

Anno XX, N. 4, marzo 2017

**Acidi grassi Omega-3  
nel post-infarto miocardico:  
effetti sul rimodellamento ventricolare**

**A cura di**

*Dr. Roberto F.E. Pedretti*

*Istituti Clinici Scientifici Maugeri*

*Dipartimento di Cardiologia Riabilitativa*

*I.R.C.C.S. Pavia*



**Therapy Perspectives**  
For Rational Drug Use & Disease Management

## Acidi grassi Omega-3 nel post-infarto miocardico: effetti sul rimodellamento ventricolare

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 214 5

### Redazione

Elena Bernacchi  
Massimo Chiesa  
Maddalena Castelli  
Sara Di Nunzio  
Claudio Oliveri

### Produzione

Mary Rusconi



Springer Healthcare

Communications

---

Via Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2017 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di marzo 2017 da Lazzati Industria Grafica Srl - Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione non peer-reviewed, fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse in questa pubblicazione sono riconducibili a quanto emerso nel meeting di Roma e alla letteratura citata e non riflettono necessariamente quelle dell'Azienda che ha contribuito alla diffusione del mezzo o quelle di Springer Healthcare Italia Srl.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it) nella sezione *Open Access Journals*.

Iniziativa resa possibile grazie al contributo di *IBSA Farmaceutici Italia s.r.l.*

## Effetto degli acidi grassi Omega-3 sul rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico acuto.

### Il trial clinico randomizzato OMEGA-REMODEL

#### Riassunto

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) Omega-3 (O-3FA) derivati dall'olio di pesce hanno dimostrato effetti cardiovascolari benefici, ma rimane ancora da determinare il loro ruolo nel modificare la struttura e le caratteristiche tissutali cardiache nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto (IMA) trattati con le terapie raccomandate dalle attuali linee guida.

#### Metodi

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con IMA sono stati randomizzati e trattati, con un rapporto 1:1, con O-3FA ad alte dosi (n=180) o con placebo (n=178) per 6 mesi.

La risonanza magnetica (RM) è stata utilizzata per valutare la struttura e le caratteristiche tissutali cardiache al basale e al termine del trattamento in studio.

La variazione del volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato (LVESVI) costituiva l'endpoint principale dello studio; le variazioni della fibrosi nel tessuto miocardico non necrotico, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e dell'estensione dell'area infartuale rappresentavano gli endpoint secondari.

#### Risultati

All'analisi *intention-to-treat* il trattamento con alte dosi di O-3FA rispetto al placebo ha ridotto significativamente il LVESVI (-5,8%, p=0,017) e la fibrosi nel miocardio non necrotico (-5,6%, p=0,026). L'entità della riduzione del LVESVI e della fibrosi nel miocardio non necrotico come pure l'entità dell'aumento della LVEF sono risultate significativamente correlate ai livelli di O-3FA incorporati nelle membrane eritrocitarie.

Infine, il trattamento con O-3FA ha ridotto significativamente i biomarker sierici di infiammazione sistemica e vascolare e di fibrosi miocardica.

Non sono stati osservati eventi avversi durante il trattamento con alte dosi di O-3FA.

#### Conclusioni

Il trattamento con O-3FA, somministrato in pazienti con IMA in aggiunta alle cure standard raccomandate dalle attuali linee guida, si associa a una riduzione del rimodellamento ventricolare sinistro, della fibrosi nel tessuto miocardico non necrotico e dei biomarker sierici di infiammazione.

## Introduzione

I benefici cardiovascolari degli acidi grassi polinsaturi Omega-3 (O-3FA) derivati dal pesce sono stati valutati nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) nell'ambito di diversi studi clinici su larga scala (Marchioli 2002, Rauch 2010). In particolare, lo studio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)-Prevenzione, in cui 11.324 pazienti sono stati trattati in modo randomizzato con 1 g/die di O-3FA o con placebo, ha dimostrato una riduzione del 20% della mortalità nel gruppo trattato con O-3FA (Marchioli 2002).

La risonanza magnetica per immagini (RMI) consente un'accurata valutazione quali- e quantitativa della struttura e della funzione del ventricolo sinistro (VS), dell'area infartuale e dell'espansione della matrice extracellulare nel tessuto miocardico non infartuato (Chan 2012).

Il trial clinico OMEGA-REMODEL (*Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction*) è uno studio multicentrico, prospettico, in doppio cieco e controllato con placebo, disegnato per valutare gli effetti sul rimodellamento del ventricolo sinistro (VS) della somministrazione di 4 g/die di O-3FA per 6 mesi, dopo un IMA e *on top* al trattamento ottimale standard.

## Metodi

Pazienti di età >21 anni, con diagnosi di IMA e in trattamento standard prescritto dal medico cardiologo curante, sono stati randomizzati e trattati in doppio cieco, con un rapporto 1:1, con 4 capsule da 1 g/die di O-3FA o con placebo per 6 mesi. Ogni capsula di O-3FA conteneva acido eicosapentaenoico (EPA, ≈ 465 mg) e acido docosaesaenoico (DHA, ≈ 375 mg) etil esteri.

## Endpoint dello studio

Il rimodellamento del VS dopo 6 mesi di trattamento, valutato mediante RMI come variazione del volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato per la superficie corporea (LVESVI, mL/m<sup>2</sup>), costituiva l'endpoint primario dello studio. La variazione della fibrosi nel tessuto miocardico non necrotico, misurata come frazione del volume extracellulare lontano dall'infarto acuto (ECV<sub>Remote</sub>), della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e dell'estensione dell'area infartuale rappresentavano gli endpoint secondari. La struttura, la funzione e le caratteristiche tissutali cardiache sono state valutate mediante risonanza magnetica 3 Tesla con mezzo di contrasto (gadolinio) al basale e al termine del trattamento in studio.

La composizione di acidi grassi negli eritrociti – già dimostrata essere correlata con i livelli miocardici di O-3FA e non modificata da una recente assunzione di questi composti con la dieta – è stata valutata mediante gascromatografia. L'Indice Omega-3 è stato calcolato come la somma di EPA e DHA ed espresso come percentuale degli acidi grassi totali eritrocitari.

Sono stati, infine, determinati i livelli sierici di biomarker di infiammazione (proteina C-reattiva, mieloperossidasi, fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine), di attivazione neurormonale (*N-terminal prohormone brain natriuretic peptide* o NT-proBN e cistatina C) e di fibrosi cardiaca (ST2 e galectina-3).

## Risultati

### Pazienti e caratteristiche cliniche basali

Su oltre 1.500 pazienti valutati, 358 sono stati arruolati e randomizzati. Le Tabelle 1-3 riportano le principali caratteristiche basali dei pazienti, suddivisi nei due gruppi di trattamento. Al momento dell'inclusione nello studio i pazienti avevano un'età

**Tabella 1.** Caratteristiche basali della popolazione *intention-to-treat*

	Acidi grassi Omega-3 (n=180)	Placebo (n=178)	Valore di p
Età, anni	60±10	58±10	0,22
Genere femminile, n (%)	32 (18)	38 (21)	0,39
Etnia caucasica, n (%)	143 (81)	146 (82)	0,68
Indice di massa corporea, kg/m <sup>2</sup>	29±5,4	29±5,6	0,92
Superficie corporea, m <sup>2</sup>	2,0±0,23	2,0±0,22	0,82
Frequenza cardiaca, bpm*	64 (60, 71)	66 (60, 71)	0,26
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	121±15	120±16	0,73
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	70±10	70±11	0,62
Centro di arruolamento, n (%)			0,57
Brigham and Women's	115 (64)	109 (61)	
Massachusetts General	38 (21)	33 (19)	
Beth Israel Deaconess	27 (15)	36 (20)	
<b>Evento indice</b>			
STEMI, n (%)	102 (57)	105 (59)	0,66
IM anteriore, n (%)	48 (27)	48 (27)	1,00
TIMI 3 flow, n (%)	145 (91)	156 (91)	0,99
Troponina-T (picco), µmol/L*	2,8 (0,9, 9,1)	3,4 (0,8, 10,4)	0,72
Creatin chinasi (picco), U/L*	786 (330, 1608)	693 (296, 1621)	0,74
Creatin chinasi MB (picco), U/L	61 (26, 152)	61 (21, 148)	0,97
Ematocrito, %*	39 (36, 42)	40 (36, 43)	0,10
<b>Anamnesi cardiovascolare</b>			
Angina, n (%)	44 (25)	36 (20)	0,30
Vasculopatia periferica, n (%)	7 (4)	13 (7)	0,17
Infarto miocardico, n (%)	22 (12)	14 (8)	0,16
Bypass aortocoronarico, n (%)	24 (13)	11 (6)	0,02
PCI, n (%)	24 (13)	23 (13)	0,91
Scadenza cardiaca, n (%)	4 (2)	6 (3)	0,52
Classe NYHA, n (%)			0,37
1	167 (94)	160 (90)	
2	10 (5,5)	17 (9,5)	
3	1 (0,5)	1 (0,5)	
Ipercolesterolemia, n (%)	134 (75)	120 (67)	0,10
Diabete mellito, n (%)	46 (26)	45 (25)	0,90
Iperensione, n (%)	118 (66)	112 (63)	0,51
Fumatore (attuale), n (%)	23 (13)	36 (20)	0,06

**Tabella 1. (Continua)**

	<b>Acidi grassi Omega-3 (n=180)</b>	<b>Placebo (n=178)</b>	<b>Valore di p</b>
<b>Trattamenti farmacologici</b>			
Doppia antiaggregazione, n (%) <sup>†</sup>	174 (98)	174 (98)	1,00
Beta-bloccanti, n (%)	163 (92)	164 (92)	0,85
Statine, n (%)	172 (97)	171 (96)	0,78
Calcioantagonisti, n (%)	16 (9)	10 (6)	0,22
ACE-inibitori o sartani, n (%)	134 (75)	127 (71)	0,40
Antagonisti dell'aldosterone, n (%)	0 (0)	1 (1)	0,91
Insulina, n (%)	18 (10)	15 (8)	0,57
Nitrati, n (%)	25 (14)	19 (11)	0,33
Diuretici, n (%)	25 (14)	18 (10)	0,33

Le variabili continue sono espresse come medie  $\pm$  deviazione standard (DS) se distribuite normalmente oppure come mediane (25° e 75° percentile). IM: infarto miocardico; NYHA: *New York Heart Association*; PCI: intervento coronarico percutaneo; STEMI: infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

\*Trasformazione logaritmica prima di effettuare i test *t* di Student. <sup>†</sup>Doppia antiaggregazione piastrinica: acido acetilsalicilico + clopidogrel o prasugrel.

**Tabella 2. Caratteristiche basali dei parametri RMI nella popolazione *intention-to-treat***

	<b>Acidi grassi Omega-3 (n=180)</b>	<b>Placebo (n=178)</b>	<b>Valore di p</b>
LVESVI, mL/m <sup>2</sup> *	37 (30, 45)	35 (27, 82)	0,29
ECV <sub>Remote</sub> , % <sup>†</sup>	34,3 $\pm$ 5,6	33,3 $\pm$ 4,9	0,11
Area infartuata, grammi, utilizzando 2DS*	13 (6, 23)	13 (6, 24)	0,43
Area infartuata, grammi, utilizzando FWHM*	13 (6, 22)	12 (5, 23)	0,45
LVEF, %	54 $\pm$ 9	54 $\pm$ 10	0,48
LVEDVI, mL/m <sup>2</sup>	84 $\pm$ 20	82 $\pm$ 21	0,45
RVEF, %	53 $\pm$ 6	53 $\pm$ 8	0,85
RVESVI, mL/m <sup>2</sup>	33 $\pm$ 9	34 $\pm$ 11	0,48
RVEDVI, mL/m <sup>2</sup>	71 $\pm$ 17	72 $\pm$ 19	0,41
% Area infartuale, % massa VS, con 2DS*	11 (6, 21)	12 (5, 21)	0,62
% Area infartuale, % massa VS, con FWHM*	12 (6, 19)	11 (5, 20)	0,65
Indice di massa VS, g/m <sup>2</sup>	60 $\pm$ 14	59 $\pm$ 15	0,34
Massa/volume VS, g/mL	0,74 $\pm$ 0,18	0,74 $\pm$ 0,20	0,95

Le variabili continue sono espresse come medie  $\pm$  DS se distribuite normalmente oppure come mediane (25° e 75° percentile). DS: deviazione standard; FWHM: *full-width half-maximum*; LVEDVI: volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato per la superficie corporea; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro; LVESVI: volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato per la superficie corporea; RMI: risonanza magnetica per immagini; RVEDVI: volume telediastolico ventricolare destro indicizzato per la superficie corporea; RVEF: frazione di eiezione del ventricolo destro; RVESVI: volume telesistolico ventricolare destro indicizzato per la superficie corporea; VS: ventricolo sinistro. \*Trasformazione logaritmica prima di effettuare i test *t* di Student.

<sup>†</sup>ECV<sub>Remote</sub>: frazione del volume extracellulare lontano dall'infarto acuto, come stima della fibrosi nel miocardio non infartuato.

**Tabella 3.** Livelli basali degli acidi grassi Omega-3 e dei biomarker nella popolazione *intention-to-treat*

	Acidi grassi Omega-3 (n=180)	Placebo (n=178)	Valore di p
<b>Acidi grassi (% del totale eritrocitario)</b>			
Indice Omega-3	5,5±1,8	5,7±1,7	0,45
DHA (C22:6n3)	4,7±1,3	4,9±1,4	0,29
EPA (C20:5n3)	0,63 (0,47, 0,90)	0,64 (0,51, 0,89)	0,67
DPA (C22:5n3)	2,94±0,48	2,94±0,42	0,49
α-Linolenico (C18:3n3)	0,12±0,04	0,12±0,04	0,71
Arachidonico (C20:4n6)	17,1±1,7	17,2±1,5	0,69
Linoleico (C18:2n6)	9,5±1,5	9,4±1,5	0,30
Oleico (C18:1)	13,9±1,1	13,9±1,1	0,90
<b>Biomarker infiammatori</b>			
Fibrinogeno, g/L	405 (341, 522)	407 (340, 499)	0,83
PCR ad alta sensibilità, mg/L*	2,6 (1,3, 8,5)	2,4 (1,0, 6,9)	0,22
Mieloperossidasi, ng/mL*	341 (265, 404)	324 (264, 386)	0,39
Lp-PLA2	171 (140, 200)	164 (135, 194)	0,25
<b>Biomarker di attivazione neurormonale</b>			
NT-proBNP, ng/L*	526 (244, 1086)	460 (224, 881)	0,27
Cistatina C, mg/dL*	1,0 (0,9, 1,2)	1,0 (0,9, 1,2)	0,52
GFR, mL/min per 1,73 m <sup>2</sup> *	82 (61, 101)	84 (66, 102)	0,54
<b>Biomarker di fibrosi cardiaca</b>			
ST2, ng/mL*	35 (27, 43)	36 (29, 43)	0,23
Galectina-3, ng/mL*	16 (12, 19)	15 (13, 18)	0,78
<b>Livelli lipidici</b>			
Colesterolo totale, mg/dL	129 (107, 148)	127 (109, 151)	0,94
LDL-C, mg/dL	69 (54, 86)	66 (54, 84)	0,46
HDL-C, mg/dL	42 (36, 49)	42 (36, 50)	0,94
Trigliceridi, mg/dL*	120 (84, 161)	121 (92, 183)	0,26

Le variabili continue sono espresse come medie ± deviazione standard (DS) se distribuite normalmente oppure come mediane (25° e 75° percentile). DPA: acido docosapentaenoico; DHA: acido docosaesaenoico; EPA: acido eicosapentaenoico; GFR: tasso di filtrazione glomerulare; HDL-C: colesterolo HDL; LDL-C: colesterolo LDL; PCR: proteina C-reattiva; Lp-PLA2: fosfolipasi 2 associata alle lipoproteine; NT-proBNP: *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*; ST2: recettore dell'interleuchina-1. \*Trasformazione logaritmica prima di effettuare i test *t* di Student.

media di 60 anni, erano prevalentemente di sesso maschile, nel 91% dei casi presentavano un flusso TIMI 3 nell'arteria correlata all'infarto ed erano in

trattamento con antiaggreganti piastrinici, ACE-inibitori o sartani, calcioantagonisti, beta-bloccanti, nitrati, statine, antagonisti dell'aldosterone, diure-

tici e insulina, come raccomandato dalle più recenti linee guida internazionali.

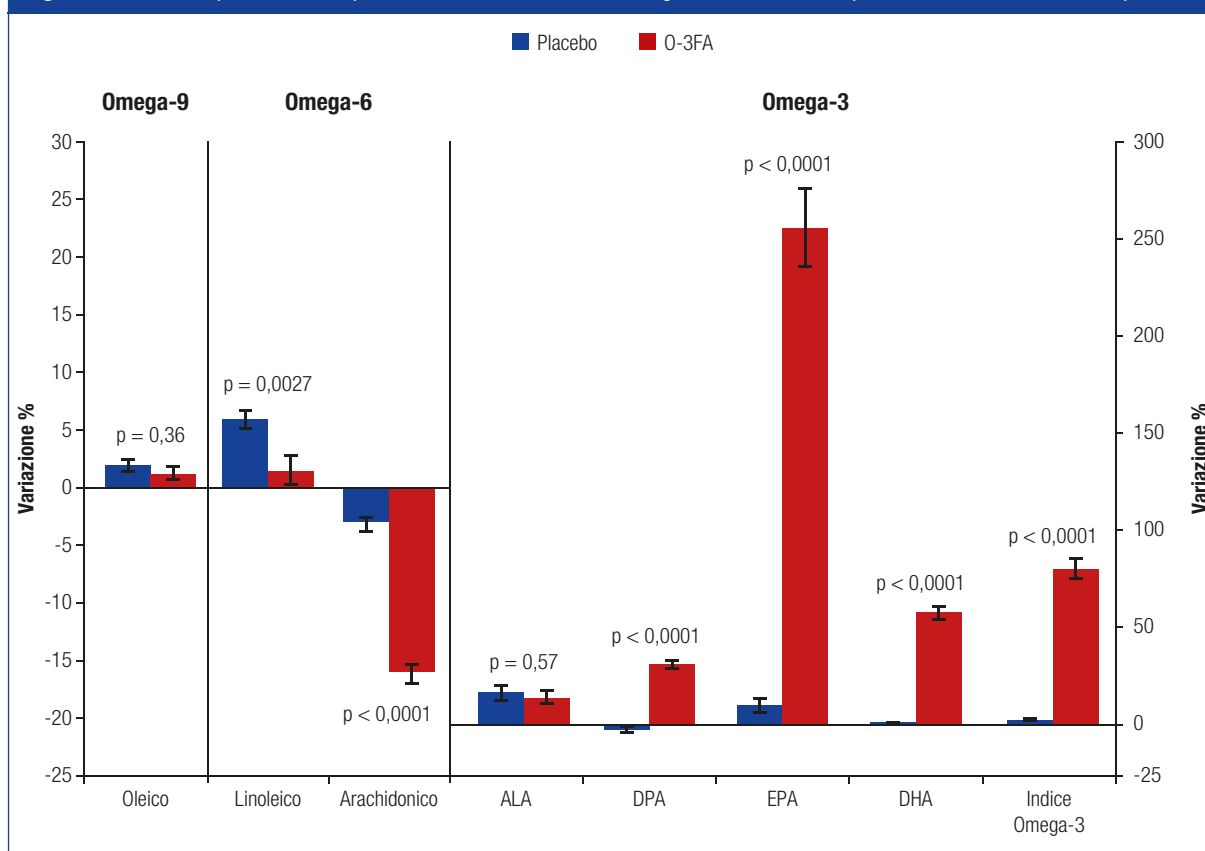
L'estensione mediana dell'area necrotica (13 g e 11% della massa totale del VS) era simile nei due gruppi di trattamento; la fibrosi miocardica pre-trattamento relativa all'intera popolazione studiata era significativamente più elevata in confronto a dati pubblicati relativi a soggetti sani (33,8±5,3, n=358 *versus* 24,8±2,0, n=14, p<0,0001) (Mongeon 2012, Broberg 2010) e i livelli medi degli O-3FA erano sovrapponibili a quelli rilevati nella popolazione dello studio *Framingham Offspring* (Harris 2012).

### Effetti del trattamento sui livelli eritrocitari degli acidi grassi Omega-3

La compliance dei pazienti al trattamento in studio, valutata mediante conteggio delle capsule assunte, è stata del 96% in entrambi i gruppi di pazienti.

I pazienti che hanno assunto O-3FA hanno mostrato un aumento significativo dei livelli eritrocitari di EPA, di DHA e dell'Indice Omega-3 e una riduzione dell'acido arachidonico rispetto ai pazienti del gruppo placebo (p<0,0001 per tutti i confronti) (Figura 1). In particolare, il trattamento con O-3FA ha aumentato del 256% i livelli eritrocitari di EPA e dell'81% l'Indice Omega-3.

**Figura 1.** Variazioni percentuali rispetto al basale dei livelli di acidi grassi eritrocitari dopo trattamento con O-3FA o placebo.

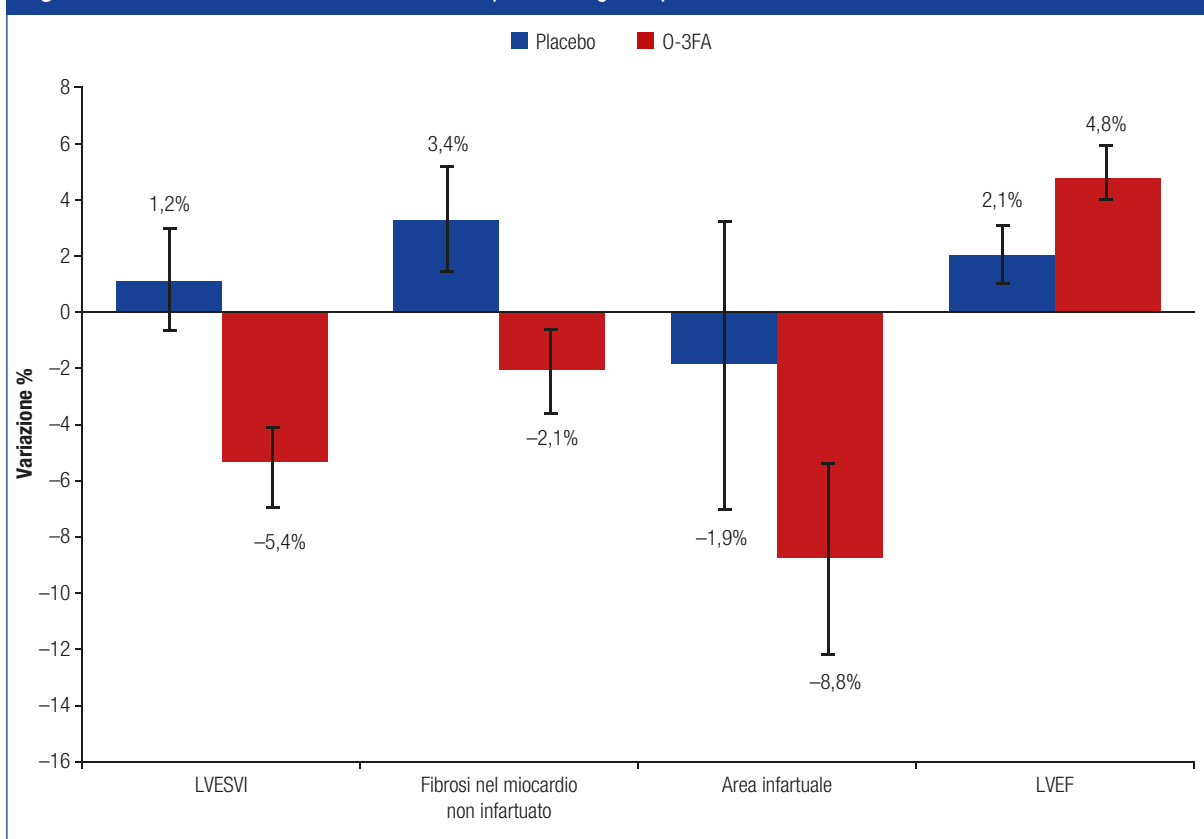


Variazione percentuale dal basale al termine del trattamento dei livelli di acidi grassi eritrocitari nel gruppo trattato con O-3FA e nel gruppo placebo. I valori di p sono riportati per il confronto tra i due gruppi di pazienti.

ALA: acido  $\alpha$ -linolenico; DHA: acido docosaesaenoico; DPA: acido docosapentaenoico; EPA: acido eicosapentaenoico.



Figura 2. Effetti del trattamento con O-3FA e del placebo sugli endpoint dello studio.



Variatione percentuale dal basale al termine del trattamento degli endpoint dello studio nel gruppo trattato con O-3FA e nel gruppo placebo. LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro; LVESVI: volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato per la superficie corporea.

### Effetti del trattamento sui parametri cardiaci

Nei pazienti che hanno assunto O-3FA è stata osservata una riduzione media del LVESVI del 5,4% rispetto a un incremento medio dell'1,2% nel gruppo placebo ( $p=0,0068$ ) e una riduzione media del 2,1% della fibrosi nel miocardio non necrotico contro un aumento medio del 3,4% nel gruppo placebo ( $p=0,026$ ).

Nel gruppo O-3FA rispetto al placebo sono stati rilevati, inoltre, un aumento non significativo della LVEF ( $4,8 \pm 11,3\%$  vs  $2,1 \pm 12,2\%$ ,  $p=0,073$ ) e una riduzione dell'area infartuale ( $-8,8 \pm 39,9\%$  vs  $-1,9 \pm 57,7\%$ ,  $p=0,27$ ) (Figura 2).

La riduzione del LVESVI con O-3FA *versus* placebo si è confermata statisticamente significativa anche dopo l'aggiustamento per diverse covariate quali l'età, il genere, l'etnia, il centro di arruolamento, l'Indice Omega-3 pre-trattamento, l'estensione dell'area necrotica pre-trattamento, il trattamento farmacologico assunto, i fattori di rischio di coronaropatia, l'indice di massa corporea e la frequenza cardiaca basale. Analoghi risultati sono stati osservati per la fibrosi nel miocardio non necrotico, che è risultata significativamente ridotta dal trattamento con O-3FA anche dopo l'aggiustamento per le caratteristiche basali dei pazienti, i livelli di O-3FA e l'area infartuata.

**Tabella 4.** Variazione percentuale media degli endpoint dello studio per ogni aumento di 1 deviazione standard dei livelli medi di O-3FA eritrocitari dopo 6 mesi di trattamento

	<b>LVESVI (n=227)</b>	<b>Fibrosi nel miocardio non infartuato (n=157)</b>	<b>Area infartuata (n=232)</b>	<b>LVEF (n=227)</b>
Δ Indice Omega-3 (% FA negli RBC) (per 1 DS=2,6%)	-4,6% (-6,9%, -2,2%) p=0,0002 <sup>†</sup>	-1,0% (-1,9%, -0,1%) p=0,039 <sup>†</sup>	2,5% (-5,7%, 11,3%) p=0,56	1,1% (0,3%, 1,9%) p=0,0087 <sup>†</sup>
Δ DHA (% FA negli RBC) (per 1 DS=1,6%)	-5,2% (-7,5%, -2,8%) p<0,0001 <sup>†</sup>	-1,1% (-2,1%, -0,2%) p=0,013 <sup>†</sup>	1,0% (-7,0%, 9,7%) p=0,81	1,2% (0,4%, 2,0%) p=0,0031 <sup>†</sup>
Δ EPA (% FA negli RBC) (per 1 DS=1,1%)	-3,1% (-5,5%, -0,6%) p=0,015 <sup>†</sup>	-0,5% (-1,5%, 0,4%) p=0,25	4,4% (-3,9%, 13,4%) p=0,31	0,7% (-0,1%, 1,5%) p=0,078

DHA: acido docosaesaenoico; DS: deviazione standard; EPA: acido eicosapentaenoico; FA: acidi grassi; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro; LVESVI: volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato per la superficie corporea; RBC: eritrociti.

<sup>†</sup>Valore statisticamente significativo.

Un'analisi effettuata nei pazienti che hanno completato lo studio ha dimostrato una correlazione tra la variazione degli endpoint e i livelli eritrocitari di O-3FA. Come illustrato nella Tabella 4, ogni incremento di una deviazione standard dell'Indice Omega-3 e del DHA era associato a una riduzione significativa sia del LVESVI (-4,6% e -5,2%) sia della fibrosi nel miocardio non necrotico (-1,1% e -1%) e a un aumento significativo della LVEF (+1,1% e +1,2%). L'aumento di una deviazione standard di EPA era associata a una riduzione del 3,1% del LVESVI, ma non della fibrosi miocardica. Non è stata osservata invece alcuna associazione significativa tra variazione dei livelli eritrocitari degli O-3FA e riduzione dell'area infartuale.

### Effetti del trattamento con O-3FA sui biomarker

La Tabella 5 illustra le variazioni dei livelli sierici dei biomarker dopo 6 mesi di trattamento con O-3FA rispetto al placebo. In particolare, il trattamento con O-3FA ha ridotto la mieloperossidasi e l'ST2 rispettivamente dell'8,1% e 7,9% all'analisi *intention-to-treat* e del 9,3% e 8,3% all'analisi *per-protocol*. Anche per questi parametri è stata

osservata una correlazione tra l'incremento dei livelli eritrocitari di O-3FA e la progressiva riduzione dell'ST2, della fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine e dei trigliceridi.

Nei pazienti trattati con O-3FA la riduzione dell'ST2 è risultata correlata significativamente con la riduzione della fibrosi nel miocardio non infartuato (p<0,0001).

### Tollerabilità

In questo studio la nausea è stata l'effetto collaterale più frequente con un'incidenza del 5,9% nei pazienti trattati con O-3FA e del 5,4% nei pazienti del gruppo placebo. Retrogusto di pesce è stato segnalato dal 4,8% dei pazienti trattati con O-3FA *versus* 1,1% dei pazienti del gruppo placebo. Nessun paziente ha manifestato sanguinamenti correlati al farmaco in studio.

### Discussione

Lo studio OMEGA-REMODEL ha dimostrato che un trattamento con alte dosi di O-3FA, somministrato in pazienti rivascularizzati dopo un IMA e trattati secondo le raccomandazioni delle attuali linee guida, ha ridotto significativamente il

LVESVI e la fibrosi nel miocardio non necrotico rispetto al placebo.

Poiché l'incidenza di insufficienza cardiaca dopo un IMA è tuttora elevata nonostante le attuali terapie, un miglioramento del LVESVI nella fase post-infartuale rappresenta un fattore prognostico favorevole in quanto migliora la prognosi dei pazienti post-infartuati (White 1987, Doughty 2004, Pfeffer 1990).

Dal momento che nello studio OMEGA-REMODEL l'entità della riduzione del LVESVI è risultata correlata ai livelli di O-3FA incorporati nelle membrane eritrocitarie, l'Indice Omega-3 può rappresentare un marker utile per valutare l'efficacia del trattamento.

Nei pazienti trattati con O-3FA si è osservata inoltre una significativa riduzione dei biomarker di infiammazione e di fibrosi miocardica. Si può quindi ipotizzare che il trattamento con O-3FA somministrato in pazienti post-IMA influenzi favorevolmente il rimodellamento ventricolare e la fibrosi miocardica attraverso un effetto antinfiammatorio sia a livello miocardico sia a livello sistemico.

La necrosi del tessuto miocardico a seguito di un IMA innesca una serie complessa di fattori neuro-ormonali, genetici e meccanici che possono portare a rimodellamento ventricolare sinistro nel miocardio non infartuato. Nella fase precoce di un IMA, modificazioni infiammatorie nel miocardio non infartuato possono causare fibrosi, mentre l'aumento dello stress parietale e l'alterazione delle proprietà biomeccaniche nella fase più tardiva contribuiscono all'ipertrofia dei miociti e all'espansione della matrice extracellulare.

Lo studio OMEGA-REMODEL illustra i potenziali meccanismi attraverso i quali gli O-3FA possono attenuare questi effetti negativi.

Il trattamento con O-3FA in questo studio ha ridot-

to i livelli sierici di ST2, un biomarker che risulta iperattivato in condizioni di necrosi e disfunzione miocardica (Weinberg 2002). L'ST2, membro della famiglia dei recettori dell'interleuchina-1, antagonizza l'*upregulation* dell'interleuchina 33, una citochina con proprietà antifibrotiche e antipertrofiche (Sabatine 2008, Eggers 2010).

Il trattamento con O-3FA ha dimostrato, infine, di inibire in modo diretto la trasformazione e la proliferazione dei fibroblasti cardiaci e la sintesi di collagene attraverso l'attivazione del *pathway* del GMP ciclico/proteina chinasi G (Chen 2011). Tutti questi meccanismi possono spiegare come una dose elevata di O-3FA possa ridurre la fibrosi miocardica post-infartuale e contrastare il rimodellamento ventricolare sinistro come evidenziato nello studio OMEGA-REMODEL.

## Conclusioni

In conclusione, lo studio OMEGA-REMODEL ha dimostrato che il trattamento con dosi elevate di O-3FA influenza favorevolmente il rimodellamento ventricolare sinistro in pazienti dopo un IMA, trattati secondo le attuali linee guida. Questi risultati sono supportati dalla riduzione della fibrosi nel miocardio non necrotico e dalla riduzione dei livelli sierici dei biomarker di infiammazione e di fibrosi cardiaca.

## Bibliografia essenziale

- Broberg CS, Chugh SS, Conklin C et al. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:727-34.
- Chan W, Duffy SJ, White DA et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:884-93.

- Chen J, Shearer GC, Chen Q et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation* 2011;123:584-93.
- Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA et al.; CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004;109:201-6.
- Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2010;159:788-94.
- Harris WS, Pottala JV, Lacey SM et al. Clinical correlates and heritability of erythrocyte eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid content in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2012;225:425-31.
- 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;105:1897-903.
- Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR et al. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:897-907.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S et al.; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified Omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
- Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1936-44.
- Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961-6.
- White HD, Norris RM, Brown MA et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.

## La relazione dose-risposta degli acidi grassi Omega-3

Il riscontro di una correlazione tra la riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato (LVESVI) e la concentrazione eritrocitaria degli acidi grassi polinsaturi Omega-3 (O-3FA) è di grande importanza non solo perché indicativo del possibile uso dell'Indice Omega-3 eritrocitario come marker di efficacia di trattamento, ma anche perché espressione di una evidente relazione dose-risposta degli O-3FA.

I pazienti con un Indice Omega-3 eritrocitario afferente al quartile più elevato presentavano infatti il maggiore effetto sul rimodellamento del ventricolo sinistro con una riduzione del LVESVI del 13% (la riduzione media del LVESVI nell'intera popolazione trattata è risultata pari al 5,4%); analogo risultato è stato osservato per la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF).

Tale dato è ancora più importante se osserviamo che, nella popolazione randomizzata al placebo, a 6 mesi si è invece rilevata un'espansione media dell'1,2% nonostante una LVEF media del 54% e una terapia medica ottimizzata come indicato nella Tabella 1.

Lo studio OMEGA-REMODEL non è il primo studio che dimostra come gli O-3FA siano in grado di indurre un effetto favorevole sul rimodellamento del ventricolo sinistro e come questo effetto sia dose dipendente.

Moertl e coll. (Moertl 2011) hanno infatti condotto uno studio pilota randomizzato, controllato, in doppio cieco su 43 pazienti con scompenso cardiaco non ischemico di grado severo nonostante terapia

medica ottimizzata, avviati a un trattamento di 3 mesi con 1 g/die, 4 g/die di O-3FA o placebo. Lo studio ha considerato plurimi endpoint e tra questi il cambiamento della LVEF e di mediatori dell'infiammazione quali l'interleuchina-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$ .

I risultati dello studio hanno evidenziato un incremento della LVEF significativo con una chiara relazione dose-risposta: nel gruppo placebo la variazione della LVEF è risultata pari a  $1,0 \pm 3,8\%$ , nel gruppo 1 g/die  $2,5 \pm 3,7\%$  e nel gruppo 4 g/die  $5,5 \pm 5,8\%$  ( $p=0,01$ ).

Un'ulteriore importante osservazione derivante dallo studio di Moertl e coll. è che l'effetto favorevole degli O-3FA è risultato evidente assai precocemente, dopo soli 3 mesi di terapia, risultato questo non dissimile da quanto osservato nello studio OMEGA-REMODEL dove un effetto favorevole sul rimodellamento del ventricolo sinistro è stato osservato dopo 6 mesi di terapia.

Un ulteriore parallelismo riscontrabile tra lo studio di Moertl e coll. e lo studio OMEGA-REMODEL è l'effetto favorevole degli O-3FA ad alta dose sull'infiammazione. Nello studio di Moertl e coll., l'interleuchina-6 si è ridotta significativamente nel gruppo 4 g/die, mostrando solo una tendenza verso la significatività nel gruppo 1 g/die; il TNF- $\alpha$  ha mostrato una riduzione con un trend verso la significatività nel gruppo 4 g/die senza evidenza di variazioni significative nel gruppo 1 g/die.

Nello studio OMEGA-REMODEL si è osser-

vata una riduzione significativa dei biomarker di infiammazione e fibrosi, quali la mieloperossidasi e l'ST2, con riduzioni dell'8,1% e 7,9%, rispettivamente; anche per questi marcatori appare evidente una chiara relazione dose-risposta fra i quartili di Indice Omega-3 e di entità di riduzione di ST2 e lipoproteina-associata fosfolipasi A2, marker di fibrosi e di infiammazione rispettivamente.

I risultati di cui sopra, unitamente all'evidenza di riduzione della fibrosi miocardica non infartuale del 2,1% (*vs* un incremento della stessa del 3,4% nel gruppo placebo), hanno consentito agli Autori dello studio OMEGA-REMODEL di speculare che gli O-3FA, quando somministrati ad alta dose, potrebbero influenzare favorevolmente il rimodellamento del ventricolo sinistro e la fibrosi miocardica durante la fase post-infartuale, mediante una soppressione dell'infiammazione a livello sia sistemico che miocardico.

È inoltre importante sottolineare che la dose di 4g/die utilizzata nello studio OMEGA-REMODEL è quella più strettamente riconducibile alle dosi somministrate negli studi traslazionali su modelli animali che hanno evidenziato effetti cardiovascolari favorevoli (Billman 1994).

I risultati dello studio OMEGA-REMODEL appaiono di grande interesse perché è chiara la relazione quantitativa tra l'effetto di un trattamento sul rimodellamento del ventricolo sinistro, farmacologico o con device, e la mortalità a lungo termine nei pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta LVEF (Kramer 2010).

Infatti, la maggior parte dei trattamenti con effetti favorevoli sul rimodellamento si sono dimostrati in grado di migliorare anche la sopravvivenza, a differenza di quanto osservato per gli interventi con effetti neutri o sfavorevoli (Konstam 1992, Doughty 1997, Wong 2004, Yu 2005, Packer 2002, Rousseau 1994).

## Perché la dose oggi è un importante argomento di studio?

Lo studio della relazione tra gli O-3FA di derivazione marina e le patologie cardiovascolari deriva da ricerche condotte sulla popolazione Inuit della Groenlandia, una coorte isolata con una bassa incidenza di cardiopatia ischemica e un profilo dietetico-alimentare caratterizzato dal consumo di carne di balena, foca, uccelli marini e pesce (Bang 1971, Dyerberg 1979).

Confrontata con una coorte danese, questa popolazione ha mostrato un fenotipo con un profilo lipidico meno aterogeno, una conta piastrinica inferiore e un tempo di sanguinamento superiore. È stato quindi ipotizzato che la bassa incidenza di cardiopatia ischemica osservabile nella popolazione Inuit e il più favorevole profilo di rischio fossero una conseguenza degli effetti antitrombotici del regime dietetico, ricco di O-3FA.

Questi riscontri iniziali hanno poi generato gli studi osservazionali e di intervento condotti nelle successive quattro decadi che hanno avuto l'obiettivo di analizzare la relazione tra gli O-3FA, i fattori di rischio e l'occorrenza di malattia cardiovascolare. L'evidenza dominante derivante dagli studi condotti tra la fine degli anni '80 e i primi anni 2000 è la dimostrazione di un effetto cardioprotettivo sia del consumo di pesce che dell'assunzione di O-3FA in capsule a elevata concentrazione di principio attivo (Burr 1989, GISSI-Prevenzione Investigators 1999, Marchioli 2002, Yokoyama 2007, Tavazzi 2008). Analogamente, metanalisi di studi osservazionali hanno riportato una relazione inversa tra consumo di pesce e occorrenza di coronaropatia fatale (Whelton 2004, He 2004, Zheng 2012).

Evidenze da studi prospettici recenti mostrano inoltre una relazione inversa tra biomarker derivanti dal consumo di O-3FA, un'oggettiva misura



dell'assunzione degli stessi, e l'outcome coronarico (Chowdhury 2014, Del Gobbo 2016).

Una metanalisi di 19 studi osservazionali e di 45.637 soggetti, sui biomarker, ha dimostrato che i livelli di O-3FA si associavano a una riduzione del rischio di eventi coronarici fatali dell'11% (Del Gobbo 2016). Un'analisi condotta nel 2016 su due studi prospettici di coorte, il *Nurses' Health Study* (n=83.349) e l'*Health Professionals Follow-up Study* (n=42.884), ha dimostrato come l'assunzione di O-3FA di derivazione marina si associasse a una mortalità inferiore quando si confrontavano i quintili estremi (Wang 2016).

Buona parte dei risultati di cui sopra, dimostrando come gli O-3FA fossero efficaci nel ridurre il rischio di eventi coronarici e la mortalità, hanno costituito la base per le raccomandazioni fornite nei primi anni 2000 e tuttora vigenti che supportano l'incremento dell'assunzione degli O-3FA, non solo mediante la dieta ma anche attraverso preparazioni da assumere per via orale.

Se gli studi condotti inizialmente hanno riportato effetti favorevoli sugli outcome cardiovascolari, includendo tra questi la mortalità per ogni causa e la morte improvvisa, i risultati di studi condotti negli ultimi anni, sia in prevenzione primaria che secondaria, non sono però allineati con i precedenti. Tali risultati non dimostrano però che gli O-3FA non siano efficaci. Diverse ragioni metodologiche possono essere alla base di questa discrepanza: trattamenti di durata troppo breve, campioni nei fatti inadeguati a dimostrare l'efficacia del trattamento, spesso per un'occorrenza di eventi più bassa rispetto all'atteso anche per un maggiore uso dei trattamenti raccomandati, un incremento rispetto al passato dell'assunzione di O-3FA nella popolazione generale.

Un ulteriore elemento di grande importanza è probabilmente l'effetto dose-risposta degli O-3FA. La dose degli O-3FA utilizzata nello studio OME-

GA-REMODEL è  $\geq 4$  volte quella impiegata in alcuni studi neutri condotti nel post-infarto (Kromhout 2010, Rauch 2010, Galan 2010).

Numerosi studi hanno infatti dimostrato come il miglioramento del rimodellamento ventricolare sinistro durante la fase post-acute di un infarto miocardico rimanga il più forte predittore prognostico di rischio, mostrando un andamento parallelo a quello della mortalità post-infartuale. Esso rappresenta un percorso comune all'azione di diversi interventi terapeutici dimostratisi efficaci sulla mortalità, sulla morte cardiaca improvvisa e sull'incidenza di scompenso cardiaco (Pfeffer 1992, Doughty 1997, White 1987). Nel sotto-studio ecocardiografico del SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*) Trial, sebbene la riduzione di espansione indotta da captopril fosse risultata solo del 4%, questa si associava a una riduzione di mortalità del 45% (St John Sutton, 1994). Nello studio multicentrico CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction*), carvedilolo ha ridotto la mortalità del 20%, mentre il sotto-studio ecocardiografico ha mostrato una riduzione del volume telesistolico a 6 mesi del solo 5,9%.

La riduzione media del 5,4% del LVESVI, osservata nello studio OMEGA-REMODEL, appare quindi oltremodo rilevante dal momento che la somministrazione di O-3FA è avvenuta "on-top" ai trattamenti oggi raccomandati dalle linee guida nel post-infarto. Pertanto, come gli Autori stessi sottolineano, è ragionevole ritenere che il dato possa essere clinicamente rilevante e meritevole di una valutazione prospettica in studi disegnati con potenza adeguata a evidenziare gli effetti terapeutici degli O-3FA ad alta dose sull'outcome clinico.

È anche importante sottolineare come i risultati dello studio siano di particolare solidità in quanto la relazione tra assunzione di O-3FA e riduzione del

LVESVI è rimasta significativa anche dopo l'aggiustamento dell'analisi multivariata per diverse covariate, comprensive anche del trattamento medico raccomandato. Lo stesso modello multivariato ha invece attenuato la forza dell'associazione statistica tra O-3FA ad alte dosi e riduzione della fibrosi miocardica non infartuale con evidenza di una significatività borderline ( $p=0,067$ ).

### **O-3FA ad alte dosi: tollerabilità e sicurezza**

Per quanto concerne tollerabilità e sicurezza, lo studio OMEGA-REMODEL mostra risultati soddisfacenti: l'effetto collaterale più frequente, la nausea, si è presentato in frequenza non dissimile tra il gruppo randomizzato a O-3FA ad alte dosi e al placebo (5,9% *vs* 5,4%,  $p=0,11$ , rispettivamente). La percezione del gusto di pesce è risultata ovviamente più frequente nel gruppo trattato rispetto al placebo, ma comunque limitata al 4,8% (*vs* 1,1% nel gruppo placebo,  $p=0,04$ ). Nessun paziente ha riportato episodi di sanguinamento significativo correlati al farmaco in studio.

### **Le linee guida e gli studi in corso: che atteggiamento seguire oggi?**

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) suggeriscono di considerare gli O-3FA nelle dosi di 850-882 mg di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), con un rapporto medio di 1:2 nei pazienti sintomatici per insufficienza cardiaca a ridotta LVEF, *on top* alla terapia raccomandata con ACE-inibitori, beta-bloccanti e un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi (Ponikowski, 2016).

La nota 94 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con determina n. 1081/2013 ha introdotto la prescrivibilità degli O-3FA alla dose di 1 g/die,

in formulazioni ad alta concentrazione del principio attivo ( $\geq 85\%$ ), nei pazienti con infarto miocardico con o senza sopralivellamento del tratto ST, per la prevenzione della morte improvvisa nei primi 12 mesi nel caso di LVEF  $> 40\%$  e nei primi 18 mesi nel caso di LVEF  $< 40\%$  alla dimissione ospedaliera. Sono in corso 4 studi che forniranno ulteriori evidenze sul ruolo degli O-3FA in popolazioni sia a basso che ad alto rischio. I risultati di questi studi sono attesi negli anni 2018-2019 e alcuni di essi forniranno risposte circa l'effetto su endpoint clinicamente rilevanti da parte di una dose di 4 g/die. Nel frattempo, in attesa delle informazioni che saranno rese disponibili in futuro dai nuovi trial clinici, le raccomandazioni di ESC e AIFA devono essere oggi strettamente seguite al fine di fornire ai pazienti con insufficienza cardiaca cronica e recente infarto miocardico quel beneficio addizionale in termini di riduzione di mortalità, morte improvvisa o riospedalizzazioni osservato negli studi randomizzati, controllati e ben condotti quali il GISSI-HF e il GISSI-Prevenzione.

### **Conclusioni**

Lo studio OMEGA-REMODEL ha dimostrato che gli O-3FA ad alte dosi (4 g/die), *on top* alla terapia medica ottimale, sono efficaci nell'influenzare favorevolmente il rimodellamento ventricolare sinistro e la fibrosi miocardica non infartuale in una popolazione di pazienti con recente infarto miocardico acuto. Dal momento che nello studio OMEGA-REMODEL è stata osservata una riduzione dei biomarker infiammatori, tale effetto favorevole potrebbe essere mediato da una soppressione dell'infiammazione a livello sistemico e miocardico, durante la fase post-infartuale.

Dal momento che il rimodellamento ventricolare sinistro continua a rappresentare un importante



determinante prognostico dopo infarto e che tutti gli interventi, farmacologici e non, attivi sul rimodellamento sono poi risultati associati a un miglioramento della prognosi, è ragionevole ritenere che lo studio OMEGA-REMODEL apra un ulteriore percorso utile a dimostrare l'utilità degli O-3FA nel post-infarto mediante un meccanismo addizionale e sinergico all'effetto antiaritmico già ben dimostrato nello studio GISSI-Prevenzione.

Ulteriori studi, alcuni dei quali già in corso, potranno offrire utili risposte circa l'efficacia clinica di alte dosi di O-3FA. Nel frattempo, le raccomandazioni vigenti devono essere strettamente seguite al fine di fornire ai pazienti con insufficienza cardiaca cronica o recente infarto miocardico quel beneficio addizionale in termini di riduzione di mortalità, morte improvvisa e riospedalizzazioni osservato da studi randomizzati, controllati e ben condotti quali il GISSI-HF e il GISSI-Prevenzione.

### Bibliografia essenziale

- Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971;1(7710):1143-5.
- Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4427-30.
- 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(8666):757-61.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
- Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S et al.; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCe). Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern Med* 2016;176:1155-66.
- Doughty RN, Whalley GA, Gamble G et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1060-6.
- Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2(8140):433-5.
- Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S et al.; SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
- 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(9177):447-55.
- He K, Song Y, Daviglius ML et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.
- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992;86:431-8.
- Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:392-406.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363(21):2015-26.
- 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(16):1897-903.
- Moertl D, Hammer A, Steiner S et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic

- origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J* 2011;161:915.e1-9
- Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omoprilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omoprilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
  - Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
  - Ponikowsky P, Voors AA, Anker SD et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
  - Rauch B, Schiele R, Schneider S et al.; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122(21):2152-9.
  - Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994;73:488-93.
  - St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
  - Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1223-30.
  - Wang DD, Li Y, Chiuve SE et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.
  - Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1119-23.
  - White HD, Norris RM, Brown MA et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
  - Wong M, Staszewsky L, Latini R et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcome and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2022-7.
  - Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-8.
  - Yu CM, Bleeker GB, Fung JW et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-6.
  - Zheng J, Huang T, Yu Y et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15:725-37.

Olevia® possiede una concentrazione in omega-3 uguale o superiore all'85% e un rapporto EPA/DHA di 0,9-1,5. Tali caratteristiche rendono Olevia® prescrivibile SSN in Classe A alle condizioni della Nota 13 o della Nota 94. Altri omega-3 generici con AIC, ma con contenuto in EPA e DHA uguale o superiore all'84% sono prescrivibili SSN solo alle condizioni della Nota 13, dal momento che la loro formulazione non ottempera ai requisiti di composizione previsti dalla Nota 94.

È da poco disponibile anche una nuova confezione di Olevia® da 30 capsule soft gel, prescrivibile in Classe C ad un prezzo vantaggioso, per i pazienti che non rientrano nelle Note 13 o 94.



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLEVIA 1000 mg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula molle contiene 1000 mg di Acidi omega-3 esteri etilici 90 con un contenuto in EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto fra loro di 0,9 - 1,5.

Eccipienti con effetti noti: lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Capsula molle di forma oblunga di colore giallo chiaro contenente un olio giallino dal caratteristico odore di pesce.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertrigliceridemia

Riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata insufficiente (il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico).

Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico.

Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, è indicato per ridurre il rischio di mortalità.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pregresso infarto miocardico

1 capsula da 1000 mg al giorno.

Ipertrigliceridemia

1 capsula da 1000 mg 1-3 volte al giorno secondo prescrizione medica.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili sull'uso degli esteri etilici di acidi omega-3 nei bambini e negli adolescenti.

Popolazioni speciali

Non ci sono dati disponibili sull'uso degli esteri etilici di acidi omega-3 in pazienti anziani di età superiore a 70 anni o in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4) e sono disponibili solo informazioni limitate sull'uso in pazienti con compromissione renale.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o alla lecitina di soia, alle arachidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

A fronte di un moderato aumento del tempo di sanguinamento (con l'assunzione del dosaggio più elevato, ovvero 3 capsule al giorno) è necessario monitorare i pazienti in terapia anticoagulante ed eventualmente aggiustare il dosaggio dell'anticoagulante (vedere paragrafo 4.5). L'uso di questo farmaco non solleva dalla necessità di mantenere, come di consueto, sotto sorveglianza questi pazienti. Nei pazienti ad alto rischio di emorragia (a causa di un trauma grave, di un intervento chirurgico, ecc.) occorre tenere presente un allungamento del tempo di sanguinamento. OLEVIA non è indicato nell'ipertrigliceridemia esogena (iperchilomicronemia di tipo 1). L'esperienza d'uso degli esteri etilici di acidi omega-3 nell'ipertrigliceridemia endogena secondaria (soprattutto nel diabete non controllato) è limitata. Non c'è esperienza nel trattamento dell'ipertrigliceridemia in combinazione con fibrati.

Precauzione speciale

Occorre monitorare regolarmente la funzione epatica (aspartato aminotransferasi, ASAT, e alanina aminotransferasi, ALAT) nei pazienti con compromissione epatica (in particolare, con l'assunzione del dosaggio più elevato, ovvero 3 capsule al giorno).

Popolazione pediatrica

In assenza di dati di efficacia e sicurezza, OLEVIA non è indicato per l'uso nei bambini o negli adolescenti. Questo medicinale contiene lecitina di soia e non deve essere assunto in caso di allergia alle arachidi o alla soia (vedere paragrafo 4.3).

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali: vedere paragrafo 4.4. Gli esteri etilici di acidi omega-3 sono stati somministrati in concomitanza con warfarin senza che si verificassero complicanze emorragiche. Tuttavia, in associazione a warfarin o in caso di interruzione del trattamento con OLEVIA occorre monitorare il tempo di protrombina.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso degli esteri etilici di acidi omega-3 in donne in gravidanza sono insufficienti. Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto, OLEVIA non deve essere usato in gravidanza salvo evidente necessità.

Allattamento

Non esistono dati sull'escrezione degli esteri etilici di acidi omega-3 nel latte di animali e nel latte materno, pertanto OLEVIA non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono dati.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

OLEVIA non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse al trattamento con esteri etilici di acidi omega-3 è indicata in base alla seguente convenzione: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), incluse segnalazioni isolate.

Infezioni ed infestazioni

Non comune: gastroenterite

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Rara: iperglicemia

Patologie del sistema nervoso

Non comune: capogiro, disgeusia

Rara: cefalea

Patologie vascolari

Molto rara: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rara: secchezza nasale

Patologie gastrointestinali

Comune: dispepsia, nausea

Non comune: dolore addominale, patologie gastrointestinali, gastrite, dolore addominale superiore

Rara: dolore gastrointestinale

Molto rara: emorragia del tratto gastrointestinale inferiore

Patologie epatobiliari

Rara: patologie epatiche

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rara: acne, esantema pruriginoso

Molto rara: orticaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rara: disturbo mal definito

Esami diagnostici

Molto rara: conta dei leucociti aumentata, latticodeidrogenasi ematica aumentata.

In pazienti con ipertrigliceridemia è stato osservato un incremento moderato delle transaminasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabil](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabil)

### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ipolipemizzanti - omega-3 trigliceridi incluso altri esteri e acidi.

Codice ATC: C10AX06.

Gli acidi grassi poliinsaturi della serie omega-3, Acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), sono acidi grassi essenziali.

Meccanismo d'azione

Gli esteri etilici di acidi omega-3 agiscono sui lipidi plasmatici abbassando i livelli dei trigliceridi per effetto di una riduzione della VLDL (lipoproteina a densità molto bassa) e agiscono anche sull'emostasi e sulla pressione arteriosa.

Effetti farmacodinamici

Gli esteri etilici di acidi omega-3 limitano la sintesi dei trigliceridi nel fegato in quanto l'EPA e il DHA sono substrati poveri per gli enzimi responsabili della sintesi dei trigliceridi e inibiscono l'esterificazione di altri acidi grassi. Anche l'aumento nei perossisomi del

processo di beta-ossidazione degli acidi grassi nel fegato concorrendo ad abbassare i livelli dei trigliceridi riducendo la quantità di acidi grassi liberi disponibili per la loro sintesi. L'inibizione di questa sintesi determina una riduzione della VLDL. In alcuni pazienti con ipertrigliceridemia gli esteri etilici di acidi omega-3 aumentano il colesterolo LDL. È stato osservato anche un minimo aumento dei livelli di colesterolo HDL, che è risultato incostante e significativamente inferiore a quello associato alla somministrazione di fibrati. L'effetto ipolipemizzante a lungo termine (dopo oltre un anno di trattamento) non è noto. Tuttavia, non esistono prove conclusive che indichino che riducendo i livelli dei trigliceridi si riduce il rischio di cardiopatia ischemica. Durante il trattamento con gli esteri etilici di acidi omega-3 la produzione dei trombossani A2 diminuisce e il tempo di sanguinamento aumenta leggermente. Non sono stati osservati effetti significativi sugli altri fattori della coagulazione.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Durante e dopo l'assorbimento gli acidi grassi omega-3 sono coinvolti in tre principali vie metaboliche:

- gli acidi grassi vengono innanzitutto trasportati nel fegato dove vengono incorporati in varie categorie di lipoproteine e quindi convogliati nei depositi lipidici periferici;

- i fosfolipidi di membrana vengono sostituiti dai fosfolipidi delle lipoproteine, quindi gli acidi grassi possono agire come precursori per vari eicosanoidi;

- la maggior parte degli acidi grassi va incontro a ossidazione per far fronte al fabbisogno energetico.

La concentrazione di acidi grassi omega-3, EPA e DHA nei fosfolipidi plasmatici corrisponde alla quantità di EPA e DHA incorporata nelle membrane cellulari. Gli studi di farmacocinetica sugli animali hanno dimostrato un'idrolisi completa dell'estere etilico accompagnata da assorbimento e incorporazione soddisfacenti dell'EPA e del DHA nei fosfolipidi plasmatici e negli esteri del colesterolo. Dopo somministrazione in dose singola supratherapeutica di 12 g nell'uomo, la concentrazione di picco degli acidi grassi liberi viene raggiunta dopo circa 4 ore per EPA e DHA.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici condotti sul prodotto con trattamenti acuti e cronici hanno escluso fenomeni tossici, anche dopo somministrazione di dosi elevate. Durante gli studi sulla riproduzione non sono stati osservati effetti teratogeni ed in generale sulla funzione riproduttiva. Studi condotti nel ratto per 24 mesi non hanno rivelato la presenza di un potenziale cancerogeno. Alle dosi giornaliere raccomandate non sono emerse problematiche di sicurezza rilevanti per l'uso nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

D,L-rac- $\alpha$ -Tocoferolo, gelatina succinilata, glicerolo, trigliceridi a catena media, tracce di lecitina di soia.

6.2 Incompatibilità Non pertinente

6.3 Periodo di validità 3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule molli in blister di alluminio/PVC/PVDC.

Confezioni da 20 o 30 capsule.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BSA Farmaceutici Italia Srl, Via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi.

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- OLEVIA 1000 mg capsule molli - 20 capsule. AIC: 042639017

- OLEVIA 1000 mg capsule molli - 30 capsule. AIC: 042639029

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 maggio 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2015

## CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

## CONFEZIONI E CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

- "1000 mg capsule molli" - 20 capsule

Classe A (nota 13 e nota 94)

Prezzo al pubblico € 11,67

- "1000 mg capsule molli" - 30 capsule

Classe C (nn)

Prezzo al pubblico € 16,90





# OLEVIA

ACIDI OMEGA-3 ESTERI ETILICI

EPA e DHA  $\geq 85\%$

# OLEVIA 30

ACIDI OMEGA-3 ESTERI ETILICI CAPSULE

EPA e DHA  $\geq 85\%$



## PROTEGGI LA COSA PIÙ PREZIOSA CON LA TECNOLOGIA PIÙ EVOLUTA AL PREZZO PIÙ VANTAGGIOSO.

CLASSE  
**A**  
nota 13  
nota 94



CLASSE  
**C**  
(nn)  
16,90€

Nuovo Olevia 30 capsule,  
50% di protezione in più



Farmaci nella forma migliore