

## Czy znamy klucz do wyjaśnienia korzystnego działania n-3 nienasyconych kwasów tłuszczowych?

Do we know the mechanisms of favourable effects of n-3 unsaturated fatty acids?

Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-8.

**Stefan Karczmarewicz**

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kardiol Pol 2005; 63: 673-674

Badanie FAAT jest kolejną próbą oceniającą wpływ n-3 nienasyconych kwasów tłuszczowych (*n-3 polyunsaturated fatty acids*, PUFA) zawartych w tłuszczach rybich na ryzyko wystąpienia groźnych arytmii. Dane eksperymentalne dotyczące potencjalnej skuteczności antyarytmicznej PUFA pojawiły się na początku lat 80. XX w. Przetłumaczonym klinicznym było ogłoszenie wyników badania GISSI-Prevenzione, które wykazało, że w populacji pacjentów po zawale serca stosowanie 1 g PUFA dziennie wiąże się z 20% redukcją umieralności całkowitej [1].

Badanie CHS wykazało, że dieta bogata w tłuste ryby ma efekt antyarytmiczny, zmniejsza bowiem ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u starszych pacjentów [2]. Zachęcające wyniki badań eksperymentalnych i pierwszych prób klinicznych były z pewnością inspiracją do przeprowadzenia badań, w których oceniano wpływ diety bogatej w PUFA na występowanie arytmii u pacjentów ze wszczepionymi kardiowerterami-defibrylatorami (ICD). Wyniki wszystkich trzech prób ogłoszono w tym roku.

Raitt i wsp. wykazali, że u pacjentów, których dieta była wzbogacona w PUFA, odnotowano większe prawdopodobieństwo uzasadnionej terapii ze strony ICD podczas obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Niekorzystna tendencja miała charakter trendu w całej badanej populacji, ale była istotna statystycznie w podgrupie, w której arytmia kwalifikująca do ICD był VT [3]. W badaniu SO-

FA, którego wyniki ogłoszono podczas kongresu ESC w Sztokholmie, również nie odnotowano korzystnego wpływu diety wzbogaconej w PUFA na łączny parametr końcowy (epizody VT/VF lub zgon), ale nie zaobserwowano jakichkolwiek działań proarytmicznych PUFA [4].

### Opis badania

Badanie FAAT (*Fatty Acids Antiarrhythmia Trial*) objęło 402 pacjentów ze wszczepionymi ICD, którzy otrzymywali kapsułki z rybem tłuszczem (n=200) lub z oliwą z oliwek, która pełniła rolę *placebo* (n=202), przez 12 miesięcy. Grupy były porównywalne pod względem parametrów demograficznych, czasu od wszczęcia ICD, wskazań do ICD, liczby defibrylacji ICD przed randomizacją, stanu klinicznego i towarzyszącej farmakoterapii.

Protokołowi FAAT warto przyjrzeć się bliżej z powodu zawartych w nim interesujących rozwiązań. Od dawna trwa dyskusja, czy bliższą rzeczywistości klinicznej metodą statystyczną dla danych z badań klinicznych jest analiza na podstawie kwalifikacji do danej terapii (*intention-to-treat*), czy też na podstawie rzeczywiście stosowanej terapii (*on-treatment*), co odsiewa pacjentów zakwalifikowanych do danej terapii, którzy jednak nie mogli jej stosować, np. z powodu nietolerancji. W badaniu FAAT zastosowano obydwa rodzaje analizy.

Pierwotnym ocenianym parametrem był czas do pierwszej uzasadnionej (VT/VF) interwencji ICD lub

---

#### Adres do korespondencji:

Stefan Karczmarewicz, Klinika Kardiologii CMKP, ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa, tel.: +48 22 810 70 95, faks: +48 22 810 17 38, e-mail: stkarcz@kckcmkp.pl

zgon z dowolnej przyczyny. Analiza oparta była na kryterium *intention-to-treat*, czyli na wyniku randomizacji. Ponadto przeprowadzono analizę *on-treatment* obejmującą tylko tych pacjentów, którzy stosowali się do protokołu badania przez przynajmniej 11 mies.

Zwraca uwagę bardzo wysoki – jak na tak nieuciązliwą terapię związaną z badaniem – odsetek pacjentów niewspółpracujących: 35% wszystkich włączonych do badania, przy czym nie odnotowano różnic pomiędzy obydwiema grupami.

Analiza wyników *intention-to-treat* wykazała, że w grupie otrzymującej PUFA wystąpił korzystny trend dotyczący pierwotnego parametru końcowego (czas do interwencji ICD lub zgon) – redukcja ryzyka o 28%,  $p=0,057$ . Z kolei według analizy *on-treatment* w podgrupie, która stosowała się do protokołu przez przynajmniej 11 mies., różnica ta była istotna statystycznie (redukcja ryzyka: 38%,  $p=0,034$ ).

Analiza podgrup wykazała, że istotny statystycznie, korzystny wpływ PUFA dotyczył następujących subpopulacji:

- z frakcją wyrzutową (EF)  $\leq 30\%$ ;
- w klasie NYHA I i II;
- z samoistnymi częstoskurczami komorowymi jako przyczyną wszczęcia ICD.

W subpopulacjach: z EF  $>30\%$ , w klasie NYHA III lub IV, po przebytych nagłym zatrzymaniu krążenia, oraz u tych, u których przyczyną wszczęcia ICD była utrata przytomności i dodatni wynik badania elektrofizjologicznego – nie odnotowano wpływu PUFA na parametr końcowy. U pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca i u tych, którym wszczepiono ICD w ciągu roku przed włączeniem do badania, wpływ PUFA na parametr końcowy był ewidentnie nieistotny statystycznie.

Autorzy badania FAAT wysunęli wniosek końcowy, że jakkolwiek nie osiągnięto istotności statystycznej w odniesieniu do pierwotnego parametru końcowego dla całej grupy, to otrzymane wyniki dostarczają dowodów na

to, że osoby zagrożone groźnymi arytmiami mogą zmniejszyć to ryzyko poprzez codzienne przyjmowanie PUFA, będących składnikiem bogatych w tłuszcze ryb.

## Interpretacja

Powyższe wnioski wymagają słowa komentarza. Po pierwsze trzeba zauważyć, że wyniki trzech badań dotyczących wpływu PUFA na losy pacjentów ze wszczepionymi ICD nie są zbieżne. Może to wynikać z różnych przyczyn, ale dwóch nie sposób pominąć. Pierwsze potencjalne wytłumaczenie: PUFA są słabo działającymi (choćby skutecznymi) lekami antyarytmicznymi, a zatem do niezbitego wykazania ich działania wymagane byłoby badanie uwzględniające bardzo dużą liczbę pacjentów. Drugie potencjalne wytłumaczenie jest takie, że liczba pacjentów we wszystkich trzech badaniach była relatywnie niewielka, co – wobec umiarkowanego ryzyka śmiertelnej arytmii w badanych populacjach – sprawiło, że wyniki balansowały na granicy błędu. Drugi ważny komentarz do wszystkich wspomnianych badań dotyczących antyarytmicznego działania PUFA jest następujący: nikt nie udowodnił, że łykanie kapsułek z tranem (niezależnie od stosowanej poza tym diety) jest rzeczywistym substytutem diety bogatej w tłuste morskie ryby w kontekście profilaktyki nagłego zgonu sercowego.

## Piśmiennictwo

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
2. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-73.
3. Raitt MH, Connor WE, 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: 2884-91.
4. European Society of Cardiology Congress 2005, Stockholm Sweden – Hot Line Session. [www.theheart.org](http://www.theheart.org)

## Komentarz redakcyjny



Mimo wciąż gromadzących się dowodów wskazujących na korzyści wynikające ze stosowania n-3 kwasów tłuszczowych, w tym badania GISSI-Prevenzione, ich zastosowanie w praktyce klinicznej jest wciąż zbyt małe. Być może wynika to z tego, że do końca nie wiemy, dlaczego związki te są w stanie zmniejszyć umieralność całkowitą na innej drodze niż redukcja zapadalności na zawały serca. Badanie FAAT do-

starcza poważnego argumentu za tym, że działanie n-3 w znacznej mierze zależy od ich korzystnego wpływu na groźne dla życia zaburzenia rytmu serca. Kwasy n-3 powinny zająć równie silną pozycję u chorych po zawale serca co statyny, inhibitory konwertazy i  $\beta$ -blokerzy.

*prof. dr hab. med. Tomasz Pasiński*  
Oddział Kardiologii  
Centralny Szpital Kolejowy  
Warszawa