

Rola kwasów omega-3 w optymalizacji standardowej farmakoterapii w prewencji wtórnej choroby wieńcowej

Role of 3-fatty acids in optimization standard therapy in secondary prevention coronary heart disease

Zdzisława Kornacewicz-Jach, Krzysztof Przybycień

Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Post Kardiol Interw 2009; 5, 2 (16): 99-107

Słowa kluczowe: kwasy omega-3, zawał serca, prewencja wtórna

Key words: n-3 fatty acids, myocardial infarction, secondary prevention

Wstęp

Głównym celem leczenia zawału serca jest doprowadzenie do jak najszybszej i kompletnej reperfuzji naczynia odpowiedzialnego za zawał. Wczesna reperfuzja niedokrwionego mięśnia sercowego, bądź za pomocą leczenia trombolitycznego, bądź rewaskularyzacji, redukuje chorobowość i śmiertelność poprzez zmniejszenie obszaru zawału i sprzyjanie przywróceniu prawidłowej czynności serca. Osiągnięcia współczesnej kardiologii w dziedzinie kardioprotekcji (beta-blokery, inhibitory ACE, statyny, leki przeciwplatekcyjne) są olbrzymie. Czy wielonasycone kwasy omega-3 (PUFA omega-3) mogą dodatkowo wzmocnić to działanie?

Istnieje wiele przesłanek, że tak. Potencjalne korzystne mechanizmy, dzięki którym kwasy omega-3 mogą sprostać temu zadaniu, to działania:

- 1) przeciwzapalne,
- 2) przeciwzakrzepowe,
- 3) poprawiające funkcje śródbłonna naczyniowego,
- 4) przeciwmiażdżycowe,
- 5) obniżające ciśnienie tętnicze,
- 6) redukujące poziom trójglicerydów,
- 7) antyarytmiczne.

Niezbędne kwasy tłuszczowe muszą być dostarczone w diecie i powinny stanowić 6–10% energii dostarczanej z pożywieniem, z tego omega-6 5–8% i omega-3 1–2%.

Prekursorem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 jest kwas linolowy (LA) pochodzenia roślinnego.

Prekursorem PUFA omega-3 jest kwas alfa-linolenowy (ALA) pochodzenia roślinnego (oleje: lniany, rzepakowy, sojowy, orzechy i warzywa liściaste). Z kwasu ALA w organizmie powstają długołańcuchowe PUFA omega-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) i dekozaheksaenowy (DHA). Poprzez spożywanie pokarmów roślinnych zawierających kwas ALA dostarczamy naszemu organizmowi tylko kilku procent wyżej wymienionych kwasów. Głównym źródłem EPA i DHA jest tłuszcz ryb morskich.

Najczęściej cytowanym w piśmiennictwie badaniem wykazującym korzyści ze spożywania tłustych ryb u chorych po zawałach serca jest DART (*Diet And Reinfarction Trial*). Grupa losowo wybranych chorych po zawałach serca otrzymywała poradę dotyczącą zwiększenia spożycia tłustych ryb lub kapsułek zawierających olej rybny. W 2-letniej obserwacji zastosowanie się do wskazówek lekarzy spowodowało zmniejszenie umieralności ogólnej o 29% w porównaniu z grupą osób, które nie otrzymały tego zalecenia [1].

Opublikowana w 2004 r. w *Circulation* metaanaliza 11 badań obserwacyjnych (prewencja pierwotna) wykazała odwrotną zależność między spożyciem ryb a zgonami w chorobie niedokrwiennej serca (ang. *coronary heart disease*, CHD). Wyniki metaanalizy oparto na obserwacji 222 364 osób przez średnio 11,8 roku. Każde spożycie 20 g ryb na dobę powodowało obniżenie

Adres do korespondencji/ Corresponding author: prof. dr hab. n. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach, Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, tel./faks +48 91 466 13 79, e-mail: kardio@sci.pam.szczecin.pl
Praca wpłynęła 1.12.2008, wersja poprawiona wpłynęła 19.03.2009, przyjęta do druku 25.03.2009.

liczby zgonów zależnych od CHD o 7% (p dla trendu 0,03) [2].

W tabeli 1. przedstawiono zależność między ilością posiłków z ryb a zgonem z powodu CHD z uwzględnieniem płci i czasu obserwacji.

Dodatkowo wśród osób spożywających największą ilość dań z ryb tygodniowo (≥ 5) zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca niezakończony zgonem.

Również duże prospektywne badanie (20 551 lekarzy w Stanach Zjednoczonych) *Physicians' Health Study*, prowadzone przez 11 lat, wykazało korzystny wpływ diety zawierającej ryby (przynajmniej jeden posiłek z ryb w tygodniu) na ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej. Wśród badanych w wieku 40–84 lat 39,2% paliło tytoń, 2,4% chorowało na cukrzycę, 5,8% miało wysoki poziom cholesterolu, 13,6% nadciśnienie tętnicze, a 13,1% wywiad obciążony występowaniem w rodzinie epizodów sercowo-naczyniowych przed 60. rokiem życia [3].

Nie wszystkie badania dotyczące diet z dodatkową suplementacją PUFA omega-3 wykazują korzyść z takiego postępowania.

Badanie DART2 (3114 mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową) nie potwierdziło, a nawet zanegowało wyniki badania DART. Po dokładnej analizie stwierdzono, że wzrost ryzyka zgonu i ryzyka zgonu sercowego był istotny statystycznie w grupie chorych leczonych naparstnicą oraz tych, którzy nie otrzymywali beta-blokerów i blokerów kanałów wapniowych [4].

Brak korzyści ze stosowania PUFA omega-3 (EPA 2,24 g/dobę i DHA 1,12 g/dobę) lub 4 g oleju kukurydzianego w 1,5-roczonej obserwacji u 300 chorych hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca stwierdzono w pracy Nielsena i wsp. Fakt ten tłumaczy się du-

żą zawartością ryb w codziennej diecie mieszkańców Norwegii i stosowaniem w grupie kontrolnej oleju kukurydzianego, który może mieć właściwości antyarytmiczne [5].

Działanie przeciwzapalne

Głównym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 (PUFA omega-6) jest kwas LA, a głównym źródłem PUFA omega-3 jest kwas ALA.

Z LA w retikulum endoplazmatycznym pod wpływem enzymów desaturazy i elongazy powstaje kwas gamma-linolenowy (GLA), który jest wydłużony do kwasu dihomo-gamma-linolenowego (DGLA) i przekształcony do kwasu arachidonowego (AA).

Z ALA w retikulum endoplazmatycznym pod wpływem desaturazy powstaje kwas EPA, z którego po przekształceniu przez elongazę i proces beta-oksydacji powstaje kwas DHA.

Już na tym etapie metabolizmu oba rodzaje kwasów – LA i ALA – konkurują o te same enzymy. Uważa się, że w prawidłowo zbilansowanej diecie stosunek LA : ALA powinien wynosić 5 : 1.

Z kwasów DGLA, AA i EPA powstają eikozanoidy, związki fizjologicznie aktywne. Pod wpływem fosfolipazy A2 są uwalniane z fosfolipidów błon komórkowych i wchodzi w reakcje z jednym z dwóch enzymów: cyklo-oksigenazą (COX) lub z lipooksygenazą (LOX).

Pod wpływem COX powstają prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany, pod wpływem LOX leukotrieny. Z kwasu DGLA powstają prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany monoenowe (PGE₁, PGF₁, TXA₁), z kwasu AA – dienowe (PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂, TXA₂), a z kwasu EPA – trienowe (PGD₃, PGE₃, PGF₃, PGI₃, TXA₃).

Tabela 1. Zależność między ilością posiłków z ryb a zgonem z powodu CHD z uwzględnieniem płci i czasu obserwacji

Table 1. Coronary heart disease mortality according to fish consumption in relationship to gender and follow-up period

	Liczba badanych (zgony)	Częstość spożywania ryb				
		< 1 raz w miesiącu	1–3 razy w miesiącu	1 raz w tygodniu	2–4 razy w tygodniu	≥ 5 razy w tygodniu
Wszystkie badania	222 364 (3032)	1,0	0,89 (0,79–1,01)	0,85 (0,76–0,96)	0,77 (0,66–0,89)	0,62 (0,46–0,82)
Płeć:						
mężczyźni	89 102 (1730)	1,0	0,83 (0,69–1,00)	0,84 (0,72–0,98)	0,72 (0,52–0,98)	0,65 (0,46–0,92)
kobiety	125 873 (1055)	1,0	0,97 (0,82–1,16)	0,84 (0,68–1,05)	0,72 (0,57–0,92)	0,55 (0,33–0,91)
Czas obserwacji:						
< 12 lat	103 218 (1326)	1,0	0,96 (0,81–1,14)	0,91 (0,74–1,11)	0,78 (0,62–0,96)	0,69 (0,48–1,00)
≥ 12 lat	119 146 (1706)	1,0	0,83 (0,70–0,99)	0,82 (0,71–0,95)	0,69 (0,49–0,97)	0,52 (0,33–0,82)

Pod wpływem LOX z kwasu AA powstają leukotrieny serii 4, a z kwasu EPA leukotrieny serii 5.

Szlak syntezy prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów współzawodniczy o substraty ze szlakiem syntezy leukotrienów. Działanie eikozanoidów jest zmienne, zależne od szlaku metabolicznego, z którego pochodzą. Te fakty również wskazują, że niezwykle ważny jest odpowiedni stosunek kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3.

PUFA omega-3 mają działanie przeciwzapalne. W tabeli 2. przedstawiono potencjalne mechanizmy, poprzez które mogą korzystnie wpływać na procesy zapalne, nie tylko w CHD, ale również w cukrzycy, chorobach nerek, chorobach o podłożu alergicznym czy nowotworach [6–10].

Działanie przeciwzakrzepowe

Różnice składu diety powodują, że czas krwawienia u Eskimosów jest o 70% wydłużony w porównaniu z Duńczykami [11]. PUFA omega-3 mają działanie przeciwzakrzepowe.

Regulując syntezę eikozanoidów przez podaż odpowiednich kwasów tłuszczowych w diecie, można wpływać na krzepliwość krwi.

Zaburzenia proporcji między prostaglandynami o działaniu przeciwzakrzepowym (np. prostacyklina PG2)

a prostaglandynami o działaniu prozakrzepowym (np. tromboksan A2) mogą zmieniać ryzyko prozakrzepowe. Nadmiar PUFA omega-6 lub niedobór PUFA omega-3 w diecie powoduje zachwianie równowagi na niekorzyść.

Różne działanie eikozanoidów, zależne od szlaku metabolicznego, z którego pochodzą, potwierdza konieczność przestrzegania odpowiednich proporcji między PUFA omega-6 i PUFA omega-3.

Udowodniono, że suplementacja PUFA omega-3 hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza ich liczbę i obniża poziom tromboksanu TX₂. Wykazano, że poziom TX₂ we krwi jest wprost proporcjonalny do zawartości PUFA omega-6 i odwrotnie proporcjonalny do zawartości PUFA omega-3 w fosfolipidach krwi. Ponadto po podaniu PUFA omega-3 stwierdzono zwiększenie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu i zmniejszenie poziomu fibrynogenu. Spośród PUFA omega-3 EPA wbudowywany jest głównie w fosfatydyloetanola-minę i fosfatydylocholinę płytek krwi.

Następstwem wpływu PUFA omega-3 na rozkurcz naczyń jest zmniejszenie lepkości krwi i poprawa parametrów reologicznych krwi, co w rezultacie skutkuje działaniem przeciwzakrzepowym PUFA omega-3 [12–14].

Tabela 2. Biologiczne działanie PUFA omega-3 mogące mieć wpływ na zmniejszenie odpowiedzi zapalnej

Table 2. Biological effects of 3-fatty acids and the rationale for their anti-inflammatory use

Działanie PUFA omega-3 zależne od szlaku eikozanoidów	
<ul style="list-style-type: none"> spadek płytkowej i mezangialnej produkcji TXA₂ brak wpływu lub wzrost produkcji naczyniowej PGI₂ produkcja nieaktywnego TXA₃ i aktywnej PGI₃ 	<ul style="list-style-type: none"> korzystnie wpływają na funkcję płytek krwi hamują wydzielanie substancji naczynioskurczowych
<ul style="list-style-type: none"> spadek produkcji leukocytarnych leukotrienów serii 4 i wzrost produkcji mniej aktywnych leukotrienów serii 5 spadek leukocytarnej PAF 	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszają stymulację leukocytów
Działanie PUFA omega-3 na poziomie sygnałów międzykomórkowych	
<ul style="list-style-type: none"> niezależne od eikozanoidów hamowanie adhezji i agregacji płytek krwi spadek produkcji PDGF przez nabłonek i monocyty-makrofagi spadek produkcji interleukin IL-1, IL-2, TNF i czynnika tkankowego przez monocyty spadek molekuł odpowiedzialnych za adhezję leukocytów spadek chemotaksji leukocytów 	<ul style="list-style-type: none"> spadek aktywności układu immunologicznego i zmniejszenie produkcji mediatorów zapalnych
<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie przepuszczalności śródbłonna zwiększenie rozszerzalności naczyń zależnej od śródbłonna zmniejszenie odpowiedzi naczyniowej na angiotensynę II i norepinefrynę 	<ul style="list-style-type: none"> obniżenie ciśnienia krwi
Inne działania PUFA omega-3	
<ul style="list-style-type: none"> spadek poziomu fibrynogenu poprawa parametrów reologicznych krwi 	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie lepkości krwi

TXA₂ – tromboksan, PG – prostaglandyna, PAF – czynnik aktywujący płytki, PDGF – czynnik wzrostowy płytek
 TXA₂ – thromboxane, PG – prostaglandin, PAF – platelet-activating factor, PDGF – platelet derived growth factor

Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego

Pod wpływem PUFA omega-3 poprawia się funkcja śródbłonna. Efekty suplementacji PUFA omega-3 dotyczące czynności śródbłonna oceniono w badaniu z randomizacją, w którym 15 chorych z hipercholesterolemią włączono do grupy badanej i 15 do grupy kontrolnej. Wyjściowo stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trójglicerydów wynosiło odpowiednio: w grupie placebo – $7,45 \pm 0,64$, $1,34 \pm 0,39$, $5,31 \pm 0,73$ i $2,29 \pm 2,09$ mmol/l; a w grupie badanej – $7,85 \pm 1,64$, $1,41 \pm 0,38$, $5,00 \pm 0,73$ i $2,07 \pm 1,13$ mmol/l.

Przepływ w tętnicy ramieniowej (ang. *flow mediated dilatation*, FMD) kontrolowano na początku badania i 120 dni po zastosowaniu terapii. Leczenie PUFA omega-3 spowodowało znamienne poprawę FMD i znamienne obniżenie stężenia trójglicerydów (do $1,73 \pm 0,95$ mmol/l) w porównaniu z grupą kontrolną [15].

W innym badaniu oceniano osobno wpływ 4 g/dzień czystego EPA lub DHA i placebo (oleju z oliwek) na zależną i niezależną od śródbłonna reakcję naczynia tętniczego w teście acetylocholinowym. Stwierdzono korzystny wpływ DHA, a nie EPA i placebo na niezależną od śródbłonna składową reakcję naczynia, być może zależną od spadku ciśnienia tętniczego obserwowanego tylko pod wpływem DHA [16].

Działanie przeciwmiażdżycowe

Suplementacja PUFA omega-3 może stabilizować blaszkę miażdżycową. W opublikowanej w 2003 r. pracy Thies i wsp. zbadali wpływ podawania PUFA omega-3 i PUFA omega-6 w porównaniu z placebo u 188 chorych poddanych planowej endarterektomii tętnicy szyjnej. Podawanie suplementów rozpoczynano 7–189 dni (średnio 42) przed zabiegiem.

W uzyskanych blaszkach miażdżycowych w grupie stosującej PUFA omega-3 stwierdzono korzystniejszy stosunek EPA do DHA, grubszą otoczkę włóknistą blaszki i mniej objawów zapalnych (mierzonych liczbą makrofagów). W badanych blaszkach w tej grupie chorych zmniejszyła się znamienne zawartość trójglicerydów. Nie stwierdzono różnicy stężenia ICAM-1 i VCAM-1 we wszystkich trzech grupach chorych. Autorzy badania podkreślają, że uzyskane wyniki wskazują, że nawet w „starej”, ustabilizowanej blaszce miażdżycowej może dochodzić do zmiany składu. Dodatkowo, ten wpływ jest stosunkowo szybki i może odpowiadać przynajmniej po części za korzystne wyniki w badaniach klinicznych. Zarówno w badaniu DART, jak i w badaniu GISSI-P krzywe przeżycia w grupach chorych zaczynały różnić się znamienne ok. 60. dnia stosowania terapii PUFA omega-3 [17].

Dwa badania, Sacksa i wsp. z 1995 r. i von Schacky'ego i wsp. z 1999 r., w których oceniano wpływ suplementacji PUFA omega-3 na miażdżycę naczyń wień-

cowych na podstawie wyników ilościowej koronarografii, nie wykazały jednak korzyści z takiej terapii [18, 19].

Marzenia kardiologów, zwłaszcza inwazyjnych, o zmniejszeniu częstości występowania zjawiska restenozy skutkowało również próbami zastosowania kwasów omega-3 w tym celu.

Dwie metaanalizy przeprowadzone przez O'Connor i wsp. [20] w 1992 r. i Gapinskiego i wsp. [21] w 1993 r. wykazały korzystny wpływ stosowania PUFA omega-3 na częstość występowania restenozy po zabiegu angioplastyki wieńcowej. W pierwszej pracy u chorych, u których zastosowano suplementację PUFA omega-3, ryzyko względne wystąpienia restenozy w porównaniu z grupą kontrolną wynosiło 0,71 (95 CI 0,54–0,94).

Metaanaliza Gapinskiego i wsp. wykazała korzystną zależność przy zastosowaniu PUFA omega-3 dopiero przy dawkach powyżej 4 g/dzień.

W badaniu z randomizacją CART (*Coronary Angioplasty Restenosis Trial*) badacze norwescy ocenili wpływ PUFA omega-3 na częstość występowania restenozy w grupie 388 chorych [22]. Badanie zakończono w 1999 r. W grupie badanej na 2 tygodnie przed zabiegiem planowej angioplastyki i następnie przez kolejne 6 miesięcy podawano estry etylowe kwasów omega-3 w dawce 5,1 g/dobę, w grupie kontrolnej olej kukurydziany.

W 6. miesiącu po angioplastyce wykonywano kontrolną koronarografię. Suplementacja PUFA omega-3 nie spowodowała zmniejszenia częstości występowania restenozy w porównaniu z grupą kontrolną. Restenoza wystąpiła u 108 na 266 (40,6%) chorych leczonych PUFA omega-3 i u 93 na 263 (35,4%) chorych z grupy kontrolnej ($p = 0,21$).

Zbadano wpływ suplementacji PUFA omega-3 (4 g/dzień) u 610 chorych po operacji żylnych pomostów wieńcowych. Stwierdzono mniejszą częstość zamykania by-passów, 27% w grupie badanej i 33% w grupie kontrolnej, względne ryzyko 0,77 (95% CI 0,60–0,99, $p = 0,034$). Patofizjologia zamknięcia by-passów żylnych jest różna od zwężenia naczynia wieńcowego. Można przypuszczać, że również działanie przeciwkrzepliwie PUFA omega-3 miało wpływ na uzyskany wynik. Problemu tego nie badano w powyższej pracy. Nie obserwowano różnic w częstości występowania powikłań krwotocznych między grupą badaną a kontrolną [23].

Obniżanie ciśnienia tętniczego

PUFA omega-3 obniżają ciśnienie tętnicze. Metaanaliza 31 badań wykazała, że średni spadek ciśnienia krwi przy średniej dawce 4,8 g/dzień PUFA omega-3 wynosi 3,0/1,5 mm Hg. Pełen efekt hipotensyjny uzyskuje się po 3–4 tygodniach. Efekt zależny jest od dawki i różny dla DHA i EPA. Za działanie hipotensyjne PUFA omega-3 odpowiada głównie DHA (dla 1 g DHA spadek wynosi 1,5/0,8 mm Hg, dla 1 g EPA 0,9/0,5 mm Hg). Wykaza-

no, że w teście acetylocholinowym tylko zastosowanie DHA powoduje rozszerzenie naczyń. Ogólnie uważa się, że za działanie hipotensyjne PUFA omega-3 odpowiadają korzystne zmiany w lipidach błon komórkowych w miejscach receptorowych hormonów wazoaktywnych (np. słabsza odpowiedź na norepinefrynę), wpływ DHA na zwiększone uwalnianie metabolitów COX działających wazodylatacyjnie oraz na uwalnianie adenozyliny i ATP z komórek śródbłonna, które bezpośrednio wzmagają rozkurcz naczyń [24–26].

Wpływ na gospodarkę lipidową

Dobrze udokumentowany w licznych badaniach jest wpływ PUFA omega-3 na obniżenie stężenia trójglicerydów w surowicy. Spożywanie 3–4 g dziennie PUFA omega-3 zawartego w pokarmie pochodzącym z ryb powoduje obniżenie stężenia trójglicerydów o 25–30%, niestety podwyższa stężenie cholesterolu LDL o 5–10% przy niewielkim wzroście cholesterolu HDL o 1–3%. Wpływ na redukcję stężenia trójglicerydów w surowicy wykazują oba rodzaje PUFA omega-3, tj. EPA i DHA [27–29].

W leczeniu hiperlipidemii wskazania do podania PUFA omega-3 określają standardy.

W hiperlipidemii mieszanej po wstępnej terapii statyną można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy, jako lek trzeciego rzutu można zastosować estry kwasów tłuszczowych omega-3.

W zespole chylomikronemii zaleca się połączenie fibratu z estrami kwasów omega-3 (w ilości 2–4 g/dzień).

W hipertrójglicydemi, gdy stężenie trójglicerydów jest $\geq 5,6$ mmol/l (≥ 500 mg/dl), zaleca się rozpoczęcie terapii od fibratów lub kwasu omega-3 w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki oraz w drugim rzędzie w celu redukcji ryzyka wieńcowego.

Leczenie hipertrójglicydemii znacznego stopnia wymaga podawania efektywnej dawki 3–5 g dziennie w postaci kapsułek i to pod systematyczną kontrolą lekarską. Tak duża dawka może powodować samoistne krwawienia, które są wskazaniem do natychmiastowego przerwania terapii.

Po opublikowaniu badań DART i GISSI-Prevenzione wiemy jednak, że stosunkowo mała dawka PUFA omega-3 (700–1000 mg/dzień) może znamienne wpływać na ryzyko CHD.

W jakim stopniu wpływ na lipidy może odpowiadać za efekt kardioprotekcyjny? Hariss przeprowadził analizę badań z PUFA omega-3, w których podawano dawki poniżej 2 g/dzień. W każdym z tych badań obniżono stężenie trójglicerydów (nie zawsze znamienne w stosunku do grupy placebo). Ważnym spostrzeżeniem tych badań jest uświadomienie wpływu PUFA omega-3 na redukcję poposiłkowego stężenia trójglicerydów. Efekt ten zależy bardziej od przewlekłego ich spożywania niż od jednorazowych wysokich dawek [30, 31].

Zgodnie z zaleceniami standardów w szczególnych przypadkach, zwłaszcza gdy są przeciwwskazania do fi-

bratów bądź kwasu nikotynowego, można do statyny dodać PUFA omega-3.

W bardzo dużym japońskim badaniu JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention*) w grupie prewencji pierwotnej (4204 mężczyzn i 10 796 kobiet) i w grupie prewencji wtórnej (1656 mężczyzn i 1989 kobiet) zbadano wpływ podania PUFA omega-3 w dawce 1800 mg/dzień (900 mg czystego estru etylowego EPA) oraz statyny (prawastatyna 10 mg lub simwastatyna 5 mg dziennie). Obserwacja trwała maksymalnie 5 lat (średnio 4,5 roku). Wśród chorych, którzy oprócz statyny otrzymywali PUFA omega-3, odnotowano istotną redukcję częstości nagłych zgonów sercowych, ostrych zespołów wieńcowych lub zabiegów rewaskularyzacji w porównaniu z chorymi otrzymującymi oprócz statyny placebo [32].

W niedawno zakończonym badaniu COMBOS (*the COMBination of Prescription Omega-3 with Simvastatin Study*), w którym uczestniczyło 254 chorych z hipertrójglicydemią (trójglicerydy ≥ 200 g/dl i ≥ 500 mg/dl) i stężeniem cholesterolu LDL $\geq 10\%$ wartości rekomendowanej przez NCEP ATP III, w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego zastosowano w leczeniu simwastatynę (40 mg/dzień) i PUFA omega-3 w dawce 4 g/dzień (kapsułka zawierała 465 mg EPA i 375 mg DHA). W grupie leczonej zarówno statyną, jak i PUFA omega-3 uzyskano statystycznie istotnie większą redukcję cholesterolu nie-HDL (9,0 vs 2,2%) i trójglicerydów (29,5 vs 6,3%) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (3,4 vs 1,2%) [33].

Jako pierwsi Mackness i wsp. zbadali wpływ preparatu zawierającego PUFA omega-3 na stężenia lipidów u chorych z mieszaną hiperlipidemią. Stwierdzono znamienne zmiany stężenia trójglicerydów: 3,99 (2,94–9,47) mmol/l i po 14 tygodniach leczenia 2,87 (1,2–8,93) mmol/l, oraz analogicznie cholesterolu VLDL: 1,47 (0,77–3,63) i 1,12 (0,21–3,67) mmol/l [34].

Działanie antyarytmiczne

Chyba największy, „spektakularny” sukces PUFA omega-3 odnoszą w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej wywołanej arytmia. Występowanie arytmii jest przypisane ostrej i przewlekłej fazie CHD.

Szereg badań eksperymentalnych z zakresu elektrofizjologii na zwierzętach wskazuje, że PUFA omega-3 nie dopuszczają do przefadowania kardiomiocytów jonami wapnia poprzez kontrolę uwalniania jonów wapnia z retikulum endoplazmatycznego.

Nie pełnią funkcji blokerów kanałów wapniowych, ale raczej modulatorów kontrolujących przepływ wapnia w kanałach typu L w mechanizmie pobudzania aktywności ATP-azy sercowej Ca^{2+}/Mg^{2+} . Skutkuje to stabilizacją elektryczną kardiomiocytów poprzez zwiększenie bodźca elektrycznego potrzebnego do wywołania potencjału czynnościowego o ok. 50% i wydłużeniem okresu refrakcji względnej o ok. 150%. Badaczy nurtuje również pytanie, który z PUFA omega-3 ma większe działanie antyarytmicz-

ne. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że DHA jest bardziej efektywny [35–39].

W 2008 r. w Stanach Zjednoczonych w grupie 5201 mężczyzn i kobiet ≥ 65 . roku życia zbadano wpływ spożywania posiłków zawierających ryby na zmienność rytmu serca. Częste spożywanie ryb przynajmniej przez rok korzystnie modyfikowało aktywność układu autonomicznego na korzyść przewagi przywspółczulnego, odpowiedź baroreceptorów i funkcję węzła zatokowego [40].

W badaniach na psach, u których eksperymentalnie powodowano niedokrwienie mięśnia sercowego i które poddawano próbie wysiłkowej, podanie PUFA omega-3 przed doświadczeniem zmniejszało częstość występowania częstoskurczów komorowych i migotania komór o 75% [41].

Schrepf i wsp. powtórzyli to doświadczenie. W badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupie 10 chorych u 9 osób z CHD, którym wszczepiono kardiowerter-defibrylator (ICD) z powodu groźnych zaburzeń rytmu serca, w badaniu elektrofizjologicznym przed wszczęciem indukowano częstoskurcz komorowy. Jedynymi lekami antyarytmicznymi stosowanymi u tych chorych były beta-blokery. Po 3 miesiącach od wszczęcia ICD powtórzono badanie elektrofizjologiczne z próbą indukcji częstoskurczu komorowego. Badanie poprzedzono wlewem 8–9 g PUFA omega-3. U 5 na 7 badanych nie wyindukowano częstoskurczu komorowego. Oczywiście jest to mała próba bez randomizacji, wymagająca potwierdzenia, co zresztą podkreślają sami autorzy [42].

Korzyść z suplementacji PUFA omega-3 wykazano u chorych po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego: znamienne rzadziej występowało migotanie przedsińców w okresie okołooperacyjnym – o 54,4%, chorzy po zabiegach byli również krócej hospitalizowani [43].

Osoby z ICD brały udział w następujących dwóch próbach klinicznych, które nie potwierdzają jednak korzystnego wpływu PUFA omega-3 na występowanie arytmii. Pierwsze badanie, które opublikowano w 2005 r., wykonano w 6 ośrodkach amerykańskich w grupie 200 chorych z ICD. Chorobę wieńcową rozpoznano u 77 osób w grupie badanej i 71 w grupie kontrolnej i analogicznie zawał serca u 55 i 56 chorych. Częstość nawrotów epizodów częstoskurczu komorowego lub/i migotania przedsińców była większa u osób otrzymujących PUFA [44].

Również w dość szeroko znanym badaniu SOFA (*Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia*) opublikowanym w 2006 r., również u chorych z ICD (w grupie badanej i kontrolnej po 273 osoby, 332 chorych po przebyciu zawału serca, obserwowanych średnio przez 273 dni) nie wykazano korzystnego wpływu podawania PUFA omega-3 (1,8 g/dobę 72% PUFA omega-3) na występowanie arytmii [45].

Nieco lepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu PUFA omega-3 u 400 chorych z ICD w badaniu Leafa i wsp. Wprawdzie podanie PUFA omega-3 nie powodo-

wało znamiennego statystycznie wydłużenia czasu do pierwszego wyładowania ICD i nie zmniejszyło śmiertelności ogólnej (pierwszorzędowe punkty w badaniu), ale obniżono częstość groźnych komorowych arytmii o 38% w porównaniu z grupą kontrolną, co było znamienne statystycznie ($p = 0,034$).

Choroba niedokrwienna serca była przyczyną choroby u 76% osób w grupie badanej i 81% w grupie kontrolnej. W porównaniu z grupą chorych o innej etiologii choroby z CHD i groźnymi zaburzeniami rytmu serca odnieśli większą korzyść z suplementacji PUFA omega-3. Chorzy z zaawansowaną niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA) stanowili tylko 14% wszystkich włączonych do badania [46].

W niedawno opublikowanej pracy autorów niemieckich oceniono wpływ PUFA omega-3 na występowanie arytmii komorowych u 102 chorych z niewydolnością serca w II lub III klasie wydolności krążenia wg NYHA, z wszczepionym ICD. W badaniu tym poddano analizie zawartość i skład PUFA omega-3 w krwinkach czerwonych za pomocą chromatografii gazowej. Autorzy stwierdzili, że niewydolność serca zmienia metabolizm kwasów tłuszczowych i to może tłumaczyć nie zawsze korzystne działanie antyarytmiczne PUFA omega-3. Dodatkowo wykazali, że im wyższa była zawartość tzw. indeksu omega-3 (stosunek: EPA + DHA / wszystkie kwasy tłuszczowe) tym częściej występowały komorowe zaburzenia rytmu serca [47].

Największym i najczęściej cytowanym badaniem oceniającym rolę PUFA omega-3 jest włoska próba GISSI-P [48]. Do badania włączono 11 324 chorych ≤ 3 miesięcy od zawału serca, których podzielono na 4 grupy: grupa 1 otrzymywała placebo, grupa 2 – preparat PUFA omega-3 (850 mg, EPA i DHA w stosunku 1: 2), grupa 3 otrzymywała ten sam preparat oraz witaminę E (300 mg) i grupa 4 – witaminę E. Obserwacja trwała 3,5 roku. Estry kwasów omega-3 spowodowały zmniejszenie założonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca i udar mózgu) o 15% ($p = 0,023$), w tym o 20% redukcję śmiertelności całkowitej w 3. miesiącu od suplementacji estrami kwasów omega-3, o 45% redukcję nagłych zgonów w 42. tygodniu od początku badania i o 30% zgonów sercowo-naczyniowych w 8. miesiącu badania.

Innym, obecnie bardzo często komentowanym badaniem jest GISSI-HF [49]. W badaniu tym u chorych z niewydolnością serca (6975 osób w klasie II–IV wg NYHA) leczonych zgodnie z obowiązującymi standardami (93% inhibitory ACE, antagoniści receptora dla angiotensyny, 65% beta-blokery, 39–40% spironolakton, 89–90% diuretyki, 28–29% digoksyna, 48% kwas acetylosalicylowy, 35% nitraty, 10% blokery kanału wapniowego, 20% amiodaron, 22–23% statyny) zastosowano estry kwasów omega-3, rosuwastatynę bądź placebo. Celem była ocena w punkcie pierwszorzędowym wpływu takiej terapii na śmiertelność całkowitą i śmiertelność całkowitą lub

hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny. Do wtórnych punktów końcowych należały śmiertelność sercowo-naczyniowa, śmiertelność sercowo-naczyniowa lub hospitalizacje z powodu niewydolności serca, nagły zgon sercowy, hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu zastoinowej niewydolności serca, zawału serca i udaru.

Długotrwałe podawanie estrów kwasów omega-3 w dawce 1 g/dzień zmniejszyło w porównaniu z grupą placebo ryzyko zgonu o 9% i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8%. W badaniu obserwowano korzystny trend: 12-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonów z powodów arytmogennych i 28-procentowe zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu komorowych zaburzeń rytmu serca (brak istotności statystycznej). W grupie osób otrzymujących rosuvastatynę nie obserwowano protekcyjnego działania statyny u chorych z niewydolnością serca.

Podsumowanie

Na całym świecie obserwujemy gwałtowny wzrost zainteresowania stosowaniem kwasów tłuszczowych omega-3 zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu krążenia. Na pewno przyczyniły się do tego liczne badania kliniczne i epidemiologiczne.

Nie wszystkie z nich, jak przedstawiono powyżej, potwierdzają tezę o pozytywnym wpływie PUFA omega-3 na serce i naczynia.

W opublikowanej w 2006 r. pracy Hooper i wsp. [50] opisali wyniki metaanalizy 48 badań z randomizacją (36 913 uczestników) i 41 kohortowych opublikowanych do 2002 r., w których stosowano suplementację PUFA omega-3 zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Autorzy postawili sobie za zadanie odpowiedź na pytanie, czy suplementacja PUFA omega-3 zmniejsza śmiertelność całkowitą, częstość epizodów sercowo-naczyniowych i ryzyko nowotworów.

Dawka PUFA omega-3 była bardzo różna i wynosiła 0,4–7,0 g/dzień. Czas obserwacji wynosił 6–11 miesięcy w 23 badaniach, 12–23 miesiące w 16 badaniach, 24–47 miesięcy w 8 badaniach i ≥ 48 miesięcy w jednym badaniu.

Wpływ PUFA omega-3 na śmiertelność całkowitą był różny w różnych badaniach – średnio dla wszystkich badań ryzyko względne wynosiło 0,87 (95% CI 0,73–1,03). Ryzyko względne złożonego punktu końcowego – śmiertelność całkowita plus epizody sercowo-naczyniowe – wynosiło 0,95 (0,82–1,12). Ani badania z randomizacją, ani kohortowe nie wykazały podwyższonego ryzyka nowotworów. Ryzyko względne wynosiło w badaniach z randomizacją 1,07 (0,88–1,30), a w kohortowych 1,02 (0,87–1,19).

Autorzy powyższej metaanalizy wyciągnęli z niej jeden wniosek: PUFA omega-3 nie wywierają ewidentnego ko-

rzystnego wpływu na śmiertelność całkowitą, złożony punkt końcowy – śmiertelność całkowitą plus epizody sercowo-naczyniowe i występowanie nowotworów. W dyskusji autorzy piszą, że uzyskane wyniki mogą wskazywać na mniejsze niż wcześniej myślano dobroczynne działanie PUFA omega-3 na układ krążenia i być może efekt ten jest zarezerwowany tylko dla wybranych grup chorych, takich jak osoby po zawale albo z niewydolnością serca [51].

Mimo że jednym z najważniejszych mechanizmów, podkreślanych przez wielu autorów, jest ich działanie antyarytmiczne, to najprawdopodobniej nie dotyczy ono wszystkich chorych. Prawdopodobnie PUFA omega-3 zapobiegają groźnym zaburzeniom rytmu tylko w niedokrwionym mięśniu sercowym poprzez modelujący wpływ na spontaniczną depolaryzację. Jeżeli zaburzenia rytmu mają swój patomechanizm w fali *reentry*, PUFA omega-3 nie mają wpływu lub nawet mogą działać proarytmicznie. Ten ważny problem wymaga dalszego potwierdzenia w badaniach klinicznych w bardziej wyselekcjonowanych grupach chorych pod względem patofizjologii zaburzeń rytmu.

W aptekach jest wiele preparatów suplementów diety, bardzo różnych pod względem ilości i proporcji PUFA omega-3. Mało kto bowiem zdaje sobie sprawę, że istotą działania biologicznego preparatów z olejów rybnych jest odpowiednie stężenie EPA i DHA oraz ich wzajemne proporcje, co podkreślono w wielu miejscach przedstawionej pracy. Ponadto wpływ na farmakokinetykę ma występowanie PUFA omega-3 w postaci estrów, m.in. w tej postaci wolniej wchłaniają się one z przewodu pokarmowego i utrzymują wysokie stężenie w osoczu przez całą dobę. PUFA omega-3 z pokarmu mają znacznie krótszy okres półtrwania w osoczu [52].

Do zrozumienia efektów działania PUFA omega-3 potrzebne są dalsze badania z randomizacją w bardziej wyselekcjonowanych grupach chorych, ze standaryzowaną dawką suplementów i o dłuższym okresie obserwacji.

Food and Drug Administration (FDA) zaleca ograniczenie spożycia ryb i owoców morza do 2 razy w tygodniu w populacjach najbardziej wrażliwych na zawarte w nich zanieczyszczenia (dzieci i kobiety w ciąży). Wskazuje jednocześnie, że u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w średnim i starszym wieku ewentualne ryzyko związane ze spożyciem ryb jest znacznie mniejsze niż płynące z niego korzyści.

Według amerykańskich wytycznych dotyczących prewencji wtórnej CHD stosowanie suplementacji PUFA omega-3 w dawce 1 g/dobę należy rozważyć u wszystkich osób, bez względu na obecność zaburzeń lipidowych. Zalecenie to przyjęło również Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia w wytycznych dotyczących diety. „Zawarte w rybach kwasy tłuszczowe wielonienasycone n-3, takie jak kwas eikozapentaenowy – EPA i dekozaheksaenowy – DHA zmniejszają stężenie trójglicerydów, ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca i wywierają korzystny efekt hemostatyczny. Spożywanie ryb 1–3 razy w miesi-

cu zmniejsza ryzyko zgonu z powodu CHD w 11%, a udaru mózgu o 13%, przy czym większe spożycie wiąże się z jeszcze większą redukcją ryzyka, dlatego zaleca się ich spożywanie co najmniej 2 razy w tygodniu. W prewencji wtórnej zaleca się zastosowanie kwasów tłuszczowych n-3 (EPA/DHA) w postaci ryb lub kapsułek w dawce 1 g/d w celu zmniejszenia ryzyka lub w większych dawkach przy współistniejącej hipertriglicerydemii”.

Stosowanie PUFA omega-3 w takiej samej dawce jest rekomendowane również w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, jednak tylko w grupie chorych po zawale serca z uniesieniem odcinka ST [53–58].

Piśmiennictwo

- Burr ML, Feihly AM, Gilbert JF i wsp. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
- He K, Song Y, Daviğlus ML i wsp. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-2711.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ i wsp. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28.
- Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD i wsp. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
- Nilsen DW, Albreksten G, Landmark K i wsp. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 50-56.
- Malasanos T, Stacpoole PW. Biological effects of omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 116-179.
- De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, Schmidt EB. n-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 397-410.
- Knapp HR. Omega-3 fatty acids in respiratory diseases: a review. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 18-23.
- Galli C, Butrum R. Dietary omega-3 fatty acids and cancer: an overview. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 446-461.
- De Caterina R, Basta G. n-3 fatty acids and the inflammatory response – biological background. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl. D): D42-D49.
- Bang HU, Dyerberg J, Sindair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-2661.
- Mori TA, Beilin LJ, Burke V i wsp. Interactions between dietary fat, fish and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 279-286.
- Kristensen SD, Iversen AM, Schmidt EB. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids* 2001; 36: S79-S82.
- Lee KW, Blann AD, Lip GY. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. *Thromb Res* 2006; 118: 305-312.
- Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW i wsp. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-270.
- Mori TA, Watts GF, Burke V i wsp. Differential effects of eicosapentaenoic acid and decosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-1269.
- Thies F, Garry JM, Yagoob P i wsp. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-485.
- Sacks FM, Stone PH, Gibson CM i wsp. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-1498.
- von Schacky C, Angerer P, Kothny W i wsp. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-562.
- O'Connor GT, Malenka DJ, Olmsted EM i wsp. A meta-analysis of randomized trials of fish oil in prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am J Prev Med* 1992; 8: 186-192.
- Gapinski JP, VanRuiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1595-1601.
- Johansen O, Brekke M, Seljeflot I i wsp. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619-1626.
- Eritsland J, Amesen H, Grønseth K i wsp. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-36.
- Bhatnagar D, Durrington PN. Omega-3 fatty acids: their role in the prevention and treatment of atherosclerosis related risk factors and complications. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 305-314.
- Mori TA, Woodman RJ. The independent effects of eicosapentaenoic acid and decosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 95-104.
- Mori TA. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 842-846.
- Bronsgeest-Schoute HC, van Gent CM, Luten JB, Ruiter A. The effect of various intakes of omega-3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1752-1757.
- Fehily AM, Burr ML, Phillips KM, Deadman NM. The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 349-351.
- Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl.): 1645S-54S.
- Harris WS. Omega-3 long-chain PUFA and triglyceride lowering minimum effective intakes. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl. D): D59-D61.
- Karpe F, Steiner G, Uffelman K i wsp. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83-97.
- Yokoyama M, Origasa H, for the JELIS investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 613-620.
- Davidson MH, Stein EA, Bays HE, i wsp. for the COMBination of prescription omega-3 with simvastatin (COMBOS) investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354-1367
- Mackness MJ, Bhatnagar D, Durrington PN i wsp. Effect of a view fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 859-865.
- Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9886-9890.
- Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins* 1997; 54: 511-530.
- Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, Leaf A. Blocking effects polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11000-11004.
- Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP i wsp. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4182-4187.
- Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic action of polyunsaturated fatty acids. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl. D): D98-D105.
- Mozaffarian D, Stein PK, Prineas RJ i wsp. Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation* 2008; 117: 1130-1137.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-2457.
- Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P i wsp. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363: 1441-1442.
- Calò L, Bianconi L, Colivicchi F i wsp. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-1728.
- Raitt MH, Connor WE, Morris C i wsp. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators. *JAMA* 2005; 293: 884-891.

45. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ i wsp. 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.
46. Leaf A, Albert CM, Josephson M i wsp. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-2768.
47. Wilhelm M, Tobias R, Asskali F i wsp. Red blood cell omega-3 fatty acids and the risk of ventricular arrhythmias in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 971-977.
48. Marchioli R, Barzi F, Bomba E i wsp. 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' Infarcto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
49. 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. www.thelancet.com (August 31, 2008).
50. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA i wsp. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systemic review. *BMJ* 2006; 332: 752-760.
51. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
52. Wagner D, Rupp H, Schule LM, Maisch B. Risk stratification by the 'EPA + DHA level' and the 'EPA/AA ratio' focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz* 2004; 29: 673-685.
53. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN i wsp. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
54. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction NHS. www.nice.org.uk
55. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Pepine CJ. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
56. Van de Werf F, Bax J, Betriu A i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
57. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-2140.
58. Cybulska B, Szostak WB, Podolec P i wsp. Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii. *Forum Profilaktyki* 2008; 2: 1-2.