

Omega-3 mastné kyseliny - cesta od výživového doplnku k lieku podloženému medicínou dôkazov

D. Pella, V. Mechírová, R. Rybár, J. Fedačko

Súhrn:

Navzdory veľkým pokrokom v prevencii kardiovaskulárnych chorôb zostáva úmrtnosť pacientov, ktorí prekonajú infarkt myokardu, stále vysoká. Jednou z najdôležitejších príčin, vysvetľujúcich túto situáciu, je náhla srdcová smrť. Takmer polovicu kardiovaskulárnej mortality v USA tvorí každý rok nepredvídaná a neočakávaná príčina. Z toho vyplýva jasná medicínska potreba liekov, ktoré by znižovali incidenciu náhlej smrti. Výsledky zo štúdie GISSI Prevenzione ukázali, že omega-3 mastné kyseliny (n-3 PUFA) pridané k štandardnej terapii pacientov po infarkte myokardu redukujú pozoruhodne riziko náhlej smrti (44 % redukcia rizika, $p = 0,0006$). Navyše významný pokles celkovej mortality (21 % redukcia rizika, $p = 0,0064$) ešte zosilňuje pozíciu n-3 PUFA v kardiovaskulárnej prevencii. Pozitívne účinky n-3 PUFA sú pravdepodobne sprostredkované cez ich antiarytmické, lipid znižujúce, antitrombotické a protizápalové vlastnosti.

Kľúčové slová:

omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny (n-3 PUFA) – náhla srdcová smrť – kardiovaskulárne riziko

Summary:

Although great progress has been made in the prevention of cardiovascular diseases, the mortality of patients who survive a myocardial infarction remains high. One of the most important causes explaining this situation is sudden cardiac death. Nearly half of the cardiovascular deaths in the USA each year are attributed to this unpredictable and unexpected cause. There is thus a clear medical need for therapies targeted at reducing the incidence of sudden death. Results from GISSI Prevenzione Trial have shown that omega-3 fatty acids (n-3 PUFA) added to standard therapy of patients surviving acute myocardial infarction have the ability to notably reduce sudden death (44% risk reduction, $p = 0,0006$). In addition, significant decline in all-cause mortality (21% risk reduction, $p = 0,0064$) strengthens the position of n-3 PUFA in cardiovascular prevention. Beneficial effects of n-3 PUFA are probably mediated by their antiarrhythmic, lipid lowering, antithrombotic and anti-inflammatory properties.

Key words:

omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) – sudden cardiac death – cardiovascular risk

ÚVOD

V posledných dekádach sa zaznamenal nebyvalý pokrok v manažmente pacientov s akútnym infarktom myokardu. Zriadenie koronárnych jednotiek, zavedenie fibrinolytickej liečby a primárnej angioplastiky výrazne zlepšilo prognózu pacientov s akútnym infarktom myokardu. Farmakologická liečba zaznamenala takisto významný posun smerom k zlepšeniu prežívania týchto pacientov, najmä čo sa týka podávania statínov, betablokátorov, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antiagregancií. Napriek tomu však mortalita zostáva stále vysoká. Najväčším problémom však stále zostáva účinná

primárna prevencia ischemickej choroby srdca.

Je nesporne zaujímavé, že prvé zmienky o kardioprotektívnych vlastnostiach rybieho tuku u grónskych Eskimákov pochádzajú z roku 1976, teda roku, kedy bol objavený aj prvý statín [1, 2]. Uplynulo 30 rokov a statíny dosiahli nebyvalé úspechy na poli medicíny založenej na dôkazoch a dnes môžeme konštatovať, že na rozdiel od čias, kedy ich preskripcia bola značne limitovaná, sa simvastatín vo Veľkej Británii stal dokonca voľnopredajným liekom [3]. Rybí tuk ako výživový doplnok prešiel rovnako bohatým výskumom vrátane veľkých randomizovaných kontrolovaných klinických

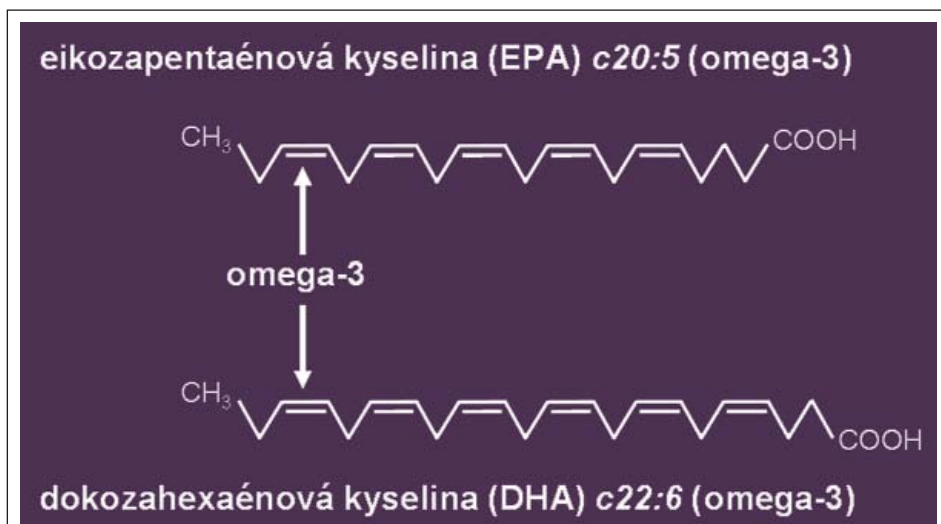
štúdií a dnes ho naopak vo viacerých európskych krajinách možno použiť aj na lekárske predpis (registrovaný prípravok Omacor ako adjuvantná liečba pacientov po infarkte myokardu k ostatnej štandardnej terapii). Zdá sa, že okrem statínov a úpravy faktorov životného štýlu by v sekundárnej, ale aj primárnej prevencii ischemickej choroby srdca (ICHs) mohli významnú úlohu zohrať omega-3 polynenasýtené kyseliny, nielen ako významná zložka potravy, ale v indikovaných prípadoch (potreba presného a pravidelného dávkovania) vo forme kapsúl s presne definovaným množstvom eikozapentaénovej a dokozahexaénovej kyseliny [4, 5, 6].

„RODINA“ TUKOV

Tuky rozdeľujeme na nasýtené a nenasýtené. Podobne ako v mnohých iných častiach sveta aj u nás je stále pretrvávajúcim problémom vysoká konzumácia nasýtených tukov vo forme nasýtených mastných kyselín (napríklad kyseliny steárovej), čo má za následok zvyšovanie hladín aterogénnych lipidov, jedného z hlavných rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení. Nenasýtené mastné kyseliny rozdeľujeme na mononenasýtené (napríklad kyselina olejová) a polyneenasýtené. Spomedzi polyneenasýtených sú najdôležitejšie omega-3 a omega-6 mastné kyseliny (podľa polohy prvej dvojitej väzby v omega-3, resp. omega-6 pozícii). Najdôležitejšími zástupcami n-6 PUFA sú kyselina linolová a arachidónová. V skupine n-3 PUFA sú to kyselina dokozahexaénová a eikozapentaénová, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v rybom tuku, a kyselina α -linolénová, prevažne rastlinného pôvodu. Zdá sa, že nielen príjem nasýtených tukov je dôležitý z hľadiska rizika vzniku aterosklerózy a jej komplikácií, ale aj pomer n-3 a n-6 PUFA v potrave. Typickým príkladom je indická populácia, charakterizovaná nízkym príivodom nasýtených tukov v potrave, je prevažne vegetariánska (nekonsumuje ani ryby!), teda má pomerne nízký príjem n-3 PUFA a naopak vysoký príivod n-6 PUFA (stužené tuky, margaríny a potraviny na ich báze). Mortalita na ischemickú chorobu srdca (ICHS) dosahuje viac ako 30 % aj pri neprítomnosti konvenčných rizikových faktorov aterosklerózy (napríklad hypercholesterolémia, obezita), ale pomer n-6 k n-3 v potrave dosahuje hodnoty 30 - 50 : 1, kým napríklad u grónskych Eskimákov je tento pomer 1 : 1, mortalita na ICHS je asi 7 %, pričom je o nich známe, že konzumujú hojne aj nasýtené tuky. Tento fenomén dostal názov juhoázijský paradox (South Asian paradox) a poukazuje na nespornú protektívnu úlohu omega-3 mastných kyselín v potrave [7].

OMEGA-3 POLYNEENASÝTENÉ MASTNÉ KYSELINY - ZDROJE A METABOLIZMUS

Omega-3 polyneenasýtené mastné kyseliny patria medzi tzv. esenciálne mastné kyseliny. Ľudské telo nie je schopné ich syntetizovať, pretože mu chýbajú enzýmy, ktoré indukujú tvorbu dvojitych väzieb za deviatym uhlíkom kyselinového reťazca. Najvýznamnejším zdrojom n-3 PUFA je rybí tuk. Nachádzajú sa tu kyselina eikozapentaénová (EPA) a kyselina dokozahexaénová (DHA) (obr. 1). Obsah n-3 PUFA v jednotlivých rybách varíruje (obr. 2). Navyše je potrebné konštatovať, že úprava rýb na konzumáciu je takisto spojená s možným poklesom EPA a DHA (napríklad tuniak v konzerve oproti čerstvému tuniakovi obsahuje len asi jednu desatinu ich pôvodného obsahu). Absolútne nevhodná je príprava rýb vyprážením na stužených tukoch, pretože vtedy sa vzhľadom na kompetitívne vstrebávanie n-6 a n-3 PUFA vstrebávajú najmä n-6 PUFA [8]. Známe sú tiež skutočnosti, že rovnaký druh rýb žijúcich voľne v porovnaní s rybami z umelého chovu obsahuje často diametrálne odlišné množstvo n-3 PUFA (kaprovité ryby z rybníkových chovov n-3 PUFA prakticky skoro neobsahujú!). Ďalším úskalím zvýšenej konzumácie rýb je aj možná



Obr. 1. Rybí tuk – najvýznamnejšie n-3 PUFA.

makrela - 1 810 mg	losos - 1 800 mg	tuniak - 1 500 mg
haring - 1 200 mg	pstruh - 1 060 mg	treska - 240 mg

Obr. 2. Obsah EPA+DHA v jednotlivých druhoch rýb (na 100 g ryby).

prítomnosť niektorých znečisťujúcich látok. Ide najmä o zlúčeniny metylortuti, polychlórované bifenylly a niektoré ďalšie organické látky [9]. Práve z tohto dôvodu FDA (Food and Drug Administration - najvyšší regulačný úrad pre kontrolu liekov a potravín v USA) neodporúča istým subpopuláciám, najmä tehotným ženám a deťom, konzumáciu rýb s najvyšším potenciálom možného znečistenia (napríklad žralok, mečún, veľké makrely), ale naopak vhodnejšie sú ryby s nižšou pravdepodobnosťou kontaminácie (tuniak, losos, sumec, treska), pričom je vhodné poznať aj lokalitu pôvodu, najmä pri rybách ulovených v miestnych riekach a jazerách [10]. Potenciálnu expozíciu polutantom v rybách možno čiastočne znížiť odstránením ich kože, v ktorej je koncentrácia znečisťujúcich látok najvyššia.

Hlavnou n-3 PUFA rastlinného pôvodu je kyselina α -linolénová, ktorá sa nachádza v pomerne veľkom množstve v ľanových semienkach, vlašských orechoch, v semenách repky olejnej, menej v lieskovcoch a mandliach, ale napríklad arašidy ju neobsahujú vôbec. Kyselina α -linolénová sa po vstrebaní metabolizuje na EPA a následne DHA pôsobením desaturáz a elongáz. DHA je potom zdrojom eikozanoidov a autakoidov (self healing agents - „samoliečivé látky“, pôsobiace prevažne protizápalovo), napríklad prostacyklínu, tromboxánu A3, leukotriénu B5 a niektorých prostaglandínov.

KARDIOPROTEKTÍVNE VLASTNOSTI N-3 PUFA

Kardioprotektívne vlastnosti n-3 PUFA, vyplývajúce z experimentálneho výskumu a epidemiologických prieskumov, sa potvrdili vo viacerých klinických štúdiách, aj keď na druhej strane treba korektne konštatovať, že niektoré štúdie neprinesli jednoznačné závery. Predovšetkým na základe výsledkov štúdií GISSI Prevenzione a DART sa dajú odvodiť viaceré účinky n-3 PUFA, najmä však antiarytmické [4, 5]. Okrem antiarytmických vlastností si zasluhujú pozornosť aj protizápalové a anti-trombotické účinky a pri podávaní vo vyšších dávkach aj triacylglyceroly znižujúci efekt, často spojený aj so vzostupom HDL cholesterolu.

Antiarytmické vlastnosti n-3 PUFA

Viaceré štúdie u zdravých dobrovoľníkov, ale aj u chorých jedincov, sledovali vzťah podávania n-3 PUFA k variabilite srdcovej frekvencie (HRV). Je známe, že nízka HRV je spojená s vyššou morbiditou a mortalitou a je spojená s vyšším rizikom náhlej smrti predovšetkým u pacientov po infarkte myokardu [11]. V štúdiu 55 pacientov s anamnézou infarktu myokardu zistili jednoznačnú koreláciu medzi obsahom DHA a EPA v trombocytoch a variabilitou srdcovej frekvencie [12]. Súčasne so vzostupom n-3 PUFA v trombocytoch sa v nich zaznamenal progresívny pokles obsahu kyseliny arachidónovej a sprievodný vzostup HRV ($p < 0,00001$). Nedávno publikovaná práca dokumentovala štatisticky významný pokles srdcovej frekvencie ($p < 0,0001$), rýchlejší pokles srdcovej frekvencie po záťaži ($p < 0,01$) a zvýšenie variability srdcovej frekvencie ($p < 0,02$) u pacientov po infarkte myokardu so zníže-

Tab. 1. Vplyv n-3 PUFA na funkcie trombocytov a zrážanie krvi (upravené podľa Harper et al. (19)).

faktor	úloha v aterogenéze	účinnosť n-3 PUFA
arachidónová kyselina	prekurzor tromboxánu a leukotriénu	pokles
tromboxán A2	agregácia trombocytov, vazokonstrikcia	pokles
fibrinogén	zvyšuje zrážavosť krvi	pokles
trombocyty aktivujúci faktor	aktivácia trombocytov	pokles
tPAI-1	zvyšuje zrážavosť krvi	pokles
TDGF	chemoatraktant a mitogén makrofágov a hladkosvalových buniek	pokles
TPA	zvyšuje fibrinolýzu	vzostup

tPAI-1 - inhibítor tkanivového plazminogénového aktivátora 1
TDGF - od trombocytov derivovaný rastový faktor
TPA - tkanivový plazminogénový aktivátor

Tab. 2. Vplyv n-3 PUFA a n-6 PUFA na zápalové markery (upravené podľa Rallidis et al. (20)).

markery	pred liečbou	po liečbe	štat. význam (p)
Skupina ALA (n=50)			
CRP (mg/l)	1,24 (0,72-3,70)	0,93 (0,56-1,80)	0,0008
SAA (mg/l)	3,24 (2,30-5,30)	2,39 (1,70-3,90)	0,0001
IL-6 (pg/ml)	2,18 (1,35-3,90)	1,70 (1,30-2,80)	0,01
Skupina LA (n=26)			
CRP (mg/l)	1,54 (0,62-3,10)	1,25 (0,64-1,70)	0,35
SAA (mg/l)	3,52 (2,10-4,90)	3,34 (2,15-4,40)	0,58
IL-6 (pg/ml)	1,77 (1,30-2,70)	2,20 (1,10-2,70)	0,69

ALA - α -linolénová kyselina (n-3 PUFA)
LA - linolová kyselina (n-6 PUFA)
CRP - C-reaktívny proteín
SAA - sérový amyloid A
IL-6 - interleukín 6
 Protizápalový efekt n-3 PUFA je zrejme spoluzodpovedný za spomalenie progresie aterosklerózy a nepriaznivý pomer n-6 PUFA ku n-3 PUFA naopak za jej akceleráciu (21).

nou ejekčnou frakciou pod 40 % v skupine n-3 PUFA (585 mg DHA a 225 mg EPA) v porovnaní s placebom [13]. Predpokladá sa, že antiarytmické vlastnosti n-3 PUFA súvisia s elektrickou stabilizáciou myocytov, ich efektom na viaceré kanály, predovšetkým sodíkové, kalciové a káliové, interakciami na úrovni fosfolipidov v bunkových membránach.

Zaujímavé sú experimentálne práce, ktoré ukázali, že obohatenie membránových fosfolipidov o n-3 PUFA nie je spojené s antiarytmickým účinkom [14]. Navyše odstránenie n-3 PUFA z týchto membrán pomocou delipidovaného hovädzieho albumínu nezvýšilo arytmogénny potenciál [15]. Naopak infúziu voľných n-3 PUFA sprevádzal významný antiaryt-

mický efekt, čo potvrdzuje skutočnosť, že zrejme nie esterifikované, ale voľné n-3 PUFA zodpovedajú za ich antiarytmický efekt. N-3 PUFA v tzv. SN2 pozícii vo fosfolipidoch majú schopnosť uvoľniť sa vplyvom ischémie, resp. pri vzniku komorovej tachykardie, a tak bezprostredne chrániť srdcový sval pred poškodením [16].

N-3 PUFA sa viažu na proteíny sodíkových kanálov, čo je účinok porovnateľný napríklad s antiarytmikom mexiletínom [17]. Pri podávaní mexiletínu však dochádza pri dlhodobej liečbe k upregulácii Na kanálov, kým n-3 PUFA k tomuto negatív- nemu vplyvu nevedú, čo poukazuje na ich väčšiu bezpečnosť v porovnaní s uvedeným antiarytmikom. Vysvetlenie je v skutočnosti také, že mexiletín zvyšuje syntézu mRNA

Tab. 3. Vplyv pridania n-3 PUFA k statínovej liečbe na lipidový profil (22).

parameter	pred liečbou n=27	po 6 týždňoch liečby statínom	po 3 mesiacoch liečby statínom a n-3 PUFA (3g/deň)	štat. význ.
celkový cholesterol	6,48 ± 1,34	5,12 ± 0,86	5,04 ± 0,85	NS
LDL cholesterol	4,21 ± 0,89	3,04 ± 0,72	3,08 ± 0,76	NS
HDL cholesterol	0,92 ± 0,22	1,01 ± 0,29	1,21 ± 0,20	p < 0,05
TG	2,96 ± 0,99	2,34 ± 1,01	1,64 ± 0,81	p < 0,01

Pozitívny efekt n-3 PUFA sa však pozoruje iba pri použití vyšších dávok (2 - 4 g denne), kým ostatné účinky sa pozorovali aj pri dávkach 1 g na deň.

Tab. 4. Randomizované kontrolované štúdie s n-3 PUFA a celková mortalita (štúdie s EPA ± DHA).

štúdia	n-3 typ/dávka	kontroly/ typ/dávka	n	priem. doba sledovania /mes./	celková mortalita (RR,95% CI)
GISSI-I	EPA+DHA (1:2) 1,85 g/d	placebo alebo vit. E	11 234	42	0,79 (0,66-0,93)
Singh-India	EPA+DHA (1:1) 1,8 g/d	100 mg Al. hydroxid	360	12	ND
Nilsen-N	EPA+DHA (1:2) 3,4 g/d	kukur. olej 4 g/d	300	18	1,0 (0,45-2,2)
Von Schacky-D	EPA+DHA (3:2) 1,85 g/d	rastl. olej 1,85 g/d	223	24	0,5 (0-5,5)
Leng-UK	EPA 0,27 g/d	slnečnicový olej 3 g/d	120	24	1,0 (0,21-4,8)
Sacks-USA	EPA+DHA (3:2) 4,8 g/d	oliv. olej 12 g/d	59	28	0,3 (0,01-7,1)
Burr-UK	EPA 2,4 g/týžd.	diéta bez rýb	2 033	24	0,73 (0,56-0,93)

kódujúcej α subjednotku Na kanálov. Vplyvom n-3 PUFA dochádza k hyperpolarizácii ischemických bunkových membrán (ktoré sú čiastočne depolarizované) a predlžujú tak efektívnu refraktérnu periódu, preto je potrebná vyššia intenzita stimulu potrebného na generovanie akčného potenciálu.

Omega-3 mastné kyseliny majú schopnosť inhibovať influx kalcia do bunky cez L kanály, čo má význam pri Ca overloade pri ischemii. Na rozdiel od blokátorov kalciového kanálu nemajú však negatívny efekt na kontraktilitu [18].

Antitrombotické vlastnosti n-3 PUFA

V experimentálnych štúdiách sú zdokumentované početné účinky n-3 PUFA na funkcie trombocytov a zrážanie krvi vrátane poklesu počtu trombocytov a zvýšenia fibrinolytickej aktivity [19]. Podrobný prehľad antitrombotických účinkov n-3 PUFA je v tab. 1.

Protizápalové vlastnosti n-3 PUFA

Celý komplex protizápalových vplyvov n-3 PUFA sa dá odvodiť zo zníženia syntézy arachidónovej kyseliny a s tým spojenej inhibície cyklooxygenázovej a lipooxygenázovej kaskády zápalu. Uvedené protizápalové vlastnosti majú o to väčší význam, že dnes sa proces subklinického cievného zápalu všeobecne akceptuje nielen v ateroskleroze, ale aj v patogeneze diabetu, hypertenzie, metabolického syndrómu, ba dokonca aj chronického srdcového zlyhávania. Zaujímavá štúdia poukazujúca na protizápalový efekt n-3 PUFA u dyslipidemických pacientov ukázala, že suplementácia vysokých dávok n-3 PUFA (8,1 gramu α linolénovej kyseliny) viedla k významnému poklesu C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a interleukínu 6, spojenému so súčasťou zmenou pomeru n-6 PUFA k n-3 PUFA z 13,2 : 1 na 1,3 : 1 (tab. 2) [20]. Naopak v skupine pacientov bez obohatenia

diéty o n-3 PUFA k poklesu zápalových markerov nedošlo.

Lipidy znižujúce účinky n-3PUFA

Vplyv n-3 PUFA na hladiny lipidov súvisí najmä s účinkom na hladinu triacylglycerolov, avšak často je spojený aj so vzostupom HDL cholesterolu, čo sme dokumentovali aj v našom súbore pacientov [22]. 27 pacientov indikovaných podľa platných odporúčaní na statínovú terapiu bolo liečených počas 3 mesiacov a následne po pridaní n-3 PUFA v dávke 3 g na deň počas nasledujúcich 3 mesiacov. Zaznamenali sme tu štatisticky významné ovplyvnenie hladín triacylglycerolov a HDL cholesterolu (tab. 3).

N-3 PUFA VO SVETLE MEDICÍNY ZALOŽENEJ NA DŮKAZOCH

Rybí tuk sa v dávnejšej minulosti používal ako výživový doplnok na prevenciu rachitídy, ale aj iných ochorení. Renesancia rybieho tuku v liečbe sa už spája s kardiovaskulárnou prevenciou. V poslednej dobe sa publikovalo niekoľko analýz štúdií realizovaných s n-3 PUFA na báze rybieho tuku. Jedna z najnovších pochádza od Harpera a Jacobsona (tab. 4) [23].

Spomedzi všetkých uvedených štúdií realizovaných na báze rybieho tuku priniesla najpresvedčivejšie výsledky talianska štúdia GISSI Prevenzione a britská štúdia DART [4, 5]. V štúdiu GISSI použili nižšie dávky n-3 PUFA (vysoko purifikované n-3 PUFA - 46 % EPA, 38 % DHA - 1 g denne) než v štúdiu DART. Zaznamenali štatisticky významný pokles celkovej mortality o 21 % (p = 0,0064). Určite medzi najvýznamnejšie zistenia tejto štúdie patril výrazný pokles náhlej smrti na vysokej hladine štatistickej významnosti (pokles o 44 %, p = 0,0006). Týmto výsledkom sa rybí tuk (prípravok OMACOR) nesporne zaradil medzi lieky s významom pre medicínu založenou na dôkazoch, čo potvrdilo i porovnanie dostupných farmák na prevenciu náhlej smrti medzi sebou (tab. 5) [24].

ZÁVER

Bohaté dôkazy pochádzajúce zo základného výskumu, experimentálnych, epidemiologických, ale dnes už aj randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií ukazujú, že n-3 PUFA zohrávajú relevantnú úlohu v prevencii a liečbe kardiovaskulárných ochorení. Výsledky klinic-

kých štúdií navyše vyvrátili obavy z ich možných vedľajších účinkov. Zdá sa, že rybí tuk vo forme kapsúl s vysoko purifikovanými n-3 PUFA, najmä v kombinácii so statínmi, by v budúcnosti mohol znamenať ďalšie zlepšenie prognózy pacientov nielen po infarkte myokardu, prípadne so srdcovým zlyhávaním alebo dysrytmiami, ale možno i v rámci primárnej prevencie aterosklerózy. Nespochybniteľný je efekt n-3 PUFA v oblasti prevencie náhlej srdcovej smrti u pacientov po infarkte myokardu. Možné rozšírenie jeho indikácií zrejme prinesú práve prebiehajúce veľké klinické štúdie.

Literatúra

- Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976; 200: 69-73.
- Endo A, Kuroda M, Tanarawa K. Competitive inhibition of 3-HMGCoA reductase by ML 236 A and ML 236 B. *Febs Lett* 1976; 72: 323-326.
- Gotto AM Jr. Over-the-counter statins and cardiovascular disease prevention: perspectives, challenges, and opportunities. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 213-217.
- 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: 447-455.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
- Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.
- Pella D, Thomas N, Tomlinson B et al. Prevention of coronary artery disease: the south Asian paradox. *Lancet* 2003; 361: 79.
- de Lorgeril M, Salen P. Modified Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease and cancer. *World Rev Nutr Diet*, Basel, Karger 2000; 87: 1-23.
- Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC et al. Risk-based consumption advice for farmed Atlantic and wild Pacific salmon contaminated with dioxins and dioxin-like compounds. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 552-556.
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Methylmercury in fish - summary of key findings from focus groups about the methylmercury advisory. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/dms/admehg3g.html>. Accessed May 18, 2006.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- Christensen JH, Korup E, Aaroe J et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1670-1673.

Tab. 5. Porovnanie rôznych terapeutických prístupov v ovplyvnení náhlej smrti (voľne podľa Priori et al. (24)).

liečivo	počet pacientov	relatívne riziko náhlej smrti (95 % CI)
vysoko purifikované n-3 PUFA	11 323	0,56 (0,40 - 0,79)
ACE-inhibítory po IM	15 104	0,80 (0,70 - 0,92)
blokátory aldosterónu	1 663	0,71 (0,54 - 0,95)
flekainid, enkainid	1 455	3,60 (1,70 - 8,50)
betablokátory po IM	24 298	0,77 (0,70 - 0,84)
amiodaron	6 500	0,71 (0,59 - 0,85)
d-sotalol	3 121	1,77 (1,15 - 2,74)
kalciové blokátory	20 342	1,04 (0,95 - 1,14)

ACE-inhibítory - inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu
 IM - infarkt myokardu

Stále rastúca sila dôkazov pre n-3 PUFA vo forme rybieho tuku (alebo kapsúl s vysoko purifikovanými n-3 PUFA) našia svoj odraz aj v najnovších AHA Guidelines (Odporúčania American Heart Association), ktoré pacientom s dokumentovanou koronárnou chorobou srdca odporúčajú užívať denne 1 g EPA + DHA. Jedincom s hypertriacylglycerolémiou možno odporučiť užívanie 2 - 4 g DHA + EPA denne (25).

- O'Keefe JH, Abuisa H, Sastre A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-1130.
- Weylandt KH, Kang JX, Leaf A. Polyunsaturated fatty acids exert antiarrhythmic actions as free acids rather than in phospholipids. *Lipids* 1996; 31: 977-982.
- Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-1780.
- Rosenberg IH. Fish - food to calm the heart. *N Eng J Med* 2002; 346: 1102-1103.
- Kang JX, Li Y, Leaf A. Regulation of sodium channel gene expression by class I antiarrhythmic drugs and n-3 polyunsaturated fatty acids in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2724-2728.
- Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 87: 7834-7838.
- Harper CR, Jacobson TA. The fats of life. The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Int Med* 2001; 161: 2185-2192.
- Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, et al. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 2003; 167: 237-242.
- Pella D, Dubnov G, Singh RB et al. Effects of an indo-mediterranean diet on the omega-6/omega-3 ratio in patients at high risk of coronary artery disease: The Indian paradox. V: Simopoulos AP, Cleland LG: Omega-6/omega-3 essential fatty acids ratio: The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet*, Basel, Karger 2003; 92: 74-80.

- Pella D, Rybár R, Mechírová V et al. Statins and omega-3 polyunsaturated fatty acids have complementary lipid lowering effects. *World Heart J* 2006 (prijaté do tlače).
- Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1521-1529.
- Priori SG, Alilot E, Blomstrom-Lundquist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
- Lichtenstein AL, Appel JL, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.

doc. MUDr. Daniel Pella, Ph.D.¹
doc. MUDr. Viola Mechírová, CSc.²
MUDr. Rafael Rybár, CSc.¹
MUDr. Ján Fedáčko¹

¹Centrum preventívnej a športovej medicíny. Klinika preventívnej medicíny a telovýchovného lekárstva FN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice

²interná klinika FN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice