

RASSEGNA SINTETICA

Gli acidi grassi poliinsaturi ω -3: un nuovo intervento farmacologico nella prevenzione della morte improvvisa

Roberto F.E. Pedretti, Raffaella Vaninetti,
Anna Picozzi, Gaia Cattadori,
Simona Sarzi Braga

G Ital Aritmol Cardiotim 2001;1:12-19

Divisione di Cardiologia
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Istituto Scientifico di Tradate, Tradate (VA)

Introduzione

La morte improvvisa (MI) continua a rappresentare un significativo problema di salute pubblica, in particolare il 50% circa delle morti occorrenti in pazienti cardiopatici affetti da insufficienza cardiaca o sopravvissuti a un recente infarto miocardico è classificabile come improvviso ed è in genere attribuibile a una tachiaritmia ventricolare maligna.^{1,2}

Numerosi trial con farmaci antiaritmici sono stati condotti negli ultimi 20 anni in pazienti con recente post-infarto o affetti da insufficienza cardiaca al fine di verificare la possibile utilità clinica di una profilassi farmacologica degli eventi aritmici;³⁻⁷ tuttavia, è a tutti noto come tale strategia operativa si sia dimostrata non efficace nel modificare la prognosi o paradossalmente in grado di peggiorarla. Infatti, i soli interventi farmacologici sui quali vi è evidenza di chiara efficacia nel ridurre la morte aritmica nei su indicati gruppi sono quelli agenti sul sistema neurovegetativo cardiovascolare quali i β -bloccanti, gli ACE-inibitori e lo spironolattone.⁸⁻¹³

Recentemente i risultati dello studio GISSI-Prevenzione hanno posto all'attenzione del cardiologo un nuovo possibile intervento farmacologico, efficace nel ridurre la mortalità per ogni causa e in particolare quella aritmica in un ampio gruppo di pazienti infartuati: gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) ω 3 (n-3).¹⁴ La chiara capacità dei PUFA n-3 nel ridurre significativamente la morte improvvisa osservata in questo studio ha costituito una piacevole sorpresa nella comunità cardiologica, ai più quasi inattesa. Tuttavia, l'esame della letteratura mostra come tali risultati siano in linea con precedenti esperienze di più contenuta dimensione e come abbiano confermato clinicamente dati sperimentali fortemente suggestivi per una possibile azione antiaritmica dei PUFA n-3. Sulla discussione di questi elementi verterà l'oggetto della presente rassegna.

I PUFA n-3: elementi di biochimica

Gli acidi grassi sono composti chimici caratterizzati dalla formula R-COOH, dove R sta per una catena alchilica composta da atomi di carbonio (C) e idroge-

no. Esistono vari metodi di classificazione degli acidi grassi; arbitraria ma ampiamente accettata è quella basata sulla lunghezza della catena alchilica, cioè sul numero degli atomi di C che essa contiene [a *catena corta, media, lunga*]. Inoltre gli acidi grassi sono definiti *saturi*, qualora la catena alchilica non contenga alcun doppio legame, o *insaturi*, qualora siano presenti uno o più doppi legami; quelli che contengono un solo legame insaturo sono detti acidi grassi *monoenoici*, quelli che ne hanno due o più sono detti *polienoici*. Gli acidi grassi insaturi vengono suddivisi in quattro classi a seconda della posizione del doppio legame (nel caso di acidi grassi poliinsaturi viene riportato solo il primo doppio legame): ω 3, ω 6, ω 7, ω 9. Ciascuna classe comprende una famiglia di acidi grassi i cui membri vengono biosintetizzati a partire da un capostipite. L'organismo umano, oltre a ricavare acidi grassi dai lipidi alimentari, è in grado di sintetizzare acidi grassi saturi, monoenoici e polienoici. Tuttavia, i mammiferi non possono sintetizzare tutti i tipi necessari di acidi grassi polienoici, alcuni dei quali devono essere introdotti con la dieta: questi acidi grassi sono detti "essenziali" come l'acido linoleico, essenziale per la vita in quanto da esso derivano i precursori delle prostaglandine, e l'acido linolenico, capostipite della serie ω 3.

I PUFA n-3 sono pertanto sostanze nutrizionalmente e biologicamente essenziali che non possono essere sintetizzate ex novo dall'organismo umano. La derivazione dei PUFA n-3 è duplice: ittica, per quanto riguarda l'acido eicosapentaenoico (EPA [C20:5 ω 3]) e l'acido docosaesaenoico (DHA C22:6 ω 3]) e vegetale (da frutta secca e oli di semi) per quanto riguarda l'acido linolenico (C18:3 ω 3) a sua volta convertito a EPA e DHA. L'EPA e il DHA possono essere somministrati esterificati con etanololo sotto forma di esteri etilici in capsule di gelatina molle da 1 g contenenti principi attivi altamente concentrati alla posologia di 450 mg di EPA e 400 mg di DHA (850 mg di EPA e DHA). Le concentrazioni di EPA e DHA raggiungono il plateau nei lipidi plasmatici in 2 settimane; un buon livello di EPA e DHA nei lipidi delle membrane cellulari (piastrine, monociti, eritrociti) viene raggiunto dopo 6-12 settimane di trattamento. Durante il wash-out, il calo delle concentrazioni presenta un andamento simile alla crescita.

Lo studio GISSI-Prevenzione: i risultati

Nel 1999 venivano pubblicati su Lancet i risultati di uno studio multicentrico italiano prodotto dalla rete GISSI, il GISSI-Prevenzione.¹⁴ Lo studio, condotto su 11.324 pazienti sopravvissuti a un recente (≤ 3 mesi) infarto miocardico, aveva come obiettivo quello di verificare la prognosi a 3,5 anni di 4 diverse strategie di intervento: 1) PUFA n-3 (1 capsula di PUFA n-3 contenente 850-882 mg di EPA e DHA), 2) vitamina E (1 capsula di 300 mg di α -tocoferolo sintetico), 3) PUFA n-3 e vitamina E, e 4) nessun intervento nel gruppo di controllo. Come obiettivo primario lo studio analizzava end-point combinati, quali: 1) morte per ogni causa, infarto miocardico non fatale e ictus cerebrali non fatale e 2) morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus cerebrali non fatale. La randomizzazione è avvenuta piuttosto precocemente con un intervallo temporale mediano di 16 giorni tra l'infarto miocardico e l'immissione nello studio. La popolazione inclusa nello studio risultava a rischio relativamente basso con il 16% dei pazienti di età ≥ 70 anni, 14% con una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ e il 29% con un test ergometrico positivo. L'analisi statistica ha evidenziato che i PUFA n-3, ma non la Vitamina E, risultavano efficaci nel ridurre significativamente il rischio. In particolare, il rischio dell'end-point combinato 1 risultava ridotto del 15% (RR 0,85) e quello dell'end-point combinato 2 era ridotto del 20% (RR 0,80). L'analisi delle componenti individuali di questi end-point combinati ha mostrato inoltre che la riduzione del rischio osservata era pressoché interamente attribuibile alla riduzione in mortalità (20%), mortalità cardiovascolare (30%) e morte improvvisa (45%). Non sono state infatti riscontrate differenze significative per quanto riguarda l'occorrenza degli eventi cardiovascolari non fatali tra i diversi raggruppamenti di pazienti. A un anno e al termine dello studio l'11,6 e il 28,5% dei pazienti trattati con PUFA n-3 avevano interrotto in modo permanente il trattamento; gli effetti collaterali sono stati il motivo di interruzione del trattamento nel 3,8% dei pazienti. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati erano disturbi gastrointestinali e la nausea (4,9 e 1,4% dei soggetti trattati).

Lo studio, pertanto, ha indicato che i PUFA n-3 sono

farmaci efficaci nel ridurre la mortalità per ogni causa e la mortalità cardiovascolare nei soggetti con recente infarto miocardico, con un effetto protettivo evidente già a 90 giorni dall'inizio del trattamento e particolarmente spiccato nei confronti della morte improvvisa. Lo studio GISSI-Prevenzione ha inoltre dimostrato che questo effetto risulta addizionale agli effetti del trattamento farmacologico convenzionale (antiaggreganti, ACE-inibitori e β -bloccanti) e a quello delle procedure di rivascularizzazione dei pazienti infartuati. L'effetto protettivo risultava, inoltre, indipendente dai livelli di colesterolo totale, LDL e HDL, glicemia, fibrinogeno. A 6 mesi di trattamento, soltanto i trigliceridi risultavano lievemente ridotti rispetto al valore basale. Pertanto, lo studio GISSI-Prevenzione ha posto all'attenzione della comunità cardiologica nazionale e internazionale i PUFA n-3 come farmaci in grado di modificare la prognosi del paziente infartuato attraverso un meccanismo non modulante l'evoluzione dell'aterosclerosi coronarica, bensì basato su una stabilizzazione elettrica del miocardio ventricolare.

Effetto antiaritmico dei PUFA n-3 nella cardiopatia ischemica: ulteriori evidenze cliniche

Altri studi presenti in letteratura, sebbene di dimensioni più contenute, hanno fornito risultati analoghi a quelli dello studio GISSI-Prevenzione.

Di particolare importanza sono i risultati dello studio gallese DART (Diet And Reinfarction Trial) pubblicati nel 1989.¹⁵ Questo studio, prospettico e randomizzato, è stato progettato per verificare l'impatto di 3 diversi regimi dietetici sulla mortalità per ogni causa e sugli eventi coronarici. Il primo regime dietetico era basato sulla riduzione del consumo di grassi al 30% del fabbisogno energetico complessivo e finalizzato ad aumentare il rapporto tra grassi poliinsaturi e saturi, il secondo sull'assunzione di due porzioni (200-400 g) a settimana di pesce grasso e il terzo su un aumento del consumo di fibre e cereali a 18 g giornalieri. Sono state così definite 8 possibili combinazioni di tali fattori dietetici, includendo un gruppo nel quale non era prescritto alcun consiglio alimentare. Nel protocollo era

inoltre previsto un rinforzo telefonico da parte del dietista, nonché la prescrizione di calo ponderale ove appropriato e la possibilità di assumere capsule di integratore per quei pazienti che, randomizzati alla dieta "ittica", non fossero in grado di tollerare il pesce. Nello studio sono stati inclusi e randomizzati 2033 pazienti di sesso maschile, mediamente a 41 giorni dall'evento infartuale. I risultati a 2 anni hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità per ogni causa e della mortalità per cardiopatia ischemica nei soli pazienti che avevano seguito la dieta basata su un maggior consumo di pesce grasso; in questi pazienti si è osservata infatti una riduzione della morte per ogni causa dal 12,8 al 9,3% ($p < 0,05$) e della morte per cardiopatia ischemica dall'11,4 al 7,7% ($p < 0,01$). Al contrario non si è osservata alcuna significativa variazione dell'incidenza di eventi (fatali e non) coronarici, dimostrando la mancanza di un effetto significativo della dieta "ittica" sullo sviluppo di nuovi eventi coronarici acuti non fatali. Gli altri regimi dietetici non hanno condizionato alcuna variazione sia della mortalità sia dell'incidenza di eventi coronarici. L'effetto protettivo della dieta ittica è rimasto significativo anche dopo l'aggiustamento per svariati fattori di confondimento con evidenza all'analisi multivariata di una riduzione del rischio di morte per ogni causa nei pazienti avviati a quel regime dietetico di 0,71 ($p < 0,01$).

Gli autori della ricerca ipotizzavano come un effetto antiaritmico potesse essere il principale determinante dell'efficacia dell'intervento dietetico "ittico" ritenendo piuttosto sorprendente che un generico effetto antiaterogeno fosse in grado di indurre un così precoce beneficio clinico come dimostrato dalle curve di sopravvivenza. Anche in questo studio, così come nello studio GISSI-Prevenzione, le curve di sopravvivenza dei pazienti avviati e non alla dieta "ittica" divergevano infatti precocemente, prima dei 100 giorni dall'inizio del trattamento. È inoltre interessante il rilievo epidemiologico, menzionato nella discussione, di come in Norvegia, all'inizio della Seconda Guerra Mondiale, si fosse osservata una brusca caduta della mortalità per cardiopatia ischemica entro un anno dalla brusca variazione delle abitudini alimentari, indotte dal conflitto, che avevano portato a privilegiare il consumo del pesce; viceversa, il ritorno alle normali abitudini entro un anno dalla fine del conflitto si era associato a un nuovo incremento della mortalità.¹⁶

Acidi grassi poliinsaturi ω -3: un nuovo intervento farmacologico nella prevenzione della MI

Due ulteriori studi^{17,18} hanno confermato la relazione esistente tra introduzione alimentare di PUFA n-3 o consumo di pesce e la mortalità cardiaca improvvisa.

Nel 1995 veniva pubblicato su JAMA uno studio di popolazione caso-controllo realizzato tra il 1988 e il 1994 nell'area di Seattle con l'obiettivo di verificare la possibile associazione tra introduzione attraverso la dieta di PUFA n-3 e il rischio di arresto cardiaco primario.¹⁷ A tale scopo sono stati inclusi nello studio 334 casi di pazienti colpiti da arresto cardiaco primario, di età compresa tra i 25 e i 74 anni, tutti con anamnesi negativa per la presenza prima dell'evento di una cardiopatia, cancro o di una patologia terminale polmonare, epatica o renale. Le mogli dei soggetti colpiti da arresto cardiaco primario, così come quelle dei 493 individui di controllo, omogenei per età e sesso, hanno accettato di sottoporsi a un'intervista finalizzata a quantificare mediante un apposito questionario l'introduzione alimentare di PUFA n-3. È stato, inoltre, possibile determinare in 82 casi e 108 controlli la composizione in acidi grassi della membrana eritrocitaria, un indicatore dell'introduzione alimentare di PUFA n-3. I risultati dello studio hanno dimostrato che i soggetti colpiti da arresto cardiaco erano lievemente, ma non significativamente, più vecchi rispetto ai controlli; i pazienti con arresto cardiaco differivano invece significativamente in quanto a: minor grado di istruzione, maggior abitudine al fumo e presenza di diabete mellito e ipertensione arteriosa, maggior incidenza familiare di infarto miocardico e morte improvvisa, minor esecuzione di attività fisica, maggior introduzione di caffeina e di grassi alimentari, minor introduzione attraverso la dieta di PUFA n-3 ($4,3 \pm 6,0$ g/mese vs $5,3 \pm 5,6$ g/mese, $p = 0,02$) e minor presenza percentuale di EPA e DHA nei lipidi di membrana eritrocitaria ($4,3 \pm 1,1\%$ vs $4,9 \pm 1,4\%$, $p = 0,002$). Gli autori hanno dimostrato anche che, in confronto alla nona assunzione di pesce, un introito dietetico mensile di 2,9 g di PUFA n-3 si associava a una riduzione del 30% del rischio di arresto cardiaco e un introito di 5,5 g a una riduzione del 50%, ciò dopo aggiustamento per i già sopra indicati fattori di confondimento. È interessante sottolineare che tale riduzione del rischio di arresto cardiaco era associata anche alla concentrazione di PUFA n-3 nella membrana eritrocitaria: in

confronto a una percentuale di PUFA n-3 del 3,3%, una percentuale del 5,0% si associava a una riduzione del rischio pari al 70%.

Interessanti anche i risultati di uno studio condotto su un'ampia popolazione di medici statunitensi di sesso maschile, nei quali è stata valutata prospetticamente l'associazione tra consumo di pesce e rischio di morte cardiaca improvvisa (US Physicians' Health Study).¹⁸ L'analisi si riferisce a un totale di 20.551 medici maschi di età compresa tra i 40 e gli 84 anni, seguiti per 11 anni, non affetti da infarto miocardico, patologia cerebrovascolare e cancro al momento di ingresso nello studio, che avevano completato un questionario di tipo semiquantitativo inerente la frequenza di consumo di pesce. Durante il follow-up si sono osservate 133 morti improvvise; dopo aggiustamento per età, randomizzazione ad aspirina e β -carotene, e fattori di rischio cardiovascolare, il consumo di pesce attraverso la dieta è risultato associato a un ridotto rischio di morte improvvisa. I dati hanno indicato un possibile valore soglia a un pasto di pesce per settimana: infatti gli uomini che consumavano almeno 1 pasto di pesce a settimana mostravano un rischio di morte improvvisa all'analisi multivariata pari a 0,48 ($p = 0,04$) in confronto a coloro che consumavano pesce con frequenza inferiore a un pasto per mese. Il consumo di pesce è risultato, inoltre, significativamente associato a un ridotto rischio di mortalità per ogni causa. Nello studio si è proceduto anche a una stima dell'introito dietetico di PUFA n-3 rilevando un'associazione inversa, benché non significativa, con il rischio di morte improvvisa. È interessante sottolineare che né il consumo di pesce né la stima dell'introito alimentare di PUFA n-3 presentavano alcuna relazione significativa con il rischio di infarto miocardico, morte cardiaca non improvvisa e mortalità cardiovascolare.

Esistono pertanto consistenti evidenze cliniche desumibili dallo studio GISSI-Prevenzione e dagli ulteriori studi su indicati che supportano una significativa azione protettiva dei PUFA n-3 nei confronti della morte cardiaca improvvisa, in un contesto sia di prevenzione primaria sia di prevenzione secondaria. Inoltre questi studi in modo univoco non confermano un'azione significativa da parte dei PUFA n-3 nel prevenire nuovi eventi coronarici acuti, sminuendo pertanto il possibile ruolo antiaterogeno dei PUFA n-3.

Effetto antiaritmico dei PUFA n-3 nella cardiopatia ischemica: evidenze sperimentali

È interessante analizzare le evidenze sperimentali presenti in letteratura circa l'effetto antiaritmico dei PUFA n-3 e la loro capacità di influenzare eventuali fattori modulanti l'aritmogenesi.

Nel ratto sottoposto a una dieta ad alto contenuto di acidi grassi saturi o monoinsaturi, la legatura di un ramo coronarico si associava a un'elevata incidenza di fibrillazione ventricolare che si riduceva del 70 e del 100% rispettivamente quando la dieta veniva arricchita di oli vegetali e di olio di tonno.¹⁹

Particolarmente rilevante è lo studio condotto da Billman e coll.²⁰ Questo studio è stato condotto in un modello animale ampiamente validato nello studio delle tachiaritmie ventricolari maligne nel post-infarto.²¹ Otto cani, precedentemente sottoposti a un intervento chirurgico in anestesia generale durante il quale veniva prodotto un infarto miocardico anteriore mediante legatura coronarica, 3-4 settimane dopo l'infarto sono stati sottoposti a un test ergometrico submassimale su tappeto rotante sino al raggiungimento di una frequenza cardiaca di 210/min, con induzione di un periodo di ischemia mediante occlusione coronarica attraverso un occlusore idraulico lasciato in sede durante l'intervento chirurgico originario ed esteriorizzato sul dorso dell'animale; l'ischemia veniva protratta per un periodo massimo di due minuti, durante l'ultimo minuto di esercizio e nel corso del primo minuto di recupero. Questi animali hanno sviluppato tutti un arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare durante il test (animali suscettibili). Dopo una settimana, il test provocativo è stato ripetuto dopo infusione per via venosa in 50-60 min di una emulsione di olio di pesce per il 70% costituita da PUFA n-3, e, dopo un'ulteriore settimana, dopo infusione di salina (in 3 animali) o una soluzione lipidica non contenente PUFA n-3 (in 5 animali). I risultati hanno dimostrato un effetto protettivo molto evidente da parte dei PUFA n-3 che hanno evitato l'insorgenza della fibrillazione ventricolare in 7 degli 8 animali studiati (87%); al contrario l'aritmia si è ripresentata stabilmente dopo infusione di salina o di soluzione lipidica non contenente PUFA n-3 ($p < 0,005$). Inoltre, è interessante

notare che i PUFA n-3 hanno indotto anche un chiaro effetto bradicardizzante sia immediatamente prima ($163,6 \pm 17,0$ bpm vs $211,4 \pm 16,5$ bpm, $p < 0,05$) sia durante l'occlusione coronarica ($164,9 \pm 22,8$ bpm vs $227,4 \pm 16,1$ bpm, $p < 0,05$). Anche l'intervallo PR è aumentato significativamente dopo l'infusione di PUFA n-3 con induzione di un blocco atrioventricolare di secondo grado (2:1) in 4 degli 8 animali. Nella discussione di questo lavoro, gli autori ipotizzavano che l'effetto antiaritmico protettivo potesse essere almeno in parte spiegato da un'interferenza dei PUFA n-3 nei confronti del metabolismo del calcio, elemento questo in grado di giustificare anche il rallentamento della conduzione atrioventricolare osservato nel modello.

Più recentemente Billman e coll.²² hanno verificato nello stesso modello animale quale PUFA esplicasse il sopra descritto effetto protettivo. Pertanto 17 cani suscettibili alla fibrillazione ventricolare, dopo una settimana dal test di caratterizzazione, sono stati sottoposti a un nuovo test provocativo dopo il seguente trattamento per via venosa: EPA in 7 animali, DHA in 8 animali, acido linolenico in 8 animali. Infine, trascorsa un'altra settimana, un ulteriore test provocativo è stato ricontrollato dopo infusione di salina (in 10 animali) o di una soluzione lipidica non contenente PUFA (in 7 animali). I risultati osservati in questo studio erano in linea con l'esperienza precedente: la fibrillazione ventricolare si è ripresentata stabilmente nel test finale di controllo, al contrario il test è risultato negativo in 5 dei 7 cani (71%) trattati con EPA, in 6 degli 8 cani (75%) trattati con DHA o con acido linolenico. Al contrario di quanto osservato nello studio precedente non si è rilevata una significativa influenza dei PUFA n-3 nei confronti della frequenza cardiaca, intervallo PR e anche l'intervallo QT non è risultato significativamente modificato.

Nella discussione di questo studio Billman e coll.²² segnalano come i PUFA n-3 fossero stati somministrati in forma libera legati all'albumina e come essi possano così dissolversi nel giro di pochi secondi nei fosfolipidi di membrana, dove, senza essere legati in maniera covalente ad alcun suo costituente, possono così spiegare la loro azione antiaritmica. Quando introdotti con la dieta, al termine del loro processo di assorbimento, i PUFA n-3 legati all'albumina sono usualmente trasportati sino ai fosfolipidi di membrana delle cellule cardia-

che, cerebrali e di altri tessuti e preferenzialmente incorporati nei fosfolipidi di membrana e nei depositi di trigliceridi. Depositati in questa forma, essi non sono antiaritmici.²⁴ Tuttavia, durante l'ischemia, l'esercizio fisico o ogni situazione nella quale si verifica un significativo incremento dell'attività adrenergica, le fosfolipasi e le lipasi sono in grado di liberare rapidamente gli acidi grassi di deposito, in particolare i PUFA n-3, che, nella loro forma libera, sono in grado di dissolversi nei fosfolipidi di membrana prevenendo le aritmie letali. Pertanto, se i PUFA n-3 sono introdotti mediante la dieta regolarmente, essi sono in grado di accumularsi nei su indicati depositi in quantità tale da essere disponibili in caso di necessità.

I meccanismi dell'effetto antiaritmico degli acidi grassi poliinsaturi sono stati studiati in colture di cellule miocardiche neonatali di ratto²⁵ che sono state immerse in bagni contenenti una serie di sostanze chimiche note per produrre fibrillazione ventricolare nell'uomo: elevato calcio extracellulare, livelli tossici di uabaina, elevate concentrazioni di isoproterenolo, acilcarnitina. Ognuno di questi agenti induceva tachiaritmie. Se i PUFA venivano aggiunti al bagno delle colture cellulari prima dell'introduzione dell'agente tossico, questi prevenivano lo sviluppo dell'aritmia attesa. Se l'aritmia veniva prima indotta dalla tossina e i PUFA venivano poi successivamente aggiunti al preparato in presenza della tossina stessa, l'aritmia veniva terminata e le cellule riprendevano a battere regolarmente. Inoltre, sempre in presenza della tossina, i PUFA venivano estratti dalle cellule usando albumina sierica delipidata, l'aritmia recidivava rapidamente. Questi dati indicano che era il dissolvimento dei PUFA nella membrana fosfolipidica a prevenire l'aritmia.²⁶

È verosimile che in vivo l'azione antiaritmica dei PUFA sia dovuta ai loro effetti elettrofisiologici sui miociti cardiaci. Essi aumentano del 50% circa la soglia necessaria per indurre un potenziale d'azione. Inoltre, il periodo refrattario relativo è aumentato ≥ 3 volte. Questi due effetti operano direttamente su ogni miocita cardiaco e possono rendere conto dell'aumentata stabilità elettrica del cuore alle aritmie letali. Questi effetti sono attribuibili alla capacità dei PUFA di modulare la conduttanza dei canali ionici nella membrana plasmatica delle cellule cardiache, in particolare alla capacità di inibire la corrente al sodio voltaggio-dipendente (I_{Na}),²⁷ prolungando

così in modo significativo la fase di inattività del canale del Na^+ , con uno spostamento dell'inattivazione allo "steady-state" verso potenziali più negativi. Questo meccanismo d'azione potrebbe essere il più importante nella prevenzione delle aritmie ventricolari ischemia-indotte.²² Infatti, le zone ischemiche sarebbero particolarmente a rischio in quanto parzialmente depolarizzate; i potenziali di membrana di queste cellule già a riposo sarebbero più vicini alla soglia di apertura della corrente del sodio (I_{Na}), in modo tale che potrebbe essere sufficiente soltanto un'ulteriore lieve depolarizzazione per innescare l'aritmia.²² Un altro possibile meccanismo attraverso il quale i PUFA n-3 potrebbero esplicare la propria azione antiaritmica è quello già in precedenza ipotizzato di soppressione della corrente tipo-L Ca^{++} , che potrebbe prevenire le eccessive fluttuazioni del Ca^{++} nel citosol responsabili di molte aritmie "triggerate" iniziate da depolarizzazione tardiva.^{28,29}

Effetto dei PUFA n-3 su fattori modulanti l'aritmogenesi e indicatori di rischio aritmico: evidenze dalla letteratura

È possibile esaminare anche i risultati di alcuni studi che hanno valutato l'effetto dei PUFA n-3 su alcuni fattori modulanti l'aritmogenesi, quali l'equilibrio autonomo cardiaco, e indicatori di instabilità elettrica ventricolare quali l'attività ectopica ventricolare all'Holter.

Christensen e coll.³⁰ hanno valutato l'effetto dei PUFA n-3 sulla variabilità del ciclo RR in 55 pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico nel periodo 1991-1993, tutti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$. Sono stati esclusi dalla studio i pazienti che presentavano età >75 anni, i portatori di pacemaker o tachiaritmie permanenti e quelli affetti da gravi patologie non cardiovascolari. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere PUFA n-3 in capsule o placebo (olio d'oliva) per un periodo di 12 settimane e un ECG dinamico di 24 ore è stato registrato all'inizio e al termine dello studio. I pazienti allocati nei gruppi a confronto sono risultati non significativamente diversi in quanto a età, sesso, frazione di eiezione, tipologia di infarto, abitudine al fumo, presenza di ipertensione arteriosa,

profilo lipidico e concomitante terapia cardiovascolare. L'analisi statistica ha dimostrato che la deviazione standard degli intervalli RR (SDNN) è aumentata significativamente nel gruppo trattato con PUFA n-3, sia rispetto al valore basale sia a quanto evidente nel gruppo placebo. In un'altra analisi condotta dagli stessi autori e pubblicata nel 1997³¹ è stata analizzata la relazione esistente tra consumo di pesce, contenuto piastrinico di PUFA n-3 a lunga catena e variabilità del ciclo RR nello stesso gruppo di pazienti prima della randomizzazione al successivo trattamento (capsule di PUFA n-3 o placebo). Gli autori hanno rilevato una significativa relazione tra contenuto piastrinico di PUFA n-3 e consumo di pesce, con evidenza di concentrazioni di EPA e DHA significativamente più elevate nei soggetti che consumavano pesce con una frequenza almeno bisettimanale. Inoltre, la SDNN era significativamente più elevata nei soggetti che presentavano un contenuto piastrinico di DHA più elevato (i 13 soggetti con DHA rientrante nell'ultimo quartile [$>3,14\%$] presentavano una SDNN di 140 ± 33 vs SDNN di 98 ± 32 e 116 ± 48 nei soggetti appartenenti ai quartili inferiori).

Infine, Sellmayer e coll. hanno valutato nel 1995 la relazione esistente tra attività ectopica ventricolare e olio di pesce ricco in DHA e EPA.³² Nello studio sono stati inclusi 79 pazienti con una storia di frequente attività ectopica ventricolare all'Holter di 24 ore, criterio di inclusione era la presenza di >2000 battiti ectopici ventricolari (BEV) per ora in assenza di episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (>3 BEV) e frazione di eiezione del ventricolo sinistro $<40\%$ all'ecocardiografia; anche la necessità clinica di farmaci antiaritmici (ad esclusione di β -bloccanti e calcio-antagonisti) costituiva criterio di esclusione dall'arruolamento. Dei pazienti arruolati, 40 sono stati randomizzati al trattamento attivo e 39 al placebo, il protocollo è stato completato da 68 soggetti. I due gruppi sono risultati sovrapponibili per quanto concerne le principali variabili cliniche e strumentali, EPA e DHA sono aumentate significativamente nel gruppo trattato. All'ingresso nello studio la frequenza di BEV non era significativamente diversa tra il gruppo trattato e quello di controllo (6937 ± 5192 vs 6306 ± 3363 BEV/ora, $p = 0,91$). Dopo 16 settimane di trattamento, la frequenza di BEV si è ridotta del 48% nel gruppo trattato e del 25% nel gruppo di controllo ($p = 0,052$). La percentuale di soggetti con

una riduzione del numero di BEV $>70\%$ è risultata significativamente più elevata nel gruppo trattato con PUFA n-3 rispetto al gruppo di controllo (44% vs 15%, $p < 0,01$).

Conclusioni

Esistono in letteratura solide evidenze testimonianti un effetto protettivo dei PUFA n-3 nei confronti della mortalità per ogni causa, delle mortalità cardiovascolari e cardiaca improvvisa in particolare. Questa evidenza è desumibile da studi clinici ed epidemiologici di consistenti dimensioni, in ambito di prevenzione primaria e secondaria nei pazienti con recente infarto miocardico. Questo effetto protettivo, sebbene non del tutto chiarito, sembrerebbe mediato più da un'azione antiaritmica e di stabilizzazione elettrica che da una chiara azione antiaterogena. A questo proposito sono riscontrabili molteplici evidenze sperimentali circa un effetto di stabilizzazione elettrica del miocardio, verosimilmente attraverso una soppressione delle correnti del calcio e del sodio.

È ragionevole ritenere che la somministrazione di PUFA n-3 debba ormai essere inclusa a pieno titolo nell'intervento farmacologico di prevenzione secondaria del paziente infartuato e probabilmente anche dei soggetti ancora privi di manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica ma ad elevato rischio cardiovascolare. Sono auspicabili ulteriori studi clinici al fine di definire l'effetto dei PUFA n-3 sulla sopravvivenza in pazienti cardiopatici a maggior rischio, in particolare in coloro che presentano un rischio aritmico elevato.

Bibliografia

1. Pedretti RFE: La stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico acuto. *Ital Heart J Suppl* 2000;1(9):1123-1137.
2. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-159.
3. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.
4. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. for Grupo de Estudio

Acidi grassi poliinsaturi ω -3: un nuovo intervento farmacologico nella prevenzione della MI

- de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA): Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-498.
5. Singh SN, Fletcher RD, Gross Fisher S, et al.: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
 6. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al.: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-674.
 7. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: Randomized trial outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-682.
 8. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al.: Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
 9. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. for the PRECISE Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE trial. *Circulation* 1996;94:2793-2799.
 10. CIBIS II Investigators and Committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 11. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al.: Effects of controlled-released metoprolol on total mortality, hospitalization, and well-being in patients with heart failure. The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295-1302.
 12. Domansky MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al.: Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition on Sudden Cardiac Death in Patients Following Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604.
 13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
 14. GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
 15. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-761.
 16. Bang HO, Dyerberg J: Personal reflections on the incidence of ischaemic heart disease in Oslo during the Second World War. *Acta Med Scand* 1981;210:245-248.
 17. Siscovick DS, Raaghunathan TE, King I, et al.: Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363-1367.
 18. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.: Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-28.
 19. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS: Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63:1411-1417.
 20. Billman GE, Hallaq H, Leaf A: Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by ω -3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4427-4430.
 21. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL: Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation due to acute myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction: an experimental model for sudden cardiac death. *Circulation* 1984;69:790-800.
 22. Billman GE, Kang JX, Leaf A: Prevention of sudden cardiac death by dietary pure ω -3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999;99:2452-2457.
 23. Kang JX, Leaf A: Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9886-9890.
 24. Weyland KH, Kang JX, Leaf A: Polyunsaturated fatty acids exert antiarrhythmic actions as free fatty acids rather than in phospholipids. *Lipids* 1996;31:977-982.
 25. Thandroyen FT, Morris AC, Hagler HK, et al.: Intracellular calcium transients and arrhythmias in isolated heart cells. *Circ Res* 1991;56:231-241.
 26. Leaf A, Kang JX: Prevention of sudden cardiac death by n-3 fatty acids: a review of the evidence. *J Intern Med* 1996;240:5-12.
 27. Kang JX, Xiao Y-F, Leaf A: Free, long-chain, polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3997-4001.
 28. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, et al.: Suppression of voltage-gated L-type Ca^{2+} currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4182-4187.
 29. Thandroyen FT, Morris AC, Hagler HK, et al.: Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells. *Circulation* 1991;69:810-819.
 30. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al.: Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind controlled trial. *Br Med J* 1996;312:677-678.
 31. Christensen JH, Korup E, Aarøe 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.
 32. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, et al.: Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995;76:974-977.

Indirizzo per la corrispondenza

Roberto F.E. Pedretti
Divisione di Cardiologia
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Istituto Scientifico di Tradate
Via Roncaccio, 16
21049 Tradate (VA)
Tel 0331/829.111
Fax 0331/829.303
e-mail: rpedretti@fsm.it