- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.128.112 Sat, 12 Oct 2024, 04:11:20

La terapia delle aritmie dopo infarto miocardico: il ruolo degli omega-3. Argomenti contro

Maurizio Lunati

Struttura Complessa di Elettrofisiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 55S-58S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Lunati

Struttura Complessa di Elettrofisiologia Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis" Ospedale Niguarda Ca' Granda Piazza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano

Introduzione

Negli ultimi 10 anni nuovi e importanti risultati concernenti i benefici degli acidi grassi omega-3 (acido eicosapentaenoico-EPA; acido docosaesaenoico-DHA) derivati da animali marini (omega-3) nella prevenzione della morte improvvisa (MI) da malattia coronarica (CHD)[1-5] sono stati raccolti nel paziente con malattia conclamata e nel soggetto sano, sia da studi epidemiologici e osservazionali sia da alcuni studi randomizzati e controllati.

Cercheremo di analizzare in questa breve rassegna, definita ovviamente "contro" più per motivi giornalistici e amor di polemica che per reale evidenza, quelli che a nostro parere sono i problemi interpretativi aperti, le ragionevoli raccomandazioni che oggi si possono proporre circa la supplementazione con omega-3 nel post-infarto e le proposte per l'acquisizione di nuovi dati di evidenza clinica e di fisiopatologia.

Evidenze attuali

Dagli studi epidemiologici[6-9] emergono evidenze circa la correlazione tra consumo di pesce e riduzione del rischio di mortalità totale anche se non univoche. In particolare non è stata rilevata una relazione tra consumo di pesce e mortalità da CHD (comprendente la MI) nell'Health Professionals Follow-Up Study, nel Seven Countries Study e nell'EURAMIC[10-12]. A spiegazione del contrasto vi possono essere vari motivi: la definizione della MI, l'effetto confondente di vari parametri, forse l'inquinamento ambientale da mercurio presente in alcune specie marine[13].

Prove più consistenti sulla riduzione dell'incidenza di MI provengono da uno studio caso-controllo su una popolazione ristretta[14], riduzione del rischio di arresto cardiaco del 50%, e da due pubblicazioni dell'US Physicians' Health Study[15,16] concernenti uno studio prospettico di coorte, riduzione del rischio relativo di MI del 48%, e uno studio caso-controllo, evidente relazione inversa tra livelli ematici di omega-3 e rischio di MI.

Per quanto concerne i trial randomizzati e controllati (RCT) i risultati noti concernono quattro studi, di cui ricordiamo sommariamente i risultati principali.

Nel primo studio, il DART (2033 pazienti)[17], veniva rilevata una riduzione di mortalità totale del 29% in pazienti con episodio recente di infarto miocardico acuto (IMA) e invitati a incrementare il loro consumo di pesce; la riduzione di mortalità per CHD veniva attribuita alla riduzione di morte per aritmia non essendosi verificata una riduzione del numero di nuovi infarti.

Nell'Indian Experiment of Infarct Survival (406 pazienti)[18] le morti per eventi cardiaci e aritmie erano ridotti sia dall'olio di pesce sia dall'olio di senape (contenente acido alfa-linolenico, acido grasso omega-3 di origine vegetale), nel Lyon Diet Heart Study (605 pazienti)[19] una dieta di tipo mediterraneo riduceva in modo rilevante la mortalità (tra cui la MI) e la morbilità totale.

I risultati più consistenti provengono dal GISSI-Prevenzione[20,21] che ha arruolato 11 324 pazienti sopravvissuti ad IMA recente, trattati secondo gli standard moderni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.128.112 Sat, 12 Oct 2024, 04:11:20

del post-infarto (terapie e stile di vita) randomizzati a 4 gruppi (supplementazione dietetica con omega-3, supplementazione con vitamina E, supplementazione con entrambi, nessuna supplementazione), seguiti con un follow-up medio di 3.5 anni. Il trattamento con omega-3 determinava una riduzione significativa (10 o 15% secondo l'analisi) dell'endpoint primario composito (morte per qualsiasi causa + IMA non fatale + ictus non fatale; morte cardiovascolare + IMA non fatale + ictus non fatale); la diminuzione della mortalità è risultata dipendente per il 20% dalla riduzione delle morti totali, per il 30% dalla riduzione delle morti per cause cardiovascolari, per il 45% dalla riduzione della MI (non endpoint primario). Nel successivo studio di follow-up[22,23] si è evidenziato come le curve di sopravvivenza divergessero precocemente dopo la randomizzazione, la mortalità totale era più bassa dopo 3 mesi di trattamento, il rischio di MI si riduceva dopo il quarto mese.

I consistenti meriti dello studio GISSI-Prevenzione e delle successive reanalisi sono stati giustamente e correttamente rimarcati e possono essere così riassunti:

• lo studio è opera del gruppo GISSI, cardiologi ospedalieri italiani, di cui sono notori i risultati acquisiti e l'indipendenza da mercato e industria farmaceutica;

• nello studio è stata valutata l'efficacia clinica degli omega-3, preparazioni molto concentrate di EPA e DHA, che sono stati assunti come integratori dietetici complementari all'abituale dieta mediterranea comprendente normalmente elevate quantità di pesce; non vi sono quindi i possibili fattori confondenti delle diete e/o trattamenti vari previsti negli altri RCT;

• il GISSI-Prevenzione è superiore agli altri studi in termini di numerosità del campione, osservazione nel tempo, risultati e loro analisi;

• l'effetto protettivo sulla morte post-infarto si dimostra additivo e sinergico alle altre terapie basate sull'evidenza, aspirina, betabloccanti, ACE-inibitori, statine, quindi con tutta probabilità legato ad un diverso meccanismo protettivo;

• il rischio di effetti collaterali conseguenti all'assunzione di omega-3 è compreso tra molto basso e basso (il 3.8% dei pazienti nel GISSI-Prevenzione ha interrotto il trattamento per disturbi gastrointestinali e/o nausea).

Analizziamo quindi, come da compito assegnato, i limiti o le criticità dello studio, altrettanto conosciuti anche se meno pubblicizzati.

Vi sono anzitutto alcuni problemi metodologici intrinseci, alcuni di minor peso altri più consistenti. Manca nello studio un gruppo di controllo con placebo ed è stata molto elevata (> 25%) la percentuale dei drop out. Ma è soprattutto importante l'obiezione che il risultato emerso è comparso a un'analisi *post-hoc*, la MI non costituiva un endpoint primario dello studio. Il protocollo dello studio, del 1993, parlava infatti di "studio di intervento preventivo sulle componenti aterosclerotica e trombotica del rischio post-infarto", né può essere trascurato il fatto che nello stesso studio erano riposte grandi speranze, basate su numerosi e solidi dati sperimentali ed epidemiologici sull'effetto protettivo della vitamina E sostanza a nota azione antiossidante ma di cui non è emersa alcuna efficacia. Come bene sappiamo la presenza di rapporti statistici tra due o più variabili deve essere utilizzata non per dimostrare un fenomeno, ma per formulare utili ipotesi per successive ricerche prospettiche.

Altrettanto importante è il dato che lo studio ha analizzato una popolazione di sopravvissuti ad IMA a noto "basso rischio" (mortalità ad 1 anno 2.6%), le cui caratteristiche clinico-strumentali erano le seguenti:

- età media 59 ± 10.6 anni;
- frazione di eiezione-FE media 52.6 ± 10.6%;
- pazienti di età < 70 anni, 83.2%;
- pazienti con FE > 40%, 86.3%.

I risultati ottenuti possono essere riferibili e trasferibili solo in popolazioni di infartuati aventi le caratteristiche di cui sopra.

La prevenzione della morte improvvisa nel post-infarto

Una serie consistente di trial clinici ha dimostrato in modo convincente che alcune strategie di ordine non farmacologico antischemico (la terapia trombolitica, la rivascolarizzazione) e farmacologico (aspirina, ACE-inibitori, statine, betabloccanti) influenzano in modo molto importante l'outcome del post-infarto, riducendo la mortalità totale e la MI[24]. Tre studi randomizzati hanno dimostrato che l'impiego profilattico del defibrillatore automatico (ICD), cosiddetta prevenzione primaria della MI, in popolazioni di pazienti con esiti di IMA caratterizzate da condizioni molto specifiche (FE < 35% + tachicardia ventricolare-TV non sostenuta asintomatica + TV sostenuta inducibile a studio elettrofisiologico e non sopprimibile nel MADIT I; FE < 40% + TV non sostenuta + TV sostenuta inducibile con impossibile controllo farmacologico nel MUSTT; FE < 30% nel MADIT II)[25-27] determina una significativa riduzione della mortalità totale (54% a 27 mesi per il MADIT I, 55% a 39 mesi per il MUSTT, 31% a 20 mesi per il MADIT II), in massima parte attribuibile alla diminuzione della morte aritmica (75% per il MADIT I, 73% per il MUSTT, 61% per il MADIT II).

Sulla base di questi dati una Task Force della European Society of Cardiology[28,29] ha elaborato un pregevole documento che propone e riassume le raccomandazioni per la prevenzione della MI basate sull'evidenza e sull'opinione di esperti. Per quanto concerne nello specifico la prevenzione primaria del post-infarto sono considerate misure di classe I, cioè procedura utile ed efficace, con livello di evidenza A (dati derivati da RCT multipli o da metanalisi) i betabloccanti, con livello di evidenza B (dati derivati da un singolo RCT o da studi non randomizzati) gli ACE-inibitori, con livello di evidenza A (dati derivati da RCT multipli o da metanalisi)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.128.112 Sat, 12 Oct 2024, 04:11:20

le statine. Per il post-infarto con insufficienza cardiaca sono considerate di classe I con livello di evidenza A i betabloccanti, di classe I con livello di evidenza A gli ACE-inibitori, di classe I con livello di evidenza B gli antialdosteronici. Per il post-infarto con FE ≤ 40% + TV non sostenuta + TV sostenuta inducibile è considerato di classe I con livello di evidenza A l'ICD.

Ricordiamo inoltre altri dati altrettanto importanti da conoscere. Il primo, sulla base della riduzione del rischio assoluto il numero di pazienti da trattare per 1 anno per salvare una vita è estremamente diverso variando per gli ICD da 3 (MUSTT) a 11 (MADIT II), per i farmaci da 164 (4S), a 209 (LIPID) a 172 per gli omega-3 (GISSI-Prevenzione). Il secondo, la differenza nelle popolazioni reclutate è chiaramente riflessa dalle differenze di mortalità: 32% a 2 anni nel MADIT I, 28% a 2 anni nel MUSTT, 2.6% ad 1 anno nel GISSI-Prevenzione.

Il terzo, il costo incrementale per anno di vita salvato con ICD (MADIT I) è di 22.800 $, il costo incrementale per anno di vita salvato con gli omega-3 è di 24.600 €[30].

Come si evince anche da un'analisi non sofisticata l'utilizzo di diverse strategie dovrebbe tenere conto di queste variabili: nei pazienti con esiti di infarto comportanti disfunzione contrattile severa e/o presenza di aritmie ventricolari (incidenza/anno della MI elevata ma basso numero totale di eventi/anno) l'utilizzo dell'ICD potrebbe essere la soluzione migliore nella verifica costo/efficacia, nei pazienti con esiti di infarto senza consistente compromissione contrattile (caratterizzata da incidenza/anno della MI molto minore ma rilevanza elevata di numero totale di eventi/anno) l'utilizzo degli omega-3 potrebbe essere la soluzione migliore.

Meccanismi antiaritmici ipotizzati degli omega-3

I meccanismi responsabili degli effetti esercitati dagli omega-3 nella riduzione del rischio di MI non sono ancora conosciuti chiaramente[1,2,4,5]. L'ipotesi più recente e attraente, ma della quale mancano certezze assolute, è quella di una riduzione della suscettibilità miocardica alle aritmie ventricolari. Gli omega-3 eserciterebbero un effetto stabilizzante sul miocardio esplicato attraverso la prevenzione dell'accumulo di calcio e l'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. L'evidenza deriva da osservazioni cliniche e sperimentali: aumento della variabilità della frequenza cardiaca in sopravvissuti ad IMA e trattati, riduzione della frequenza cardiaca a riposo, dimostrazione di effetti antiaritmici su animali e su colture cellulari.

Dai dati disponibili emerge chiaro il concetto che gli omega-3 non possono e non dovrebbero essere assimilati ai farmaci antiaritmici tradizionali: l'azione esercitata è probabilmente quella di una stabilizzazione elettrica della membrana miocardica in grado di ridurne la suscettibilità alle aritmie ventricolari maligne (TV rapida, fibrillazione ventricolare), tipiche della cardiopatia ischemica acuta, e quindi ridurre il rischio di MI.

Conclusioni

Una serie di prove emerse da studi prospettici di prevenzione secondaria del post-infarto suggerisce che la supplementazione con omega-3 (1 g/die) è in grado di ridurre significativamente il successivo rischio di mortalità totale e improvvisa (modificazione del classico modello aterotrombotico da "cholesterol-diet hypothesis" a "diet-heart hypothesis")[5]. La ragionevolezza di questa considerazione è tale che le linee guida dietetiche dell'American Heart Association[3] consigliano: consumo di pesce preferibilmente grasso di varie specie almeno 2 volte alla settimana nei soggetti senza CHD documentata, consumo di 1 g/die di EPA + DHA da pesci grassi o da supplementazione con omega-3 nei pazienti con CHD documentata.

Altrettanto ragionevole nella sostanza ci pare la raccomandazione espressa dalla già citata linea guida della Task Force Europea[28,29] che pone gli omega-3 nella prevenzione della MI del post-infarto in classe IIa con livello di evidenza B ("condizione nella quale esiste divergenza di opinioni tra gli esperti circa l'efficacia-utilità di una terapia anche se il peso dell'evidenza appare a favore").

La nostra posizione è sostanzialmente sovrapponibile come riflesso dal nostro manuale di terapia cardiovascolare[31] nel quale viene affermato che: "i risultati dello studio GISSI-Prevenzione forniscono a nostro avviso un'evidenza solida ed affidabile sulla quale basare l'impiego degli acidi grassi polinsaturi omega-3 nella pratica clinica quotidiana della prevenzione secondaria dopo IMA".

Proprio per le riserve cui si faceva riferimento nei precedenti paragrafi e per una validazione non ulteriormente discutibile è necessario attendere gli esiti di altri RCT in altre situazioni cliniche, già in corso su portatori di ICD e in pazienti con scompenso congestizio di qualsiasi eziologia (GISSI-HF). A ulteriore conferma della necessità di estrema cautela della diffusione degli omega-3 in modo generalizzato, ci sembra utile segnalare il risultato di un trial multicentrico randomizzato presentato ad una "late breaking session" del recentissimo congresso dell'American Heart Association (Orlando, Florida, 9-12 novembre 2003). Merritt Raitt, dell'Università di Portland, Oregon, Stati Uniti, ha riferito i risultati di uno studio condotto su 200 pazienti portatori di ICD per aritmie ventricolari maligne, randomizzati a ricevere 1.8 g/die di omega-3 o placebo. L'endpoint primario, primo episodio di TV o fibrillazione ventricolare dopo randomizzazione, è stato simile nei due gruppi; vi è stato un trend verso un rischio aumentato di aritmie ventricolari nei pazienti randomizzati a omega-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.128.112 Sat, 12 Oct 2024, 04:11:20

3; l'incidenza annua di aritmie è stata superiore nel gruppo trattato con omega-3 durante tutto il follow-up (2 anni)[32].

Infine sono da ritenere necessarie ulteriori ricerche di fisiopatologia volte a chiarire come gli omega-3 influenzino il rischio di MI.

Bibliografia

1. O'Keefe JH, Harris WS. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age. Mayo Clin Proc 2000; 75: 607-14.
2. De Caterina R, Madonna R. Effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3. Una rassegna. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 297-308.
3. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002; 106: 2747-57.
4. Leaf A, Xang JX, Xiao YF, et al. Clinical presentation of sudden cardiac death by n-3 polynsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. Circulation 2003; 107: 2646-52.
5. Siscovick DS, Lemaitre RN, Mozaffarian D. The fish story. A diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability and sudden death. Circulation 2003; 107: 2632-4.
6. Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ, et al. Fish consumption and the 30 year risk of fatal myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1046-53.
7. Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. Prev Med 1999; 28: 520-9.
8. Mizushima S, Moriguchi EH, Ishikawa P, et al. Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil. J Cardiovasc Risk 1997; 4: 191-9.
9. Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. Int J Epidemiol 1995; 24: 340-5.
10. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. N Engl Med 1995; 332: 977-82.
11. Kromhout D, Bloemberg BP, Feskens EJ, Hertog MG, Menotti A, Blackburn H. Alcohol, fish, fibre and antioxidant vitamins intake do not explain population differences in coronary heart disease mortality. Int J Epidemiol 1996; 25: 753-9.
12. Guallar E, Aro A, Jimenez FJ, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1111-8.
13. Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 585-90.
14. Siscovick DS, Raghunathan 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: 1363-7.
15. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. JAMA 1998; 279: 23-8.
16. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002; 346: 1113-8.
17. Burr 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 1989; 2: 757-61.
18. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. 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-4. Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11: 485-91.
19. 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; 99: 779-85.
20. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
21. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Lipids 2001; 36 (Suppl): S119-S126.
22. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al, for the GISSI-Prevenzione. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. Circulation 2002; 105: 1897-903.
23. Leaf A. On the reanalysis of GISSI-Prevenzione. Circulation 2002; 105: 1874-5.
24. Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen P, et al. Prediction of sudden cardiac death. Circulation 2003; 108: 110-5.
25. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at risk for ventricular arrhythmias. Multicenter Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-40.
26. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
27. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Defibrillator Implantation Trial II Investigators. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
28. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.
29. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force sulla Morte Cardiaca Improvvisa, Società Europea di Cardiologia. Riassunto delle raccomandazioni. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 1051-65.
30. Franzosi MG, Brunetti M, Marchioli R, et al. Cost-effectiveness analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione Trial. Pharmacoeconomics 2001; 19: 411-20.
31. Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Niguarda Ca' Granda. Manuale di Terapia Cardiovascolare. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002: 108.
32. AHA Late Breaking Session, Orlando, USA, 2003. http://www.incirculation.net/index.asp?did=1462&14&id=24225