

Estry etylowe wielonienasyconych kwasów omega-3 w niewydolności serca – wyniki badania GISSI-HF

Commentary to the article:

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: 1223-30.

Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiol Pol 2008; 66: 1243-1244

Wcześniejsze badania epidemiologiczne i eksperymentalne sugerowały, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA) mogą mieć korzystny wpływ na miażdżycowo-zatorowe choroby sercowo-naczyniowe, włącznie z prewencją arytmii. Wyniki badania GISSI-Prevenzione (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*) wykazały zmniejszoną śmiertelność w grupie chorych po zawale serca przyjmujących PUFA w porównaniu z grupą kontrolną. Korzystny wpływ związany był głównie z zapobieganiem nagłemu zgonowi. Wyniki dostarczały kolejnych, wcześniej wykazywanych na modelach komórkowych i zwierzęcych, klinicznych dowodów na możliwe przeciwarytmiczne właściwości kwasów omega-3 [1].

Badanie GISSI-HF (*Gruppo Italiano di Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza cardiaca-Heart Failure*) jest piątym badaniem włoskiej grupy GISSI, które tym razem oceniało stosowanie estrów etylowych wielonienasyconych kwasów omega-3 u chorych z objawową niewydolnością serca. Badanie GISSI-HF było kontrolowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z randomizacją, prowadzonym w 357 ośrodkach kardiologicznych we Włoszech, dotyczącym chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Do badania włączano osoby w wieku 18 lat i więcej, z potwierdzoną klinicznie niewydolnością serca z jakichkolwiek przyczyn w klasie II–IV wg NYHA, z wykonaną oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Chory z LVEF >40% musiał być przyjęty do szpitala z powodu niewydolności serca co najmniej raz w poprzedzającym roku, by spełnić kryteria włączenia do badania.

Ważniejszymi kryteriami wyłączenia były wskazania lub przeciwwskazania do stosowania estrów etylowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3: rozpoznana nadwrażliwość na leczenie, obecność jakiegokolwiek poważnej choroby pozasercowej, leczenie badanym lekiem w ciągu miesiąca przed randomizacją, ostry zespół wieńcowy lub rewaskularyzacja w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, zaplanowane wykonanie zabiegu sercowego w ciągu 3 miesięcy po randomizacji, choroba wątroby, ciąża i laktacja lub możliwa ciąża z powodu braku dostatecznego zabezpieczenia.

Do badania włączono 6975 chorych, których obserwowano blisko 4 lata. Chorzy zostali zrandomizowani do otrzymywania estrów etylowych wielonienasyconych kwasów omega-3 w postaci 1-gramowej kapsułki raz na dobę (3494 chorych) lub placebo (3481). Lek składał się z 850–882 mg kwasu eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego jako estrów etylowych w średnim stosunku 1:1,2. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były zgon oraz zgon lub przyjęcie do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Średni wiek chorych w badaniu wynosił 67±11 lat, a 2947 (42%) osób było starszych niż 70 lat, 1516 (22%) badanych to kobiety. Prawie 50% chorych miało w wywiadach: hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu roku przed randomizacją, 42% przebyty zawał serca, 5% przebyty udar mózgu, 28% cukrzycę, 18% przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe, 12% angioplastykę wieńcową, 7% implantowany kardiowerter-defibrylator, 13% implantowany stymulator serca, 19% migotanie przedsionków. W 50% przypadków etiologia niewydolności serca była niedokrwiennością

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Grabowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 19 58, e-mail: grabm@tlen.pl

w ok. 30% rozstrzeniowa, a w 15% nadciśnieniowa. Objawy niewydolności serca w klasie II miało 63% chorych, 34% w klasie III, a 3% w klasie IV. Średnia LVEF wynosiła 33%, ponad 90% chorych miało LVEF \leq 40%.

W początkowej fazie badania 6520 (94%) chorych leczono lekami hamującymi układ renina-angiotensyna, 4522 (65%) – beta-adrenolitykami, a 2740 (39%) – spironolaktonem. Ze względu na pewne różnice w charakterystyce klinicznej chorych w poszczególnych grupach terapeutycznych, zastosowano analizę skorygowaną o wpływ tych parametrów klinicznych (hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu roku przed randomizacją, implantowany stymulator serca, stenoza aortalna) – *adjusted hazard ratio* (HR).

W trakcie badania z jakichkolwiek przyczyn zmarło 955 (27%) chorych w grupie wielonienasyconych kwasów omega-3 i 1014 (29%) w grupie placebo (HR 0,91, 95,5% CI 0,833–0,998, $p=0,041$). W grupie omega-3 1981 (57%) chorych i 2053 (59%) w grupie placebo zmarło lub zostało przyjętych do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,92, 99% CI 0,849–0,999, $p=0,009$). Liczba zdarzeń w grupie omega-3 była niższa niż w grupie placebo, z wyjątkiem liczby udarów. Odsetki chorych, którzy zmarli z przyczyn sercowo-naczyniowych, przyjętych do szpitala po randomizacji z jakiegokolwiek powodu lub z przyczyny sercowo-naczyniowej i u których wystąpił złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub przyjęcie do szpitala z jakiegokolwiek przyczyny), były istotnie niższe w grupie omega-3 niż w grupie placebo. Nagły zgon sercowy wystąpił u 307 (9%) chorych w grupie omega-3 i 325 (9%) w grupie placebo (HR 0,93, 95% CI 0,79–1,08, $p=0,333$). Liczba chorych, u których wystąpił zawał serca po randomizacji, wyniosła 107 (3%) w pierwszej grupie i 129 (4%) w grupie placebo ($p=0,271$). Przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności serca miało miejsce u 978 (28%) chorych w grupie omega-3 i 995 (29%) w grupie placebo (HR 0,94, 95% CI 0,86–1,02, $p=0,147$); z powodu arytmii komorowej u 97 (3%) chorych w grupie omega-3 w porównaniu ze 132 (4%) w grupie placebo (HR 0,72, 95% CI 0,55–0,93, $p=0,013$). Domniemane zgony z powodu arytmii wystąpiły u 274 (8%) chorych w grupie omega-3 i u 304 (9%) chorych w grupie placebo (HR 0,88, 95% CI 0,75–1,04, $p=0,141$). Zgon z powodu narastającej niewydolności serca wystąpił u 319 (9%) chorych w grupie omega-3 i u 332 (10%) w grupie placebo (HR 0,92, 95% CI 0,79–1,07, $p=0,275$).

Zarówno ciśnienie tętnicze (skurczowe – $p=0,47$, rozkurczowe – $p=0,43$), jak i czynność serca ($p=0,73$) nie zmieniły się znacząco w trakcie leczenia. Jak oczekiwano, poziomy stężenia trójglicerydów w osoczu nieznacznie się zmniejszyły (z wartości mediany 1,42 mmol/l na początku

badania do 1,36 mmol/l po roku i do 1,34 mmol/l po 3 latach) w grupie otrzymującej kwasy omega-3, przy równoczesnym braku zmian w grupie placebo. Nie odnotowano różnic w stężeniach cholesterolu całkowitego, HDL i LDL pomiędzy chorymi z grup wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i placebo.

Pod koniec badania 1004 (29%) chorych z grupy omega-3 i 1029 (30%) z grupy placebo nie przyjmowało badanego leku z różnych przyczyn ($p=0,45$). Liczba chorych, którzy zaprzestali przyjmowania leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych, była zbliżona w obu grupach – 102 (3%) vs 104 (4%), $p=0,87$. W obu grupach najczęstszym działaniem niepożądanym były zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 96 (3%) grupa omega-3 vs 92 (3%) grupa placebo. Liczba krwawień oraz liczba zgonów z przyczyn pozasercowych i z powodu raka była podobna w obu grupach.

Na koniec autorzy przeprowadzili analizę według protokołu w grupie 4994 chorych, którzy byli w pełni dostosowani do leczenia w badaniu, tzn. stosowali leczenie eksperymentalne przez co najmniej 80% czasu trwania obserwacji. W grupie tej korzystny efekt z zastosowania kwasów omega-3 utrzymywał się – zmniejszyła się śmiertelność całkowita w porównaniu z placebo (26 vs 29%; skorygowane HR 0,86, 95,5% CI 0,77–0,95, $p=0,004$). Nie odnotowano interakcji pomiędzy wpływem kwasów omega-3 i statyn.

Podsumowując, badanie GISSI-HF wykazało, że stosowanie estrów etylowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w postaci 1-gramowej kapsułki raz dziennie w grupie chorych z objawową niewydolnością serca jest bezpieczne i związane z korzyścią w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu i przyjęć do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych. Prezentowana obserwacja pokazała, że leczenie estrami etylowymi wielonienasyconych kwasów omega-3 redukowało ryzyko zgonu o 9% oraz zgonu lub przyjęcia do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8%. W celu uniknięcia jednego zgonu należało stosować estry etylowe wielonienasyconych kwasów omega-3 przez prawie 4 lata u 56 chorych, natomiast w celu uniknięcia jednego złożonego zdarzenia w postaci zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych należało je stosować u 44 chorych. Wyniki te wpisują się w obserwowaną we wcześniejszym badaniu GISSI-Prevenzione korzyść z zastosowania estrów etylowych kwasów omega-3 w grupie chorych po zawale serca.

Piśmiennictwo

1. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. 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.