

## **MODUŁ 2.7**

### **PODSUMOWANIE KLINICZNE**

<b>Nazwa firmy:</b>	<b>Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi</b>
<b>Nazwa produktu:</b>	<b>BioCardine900®</b>
<b>Nazwa substancji czynnej:</b>	<b>Olej z mięśni ryb, zawierający niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas eikozapentaenowy - EPA kwas dokozaheksaenowy – DHA)</b>
<b>Postać:</b>	<b>Kapsułka elastyczna</b>
<b>Dawka:</b>	<b>900 mg (550mg niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, w tym: 300mg kwasu eikozapentaenowego - EPA, 200mg kwasu dokozaheksaenowego – DHA)</b>

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

## Spis treści

2.7.1 Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych.....	5
2.7.1.1 Informacje ogólne i przegląd.....	5
2.7.1.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań .....	8
2.7.2 Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych .....	11
2.7.2.1 Informacje ogólne i przegląd.....	11
2.7.3 Podsumowanie skuteczności klinicznej .....	12
2.7.3.1 Badania skuteczności związane ze wskazaniami .....	12
2.7.3.1.2 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej .....	12
2.7.3.1.3 Podsumowanie wyników poszczególnych badań .....	12
2.7.3.1.3.1 Choroby serca i układu krążenia .....	12
2.7.3.1.3.2 Hipertriglicydemia oraz hipercholesterolemia .....	21
2.7.3.1.3.3. Reumatoidalne zapalenie stawów. ....	25
2.7.3.1.4 Porównanie i analizy wyników badań.....	28
2.7.3.1.5 Badane populacje .....	42
2.7.3.1.7 Porównanie wyników w subpopulacjach .....	42
2.7.3.1.8 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania.....	42
2.7.3.1.9 Trwałość skuteczności i efekty tolerancji .....	42
2.7.3.2 Badania skuteczności nie związane ze wskazaniami .....	42
2.7.3.2.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności .....	42
2.7.3.2.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań .....	43
2.7.3.2.2.1 Układ immunologiczny .....	43
2.7.3.2.2.2 Choroby nowotworowe .....	44
2.7.3.2.4 Porównanie i analizy wyników badań.....	48
2.7.4 Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego.....	52
2.7.4.1 Ekspozycja na lek.....	52
2.7.4.1.1 Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa.....	52
2.7.4.1.2 Ogólny zakres ekspozycji.....	52
2.7.4.1.3 Demograficzne i inne cechy populacji badanej.....	52
2.7.4.2 Zdarzenia niepożądane .....	52
2.7.4.2.1 Analiza zdarzeń niepożądanych .....	52

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

2.7.4.2.1.1 Zdarzenia niepożądane .....	52
2.7.4.2.1.2 Zgony .....	54
2.7.4.2.1.3 Inne ciężkie zdarzenia niepożądane .....	54
2.7.4.2.1.4 Inne znaczące zdarzenia niepożądane .....	54
2.7.4.2.1.5 Analiza zdarzeń niepożądanych według układu narządów lub zespołu chorobowego .....	55
2.7.4.2.2 Opisy .....	56
2.7.4.3 Oceny klinicznych badań laboratoryjnych .....	56
2.7.4.4 Czynności życiowe, badanie lekarskie i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem.....	56
2.7.4.5 Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach .....	56
2.7.4.5.1 Czynniki wewnętrzne .....	56
2.7.4.5.2 Czynniki zewnętrzne .....	57
2.7.4.5.3 Interakcje leków .....	57
2.7.4.5.4 Stosowanie w okresie ciąży i laktacji.....	57
2.7.4.5.5 Przedawkowanie.....	57
2.7.4.5.6 Nadużywanie leku .....	57
2.7.4.5.7 Odstawienie leku i efekt z odbicia .....	58
2.7.4.5.8 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej .....	58
2.7.4.6 Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu .....	58
2.7.5 Piśmiennictwo .....	59

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

**Wykaz stosowanych skrótów:**

AA – kwas arachidonowy

ALA – kwas alfa-linolenowy

DHA – kwas dokozaheksaenowy

EPA- kwas eikozapentaenowy

MUFA- jednonienasycone kwasy tłuszczowe

PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

## **2.7.1 Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych**

### **2.7.1.1 Informacje ogólne i przegląd**

Preparat Biocardine900<sup>®</sup>, produkowany przez Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi zawiera jako substancję aktywną 900 mg koncentrowanego oleju z mięśni ryb (*sardynki, saldele*) - przejrzystą, oleistą substancję, koloru żółtego. Pojedyncza kapsułka elastyczna preparatu Biocardine900<sup>®</sup> zawiera 550mg niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, w tym: 300 mg kwasu eikozapentaenowego - EPA, 200 mg kwasu dokozaheksaenowego – DHA, substancje pomocnicze: kompleks przeciwutleniaczy (ekstrakt z rozmarynu, palmitynian kwasu askorbowego, naturalne tokoferole, olej roślinny, substancję smakową cytrynową) oraz substancje pomocnicze wchodzące w skład kapsułki: żelatynę i glicerynę.

Kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy mają uznaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania potwierdzone publikacjami w literaturze fachowej. W związku z tym mogą być uznane za substancje o ugruntowanym zastosowaniu medycznym w wymienionych wskazaniach (ang. „well established medicinal use”), zgodnie z wymogami określonymi w ustawie Prawo Farmaceutyczne art.15 ust.1. p.2, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. w sprawie przedstawiania dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz Dyrektywie 2001/83/EC, artykuł 10.1(a)(ii) w odniesieniu do substancji o ugruntowanym zastosowaniu medycznym nie ma obowiązku przedstawiania wyników badań toksykologiczno-farmakologicznych, w związku z tym Przegląd kliniczny oraz Podsumowanie kliniczne produktu leczniczego Biocardine900<sup>®</sup>, kapsułki elastyczne opracowano w oparciu o dane opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego.

Biocardine900<sup>®</sup>, kapsułki elastyczne, jest dostępny w sprzedaży odręcznej. Substancje czynne zawarte w Biocardine900<sup>®</sup> występują na poziomie farmakologicznie czynnym w preparatach dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, przez okres dłuższy niż wymagane ustawowo 10 lat.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

W chwili obecnej na polskim rynku znajdują się inne preparaty (suplementy diety) zawierające substancje czynne kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy: Doppelherz aktiv Omega-3, produkowany przez Queisser Pharma; Omega-3, produkowany przez Naturell; Prenatal DHA, produkowany przez Puritan's Pride. Wszystkie są sprzedawane bez recepty. Na polskim rynku dostępny jest również preparat Omacor, produkowany przez Pronova Biocare/Solvay Pharma Polska, który jest dostępny na receptę; preparat Omacor ma skład chemiczny zbliżony do tego w preparacie Biocardine900<sup>®</sup>.

Preparat Biocardine900<sup>®</sup>, posiada wystarczająco dobrze udokumentowane dane bibliograficzne dotyczące bezpieczeństwa i zastosowania terapeutycznego, a wskazania do jego stosowania są sformułowane przejrzysto i w sposób jednoznaczny.

#### **Wskazania do stosowania preparatu Biocardine900<sup>®</sup>:**

- Profilaktyka i leczenie wspomagające chorób serca i układu krążenia (m.in. arytmia, choroba zakrzepowa, miażdżyca).
- Wspomagająco w hipertriglicydemii, zbyt wysokim stężeniu LDL-cholesterolu i zbyt niskim stężeniu HDL-cholesterolu we krwi.
- Wspomagająco (preparat podawany dodatkowo obok właściwej farmakoterapii w chorobie wieńcowej) w prewencji wtórnej zawału mięśnia sercowego.
- Leczenie wspomagające reumatoidalnego zapalenia stawów

#### **Dawkowanie i sposób podawania preparatu Biocardine900<sup>®</sup>:**

##### *Profilaktycznie:*

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, dzieci w wieku od 3 do 12 lat 1 kapsułkę na dobę.

Dzieci i młodzież powyżej 12 roku życia, dorośli – 2 kapsułki na dobę.

##### *Pomocniczo w terapii:*

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, dzieci w wieku od 3 do 12 lat

3 kapsułki na dobę (3 razy dziennie po jednej kapsułce)

Dzieci i młodzież powyżej 12 roku życia, dorośli – 6 kapsulek na dobę ( 3 razy dziennie po dwie kapsułki)

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

*Sposób podawania:*

Preparat stosować 15-20 minut przed posiłkiem, zażywać kapsułki w całości popijając małą ilością wody.

**Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Biocardine900<sup>®</sup> jest:**

Skaza krwotoczna, hemofilia, przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu**

**Biocardine900<sup>®</sup>:**

*profilaktycznie* - dzieci od 3 do 12 lat, kobiety w ciąży i matki karmiące mogą stosować preparat jedynie po konsultacji z lekarzem. Od chwili rozpoczęcia stosowania preparatu zalecana kontrola lekarska po 2-3 tygodniach.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Dla leku nie wykonano badań farmakokinetycznych, podane informację opracowano w oparciu o dane literaturowe dotyczące oleju z mięśni ryb i NNKT omega-3. Kwasy tłuszczowe EPA i DHA po doustnym podaniu jest wchłaniane poprzez sieć naczyń chłonnych z jelita cienkiego. Chociaż całkowita biodostępność może się różnić to absorpcja może być szybsza przy podaniu wolnych kwasów tłuszczowych skoncentrowanych niż w postaci trójglicerydów lub estrów alkilowych. Absorpcja jest zależna od dawki szczególnie w przypadku EPA. Przemiana biochemiczna kwasów omega-3 zaczyna się już we krwi, występuje w różnych organach włącznie z wątrobą i w przewodzie pokarmowym.

Poziom wolnych i całkowitych ilości EPA zwiększa się 5 – 6 razy. Poziom DHA ma tendencje do wzrostu 2 – 2.5 razy w porównaniu do poziomu wyjściowego. Wzrost poziomu następuje w ciągu tygodnia od rozpoczęcia suplementacji i utrzymuje się kilka dni lub tygodni po jej zaprzestaniu. Suplementacja pozwala osiągnąć wzrost poziomu EPA w stosunku do kwasu arachidonowego i trochę obniżyć poziom kwasu linolowego w osoczu.

Kwas EPA współzawodniczy z kwasem arachidonowym o cyklooxygenazę ale również konkuruje o 5-lipoxygenazę, biorącą udział w syntezie leukotrienów z kwasów EPA powstaje LTB<sub>5</sub> [Charakterystyka produktu leczniczego].

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

### 2.7.1.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano biodostępność wielonienasyconych kwasów n-3 w pożywieniu z mikrokapsułkowanym olejem z ryb w porównaniu do kapsułek zawierających olej z ryb. W badaniu wzięło udział 25 zdrowych ochotniczek, które zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących 0.9 g PUFA n-3 w kapsułkach, oraz 0.9 g PUFA n-3 w pożywieniu. Czas trwania badania wynosił 4 tygodnie. Nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie AA, EPA i DHA w trombocytach w obu grupach. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że podawanie żywności z mikrokapsułkowanym olejem z ryb zapewnia podobną przyswajalność jak po podaniu kapsułek [Wallace i wsp. 2000].

W badaniu klinicznym oceniano kinetykę inkorporacji kwasów n-3 (EPA i DHA) w błonach komórkowych kardiomiocytów u ludzi, którzy przyjmowali olej z ryb oraz olej lniany, zawierający kwas alfa-linolenowy. W badaniu wzięli udział pacjenci, których dieta była uboga w ryby (<1 ryby w daniu/tydzień), którzy nie przyjmowali oleju z ryb oraz którzy przeszli operację wstawienia bajpasów. Zostali oni przydzieleni do 1 z 6 grup: bez suplementacji oleju rybiego, lub z suplementacją oleju rybiego w dawce 6 g EPA+DHA/dobę przez okres 7, 14, 21 dni przed zabiegiem, oleju z nasion lnu lub oleju z oliwek w dawce 10 mL/dobę przez okres 21 dni przed zabiegiem). Tkanka z prawego przedsionka serca oraz próbki krwi zostały pobrane podczas operacji i analizowano pod kątem profilu kwasów tłuszczowych. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że u pacjentów przyjmujących olej z ryb nastąpiła akumulacja kwasów EPA i DHA w prawym przedsionku oraz zwiększała się wraz z długością przyjmowania oleju z ryb i osiągnęła wartość maksymalną w 30 dniu przyjmowania badanej substancji, zastępując kwas arachidonowy. U osób przyjmujących olej z nasion lnu stwierdzono niewielki wzrost kwasu EPA w przedsionku, a przyjmowanie oleju z oliwek nie zmieniło znacząco poziomu kwasów tłuszczowych n-3 w przedsionku serca. Na podstawie wyników badań autorzy stwierdzili, że kwasy tłuszczowe n-3 w diecie są inkorporowane w szybkim tempie do ludzkich fosfolipidów znajdujących się w sercu, zastępując kwas arachidonowy podczas suplementacji olejem z ryb w wysokich dawkach [Metcalf i wsp. 2007].

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Tabela 1. Podsumowanie badań farmakokinetycznych dotyczących oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy.

Autor	Cel badania	Projekt badania	Terapie (Dawka, postać, droga podania)	Liczba uczestników	Wyniki
Wallace i wsp. 2000	Ocena biodostępności kwasów n-3 w pożywieniu z mikrokapsułkowanym olejem rybim w porównaniu do kapsułek zawierających olej z ryb	Badanie randomizowane	0.9 g PUFA n-3 w kapsułkach, oraz 0.9 g PUFA n-3 w pożywieniu	25 zdrowych ochotniczek	Nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie AA, EPA i DHA w trombocytach w obu grupach. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że podawanie żywności z mikrokapsułkowanym olejem rybim zapewnia podobną przyswajalność jak po podaniu kapsułek
Metcalf i wsp. 2007	Ocena kinetyki inkorporacji kwasów n-3 (EPA i DHA) w błonach komórkowych kardiomiocytów u ludzi, którzy przyjmowali olej rybi oraz olej lniany, zawierający kwas alfa-linolenowy.	Badanie kliniczne	EPA+DHA 6 g /dobę przez okres 7, 14, 21 dni przed zabiegiem, olej z nasion lnu lub oleju z oliwek w dawce 10 mL/dobę przez okres 21 dni przed zabiegiem	b.d.	Na podstawie wyników badań stwierdzono, że u pacjentów przyjmujących olej z ryb nastąpiła akumulacja kwasów EPA i DHA w prawym przedsionku oraz zwiększała się wraz z długością przyjmowania oleju rybiego i osiągnęła wartość maksymalną w 30 dniu przyjmowania badanej substancji, zastępując kwas arachidonowy. U osób przyjmujących olej z nasion lnu stwierdzono niewielki wzrost kwasu EPA w przedsionku, a przyjmowanie oleju z oliwek nie zmieniło znacząco poziomu kwasów tłuszczowych n-3 w przedsionku serca

## **2.7.2 Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych**

### **2.7.2.1 Informacje ogólne i przegląd**

Kwas EPA hamuje powstawanie w płytkach krwi z kwasu arachidonowego TXA<sub>2</sub>, który jest związkiem silnie agregującym. Zamiast niego płytki wytwarzają małe ilości TXA<sub>3</sub> o słabym działaniu agregacyjnym. Ponadto synteza PGI<sub>2</sub>, PGI<sub>3</sub> w ścianie naczyń zachodzi bez zakłóceń. Obie prostacykliny wywierają silny wpływ antyagregacyjny. Konsekwencją jest działanie antyagregacyjne. Stwierdzono obniżenie hemotaksji, agregacji i przylegania krwinek do śródbłonna naczyń włosowatych. Kwasy omega-3 zmniejszają stężenie trójglicerydów VLDL w surowicy, Powstające z kwasu linolowego eikozanoidy, mają dziesięciokrotnie niższe działanie stymulujące stany zapalne, agregację granulocytów obojętnochłonnych, uwalnianie cytokin i odpowiedź chemotaktyczną w porównaniu do eikozanoidów pochodzących z kwasu arachidonowego. Zastąpienie części diety rybami morskimi ma statystycznie korzystny wpływ na profil icydentalności zawałów serca (zmniejsza udział zawałów o ciężkim przebiegu). Mechanizm tego działania nie został do końca wyjaśniony [Charakterystyka produktu leczniczego].

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano biodostępność i farmakodynamikę różnych stężeń kwasów omega-3 w postaci etyloestrów. W tym celu 101 ochotnikom podawano przez 14 dni 5.1 g EPA i DHA w koncentracjach: 62.5%, 80%, 85% ogólnej zawartości kwasów tłuszczowych. Punktami pierwszorzędowymi było stężenie fosfolipidów w surowicy krwi oraz poziom lipidów w surowicy w dniu 14. Stwierdzono, że u pacjentów przyjmujących wyższe koncentracje kwasów omega-3 obserwowano wyższe stężenie EPA/DHA w surowicy krwi oraz większą redukcję poziomu triglicerydów i VLDL cholesterolu. Całkowity poziom cholesterolu oraz innego niż HDL został znacząco obniżony w 3 grupach. Stwierdzono, że podawanie kwasów omega-3 w różnych koncentracjach wywiera niezależny efekt, wysokie koncentracje kwasów omega-3 (80%) obniżają poziom triglicerydów oraz poziomu VLDL-cholesterolu niż niższe koncentracje [Bryhn i wsp. 2006].

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

## **2.7.3 Podsumowanie skuteczności klinicznej**

### **2.7.3.1 Badania skuteczności związane ze wskazaniami**

Przedstawiono badania kliniczne obejmujące wykorzystanie oleju rybiego zawierającego kwasy tłuszczowe EPA i DHA w leczeniu:

- chorób serca i układu krążenia
- hipertriglicydemii, zbyt wysokim stężeniu LDL-cholesterolu i zbyt niskim stężeniu HDL-cholesterolu we krwi.
- reumatoidalnego zapalenia stawów.

#### **2.7.3.1.2 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej**

Skuteczność działania produktu leczniczego oceniano w badaniach klinicznych, przeprowadzonych z randomizacją oraz bez randomizacji. Zakres charakterystyki populacji chorych objętych badaniami uwzględniający zarówno wiek, płeć, jak i stopień zaawansowania choroby pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności analizowanego preparatu w oparciu o badania opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym.

#### **2.7.3.1.3 Podsumowanie wyników poszczególnych badań**

##### **2.7.3.1.3.1 Choroby serca i układu krążenia**

W przeglądzie przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration przeanalizowano wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 (w tym kwasu EPA i DHA) na prewencję i leczenie chorób układu sercowo – naczyniowego. Do metaanalizy włączono wszystkie randomizowane badania kliniczne, w których zawarte były zalecenia dietetyczne dotyczące stosowania nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Dodatkowo włączono też do analizy badania kohortowe. Przeanalizowano badania dotyczące dorosłych powyżej 18 roku życia mających jakiegokolwiek ryzyko wystąpienia chorób sercowo – naczyniowych z lub bez współistniejącej choroby tego układu. Interwencją była: suplementacja diety, wprowadzana dieta lub zalecenia

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

dietetyczne zawierające nienasycone kwasy tłuszczowe. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ogólna śmiertelność. Innymi ważnymi punktami były złożone zdarzenia sercowo – naczyniowe (zawały serca, bóle zamostkowe, udary, nagła śmierć sercowa, nieplanowane sercowo – naczyniowe interwencje chirurgiczne), rak i inne działania uboczne. Drugorzędowymi punktami końcowymi były pojedyncze zdarzenia sercowo – naczyniowe, zmiana czynników ryzyka i jakość życia. W tym celu przeszukano bazy: Medline, Cochrane Library i Embase. Odnaleziono 44 randomizowane badania kliniczne, w których w sumie uczestniczyło 36 913 osób. W większości badań pacjentami byli mężczyźni, natomiast przewagę kobiet stwierdzono w 7 badaniach. Badania głównie opierały się na suplementacji diety. Do metaanalizy włączono również 47 badań kohortowych. W ocenianych badaniach pierwszorzędowym punktem było realtywne ryzyko śmierci. Dieta zawierająca kwasy omega-3 w porównaniu do placebo lub bez wskazań dietetycznych wykazała RR=0,87 (95% CI: 0,73 – 1,03;  $p_{\text{heterogeniczności}}=0,04$ ). W metaanalizie badań kohortowych RR dla tego punktu końcowego wyniosło 0,98 (95% CI: 0,48 – 0, 88;  $p_{\text{heterogeniczności}}=0,21$ ), co oznacza, że w badaniach tych kwasy omega-3 wywierały efekt protekcyjny na śmiertelność z powodu chorób sercowo – naczyniowych. Metaanaliza dla kolejnego punktu końcowego – złożonych zdarzeń sercowo – naczyniowych w badaniach randomizowanych wykazała brak znaczącego wpływu na ryzyko ich wystąpienia – RR=1,09 (95% CI: 0,87 – 1,37;  $p_{\text{heterogeniczności}}=0,07$ ). Również analiza badań kohortowych nie wykazała wpływu diety zawierającej kwasy omega-3 na redukcję występowania zdarzeń sercowo – naczyniowych – RR=0,91 (95% CI: 0,73 – 1,13;  $p_{\text{heterogeniczności}}<0,0001$ ). Dla drugorzędowego punktu końcowego – śmierci z przyczyn sercowo – naczyniowych wykazano, że dieta omega-3 nie zmniejsza tego ryzyka, RR=0,90 (95% CI: 0,61 – 1,33;  $p_{\text{heterogeniczności}}=0,88$ ). Metaanaliza badań kohortowych sugerowała znaczącą redukcję dla tego punktu końcowego, jednak również wykazywała znaczącą heterogeniczność. Jeśli chodzi o kolejne punkty końcowe to nie wykazano również wpływu kwasów omega-3 na zmniejszenie występowania zawału serca zarówno w badaniach randomizowanych, jak i kohortowych. Wpływ na redukcję zdarzeń w postaci nagłej śmierci sercowej stwierdzono tylko w badaniach kohortowych, w jednym z badań randomizowanych (DART2) stwierdzono nawet wzrost tego ryzyka. Dieta zawierająca kwasy omega-3 nie miała też znaczącego wpływu na częstość występowania udaru mózgu. Stwierdzono, że nienasycone kwasy tłuszczowe w diecie miały wpływ na zmniejszenie poziomu triglicerydów

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

w osoczu o średnio -0,40 mmol/l (95% CI: -0,56 - -0,23;  $p_{\text{heterogeniczności}}=0,003$ ), nie miały wpływu na poziom cholesterolu, natomiast podwyższyły stężenie LDL o średnio 0,13 mmol/l (95% CI: 0,03 – 0,22;  $p_{\text{heterogeniczności}}=0,58$ ). Kwasy omega-3 w diecie nie miały również wpływu na redukcję ciśnienia tętniczego krwi. Podsumowując, stwierdzono, że uzyskane wyniki nie wykazują wpływu kwasów omega-3 w diecie na redukcję śmiertelności ani zdarzeń sercowo – naczyniowych, jednak mają wspomagający wpływ na poprawę niektórych parametrów istotnych w prewencji i leczeniu chorób tego układu [Hooper i wsp. 2004].

W kolejnym przeglądzie przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration badano wpływ diety zawierającej nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (w tym kwasy EPA i DHA) na chromanie przestankowe. Przeszukano badania zarejestrowane w Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo przeszukano również literaturę firm farmaceutycznych produkujących preparaty zawierające te tłuszcze. Do analizy zakwalifikowano randomizowane badania kliniczne porównujące nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 z placebo lub dietą nie zawierającą tych tłuszczów. Do badania włączono cztery badania z łączną liczbą uczestników – 203. Jakość tych badań była dobra. Wszystkie z nich porównywały kwasy tłuszczowe omega-3 z placebo, 2 badania dodatkowo z innymi tłuszczami. W żadnym z badań nie znaleziono oceny jakości życia lub oceny zmian angiograficznych. Suplementacja nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie redukowała poziom triglicerydów. WMD (weighted mean difference) wyniosła -0,66 mmol/l (95% CI: -1,24 - -0,09). Redukowała również wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego – WMD=-1,94 mmHg (95% CI: -3,58 - -0,29). Tłuszcze omega-3 powodowały jednak wzrost całkowitego cholesterolu – WMD=0,41 mmol/l (95% CI: 0,03 -0,80) oraz poziomu cholesterolu LDL – WMD=0,43 mmol/l (95% CI: -,12 - -0,74). Podsumowując, stwierdzono, że nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wykazały pozytywny efekt biochemiczny i hemodynamiczny u osób cierpiących na chromanie przestankowe. Efekty działania wymagają jednak dodatkowych badań na tym polu [Sommerfield i wsp. 2004].

W kolejnym opisywanym w literaturze badaniu Health Professional Follow-Up Study badano wpływ przyjmowania nienasyconych kwasów tłuszczowych EPA i DHA na ryzyko choroby niedokrwiennej serca. W grupie 45 722 uczestników badania w czasie 14 lat obserwacji

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

doszło do 218 przypadków nagłego zgonu sercowego, 1521 przypadków niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, a u 2306 osób pojawiły się objawy choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że mniejsze od średniej (250 mg/24h) spożycie kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), przy wyższym spożyciu kwasów tłuszczowych n-6 (powyżej średniej 11,2 g/24h) zmniejsza ryzyko nagłego zgonu sercowego (iloraz szans 0,76; 95% CI: 0,52 – 1,11), ale nie wpływ na ryzyko wystąpienia niezakończonego zgonem zawału serca czy innych incydentów sercowo – naczyniowych. Jeśli spożycie EPA i DHA jest powyżej średniej to niskie spożycie kwasów tłuszczowych omega-6 obniża o 48% ryzyko nagłego zgonu sercowego, a ich wysokie spożycie o 60%. Spożycie kwasu alfa-linolenowego (ALA) w ilościach powyżej średniej (tj. 1080 mg/24h) nie wpływało znacząco na ryzyko nagłego zgonu sercowego, stwierdzono jednak istotną statystycznie redukcję (o 11 – 12%) częstości niezakończonych zgonem zawałów serca. Stwierdzono również, że przy spożyciu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 <100 mg/24h i spożywaniu ALA w ilościach przekraczających 1g/24h wiązało się z 50% redukcją wystąpienia niezakończonego zgonem zawału serca oraz incydentów wieńcowych ogółem. Podsumowując, można stwierdzić, że w celu obniżenia ryzyka wieńcowego należy zwiększyć spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3, ale korzystny efekt spożycia ALA jest widoczny, gdy zawartość EPA i DHA w diecie jest niska [Harris i wsp. 2006].

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym ze skrzyżowaniem oceniano skuteczność suplementacji kwasem DHA na ryzyko pojawienia się chorób serca u kobiet po menopauzie otrzymujących terapię hormonalną. W badaniu wzięło udział 32 kobiety otrzymujące (n=18) terapię hormonalną i nie otrzymujące tej terapii (n=14), którym podawano 2.8 g DHA/dobę. Czas podawania substancji wynosił 28 dni z 6 tygodniową przerwą w badaniach. Po podaniu DHA stwierdzono u wszystkich kobiet istotne zmiany w obniżeniu o 20% poziomu triglicerydów, podwyższeniu poziomu cholesterolu HDL o 8%, obniżeniem o 28% stosunku triacylogliceroli do cholesterolu HDL w surowicy krwi oraz 7% spadek częstotliwości skurczy serca. Suplementacja DHA spowodowała istotny wzrost kwasu EPA o 45% (p=0.02) oraz obniżenie o 42% retrokonwersji DHA w EPA (p=0.0028) u kobiet otrzymujących kurację hormonalną. Stwierdzono, że suplementacja DHA powoduje

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

akumulacje EPA w surowicy krwi u kobiet otrzymujących terapię hormonalną. [Stark i Holub, 2004].

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność podawania kwasów EPA, DHA i DPA (kwasu dokozapentaenowego) w zmniejszaniu ryzyka choroby serca oraz mierzono parametry hemostatyczne. W badaniu wzięło udział 19 zdrowych ochotników, o prawidłowym poziomie cholesterolu, którzy przyjmowali olej z foki w dawce 20 g zawierający kwas EPA, DHA i DPA lub 20 g oleju z warzyw (grupa kontrolna) przez okres 42 dni. W trakcie badań mierzono profil kwasów tłuszczowych w osoczu oraz nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych a następnie określano ryzyko związane z zachorowaniem na choroby serca. Stwierdzono, że po podaniu oleju z foki nastąpił wzrost nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA) oraz EPA 2.7- oraz 4.3-krotnie. Poziom DHA wzrósł 1.5 i 2.1-krotnie w grupie otrzymującej olej z foki i w grupie otrzymującej olej z warzyw, a poziom DPA 0.5 i 0.7-krotnie. Stężenie kwasu arachidonowego zmniejszyło się o 26% w surowicy krwi w obu grupach. Stwierdzono statystycznie istotny spadek stosunku kwasów n-6 do n-3 w surowicy krwi z 7.2 do 2.1 oraz znaczący wzrost stosunku EPA/AA (kwasu eikozopentaenowego/kwasu arachidonowego). Po podaniu oleju z foki stwierdzono wzrost stężenia inhibitora koagulacji, białka C o 7% oraz obniżenie poziomu fibrynogenu w surowicy o 18%. Nie stwierdzono wpływu na parametry hemostatyczne takie jak aktywność czynnika VII, VII, IX, X oraz antytrombiny, czynnika von Willebranda, ogólnego poziomu cholesterolu, LDL, HDL, triacyloglicerydów, glukozy, Apo A-1 oraz lipoprotein w obu grupach. Nie stwierdzono także różnic co do poziomu hematokrytu, poziomu leukocytów, lepkości osocza, ciśnienia krwi, akcji serca, oraz agregacji trombocytów, które to zmiany mogą zwiększać ryzyko choroby serca. Na podstawie badań stwierdzono, że podawanie oleju z foki u zdrowych ochotników powoduje obniżenie poziomu stosunku kwasów n-6/n-3 oraz wzrost poziomu EPA, DHA, DPA oraz stosunku EPA/AA oraz DHA/AA w fosfolipidach osocza oraz NEFA. Zaobserwowano także korzystny wpływ na poziom fibrynogenu w osoczu krwi oraz białka C [Conquer i wsp.1999].

W podwójnie zamaskowanym, paralelnym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ DHA oraz EPA na ciśnienie krwi oraz akcję serca u 59 mężczyzn z wysokim

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

poziomem lipidów, którzy zostali przydzieleni do 4 grup otrzymujących EPA, DHA, lub olej z oliwek (placebo) w formie kapsułek. Badanie trwało 6 tygodni. Stwierdzono znaczące obniżenie ciśnienia krwi po podaniu DHA ( $p < 0.05$ ). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo zanotowano spadek ciśnienia o 5.8/3.3 mm Hg (systolicznego/distolicznego) po 24 godzinach oraz o 3.5/2.0 mm Hg podczas dnia.. Podawanie DHA zmniejszyło także akcję serca w ciągu dnia i w nocy (różnica istotna statystycznie,  $p = 0.001$ ). DHA spowodował spadek akcji serca o 3.5 +/-0.8 bpm po 24 godzinach, podczas dnia o 3.7 +/- 1.2 bpm oraz w nocy o 2.8 +/-1.2 bpm. Podawanie EPA nie spowodowało istotnych zmian w ciśnieniu oraz akcji serca. Po podaniu EPA stwierdzono wzrost frakcji fosfolipidów EPA z 1.66 +/-0.07% do 9.83 +/- 0.06% ( $p < 0.0001$ ) ale nie stwierdzono zmian w poziomie DHA. Po podaniu DHA odnotowano wzrost fosfolipidów w surowicy krwi z 4.00 +/-0.27% do 10.93 +/-0.62% ( $p < 0.0001$ ) oraz nieistotny wzrost EPA (1.52 +/-0.12% do 2.26 +/-0.16%). Stwierdzono, że po podawanie DHA jest związane z obniżeniem ciśnienia oraz akcji serca. Po podaniu EPA nie odnotowano takich zmian [Mori i wsp. 1999].

W podwójnie zamaskowanym, paralelnym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ EPA i DHA na parametry hemodynamiczne u zdrowych mężczyzn. Podczas badania mierzono ciśnienie krwi oraz skurcze serca. Zdrowi, niepalący mężczyźni ( $n = 224$ ) zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących 4 g/dzień DHA lub EPA lub 4 g oleju z kukurydzy. Ciśnienie krwi na początku badania wynosiło 122/77 mm Hg. Nie stwierdzono zmian w ciśnieniu krwi podczas badań. Akcja serca wynosząca 63.4 uderzeń/min na początku badania obniżyła się o 2.2 uderzenia/min w grupie DHA ( $p = 0.006$  w porównaniu z kontrolną grupą) oraz wzrosła o 1.9 uderzenia/min w grupie EPA ( $p = 0.04$  w porównaniu z grupą kontrolną). Echokardiogram wykazał poprawę wypełnienia lewej komory krwią u 52 mężczyzn otrzymujących kwasy DHA i EPA w porównaniu z grupą otrzymującą olej kukurydziany ( $p = 0.02$ ). Na podstawie badań stwierdzono, że podawanie EPA i DHA jest związane ze zmianą kompozycji fosfolipidów w surowicy krwi oraz zmienia parametry akcji serca u ludzi [Grimsgaard i wsp. 1998].

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ suplementacji kwasami n-3 EPA i DHA na syntezę tromboplastyny oraz na koagulację u pacjentów, u których przeprowadzono

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

operację wszczepienia bajpasów. W badaniu wzięło udział 20 pacjentów z chorobą wieńcową, którzy zostali przydzieleni do grup otrzymujących EPA i DHA lub olej z kukurydzy w dawce 6 g/dobę przez 2 miesiące poprzedzające operację wszczepienia bajpasów. Oceniano indukcję syntezy tromboplastyny przez monocyty po podaniu lipopolisacharydów. Badano także potencjalną możliwość kwasów n-3 do modyfikowania aktywności inhibitora czynnika tkankowego (TFPI), inhibitora aktywatora plazminogenu tkankowego (PAI-1) oraz poziomem fibrynogenu i kompleksów trombiny-antytrombiny III (TAT). Nie stwierdzono istotnych zmian przed operacją. Reaktywność monocytów, PAI-1, poziom fibrynogenu oraz TAT znacząco zwiększyły się po operacji. Tych zmian nie zanotowano po oleju kukurydzianego [Nilsen i wsp 1993].

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ wysoko skoncentrowanych kwasów omega-3 EPA i DHA oraz kwasu acetylosalicylowego pojedynczo lub w kombinacji na czas krzepnięcia krwi oraz profil lipidowy osocza. W badaniu wzięło udział 22 pacjentów z chorobą wieńcową, którzy zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących kwas acetylosalicylowy (n=11) w dawce 300 mg/dobę przez 1 tydzień a następnie 3.4 g EPA i DHA w formie skoncentrowanych etylestrów przez okres 4 tygodni (Grupa I). Grupa II otrzymywała 2.4 g EPA i DHA przez okres 4 tygodni a następnie kwas acetylosalicylowy w dawce 300 mg przez okres tygodnia. Następnie mierzono absorpcję EPA i DHA oraz poziom kwasów tłuszczowych w osoczu. Stwierdzono znaczący wzrost czasu krzepnięcia krwi po podaniu wysoko skoncentrowanych kwasów EPA i DHA (240 do 270 sekund, średnie wartości) oraz kwasu acetylosalicylowego (z 270 do 360 sekund, średnie wartości) osobno. Mniejszy wzrost zaobserwowano po podaniu kombinacji substancji. Redukcję triglicerydów w surowicy o 17% zaobserwowano w grupie otrzymującej wysoko skoncentrowane kwasy EPA i DHA (średnia wartość w obu grupach). Całkowity poziom cholesterolu obniżył się po podaniu wysoko skoncentrowanych EPA i DHA w w grupie I ale nie w grupie II. Poziom cholesterolu HDLA nie zmienił się. Poziom lipidów nie zmienił się po podaniu kwasu acetylosalicylowego. Po podaniu wysoko skoncentrowanych kwasów tłuszczowych n-3 nie stwierdzono działań niepożądanych związanych ze zmianą krzepliwości krwi [Eritslund i wsp. 1989].

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

W prospektywnym badaniu klinicznym oceniano skuteczność DHA w leczeniu miażdżycy naczyń wieńcowych u kobiet. W badaniu wzięło udział 228 kobiet, które otrzymywały DHA. Angiografia tętnicy wieńcowej została przeprowadzona na początku badania oraz po 3.2 +/- 0.6 latach. U kobiet, u których stwierdzono poziom fosfolipidów DHA powyżej mediany, zaobserwowano ograniczenie progresji miażdżycy, wyrażonej jako minimalna średnica tętnicy wieńcowej (-0.04 +/- 0.02 w grupie z poziomem fosfolipidów DHA powyżej mediany oraz -0.10 +/- 0.02 mm w grupie z poziomem fosfolipidów poniżej mediany, p=0.007), wzrost procenta stenozy (odpowiednio 1.34 +/- 0.76% i 3.75 +/- 0.74%, p=0.006) oraz mniejszą ilość uszkodzeń tętnicy wieńcowej (średnia wartość 2.0% i 4.2%, p=0.009). Stwierdzono ponadto, że poziom EPA i ALA w lipidach osocza nie był znacząco związany z progresją miażdżycy. Na podstawie badań stwierdzono, że dieta bogata w ryby, zwiększająca poziom DHA w osoczu jest związana z mniejszą progresją miażdżycy naczyń wieńcowych u kobiet po menopauzie z chorobą tętnicy wieńcowej [Erkkila i wsp. 2006].

Kwasy omega-3 EPA i DHA modulują wiele czynników związanych z patogenezą miażdżycy. Ponadto niektórzy badacze uważają, że kwasy omega-3 mogą chronić przed nawrotem zwężenia po angioplastyce naczyń wieńcowych. W randomizowanym badaniu klinicznym wzięło udział 551 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących 10 jednogramowych kapsułek zawierających 80.6% etyloestrów kwasów omega-3, w tym: 4.1 g EPA i 2.8 g DHA przez okres 6 miesięcy. Grupa kontrolna otrzymywała olej kukurydziany. Stwierdzono, że nawrót zwężenia naczyń pojawił się u 46% pacjentów w grupie otrzymującej olej kukurydziany i 52% pacjentów otrzymujących olej rybi (różnice nieistotne statystycznie p=0.37). Ponadto podawanie 200 mg tokoferolu nie wpływało na zahamowanie zwężenia naczyń krwionośnych. Na podstawie badań stwierdzono, że kwasy omega-3 podawane w dawce 8 g/dzień nie zapobiegają nawrotom zwężenia naczyń krwionośnych po angioplastyce naczyń wieńcowych. Nie stwierdzono działań niepożądanych po suplementacji kwasów omega-3 w wysokich dawkach [Leaf i wsp. 1994].

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność oleju rybiego zawierającego kwasy n-3 EPA i DHA w obniżaniu poziomu lipidów w osoczu

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

oraz zapobieganiu chorobom serca związanym z wysokim poziomem lipidów u kobiet stosujących kurację hormonalną. W szczególności oceniano poziom triacylogliceroli, oraz stosunek triacylogliceroli do cholesterolu HDL. W badaniu wzięło udział 36 kobiet po menopauzie, które zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących 8 kapsułek oleju zawierającego 2.4 g kwasu EPA oraz 1.6 g kwasu DHA lub otrzymujących placebo. Poziom lipidów w osoczu został zmierzony w dniu 0 i 28. Suplementacja DHA i EPA była związana z istotnym obniżeniem poziomu triacyloglicerolu w osoczu o 26% ( $p < 0.0001$ ), istotnym obniżeniem stosunku triacyloglicerolu do cholesterolu HDL w surowicy krwi o 28% ( $p < 0.01$ ) oraz znacząco większym poziomem EPA i DHA w fosfolipidach osocza ( $p < 0.05$ ). Na podstawie badań stwierdzono, że podawanie kwasów EPA i DHA zawartych w oleju rybim związane jest z obniżeniem ryzyka chorób serca poprzez zmniejszenie ilości triacyloglicerolu w osoczu u kobiet po menopauzie otrzymujących lub nie otrzymujących kuracji hormonalnej. Stwierdzono ponadto że po podaniu kwasów DHA i EPA zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej u kobiet po menopauzie o 27% [Stark i wsp. 2000].

W artykule przeglądowym oceniano wpływ podawania kwasów EPA i DHA na śmiertelność z powodu choroby wieńcowej. Autorzy podsumowali wyniki randomizowanych badań klinicznych i eksperymentów laboratoryjnych by stworzyć dane potrzebne do określenia indeksu kwasów Omega-3, który wpływa na zmniejszenie ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej. Stwierdzono, że indeks kwasów Omega-3 był związany z ryzykiem śmierci z powodu choroby wieńcowej. Przy wartościach indeksu większych lub równych od 8% stwierdzono wysoką ochronę układu krążenia, natomiast poziom niższy lub równy 4% jest związany z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia. Autorzy twierdzą, że indeks kwasów Omega-3 może stanowić istotny czynnik związany ze śmiertelnością z powodu choroby wieńcowej [Harris, Von Schacky, 2004].

W badaniu klinicznym oceniano skuteczność diety bogatej w ryby (zawierającej kwasy omega-3: EPA i DHA) w zmniejszaniu ryzyka choroby wieńcowej i śmiertelności u 5103 kobiet ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. Stwierdzono, że w grupie kobiet spożywającej ryby od 1 do 3 razy na miesiąc względne ryzyko choroby wieńcowej wynosiło 0.70 (0.48 - 1.03, 95% CI), w grupie spożywającej ryby raz na tydzień 0.60 (0.42 - 0.85, 95% CI), 0.64

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

(0.42 – 0.99, 95% CI) w grupie spożywającej ryby 2-4 razy na tydzień oraz 0.34 (0.20 – 0.66) w grupie spożywającej ryby więcej niż 5 razy na tydzień (różnice istotne statystycznie,  $p=0.002$ ). U kobiet stosujących dietę bogatą w ryby stwierdzono znaczące zmniejszenie śmiertelności (RR = 0.48, różnice istotne statystycznie  $p=0.005$ ). Na podstawie wyników badań stwierdzono, że częste spożywanie ryb powoduje zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę wieńcową i obniżenie śmiertelności [Hu i wsp. 2003].

W badaniu klinicznym oceniano wpływ podawania preparatu Biomarine 1140 i Biocardine 900 u pacjentów z chorobą wieńcową. Pacjentów ( $n=150$ ) przydzielono do 3 grup otrzymujących standardowe leczenie (statyny), standardowe leczenie (statyny) i preparat Biocardine oraz preparat Biomarine 1140 i Biocardine 900. Następnie oceniano stan kliniczny przed koronaroplastyką, po 1 oraz 3 miesiącu po koronaroplastyce oraz po 1 roku. W grupie otrzymującej 2 kapsułki preparatu Biomarine 1140 oraz 2 kapsułki Biocardine 900 zaobserwowano stabilizację blaszki miażdżycowej, poprawę stanu klinicznego (w tym incydentów wieńcowych: czasu trwania, częstości i nasilenia bólu, wydolności wieńcowej i powtórnych interwencji inwazyjnych) [Rogowski i wsp. 2006].

#### **2.7.3.1.3.2 Hipertriglicydemia oraz hipercholesterolemia**

Hypertriglicydemia jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia choroby tętnicy wieńcowej. Organizacja American Heart Association zaleca przyjmowanie 1000 mg kwasów omega-3, w tym kwasu DHA i EPA u pacjentów z chorobą tętnicy wieńcowej. W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zamaskowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność podawania kwasu DHA oraz DHA + EPA u pacjentów z poziomem triglicerydów powyżej 200 mg/dl. 116 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących 1000 mg DHA ( $n=57$ ) lub 1252 DHA + EPA ( $n=59$ ) przez 8 tygodni. Po tym okresie przeprowadzono badania laboratoryjne w celu określenia zmian w ilości triglicerydów. Średni wiek pacjentów wynosił  $69.4 \pm 9.1$  lat. Stwierdzono znaczący spadek triglicerydów (średnia 21.8%) w grupie otrzymującej kwas DHA ( $p<0.001$ ) oraz 18.3% w grupie otrzymującej EPA+DHA ( $p<0.001$ ). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Większy odsetek pacjentów z poziomem triglicerydów poniżej 150 mg/dL zaobserwowano w grupie otrzymującej DHA w porównaniu z grupą otrzymującą DHA +EPA

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

(24.6% vs. 10.2%, różnica istotna statystycznie,  $p < 0.05$ ). Na podstawie wyników badań stwierdzono, że podawanie kwasów omega-3 obniża poziom triglicerydów u pacjentów z chorobą tętnicy wieńcowej. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w wielkości obniżenia poziomu triglicerydów w grupie otrzymującej DHA oraz DHA + EPA [Schwellenbach i wsp. 2006].

Celem paralelnego, randomizowanego badania klinicznego była ocena skuteczności kwasów DHA i EPA w obniżaniu poziomu triglicerydów oraz zmianie stężenia aktywnej postaci czynnika FVIIa po 6-miesięcznym przyjmowaniu kwasów n-6 oraz n-3. W badaniu wzięło udział 258 pacjentów w wieku od 45-70 lat, których przydzielono losowo do grup otrzymujących dietę zawierającą 6% energii z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w proporcjach kwasów n-6 do n-3 pomiędzy 5:1 i 3:1. Grupa kontrolna otrzymywała kwasy tłuszczowe n-6 do n-3 w proporcji 10:1. Dieta zawierała kwasy DHA, EPA lub kwas alfa-linolenowy. Stwierdzono spadek poziomu triglicerydów we krwi wynoszący 11.1% i 7.2% po podaniu kwasów n-6:n-3 (EPA i DHA) w grupie otrzymującej proporcję 3:1 w porównaniu z pozostałymi grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie fibrynogenu, czynnika FXIIa, FVIIa, FVIIc oraz antygeny FVII. Testowy posiłek zawierający 50 g tłuszczu spowodował wzrost poziomu czynnika FVIIa o 47% po 6 godzinie od spożycia (95% CI: 42%, 52%), jednak różnica nie była istotnie statystyczna w porównaniu z grupami otrzymującymi dietę z kwasami n-6:n-3. Na podstawie wyników badań stwierdzono spadek poziomu triglicerydów po podaniu kwasów n-6:n-3 w proporcji 3:1 i zawierających kwasy EPA i DHA. [Sanders i wsp. 2006].

W paralelnym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ suplementacji kwasem EPA i DHA na koagulację krwi i poziom czynników fibrynolitycznych u osób z hiperlipidemią, w wieku 25-72 lat. Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących EPA + DHA (0.8 lub 1.7 g/dobę), ALA (4.5 lub 9.5 g/dobę) lub kwas linolenowy przez okres 6 miesięcy. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że podawanie EPA+DHA nie powoduje zmian poziomu czynnika VIIa, VIIag, XIIa, XIIag, poziomu fibrynogenu, 1-inhibitora aktywatora plazminogenu lub aktywności aktywatora plazminogenu tkankowego w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono ponadto różnic w poziomie

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

koagulacji krwi oraz czynników fibrynolitycznych pomiędzy grupą otrzymującą EPA +DHA a grupą kontrolną [Finnegan i wsp 2003].

W podwójnie zamaskowanym, paralelnym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ EPA i DHA na ciśnienie krwi, poziom lipidów w surowicy oraz kontrolę glikemii u diabetyków z cukrzycą typu 2 leczonych z powodu nadciśnienia. W badaniu wzięło udział 59 pacjentów, którzy zostali przydzielenie losowo do grup otrzymujących EPA, DHA lub oleju z oliwek w dawce 4 g/dobę przez okres 6 tygodni. 39 uczestników ukończyło badania (wiek 61.2 +/- 1.2 lata). Czas glikemii był wyższy w obu grupach, otrzymujących olej z oliwek oraz w grupie otrzymującej EPA i DHA (wzrost o 1.4 +/- 0.29 mmol/l, p=0.002 oraz 0.98 +/-0.29 mmol/L, p=0.002). Nie stwierdzono istotnego efektu EPA i DHA na poziom białka C, wrażliwość na insulinę oraz wydzielanie insuliny lub ciśnienie krwi. Poziom triglicerydów po podaniu EPA i DHA zmniejszył się odpowiednio o 19% (p=0.022) oraz 15% (p=0.022). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic co do całkowitego poziomu LDL, HDL cholesterolu, jednakże po podaniu EPA i DHA poziom HDL (2) cholesterolu zwiększył się o 16% (p=0.026) i 12% (p=0.05). Poziom cholesterolu HDL (3) zmniejszył się o 11% po podaniu EPA (p=0.026). Na podstawie wyników badań stwierdzono że EPA i DHA wykazują podobny korzystny efekt na poziom lipidów Wpływ na choroby układu krwionośnego wymaga dodatkowych badań [Woodman i wsp. 2002].

Celem randomizowanego, podwójnie zamaskowanego, paralelnego badania klinicznego była ocena skuteczności suplementacji kwasem DHA na poziom RPL-C (remnant-like particle-cholesterol) w osoczu krwi i indeksu kwasów omega- 3 (RBC), oraz ustalenie zależności pomiędzy stężeniem RLP-C a lipidami w surowicy krwi. W badaniu wzięli udział mężczyźni z hipertriglicydemią w wieku 39-66 lat, którzy otrzymywali przez 8 dni olej z DHA w dawce 7.5 g/dobę (3 g DHA/dobę) lub olej z oliwek (placebo) przez okres 90 dni. Próbkę krwi były pobierane przed rozpoczęciem badań, w dniu 0, 45, 84 i 91. Stwierdzono, że suplementacja DHA obniża RLP-C (36%) w dniu 45 (p<0.05) oraz zwiększa stosunek EPA/AA o 100% oraz indeks kwasów omega-3 o 109%. W dniu 45-91 stwierdzono zwiększoną wartość indeksu RBC (162%) oraz stosunku EPA:AA (137%) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w chwili rozpoczęcia badań. Wartość RLP-C była pozytywnie

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

skorelowana ( $p < 0.01$ ) z poziomem triacylogliceroli ( $r = 0.46$ ), stosunkiem triacyloglicerolu: cholesterolu HDL ( $r = 0.44$ ), całkowitego poziomu cholesterolu: HDL ( $r = 0.26$ ), Apo B ( $r = 0.22$ ) CIII ( $r = 0.41$ ), E ( $r = 0.17$ ), 18:1 (n-9) ( $r = 0.32$ ) oraz było negatywnie skorelowane ( $p < 0.05$ ) z poziomem DHA ( $r = -0.32$ ), EPA ( $r = -0.25$ ), HDL ( $r = -0.21$ ), LDL: Apo B ( $r = -0.30$ ) oraz HDL:Apo A ( $r = -0.25$ ). Suplementacja placebo nie zmieniła wyżej wymienionych parametrów. Na podstawie badań stwierdzono obniżenie wartości RLP-C oraz zwiększenie działania ochronnego na układ krwionośny po podaniu DHA [Kelley i wsp. 2008].

Celem randomizowanego badania klinicznego była ocena błon komórkowych erytrocytów oraz fosfolipidów w osoczu po podaniu kwasu omega-3 (DHA i EPA). W badaniu wzięły udział zdrowe ochotniczki w wieku przedmenopauzalnym, które zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących 485 mg EPA i DHA na tydzień w formie oleju rybiego lub kapsułek. Po 16 tygodniach poziom EPA + DHA zwiększył się w grupie otrzymującej olej z ryb ( $n = 11$ ) z  $4.0 \pm 0.6\%$  całkowitego poziomu fosfolipidów do  $6.2 \pm 1.4\%$ , podczas gdy poziom EPA i DHA w grupie otrzymującej kapsułki wzrósł z  $4.3 \pm 1.0\%$  do  $6.2 \pm 1.4\%$  (różnice istotne statystycznie,  $p < 0.0001$  dla obu grup, NS dla efektu grupy). Podobny efekt zaobserwowano w przypadku fosfolipidów w osoczu. Stwierdzono ponadto, że poziom EPA w błonach erytrocytów zwiększał się znacząco szybciej w ciągu pierwszych 4 tygodni podawania oleju rybiego ( $p = 0.01$ ), w kolejnych tygodniach różnice nie były istotne statystycznie. Stwierdzono podobny efekt działania podawania EPA i DHA w postaci oleju rybiego oraz zawartego w kapsułkach na poziom kwasów n-3 w osoczu oraz w błonach komórkowych erytrocytów [Harris i wsp. 2007].

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano biodostępność i farmakodynamikę różnych stężeń kwasów omega-3 w postaci etyloestrów. W tym celu 101 ochotnikom podawano przez 14 dni 5.1 g EPA i DHA w koncentracjach: 62.5%, 80%, 85% ogólnej zawartości kwasów tłuszczowych. Punktami pierwszorzędowymi było stężenie fosfolipidów w surowicy krwi. Stwierdzono, że u pacjentów przyjmujących wyższe koncentracje kwasów omega-3 obserwowano wyższe stężenie EPA/DHA w surowicy krwi oraz większą redukcję poziomu triglicerydów i VLDL cholesterolu. Całkowity poziom cholesterolu został znacząco obniżony w 3 grupach. Stwierdzono, że wysokie koncentracje kwasów omega-3 (80%)

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

wykazują większą skuteczność w obniżaniu poziomu triglicerydów oraz poziomu VLDL-cholesterolu niż niższe koncentracje kwasów omega-3 [Bryhn i wsp. 2006].

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność DHA i EPA w obniżaniu poziomu lipoprotein u pacjentów z hiperlipidemią (LDL-C 130 -220 mg/dl, triglicerydy 150 -400 mg/dl). Pacjentom podawano 1.25 g lub 2.5 g DHA przez okres 6 tygodni, grupa kontrolna otrzymywała olej warzywny. Stwierdzono znaczące zmiany ( $p < 0.05$ ) w poziomie triglicerydów (obniżenie o 17 – 21 %), HDL-C (wzrost o 6%) w obu grupach. Frakcja cholesterolu innego niż HDL-C ( $p < 0.04$ ) oraz cholesterolu LDL-C ( $p < 0.001$ ) wzrosła w grupie otrzymującej DHA. Efekt ten był widoczny już podczas pierwszych 3 tygodni leczenia. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że kwas DHA w nieobecności EPA, wykazuje efekt obniżający poziom triglicerydów i cholesterolu u pacjentów z hiperlipidemią. Skuteczna dawka DHA wynosi 1.25 g/dobę [Davidson i wsp. 1997].

#### **2.7.3.1.3.3. Reumatoidalne zapalenie stawów.**

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym, paralelnym badaniu klinicznym oceniano skuteczność kwasu EPA (1.4 g), DHA (0.211 g) oraz kwasu omega-6 gamma-linolenowego (0.5 g GLA) u 66 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących wyżej wymienione związki przez okres 4 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba bolących stawów w 2 i 4 miesiącu. Wyniki drugorzędowe obejmowały liczbę spuchniętych stawów, poziom bólu wg. skali wizualnej, oraz nasilenie choroby, poranną sztywność, siłę uścisku. Oceniano także poziom PUFA we surowicy krwi oraz witamin C i E. Nie stwierdzono istotnych różnic co liczby bolących stawów oraz innych klinicznych parametrów w porównaniu z parametrami obserwowanymi na początku badania. Po podaniu kwasów wielonienasyconych zaobserwowano wzrost stężenia witaminy E (różnice istotne statystycznie,  $p = 0.015$ ) oraz EPA, DHA i kwasu dokozapentaenowego wraz z obniżeniem poziomu kwasu arachidonowego (różnice istotne statystycznie,  $p = 0.01$ ). Pomiędzy grupami zaobserwowano różnice istotne statystycznie w poziomie PUFA i witaminy E ( $p = 0.01$  i  $0.03$  odpowiednio). Na podstawie wyników nie stwierdzono aktywności przeciwzapalnej kwasów omega-3. Nie

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

zanotowano także korzyści klinicznych po podaniu kwasu EPA, GLA w porównaniu z placebo [Remans i wsp. 2004].

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność suplementacji olejem z ryb u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Pacjentom podawano preparat Maxepa zawierający 171 mg/kapsułkę kwasu EPA oraz 114 mg/ kapsułkę kwasu DHA. Wykazano dotychczas, że EPA jest alternatywnym substratem w porównaniu z arachidonianem, prowadzącym do formowania prozapalnych prostaglandyn o niższej aktywności oraz leukotrienów. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie ilości przyjmowanych leków przeciwzapalnych. Czas trwania badania wynosił 1 rok. 64 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących 10 kapsułek Maxepa dziennie lub placebo. Badania przeprowadzono w odstępach 3-miesięcznych. Zapotrzebowanie na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniono na 100% w chwili rozpoczęcia badania. Stwierdzono statystyczne zmniejszenie użycia niesteroidowych leków przeciwzapalnych w grupie otrzymującej preparat Maxepa w porównaniu z placebo po 3 miesiącach stosowania (średnia ilość przyjmowanych leków 71.1% vs. 89.7%). Efekt ten osiągnął wartość maksymalną po 12 miesiącach (40.6 vs 84.1%) i utrzymywał się do miesiąca 15 (44.7 vs. 85.8%) (różnice istotne statystycznie,  $p < 0.001$ ). Na podstawie wyników badań stwierdzono zmniejszone zapotrzebowanie na niesteroidowe leki przeciwzapalne po podaniu kwasów DHA i EPA oraz nie stwierdzono pogorszenia parametrów klinicznych i laboratoryjnych związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [Lau i wsp. 1993].

W prospektywnym, podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność suplementacji olejem z ryb i olejem z oliwek na parametry kliniczne i immunologiczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu wzięło udział 49 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących 27 mg/kg EPA i 18 mg DHA (n=20) (niskie dawki), 54 mg/kg EPA oraz 36 mg/kg DHA (n=17) (wysokie dawki) lub oleju z oliwek w dawce 6.8 gm kwasu tłuszczowego (n=12). Znacząca poprawę stanu klinicznego obejmującą zmniejszona liczbę bolących stawów zanotowano w grupie otrzymującej niskie dawki EPA i DHA w tygodniu 24 ( $p=0.05$ ) oraz w grupie

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

otrzymującej wysokie dawki w tygodniu 18 ( $p=0.04$ ) i 24 ( $p=0.02$ ). Znaczące zmniejszenie liczby spuchniętych stawów zanotowano w grupie otrzymującej niskie dawki EPA i DHA w tygodniu 12 ( $p=0.003$ ), 18 ( $p=0.002$ ) i 24 ( $p=0.001$ ) oraz w grupie otrzymującej wysokie dawki DHA i EPA w tygodniu 12 ( $p=0.0001$ ), 18 ( $p=0.008$ ) i 24 ( $p=0.02$ ). Poziom leukotrienu B4 produkowanego przez neutrofile obniżył się znacząco w grupie z niskimi dawkami EPA i DHA (19%,  $p=0.0003$ ) oraz w grupie z wysokimi dawkami EPA i DHA (20%,  $p=0.03$ ) w porównaniu z wynikami na początku badania. Produkcja interleukiny-1 obniżyła się o 38.5% w grupie otrzymującej oliwę z oliwek ( $p=NS$ ), o 40.6% w grupie otrzymującej niskie dawki EPA i DHA ( $p=0.06$ ) oraz o 54.7% w grupie otrzymującej wysokie dawki EPA i DHA ( $p=0.0005$ ). Stwierdzono, że podawanie kwasów omega-3 w wysokich dawkach jest związane z istotnie wyższą poprawą parametrów klinicznych [Kremer i wsp. 1990].

### 2.7.3.1.4 Porównanie i analizy wyników badań

Tabela 8 Podsumowanie metod przeprowadzenia poszczególnych badań dotyczących stosowania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy zgodnie ze wskazaniami.

Autor, rok [referencje]	Liczba ośrodków badawczych,	Projekt Typ kontroli	Leki badane i porównawcze	Cel badania	Czas trwania	Badana grupa	Wyniki
Hooper i wsp. 2004	Metaanaliza	Badania randomizowane i kohortowe	Suplementacja diety, wprowadzana dieta lub zalecenia dietetyczne zawierające nienasycone kwasy tłuszczowe, dawka kwasów omega-3 od 0,4 do 7g/ dobę	Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na prewencję i leczenie chorób układu sercowo – naczyniowego	Od 6 do 48 mies.	36 913 w 44 badaniach	Efekt protekcyjny odnośnie śmiertelności w chorobach sercowo – naczyniowych. Brak wpływu na wystąpienie zdarzeń sercowych. Brak wpływu na zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu chorób układu krążenia. Brak istotnego statystycznie wpływu na zmniejszenie występowania zawału mięśnia sercowego. Doszło do ↓ triglicerydów oraz ↑ LDL. Stwierdzono brak wpływu kwasów omega-3 na spadek ciśnienia tętniczego krwi

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi

Biocardine900<sup>®</sup>, kapsułki elastyczne

Moduł 2

2.7. Podsumowanie kliniczne

Sommerfield i wsp. 2004	Metaanaliza	Badania randomizowane	Dieta zawierająca nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w porównaniu z placebo lub dietą niezawierającą tych tłuszcz. 1,2 – 2,8 g/dobę EPA i 1,2 – 2,8 g/dobę DHA.	Wpływ diety zawierającej nienasycone kwasy tłuszczowe omega- 3 na chromanie przestankowe	Od 4 tygodni do 2 lat	203	↓ triglicerydów o średnio 0,66 mmol/l ↓ rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi o średnio 1,94 mmHg ↑ cholesterolu całkowitego (o 0,41 mmol/l) i LDL (o 0,43 mmol/l)
Harris i wsp. 2006	Badanie wieloośrodkowe	Nierandomizowa ne badanie kontrolne	Spożywanie w diecie kwasów EPA i DHA w dawkach od <100 mg/dobę do >250 mg/dobę. Spożywanie w diecie kwasu ALA w dawce przekraczającej 1g/dobę	Wpływ przyjmowania nienasyconych kwasów tłuszczowych na ryzyko choroby niedokrwiennej serca	14 lat	45 722	Zwiększone spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 wpływa na obniżenie się ryzyka wieńcowego. Wpływ kwasu ALA jest widoczny przy niskim spożyciu kwasów EPA i DHA.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Stark i Holub, 2004	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane, ze skrzyżowaniem	2.8 g DHA/dobę grupa kontrolna – brak danych	ocena skuteczności suplementacji kwasem DHA na ryzyko pojawienia się chorób serca u kobiet po menopauzie otrzymujących terapię hormonalną	28 dni	32 kobiety	W grupie otrzymującej DHA zaobserwowano bniżenie o 20% poziomu triglicerydów, podwyższenie poziomu cholesterolu HDL o 8%, obniżeniem o 28% stosunku triacylogliceroli do cholesterolu HDL w surowicy krwi oraz 7% spadek częstotliwości skurczy serca.
Conquer i wsp.1999	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane	olej z foki w dawce 20 g zawierający kwas EPA, DHA i DPA lub 20 g oleju z warzyw (grupa kontrolna)	ocena skuteczności podawania kwasów EPA, DHA i DPA w zmniejszaniu ryzyka choroby serca oraz mierzono parametry hemostatyczne	42 dni.	19 zdrowych ochotników	Po podaniu oleju z foki nastąpił wzrost nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA) oraz EPA 2.7- oraz 4.3-krotnie. Poziom DHA wzrósł 1.5 i 2.1-krotnie w grupie otrzymującej olej z foki i w grupie otrzymującej olej z warzyw, a poziom DPA 0.5 i 0.7-krotnie. Stężenie kwasu arachidonowego zmniejszyło się o 26% w surowicy krwi w obu grupach.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Mori i wsp. 1999	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójne zamaskowane, paralelne, randomizowane	EPA, DHA, lub olej z oliwek (placebo) w formie kapsułek	ocena wpływu DHA oraz EPA na ciśnienie krwi oraz akcję serca u mężczyzn z wysokim poziomem lipidów	6 tygodni	59	Stwierdzono znaczące obniżenie ciśnienia krwi po podaniu DHA ( $p < 0.05$ ). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo zanotowano spadek ciśnienia o 5.8/3.3 mm Hg (systolicznego/distolicznego) po 24 godzinach oraz o 3.5/2.0 mm Hg podczas dnia. Podawanie DHA zmniejszyło także akcję serca w ciągu dnia i w nocy ( $p = 0.001$ ).
Grimsgaard i wsp. 1998	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójne zamaskowane, paralelne, randomizowane	4 g/dzień DHA lub EPA lub 4 g oleju z kukurydzy	ocena wpływu EPA i DHA na parametry hemodynamiczne u zdrowych mężczyzn	b.d.	224	Akcja serca obniżyła się o 2.2 uderzenia/min w grupie DHA ( $p = 0.006$ w porównaniu z kontrolną grupą) oraz wzrosła o 1.9 uderzenia/min w grupie EPA ( $p = 0.04$ w porównaniu z grupą kontrolną). Echokardiogram wykazał poprawę wypełnienia lewej komory krwią u 52 mężczyzn otrzymujących kwasy DHA i EPA ( $p = 0.02$ ).

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Nilsen i wsp 1993	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane	EPA i DHA lub olej z kukurydzy w dawce 6 g/dobę przez 2 miesiące poprzedzające operację wszczepienia bajpasów	ocena wpływu kwasów n-3 na syntezę tromboplastyny oraz na koagulację u pacjentów u których przeprowadzono operację wszczepienia bajpasów	2 miesiące	20	Reaktywność monocytów, PAI-1, poziom fibrynogenu oraz TAT znacząco zwiększyły się po operacji w grupie otrzymującej EPA i DHA
----------------------	---------------------------	--------------------------	--	--	------------	----	--

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi

Biocardine900<sup>®</sup>, kapsułki elastyczne

Moduł 2

2.7. Podsumowanie kliniczne

Eritsland i wsp. 1989	Badanie jednośrodkowe	Badanie randomizowane	Grupa I - kwas acetylosalicylowy (n=11) w dawce 300 mg/dobę przez 1 tydzień a następnie 3.4 g EPA i DHA Grupa II - 2.4 g EPA i DHA przez okres 4 tygodni a następnie kwas acetylosalicylowy w dawce 300 mg przez tydzień	Ocena wpływu wysoko skoncentrowanych kwasów omega-3 oraz kwasu acetylosalicylowego o pojedynczo lub w kombinacji na czas krzepnięcia krwi oraz profil lipidowy osocza	5 tygodni	22	Stwierdzono znaczący wzrost czasu krzepnięcia krwi po podaniu wysoko skoncentrowanych kwasów EPA i DHA oraz kwasu acetylosalicylowego osobno. W grupie EPA i DHA redukcja triglicerydów w surowicy o 17% Całkowity poziom cholesterolu obniżył się po podaniu wysoko skoncentrowanych EPA i DHA w grupie I.
Erkkila i wsp. 2006	Badanie jednośrodkowe	Badanie randomizowane, prospektywne	DHA, Grupa kontrolna – brak danych	Ocena skuteczności DHA w leczeniu miażdżycy naczyń wieńcowych u kobiet	3.2 +/-0.6 lat	228 kobiet	Zaobserwowano ograniczenie progresji miażdżycy, wzrost procenta stenozy, mniejszą ilość uszkodzeń tętnicy wieńcowej w grupie otrzymującej DHA

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Leaf i wsp. 1994	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane	10 jednogramowych kapsułek zawierających 80.6% etyloestrów kwasów omega-3, w tym: 4.1 g EPA i 2.8 g DHA lub olej kukurydziany (grupa kontrolna)	Ocena skuteczności DHA i EPA w hamowaniu nawrotu zwężenia naczyń krwionośnych po angioplastyce.	6 miesięcy	551	Nawrót zwężenia naczyń pojawił się u 46% pacjentów w grupie otrzymującej olej kukurydziany i 52% pacjentów otrzymujących olej rybi (p=0.37).
Stark i wsp. 2000	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójnie zamaskowane, randomizowane	8 kapsułek oleju zawierającego 2.4 g kwasu EPA oraz 1.6 g kwasu DHA placebo	Ocena skuteczności oleju rybiego zawierającego kwasy n-3 w obniżaniu poziomu lipidów w osoczu oraz zapobieganiu chorobom serca u kobiet stosujących kurację hormonalną	28 dni	36	Suplementacja DHA i EPA była związana z istotnym obniżeniem poziomu triacyloglicerolu w osoczu o 26% (p<0.0001), istotnym obniżeniem stosunku triacyloglicerolu do cholesterolu HDL w surowicy krwi o 28% (p<0.01) oraz znacząco większym poziomem EPA i DHA w fosfolipidach osocza (p<0.05)

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Harris, Von Schacky, 2004	Badanie jednośrodkowe	Artykuł przeglądowy	EPA i DHA	Ocena wpływu podawania kwasów EPA i DHA na śmiertelność z powodu choroby wieńcowej.	b.d.	b.d.	Indeks kwasów omega-3 większy lub równy od 8% - wysoka ochrona układu krążenia, natomiast poziom niższy lub równy 4% jest związany z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia.
Hu i wsp. 2003	Badanie wielośrodkowe	Badanie obserwacyjne	Dieta bogata i uboga w ryby (zabierająca kwasy omega-3, EPA i DHA)	Ocena wpływu spożywania ryb na ryzyko choroby wieńcowej i śmiertelność.	16 lat	5103	Na podstawie wyników badań stwierdzono, że częste spożywanie ryb powoduje zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę wieńcową i obniżenie śmiertelności.
Rogowski i wsp. 2006	Badanie jednośrodkowe	Badanie kliniczne	1. statyny 2 statyny + Biocardine 900 3. Biomarine 1140 + Biocardine 900	Ocena skuteczności podawania kwasów omega-3 u pacjentów z chorobą wieńcową	-	150	W grupie otrzymującej 2 kapsułki preparatu Biomarine 1140 oraz 2 kapsułki Biocardine 900 zaobserwowano stabilizację blaszki miażdżycowej, poprawę stanu klinicznego (w tym incydentów wieńcowych: czasu trwania, częstości i nasilenia bólu, wydolności wieńcowej i powtórnych interwencji inwazyjnych)

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Schwellenbach i wsp. 2006	Badanie jednośrodkowe	Badanie podwójnie zamaskowane, prospektywne, randomizowane	1000 mg DHA lub 1252 DHA + (n=59)	Ocena skuteczności podawania kwasu DHA oraz DHA + EPA u pacjentów z poziomem triglicerydów powyżej 200 mg/dl	8 tygodni	116	Znaczący spadek triglicerydów (średnia 21.8%) w grupie otrzymującej kwas DHA (p<0.001) oraz 18.3% w grupie otrzymującej EPA+DHA (p<0.001).
Sanders i wsp. 2006	Badanie jednośrodkowe	Badanie paralelne, randomizowane	6% energii przyjmowanej w postaci wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (EPA i DHA)	Ocena skuteczności kwasów DHA i EPA w obniżaniu poziomu triglicerydów oraz zmianie stężenia aktywnej postaci czynnika FVIIa	6 miesięcy	258	Stwierdzono spadek poziomu triglicerydów we krwi wynoszący 11.1% i 7.2% po podaniu kwasów n-6:n-3 (EPA i DHA) w grupie otrzymującej proporcję 3:1 w porównaniu z pozostałymi grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie fibrynogenu, czynnika FXIIa, FVIIa, FVIIc oraz antygeny FVII

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Finnegan i wsp 2003	Badanie jednoośrodkowe	Badanie paralelne, randomizowane	EPA + DHA 0.8 lub 1.7 g/dobę, ALA 4.5 lub 9.5 g/dobę lub kwas linoleowy	Ocena wpływu suplementacji kwasem EPA i DHA na koagulację krwi i poziom czynników fibrynolitycznych u osób z hiperlipidemią	6 miesięcy	b.d.	Podawanie EPA+DHA nie powoduje zmian poziomu czynnika VIIa, VIIag, XIIa, XIIag, poziomu fibrynogenu, 1- inhibitora aktywatora plazminogenu lub aktywności aktywatora plazminogenu tkankowego w porównaniu z grupą kontrolną.
Woodman i wsp. 2002	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójnie zamaskowane, paralelne, randomizowane	EPA, DHA lub oleju z oliwek w dawce 4 g	Ocena wpływu EPA i DHA na ciśnienie krwi, poziom lipidów w surowicy oraz kontrolę glikemii u diabetyków z cukrzycy typu 2 leczonych z powodu nadciśnienia	6 tygodni	59	Czas glikemii był wyższy w obu grupach. Nie stwierdzono istotnego efektu EPA i DHA na poziom białka C, wrażliwość na insulinę oraz wydzielanie insuliny lub ciśnienie krwi. Poziom triglicerydów po podaniu EPA i DHA zmniejszył się odpowiednio o 19% (p=0.022) oraz 15% (p=0.022).

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Kelley i wsp. 2008	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójnie zamaskowane, paralelne, randomizowane	Olej z DHA w dawce 7.5 g/dobę (3 g DHA/dobę) lub olej z oliwek (placebo)	ocena skuteczności suplementacji kwasem DHA na poziom RPL-C, indeksu kwasów omega- 3, zależności pomiędzy stężeniem RLP-C a lipidami w surowicy krwi.	90 dni	b.d.	Suplementacja DHA obniża RLP-C (o 36%) w dniu 45 (p<0.05) oraz zwiększa stosunek EPA/AA o 100% oraz indeks kwasów omega-3 o 109%. W dniu 45-91 stwierdzono zwiększoną wartość indeksu RBC (162%) oraz stosunku EPA:AA (137%) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w chwili rozpoczęcia badań.
Harris i wsp. 2007	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane	EPA i DHA 485 mg na tydzień w formie oleju rybiego lub kapsułek	Ocena błon komórkowych erytrocytów oraz fosfolipidów w osoczu po podaniu kwasu omega-3 (DHA i EPA)	16 tygodni	b.d.	poziom EPA + DHA zwiększył się w grupie otrzymującej olej z ryb (n=11) z 4.0+/-0.6% całkowitego poziomu fosfolipidów do 6.2+/-1.4%, podczas gdy poziom EPA i DHA w grupie otrzymującej kapsułki wzrósł z 4.3+/-1.0% do 6.2+/-1.4% (różnice istotne statystycznie, p<0.0001 dla obu grup, NS dla efektu grupy)

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Bryhn i wsp. 2006	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane	EPA i DHA 5.1 g w koncentracjach: 62.5%, 80%, 85% ogólnej zawartości kwasów tłuszczowych	Ocena biodostępności i farmakodynamiki różnych stężeń kwasów omega-3 w postaci etyloestrów	14 dni	101	U pacjentów przyjmujących wyższe koncentracje kwasów omega-3 obserwowano wyższe stężenie EPA/DHA w surowicy krwi oraz większą redukcję poziomu triglicerydów i VLDL cholesterolu. Całkowity poziom cholesterolu został znacząco obniżony w 3 grupach.
Davidson i wsp. 1997	Badanie jednoośrodkowe	Badanie randomizowane, podwójnie zamaskowane	DHA 1.25 g lub 2.5 g lub olej warzywny	Ocena skuteczności DHA i EPA w obniżaniu poziomu lipoprotein u pacjentów z hiperlipidemią	b.d.	b.d.	Znaczące zmiany ( $p < 0.05$ ) w poziomie triglicerydów (obniżenie o 17 – 21 %), HDL-C (wzrost o 6%) w obu grupach. Frakcja cholesterolu innego niż HDL-C ( $p < 0.04$ ) oraz cholesterolu LDL-C ( $p < 0.001$ ) wzrosła w grupie otrzymującej DHA.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi

Biocardine900<sup>®</sup>, kapsułki elastyczne

Moduł 2

2.7. Podsumowanie kliniczne

Remans i wsp. 2004	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójnie zamaskowane, paralelne, randomizowane	EPA (1.4 g/dobę), DHA (0.211 g/dobę) oraz kwasu omega-6 gamma-linolenowego (0.5 g GLA/dobę)	Ocena skuteczności kwasu EPA DHA oraz kwasu omega- 6 gamma- linolenowego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	4 miesiące	66	Nie stwierdzono istotnych różnic co liczby bolących stawów. Po podaniu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zaobserwowano wzrost stężenia witaminy E (różnice istotne statystycznie, p=0.015) oraz EPA, DHA i kwasu dokozapentaenowego wraz z obniżeniem poziomu kwasu arachidonowego (różnice istotne statystycznie, p=0.01)
Lau i wsp. 1993	Badanie jednoośrodkowe	Badanie podwójnie zamaskowane, randomizowane	Preparat Maxepa zawierający 171 mg/kapsułkę kwasu EPA oraz 114 mg/ kapsułkę kwasu DHA, placebo	Ocena skuteczności suplementacji olejem z ryb u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi	12 miesiące	64	Stwierdzono statystyczne zmniejszenie użycia niesteroidowych leków przeciwzapalnych w grupie otrzymującej preparat Maxepa w porównaniu z placebo po 3 miesiącach stosowania (średnia ilość przyjmowanych leków 71.1% vs. 89.7%).

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Kremer i wsp. 1990	Badanie jednoośrodkowe	Bdanie, prospektywne, podwójnie zamaskowane, randomizowane	27 mg/kg EPA i 18 mg/kg DHA (niskie dawki) 54 mg/kg EPA oraz 36 mg/kg DHA (wysokie dawki) lub olej z oliwek w dawce 6.8 gm kwasu tłuszczowego	Ocena skuteczności suplementacji olejem z ryb i olejem z oliwek na parametry kliniczne i immunologiczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	b.d.	49	Znacząca poprawę stanu klinicznego obejmującą zmniejszona liczbę bolących stawów zanotowano w grupie otrzymującej niskie dawki EPA i DHA w tygodniu 24 (p=0.05) oraz w grupie otrzymującej wysokie dawki w tygodniu 18 (p=0.04) i 24 (p=0.02). Znaczące zmniejszenie liczby spuchniętych stawów zanotowano w grupie otrzymującej niskie dawki EPA i DHA w tygodniu 12 (p=0.003), 18 (p=0.002) i 24 (p=0.001) oraz w grupie otrzymującej wysokie dawki DHA i EPA w tygodniu 12 (p=0.0001), 18 (p=0.008) i 24 (p=0.02).
-----------------------	------------------------	--	---	--	------	----	---

#### **2.7.3.1.5 Badane populacje**

Populacje pacjentów biorących udział w wyżej opisanych badaniach klinicznych charakteryzują się dużą reprezentatywnością. Obejmują one chorych obojga płci, w różnych przedziałach wiekowych i o różnym charakterze objawów. Dzięki temu profil populacji chorych uczestniczących w powyższych badaniach odpowiada przewidywanej populacji pacjentów otrzymujących produkt leczniczy po wprowadzeniu go do obrotu.

#### **2.7.3.1.7 Porównanie wyników w subpopulacjach**

Oceniając skuteczność działania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy i ich komparatorów w indywidualnych badaniach nie stwierdzono znamiennych różnic dotyczących wyników leczenia w zależności od czynników, takich jak: cechy demograficzne (wiek, płeć, rasa) ani innych czynników wewnętrznych i zewnętrznych (ciężkość choroby, współistniejące choroby, jednocześnie przyjmowane leki, alkohol, tytoń, masa ciała).

#### **2.7.3.1.8 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania**

Omawiane badania kliniczne obejmowały olej rybi zawierający kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy podawany doustnie, przez okres kilku do kilkudziesięciu dni. Nie stwierdzono różnic w zależnościach dawka – odpowiedź wynikających z wieku, płci, rasy, choroby pacjenta lub innych czynników.

#### **2.7.3.1.9 Trwałość skuteczności i efekty tolerancji**

W omawianych badaniach brak jest odpowiednich danych dotyczących trwałości skuteczności i rozwoju tolerancji na olej rybi zawierający kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy.

### **2.7.3.2 Badania skuteczności nie związane ze wskazaniami**

#### **2.7.3.2.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności**

Skuteczność działania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy jako substancji wspomagających leczenie astmy, chorób nowotworowych i schizofrenii podawanych doustnie oceniano w badaniach klinicznych, przeprowadzonych z randomizacją oraz bez randomizacji.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

### **2.7.3.2.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań**

#### **2.7.3.2.2.1 Układ immunologiczny**

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą wzięło udział 39 dzieci w wieku 8 – 12 lat ze zdiagnozowaną astmą. Do badania włączono dzieci, u których stwierdzono w ciągu ostatnich 12 miesięcy epizody świstów i nadreaktywność oskrzeli na histaminę. Dzieci zostały losowo przydzielone do jednej z dwóch grup dietetycznych: 20 do grupy otrzymującej nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (9 chłopców i 11 dziewczynek), pozostałe 19 osób przydzielono do grupy otrzymującej w diecie kwasy tłuszczowe omega-6 (8 chłopców i 11 dziewczynek). Z badania wykluczono dzieci przyjmujące regularnie kortykosteroidy lub z znaną nadwrażliwością na aspirynę lub salicylany w diecie. Badanie trwało 6 miesięcy i w tym okresie czasu dzieci otrzymywały w diecie tłuszcze omega-3 (olej rzepakowy) lub omega-6 (olej słonecznikowy). Dodatkowo badani otrzymywali codziennie jedną kapsułkę zawierającą w grupie omega-3 0,18 g kwasu eikozapenatenowego (EPA) i 0,12 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Grupa omega-6 otrzymywała kapsułki z placebo zawierające kombinację oleju z krokosza (0,45 g), oleju palmowego (0,45 g) i oleju z oliwek (0,1 g). Nie zawierały one ani kwasu EPA ani DHA. Funkcja płuc była badana na początku badania i po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Badano FVC, FEV<sub>1</sub> oraz wykonywano próbę z histaminą. Oceniano również skłonność do atopii za pomocą testu skórniego z 13 alergenami. Ciężkość astmy oceniano na podstawie złożonej skali ciężkości opartej na codziennym pomiarze EFR (expiratory flow rate). Maksymalna ilość punktów w tej skali wynosi 16. Podczas badań pobierano również krew. Stwierdzono, że średnia zawartość fosfolipidów w osoczu w grupie omega-3 była istotnie wyższa niż w grupie omega-6 (po 3 miesiącach  $3,18 \pm 0,88\%$  vs.  $-0,21 \pm 0,24\%$ ,  $p < 0,001$ , po 6 miesiącach  $2,19 \pm 0,67\%$  vs.  $0,05 \pm 0,41\%$ ,  $p < 0,001$ ). Również wzrost średniej zawartości kwasu EPA był w wyższy w grupie omega-3 ( $p = 0,0024$ ). Nie stwierdzono żadnej istotnej statystycznie różnicy w badaniach spirometrycznych funkcji płuc. Średnia punktacja ciężkości astmy utrzymywała się w grupie omega-3 na poziomie 6 pkt., a w grupie omega-6 na poziomie 8 pkt. W grupie omega-3 stwierdzono spadek produkcji TNF $\alpha$  z  $1,300 \pm 316$  na  $896 \pm 21$  pg/ml ( $p = 0,026$ ). Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w tym parametrze pomiędzy grupami

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

( $p=0,22$ ). W grupie omega-3 zmniejszyła się liczba eozynofili z  $0,91 \cdot 10^9/l$  do  $0,74 \cdot 10^9/l$  po 3 miesiącach i  $0,65 \cdot 10^9/l$  po 6 miesiącach. W grupie omega-6 liczba eozynofili rosła. Wartość tych zmian nie wykazała jednak istotności statystycznej pomiędzy grupami. Podsumowując, stwierdzono, że wzbogacenie diety w kwasy omega-3 przez 6 miesięcy powoduje wzrost ich stężenia w osoczu, redukuje stężenie czynnika martwicy guza alfa, ale nie ma wpływu na kliniczną ciężkość astmy [Hodge i wsp. 1998].

#### **2.7.3.2.2 Choroby nowotworowe**

W badaniach klinicznych wykazano działanie przeciwnowotworowe kwasów omega-3 (EPA i DHA). Mechanizm działania przeciwnowotworowego polega na: zwiększeniu apoptozy, działania toksycznego w komórkach rakowych, hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych oraz angiogenezy w guzach [Sommer i wsp. 2002].

W przeglądzie przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration oceniano efektywność i bezpieczeństwo stosowania kwasu eikozapentaenowego (EPA) na ograniczenie kacheksji i objawów towarzyszących u pacjentów z nieuleczalnym lub zaawansowanym rakiem. Badający skupili się na wyszukaniu randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano suplementację oleju rybnego u pacjentów z nowotworem. Do badania ostatecznie włączono 5 RCT (randomized clinical trial), w których w sumie uczestniczyło 587 pacjentów. Trzy z nich porównywały EPA z placebo a dwa z dopasowaną aktywną kontrolą. Średnia wieku pacjentów wyniosła 66,4 lat w grupach badanych i 65,6 w grupach kontrolnych. Pacjenci otrzymywali w badaniu Bruera 18 żelatynowych kapsułek dziennie, zawierających 1000 mg oleju rybiego (180 mg EPA). Podobnie w badaniu Gogos'a z tym, że jedna kapsułka zawierała 170 mg EPA. W badaniu Zuijdgeest 2000 pacjenci otrzymywali 6 g EPA. W badaniu Fearona pacjenci z rakiem trzustki otrzymywali 2,2 g EPA. W badaniu Jatoi badani w zależności od grupy otrzymywali od 600 mg do 1,09 g EPA. W badaniu Fearona stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy suplementacją diety EPA a wzrostem wagi ciała (korelacja Pearsona –  $r = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ). W badaniu Jatoi przyrost wagi nie był statystycznie istotny. W pozostałych badaniach również nie zaobserwowano znaczącej poprawy. W badaniu Gogos'a stwierdzono statystycznie istotny wzrost długości przeżycia pacjentów zażywających olej rybi

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

( $p < 0,025$ ). W pozostałych badaniach nie stwierdzono tego faktu. Przyjmowanie EPA nie wiązało się również z poprawą jakości życia pacjentów. W badaniu Bruera stwierdzono poprawę sprawności, jednak nie mającą istotności statystycznej. Również w tym badaniu stwierdzono poprawę apetytu w grupie badanej i grupie placebo, co nie dało istotności statystycznej. Podsumowując, stwierdzono, że do oceny efektywności EPA w leczeniu wspomagającym chorych na raka należy prowadzić dalsze badania, gdyż zebrane w tym opracowaniu dane są niewystarczające. EPA może mieć wpływ na poprawę objawów co potwierdzono w kilku przedstawionych badaniach [Dewey i wsp. 2007].

Celem badania klinicznego była ocena włączania przedoperacyjnie podawanych PUFAs: kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dekozaheksaenowego (DHA) do fosfolipidów komórkowych. Pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym przewodu pokarmowego ( $n = 40$ ) poddani zostali prospektywnej randomizacji w kierunku podawania doustnej diety płynnej z suplementacją PUFA w okresie 5 dni przed zabiegiem lub izokalorycznej diety kontrolnej. Planowana wielkość diety wynosiła 1000 mL/d zapewniając 3.7 g PUFA. Dietę podawano w uzupełnieniu zwykłej diety szpitalnej. Frakcje fosfolipidów w osoczu analizowano w dniu zabiegu. Próbki tkanek wątroby, śluzówki jelita cienkiego i guza pobierano w trakcie zabiegu i homogenizowano. Zawartość EPA i DHA analizowano metodą płynnej chromatografii gazowej. Obie badane grupy (Grupa PUFA:  $n = 20$ ; Grupa kontrolna:  $n = 20$ ) były podobne pod względem wieku, wagi i wykonywanych zabiegów chirurgicznych. W porównaniu do grupy kontrolnej, w grupie PUFA obserwowano istotnie zwiększone poziomy EPA w tkance wątroby (0.4 w porównaniu do 1.3 % wagowy), śluzówce jelit (0.3 vs 1.0 % wagowy) i tkance guza (0.3 vs 0.8 % wagowy). Również poziomy DHA w grupie PUFA były istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej: tkanka wątroby (4.1 vs 7.5 % wagowy), śluzówka jelit (2.1 vs 3.7 % wagowy) i tkanka guza (1.9 vs 4.2 % wagowy). Badanie wskazuje, że podawanie diety wzbogaconej w PUFA prowadzi do zwiększonego włączania EPA i DHA nie tylko w tkankach wątroby i śluzówki jelit, ale również w tkance guza u pacjentów guzami litymi przewodu pokarmowego. Przedoperacyjne podawanie diety wzbogaconej w PUFA może mieć wpływ na pooperacyjną reakcję zapalną po dużych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej [Senkal i wsp. 2005].

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

W celu zbadania zależności między poziomem kwasów tłuszczowych w osoczu a ryzykiem raka okrężnicy i odbytnicy, autorzy przeprowadzili badanie obejmujące 169 przypadków raka okrężnicy i odbytnicy w porównaniu do 481- osobowej grupy kontrolnej, dopasowanej względem wieku i miejsca włączenia do badania. Badanie stanowiło część badania Japan Collaborative Cohort Study. Próbkę krwi pobierano podczas włączenia do badania (w latach 1988-1990) i przechowywano w temperaturze -80 stopni C do roku 2002. Poziomy kwasów tłuszczowych w osoczu mierzono metodą chromatografii gazowej i przedstawiano jako odsetek wagowy całkowitego poziomu lipidów. Analizy warunkowej regresji logistycznej dostosowane względem czynników związanych z trybem życia wskazały, że ogólny poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (iloraz szans = 0.24, 95% przedział ufności: 0.08, 0.76), poziom kwasu alfa-linolenowego (iloraz szans = 0.39, 95% przedział ufności: 0.16, 0.91), kwasu dekozapentaenowego (iloraz szans = 0.30, 95% przedział ufności: 0.11, 0.80) i kwasu dekozaheksaenowego (iloraz szans = 0.23, 95% przedział ufności: 0.07, 0.76) były wszystkie związane z istotnie niższym ryzykiem dla poziomów w najwyższym kwartyle w porównaniu do najniższego kwartyla dla raka okrężnicy i odbytnicy u mężczyzn. Dla kobiet obserwowano słaby ujemny związek między kwasem dekozapentaenowym a ryzykiem raka okrężnicy i odbytnicy, bez istotności statystycznej. Nie stwierdzano żadnych efektów ubocznych wysokiego poziomu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 w osoczu [Kojima i wsp. 2005].

Badania epidemiologiczne dotyczące podawania w diecie kwasów tłuszczowych n-3 pochodzenia morskiego i ryzyka raka okrężnicy i odbytnicy przynosiły sprzeczne wyniki, a wpływ tych kwasów na ryzyko gruczolaka okrężnicy i odbytnicy nie został dokładnie oceniony. Zbadaliśmy kwasy tłuszczowe n-3 pochodzenia morskiego oraz współczynnik kwasów n-3 do ogólnej liczby kwasów tłuszczowych n-6 (współczynnik n-3/n-6) w relacji do ryzyka gruczolaka dystalnej części okrężnicy i odbytnicy wśród 34,451 kobiet w USA wyjściowo bez raka i polipów okrężnicy i odbytnicy, które wypełniły półilościowe kwestionariusze dotyczące diety w roku 1980 i zostały poddane badaniu endoskopowemu w latach 1980-98. Udokumentowaliśmy wystąpienie 1,719 przypadków gruczolaków dystalnej części okrężnicy i odbytnicy (705 dużych gruczolaków, 897 małych gruczolaków, 1,280 gruczolaków dystalnej okrężnicy, 505 gruczolaków odbytnicy) podczas 18-letniego okresu

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

obserwacji. Kwasy tłuszczowe n-3 ani współczynnik n-3/n-6 nie wiązały się z ryzykiem wystąpienia gruczolaka dystalnej okrężnicy i odbytnicy po skorygowaniu względem wieku i uznanych czynników ryzyka [wieloczynnikowe ryzyko względne (RR) dla kwintyli krańcowych dla kwasów tłuszczowych n-3 pochodzenia morskiego = 1.04; 95% przedział ufności (95% CI), 0.84-1.27, P(trend) = 0.66; RR dla kwintyli krańcowych dla współczynnika n-3/n-6 = 1.02; 95% CI, 0.83-1.25; P(trend) = 0.86]. Podobnie nie obserwowano istotnych związków w oddzielnej analizie gruczolaków dystalnej części okrężnicy i odbytnicy. Większe spożycie w diecie kwasów tłuszczowych n-3 pochodzenia morskiego sprzyjało występowaniu dużych gruczolaków (lecz bez istotności statystycznej) (RR, 0.74; 95% CI, 0.54-1.01; P(trend) = 0.16) ale było bezpośrednio związane z występowaniem małych gruczolaków (RR, 1.36; 95% CI, 1.02-1.81; P(trend) = 0.09). Uzyskane wyniki nie wspierają hipotezy, że większe spożycie kwasów tłuszczowych n-3 pochodzenia morskiego lub wyższy współczynnik n-3/n-6 zmniejsza ryzyko wystąpienia gruczolaków dystalnej części okrężnicy i odbytnicy, ale sugerują, że wyższe spożycie może zmniejszać progresję małych gruczolaków w gruczolaki duże [Oh i wsp. 2005].

### 2.7.3.2.4 Porównanie i analizy wyników badań

Tabela 10. Podsumowanie metod przeprowadzenia poszczególnych badań dotyczących stosowania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy w badaniach skuteczności niezwiązanych ze wskazaniami.

Autor, rok [referencje]	Liczba ośrodków badawczych,	Projekt Typ kontroli	Leki badane i porównawcze	Cel badania	Czas trwania	Badana grupa	Wyniki
Hodge i wsp. 1998	Badanie wieloośrodkowe	Badanie randomizowane z podwójnym zamaskowaniem	Dieta zawierająca tłuszcze omega-3 (olej rzepakowy) lub omega-6 (olej słonecznikowy). Dodatkowo w grupie omega-3 w kapsułkach 0,18 g kwasu eikozapentaenowego (EPA) i 0,12 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA), w grupie omega-6 kapsułki z placebo zawierające kombinację oleju z krokosza (0,45 g), oleju palmowego (0,45 g) i oleju z oliwek (0,1 g)	Ocena skuteczności oleju z wątroby rekina u dzieci chorujących na astmę	6 mies.	39	Wzrost fosfolipidów w osoczu, wzrost zawartości EPA, brak istotnej statystycznie różnicy w badaniach spirometrycznych i w ciężkości astmy, spadek liczby eozynofili w grupie omega-3 oraz spadek TNF- $\alpha$

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Dewey i wsp. 2007	Przegląd systematyczny	Badania randomizowane	Suplementacja oleju rybiego w diecie. Pacjenci zażywali od 180 mg do 2,2 g EPA/dobę w postaci kapsułek.	Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu eikozapentaenowego (EPA) na ograniczenie kacheksji i objawów towarzyszących u pacjentów z nieuleczalnym lub zaawansowanym rakiem	Od tygodnia do 4 mies.	587	W jednym z badań wykazano: wzrost wagi ciała po suplementacji EPA oraz istotny wzrost długości przeżycia
Senkal i wsp. 2005	Badanie jednośrodkowe	Badanie prospektywne, randomizowane	PUFA w dawce 3.7 mg./dobę w postaci płynnej	Ocena włączania przedoperacyjnie podawanych EPA i DHA do fosfolipidów komórkowych.	5 dni	40	Istotnie zwiększone poziomy EPA w tkance wątroby (0.4 w porównaniu do 1.3 % wagowy), śluzówce jelit (0.3 vs 1.0 % wagowy) i tkance guza (0.3 vs 0.8 % wagowy). Również poziomy DHA w grupie PUFA były istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej: tkanka wątroby (4.1 vs 7.5 % wagowy), śluzówka jelit (2.1 vs 3.7 % wagowy) i tkanka guza (1.9 vs 4.2 % wagowy).

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

Kojima i wsp. 2005	Badanie wieloośrodkowe	Badanie obserwacyjne	b.d.	Ocena zależności między poziomem kwasów tłuszczowych w osoczu a ryzykiem raka okrężnicy i odbytnicy	2 lata	650	Wykazano, że ogólny poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, poziom kwasu alfa-linolenowego, kwasu dekozapentaenowego i kwasu dekozaheksaenowego były wszystkie związane z istotnie niższym ryzykiem dla poziomów w najwyższym kwartylu w porównaniu do najniższego kwartyłu dla raka okrężnicy i odbytnicy u mężczyzn.
Oh i wsp. 2005	Badanie wieloośrodkowe	Badanie obserwacyjne	Dieta bogata i uboga w tłuszcze n-3	Ocena zależności pomiędzy przyjmowaniem kwasów tłuszczowych n-3 do ryzyka gruczolaka dystalnej części okrężnicy i odbytnicy	18 lat	34,451	Kwasy tłuszczowe n-3 ani współczynnik n-3/n-6 nie wiązały się z ryzykiem wystąpienia gruczolaka dystalnej okrężnicy i odbytnicy po skorygowaniu względem wieku i uznanych czynników ryzyka .



## **2.7.4 Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego**

### **2.7.4.1 Ekspozycja na lek**

#### **2.7.4.1.1 Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa**

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy stosowanych doustnie opracowano w oparciu o analizę zbiorczą publikowaną w piśmiennictwie.

#### **2.7.4.1.2 Ogólny zakres ekspozycji**

Brak jest możliwości oszacowania ogólnego zakresu ekspozycji w opisywanych badaniach zgodnie z zaleceniami CTD z uwagi na różnice w wysokości stosowanych dawek oraz w czasie trwania leczenia.

#### **2.7.4.1.3 Demograficzne i inne cechy populacji badanej**

Analizowana populacja chorych charakteryzowała się dużą różnorodnością odnośnie zakresu wieku, stosunkiem liczby kobiet do mężczyzn w indywidualnych badaniach oraz stopniem ciężkości leczonych schorzeń. Dane demograficzne poszczególnych populacji omówiono oddzielnie w punktach dotyczących poszczególnych wskazań.

### **2.7.4.2 Zdarzenia niepożądane**

#### **2.7.4.2.1 Analiza zdarzeń niepożądanych**

Dane dotyczące działań niepożądanych oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy oraz ogólnej tolerancji leczenia są nieliczne i pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych jak również obserwacji porejestracyjnych. Niezależnie od źródła informacji nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy.

#### **2.7.4.2.1.1 Zdarzenia niepożądane**

W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ wysoko skoncentrowanych kwasów omega-3 oraz kwasu acetylosalicylowego pojedynczo lub w kombinacji na czas

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

krzepnięcia krwi oraz profil lipidowy osocza. W badaniu wzięło udział 22 pacjentów z chorobą wieńcową, którzy zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących kwas acetylosalicylowy (n=11) w dawce 300 mg/dobę przez 1 tydzień a następnie 3.4 g EPA i DHA w formie skoncentrowanych etyloestrów przez okres 4 tygodni (Grupa I). Grupa II otrzymywała 2.4 g EPA i DHA przez okres 4 tygodni a następnie kwas acetylosalicylowy w dawce 300 mg przez okres tygodnia. Po podaniu wysoko skoncentrowanych kwasów tłuszczowych n-3 nie stwierdzono działań niepożądanych związanych ze zmianą krzepliwości krwi [Eritslund i wsp. 1989].

Kwasy omega-3 modulują wiele czynników związanych z patogenezą miażdżycy. Ponadto niektórzy badacze uważają, że kwasy omega-3 mogą chronić przed nawrotem zwężenia po angioplastyce naczyń wieńcowych. W randomizowanym badaniu klinicznym wzięło udział 551 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących 10 jednogramowych kapsułek zawierających 80.6% etyloestrów kwasów omega-3, w tym: 4.1 g EPA i 2.8 g DHA przez okres 6 miesięcy. Grupa kontrolna otrzymywała olej kukurydziany. Nie stwierdzono działań niepożądanych po suplementacji kwasów omega-3 w wysokich dawkach [Leaf i wsp. 1994].

W celu zbadania zależności między poziomem kwasów tłuszczowych w osoczu a ryzykiem raka okrężnicy i odbytnicy, autorzy przeprowadzili badanie obejmujące 169 przypadków raka okrężnicy i odbytnicy w porównaniu do 481- osobowej grupy kontrolnej, dopasowanej względem wieku i miejsca włączenia do badania. Badanie stanowiło część badania Japan Collaborative Cohort Study. Nie stwierdzano żadnych efektów ubocznych wysokiego poziomu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 w osoczu [Kojima i wsp. 2005].

W badaniach prowadzonych na ludziach nie zaobserwowano, aby przyjmowanie preparatów olejów rybich miało działanie toksyczne, alergizujące, teratogenne, karcinogenne.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

#### **2.7.4.2.1.2 Zgony**

W piśmiennictwie międzynarodowym nie odnaleziono badań klinicznych, w przebiegu których opisano by przypadki zgonów związanych przyczynowo z doustnym podaniem oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy.

#### **2.7.4.2.1.3 Inne ciężkie zdarzenia niepożądane**

Nie dotyczy.

#### **2.7.4.2.1.4 Inne znaczące zdarzenia niepożądane**

Nie dotyczy

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

#### **2.7.4.2.1.5 Analiza zdarzeń niepożądanych według układu narządów lub zespołu chorobowego**

- układ pokarmowy:
  - nie dotyczy
  
- jama ustno-gardłowa:
  - nie dotyczy
  
- układ krążenia:
  - nie dotyczy
  
- układ nerwowy:
  - nie dotyczy
  
- układ limfatyczny i krwiotwórczy:
  - nie dotyczy
  
- skóra i jej przydatki
  - nie dotyczy
  
- zaburzenia metaboliczne:
  - nie dotyczy
  
- układ mięśniowo-szkieletowy:
  - nie dotyczy
  
- narządy zmysłów:
  - nie dotyczy

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

- układ oddechowy:
  - nie dotyczy
  
- układ moczowo-płciowy:
  - nie dotyczy
  
- reakcje nadwrażliwości:
  - nie dotyczy
  
- inne:
  - nie dotyczy

#### **2.7.4.2.2 Opisy**

Nie dotyczy.

#### **2.7.4.3 Oceny klinicznych badań laboratoryjnych**

Nie dotyczy.

#### **2.7.4.4 Czynności życiowe, badanie lekarskie i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem**

Nie zaobserwowano istotnego wpływu stosowania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy.

#### **2.7.4.5 Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach**

##### **2.7.4.5.1 Czynniki wewnętrzne**

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy na układ sercowo-naczyniowy, ryzyko stosowania produktu leczniczego nie jest zwiększone u chorych ze schorzeniami układu krążenia.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

#### **2.7.4.5.2 Czynniki zewnętrzne**

W piśmiennictwie międzynarodowym brak jest danych dotyczących zależności między czynnikami zewnętrznymi takimi jak palenie tytoniu oraz zwyczaje żywieniowe a bezpieczeństwem stosowania oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy w postaci doustnej.

#### **2.7.4.5.3 Interakcje leków**

Przyjmowanie BioCardine900<sup>®</sup> może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych.

#### **2.7.4.5.4 Stosowanie w okresie ciąży i laktacji**

Z uwagi na brak badań potwierdzających bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią nie zaleca się samodzielnego stosowania preparatu w tym okresie. O zastosowaniu preparatu u kobiet w okresie ciąży, u których występują niedobory olejów rybich w diecie może decydować lekarz prowadzący.

#### **2.7.4.5.5 Przedawkowanie**

Kwasy omega-3 są dobrze tolerowane. Dawki kwasów EPA/DHA powyżej 2g/dz mogą powodować nudności, odbijanie i biegunkę. Wyższe dawki mogą wiązać się ze wzrostem frakcji LDL powodując stres oksydacyjny i mogą być związane ze wzrostem żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych. Istnieją pojedyncze doniesienia o pojawieniu się egzemy w następstwie zastosowania olejów rybich w schorzeniach dermatologicznych, zaburzeniach enzymów wątrobowych i limfadenopatii u osób starszych. Należy zachować ostrożność w zaburzeniach krzepnięcia, przy podawaniu antykoagulantów i nadwrażliwości na aspirynę. Większość badań podkreśla dobrą i bardzo dobrą tolerancję EPA i DHA.

Przyjęcie większej dawki niż zalecana preparat może wydłużyć czas krwawienia.

#### **2.7.4.5.6 Nadużywanie leku**

W dostępnej literaturze brak jest badań sugerujących potencjalną zdolność oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy do wywoływania uzależnienia.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

#### **2.7.4.5.7 Odstawienie leku i efekt z odbicia**

W piśmiennictwie międzynarodowym brak jest danych świadczących o istnieniu reakcji odstawienia oleju rybiego zawierającego kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy i efektu z odbicia.

#### **2.7.4.5.8 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej**

Preparat nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej.

#### **2.7.4.6 Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego BioCardine900<sup>®</sup>, kapsułki elastyczne, produkowanego przez Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi jest pierwszym opracowaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania preparatu zawierającego kwas EPA i DHA i obejmuje okres od 1.01.2007 do 31.12.2007. Opracowanie to zawiera dane o bezpieczeństwie stosowania leku we wszystkich zaaprobowanych przez organy kontroli leków wskazaniach oraz obejmuje informacje dotyczące wszystkich dostępnych dawek oraz postaci leku, którego producentem jest Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi.

W okresie objętym raportem sprzedano 1 115 700 kapsułek elastycznych preparatu leczniczego BioCardine900<sup>®</sup> w okresie sprawozdawczym. Ekspozycję oszacowano uwzględniając zwykle stosowaną dawkę dobową (3 kapsułki). Szacowana ekspozycja pacjentów w okresie objętym opracowaniem wynosi 371 900 pacjento-dni.

W okresie objętym opracowaniem, jak również w czasie pomiędzy zakończeniem włączenia danych a opracowaniem raportu, podmiot odpowiedzialny oraz organa kontroli leków nie podjęły żadnych działań związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego BioCardine900<sup>®</sup>, tj.: nie wycofano leku z obrotu ani nie wstrzymano dystrybucji, nie odmówiono wpisu do rejestru, nie ograniczono dystrybucji leku, nie wstrzymano badania klinicznego, nie dokonano zmian w dawkowaniu, nie dokonano zmiany wybranej populacji ani nie zmieniono wskazań, nie dokonano zmiany postaci farmaceutycznej.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

W przedstawionym raporcie okresowym dokonano szczegółowego przeglądu informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, w oparciu o dane z badań klinicznych oraz doświadczenia uzyskanego w okresie porejestacyjnym. Uwzględniono również informacje o działaniach związanych z bezpieczeństwem, podjęte przez podmiot odpowiedzialny i organa kontroli leków.

Nie zgłoszono działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu BioCardine900<sup>®</sup>.

Zebrane w raporcie okresowym informacje są zasadniczo zgodne z danymi odnoszącymi się do profilu bezpieczeństwa leku przedstawionymi w referencyjnej informacji o leku.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi stoi na stanowisku, że referencyjna informacja o leku pozostaje aktualna i brak jest uzasadnienia do zmiany jej treści.

Informacje zebrane i przeanalizowane w omawianym raporcie wskazują, że preparat BioCardine900<sup>®</sup> stosowany zgodnie z danymi przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego zachowuje korzystny profil bezpieczeństwa.

### 2.7.5 Piśmiennictwo

1. Bryhn M, Hansteen H, Schanche T, Aakre SE. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Jul;75(1):19-24. Epub 2006 Jun 27
2. Conquer JA, Cheryk LA, Chan E, Gentry PA, Holub BJ. Effect of supplementation with dietary seal oil on selected cardiovascular risk factors and hemostatic variables in healthy male subjects. Thromb Res. 1999 Nov 1;96(3):239-50.
3. Davidson MH, Maki KC, Kalkowski J, Schaefer EJ, Torri SA, Drennan KB. Effects of docosahexaenoic acid on serum lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Nutr. 1997 Jun;16(3):236-43.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

4. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I.: Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD004597.
5. Eritsland J, Arnesen H, Smith P, Seljeflot I, Dahl K. Effects of highly concentrated omega-3 polyunsaturated fatty acids and acetylsalicylic acid, alone and combined, on bleeding time and serum lipid profile. *J Oslo City Hosp.* 1989 Aug-Sep;39(8-9):97-101.
6. Erkkilä AT, Matthan NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res.* 2006 Dec;47(12):2814-9. Epub 2006 Sep 18.
7. Finnegan YE, Howarth D, Minihane AM, Kew S, Miller GJ, Calder PC, Williams CM. Plant and marine derived (n-3) polyunsaturated fatty acids do not affect blood coagulation and fibrinolytic factors in moderately hyperlipidemic humans. *J Nutr.* 2003 Jul;133(7):2210-3.
8. Grimsgaard S, Bønaa KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jul;68(1):52-9.
9. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med.* 2004 Jul;39(1):212-20.
10. Harris S.: Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na układ krążenia. *Medycyna po dyplomie*, vol.15, nr 4/2006.
11. Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n 3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr.* 2007 Dec;86(6):1621-5.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

12. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, Pang D, Armour C, Woolcock AJ.: Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J.* 1998 Feb;11(2):361-5.
  
13. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SBJ: Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003177.
  
14. Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Chung GH, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation decreases remnant-like particle-cholesterol and increases the (n-3) index in hypertriglyceridemic men. *J Nutr.* 2008 Jan;138(1):30-5.
  
15. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Suzuki K, Tamakoshi K, Watanabe Y, Kawado M, Hashimoto S, Hayakawa N, Ozasa K, Toyoshima H, Suzuki S, Ito Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Am J Epidemiol. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. 2005 Mar 1;161(5):462-71.
  
16. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, Sherman M. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum.* 1990 Jun;33(6):810-20.
  
17. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol.* 1993 Nov;32(11):982-9.
  
18. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, Cote G, Schoenfeld DA, Scheer J, Weiner BH, Slack JD, Kellett MA, Raizner AE, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation.* 1994 Nov;90(5):2248-57.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

19. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young GD, Cleland LG. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1222-8.
  
20. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension.* 1999 Aug;34(2):253-60.
  
21. Nilsen DW, Almdahl SM, Svensson B, Vaage J, Rasmussen K, Osterud B. Lipopolysaccharide induced monocyte thromboplastin synthesis and coagulation responses in patients undergoing coronary bypass surgery after preoperative supplementation with n-3 fatty acids. *Thromb Haemost.* 1993 Dec 20;70(6):900-2.
  
22. Oh K, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci E. Apr;14(4):835-41. Dietary marine n-3 fatty acids in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005
  
23. Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A, Breedveld FC, Van Laar JM. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Jun;58(6):839-45.
  
24. Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, Griffin BA, Griffin M, Davies I, Millward DJ, Cooper JA, Miller GJ. Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr.* 2006 Sep;84(3):513-22.
  
25. Schwellenbach LJ, Olson KL, McConnell KJ, Stolcpart RS, Nash JD, Merenich JA; Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service Study Group. The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides. *J Am Coll Nutr.* 2006 Dec;25(6):480-5.

26. Senkal M, Haaker R, Linseisen J, Wolfram G, Homann HH, Stehle P. Preoperative oral supplementation with long-chain Omega-3 fatty acids beneficially alters phospholipid fatty acid patterns in liver, gut mucosa, and tumor tissue. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 Jul-Aug;29(4):236-40.
27. Sommerfield T, Hiatt WR.: Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003833. Review.
28. Stark KD, Park EJ, Maines VA, Holub BJ. Effect of a fish-oil concentrate on serum lipids in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy in a placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2):389-94.
29. Stark KD, Holub BJ. Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):765-73.
30. Wallace JM, McCabe AJ, Robson PJ, Keogh MK, Murray CA, Kelly PM, Márquez-Ruiz G, McGlynn H, Gilmore WS, Strain JJ. Bioavailability of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in foods enriched with microencapsulated fish oil. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(4):157-62.
31. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):1007-15.

Marinex International Sp. z o. o. w Łodzi	
Biocardine900 <sup>®</sup> , kapsułki elastyczne	
Moduł 2	2.7. Podsumowanie kliniczne

32. Charakterystyka produktu leczniczego Biocardine900
33. Hu Frank B., Cho Eunyoung, Rexrode Kathryn M., Albert Christine M., Manson JoAnn E. Fish and Long-Chain  $\omega$ -3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease and Total Mortality in Diabetic Women Circulation. 2003;107:1852
34. Sommer E., Sommer S., Skopińska-Różewska E. Nienasycone kwasy tłuszczowe a nowotworzenie. Współczesna Onkologia (2002) vol. 6; 2 (60–63)
35. Rogowski W., Peruga Z., Bednarkiewicz Z., Wcisło T. Ocena preparatów Biocardine 900 i Biomarine 1140 w zapobieganiu nawrotom incydentów wieńcowych oraz skuteczności działania hypolipemizującego i immunostymulującego. [Badanie kliniczne] Łódź 2