

# Tabagismo e cardiopatia: fisiopatologia e strategie terapeutiche di prevenzione secondaria

## Smoking and coronary heart disease: the pathophysiology and therapeutic strategies for secondary prevention

Raffaella Caneparo

### Riassunto

Il fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio per la cardiopatia ischemica. Il danno cardiovascolare si manifesta in seguito all'azione di numerosi agenti contenuti nel fumo, di cui solo in parte conosciamo i meccanismi patogenetici. Smettere di fumare riduce drasticamente la mortalità dopo un infarto miocardico ed il rischio di nuovi eventi cardiaci. La percentuale di cessazioni dal fumo dopo un ricovero per IMA riguarda circa il 50% dei pazienti ma, di questi, il 50% ricade entro un anno. Il personale sanitario che opera a contatto con il paziente cardiologico dovrebbe farsi carico del trattamento del tabagismo attraverso un'implementazione delle conoscenze sul tema e sulle terapie attualmente riconosciute valide e sicure per questi pazienti. Un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento dei centri per il tabagismo può costituire un punto di partenza efficace per strutturare nei reparti di cardiologia strategie di intervento mirate per il paziente cardiopatico.

**Parole chiave:** fumo di tabacco, smettere di fumare, ischemia miocardica, infarto miocardico.

### Summary

Smoking is a major cardiovascular risk factor. The exact mechanisms with which cigarette smoke produces the cardiovascular disease are not entirely clear, but it is well established that smoking cessation reduces the mortality after myocardial infarction.

Even though approximately 50% of the patients who had a heart attack stop smoking, 50% of them relapse within a year. All health professionals working with patients with heart diseases should carry out comprehensive programs for smoking cessation and enhance their knowledge on the safety and effectiveness of the therapies that are currently available. In fact, antismoking Centers may have an important role in constructing new strategies of intervention in the departments of cardiology.

**Keywords:** tobacco smoking, myocardial infarction, myocardial ischemia, smoking cessation.

### Introduzione

Il tabagismo costituisce un importante fattore di rischio modificabile per la malattia ischemica cardiaca. Diversi studi hanno chiarito la patogenesi del danno cardiovascolare mediato dal fumo di sigaretta ed evidenziato la reversibilità dello stesso in tempi relativamente brevi [1,2]. Le linee guida JACC/AHA sulla prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica pongono la cessazione del fumo al primo posto tra le misure necessarie [3]. D'altro canto emerge dalla letteratura come smettere di fumare dopo un evento cardiaco acuto riduca il rischio di mortalità del 36-40%, risultato che supera nettamente i benefici in termini di riduzione del rischio di qualunque



Jurriaan Pool (II) *Twee overliefden van het Chirurgijnsgilde* (1699), Amsterdam Museum, Amsterdam.

altra strategia farmacologica di cui noi cardiologi possiamo attualmente disporre per la prevenzione secondaria [4,5,6]. Il ruolo dei cardiologi nella terapia del tabagismo è quindi fondamentale anche se ancora non rientra nella pratica clinica quotidiana. Verosimilmente la conoscenza approfondita della patologia da dipendenza che costituisce la cosiddetta "abitudine tabagica" non appartiene al bagaglio culturale dei cardiologi e questo fa sì che sia difficile affrontare il problema con i nostri pazienti in modo concreto al di là della sola raccomandazione a smettere, che è spesso l'unico intervento che il cardiologo svolge nell'ambito della visita specialistica.

La fisiopatologia del danno cardio-

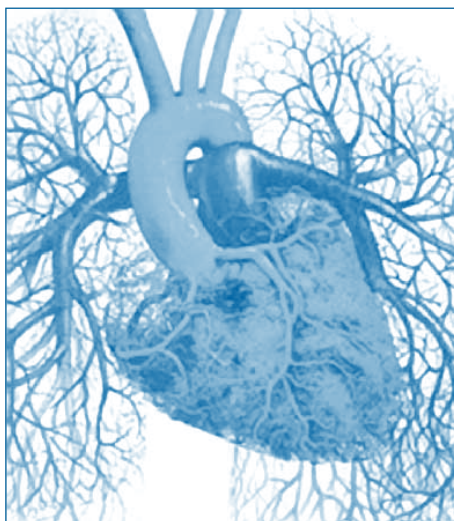
Raffaella Caneparo (rafcan@alice.it)

Regione Piemonte- ASLAL Presidio Ospedaliero di Acqui Terme. Reparto di Cardiologia - UTIC - Riabilitazione Cardiologica.

vascolare indotto dal fumo di sigaretta

Diverse sostanze sono in grado di agire sul sistema cardiovascolare determinando le modifiche fisiopatologiche alla base delle patologie correlate. Date le evidenze sulla stretta relazione tra fumo e malattia cardiovascolare, si sono avvicinati molteplici studi clinici e biologici atti a definire l'esatta patogenesi del danno indotto dal fumo di sigarette [8,9,10]. Pur avendo numerosi riscontri di alcuni dei meccanismi fisiopatologici nel determinismo della patologia, ancora molti lati restano da indagare. Verosimilmente la numerosità delle sostanze che compongono il fumo determina la difficoltà di stabilire con esattezza il ruolo di ognuna di queste nelle alterazioni riscontrate. La nicotina, maggiore responsabile dei meccanismi alla base della dipendenza, si affianca ad altre numerose sostanze tra le quali acroleina, idrocarburi, agenti ossidanti, particolato, che sono in grado di provocare diversi effetti sull'apparato cardiovascolare [8,9,10].

Attivazione piastrinica: il fumo induce attivazione piastrinica attraverso vari meccanismi quali la disfunzione endoteliale o l'aumento del trombossano e del fibrinogeno. La nicotina, inoltre, induce una modifica dell'espressione di geni che codificano per il recettore P2Y12, il maggio-



re responsabile dell'aggregazione ADP-mediata [10,11]. L'aumento dell'aggregabilità si verifica già dopo pochi minuti dall'inalazione del fumo, attivo o passivo, e regredisce dopo circa 2 settimane dalla cessazione, il che ne dimostra la reversibilità [10,11].

Disfunzione endoteliale: anche in questo caso l'alterazione sembra derivare in parte dalla modifica del pattern dell'espressione di alcuni geni correlati direttamente con l'insorgenza della malattia cardiovascolare. In particolare il fumo favorisce l'espressione di geni che codificano le molecole attivanti l'adesività cellulare ed il Fattore Tissutale diretta-

mente coinvolti nello sviluppo dell'aterosclerosi [10,11]. Le alterazioni endoteliali si riflettono sulla vasoregolazione coronarica e interagiscono con altri fattori causando le complicazioni della placca aterosclerotica e contribuendo in modo importante all'insorgenza della sindrome coronarica acuta. L'alterazione della biodisponibilità dell'Ossido Nitrico (NO) e delle sue funzioni vasodilatatrici è un'altra importante modifica fumo-correlata mediata dalla disfunzione endoteliale; esiste una ridotta produzione di NO da parte delle cellule endoteliali riferibile verosimilmente a un'alterazione della NO-Sintetasi sia in termini di attività biologica che dell'espressione proteica della NO sintetasi

**Tabella 1. Alcuni degli effetti noti del fumo di sigarette sul sistema cardiovascolare**

Azioni del fumo sul sistema cardiovascolare	Meccanismo d'azione	Conseguenze
Attivazione piastrinica Aumentata aggregabilità	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunzione endoteliale</li> <li>• ↓ NO piastrinico</li> <li>• ↑fibrinogeno – trombossano</li> <li>• stress ossidativi</li> </ul>	Effetto protrombotico
Stress ossidativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lesioni endoteliali</li> <li>• flogosi</li> <li>• ipercoagulabilità</li> <li>• perossidazione lipidica</li> <li>• ridotta attività fibrinolitica</li> </ul>	Effetto protrombotico aterosclerosi
Lesioni endoteliali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modificazioni nell'espressione genica</li> <li>• per Fattore Tissutale e molecole per l'adesività piastrinica</li> <li>• depolimerizzazione microtubuli e aumento permeabilità vasale</li> <li>• ↓ NO endoteliale</li> </ul>	Azione protrombotica
Aumento dei leucociti circolanti Aumento del passaggio trans-endoteliale GB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento adesività monociti</li> <li>• aumento permeabilità vasale</li> <li>• aumento produzione citochine</li> </ul>	Stato infiammatorio cronico
Alterazione del quadro lipidico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ LDL</li> <li>• ↓ HDL</li> <li>• ossidazione LDL</li> <li>• attivazione macrofagi</li> </ul>	Aterosclerosi

endoteliale [10,11]. Inoltre alcuni componenti del fumo di sigaretta sarebbero in grado di attivare la NADPH-ossidasi endoteliale riducendo l'attività cellulare di NO [10]. Le alterazioni prodotte dal fumo di sigaretta sulla parete vasale sembrano essere dose-dipendenti e reversibili a distanza di circa un anno dalla cessazione del fumo [10,11].

Aterosclerosi: agli effetti già citati sulla trombo genesi e sul danno della parete vasale arteriosa si associano altri meccanismi che favoriscono l'aterosclerosi. Primo fra tutti il meccanismo di perossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) che risultano nettamente aumentate nei soggetti fumatori [8,12]. Le LDL ossidate vengono fagocitate dai macrofagi creando formazioni cellulari schiumose

nell'interno della placca aterosclerotica [8]. Le alterazioni del quadro lipidico si esplicano anche con la riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) [12].

Effetto infiammatorio: nei soggetti fumatori sono risultati significativamente aumentati la Proteina C reattiva, il fibrinogeno, le interleuchine, l'omocisteina e i leucociti. La conta leucocitaria in soggetti fumatori mostra un incremento del 20-25% rispetto ai non fumatori [10]. L'associazione tra numero di leucociti circolanti e il rischio di IMA è stata dimostrata e il ruolo di uno stato infiammatorio cronico nella patogenesi della malattia cardiovascolare sta assumendo una rilevanza sempre maggiore [10,13]. Gli effetti del fumo sulla parete vasale descritti in precedenza, si riflettono in

**Tabella 2. Cause specific mortality by smoking habit, standardised indirectly for age and study year, for all 34439 men born in 19th or 20th century (1851-1930) and observed 1951-2001**

Cause of death	No of deaths 1951-2001	Age standardised mortality rate per 1000 men/year								Standardised tests for trend ( $\chi^2$ on 1 df)*		
		Lifelong non-smokers	Cigarette smokers (no other smoking habit previously reported)						Other smokers			
			Former	Current	Current (cigarettes/day)							
					1-14	15-24	≥25	Former	Current	N/X/C**	Amount**	
Cancer of lung	1052	0.17	0.68	2.49	1.31	2.33	4.17	0.71	1.30	394	452	
Cancers of mouth, pharynx, larynx, oesophagus	340	0.09	0.26	0.60	0.36	0.47	1.06	0.30	0.47	68	83	
All other neoplasms	3893	3.34	3.72	4.69	4.21	4.67	5.38	3.66	4.22	32	36	
Chronic obstructive pulmonary disease	640	0.11	0.64	1.56	1.04	1.41	2.61	0.45	0.64	212	258	
Other respiratory disease	1701	1.27	1.70	2.39	1.76	2.65	3.11	1.69	1.67	44	70	
Ischaemic heart disease	7628	6.19	7.61	10.01	9.10	10.07	11.11	7.24	7.39	138	133	
Cerebrovascular disease	3307	2.75	3.18	4.32	3.76	4.35	5.23	3.24	3.28	48	65	
Other vascular (including respiratory heart) disease	3052	2.28	2.83	4.15	3.37	4.40	5.33	2.99	3.08	77	94	
Other medical conditions	2565	2.26	2.47	3.49	2.94	3.33	4.60	2.49	2.44	34	54	
External causes	891	0.71	0.75	1.13	1.08	0.79	1.76	0.89	0.92	17	27	
Cause unknown	277	0.17	0.28	0.52	0.39	0.57	0.59	0.25	0.31	16	24	
All cause (No of deaths)	25 346	19.38 (2917)	24.15 (5354)	35.40 (4680)	29.34 (1450)	34.79 (1725)	45.34 (1505)	23.96 (5713)	25.70 (6682)	699	869	

\* Values of  $\chi^2$  on one degree of freedom for trend between three or four groups: values  $\geq 15$  correspond to  $P < 0.0001$ .

\*\* N/X/C compares three groups: lifelong non-smokers, former cigarette smokers, and current cigarette smokers. Amount compares four groups: never smoked regularly, and current cigarette smokers consuming 1-14, 15-24 or  $\geq 25$  cigarettes/day when last asked.

Da: BMJ. 2004 June 26; 328(7455): 1519. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE

una maggiore migrazione transendoteliale dei globuli bianchi, che ha un ruolo attivo nella formazione della placca intimale. È stato inoltre dimostrato come il fumo induca un aumento di produzione di citochine che incrementano il passaggio attraverso l'endotelio dei linfociti inducendo al contempo una risposta infiammatoria [10] (Tabella 1).

### Fumo e malattia cardiovascolare

Nei fumatori è aumentata l'incidenza di cardiopatia coronarica, dello Stroke e dell'arteriopatia periferica rispetto ai non fumatori. Un noto studio prospettico continuativo effettuato dal 1951 al 2001 ha valutato la mortalità nei medici britannici in relazione all'abitudine tabagica dimostrando un'aspettativa di vita media inferiore di 10 anni per i fumatori persistenti; patologie vascolari, respiratorie e neoplastiche erano le maggiori cause di mortalità. Un quarto dei fumatori è deceduto per neoplasia polmonare/o BPCO, un quarto per cardiopatia ischemica. La restante parte ha presentato per lo più altre patologie neoplastiche o vascolari. [1] (Tabella 2).

La cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di morte per malattia cardiovascolare provocata dal tabagismo: 64% negli uomini, 60% nelle donne [14]. A partire dagli anni 50 si sono avvicendati numerosissimi studi prospettici che hanno documentato la stretta correlazione tra fumo e malattia coronarica [1,8,10,14]. La prevalenza del fumo nei soggetti con infarto miocardico non fatale in età compresa tra 35-39 anni è risultata in alcuni studi dell'81% nella popolazione maschile e del 77% in quella femminile ed è stato osservato che più della metà degli infarti miocardici verificatisi in persone di giovane età era attribuibile al fumo [15]. Soggetti che fumano 20 sigarette al giorno hanno un rischio aumentato di cardiopatia ischemica da due a tre volte superiore rispetto ai non fumatori. Il rischio è dose dipendente e diminuisce con l'età e con l'aumento del rischio basale di cardiopatia. Significativamente aumentata nei fumatori è anche l'incidenza di aneurisma dell'aorta toracica e addominale, di stenosi dell'arteria renale e di vasculopatia periferica [8,9,14]. È stato inoltre segnalato un elevato tasso di morte improvvisa, maggiormente evidente per le donne fumatrici che assumevano contraccettivi orali. Il rischio di ictus, coronaropatia e morte improvvisa è ulteriormente elevato nelle donne diabetiche [14,16,17]. Altri studi hanno evidenziato una correlazione tra emorragia cerebrale intracranica e sub-aracnoidea ed il consumo di sigarette, con un effetto dose-dipendente anche in questo caso [8,9,14].

### La riduzione del rischio

Da una revisione Cochrane del 2003 su trials condotti su pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica è emersa una riduzione del 36% del rischio di mortalità dopo un evento cardiaco per coloro che smettevano di fumare. Questo dato è confermato da studi effettuati in seguito ed arriva ad una percentuale addirittura del 60% in uno studio giapponese di Kinjo, pubblicato su *Circulation* nel

2005 [12,17]. I benefici si estendono anche a popolazioni specifiche di pazienti: da un lavoro effettuato su 2.231 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica si evince che la riduzione del rischio di mortalità totale si riduce del 40% per questi pazienti e che l'ospedalizzazione per una recidiva ischemica, il rischio di morte cardiaca o di segni di scompenso cardiaco diminuiscono del 30% [18]. Secondo alcuni autori il rischio di recidive di eventi cardiovascolari dopo Infarto Miocardico Acuto, per coloro che smettono di fumare, diventa sovrapponibile ai non fumatori entro 3 anni [19,20]. La cessazione del fumo è associata ad un aumento della sopravvivenza a lungo termine dopo un IMA; anche la riduzione a 5 sigarette/die dopo un infarto è stata correlata ad una diminuzione del 18% del rischio di mortalità [21]. (Tabella 3) La prevenzione secondaria dopo una sindrome coronarica acuta è parte fondante della cura della malattia ischemica cardiaca; alcune terapie si sono conquistate a ragione un ruolo essenziale per il raggiungimento di questo obiettivo, avendo dimostrato di ridurre la mortalità totale. Aspirina, beta-bloccanti, statine, ACE-inibitori permettono di raggiungere percentuali variabili dal 15% al 29% di riduzione di mortalità quando utilizzati a dosaggio ottimale contro il 36-40% della cessazione del fumo [5,22]. Due trial, IDEAL e TNT, hanno valutato l'impatto dell'uso di statina ad alta dose sulla riduzione di eventi cardiovascolari maggiori riscontrando rispettivamente una riduzione della percentuale assoluta di eventi dell'1.7% e 2.2%. Da una sottanalisi di Frey P. pubblicata nel 2010, è emerso che la riduzione della comparsa di nuovi eventi era maggiore per chi aveva smesso di fumare raggiungendo il 4.5%: vale a dire che quando si associa la cessazione del fumo, i benefici attesi dalla terapia medica raddoppiano [23]. Rimane oggetto di riflessione come mai nonostante i dati esistenti e le indicazioni delle linee guida che giustamente pongono il trattamento del tabagismo al primo tra gli obiettivi da porsi in prevenzione secondaria, l'attenzione degli specialisti cardiologi sul problema non sia ancora adeguata. I dati emersi dall'EUROASPIRE indicano che nel 20% dei pazienti ricoverati per eventi coronarici acuti non viene documentata la condizione relativa al fumo e solo il 31% di questi pazienti riceveva il consiglio di smettere di fumare [24]. Anche le politiche sanitarie rivestono un ruolo fondamentale nella riduzione del rischio cardiovascolare nella popolazione. In una recente metanalisi pubblicata ad Agosto 2010 su *Heart*, gli autori hanno revisionato 17 studi, di cui 10 del Nord America, 6 dell'Europa e 1 Au-

Tabella 3. Riduzione mortalità dopo IMA con terapia medica

Aspirina	15%
ACE Inibitori	23%
Beta bloccanti	23%
Statine	29%

straliano e sono giunti a concludere che attualmente sono forti le evidenze della riduzione della comparsa di eventi coronarici in seguito all'adozione di legislazioni contro il fumo e ciò dovrebbe costituire per gli Stati che ancora non hanno provveduto uno stimolo importante ad andare in quella direzione [25]. In Italia nel periodo successivo all'entrata in vigore delle leggi contro il fumo, i ricoveri per IMA e Sindrome Coronarica Acuta si sono ridotti in modo statisticamente significativo. La riduzione, non significativa per la popolazione > 60 anni di età, ha riguardato la popolazione maschile in età lavorativa nella quale il peso del fattore di rischio del fumo di sigaretta assume una rilevanza maggiore non essendo ancora associato ad altri fattori legati ad età o comorbidità [6,7].

### La terapia del tabagismo

Esistono due approcci terapeutici nella terapia del tabagismo: quello psicologico e quello farmacologico. È noto ormai come i maggiori risultati in termini di percentuali di astinenza derivino dall'integrazione delle due strategie [24,26,27]. Nel presente lavoro si cercherà di analizzare i vari strumenti terapeutici nell'ottica del paziente cardiopatico e in relazione alle diverse fasi di malattia.

### Terapia psicologica

Le linee guida ACC/AHA per la prevenzione secondaria dopo un infarto Miocardico Acuto con Sopraslivellamento del tratto ST (IMA STEMI), pongono al primo posto tra le misure necessarie in classe I con livello di evidenza B, la cessazione del fumo secondo il minimal advice e le "5 A" contemplando la scelta della terapia sostitutiva nicotinic quale supporto farmacologico [28]. (Tabella 4)

L'efficacia dell'intervento psicologico e del counseling per la disassuefazione da tabagismo per i pazienti cardiopatici, come per tutti coloro che desiderino smettere di fumare, è descritta in numerosa letteratura [29,30,31]. Secondo i dati disponibili già il minimo intervento autorevole del medico di medicina generale o del farmacista che consiglino il paziente sull'opportunità di smettere di

fumare riesce ad essere efficace nel 2-5% dei casi arrivando fino al 36% in caso di pazienti infartuati. Interessanti lavori hanno dimostrato che il counseling al letto del malato, eseguito anche da personale infermieristico adeguatamente formato e sfruttando l'opportunità del ricovero ospedaliero, apporta sicuri benefici nel mantenimento dell'astinenza a breve-medio distanza [28,29]. Questo pare maggiormente efficace se si tratta di pazienti ricoverati per malattia coronarica acuta in cui spontaneamente si mettono in atto meccanismi psicologici di presa di consapevolezza del problema del tabagismo che si traducono in cessazioni definitive; in alcuni lavori è stata evidenziata una percentuale variabile dal 46% al 62% di astinenti a 12 mesi di pazienti trattati in reparto di terapia intensiva, con counselling infermieristico [32,33,34,35]. I dati esistenti mostrano che le percentuali dei pazienti che spontaneamente smettono di fumare subito dopo un evento cardiaco, durante il ricovero ospedaliero, sono comunque intorno al 50%; questa percentuale verosimilmente viene correlata alle regole restrittive delle strutture ospedaliere e all'elevata motivazione del paziente subito dopo un evento acuto cardiaco [35]. Tuttavia, le recidive dopo la dimissione, a distanza di 6 mesi riguardano circa il 50% di coloro che avevano smesso [36]. Uno studio australiano ha sperimentato un'originale tecnica psicologica, che prevedeva di realizzare un video che ritraeva i pazienti ed i loro familiari in un'ipotetica situazione immaginaria di un ricovero per infarto miocardico con le conseguenze possibili sulla qualità di vita socio-familiare e lavorativa. Il filmato, realizzato con immagini fotografiche dei pazienti e dei loro familiari elaborate secondo una tecnica apposita, veniva in seguito visionato con il supporto di uno psicologo che rafforzava la motivazione a smettere di fumare. A distanza di 6 mesi si sono mantenuti astinenti il 54% dei soggetti [26]. Al di là dei limiti dello studio caratterizzato dall'esiguità del campione, i risultati parrebbero confermare come il particolare momento emotivo del ricovero in UTIC e dell'esperienza di malattia coronarica sia potenzialmente cruciale per lo sviluppo di una motivazione a

Tabella 4. Linee guida JACC/AHA per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica

Secondary Prevention for Patients with STEMI	
Intervention	Recommendation and ACC/AHA level of evidence*
Smoking cessation	Ask about tobacco use at every visit I(B)
	Advise every patient who uses tobacco to quit I(B)
	Assess the patient's willingness to quit I(B)
	Assist by counseling and developing a plan for quitting I(B)
	Arrange follow-up, referral to special programs, or pharmacotherapy (including nicotine replacement therapy) I(B)
	Urge avoidance of exposure to environmental tobacco smoke at work and at home I(B)

Aggiornamento 2006, da: *AmFamPhysician*. 2009 Jun 15;79(12):1080-1086.

cambiamento. È bene ricordare però che i pazienti ricoverati per un evento cardiaco acuto non necessariamente si presentano in una fase psicologica così recettiva; è stato dimostrato, infatti che lo schema di Clemente-Procasha vale per i pazienti cardiopatici esattamente come per i soggetti non cardiopatici [33,34]. Si dovrà tenere presente la possibilità di incontrare un paziente in fase pre-contemplativa anche se ricoverato in reparto di terapia intensiva coronarica, così come l'esperienza clinica ci insegna. L'efficacia dell'approccio psicologico isolato per la cessazione da fumo è comunque controversa; secondo alcuni studi i benefici sarebbero maggiori nel breve periodo perdendosi poi dopo i primi 6 mesi di follow-up, lasciando pensare che sia necessario per risultati consolidati nel tempo un approccio integrato psicologico-farmacologico [37]. Le esperienze esistenti in letteratura e i dati emersi portano a concludere l'importanza di strutturare degli interventi mirati per i pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Coronarica che permettano di cogliere l'opportunità data dal ricovero ospedaliero, tenendo al contempo conto delle possibili differenze individuali rispetto alla disponibilità psicologica al cambiamento.

### Terapia sostitutiva nicotina

La terapia sostitutiva nicotina nel trattamento della disassuefazione da tabagismo per i pazienti in prevenzione secondaria dopo un evento cardiaco è prevista dalle linee guida JACC/AHA, come parte dei trattamenti di prima linea, in classe di raccomandazione I con livello di evidenza B [3]. La sicurezza della terapia nicotina nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari è stata dimostrata e le iniziali perplessità derivate dalla segnalazione di alcuni casi clinici aneddotici di comparsa di Infarto Miocardico o Stroke in pazienti che facevano uso di terapia con cerotti a base di nicotina e dei potenziali rischi connessi agli effetti emodinamici della molecola, sono state successivamente fugate da studi approfonditi che hanno valutato le variazioni emodinamiche della somministrazione di nicotina con diverse formulazioni farmaceutiche e le possibili conseguenze cliniche [38,39]. La nicotina transdermica ha mostrato di avere degli effetti simili a quelli prodotti dalla nicotina inalata con il fumo ma quest'ultimo produce un aumento prolungato della norepinefrina circolante ed ha un'azione di attivazione del sistema coagulativo che i cerotti di nicotina non hanno. La nicotina è responsabile dell'incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca con conseguente aumento del lavoro miocardico e del consumo di ossigeno ed è causa di ridotto flusso coronarico in pazienti con stenosi critiche dell'albero coronarico; anche la nicotina ceduta dalle gomme o dai cerotti possiede un analogo effetto emodinamico, fatto salvo per le riduzioni del flusso coronarico per cui non esistono valutazioni approfondite. Tuttavia è stato dimostrato che gli effetti sul flusso coronarico sono mediati dall'attivazione del sistema simpatico e che i preparati a base di nicotina hanno un effetto in gran misura inferiore su questo

sistema e quindi si può ragionevolmente pensare che siano anche minimi gli effetti sulla circolazione coronarica in questi pazienti. La farmacocinetica stessa dei dispositivi che cedono nicotina ha delle caratteristiche del tutto differenti rispetto a quella della nicotina assunta tramite il fumo di sigaretta, avendo tempi di raggiungimento delle concentrazioni ematiche e picchi plasmatici di molto inferiori. Inoltre bisogna ricordare che i maggiori effetti del fumo sul flusso coronarico e sul consumo di ossigeno miocardico dipendono dalla presenza dell'ossido di carbonio che non riguarda i preparati a base di nicotina. Gli studi clinici condotti su popolazioni di pazienti aventi in anamnesi pregresso IMA o Stroke non hanno evidenziato una comparsa di nuovi eventi significativamente aumentata con l'utilizzo della NRT ed attualmente si è giunti alla conclusione che i benefici attesi dalla terapia sostitutiva nicotina siano superiori agli eventuali rischi in quei pazienti che non riescono a smettere di fumare dopo un evento cardiovascolare [38-41]. Alla luce di quanto emerso dagli studi presenti in letteratura l'uso della nicotina sostitutiva è entrata a far parte dei trattamenti di prima scelta per i pazienti fumatori che abbiano avuto un IMA e che siano in fase di stabilità clinica; il Comitato congiunto ESC/ACC definisce stabilizzato l'infarto miocardico che data oltre 28 giorni [28]. Esistono però esperienze in letteratura di utilizzo di terapia con nicotina sostitutiva a partire dalla fase acuta di malattia durante il ricovero in Unità di Terapia Intensiva che hanno mostrato la sicurezza d'impiego della terapia anche in questa fase di malattia [22,42]. Uno studio del 2006 dell'University of Ottawa Heart Institute (UOHI) ha valutato l'utilizzo di una strategia terapeutica per pazienti affetti da sindrome coronarica acuta in regime di ricovero ospedaliero; l'intervento era costituito da un approccio basato sul counseling, dall'utilizzo di NRT e da un programma di follow up telefonico a cui si associava l'intervento per la cessazione svolto da operatori presenti sul territorio dopo la dimissione ospedaliera. La popolazione oggetto dello studio comprendeva pazienti con sindrome coronarica acuta, sottoposti a procedure di rivascolarizzazione percutanea o chirurgica o a cateterismo cardiaco diagnostico. È stata utilizzata nicotina transdermica a dosaggio variabile da 7 - 14 - 21 mg a seconda del numero di sigarette fumate prima del ricovero ospedaliero. La percentuale di pazienti astinenti a 6 mesi è risultata del 44% e non sono riportati manifestazioni cliniche riferibili ad eventi avversi legati all'utilizzo della NRT [42]. Da alcune recenti revisioni della letteratura è inoltre emerso come la terapia con NRT in pazienti in fase acuta di malattia cardiaca non abbia avuto impatto sulla mortalità valutata a 7 e 30 giorni [24,38-40]. Altri autori hanno invece segnalato un incremento di mortalità in seguito all'utilizzo di NRT in fase post-operatoria precoce di rivascolarizzazione chirurgica con By-pass Ao-Co, maggiormente significativa per coloro che erano stati sottoposti ad intervento in circolazione extracorporea [37,43]. Alla luce di quanto emerso, una norma comportamentale sicu-

ra potrebbe essere quella di riservare l'uso di NRT almeno 15 giorni dopo l'evento ischemico acuto e per coloro già studiati e rivascolarizzati, riservando a casi selezionati la terapia in fase precoce di malattia e astenendosi dall'utilizzo in quei pazienti che presentino angina instabile o abbiano avuto eventi aritmici recenti. I pazienti ricoverati in terapia intensiva coronarica al momento dell'osservazione sono astinenti per via del ricovero ospedaliero e si trovano, come già sottolineato, in uno stato psicologico favorevole alla cessazione; ciò potrebbe orientare quindi per un approccio di counseling intensivo nelle prime giornate di ricovero seguito eventualmente, in una fase successiva, da terapia farmacologica.

### Bupropione

Il Bupropione è un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina, serotonina e dopamina [44]. Il meccanismo con cui aumenta la persistenza dell'astinenza nei fumatori che vogliono smettere non è ben noto. Probabilmente dipende dall'azione sul sistema dopaminergico mesolimbico e del locus ceruleus che producendo un incremento di dopamina e norepinefrina, contribuisce a ridurre i sintomi di astinenza simulando l'effetto di ricompensa della stimolazione nicotinic. L'efficacia e la sicurezza d'impiego in soggetti cardiopatici è stata dimostrata [44,45]. Vi sono state alcune segnalazioni sull'insorgenza di ipertensione arteriosa in pazienti in terapia con Bupropione: sia di aumento dei valori pressori in clinostatismo senza evidenza di ipertensione stabile, sia di valori pressori elevati che hanno richiesto correzione farmacologica, soprattutto quando utilizzato in associazione con NRT [44]. Non vi sono state segnalazioni di effetti avversi maggiori causati da ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia. Il Bupropione possiede un'azione inibitrice sul citocromo P450 che è risultata responsabile del possibile effetto bradicardizzante in corso di terapia beta-bloccante [46]. È necessario effettuare un monitoraggio del paziente in caso di associazione con questa categoria di farmaci. In alcuni lavori è stata dimostrata l'efficacia del Bupropione nel prevenire le recidive quando utilizzato per 12 mesi ed è stata evidenziata la buona risposta al farmaco in percentuale di astinenza in caso di concomitante sintomatologia depressiva. Considerando i dati sull'associazione tra malattia ischemica cardiaca recente e lo sviluppo di depressione, che riguarda circa il 20-25% dei pazienti cardiopatici, l'uso del bupropione potrebbe avere un'indicazione particolare in questo ambito clinico [47]. La sua efficacia è risultata maggiore quando associato alla terapia nicotinic sostitutiva [48,49].

### Vareniclina

La Vareniclina, agonista parziale del recettore acetilcolinico nicotinic  $\alpha 4\beta 2$ , è risultata efficace nella terapia della disassuefazione di pazienti sani. Studi randomizzati in doppio cieco ne hanno validato la maggiore efficacia rispetto a Bupropione e parrebbe essere superiore anche a

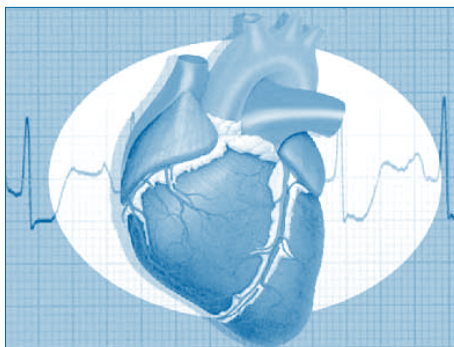
NRT [50-55]. La Vareniclina è stata introdotta tra i farmaci di prima linea nel trattamento del tabagismo, nelle linee guida US Public Health Service del 2008. La peculiare caratteristica della Vareniclina consiste nel ridurre efficacemente la sintomatologia da astinenza e nel diminuire gli effetti piacevoli dell'assunzione di nicotina. Gli effetti collaterali più importanti riguardano il sistema gastrointestinale, con nausea, meteorismo e costipazione; sono stati segnalati possibili effetti di depressione del tono dell'umore per cui è consigliata particolare cautela nell'utilizzo della molecola in chi abbia patologie psichiatriche. Questo aspetto è da tenere presente in modo particolare dallo specialista cardiologo, essendo nota l'associazione tra IMA e depressione nella fase post-acuta [47]. Il cardiologo che dovesse prescrivere Vareniclina al proprio paziente dovrà quindi porre attenzione all'insorgenza di sintomatologia depressiva. Al di là di questo aspetto, peraltro gestibile con la dovuta attenzione, l'uso della Vareniclina in pazienti con malattia ischemica coronarica in fase di stabilità clinica, è risultato sicuro [50]. Vareniclina agisce come inibitore e induttore dell'attività di citocromo P450 nei microsomi epatici e negli epatociti, rispettivamente. È risultata però ininfluente la sua interferenza in caso di terapia cronica con Warfarin, che può quindi essere associata senza richiedere alcun aggiustamento del dosaggio [56]. Sarebbe interessante anche conoscere il possibile effetto di interferenza della Vareniclina sulla terapia con Clopidogrel o altre tienopiridine sempre in relazione al legame della molecola con il citocromo, ma al momento questo aspetto non è stato ancora oggetto di studio. Sono in corso trial sull'utilizzo di Vareniclina in fase immediatamente successiva alla sindrome coronarica acuta (Studio EVITA); se la sicurezza della molecola dovesse essere confermata si aprirebbe per i cardiologi un ulteriore motivo di riflessione sull'opportunità di farsi carico della terapia del tabagismo anche in questa delicata fase di malattia [55]. È comparsa recentemente una revisione della letteratura che ha aperto un acceso dibattito in merito all'uso della vareniclina: Singh et Al, a luglio 2011 ha pubblicato infatti i risultati della sua revisione e metanalisi che evidenziano un rischio significativamente aumentato di eventi cardiovascolari severi in soggetti sani con l'uso della vareniclina rispetto al placebo. Non è stata possibile un'analisi di mortalità per il numero troppo basso di eventi letali nei trial esaminati. Sing sostiene, nell'esposizione dei risultati da lui ottenuti, che l'uso della vareniclina è associato al 72% di aumento del rischio di seri eventi cardiovascolari [57]. Questi dati, uniti alle segnalazioni già pubblicate recentemente dalla FDA sui possibili eventi avversi psichiatrici e cardiovascolari, in seguito alla pubblicazione del trial di N.Rigotti, ha ulteriormente sollevato la questione sulla sicurezza della vareniclina [58,59]. Un'interessante riflessione in merito è quella di J.Taylor Hays, che invita ad interpretare i dati di Sing alla luce di alcune considerazioni. Prima di tutto il dato del 72% di rischio aumentato riguarda un numero molto basso di eventi in assoluto: 1.06% nel gruppo trattato col farmaco e 0.82%

in quello con placebo, con una differenza tra i due gruppi di solo lo 0.24%. In secondo luogo è da sottolineare che la maggior parte delle interruzioni dei follow up negli studi inseriti nella metanalisi di Sing riguardava i pazienti trattati con placebo e questo potrebbe inficiare i risultati sulla comparsa di eventi avversi a distanza. Infine solo uno degli studi valutava espressamente gli eventi cardiaci e non era stata raggiunta significativa differenza nella comparsa di fatti cardiovascolari e mortalità tra i pazienti trattati con vareniclina o con placebo [50]. In definitiva i dati su vareniclina ci dicono che è un farmaco sicuramente efficace nel trattamento della dipendenza da tabacco, che è risultata essere sicura negli studi pubblicati. Certamente non è priva di rischi, specialmente per ciò che concerne i possibili effetti psichiatrici e cardiovascolari. Il rapporto rischio-beneficio dovrà essere valutato dal clinico nella propria pratica quotidiana senza dimenticare quali siano i rischi di mortalità cardiovascolare connessi al fumo e i vantaggi rapidamente ottenuti dalla cessazione.

## Conclusioni

Le evidenze scientifiche del ruolo del fumo sulla prognosi del paziente cardiopatico sono indiscutibili e costituiscono un presupposto condiviso da tutti gli specialisti cardiologi. L'impatto che la cessazione del fumo di sigaretta ha sulla riduzione del rischio di recidive è altrettanto noto e non a caso compare nelle linee guida di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica al primo posto tra gli interventi da attuare. Ciò nonostante, gli specialisti cardiologi non sembrano manifestare la stessa determinazione nel trattare il tabagismo rispetto a quella che mostrano nel trattamento della dislipidemia o all'utilizzo di altre terapie efficaci nella riduzione del rischio cardiovascolare. Il paziente cardiopatico attraversa fasi diverse della propria malattia che vanno dalla fase acuta con il ricovero in Unità di te-

rapia Intensiva, a quella della dimissione, passando attraverso alle procedure di rivascolarizzazione e alla degenza in strutture riabilitative. In ognuno di questi passaggi il paziente viene a contatto con operatori sanitari con ruoli specifici e molto differenti. Una prima considerazione deriva dall'osservazione di questa variabilità che porta a pensare



che anche gli interventi sul tabagismo potrebbero essere differenziati a seconda del momento clinico e degli operatori coinvolti. Vale a dire che si dovrebbero formalizzare degli interventi mirati per questi pazienti, sulla base dei presupposti teorici esistenti che spiegano la patologia da dipendenza da fumo, le dinamiche psicologiche tipiche dei soggetti fumatori e dei pazienti ricoverati in reparti ospedalieri. Un primo passo potrebbe anche solo

derivare dall'assumere l'abitudine a indicare in diagnosi di dimissione dai reparti cardiologici il Tabagismo con il proprio codice DRG (989.84). Questo semplice gesto forse contribuirebbe a prendere coscienza del problema come di una comorbidità che riguarda il paziente cardiopatico e che come tale esige un trattamento adeguato. Progettare dei modelli di intervento efficaci, potrà essere possibile solo attraverso un'implementazione delle conoscenze sulla dipendenza da fumo, da parte del personale sanitario, sia medico che infermieristico, che opera a contatto con il paziente cardiopatico. In quest'ottica i Centri Antifumo attualmente esistenti sul territorio nazionale potrebbero avere una funzione essenziale: l'istituzione di una collaborazione fattiva sia nella gestione di casi clinici sia nella costruzione di progetti formativi potrebbe essere basilare nel permettere una sorta di "contaminazione" culturale che si rifletta in un potenziamento reale del trattamento del paziente cardiopatico tabagista. ■

**Disclosure:** L'Autrice dichiara l'assenza di qualsiasi tipo di conflitto di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22
2. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008;299:2037-47
3. Campbell-Sherer D., Green Lee A. ACC/AHA guidelines update for the management of ST-Segment elevation Myocardial Infarction. *Am Fam Physician* 2009 Jun 15; 79(12): 1080-1086.
4. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2000;321:983-986
5. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients *BMJ*. 2002;324:71-86
6. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-1737
7. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients: ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-1581
8. Barnoya J, Glantz S. Tabagismo. In Topol Eric J. *Textbook of Cardiovascular Medicine* . Cap.8. terza edizione 2007. Ed. Lippincott Williams and Wilkins
9. Ridker Paul M., Libby Peter Fattori di rischio per la malattia aterosclerotica in Braunwald E. *Malattie del Cuore*. Settima edizione. Elsevier-Masson 2007
10. De Rosa S, Pacileo M, Sasso L et Al: insights into pathophysiology of smoke-related cardiovascular disease. *Mon. Arch. Chest Dis* 2008; 70: 59-67
11. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC Dysfunctional endothelial Nitric Oxide Biosynthesis in Healthy Smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circul*. 2001; 104: 1905-1910



12. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011 Jan; 161(1): 145-51
13. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* Sep 2002;137(6): 494-500
14. Centers for Disease Control and Prevention. Annual Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses-United States, 1997-2001. *MMWR* 2005; 54:625-628
15. Shah AM, Pfeiffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD, Lamas GA, Rouleau JL, Braunwald E, Solomon SD. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* Oct.2010; 106(7): 911-6
16. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M et Al.: Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ.* 1999; 100(7): 7-12
17. Song YM, Cho HJ. Risk of Stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking. *Stroke* 2008; 39: 2432-2438
18. Shah AM, Pfeiffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD et Al.: Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardio* 2010 Oct 1; 106(7): 911-6 Epub 2010 Aug 11
19. Oberg EB, Fitzpatrick AL, Lafferty WE, Lofgren J. Secondary prevention of myocardial infarction with nonpharmacologic strategies in a Medicaid cohort. *J Prev Chronic Dis*. 2009 Apr;6(2):A52. Epub 2009 Mar 16.
20. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 86-97
21. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory 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* Dec 2009; 54(25): 2382-7
22. Thomas D. Cardiovascular benefits of smoking cessation. *Presse Med* Apr 2009
23. Frey P. et Al: impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental decrease in End Points Through Aggressive Lipid lowering [IDEAL] Trials). *Am J Cardio* Dec 2010
24. Greco G., Mocini D.: Trattamento del tabagismo in prevenzione secondaria. *Ital Heart J* 2001; 2(1): 96-100
25. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP : Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart online* Aug 23 2010 doi: 10.1136/hrt.2010.199026
26. Wiggers LC, Smets EM, de Haes JC, Peters RJ, Legemate DA : Smoking cessation interventions in cardiovascular patients. *Eu J Vascul Endovasc Surg*, 26, Issue 5, Nov 2003: 467-475
27. Clavario P.: Tobacco smoking pharmacotherapy. A clinical cardiologist point of review. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2004;62: 1, 22-28
28. Cesaroni G. : Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circul. online* Feb 11, 2008; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729889
29. Smith PM, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2009 Jun 23; 180(13):1283-4
30. Barth J, Critchley J, Bengel J. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006886.
31. Stead LF, Perera R, Lancaster T : Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane database Syst. Rev*. 2006 Jul. 19; 3: CD002850.
32. Kristeller JL, Rossi JS, Ockene JK, Goldberg R, Prochaska JO: Processes of change in smoking cessation: a cross-validation study in cardiac patients. *J Subst Abuse*. 1992;4(3):263-76.
33. Stead LF., Bergson G. Lancaster T. : Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008 Apr 16; (2): CD000165
34. Bolman C., De Vries H. : Psycho-social determinants and motivational phases in smoking behaviour of cardiac inpatients. *Prev Med*. 1998 Sep-Oct;27(5 Pt 1):738-47.
35. Mottillo S, Filion KB, Bélisle P et Al: Behavioural interventions for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J*. 2009; 30: 718-730
36. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF : Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane database Syst. Rev*. 2007 Jul. 18; (3): CD001837
37. Moreno Ortigosa A, Ochoa Gómez FJ, Ramalle-Gómara E et Al : Efficacy of an intervention in smoking cessation in patients with myocardial infarction. *Med. Clin.* 2000; 114(6): 209-10
38. Lee AH Afessa B.: The association of nicotine replacement therapy with mortality in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med* Jun 2007; 35(6): 1517-21
39. Hubbard R, Lewis S, Smith C et Al : Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob. Control* Dec 2005; 14(6): 416-21
40. Benowitz N.L. Gourlay S.G. : Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am. Coll Cardiol* 1997; 29: 1422-31
41. McRobbie H., Hajek P.: Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction* 2001; 96: 1547-1551
42. Reid RD, Pipe AL, Quinlan B : Promoting smoking cessation during hospitalization for coronary artery disease. *Can J. Cardiol* 2006 July; 22(9): 775-80
43. Paciullo CA, Short MR, Steinke DT, Jennings HR : impact of nicotine replacement therapy on postoperative mortality following coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Pharmacother*. Jul 2009; 43(7): 1197-202
44. J. TAYLOR HAYS, JON O. EBBERT, : Bupropion Sustained Release for Treatment of Tobacco Dependence. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1020-1024
45. Issa JS, Perez GH, Diamant J, Zavattieri AG, de Oliveira KU. Effectiveness of Sustained-Release Bupropion in the Treatment of Smoker Patients with Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(4) : 382-387
46. Landau J., Ajani AE: Bupropion and bradycardia. *Letters MJA* 2008; 189 (3): 180
47. Anne N. Thorndike, Nancy A. Rigotti et Al: Depressive Symptoms and Smoking Cessation After Hospitalization for Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):186-191
48. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D et Al : Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179(2) : 135-44
49. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, et Al : Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006;6: 300
50. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL. et Al : Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circul* 2010; 121: 221-229
51. Doggrel SA.: Which is the best primary medication for long-term smoking cessation: nicotine replacement therapy, bupropion or varenicline? *Expert Opin Pharmacother* 2007 Dec;8(17): 2903-15
52. Stack NM.: Smoking cessation: an overview of treatment options with focus on varenicline. *Pharmacother*. 2007 nov;27(11): 1550-7..
53. Hays JT, Ebbert JO, Sood A : Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med* 2008 Apr;121(4 suppl 1):s32-42.
54. Galanti LM: Tobacco smoking cessation management: integrating varenicline in current practice. *Vascular Health and risk management* 2008;4(4)
55. Eisenberg Mark J Evaluation of Varenicline (Champix) in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome (EVITA) Trial *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT00794573
56. Burstein AH, Clark DJ, O'Gorman M et Al: Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between a smoking cessation therapy, varenicline, and warfarin: an in vivo and in vitro study. *J Clin Pharmacol*. 2007 Nov;47(11):1421-9. PMID: 17962429 [PubMed - indexed for MEDLINE]
57. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD: Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011. July 4 (Epub Ahead of print)
58. J Taylor Hays: varenicline for smoking cessation: is it a heartbreaker? *CMAJ* July 4 2011 (Epub Ahead of print)
59. FDA Drug Safety Communication: Champix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease 3/16/2011.