

*Ewa Materac, Kazimiera Henryka Bodek, Zbigniew Marczyński*

## ZASTOSOWANIE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3 W PROFILAKTYCE I TERAPII CHOROÓB

Zakład Farmacji Aptecznej Katedry Farmacji Stosowanej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. farm. *K. H. Bodek*

Hasła kluczowe: badanie DART (Diet And Reinfarction Trial), badanie GISSI-Prevenzione Trial, badanie GISSI-Heart Failure, badanie SOFA, badanie JELIS.  
Key words: research DART (Diet And Reinfarction Trial), research GISSI-Prevenzione Trial, research GISSI-Heart Failure, research SOFA, research JELIS.

Ostatnie lata przyniosły liczne dowody na to, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 mają działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe oraz wywierają korzystny wpływ na śródbłonek naczyń. Działanie PUFA omega-3 zależy od dawki. Działanie antyarytmiczne i prawdopodobnie wtórną do niego redukcję śmiertelności całkowitej oraz redukcję częstości nagłych zgonów stwierdzono przy stosowaniu małych dawek kwasów omega-3. W wyższych dawkach (> 2 g/d) PUFA omega-3 działają przeciwmiażdżycowo, przeciwzapalnie i przeciwzakrzepowo oraz obniżają stężenie triglicerydów.

### CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Pierwszym z większych badań dotyczących roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego było badanie DART (Diet And Reinfarction Trial) (1–6). Badaniem objęto grupę 2033 mężczyzn w 4–6 tygodniu po zawale serca. Podzielono ich na grupy otrzymujące różne zalecenia dietetyczne:

- ograniczenie tłuszczu w diecie;
- zwiększenie spożycia błonnika;
- zwiększenie podaży PUFA-3 (dwa posiłki z ryb na tydzień, które dostarczały 500–800 mg kwasów tłuszczowych na dobę);
- prawidłowe odżywianie się (6).

Po dwóch latach obserwacji w grupie z zaleceniem zwiększenia spożycia ryb obserwowano spadek całkowitej śmiertelności o 29% oraz spadek o 33% śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pozostałe zalecenia dietetyczne nie miały wpływu na ryzyko zgonu. Zauważono także, iż zwiększenie spożycia ryb nie miało wpływu na ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca. Autorzy badania wyciągnęli

wniosek, że zmniejszenie śmiertelności było efektem zmniejszenia częstości migotania komór w trakcie ostrego niedokrwienia (1–6).

Zgoła odmienne i zaskakujące wyniki przyniosła analiza badania DART2, do którego włączono pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową – 3114 mężczyzn bez przebytego zawału serca. Przydzielono ich do 4 podgrup:

- zwiększenie spożycia ryb (dwa posiłki z ryb na tydzień lub kapsułki zawierające oleje rybne w dawce 3 g/dobę);
- zwiększenie spożycia owoców;
- zwiększenie spożycia ryb i owoców;
- prawidłowe odżywianie się.

Obserwacje prowadzono przez 9 lat. W grupie z zaleceniem zwiększenia spożycia ryb odnotowano większą śmiertelność niż w grupach bez takiego zalecenia. Różnica była istotna statystycznie dla zgonów z przyczyn sercowych, w tym także dla zgonów sercowych. Spożywanie owoców nie miało wpływu na śmiertelność oraz na żaden z punktów końcowych. Po wykonaniu analizy poszczególnych podgrup okazało się, że zwiększenie ryzyka zgonu i nagłego zgonu sercowego było większe u pacjentów, którzy nie przyjmowali beta-adrenolityków lub dihidropirydynowych antagonistów kanału wapniowego oraz u chorych leczonych digoksyną (6, 7).

Tak zaskakujące różnice między wynikami DART i DART2 autorzy tłumaczyli różnymi postaciami choroby niedokrwiennej serca u poszczególnych chorych. Sugerowano, że wpływ kwasów omega-3 na kardiomyocyty może być różny: inny w okresie ostrego niedokrwienia, kiedy to na czoło wysuwa się działanie antyarytmiczne, a inny w postaci przewlekłej, kiedy to dominuje działanie pro arytmiczne (6, 7).

Badaniem oceniającym rolę kwasów tłuszczowych omega-3 w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych było randomizowane badanie GISSI-Prevenzione Trial (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico-Prevenzione Trial*) (1, 2, 6–10).

Analizą objęto 11324 pacjentów po przebytych, maksymalnie trzy miesiące przed włączeniem do badania, zawałach serca (8, 11). Wszyscy badani zostali losowo przydzieleni do jednej z czterech grup otrzymujących:

- a. preparat EPA+DHA (850–882 mg/dobę wysoko oczyszczonych estrów etylowych kwasów: eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA);
- b. preparat EPA+DHA (850–882 mg/dobę) oraz 300 mg witaminy E;
- c. 300 mg witaminy E na dobę;
- d. placebo – czyli preparaty zawierające roślinne kwasy tłuszczowe nienasycone (grupa kontrolna).

Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leczenie stosowane po przebytych zawałach serca. Badani byli obserwowani przez 3,5 roku. Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy stanowiły: zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem (2, 11). Korzyści kliniczne osiągnięte zostały jedynie u chorych otrzymujących WKT omega-3. Złożony punkt końcowy obniżył się o 15% (11). Analiza poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego wykazała (2, 7–11), że podawanie kwasów omega-3 w dawce 850–882 mg/dobę EPA+DHA (EPA/DHA 1:2 w postaci zestryfikowanej doprowadziło do:

- 20% redukcji śmiertelności całkowitej;
- 30% redukcji zgonów sercowo-naczyniowych;
- 45% redukcji nagłych zgonów sercowych (SCD, sudden cardiac death), których najczęstszym podłożem jest choroba wieńcowa (ok. 80% przypadków) (6, 9, 10).

Nie odnotowano różnic pod względem częstości zawałów niezakończonych zgonem. Zgodnie z naturą nagłej śmierci sercowej, najczęściej występującej we wczesnym okresie pozawałowym, w badaniu GISSI-*Prevenzione*, efekt redukcji nagłych zgonów sercowych (SCD) zaobserwowano już w czwartym miesiącu prowadzonej obserwacji. Potwierdza to większy stopień skuteczności antyarytmicznej PUFA omega-3 w przypadku arytmii związanych ze świeżym niedokrwieniem (1, 6, 11, 12). W badaniu GISSI-*Prevenzione* zaobserwowano również, że protekcyjny efekt PUFA był wyraźniejszy u osób przestrzegających ściśle diety śródziemnomorskiej (zalecanej wszystkim pacjentom włączonym do badania). Sugeruje to, pozytywną interakcję między suplementacją PUFA, a dietą bogatą w błonnik, antyoksydanty, zawierającą umiarkowane ilości alkoholu i ograniczoną ilość tłuszczów zawierających kwasy tłuszczowe nasycone (10).

Podsumowując wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w prewencji wtórnej po zawale serca można stwierdzić, że zmniejszają one śmiertelność ogólną, w szczególności zaś obniżają ryzyko występowania nagłych zgonów sercowych (SCD) (11). Z klinicznego punktu widzenia wydaje się, że najważniejsze ze wszystkich istotnych efektów (antyarytmiczny, przeciwmiażdżycowy, przeciwzapalny, przeciwzakrzepowy, obniżający stężenie triglicerydów i naczynio-protekcyjny) WKT omega-3 jest ich działanie antyarytmiczne (1, 7, 11). Mechanizm zapobiegania groźnym komorowym zaburzeniom rytmu nie został jednak dotąd jednoznacznie i przekonująco udokumentowany (11).

## PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Omega-3 mają znaczenie w zapobieganiu przewlekłej niewydolności serca i jej leczeniu (1, 9). Jak powszechnie wiadomo, niewydolność serca jest jedną z głównych przyczyn zgonów sercowo-naczyniowych. Niewydolność serca o jakiegokolwiek etiologii, niesie ze sobą 10% śmiertelności w skali roku, natomiast stopień IV w skali NYHA (New York Heart Association) to już prawie 50% ryzyko zgonu w ciągu 12 miesięcy (9). W *Cardiovascular Health Study* w populacji 4738 kobiet powyżej 65 roku życia zaobserwowano odwrotnie proporcjonalną zależność między zapadalnością na niewydolność serca, a spożyciem wędzonych i gotowanych ryb. Podobne zależności potwierdziło badanie ARIC (Atherosclerosis Risk In Community) oraz prospektywna, 13-letnia obserwacja ok. 60 000 Japończyków (1).

W badaniu GISSI-*Heart Failure* (*Gruppo Italiano di Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza cardiaca-Heart Failure*) (GISSI-HF) autorzy oceniali działanie estrów etylowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w grupie pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (1, 9, 11, 13, 14, 29).

GISSI-HF to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, zorganizowane w 357 ośrodkach kardiologiczno-internistycznych we Włoszech. Do badania zakwalifikowano 6975 pacjentów, w średnim wieku  $67 \pm 11$  lat,

w tym osoby po 70. roku życia stanowiły 42% (2947); kobiety – 22% (1516), których obserwowano 4 lata (11, 13). Kryterium włączenia były m.in.: wiek > 18 lat, klinicznie jawna niewydolność serca (II–IV klasa NYHA), aktualny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, left ventricular ejection fraction) – do 3 miesięcy przed randomizacją, jakakolwiek etiologia niewydolności. W przypadku wartości LVEF > 40% pacjenci dodatkowo musieli być przynajmniej jeden raz przyjęci do szpitala z powodu zaostrzenia niewydolności serca w roku, poprzedzającym rekrutację (9, 11, 13).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do następujących grup: 3494 pacjentów otrzymało estry etylowe kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w dawce 850–882 mg/dobę doustnie (w postaci 1-gramowej kapsułki); 3481 pacjentów otrzymało placebo (13, 14).

Pacjenci byli leczeni farmakologicznie typowo, zgodnie z aktualnymi standardami terapii niewydolności serca: ponad 64% otrzymywało lek  $\beta$ -adrenolityczny, 93% – inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan, 90% diuretyk, 40% spironolakton, 37% digoksynę (pacjenci byli leczeni tak samo w ramieniu n-3 PUFA i w ramieniu placebo) (9, 11, 13). Celem badania było udowodnienie, iż estry etylowe kwasów omega-3 (w postaci kapsułki zawierającej 850–882 mg kwasu eikozapentaenowego i kwasu dokozaheksaenowego) oraz statyna (10 mg rosuwastatyny) wraz z klasycznym leczeniem niewydolności serca są w stanie poprawić rokowanie w tej grupie chorych (9). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były: zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon, bądź hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe to: śmiertelność sercowo-naczyniowa, zgon z przyczyn krążeniowych lub przyjęcie do szpitala z jakiegokolwiek powodu, nagły zgon sercowy, przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności krążenia, zawału serca lub udaru mózgu (9, 11, 13, 14).

Wyniki badania nie były tak optymistyczne, jak badania GISSI-Prevenzione. Udowodniono, że długotrwałe (ok. 4 lat) i regularne stosowanie kwasów omega-3 w postaci estrów etylowych w dawce 850–882 mg/dobę redukuje śmiertelność całkowitą (o 9%) oraz zmniejsza częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 8%) (1, 9, 11, 13–15). Ponadto, analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała, że w grupie n-3 PUFA częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą placebo (maksymalnie 10% redukcja ryzyka wystąpienia tych punktów końcowych). Należy jednak pamiętać, iż redukcja ta występowała, jako dodatkowa w stosunku do podstawowego leczenia niewydolności serca. Na uwagę zasługuje fakt, że nie wykazano zmniejszenia się częstości nagłych zgonów, co zaobserwowano w innym badaniu GISSI-Prevenzione (16), gdzie to właśnie redukcja nagłych zgonów odpowiadała za zmniejszenie umieralności ogólnej.

W badaniu GISSI-HF oceniano również potencjalne, antyarytmiczne działanie n-3 PUFA. Porównanie obu grup badanych nie pozwoliło sformułować konkretnych wniosków (9). Mechanizmy odpowiedzialne za korzystne efekty n-3 PUFA w niewydolności serca (HF) łączy się raczej z ich wpływem na metabolizm żyjącego, lecz uszkodzonego mięśnia sercowego. Zarówno EPA (kwas eikozapentaenowy), jak i DHA (kwas dokozaheksaenowy) są potencjalnymi aktywatorami receptorów ak-

tywowanych przez proliferatory peroksysomów typu alfa (PPAR-alfa, peroxisome proliferator-activator receptors), których obecność i znaczenie potwierdzono w tkankach serca. PPAR regulują ekspresję genów kodujących kluczowe białka odpowiedzialne za przyswajanie i metabolizm kwasów tłuszczowych. Aktywacja PPAR-alfa przez kwasy tłuszczowe stymuluje w mitochondriach ekspresję białek zaangażowanych w utlenianie kwasów tłuszczowych (1). Potwierdzono także w badaniach eksperymentalnych na szczurach, że EPA/DHA, pobudzając receptory PPAR-gamma, zwiększają ekspresję genu dla adiponetyny, która przeciwdziała przerostowi serca. Przez pobudzenie tego samego receptora EPA/DHA z kolei zmniejszają ekspresję genów dla cytokin zapalnych. Efekt taki potwierdzono w niewielkich badaniach na ludziach z zaawansowaną niewydolnością serca (HF), u których EPA/DHA zmniejszyły stężenie czynnika martwicy guza typu alfa (TNF-alfa, tumor necrosis factor alpha) oraz interleukiny-1. Te obserwacje w szczególności kierują uwagę na metabolizm kardiomiocytów i zapalenie w niewydolności serca (HF), jako kierunki korzystnego działania EPA i DHA (1). Obserwacje sugerują także, że do pełnego osiągnięcia pozytywnych efektów w niewydolności serca potrzebne są większe dawki n-3 PUFA niż 1 g, jaką stosowano w badaniu GISSI-HF.

Istotne obniżenie cytokin zapalnych obserwowano u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością przy dawkach ponad 5 g, czyli takich, jakie stosuje się dla obniżenia stężenia triglicerydów. Należy podkreślić bezpieczeństwo terapii kwasami omega-3. Badani pacjenci raczej dobrze tolerowali n-3 PUFA, zgłaszając najczęściej dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Liczba reakcji niepożądanych była podobna u pacjentów otrzymujących kwasy omega-3 i w grupie placebo (9, 11).

## ARYTMIA

Istnieje wiele danych, zarówno klinicznych, jak i eksperymentalnych, potwierdzających działanie antyarytmiczne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Mimo, że dane z obserwacji klinicznych nie wykazują jednoznacznie korzystnego wpływu PUFA omega-3 na redukcję arytmii komorowych, to wydaje się, że wpływają one na redukcję nagłych zgonów poprzez działanie antyarytmiczne, szczególnie u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca, z nieukształtowaną blizną pozawałową (17). Przepuszczenia te, potwierdzono w badaniach eksperymentalnych. U zwierząt zarówno dieta bogata w PUFA omega-3, jak i jednorazowe dożylnie podanie preparatu PUFA omega-3 zapobiegały wystąpieniu migotania komór po eksperymentalnym zamknięciu tętnicy wieńcowej (7). Dodanie PUFA omega-3 do hodowli spontanicznie kurczących się kardiomiocytów (wyizolowanych z serc noworodków szczurzych) powodowało zwolnienie ich czynności. Kwas eikozapentaenowy (EPA) znosił także tachyarytmiczny wpływ wapnia i oubainy na wyizolowane kardiomiocyty (7, 17). Kang i współpr. stwierdzili, że PUFA omega-3 zmniejszają pobudliwość kardiomiocytów średnio o 50% dzięki hiperpolaryzacji błony komórkowej, co skutkuje 3-krotnym wydłużeniem okresu refrakcji względnej oraz zwiększeniu progu pobudliwości komórki. Takie działanie zmniejsza podatność na migotanie komór, które jest przyczyną, co najmniej połowy zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, jako efekt elektrycznej niestabilności serca. Można

zatem stwierdzić, że PUFA omega-3 pochodzące z ryb morskich stabilizują elektrycznie kardiomiocyty przez zwiększenie bodźca elektrycznego, potrzebnego do wywołania potencjału czynnościowego o blisko 50% i zwiększenie okresu refrakcji względnej o blisko 150% (7, 10, 16, 17). Ten efekt elektrofizjologiczny wydaje się zależeć od wpływu PUFA omega-3 na kanały wapniowe i sodowe w kardiomiocycie. PUFA omega-3 regulują uwalnianie jonów wapnia z retikulum endoplazmatycznego, co wiąże się z prewencją zaburzeń rytmu serca. Stwierdzono, że kwas dokozaheksaenowy (DHA) jest skuteczniejszy w zapobieganiu arytmii niż kwas eikozapentaenowy (EPA), a działanie to wynika z modulowania aktywności kanałów wapniowych typu L w miocytach serca, co zabezpiecza komórkę przed toksycznym wzrostem stężenia wapnia. Uważa się, że PUFA omega-3 nie pełnią funkcji antagonistów kanałów wapniowych, ale modulatorów, które kontrolują przepływ wapnia, aby zapewnić prawidłową kurczliwość miocytów (7, 17).

Suplementacja diety EPA i DHA stymuluje także aktywność sercowej mikrosomalnej  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  ATP-azy w retikulum endoplazmatycznym. Zmniejszają przeładowanie komórek wapniem w okresie stresu. Ponadto, PUFA omega-3 są potencjalnymi inhibitorami kanałów sodowych zależnych od napięcia. W przebiegu zawału mięśnia sercowego niedobór ATP w niedokrwionych miocytach prowadzi do upośledzenia funkcji pompy sodowo-potasowej, a następnie – gwałtownej depolaryzacji i śmierci komórek (17, 18). W strefie okołozawałowej kardiomiocyty ulegają tylko częściowej depolaryzacji. Potencjał spoczynkowy ich błony przesuwają się w stronę wartości dodatnich (stają się mniej ujemny) i zbliża się do wartości potencjału progowego. W tych warunkach nawet bodziec o niewielkiej sile może wywołać potencjał czynnościowy, który, jeśli pojawi się w fazie ranliwej cyklu elektrycznego serca, może zainicjować migotanie komór. W tych częściowo zdepolaryzowanych komórkach PUFA omega-3 przyspieszają przejście kanałów sodowych w stan inaktywacji (hamują otwarcie kanałów sodowych). Powodują zwiększenie o 50% wielkości bodźca elektrycznego koniecznego do sprowokowania depolaryzacji. Likwiduje to nadpobudliwość komórek, zwiększa stabilność elektryczną i zapobiega powstawaniu arytmii komorowej i migotaniu komór podczas ostrego niedokrwienia (7, 17, 18). Hipoteza ta, postawiona przez *Leafa* i współprac., jest zgodna z wynikami badań klinicznych, w których największe korzyści ze stosowania PUFA omega-3 obserwowano u pacjentów po niedawno przebytych zawałach mięśnia sercowego (18). Wysokie stężenia kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w fosfolipidach komórek serca zmniejszają powinowactwo do receptorów beta-adrenergicznych, co może wpływać na zmniejszenie częstości skurczów serca. Wyniki wielu badań potwierdzają słuszność teorii o antyarytmicznym działaniu PUFA omega-3. W badaniu *Schrepfa* i współprac. u pacjentów wysokiego ryzyka z wszczepionym kardiowerterem – defibrylatorem (ICD) dożylnie podawanie 3,8 g PUFA omega-3 skutecznie zapobiegało występowaniu częstoskurczów komorowych, wywoływanych w trakcie badania elektrofizjologicznego (17). *Caló* i współprac. oceniali wpływ PUFA omega-3 na częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych. W 5 dobie przed planowaną operacją pacjentów przydzielono do jednej z 2 grup:

- przyjmującej 2 g/dobę EPA i DHA;
- przyjmującej placebo.

Badanie prowadzono do chwili wypisu ze szpitala. Suplementacja PUFA omega-3 zmniejszyła ryzyko wystąpienia migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym oraz skracała czas hospitalizacji (7, 17, 19). Oceniając zapisy EKG 5096 pacjentów, *Mozaffarian* i wspólr. wykazali, że większe spożycie ryb było związane z wolniejszą częstością rytmu serca, wolniejszym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym oraz mniejszym niebezpieczeństwem wydłużenia QT (2, 17, 20).

Poszukując dalszych dowodów antyarytmicznego działania PUFA omega-3, *Leaf* i wspólr. przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne na grupie 402 pacjentów z wszczepionym ICD (kardiowerter – defibrylator). Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon i czas do pierwszej interwencji ICD spowodowanej częstoskurczem komorowym (VT) lub migotaniem komór (VF). Okres obserwacji wynosił rok. W grupie pacjentów otrzymujących EPA i DHA (2,6 g/24 h) i suplementowanych 4 g oliwy z oliwek nie odnotowano istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego, a jedynie tendencję w tym kierunku (2, 7, 17, 21). Niemniej jednak w grupie przyjmującej PUFA omega-3 aż 35% pacjentów zaprzestało leczenia, a analiza wieloczynnikowa ograniczona do pacjentów, którzy byli leczeni PUFA omega-3 przez co najmniej 11 miesięcy, wykazała 48% zmniejszenie ryzyka wystąpienia powyższego punktu końcowego (17, 21). Również w dwóch kolejnych badaniach: amerykańskim *Raitta* i wspólr. z 2005 r. i europejskim badaniu SOFA (*Study on Omega-3 Fatty acids and ventricular Arrhythmia*) z 2006 r., nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka VT (częstoskurcz komorowy) i VF (migotanie komór) u pacjentów z ICD pod wpływem suplementacji PUFA omega-3 (17, 22, 23).

Badanie *Raitta* i wspólr. (randomizowane, z podwójnie ślepą próbą) obejmowało 200 chorych z wszczepionym ICD z powodu udokumentowanego incydentu VT lub VF niebędącego wynikiem świeżego zawału serca. Pacjentów losowo przydzielono do grupy: otrzymującej 1,8 g/24 h olejów rybnych (42% EPA, 30% DHA); przyjmujący placebo.

Za pierwotny punkt końcowy przyjęto czas do pierwszego wyładowania ICD spowodowanego VT/VF. Prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego było nieznacznie wyższe w grupie przyjmującej EPA i DHA niż w grupie kontrolnej. Różnica ta osiągnęła istotność statystyczną w podgrupie pacjentów, u których arytmia kwalifikującą do wszczepienia ICD było VT (7, 17, 22). Wyniki mogły być pochodną kilku czynników. Punktem końcowym w badaniach eksperymentalnych było VF wywołane niedokrwieniem, a w badaniach klinicznych – nagły zgon sercowy. Punkt końcowy stanowiła interwencja ICD wywołana VT/VF, choć pozwala on ocenić wpływ PUFA omega-3 na ryzyko wystąpienia arytmii, ale nie jest precyzyjnym wskaźnikiem ryzyka nagłego zgonu sercowego. Badanie to obejmowało chorych z upośledzoną funkcją lewej komory oraz po przebytych VT niebędącym wynikiem świeżego zawału mięśnia sercowego. U tych pacjentów głównym mechanizmem powstawania arytmii najprawdopodobniej nie była spontaniczna depolaryzacja komórki inicjująca VF w częściowo niedokrwionym mięśniu, ale powstanie pętli *reentry*, np. wokół blizny pozawałowej (po przebytych wcześniej zawałach). Można przyjąć, że PUFA omega-3 zapobiegają VF w niedokrwionym miokardium (zgodnie z hipotezą *Leafa* i wspólr. przedstawioną powyżej), ale jak wynika z badania *Raitta* i wspólr., nie przerywają pętli *reentry* w czasie VT, czy VF (17, 21,

22). W grupie pacjentów po przebytych VT mogą nawet działać pro arytmicznie, co może być wynikiem blokowania przez nie kanałów sodowych. Taki mechanizm działania charakterystyczny jest dla leków antyarytmicznych klasy I, które mogą wykazywać działanie pro arytmiczne, szczególnie u chorych po zawale mięśnia sercowego z upośledzoną funkcją lewej komory (17, 22). Podsumowując, wyniki badania *Raitta* i współpr. nie zaprzeczają hipotezie antyarytmicznego działania PUFA omega-3.

Badanie SOFA było największą, bo obejmującą 546 pacjentów, randomizowaną próbą kliniczną, oceniającą skuteczność antyarytmiczną PUFA omega-3 w prewencji złośliwych, komorowych zaburzeń rytmu u chorych z wszczepionym ICD. Chorzy przyjmowali 2 g/24 h oleju rybnego (464 mg EPA, 335 mg DHA i 162 mg innych PUFA) lub placebo przez 12 miesięcy. Nie stwierdzono istotnego wpływu PUFA omega-3 na redukcję pierwotnego punktu końcowego (VT, VF oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny). W podgrupie 342 pacjentów po zawale serca odnotowano tendencję do zmniejszenia się częstości wyładowań ICD (17, 23, 29). Podgrupa chorych po zawale serca była jednak niejednorodna – obejmowała pacjentów, którzy zawał serca przeżyli od 2 tygodni do 25 lat przed włączeniem do badania. Mogło to wpłynąć na zaniżenie korzyści z suplementacji PUFA omega-3 w tej podgrupie badanych (2, 7, 17, 22, 23). Badanie SOFA nie dostarczyło dowodów na korzystne działanie PUFA omega-3 w zapobieganiu arytmii, mimo że dawka EPA i DHA była podobna, jak w badaniu GISSI-Prevenzione.

Chociaż w badaniach epidemiologicznych i klinicznych stwierdzono redukcję śmiertelności całkowitej oraz ryzyka nagłych zgonów sercowych pod wpływem suplementacji PUFA omega-3, a wyniki badań eksperymentalnych wskazują na antyarytmiczny mechanizm działania tych związków, nie udało się jednoznacznie wykazać, że EPA i DHA skutecznie zapobiegają wystąpieniu groźnych arytmii komorowych (17). Potrzebne są więc dalsze badania kliniczne (randomizowane, z podwójnie ślepą próbą), być może przeprowadzone w lepiej dobranej grupie pacjentów, np. chorych po niedawno przebytych zawale mięśnia sercowego.

## HIPERLIPIDEMIA

W wielu badaniach wykazano, że kwasy omega-3 (EPA i DHA) wykazują działanie hipolipemiczne redukując stężenie triglicerydów w osoczu krwi (24, 29). Duże dawki EPA i DHA (> 2 g/d) powodują zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi, tym wyższe, im wyższe jest ich stężenie wyjściowe i im wyższa zastosowana dawka (w dawce 4 g/d o blisko 25–30%) (7, 10). PUFA omega-3 zmniejszają także poposiłkowe stężenie triglicerydów jednak wpływ ten zależy prawdopodobnie od przewlekłego ich przyjmowania nawet w niższych dawkach (< 2 g/d) (7, 25). Obniżenie stężenia triglicerydów we krwi pod wpływem suplementacji PUFA omega-3 wynika ze zmniejszenia produkcji VLDL przez wątrobę oraz z przyspieszenia konwersji VLDL do IDL i LDL (co może jednocześnie tłumaczyć niewielki wzrost stężenia LDL u pacjentów przyjmujących PUFA omega-3). Spadek stężenia VLDL we krwi oraz wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej powodują przyspieszenie oczyszczania krwi z chylomikronów, a przez to zmniejszenie stężenia triglicerydów (25).



Ponadto, PUFA omega-3 powodują niewielki wzrost stężenia HDL (w dawce 4g/d o ok. 1–3%) (7, 10, 26, 29). W grupie chorych z hipertriglicerydemią stosowanie EPA i DHA w dawce 4 g/d miało podobny wpływ na profil lipidowy do stosowania gemfibrozilu w dawce 1,2 g/d. Zarówno leczenie PUFA omega-3, jak i gemfibrozilem powodowało istotne obniżenie stężenia triglicerydów i VLDL, zwiększenie stężenia HDL oraz redukcję stężenia małych, gęstych cząstek LDL (7, 27, 29).

Badanie JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*), randomizowane, z metodą podwójnie ślepej próby, zostało przeprowadzone na populacji japońskiej w celu oceny wpływu kwasu eikozapentaenowego (EPA) na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych (7, 9, 15, 25, 29). Kryterium włączenia do badania była hiperlipidemia mieszana (cholesterol całkowity  $\geq 6,5$  mmol/l oraz LDL  $\geq 4,4$  mmol/dm<sup>3</sup>) u pacjentów bez choroby wieńcowej i z już rozpoznanym schorzeniem. Wykluczenie z badania obejmowało osoby m.in. z: zawałem serca do 6 miesięcy przed randomizacją, niewydolnością serca, zaburzeniem rytmu, wadą zastawkową serca. Grupa badana liczyła 18 645 chorych, z których 9326 zostało poddanych interwencji z EPA, a 9319 zostało przydzielonych do podgrupy kontrolnej. Obie grupy nie różniły się statystycznie między sobą. Ponadto, każdy badany (w obu ramionach badania) otrzymywał statynę: 10–20 mg prawastatyny lub 5–10 mg simwastatyny. Były to dawki leku zalecane przez japońskie Ministerstwo Zdrowia w okresie, gdy prowadzone były badania. W grupie EPA stosowano natomiast 1800 mg/dobę kwasu eikozapentaenowego w postaci 300 mg kapsułek. Pierwotnymi punktami końcowymi były: nagły zgon sercowy, zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, wystąpienie epizodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz interwencje w postaci PCI lub CABG. Chorych obserwowano średnio przez 4,6 roku. Po tym okresie w grupie EPA stwierdzono aż 19% redukcję ryzyka pierwszorzędowych punktów końcowych. Ponadto, analizowano podgrupy pacjentów pod kątem skuteczności EPA w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia, uzyskując istotnie statystycznie redukcję ryzyka głównych punktów końcowych (również o 19%) w grupie chorych poddawanych prewencji wtórnej podczas stosowania EPA (z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową) (9, 29).

## PODSUMOWANIE

Kwasy omega-3 przyjmowane w postaci preparatów lub z dietą stanowią skuteczną i bezpieczną terapię w zapobieganiu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Opisane badania kliniczne dowodzą korzystnego działania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na przebieg choroby wieńcowej, zwłaszcza w pierwszych miesiącach po zawale serca, a także niewydolności serca. Ponadto, zapobiegają napadom migotania przedsionków zwłaszcza po operacjach kardiologicznych. Istnieją dane, że n-3 PUFA nie tylko działają leczniczo w wymienionych stanach chorobowych, ale mają także działanie zapobiegawcze w prewencji pierwotnej – w małych i umiarkowanych dawkach zmniejszają ryzyko rozwoju choroby wieńcowej oraz niewydolności serca.

E. Materac, K. H. Bodek, Z. Marczyński

THE USE OF OMEGA-3 FATTY ACIDS IN PROPHYLAXIS  
AND TREATMENT OF DISEASES

PIŚMIENICTWO

1. *Piotrowski G., Gawor Z.*: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w chorobach sercowo – naczyniowych – wybrane zagadnienia kliniczne. *Czynniki Ryzyka*, 2010; (64)2: 27-33. – 2. *Sikora-Frac M., Budaj A.*: Korzyści z zastosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w chorobach układu krążenia. *Kardioprofil*, 2010; 8, 2(35): 77-78. – 3. *Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., Rogers S., Holliday R.M., Sweetnam P.M., Ehrood P.C., Deadman N.M.*: Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989; 2: 757-61. – 4. *Burr M.L., Ashfield – Watt P.A., Dunstain F.D.*: Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003; 57(2): 193-200. – 5. *Burr M.L., Dunstain F.D., George C.H.*: Is fish oil good or bad for heart disease? Two trials with apparently conflicting results. *J. Member. Biol.*, 2005; 206(2): 155-163. – 6. *Borys M.*: Estry etylowe wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Co wnoszą do prewencji wtórnej zawału serca? *Czynniki Ryzyka*, 2009;(61)4: 52-56. – 7. *Barylski M., Banach M., Kowalski J.*: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca, czyli dlaczego Eskimosi rzadko mają zawał. *Kardioprofil*, 2009; 7, 5(32): 293-294. – 8. 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: 447-55. – 9. *Czarnecka D., Kusak P.*: EBM – Jakie mamy dowody na skuteczność działania estrów etylowych kwasów omega-3? *Czynniki Ryzyka*, 2009; (59)1: 34-37. – 10. *Wcisło T., Rogowski W.*: Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w organizmie człowieka. *Cardiovascular Forum*, 2006; 11: 3.
11. *Adach K., Kuch M.*: Estry etylowe wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w niewydolności serca – badanie GISSI – HF. *Medycyna Faktów*, 2009; 1(2): 33-42. – 12. *Sominka D., Kozłowski D.*: Efekt kardioprotekcyjny kwasów omega-3. *Geriatrics*, 2008; 2: 126-132. – 13. 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: 1223-1230. – 14. *Grabowski M.*: Estry etylowe wielonienasyconych kwasów omega-3 w niewydolności serca – wyniki badania GISSI – HF. *Kardiologia Polska*, 2008; 66: 1243-1244. – 15. *Pasiński T.*: Wielonienasycone kwasy omega-3 w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego – na jakie dowody czekamy? *Kardiologia Polska*, 2008; 66: 11. – 16. *Klaus K.A., Witte M.D., Andrew L., Clark M.A.*: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z ryb morskich w leczeniu niewydolności serca – czy dane kliniczne potwierdzają teoretyczne korzyści? *Medycyna Praktyczna* 2009; 03. – 17. *Lelakowski J.*: Właściwości antyarytmiczne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. *Medycyna Faktów*, vol. 3/Nr 1(6)/2010. – 18. *Leaf A., Kang J.X., Xiao Y.F., Billman G.E.*: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*, 2003; 107: 2646-2652. – 19. *Caló L., Bianconi L., Colivicchi F. et al.*: N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery by – pass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 1723-1728. – 20. *Mozaffarian D., Prineas R.J., Stein P.K. et al.*: Dietary fish and n-3 fatty acids intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 478-484.
21. *Leaf A., Albert C.M., Josephson M. et al.*: Prevention of fatal arrhythmias in high – risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*, 2005; 112: 2762-2768. – 22. *Raitt M.H., Connor W.E., Morris C. et al.*: Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *Jama*, 2005; 293: 2884-2891. – 23. *Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J. et al.*: Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter – defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *Jama*, 2006; 295: 2613-2619. – 24. *Kolanowski W.*: Długolańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 – znaczenie zdrowotne w obniżaniu ryzyka chorób cywilizacyjnych. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2007; 40(3): 229-237. – 25. *Davidson M.H.*: Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 271-331. – 26. *Harris W.S.*: N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 65:

1645S-1654S. – 27. *Stalenhoef A.F., de Graaf J., Wittekoek M.E. et al.*: The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 2000; 153: 129-138. – 28. *Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al.*: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients [JELIS]: a randomised open – label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007; 369: 1090-8. – 29. *Kopeć G., Tyrka A., Podolec P.*: Miejsce wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w wytycznych prewencji chorób sercowo-naczyniowych. *Czynniki Ryzyka*, 2/2011: 26-31.

Adres: 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1