioni definitive sulla sicurezza.

La rapida riduzione del rischio di recidiva, di progressione della patologia e di complicanze cardiovascolari sono in favore della priorità della cessazione dell'abitudine al fumo nel trattamento di ogni paziente fumatore con malattia cardiovascolare.

La vareniclina è generalmente ben tollerata ed è attualmente sconsigliata nelle persone affette da grave depressione o problemi psichiatrici importanti, ed in presenza di abuso di alcool. L'effetto indesiderato più comune attribuito a vareniclina al dosaggio di 1 mg 2 volte/die è la nausea, riscontrata circa nel 30-50% dei soggetti trattati. Nella maggior parte dei casi, la nausea è lieve o moderata. L'interruzione del trattamento dovuta a questa causa si è verificata in circa il 3% dei soggetti nei due studi più ampi.

Quando la vareniclina viene assunta ai pasti, la nausea è minore. Altri effetti indesiderati frequenti di vareniclina al dosaggio di 1 mg 2 volte/die sono insonnia, incubi e disturbi gastrointestinali. La maggior parte degli effetti indesiderati sembra essere dose-dipendente e la riduzione del dosaggio consente di attenuare o eliminare i sintomi.

Per i fumatori che iniziano una terapia a base di vareniclina è consigliabile stabilire una data target di cessazione dell'abitudine al fumo dopo una settimana dall'inizio del trattamento. La settimana iniziale deve essere considerata come un periodo di adattamento del dosaggio, con dosi di vareniclina di 0.5 mg/die nei giorni 1-3 e di 0.5 mg 2 volte/die nei giorni 4-7, iniziando con la dose *target* di 1 mg 2 volte/die al giorno 8, ovvero dal giorno scelto per la cessazione dell'abitudine al fumo.

Il periodo di 1 settimana per l'adattamento del dosaggio consente di ridurre i sintomi di nausea rispetto alla somministrazione iniziale di 1 mg 2 volte/die. Per ridurre il rischio di nausea occorre consigliare ai pazienti di assumere la dose durante i pasti. Se la nausea è un inconveniente serio, è possibile ridurre la dose a 1 mg/die. Se la nausea si risolve con la dose più bassa, è appropriato tentare di tornare alla dose *target* di 1 mg 2 volte/die.

Poiché oltre l'80% della vareniclina viene escreto immodificato nell'urina, non è necessario adattare il dosaggio per i pazienti affetti da insufficienza epatica. Per i pazienti affetti da grave insufficienza renale (*clearance* della creatinina stimata <30 ml/min) è consigliata una riduzione della dose a 0.5 mg/die.

Nelle linee guida per la pratica clinica dello US Public Health Service per il trattamento della dipendenza da tabacco, vareniclina è consigliata tra i farmaci per la terapia di prima linea. Analogamente, le linee guida del National Health Service del Regno Unito e del Royal Australian College of General Practitioners consigliano vareniclina, affiancata da un adeguato supporto comportamentale, per il trattamento dei fumatori motivati a perdere l'abitudine al fumo. Anche altre società scientifiche hanno incluso vareniclina tra le forme di farmacoterapia consigliate per il trattamento della dipendenza da tabacco[5].

Bibliografia

1. Gerber Y, Goldbourt U, Benyamini Y; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long term-survival after first acute myocardial infarction; a population-based cohort study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2382-7.
2. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2): CD000165.
3. Gonzales D, Rennard SI, Nides M. Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized-controlled trial. JAMA 2006; 296: 47-55.
4. Rigotti A, Pipe AL, Benowitz NL, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. A randomized trial. Circulation 2010; 121: 221-9.
5. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. N Engl J Med 2008; 359: 2018-24.