

FARMACI ANTIFUMO E SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

A cura della Dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

Il fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio per diverse malattie cardiovascolari (CVD), in particolare: cardiopatia ischemica, infarto miocardico (MI), ictus, malattia vascolare periferica, fibrillazione atriale, morte improvvisa, scompenso cardiaco e trombosi in seguito a rivascolarizzazione coronarica ¹⁻². Il danno cardiovascolare si manifesta in seguito all'azione di numerosi agenti, tra questi, la nicotina, principale componente farmacologicamente attivo presente nel tabacco, agisce sui recettori nicotinici colinergici (nAChR) $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$ aumentando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e il lavoro miocardico ³. Tali effetti, a lungo andare, potrebbero aumentare il rischio di ischemia miocardica o infarto miocardico e aritmogenesi. Nonostante la comprovata efficacia dei farmaci utilizzati per la disassuefazione dal fumo, non mancano le preoccupazioni relative ad eventi avversi (AE), in particolare CV. Oggi le linee guida nazionali raccomandano fortemente l'uso di terapie farmacologiche e di *counselling* efficaci nel trattamento della dipendenza da tabacco ^{4,5}. I farmaci di prima linea sono i sostituti nicotinici NRT (nicotina gomma, inalatore di nicotina, nicotina compresse, nicotina cerotti e nicotina spray nasale, quest'ultimo non in commercio in Italia), bupropione e vareniclina. Il *bupropione*, sembra avere un razionale nella disassuefazione dal fumo; non si conosce il meccanismo tramite cui esso favorisca la capacità dei pazienti di astenersi dal fumo ma è probabile che sia legato al blocco del reuptake della noradrenalina e della dopamina. In diversi studi è stato riscontrato che bupropione può aumentare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e può contribuire agli eventi CV ^{6,7,8}. La *vareniclina* è un agonista parziale che si lega selettivamente ai recettori nicotinici per l'acetilcolina di tipo $\alpha 4\beta 2$ con un'affinità maggiore rispetto alla nicotina, portando al rilascio graduale di una quantità minore di dopamina, con riduzione del desiderio di fumare e dei sintomi da astinenza. La vareniclina si lega anche all' $\alpha 3\beta 4$ nAChR ma il meccanismo è ancora poco chiaro ⁹. Negli ultimi anni è stato analizzato come il legame di vareniclina all' $\alpha 7$ nAChR endoteliale abbia effetti avversi sulla funzione endoteliale e/o sull'angiogenesi, contribuendo così a eventi CV^{10,11}.

In seguito ai dubbi sollevati sulla sicurezza CV delle terapie di sostegno alla disassuefazione dal fumo, nel 2011, la Food and Drug Administration (FDA) ha raccomandato di rafforzare le avvertenze sui farmaci che potrebbero aumentare il rischio di eventi CV nei fumatori con CVD accertata ¹². Successivamente, è stato condotto il più ampio studio clinico randomizzato (EAGLES: Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study, NCT01456936) per monitorare gli eventi avversi CV durante e dopo il trattamento con farmaci utilizzati per la disassuefazione al fumo.

STUDIO

EAGLES è uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato vs. placebo e controllo attivo di 24 settimane, condotto in coorti di fumatori con patologie psichiatriche (PC) e senza patologie psichiatriche (NPC). Lo studio ha coinvolto 140 centri multinazionali e ha confrontato i profili di sicurezza CVD di NRT vs placebo, vareniclina vs bupropione, vareniclina vs NRT e bupropione vs NRT, dopo 24 settimane complete di trattamento e continuando per altre 28 settimane (estensione dello studio). Hanno partecipato allo studio pazienti con un'età compresa tra 18 e 75 anni, fumatori di 10 o più sigarette al giorno, con più di 10 parti per milione (ppm) di monossido di carbonio nell'aria espirata. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con condizioni patologiche derivanti dall'abuso d'alcool o di altri farmaci nei 12 mesi precedenti l'arruolamento e pazienti che nei 2 mesi precedenti lo studio hanno avuto CVD clinicamente significativa (ad es. MI o innesto di bypass dell'arteria coronaria) o malattia cerebrovascolare clinicamente significativa (es. ictus o attacco ischemico transitorio documentato) e pazienti con inadeguato controllo dell'ipertensione. Un comitato indipendente ha valutato i dati di sicurezza a tempi predeterminati.

L'endpoint primario dello studio è stato il tempo alla prima insorgenza di un evento CV maggiore (MACE) definito come morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale durante il trattamento, a partire dalla prima dose del farmaco in studio fino a 52 settimane per coloro che si sono arruolati nell'estensione di EAGLES e fino a 24 settimane per coloro che non l'hanno fatto.

Gli endpoint secondari hanno valutato la prima insorgenza dell'endpoint CV (valutata negli stessi intervalli di tempo) e di eventi MACE+ (nuova insorgenza di malattia vascolare periferica [PVD], un peggioramento della PVD che ha richiesto un intervento, una coronaropatia per cui è stata necessaria rivascolarizzazione o ospedalizzazione per angina non stabile). Inoltre, i decessi per eventi CV, l'MI non fatale e l'ictus non fatale (i componenti di MACE) così come le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca congestizia e aritmie gravi sono stati valutati individualmente. Durante la visita di screening EAGLES, sono state raccolte informazioni dettagliate sui fattori di rischio CV preesistenti utilizzando il sistema di stratificazione di Framingham CV (rischio di avere a 10 anni un MI non fatale e morte per malattia coronarica alto > 20%, medio 10% -20%, basso rischio <10%). Durante le visite sono stati valutati eventuali eventi avversi, è stata misurata la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, è stato indagato l'uso di nicotina auto-riferito ed è stato effettuato il test di monossido di carbonio espirato nell'aria. Gli eventi cardiovascolari e i decessi (per determinare se questi fossero di origine CV o non CV) sono stati esaminati e giudicati da un comitato indipendente composto da 2 cardiologi e un neurologo.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra il 30 novembre 2011 e il 13 gennaio 2015 sono stati esaminati 11.186 fumatori¹³. Circa il 78% di questi ha completato lo studio. Dei 3.984 partecipanti NPC e dei 4.074 partecipanti PC ricevuti il trattamento, 2.016 sono stati trattati con vareniclina, 2.006 con bupropione, 2.022 con NRT e 2.014 con placebo. Sono stati arruolati nello studio più donne (56%) che uomini e l'età media è risultata uguale a 46.5 anni^{7,14}. Le percentuali di completamento per lo studio EAGLES a 24 settimane sono state simili per tutti i bracci di trattamento, con un massimo del 79.3% (vareniclina) e un minimo del 77.0% (NRT). Tra coloro che hanno completato EAGLES, 1.698 partecipanti (964 NPC e 734 PC) hanno rifiutato di partecipare alla prova di estensione di 28 settimane, mentre 4.595 hanno accettato. I tassi di completamento degli studi di estensione sono stati alti (4.139 su 4.595 [90.1%]) e simili nei gruppi di trattamento.

Non ci sono state differenze significative per l'insorgenza di MACE o MACE+ in pazienti NPC o PC (confrontando il trattamento attivo con il placebo) in tutti i periodi di osservazione (durante il trattamento, alla fine del trattamento più 30 giorni e alla fine dello studio). I tassi di astensione al fumo da 9 a 12 settimane sono stati del 33.5% per vareniclina, 22.6% per bupropione e 23.4% per NRT e 12.5% per placebo. L'astensione dal fumo nei pazienti trattati con vareniclina nelle settimane 9-12 (ultimo mese di trattamento) e 9-24 è risultata superiore rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo, nicotina transdermica e bupropione e l'astensione dal fumo nei pazienti trattati con bupropione o nicotina nelle settimane 9-12 (ultimo mese di trattamento) e 9-24 è risultata superiore rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di insorgenza di MACE e MACE+ osservata è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento e nei periodi di osservazione (< 0.5% per MACE; < 0.8% per MACE+). L'incidenza di MACE+ durante il trattamento e nei 30 giorni immediatamente successivi al trattamento è stata complessivamente dello 0.2% circa. Dall'inizio fino alla 52a settimana di follow-up si sono riscontrati i seguenti effetti avversi: 26 casi di MACE, 47 casi di MACE+, 14 casi di MI non fatale, 8 casi di ictus non fatale; 11 casi di malattia vascolare periferica nuova o in progressione, 18 casi di rivascolarizzazione coronarica, 3 ricoveri per angina instabile, 18 casi di grave aritmia cardiaca, 7 ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca congestizia.

Non vi è stata alcuna differenza osservabile nell'incidenza di uno qualsiasi di questi eventi tra i gruppi in trattamento (Tabella 1). Il numero di eventi avversi MACE+ è stato maggiore nei pazienti ad alto rischio CV, con un'incidenza dell'1.8% al 2.9% di eventi a 1 anno. Durante il periodo di studio di 52 settimane sono deceduti 13 partecipanti: 2 nel gruppo vareniclina, 4 nel gruppo bupropione, 3 nel Gruppo NRT e 4 nel gruppo placebo. Cinque di questi decessi, di cui 1 nel gruppo vareniclina, 2 nel gruppo bupropione e 2 nel gruppo placebo, sono stati giudicati decessi associati al CV. Sono stati osservati lievi cambiamenti rispetto al basale nel peso corporeo, nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca alle settimane 12, 24 e 52. I tassi di eventi CV a 12 settimane di trattamento, 30 giorni dopo il trattamento e a 52 settimane di follow-up sono

risultati bassi. I pazienti arruolati in EAGLES erano in buona parte in salute con fattori di rischio CV quali ipertensione (23%), dislipidemia (18%) e diabete (6%).

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI CV

EVENTI AVVERSI	N.CASI
MACE	26
MACE+	14
ICTUS NON FATALE	8
MALATTIA VASCOLARE PERIFERICA NUOVA O IN PEGGIORAMENTO	11
RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA	18
RICOVERI PER ANGINA STABILE	3
GRAVE ARITMIA CARDIACA	18
OSPEDALIZZAZIONI PER INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA	7

CONCLUSIONI

EAGLES è il primo e più grande studio controllato vs placebo sulla cessazione dell'abitudine al fumo e l'unico studio che ha confrontato NRT, bupropione e vareniclina vs placebo. I risultati dello studio suggeriscono che l'uso di tali farmaci nei pazienti con o senza una storia di disturbo psichiatrico non è associato ad un aumento significativo del rischio di gravi eventi avversi cardiovascolari rispetto al placebo. *I risultati del trial EAGLES e del trial di estensione forniscono ulteriori evidenze che i trattamenti di supporto per la cessazione del fumo non aumentano il rischio di eventi CV maggiori, né durante, né dopo il trattamento, nella popolazione generale dei fumatori.*

BIBLIOGRAFIA

1. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General.
2. Morris PB, Ference BA, Jahangir E et. al. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1378-1391.
3. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(4):531-541.
4. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update: a US Public Health Service report. *Am J Prev Med*. 2008; 35(2):158-176.
5. Zwar N, Richmond R, Borland R et al. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals. http://whyquit.com/guidelines/2011_Australia_Guide.pdf. Updated 2012. Accessed January 12, 2017.
6. Sobieraj DM, White WB, Baker WL. Cardiovascular effects of pharmacologic therapies for smoking cessation. *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7(1):61-67.
7. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry*. 1991;148(4):512-516.
8. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*. 2003;24(10):946-955.
9. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*. 2007;52(3):985-994.
10. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a full agonist at $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*. 2006; 70(3):801-805.
11. Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci*. 2012;91(21-22):1058-1064.
12. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161>, 2011. Accessed Jan 12, 2017.
13. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-2520.
14. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013; 368(4):341-350.