

## Azione antiaritmogena degli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) n-3

### Evidenze sperimentali e cliniche

#### Antiarrhythmogenic action of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) n-3

##### Clinical and experimental findings

#### Summary


The long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) of n-3 series (omega-3) have a wide range of beneficial effects in several human health conditions. Well conducted studies in animal models and humans indicated that omega-3 fatty acids positively affect blood lipid profiles, lower triglycerides and inflammatory markers. However, the main action of omega-3 fatty acids is related to risk reduction for fatal coronary events and sudden death. PUFA omega-3 seems to stabilize electrically cardiac myocytes, by modulating the conductances of specific ion channels in their sarcolemma, so reducing the risk for fatal arrhythmias. This review highlights some recent research in this field to help advance our understanding of how omega-3 fatty acids reduce mortality in post-infarction patients.

Nodari S, Dei Cas L. Antiarrhythmogenic action of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) n-3. *Clinical and experimental findings. Trends Med* 2006; 6(2):127-137.

© 2006 Pharma Project Group srl

**Savina Nodari, Livio Dei Cas**  
Cattedra di Cardiologia  
Università degli Studi di Brescia

Key words:  
**polyunsaturated fatty acids**  
**arrhythmia(s)**  
**mortality**  
**cardiovascular**

 **Savina Nodari**  
Unità Operativa Complessa di  
Cardiologia  
Piazza Spedali Civili, 1  
25123 Brescia

Risale a più di 20 anni fa l'osservazione fatta da Bang e coll. di una ridotta mortalità cardiovascolare nelle popolazioni eschimesi dell'Alaska e della Groenlandia che consumavano grandi quantità di pesce<sup>1</sup>. Sulla base di queste prime osservazioni, sono stati condotti negli anni successivi numerosi studi epidemiologici e clinici che hanno confermato l'esistenza di una correlazione inversa tra assunzione di acidi grassi poliinsaturi (PUFA) n-3, con la dieta o in forma farmacologica, e morbilità e mortalità cardiovascolare. Contemporaneamente, studi sperimentali hanno cercato di identificare e definire i meccanismi alla base dei favorevoli effetti biologici osservati dopo assunzione di PUFA n-3. Uno dei maggiori interessi della Comunità Scientifica nei confronti di tali sostanze riguarda l'effett-

to antiaritmogeno e l'impiego di tali farmaci nella prevenzione secondaria della Cardiopatia Ischemica e della Morte Cardiaca Improvvisa (MCI). Più recentemente altre prospettive d'impiego, sempre in campo cardiologico, sono emerse da alcuni studi sulla profilassi delle recidive di fibrillazione atriale o di tachiaritmie sopraventricolari, nonché sulla protezione di eventi aritmici in pazienti ad elevato rischio di MCI, quali i pazienti scompensati o con ICD.

#### I PUFA n-3 nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa

E' noto come la MCI rappresenti un'evenienza frequente, potendo esordire nel 25% dei casi come prima manifestazione dell'ischemia miocardica acuta e nel 75% dei casi come complicanza

tardiva dell'infarto o della cardiopatia ischemica.

Oltre ai meccanismi specificamente in causa nella genesi della fibrillazione ventricolare (FV) in corso di ischemia (rottura della placca instabile, trombosi intracoronarica, formazione di emboli piastrinici, riduzione critica del flusso coronarico per vasospasmo o per condizioni emodinamiche sfavorevoli, danno da riperfusione postischemico), grande importanza rivestono le disomogeneità elettrofisiologiche fra aree limitrofe, legate ad un'alterazione dei flussi ionici di membrana, e l'iperstimolazione adrenergica. Quest'ultima favorisce l'automatismo ed i circuiti di rientro, oltre ad agire su tutti gli altri meccanismi responsabili dell'ischemia e del rimodellamento ventricolare<sup>2</sup>.

I dati emersi dagli studi osservazionali e clinici hanno evidenziato come i PUFA n-3 possano costituire un valido supporto farmacologico in grado di potenziare, in considerazione del diverso meccanismo di azione, gli effetti favorevoli dei farmaci antiaritmici classici sino ad oggi utilizzati nella prevenzione e nel controllo delle aritmie ipercinetiche ventricolari e della MCI a genesi aritmica.

### Meccanismi antiaritmogenici: evidenze sperimentali

I meccanismi dell'azione antiaritmogenica dei PUFA n-3 sono peculiari e si differenziano quasi totalmente da quelli degli altri farmaci: essi sono essenzialmente riconducibili ad un effetto antiischemico e stabilizzante di membrana, ad una favorevole azione sull'equilibrio simpato-vagale e ad una modulazione dei canali ionici di membrana.

In particolare l'azione antiischemica, legata agli effetti ipolipe-

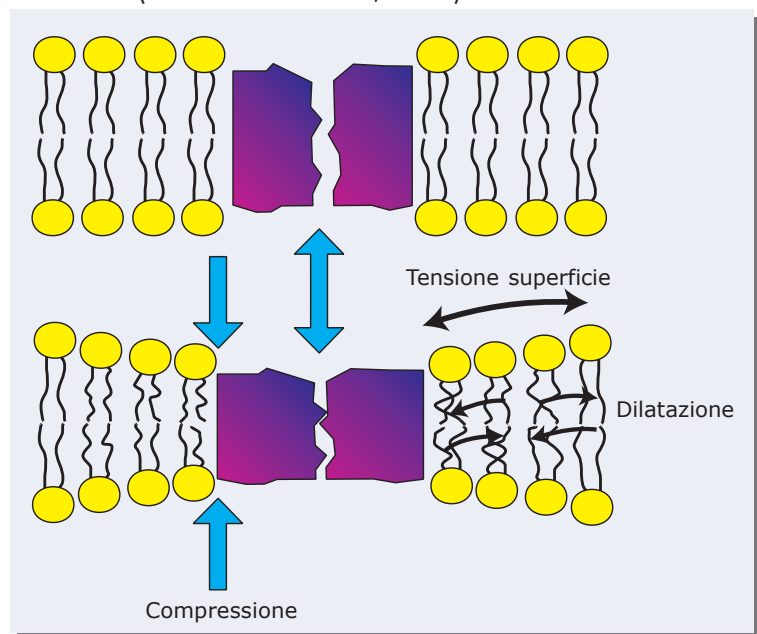
mizzante, antiaggregante-antitrombotico, protettivo sull'endotelio e stabilizzante la placca ateromastica<sup>3-8</sup>, contribuisce alla protezione dall'insorgere di aritmie associate alla sofferenza ischemica del miocita. Una maggiore concentrazione di PUFA n-3 (EPA e DHA) a livello dei fosfolipidi di membrana determinerebbe la produzione di eicosanoidi meno dannosi (TXA<sub>3</sub> e LTB<sub>5</sub>) rispetto a quelli derivati dall'acido arachidonico (TXA<sub>2</sub> e LTB<sub>4</sub>) dotati, per contro, di elevato potere vasoconstrictore, proaterogeno, proinfiammatorio e protrombotico. Ne consegue una minore risposta vasoconstrictrice e infiammatoria tessutale in corso di ischemia, con la riduzione dell'*infarct size* e una minore produzione di radicali superossido e di citochine infiammatorie, favorenti l'instabilità elettrica delle aree perinfartuali<sup>6,7</sup>.

Per quanto riguarda la modulazione della bilancia simpato-vagale, è noto come l'analisi della

variabilità della frequenza cardiaca (HRV) sia un metodo validato per la valutazione del controllo autonomo dell'attività cardiaca e come una bassa HRV sia un potente predittore di mortalità e di morte aritmica in pazienti dopo IMA e nei pazienti scompensati<sup>9</sup>. Studi condotti mediante HRV, utilizzata come end-point surrogato di eventi aritmici e di MCI, hanno documentato come la somministrazione di PUFA n-3 determini un aumento della variabilità R-R sia in pazienti ad elevato rischio aritmico (pazienti infartuati con disfunzione ventricolare sinistra, pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi, pazienti diabetici), sia in soggetti sani, e come questo sia direttamente correlato con le concentrazioni di EPA e DHA nelle membrane cellulari<sup>10,11</sup>.

Infine, i PUFA n-3 sono in grado di modulare la conduttanza dei canali ionici di membrana, attraverso la modificazione dello stato fisico e, quindi, delle

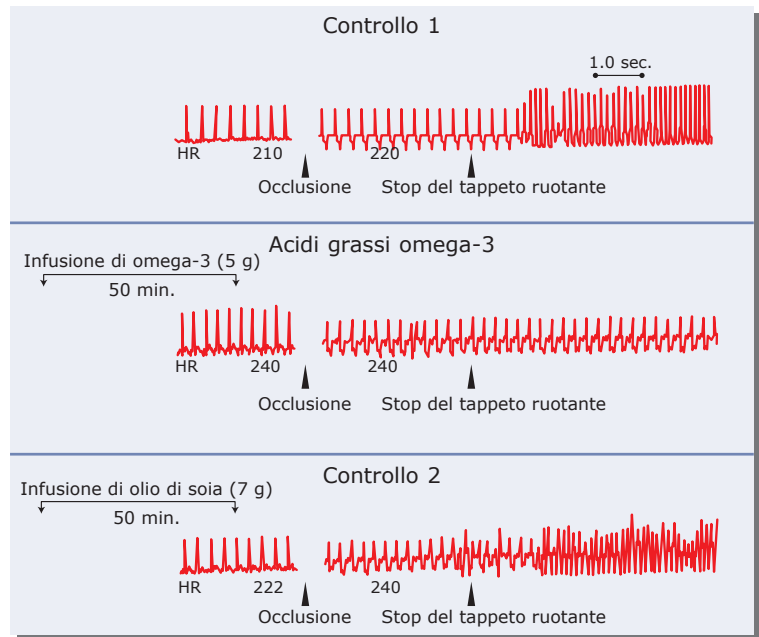
**Figura 1.** Meccanismo d'azione dei PUFA n-3 sui canali ionici di membrana (Modificata da Leaf A, et al<sup>15</sup>).



caratteristiche di fluidità del doppio strato lipidico; il meccanismo più recentemente ipotizzato sarebbe rappresentato da un'alterazione della tensione che i fosfolipidi di membrana esercitano sul canale stesso, con conseguente cambiamento conformazionale e alterazione della conduttanza ionica (figura 1). L'effetto dei PUFA n-3 a livello dei canali del  $\text{Na}^+$  sarebbe rappresentato da uno spostamento della soglia per l'apertura dei canali verso un valore di potenziale più positivo, in modo tale che solo una stimolazione maggiore del 40-50% possa indurre il potenziale d'azione. Oltre a determinare quindi un'iperpolarizzazione della membrana cellulare, i PUFA n-3 indurrebbero anche un prolungamento del periodo refrattario del ciclo cardiaco, aumentando ulteriormente la resistenza dei miociti all'innescamento di aritmie fatali<sup>12,13</sup>. A livello dei canali del  $\text{Ca}^{++}$ , i PUFA n-3 determinerebbero un'inibizione delle correnti voltaggio-dipendenti di tipo L, riducendo la concentrazione citosolica di tale ione, che è aritmogenica quando eccessiva (ischemia, scompenso, intossicazione digitale) e, soprattutto, diminuendo le fluttuazioni della concentrazione di  $\text{Ca}^{++}$  citosolico prima della contrazione, responsabili della comparsa di post-potenziali<sup>14,15</sup>.

Questi effetti sui canali ionici di membrana sono stati testati in una serie di lavori sperimentali condotti prevalentemente su miociti isolati trattati con sostanze aritmogeniche (ad esempio livelli tossici di calcio o ouabaina): l'aggiunta degli agenti proaritmici al mezzo di perfusione causava l'insorgenza di tachiaritmie che erano prevenute o abolite dall'aggiunta di PUFA n-3<sup>15</sup>. Analogamente, studi con-

**Figura 2.** Effetti protettivi dei PUFA n-3 nei confronti della fibrillazione ventricolare scatenata dall'induzione di ischemia in cani infartuati (Modificata da Billman GE, et al<sup>42</sup>).



dotti *in vivo* su animali da esperimento (cani con pregresso infarto esteso anteriore indotto dalla legatura del ramo interventricolare anteriore), hanno evidenziato un effetto protettivo dei PUFA n-3 verso le aritmie ventricolari fatali indotte dall'ischemia<sup>16,17</sup>. In questi modelli, solo il pretrattamento con infusione di PUFA n-3 era in grado di prevenire la comparsa di FV indotta dall'ischemia provocata dallo stress fisico e dall'interruzione del flusso mediante gonfiaggio di un manico sul ramo circonflesso; al contrario, la somministrazione di PUFA n-6 non era in grado di inibire l'innescamento dell'aritmia (figura 2).

### Studi epidemiologici e di prevenzione primaria

I dati degli studi osservazionali condotti su popolazioni ad elevato consumo di pesce grasso (come gli eschimesi, i pescatori delle coste giapponesi, ecc.) han-

no messo in evidenza una riduzione della mortalità cardiovascolare e degli eventi ischemici non fatali legati all'elevata introduzione dietetica di PUFA n-3. La maggior parte degli studi prospettici osservazionali ha evidenziato una correlazione inversa fra assunzione di pesce con la dieta e mortalità cardiovascolare. In particolare, Kromhout<sup>18</sup> e coll. hanno dimostrato, in oltre 800 soggetti seguiti con un follow-up di 20 anni, che anche un basso consumo di pesce (30 g al giorno) è in grado di ridurre del 50% la mortalità per cardiopatia ischemica. Anche la rianalisi dei dati del Western Electric Study<sup>19</sup>, ha evidenziato un effetto protettivo del consumo di pesce in soggetti seguiti per oltre 25 anni. Analogamente, una rianalisi dei risultati dello studio MRFIT<sup>20</sup> ha messo in evidenza una minore incidenza di eventi fatali coronarici e cerebrovascolari nei soggetti con consumo di pesce più elevato.

I risultati dell'US Physicians' Health Study<sup>21</sup> hanno dimostrato come, in 20.551 soggetti liberi da patologia cardiovascolare seguiti per 11 anni, l'assunzione di pesce almeno una volta alla settimana era associata ad una riduzione del 52% del rischio di morte improvvisa e del 30% di mortalità totale, mentre nessuna variazione significativa era stata osservata per l'IMA non fatale o per la morte non improvvisa. Inoltre, l'incremento ulteriore dell'apporto dietetico di pesce non determinava una maggiore riduzione del rischio.

Una ulteriore analisi nell'ambito di questo studio ad un follow-up di 17 anni ha confermato il ruolo fondamentale che i PUFA n-3 rivestono nella prevenzione anche primaria della MCI<sup>22</sup>. Infatti dei 22.071 medici americani, apparentemente sani al momento dell'arruolamento, i 94 soggetti deceduti per MCI nel corso del follow-up presentavano concentrazioni plasmatiche e nelle membrane cellulari di PUFA n-3 a catena lunga significativamente inferiori rispetto ad un gruppo di controllo rappresentato da 184 soggetti con caratteristiche basali sovrapponibili per quanto riguarda il profilo di rischio cardiovascolare. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata infatti osservata fra i due gruppi per quanto riguarda le concentrazioni di acidi grassi saturi, monoinsaturi, poliinsaturi n-6 e n-3 a catena corta (acido  $\alpha$  linolenico). L'analisi multivariata ha confermato il valore predittivo indipendente dei PUFA n-3, evidenziando una correlazione inversa tra contenuto plasmatico di PUFA n-3 a catena lunga e rischio di morte improvvisa<sup>22</sup>: infatti, suddividendo in quartili di rischio i soggetti in studio in

base alle concentrazioni plasmatiche di acidi grassi PUFA n-3 a catena lunga, si poteva osservare come i soggetti con livelli più elevati di PUFA n-3 appartenenti all'ultimo quartile, presentassero un rischio inferiore dell'81% rispetto ai soggetti allocati nel quartile a concentrazione minore. Questi risultati, confermati anche dopo correzione per la presenza di possibili fattori confondenti (età, fumo, etc), sottolineano come il contenuto di PUFA n-3 nelle membrane cellulari possa condizionare in modo significativo il rischio di MCI. In considerazione dell'elevata prevalenza di morte improvvisa (50%) in soggetti senza storia di malattia cardiovascolare e sulla base di tali osservazioni, emerge l'opportunità di un apporto supplementare di acidi grassi poliinsaturi n-3 per la prevenzione primaria di questo tipo di evento.

Un altro recente studio osservazionale, il Nurses Health Study<sup>23</sup>, condotto su 84.688 donne di età compresa tra 34 e 59 anni, con anamnesi negativa per eventi cardiovascolari o tumori, dopo un follow-up di 16 anni, ha confermato gli effetti positivi del consumo elevato di pesce o dell'assunzione di PUFA n-3 sugli eventi coronarici acuti, con risultati estremamente significativi anche nel sottogruppo di donne affette da diabete mellito.

### **Studi di prevenzione secondaria**

Lo studio DART (The Diet And Reinfarction Trial)<sup>24</sup> è stato il primo trial clinico randomizzato che ha evidenziato, su oltre 2000 pazienti colpiti da IMA, un effetto favorevole dei PUFA n-3 sulla sopravvivenza, con una riduzione significativa a 2 anni della mortalità totale (-29%) e degli eventi ischemici fatali

(-32%). Pur non essendo stata valutata specificamente la morte improvvisa, la precocità della riduzione della mortalità coronarica (già significativa dopo circa 3 mesi di trattamento considerando che il numero di eventi ischemici non fatali non veniva modificato significativamente), confermerebbe l'ipotesi di un effetto protettivo dei PUFA n-3 sulle morti aritmiche.

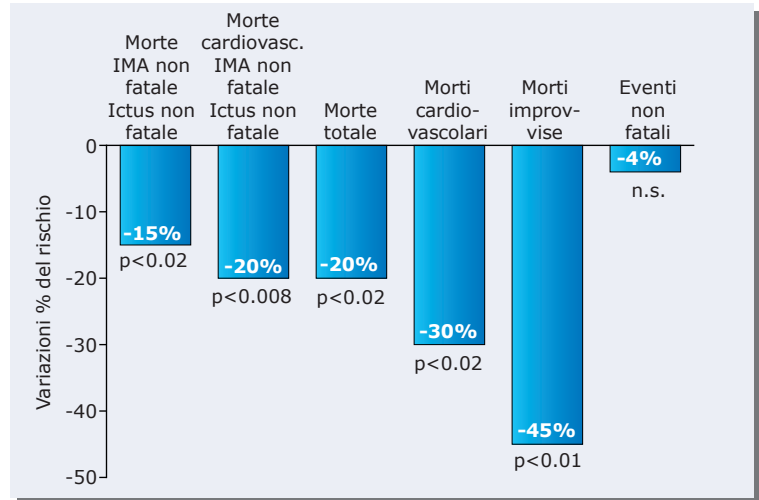
Il Lyon Diet Heart<sup>25</sup> è un altro studio di prevenzione secondaria che ha valutato gli effetti della dieta mediterranea in pazienti con pregresso infarto miocardico. Tale studio è stato interrotto precocemente, dopo 27 mesi di follow-up, per l'evidente beneficio emerso nel gruppo che seguiva una dieta di tipo mediterraneo in cui erano previsti almeno 2 pasti di pesce alla settimana rispetto al gruppo che seguiva una dieta di tipo "americano". Gli outcome erano costituiti da: 1) morte cardiaca e infarto miocardico non fatale; 2) morte cardiaca e infarto miocardico fatale più angina instabile, ictus, scompenso cardiaco, embolia polmonare e periferica; 3) tutti gli eventi precedenti più un ricovero ospedaliero. Nel gruppo di pazienti che seguiva la dieta di tipo mediterraneo sono risultati ridotti significativamente tutti e tre gli end-point.

Lo studio Indian<sup>26</sup>, trial clinico randomizzato controllato con placebo, nel quale erano stati confrontati gli effetti su mortalità ed eventi cardiaci della somministrazione precoce (entro 18 ore dall'IMA) di olio di pesce (EPA 1,08 g/die) e di olio di mostarda (acido alfa-linolenico 2,9 g/die) in pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto, ha evidenziato dopo 1 anno di follow-up nei due gruppi in trattamento con PUFA n-3 rispetto ai controlli, una riduzione signifi-

ficativa degli eventi cardiaci (24,5% e 28,0% *vs* 34,7%;  $p < 0,01$ ) e dell'IMA non fatale (13,0% e 15,0% *vs* 24,5%;  $p < 0,05$ ). Fra gli eventi cardiaci considerati nello studio erano comprese le aritmie, gli episodi di angina e lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Inoltre la MCI è risultata ridotta significativamente nel gruppo trattato con olio di pesce rispetto al gruppo placebo (11,4% *vs* 22,0%;  $p < 0,05$ ).

La conferma più importante dell'azione antiaritmogenica dei PUFA n-3 proviene dallo studio GISSI-Prevenzione<sup>27</sup>. In questo trial sono stati arruolati 11.324 pazienti reduci da un IMA recente, randomizzati in 4 gruppi a ricevere in aggiunta alla terapia tradizionale: 1 g/die di PUFA n-3; 300 mg/die di vitamina E; entrambi i trattamenti; nessun trattamento in esame. L'analisi fattoriale a quattro vie ha evidenziato una riduzione significativa degli endpoint primari: mortalità totale + IMA non fatale + ictus non fatale (-15%); mortalità cardiovascolare + IMA non fatale + ictus non fatale (-20%) solo nel gruppo trattato con PUFA n-3 e, seppure in minore misura, nel gruppo sottoposto a trattamento combinato; per contro nessuna variazione significativa è stata osservata nel gruppo trattato con vitamina E. In particolare, nel gruppo PUFA n-3 si è osservata una riduzione significativa della mortalità totale (20%), della mortalità cardiovascolare (30%) e della morte improvvisa (45%) (figura 3). La precocità della comparsa di tali risultati, espressa dalla divergenza delle curve di sopravvivenza a soli 4 mesi di trattamento sottolinea, in accordo con i precedenti studi, un effetto antiaritmogenico dei PUFA n-3 in-

**Figura 3.** Effetti sulla sopravvivenza indotti dal trattamento con PUFA n-3 in pazienti infartuati inclusi nello studio. GISSI-Prevenzione (Modificata da Marchioli R, et al<sup>27</sup>).



dipendente dagli effetti antiaterogeno e antitrombotico.

Una metanalisi dei trial di prevenzione secondaria condotti con PUFA n-3<sup>28</sup>, per un totale di circa 15.700 pazienti, ha evidenziato come i risultati siano concordi nel confermare gli effetti favorevoli del trattamento con PUFA n-3 sugli eventi ischemici, fatali e non, sulla mortalità totale e sulla morte improvvisa.

### **Studi di prevenzione secondaria in pazienti portatori di implantable cardioverter defibrillator (ICD)**

Sulla base di quanto emerso dagli studi sperimentali e dai trial clinici nel postinfarto, sono stati condotti alcuni studi volti a valutare gli effetti del trattamento con PUFA n-3 in pazienti portatori di ICD. Pur con risultati non sempre concordanti, la maggior parte di tali studi sembrerebbe confermare il ruolo protettivo dei PUFA n-3 nei confronti delle aritmie ventricolari minacciose e della MCI anche in questa tipologia

di pazienti a rischio aritmico particolarmente elevato.

Nel SOFA trial (Study on Omega-3 Fatty acids and ventricular Arrhythmia)<sup>29</sup>, 546 pazienti portatori di ICD e con un episodio di tachicardia ventricolare (TV) o fibrillazione ventricolare (FV) nell'ultimo anno, sono stati randomizzati a terapia con PUFA n-3 o placebo e seguiti per un anno. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di TV più mortalità per ogni causa. Mentre ad una prima analisi non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi, l'analisi per sottogruppi ha mostrato nei pazienti post-infartuati trattati con PUFA n-3 un trend di riduzione dell'incidenza di TV (71% *vs* 63%  $p=0,09$ ).

Nello studio di Raitt et al<sup>30</sup>, che coinvolgeva 200 pazienti con ICD ed episodi di TV sostenuta o FV, la terapia con PUFA n-3, nonostante l'evidenza di un loro aumentato contenuto nelle membrane dei globuli rossi, non ha portato alcun beneficio nella prevenzione degli episodi aritmici nel follow-up a 6, 12 e 24 mesi. Nel gruppo trattato è sta-



to registrato, infatti, un numero di episodi ricorrenti di TV e di FV significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato con placebo, con un minor intervallo libero da interventi del device. Secondo gli Autori, questi dati non negano in assoluto né l'effetto antiaritmico dei PUFA n-3 né i benefici dimostrati nei pazienti con infarto del miocardio, ma suggeriscono che il meccanismo alla base dell'induzione di TV/FV in tali pazienti possa essere diverso ( circuiti di rientro favoriti dalla fibrosi cicatriziale) e che pertanto la somministrazione di olio di pesce in alcuni pazienti portatori di defibrillatore necessiti di ulteriori valutazioni. I risultati di questo studio potrebbero inoltre essere attribuiti anche alla tipologia diversa sia dei pazienti sia dei parametri testati rispetto a quelli adottati in studi precedentemente pubblicati.

Questi risultati sono infatti stati smentiti da due più recenti trial. Il primo è il FAAT (Fatty Acid Antiarrhythmia Trial)<sup>31</sup>, il cui

scopo era quello di verificare gli effetti della terapia con PUFA n-3 ad un anno, sul tempo trascorso prima dell'intervento dell'ICD per TV o FV e sulla mortalità per ogni causa. Nel gruppo trattato con PUFA n-3 rispetto al gruppo di controllo, si è osservato un aumento dell'intervallo libero da interventi dell'ICD ed una riduzione della mortalità per ogni causa ai limiti della significatività statistica (riduzione del RR del 28%,  $p=0.057$ ), mentre considerando il numero totale di episodi di TV (anche quelli che non avevano richiesto l'intervento dell'ICD) la riduzione ottenuta con PUFA n-3 risultava significativa (riduzione del RR del 31%,  $p=0.003$ ) (figura 4).

Uno studio di Christensen e coll<sup>32</sup>, recentemente pubblicato, ha dato ulteriore conferma dell'effetto protettivo dei PUFA n-3 in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa ischemica e portatori di ICD, evidenziando una correlazione inversa fra eventi aritmici e concentrazioni pla-

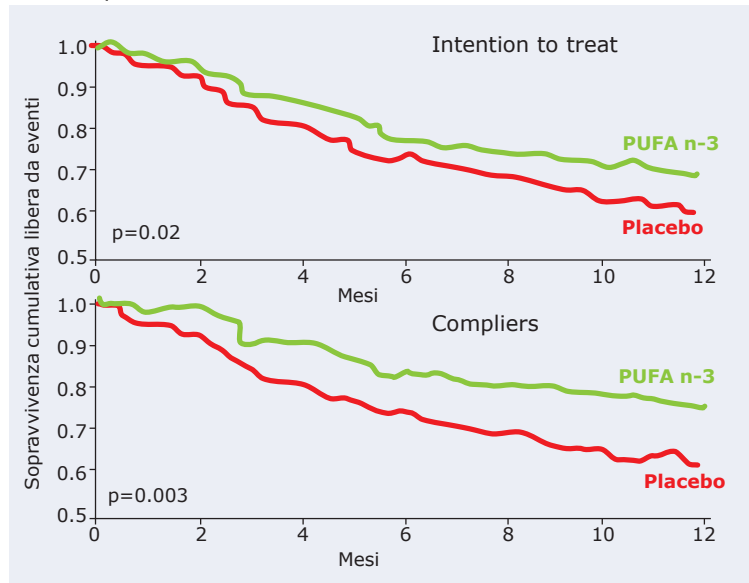
smatiche di acidi grassi poliinsaturi n-3. Infatti, suddividendo i 98 pazienti arruolati in quintili in base al contenuto di PUFA n-3, era possibile osservare come i pazienti allocati nel percentile a minor concentrazione di PUFA n-3 presentassero un maggiore rischio di eventi aritmici rispetto a coloro che avevano concentrazioni più elevate (1.3 vs 0.2,  $p<0.05$ ) (figura 5).

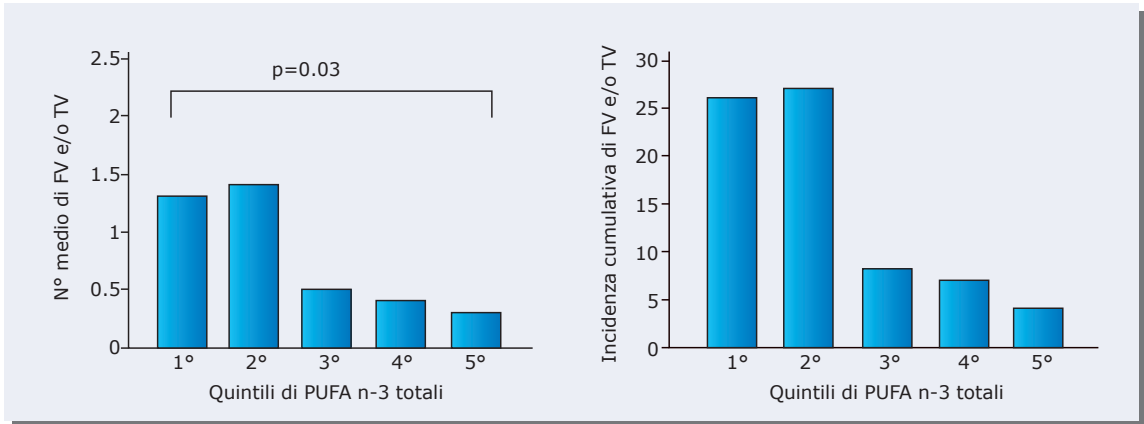
### I PUFA n-3 nella profilassi della fibrillazione atriale

Le evidenze sperimentali e cliniche relative all'efficacia dei PUFA n-3 nel ridurre l'insorgenza di aritmie ventricolari e il rischio di morte improvvisa hanno portato ad ipotizzare e verificare un loro possibile effetto benefico anche sulle aritmie sopraventricolari, in particolare sulla FA, aritmia ad elevata prevalenza e tuttora gravata da una elevata incidenza di recidive dopo ripristino del ritmo sinusale, nonostante la terapia antiaritmica usuale.

Alcuni studi sperimentali, sia *in vitro* su miociti isolati di atrio sia su animali da esperimento, avevano suffragato l'ipotesi di un effetto favorevole sulla stabilità elettrica atriale, portando successivamente a studi nell'uomo. In particolare in uno studio condotto su colture di miociti atriali di ratto<sup>33</sup>, è stata indotta un'attività contrattile asincrona dei miociti mediante l'aggiunta di 10 microM di isoproterenolo; l'infusione di 10 microM di DHA o EPA è stata in grado di ridurre l'attività asincrona rispetto ai controlli (dal  $99 \pm 1\%$  al  $30,7 \pm 5,2\%$  con DHA,  $p<0.05$ ; dal  $99 \pm 1\%$  al  $23,8 \pm 2,8\%$  con EPA  $p<0.01$ ). In uno studio sperimentale più recente, sono stati esaminati gli effetti dell'aggiun-

**Figura 4.** Studio FAAT: curve di sopravvivenza libera da eventi (tempo di intervento dell'ICD e morte per ogni causa) (Modificata da Leaf A, et al<sup>31</sup>).



**Figura 5** Incidenza di aritmie ventricolari in relazione alle concentrazioni ematiche di PUFA n-3 (Modificata da Christensen JH et al<sup>32</sup>).

ta alla dieta per 12 settimane di olio di pesce (5%) o olio di semi (5%) in ratti, in cui attraverso l'aumento delle pressioni atriali si otteneva una riduzione del periodo refrattario, con conseguente maggiore propensione allo sviluppo di FA. I ratti che avevano assunto olio di pesce necessitavano di pressioni atriali più elevate per l'insorgenza di FA, rispetto sia a quelli che assumevano olio di semi, sia ai controlli<sup>34</sup>.

Nell'ambito degli studi clinici sull'uomo sono stati recentemente pubblicati alcuni interessanti lavori. Lo studio prospettico osservazionale di Mozaffarian<sup>35</sup> e coll. (Cardiovascular Health Study) condotto su una popolazione di 4.815 soggetti di età superiore a 65 anni, seguiti con un follow-up di 12 anni, ha dimostrato che l'assunzione regolare di pesce con la dieta (tonno o pesce cotto al forno o alla brace) da 1 a 4 volte la settimana era in grado di ridurre l'incidenza di FA del 28% ( $p=0.005$ ) e del 31% ( $p=0.008$ ) se i pasti erano più di 5 la settimana.

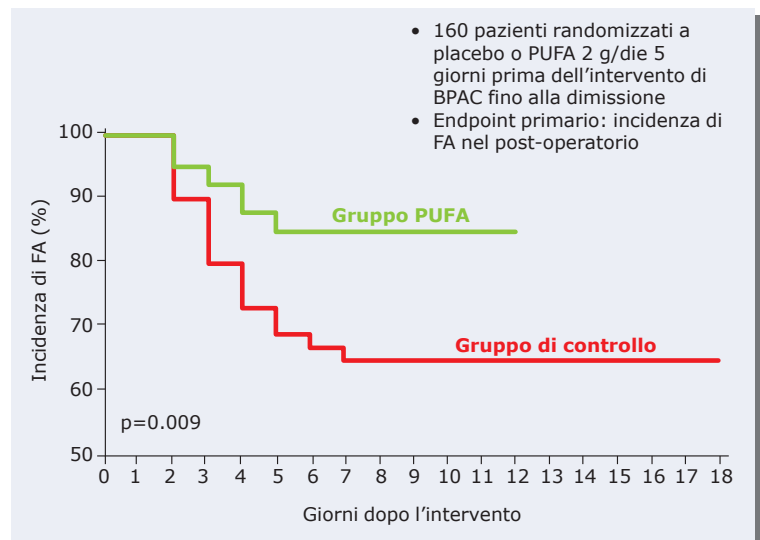
Lo studio di Calò et al<sup>36</sup> è stato il primo trial clinico randomizzato, finalizzato a verificare l'efficacia del trattamento pre- e post-operatorio con PUFA n-3

nella prevenzione della FA in pazienti sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (BPAC). Nei pazienti trattati con 2 g/die di PUFA n-3 nei 5 giorni prima dell'intervento e fino alla dimissione, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza post-operatoria di FA (-54,4%) rispetto al gruppo di controllo (figura 6).

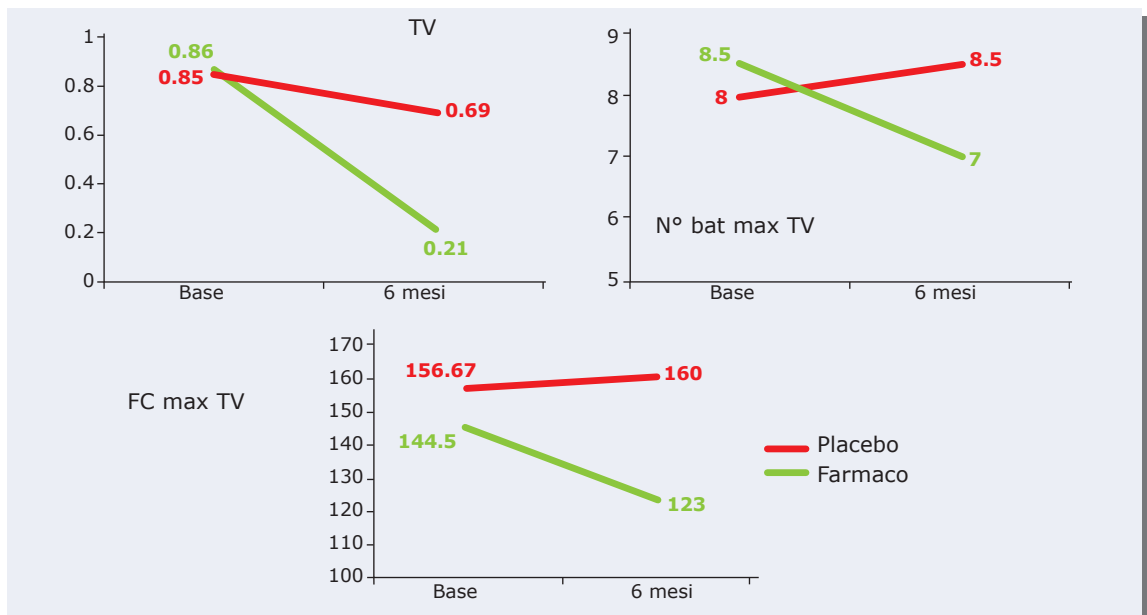
Analogamente, il recente studio di Biscione et al<sup>37</sup>, condotto in 40 pazienti portatori di pacemaker bicamerale (PM), ha evidenziato dopo 4 mesi di tratta-

mento con 1 g/die di PUFA n-3 una riduzione di circa il 67% del carico di tachiaritmie atriali parossistiche registrate al controllo del PM, con una ripresa delle aritmie dopo sospensione del farmaco.

Anche i risultati preliminari di uno studio in corso presso il nostro Centro relativi a 70 pazienti con FA cronica, sottoposti a procedura di cardioversione elettrica con ripristino del ritmo sinusale e trattati con PUFA n-3, hanno evidenziato un effetto positivo di tali farmaci, in ag-

**Figura 6.** Effetti dei PUFA n-3 nella prevenzione della FA in pazienti sottoposti a bypass aorto coronarico (Modificata da Calò L, et al<sup>36</sup>).

**Figura 7.** Effetti della somministrazione di PUFA n-3 sul numero, durata e FC degli episodi di TVNS in pazienti con insufficienza cardiaca cronica. (Nodari S, Dei Cas L, et al. In press).



giunta alla terapia con amiodarone e inibitori del sistema RAA, nella profilassi delle recidive di FA: è stata infatti osservata una riduzione significativa a 3 e 6 mesi delle recidive aritmiche rispetto al gruppo di controllo (10% *vs* 25% a 3 mesi; 13,3% *vs* 40% a 6 mesi).

Ulteriori conferme sono attese da studi condotti su casistiche più ampie, come il GISSI-AF.

### Considerazioni conclusive

Negli ultimi anni si è assistito a un crescente interesse nei confronti dei PUFA n-3 alla luce delle numerose evidenze circa gli effetti favorevoli dell'utilizzo di questi farmaci su morbilità e mortalità cardiovascolare. In particolare i risultati ottenuti nello studio GISSI-Prevenzione hanno riportato l'attenzione della Comunità Scientifica sull'importanza dell'impiego di queste sostanze nella prevenzione secondaria della Cardiopatia Ischemica e della Morte Im-

provvisa, dando un ulteriore impulso allo studio degli effetti dei PUFA n-3 in casistiche di pazienti ad elevato rischio di MCI (quali i pazienti portatori di ICD ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca), nella prevenzione della FA, in prevenzione primaria nei pazienti con anamnesi cardiovascolare negativa, ma con numerosi fattori di rischio. Per alcune di tali condizioni già esistono importanti evidenze; per altre, in cui i dati in letteratura sono ancora scarsi o non sono completamente univoci, saranno necessari ulteriori studi per poter codificare l'impiego dei PUFA n-3.

In particolare, per quanto concerne il ruolo dei PUFA n-3 in prevenzione primaria, è in corso lo studio *Rischio & Prevenzione* condotto nel contesto dell'assistenza primaria (Medici di Medicina Generale), il cui scopo è verificare se la somministrazione cronica di PUFA n-3 sia in grado di ridurre la mortalità totale, la MCI, la mortalità per coronaropatia e l'incidenza

di eventi cardiovascolari maggiori in soggetti ad elevato rischio, sia perché portatori di vasculopatia aterosclerotica (ictus, TIA, arteriopatia periferica), sia perché con più fattori di rischio (età, sesso maschile, diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, obesità, familiarità, fumo), tali da comportare una probabilità di sviluppare eventi coronarici a 10 anni  $\geq 20\%$ .

Per quanto riguarda i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, notoriamente ad elevato rischio di MCI specie nelle classi funzionali meno compromesse (64% in classe funzionale II e 59% in classe III)<sup>38</sup>, dati conclusivi saranno forniti dallo studio GISSI-HF tuttora in corso. I risultati relativi ad uno studio randomizzato controllato con placebo, condotto presso il nostro Centro, in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE <35%), hanno confermato un effetto favorevole del trattamento con PUFA n-3



**Tabella 1.** Raccomandazioni dell'AHA per l'assunzione di PUFA n-3 in termini di prevenzione primaria e secondaria. (Modificata da Kris-Etherton PM et al<sup>39</sup>).

Popolazione	Raccomandazioni
Pazienti senza documentata CHD	Assumere pesce grasso almeno due volte alla settimana. Includere olii e cibi ricchi di acido $\alpha$ -linolenico (olio di lino e soia, semi di lino e noci)
Pazienti con documentata CHD	Consumare ~ 1 g di EPA + DHA al giorno, preferibilmente proveniente da pesce grasso. Eventuale assunzione di supplementi di EPA + DHA in base a consiglio medico
Pazienti che necessitano di ridurre i livelli di trigliceridemia	Da due a quattro grammi di EPA + DHA al giorno, assunti in capsule, sotto controllo medico

anche in questa categoria di pazienti: abbiamo infatti osservato nel gruppo PUFA n-3 rispetto al gruppo placebo una riduzione significativa, dopo 6 mesi di trattamento, del numero di episodi, della durata e della frequenza delle TVNS ad un Holter ECG 48 ore (figura 7). La riduzione significativa del rischio aritmico, valutato global-

mente con TWA, SAECG e HRV, osservata al 6 mese di trattamento, risultava correlata con l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di PUFAn-3, nonché con la riduzione significativa dei livelli plasmatici di catecolamine e citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL1 e IL6). Sulla base delle evidenze attualmente ottenute in studi control-

lati, le Linee Guida Dietetiche dell'AHA<sup>39</sup> includono fra le raccomandazioni per la prevenzione secondaria del post-IMA, l'assunzione di 1 g/die di PUFA n-3, estendendo l'indicazione all'assunzione di PUFA n-3, in forma alimentare o di estratto purificato farmacologico, anche a soggetti senza documentata coronaropatia (tabella 1).

**Tabella 2.** Linee Guida della Società Europea di Cardiologia nella Prevenzione Secondaria del post infarto. (Modificata da Van de Werf F, et al<sup>41</sup>).

Raccomandazioni	Classe I	IIa	IIb	III	Livelli di evidenza
Smettere di fumare	X				C
Ottimale controllo glicemico nei diabetici	X				B
Controllo dei valori negli ipertesi	X				C
Dieta mediterranea	X				B
Supplemento con 1 gr PUFA n-3	X				B
Beta bloccanti in tutti i pazienti senza controindicazioni	X				A
Aspirina 75-100 mg/die	X				A
se non tollerata: clopidogrel anticoagulanti		X	X		C B
ACE-inibitori	X				A
Statine se colesterolo totale >190 mg/dL o colesterolo-LDL >115 mg/dL	X				A
Fibrati se colesterolo HDL <45 mg/dL e trigliceridi >200 mg/dL		X			A
Calcio antagonisti se esistono controindicazioni all'uso di beta-bloccanti e non c'è insufficienza cardiaca			X		B
Nitrati in assenza di angina				X	A

Inoltre, il trattamento con PUFA n-3 è incluso tra le raccomandazioni per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nel post-IMA nel report della Task force della Società Europea di Cardiologia sulla Morte Cardiaca Improvvisa<sup>40</sup>, e le attuali Linee Guida della Società Cardiologica Europea raccomandano l'assunzione di PUFA n-3 nella prevenzione secondaria del postinfarto<sup>41</sup> (tabella 2).

Nei prossimi anni, le evidenze fornite dai trial clinici attualmente

in corso consentiranno di ampliare ulteriormente le indicazioni al trattamento con PUFA n-3, verosimilmente nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, in quelli ad elevato rischio cardiovascolare e nella prevenzione della FA. **TiM**

## Bibliografia

- Bang HO, Dybenberg J, Hjoorne N.** The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200(1-2):69-73.
- Dei Cas L, Nodari S.** Ruolo degli acidi grassi poliinsaturi PUFA n-3 nella prevenzione della morte improvvisa. *Excerpta Medica* 2003.
- Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, et al.** Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995; 36:473-484.
- Rogers S, James KS, Butland BK, et al.** Effects of fish oil supplement on serum lipids, blood pressure, bleeding time, haemostatic and rheological variables: a double-blind randomised controlled trial in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1987; 63:137-143.
- Shimokawa H, Vanhoutte PM.** Dietary omega-3 fatty acids and endothelium dependent relaxation in porcine coronary artery. *Am J Physiol* 1989; 256:H968-H973.
- Weber C, Eri W, Pietsch A, et al.** Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:622-628.
- Swann PG, Parent CA, Croset M, et al.** Enrichment of platelet phospholipids with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inhibits thromboxane A2 prostaglandin 112 receptor binding and function. *J Biol Chem* 1990; 265:21692-21697.
- Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
- AA.VV.** Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043-1065.
- Christensen JH, Korup E, Aaroe J, et al.** Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79:1670-1673.
- Christensen JH, Dyerberg J, Schmidt EB.** n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death assessed by 24-hour heart rate variability. *Lipids* 1999; 34 (Suppl):S197.
- Bendahhou S, Cummins TR, Agnew WS.** Mechanism of modulation of the voltage-gated skeletal and cardiac muscle sodium channels by fatty acids. *Am J Physiol* 1997; 272(2 Pt 1):C592-C600.
- Xiao YF, Kang JX, Morgan J P, et al.** Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na<sup>+</sup> channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:11000-11004.
- Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, et al.** Suppression of voltage-gated L-type Ca<sup>++</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:4182-4187.
- Leaf A, Xiao YF, Kang JX.** Interactions of n-3 fatty acids with ion channels in excitable tissues. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67(2-3):113-120.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A.** Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids* 1997; 32:1161-1168.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A.** Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99:2452-2457.
- Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C.** The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-1209.
- Davigulus ML, Stamier J, Orenca AJ, et al.** Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336:1046-1053.
- Dolecek TA, Granditis G.** Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:205-216.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279:23-28.
- Albert CM, Campos H, Stamper MJ, et al.** Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-1118.
- Hu FB, Bronner L, Willet WC, et al.** Fish and omega 3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287:1815-1821.
- Burt ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al.** Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1998; 2:757-761.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al.** Mediterranean diet,

- traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 79:779-785.
26. **Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al.** Randomized, double-blind, placebo controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11:485-491.
  27. **Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al;** GISSI -Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
  28. **Bucher HC, Hengstler P, Sdiindler C, et al.** N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112:298-308.
  29. **Brouwer IA, Zock PL, Wever EF, et al.** Rationale and design of a randomised controlled clinical trial on supplemental intake of n-3 fatty acids and incidence of cardiac arrhythmia: SOFA. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:1323-1330.
  30. **Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al.** Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2884-2891.
  31. **Leaf A, Christine M, Josephson M, et al.** Prevention of fatal arrhythmias in high risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-2768.
  32. **Christensen JH, Riahi S, Schmidt EB, et al.** n-3 Fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2005; 7:338-344.
  33. **Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, et al.** Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem* 2000; 206(1-2):33-41.
  34. **Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR, et al.** Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1189-1194.
  35. **Mozaffarian D, Psaty PM, Rimm EB, et al.** Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110:368-373.
  36. **Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, et al.** N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *JACC* 2005; 45:1723-1728.
  37. **Biscione F, Totteri A, De Vita A, et al.** Effetti degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione delle aritmie atriali. *Ital. Heart J* 2005; 6 (suppl 1):53-59.
  38. **AA.VV.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
  39. **Kris-Eherton PM, Harris WS, Lawrence J.** Appel for Nutrition Committee. Fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747-2757.
  40. **Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al.** Task force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace* 2002; 4(1):3-18.
  41. **Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al.** Verheugt, William Wijns. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66.
  42. **Billman GE, Hallaq H, Leaf A.** Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:4427-4430.

