

OMEGA-3 FATTY ACIDS : THE IMPLICATION IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Laddawal Phivthong-ngam

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,
Bangkok 10110, Thailand.*

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids, like eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), mainly containing in fish oil, are essential polyunsaturated fatty acids. Early studies in Greenland Eskimos stimulated interest in evaluating the effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases. Subsequent studies showed a significant decrease in triglyceride levels in patients receiving high dose of fish oil containing EPA and DHA. These studies have also shown a dose-response effect which persists as long as supplementation continues. Later trials have demonstrated a correlation between omega-3 fatty acids consumption and a reduction in cardiac death rates and in the incidence of cardiac symptoms. This benefit may be mediated through favourable changes in lipid profiles, anti-arrhythmic effects, alteration of eicosanoid production, and down-regulation of thrombotic, decrease of abnormal platelet aggregation and vascular inflammatory process.

กรดไขมันไม่อิ่มตัวหรือ polyunsaturated fatty acid คือกรดไขมันที่มีโครงสร้างของโมเลกุลประกอบด้วยพันธะคู่มากกว่า 1 คู่ Polyunsaturated fatty acid หลายตัวมีความสำคัญต่อร่างกาย และมักจะเป็นไขมันที่ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ขึ้นได้เอง ω -3 fatty acids เป็น polyunsaturated fatty acid ที่พบในน้ำมันปลาที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก โดยถูกพบว่าเป็นสารสำคัญในโภชนาการที่ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ได้ และเป็นส่วนประกอบในโครงสร้างที่สำคัญของ phospholipid membrane ของเนื้อเยื่อต่างๆ¹ เช่น เรตินา สมองและอสุจิ ซึ่ง ω -3 fatty acids จะมีความจำเป็นต่อการทำงานของเนื้อเยื่อนั้น ยกตัวอย่างเช่น การขาด ω -3 fatty acids ในเรตินาจะทำให้การมองเห็นและผลของการทำ electro-retinogram ผิดปกติ เป็นต้น^{1,2}

จากหลายๆ การศึกษาพบว่า ω -3 fatty acids มีบทบาทสำคัญในการป้องกันกระบวนการของการเกิดโรคต่างๆ³ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) และ stroke, ความดันโลหิตสูงระยะเริ่มต้น (mild hypertension), ภาวะการขาดกรดไขมันที่จำเป็นในทารก, ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disorder เช่น lupus และ nephropathy), Crohn disease, มะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่ และต่อมลูกหมาก, rheumatoid arthritis และยังสามารถลดการอักเสบของเนื้อเยื่อ ที่ได้รับความสนใจและศึกษากันอย่างกว้างขวางก็คือผลของ ω -3 fatty acids ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาเริ่มแรกในชาวเอสกีโมของกรีนแลนด์ พบว่าชนกลุ่มนี้บริโภคไขมันจากสัตว์น้ำ เช่น แมวน้ำ ปลาฉลาม และปลาในปริมาณที่สูงมากเมื่อเทียบกับชาวเดนมาร์ก แต่กลับพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจในทุกกลุ่มอายุต่ำกว่าชาวเดนมาร์กนอร์เวย์ และทุกๆ ประเทศในโลกตะวันตกเมื่อทำการวิเคราะห์ไขมันที่ชาวเอสกีโมบริโภคพบว่าประกอบด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่ร่างกายมนุษย์ไม่สามารถสังเคราะห์ขึ้นมาเองได้ในกลุ่มโอเมก้า 3 ที่มีปริมาณคาร์บอนอะตอมเท่ากับ 20 และ 22 และมีพันธะคู่เท่ากับ 5 และ 6 ซึ่งได้แก่ eicosapentaenoic acid (EPA; 20:5 n-3) และ docosahexaenoic acid (DHA; 22:6 n-3) ตามลำดับ^{4,5} จากผลการศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่เป็นสัดส่วนกลับระหว่างการบริโภคปลาหรือ ω -3 fatty acids กับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาในเวลาต่อมาทำให้ทราบเพิ่มเติมว่า ω -3 fatty acids ในอาหารสามารถป้องกันโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยก่อให้เกิดผลต่างๆ ดังนี้^{3,6}

- ลดระดับของ triglyceride ในพลาสมา
- เพิ่มระดับของ HDL-cholesterol ซึ่งเป็นไขมันที่ดีในพลาสมา
- ลดอนุภาคของไขมันที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว
- ป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ
- ปรับเปลี่ยนการสังเคราะห์และการทำงานของสาร eicosanoids

- ลดการเกาะติดและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดไม่เกาะตัวเป็นลิ่ม ลดความหนืดของผนังหลอดเลือด

ผลทางเภสัชวิทยา

ผลต่อระดับไขมันในเลือด

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าระดับไขมันในเลือดที่สูงขึ้นไม่ว่าจะเป็น total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) และ triglyceride เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁷⁻¹⁰ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเกิดร่วมกับระดับของ high density lipoprotein-cholesterol (HDL-cholesterol) ที่ต่ำ จากการศึกษพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดระดับ triglyceride ในพลาสมา, เพิ่มระดับ HDL-cholesterol และเปลี่ยนแปลงอนุภาคของ LDL-cholesterol

ผลต่อ cholesterol metabolism

ω -3 Fatty acids มีผลลดการดูดซึมโคเลสเตอรอล ลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับ และลดการหลั่งโคเลสเตอรอลภายใน VLDL จากผลของการลดการหลั่ง VLDL¹¹

ผลต่อระดับ triglyceride

Triglyceride เป็น glycerol ซึ่งประกอบด้วยคาร์บอน 3 อะตอมและ hydroxy 3 กลุ่ม ซึ่งเป็นโมเลกุลที่คงที่ไม่เปลี่ยนแปลง ความแตกต่างจึงอยู่ที่ส่วนประกอบของกรดไขมันว่าเป็นกรดไขมันอิ่มตัว (pro-atherogenic) หรือไม่อิ่มตัว การศึกษาในระยะหลังได้ให้ความสนใจในเรื่อง

ของ triglyceride กับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจขาดเลือดมากยิ่งขึ้น จนเป็นที่ยอมรับกันว่าระดับของ triglyceride ในพลาสมาที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ หรือระดับของ HDL^{9,10} แต่จะพบว่าปัจจัยเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นหากระดับของ HDL ต่ำลง Triglyceride ในร่างกายอยู่ในทุกรูปแบบของ lipoprotein โดยกระบวนการ metabolism ไขมันในร่างกายเริ่มจากไขมันที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมในรูปของ chylomicron ซึ่งจะถูกลดด้วยเอนไซม์ lipoprotein lipase ได้เป็น chylomicron remnant และกรดไขมันอิสระ เมื่อเข้าสู่ตับจะถูกนำไปเป็นส่วนประกอบในการสังเคราะห์ very low density lipoprotein (VLDL) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปได้เป็น intermediate density lipoprotein (IDL), LDL, HDL ตามลำดับ ในแต่ละขั้นก็จะมี triglyceride เป็นส่วนประกอบน้อยลงไปเรื่อย ๆ

โดยทั่วไปแล้วภาวะ triglyceride สูงมักพบร่วมกับภาวะ HDL ต่ำและมักเกิดควบคู่กับการเพิ่ม small dense LDL ซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด atherogenic เนื่องจากการที่มีขนาดและ density ต่างไปจะมีผลต่อการจับกับ receptor, small dense LDL มีค่าครึ่งชีวิตยาวดังนั้นโอกาสที่จะถูก oxidized จึงมีมากขึ้น และพบว่าการลดระดับ triglyceride ด้วยวิธีการใดก็ตามจะมีผลลดอัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)¹²⁻¹⁵ และยังพบว่าเมื่อ

triglyceride ต่ำลงจะทำให้ LDL มีขนาด ใหญ่ขึ้นและมี small dense LDL น้อยลง

จากหลายๆ การศึกษาในผู้ป่วยทั้งที่ ไม่แสดงอาการและแสดงอาการของโรค หลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติ โรคหัวใจขาดเลือด พบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดระดับ triglyceride ในพลาสมาได้ แตกต่างกัน ขึ้นกับระดับของ triglyceride และขนาดของ ω -3 fatty acids ที่ได้รับ ในผู้ป่วย hypertriglyceridaemia type IIb¹⁶ การให้ ω -3 fatty acids สามารถลดระดับ triglyceride ในพลาสมาได้ 29% และเพิ่ม ระดับ HDL-cholesterol ได้ 9% ขณะที่ในผู้ป่วย hypertriglyceridaemia type IV/V^{17,18} การให้ ω -3 fatty acids มีประสิทธิภาพในการลด triglyceride ได้ถึง 39-52% ลด total cholesterol ได้ 9-14% และมีผลเพิ่ม HDL-cholesterol 6-18%

นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ ω -3 fatty acids ร่วมกับยาลดไขมันในกลุ่ม statin เช่น simvastatin¹⁹ หรือ pravastatin²⁰ นั้น ω -3 fatty acids มีผลเสริมฤทธิ์ในการลด ระดับ triglyceride, LDL, VLDL, total cholesterol และ apoprotein B พร้อมกับ เพิ่มระดับของ HDL ซึ่งนับว่าเป็นการเพิ่ม ประสิทธิภาพของการรักษาในผู้ป่วย combined hyperlipidaemia ผลการลดระดับ triglyceride ของ ω -3 fatty acids เชื่อว่า เนื่องมาจากผลต่อกระบวนการ metabolism ของ VLDL ซึ่งเป็น lipoprotein ที่มีปริมาณ triglyceride สูงที่สุด โดยพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดการหลั่ง VLDL¹¹, เพิ่ม VLDL clearance และลดการเคลื่อนย้าย triglyceride^{11,21}

นอกจากนี้ยังพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดการสังเคราะห์ triglyceride โดยกลไกต่อไปนี้

- ทั้ง EPA และ DHA ไม่ใช่ substrates ที่ดีในการสังเคราะห์ triglyceride-synthesizing enzymes ที่ตับ^{11,22}
- EPA และ DHA ยับยั้งกระบวนการ esterification ของกรดไขมันที่ใช้ในการสังเคราะห์ triglyceride²³
- EPA และ DHA เพิ่มกระบวนการ peroxisomal β -oxidation ของกรดไขมันในตับ จึงมีผลลดปริมาณของกรดไขมันอิสระที่ใช้ในการสังเคราะห์ triglyceride²⁴

ยาที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษา ภาวะ hypertriglyceridemia ในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิดคือ nicotinic acid และ ยาในกลุ่ม fibrate แต่เนื่องจากทั้งคู่มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง ทั้งการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด มะเร็งและ myopathy โดยเฉพาะความเสี่ยง จะสูงขึ้นหากใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin¹⁷ ดังนั้น ω -3 fatty acids จึงเป็นอีกทางเลือก หนึ่งในการใช้รักษาภาวะระดับ triglyceride ในเลือดสูง

ผลต่อระดับ HDL- และ LDL-cholesterol

HDL มีผลเป็น anti-atherosclerosis ทำให้เกิดการ transport cholesterol กลับไปยังตับ ป้องกันไม่ให้เกิด oxidation ของ LDL และมีผลต้านการเกาะ กลุ่มของเกล็ดเลือด ω -3 Fatty acids มีผล เพิ่มระดับของ HDL-cholesterol²⁵ ส่วนผล ต่อระดับของ LDL-cholesterol นั้นพบว่าไม่

แน่นอน บางการศึกษาพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดระดับ LDL-cholesterol²⁶ ได้ เช่นเดียวกับ HDL-cholesterol ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลง หรืออาจมีผลเพิ่มระดับของ LDL-cholesterol อย่างไรก็ตามพบว่าการเปลี่ยนแปลงนั้นมาจากอนุภาคของ LDL ที่มีขนาดใหญ่ (buoyant LDL-cholesterol)^{25,27} ซึ่งจะเป็นผลดี เนื่องจากสามารถจับกับ LDL receptors และถูกนำไปสู่การ metabolized ในตับ อวัยวะและเนื้อเยื่ออื่นได้ง่ายขึ้น

ผลต่อการสังเคราะห์และการทำงานของ eicosanoids

Eicosanoids เป็นสารที่ได้จากกรดไขมันไม่อิ่มตัว และมีบทบาทหน้าที่มากมายในร่างกาย เช่น กลุ่มของ thromboxane A₂ (TXA₂), prostaglandin 2, และ leukotriene 4 ซึ่งได้จากการ metabolism ของ ω -6 fatty acids และ arachidonic acid ทำให้เกิดการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด หลอดเลือดหดตัว และทำให้เกิดการเคลื่อนของ leukocyte (leukocyte chemotaxis) นอกจากนี้ยังมีผลเป็น thrombogenic และ atherogenic อีกด้วย ในขณะที่ EPA มีผลเป็น anti-thrombogenic และ anti-atherogenic เนื่องจาก eicosanoids ที่ได้จาก EPA ซึ่งได้แก่กลุ่มของ thromboxane 3 และ leukotriene 5 (LTB₅)²⁸ ร่วมกับ EPA มีผลลดการสังเคราะห์ TXA₂ จึงมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด²⁹ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และยับยั้งการเคลื่อนตัวของ leukocyte

ผลต่อการเกาะติดของสารต่างๆ กับผนังหลอดเลือด

การเกาะติดที่ผนังหลอดเลือดของโมเลกุลต่างๆ เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการสร้าง atherosclerotic plaque ที่หลอดเลือด ω -3 fatty acid DHA มีผลลด soluble adhesion molecule^{30,31} เช่น vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), E-selectin, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM)-1, interleukin 6 (IL-6), และ IL-8 ผลดังกล่าวเกิดพร้อมกับการที่พบว่า ω -3 fatty acids ถูก incorporated เข้าไปใน cellular phospholipid นอกจากนี้ยังพบว่า DHA สามารถลดการเกาะติดของ human monocytes กับ endothelial cells ได้³¹

ผลต่อหลอดเลือด

ω -3 Fatty acids มีผลลดการหดตัวของหลอดเลือดและเพิ่มการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลมาจากการลดการสังเคราะห์ thromboxane B₂ ร่วมกับการเพิ่มการสังเคราะห์ thromboxane A₃, prostacyclin 2, และ prostacyclin 3 ซึ่งทำให้หลอดเลือดขยายตัว ผลดังกล่าวทำให้ความดันโลหิตลดลง

นอกจากนี้ยังพบว่า ω -3 fatty acids มีผลขยายหลอดเลือดแบบพึ่งพา endothelium (endothelium-dependent relaxation)³² ในสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการทำงานของสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (endothelial-derived-

relaxing factor) และในผู้ป่วยที่ทำ cardiac transplantation ซึ่งมักมีภาวะ endothelial dysfunction ตามมา การให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยภายหลังทำศัลยกรรมจะช่วยให้การขยายตัวของหลอดเลือดโคโรนารีแบบพึ่งพา endothelium (endothelium-dependent coronary vasodilation) กลับคืนสู่สภาวะปกติได้³³

ผลการศึกษาทางคลินิก

นักวิจัยหลายกลุ่มได้ทำการศึกษาถึงผลของการบริโภค ω -3 fatty acids ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังสรุปผลในตารางที่ 1

ผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยภายหลังเกิด myocardial infarction

ω -3 Fatty acids มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ งานวิจัย Diet and Reinfarction Trial (DART)¹³ ในผู้ป่วยจำนวน 2,033 คน แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มปริมาณ ω -3 fatty acids ในอาหารจะช่วยลดอัตราการตายและอัตราเสี่ยงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจต่อการเกิด myocardial infarction

ผลงานวิจัย GISSI-Prevention Study³⁴ ซึ่งเป็นการศึกษาการเพิ่ม ω -3 fatty acids และ vitamin E ในอาหารแก่ผู้ป่วยภายหลังเกิด myocardial infarction ของกลุ่มนักวิจัยชาวอิตาลี โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 11,324 ราย เป็นเวลา 3 ปีครึ่ง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ω -3 fatty acids มีอัตราการตายทั่วไปลดลงถึง 20% อัตรา

ตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลง 30% และอัตราของ sudden death ลดลง 45%

ผลต่อภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งในหนูและสุนัข ร่วมกับการศึกษาจากการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อหัวใจ พบว่า ω -3 fatty acids โดยเฉพาะ EPA และ DHA มีฤทธิ์ในการป้องกันและยับยั้งการเกิดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ³⁸ โดยกลไกผ่าน sodium และ calcium channels ω -3 Fatty acids มีผลเพิ่ม threshold ของการเกิด action potential ถึง 50% และเพิ่มระยะ refractory period หลังจากการเกิด action potential ถึง 3 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า ω -3 fatty acids มีผลยับยั้ง voltage-dependent sodium currents ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของการเกิด action potential ใน excitable tissues และมีผลยับยั้ง L-type calcium current ซึ่งเป็นทางของการหลั่ง แคลเซียม จาก sarcoplasmic reticulum ทำให้ระดับ แคลเซียม ในเซลล์ลดลง³⁹

การศึกษาในผู้ป่วยก็ให้ผลในทำนองเดียวกัน Christensen และคณะ⁴⁰ ได้ทำการศึกษาโดยให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะ myocardial infarction และ left ventricular dysfunction จำนวน 52 คนเป็นประจำทุกวัน พบว่า ω -3 fatty acids สามารถลดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะและอัตราการตายที่เกิดจากภาวะ myocardial infarction ได้

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาถึงบทบาทของ ω -3 fatty acids ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

Design	Follow-up (years)	Sample	Effect of ω -3 fatty acids on main outcome measures	Type of intervention	ω -3 Fatty acids intake per day
A ¹³	2	2,033 men with acute myocardial infarction	29% reduction of all-cause mortality	Dietary advice: more fish versus more fibre versus less (saturated) fat	Mean intake of 0.34 g EPA
C ³⁵	30	1,822 men, free from cardiovascular disease at baseline	38% reduction of CHD mortality mainly because of a 67% reduction of non-sudden death from myocardial infarction	No (observation)	≥ 35 g fish compared with 0 g fish
B ¹⁴	1	360 patients with suspected acute myocardial infarction	29% reduction of total cardiovascular events, 49% non-fatal myocardial infarctions, 48% cardiac deaths	Purified fish oil (EPA, DHA) versus purified mustard oil (ALA) versus placebo	1.08 g EPA, 0.72 gDHA
C ³⁶	Up to 11	2,0551 men, free from cardiovascular disease at baseline	52% reduction of sudden death	No (observation)	≥ 1 meal fish per week compared with < 1 meal fish per month
B ³⁷	2.3	59 patients with angiographically documented CHD	No significant change of minimal luminal diameter and percentage stenosis as assessed by QCA	Purified fish oil versus olive oil	6 g EPA and DHA
B ¹⁵	2	223 men and women with angiographically documented CHD	Less progression, more regression of coronary atherosclerosis as assessed by angiography 2 expert panel	Purified fish oil (EPA, DHA) versus placebo	1.65 g EPA and DHA (3.3 g during first 3 months)
A ³⁴	3.5	11,324 men and women with recent acute myocardial infarction	15% reduction of death, non-fatal myocardial infarction, and stroke (combined)	Purified fish oil (EPA, DHA) versus vitamin E versus no study treatment	0.85-0.88 g EPA and DHA

Design A, randomized controlled trial, factorial design

Design B, randomized controlled trial, double-blind

Design C, prospective cohort study

ALA= α -linolenic acid; CHD= coronary heart disease; DHA= docosahexaenoic acid; EPA= eicosapentaenoic acid; QCA= quantitative coronary angiography.

ผลต่อความดันโลหิต

การศึกษาการให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระยะเริ่มต้นที่ไม่ได้รับยาใดๆ พบว่าสามารถลดทั้ง systolic และ diastolic blood pressure ผลดังกล่าวจะเห็นเด่นชัดในผู้ป่วยที่บริโภคปลาเป็นประจำสม่ำเสมอ⁴¹ นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยชาวอร์เวย์ภายหลังทำ heart transplantation⁴² พบว่า ω -3 fatty acids ลดการเพิ่มความดันโลหิตในผู้ป่วยได้

ผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว

โรคหลอดเลือดแข็งตัวเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน เกี่ยวข้องกับระบบและปัจจัยต่างๆ หลายระบบ เริ่มจากภาวะ endothelial dysfunction การเกาะติดของสารและไขมันต่างๆ ที่ผนังหลอดเลือด การกระตุ้นให้มีการหลั่งสารต่างๆ มากมาย การสะสมของไขมันใต้ผนังหลอดเลือด เกิดเป็น macrophage foam cells จนถึง atherosclerotic plaque ซึ่งการแตกหลุดของ plaque (rupture) เหล่านี้จะนำไปสู่การอุดตันของหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดและถึงแก่ความตายได้ จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นถึงบทบาทของ ω -3 fatty acids ในการลดระดับของ triglyceride, ลดการเกาะติดของสารต่างๆ ที่ผนังหลอดเลือด, ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด, ลดกระบวนการ chemotaxis ของสารหรือโมเลกุลต่างๆ ในร่างกาย และทำให้เกิดภาวะ endothelium-dependent relaxation ซึ่งผลต่างๆ เหล่านี้เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยลดและป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวได้

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ coronary bypass⁴³ พบว่าการให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยสามารถลด vein graft stenosis ซึ่งกระบวนการดังกล่าวเป็นปัจจัยหนึ่งที่นำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวได้ และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองได้แสดงให้เห็นว่า ω -3 fatty acids มีผลยับยั้งการสร้าง thrombi และ plaque⁶

งานวิจัย SCIMO¹⁵ (The Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis by Intervention with Marine Omega-3 Fatty Acids) ซึ่งเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled single-centre trial ในผู้ป่วย 223 ราย เป็นเวลา 2 ปี พบว่า การบริโภค ω -3 fatty acids สามารถลด progression ของภาวะโรคหลอดเลือดแข็งตัวในคนได้

ที่ใช้ทางการรักษา

จากผลต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่า ω -3 fatty acids มีประโยชน์และมีประสิทธิภาพในการลดภาวะของโรคต่างๆ ได้ จึงมีรูปแบบของการบริโภคที่แตกต่างกันทั้งที่อยู่ในรูปของอาหารเสริมน้ำมันปลา และในรูปที่เป็นแคปซูล ซึ่งประสิทธิภาพขึ้นอยู่กับปริมาณของ EPA และ DHA ที่เป็นส่วนประกอบ

ในการใช้เพื่อการรักษานั้น ω -3 fatty acids ได้รับการจดทะเบียนเป็นยาเพื่อใช้ในการรักษาภาวะ hypertriglyceridemia ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือตับอ่อนอักเสบ ในกรณีที่การควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอเป็นที่น่าพอใจ เช่น OmacorTM ประกอบ

ด้วย 92% ω -3 fatty acids ซึ่งประกอบด้วย 47% EPA, 37% DHA และ 8% ω -3 fatty acids อื่น ๆ เป็นต้น

เภสัชจลนศาสตร์

ω -3 Fatty acids ในรูปแคปซูลถูกดูดซึมได้ดี เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกลำเลียงไปที่ตับเพื่อใช้ในการสังเคราะห์ lipoproteins ชนิดต่างๆ ซึ่ง lipoproteins จะถูกนำไปสังเคราะห์เป็นสารที่สำคัญของร่างกายเช่น phospholipid ที่ผนังเซลล์ ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ eicosanoids ต่างๆ ต่อไปส่วนกรดไขมันจะถูก oxidized เพื่อใช้เป็นพลังงาน

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ความเข้มข้นของ EPA และ DHA ใน plasma phospholipid จะแปรผันโดยตรงกับ EPA และ DHA ที่จะถูกนำไปที่ผนังเซลล์

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

ในหลายๆ การศึกษาที่ทำการวิจัยในผู้ป่วยจำนวนมาก^{13-15, 17, 34, 35-37} ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้เป็นอย่างดี เนื่องจากเป็นสารธรรมชาติ อาการที่อาจพบได้ ได้แก่ การระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง บางรายอาจมีอาการท้องเสียหรือท้องผูกได้

ปฏิกิริยาต่อกันกับยาอื่น

การให้ร่วมกับยาลดไขมันในกลุ่มอื่น

เช่นยาในกลุ่ม statin^{19,20} สามารถให้ร่วมกันได้โดยไม่มีปฏิกิริยาต่อกัน แต่ควรระวังในการให้ร่วมกับ oral anticoagulants ถึงแม้ว่าจะไม่มีรายงานการพบผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือความผิดปกติของ การห้ามเลือด แต่ก็ควรมีการตรวจวัด prothrombin time เมื่อมีการใช้ยาร่วมกันหรือเมื่อหยุดใช้ยา เนื่องจาก EPA และ DHA มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสาร eicosanoids และ platelets การศึกษาผลของ ω -3 fatty acids ต่อ bleeding time พบว่ายังมีผลการทดลองที่ขัดแย้งกันอยู่^{3,44}

สรุป

ω -3 Fatty acids มีบทบาทสำคัญทั้งในกระบวนการทำงานตามปกติของร่างกาย และสภาวะของการเกิดโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด งานวิจัยต่างๆ ได้ชี้ให้เห็นว่าการบริโภค EPA และ DHA มีความสัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิดซ้ำและอัตราการตายจากภาวะของโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจขาดเลือด ป้องกันภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว ลดความดันโลหิต รวมทั้งมีผลลดระดับ triglyceride ในเลือดได้ถึงประมาณ 50% ขณะที่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ต่ำ เมื่อเทียบกับยาเดิมที่มีผลลดระดับ triglyceride จึงนับว่ายากลุ่มของ ω -3 fatty acids เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะ hypertriglyceridaemia

เอกสารอ้างอิง

1. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, et al. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega-3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4021-5.
2. Lin DS, Conner WE, Wolf DP, et al. Unique lipids of primate spermatozoa: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1993; 34: 491-9.
3. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 171S-5S.
4. Bang HO, Dyerberg J. The composition of food consumed by Greenlandic Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
5. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; 2: 433-5.
6. von Schacky C. n-3 Fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 224S-7S.
7. The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, treatment high blood cholesterol in adults (summary). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
8. NIH Consensus Conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA* 1993; 269: 505-10.
9. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardio Vasc Risk* 1996; 3: 213-9.
10. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
11. Nestel PJ. Effects of n-3 fatty acids on lipid metabolism. *Ann Rev Nutr* 1990; 10: 149-67.
12. Angerer P, von Schacky C. n-3 Polyunsaturated fatty acid and the cardiovascular system. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 57-63.
13. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 11: 757-61.
14. Singh RB, Niaz MA, Sharma R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: The Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
15. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
16. Havik M, Ringstrom J, Osmundsen K, et al. A meta-analysis of pivotal studies documenting the efficacy of K85. *Pronova Biocare Internal Report*, 1993.
17. Harris WS, Ginsberg HN, Arunkul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridaemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 385-91.
18. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 143: 285-97.
19. Nordoy A, Bonaa KH, Nilsen H, et al. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243: 163-70.
20. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidaemia. *Arterioscl Thromb* 1993; 13: 1755-62.
21. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, et al. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 82-9.
22. Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: Lipid and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 228S-31S.
23. Marsh JB, Topping DL, Nestel PJ. Comparative effects of dietary fish oil and carbohydrate on plasma lipids and hepatic activities of phosphatidate phosphohydrolase, diacylglycerol acyltransferase and neutral lipase activities in the rat. *Biochem Biophys Acta* 1987; 922: 239-43.
24. Rustan AC, Christiansen EN, Drevon CA. Serum lipids, hepatic glycerolipid metabo-

- lism and peroxisomal fatty acid oxidation in rats fed omega-6 and omega-3 fatty acids. *Biochem J* 1992; 283: 333-8.
25. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: A critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
26. Illingworth DR, Harris WS, Connor WE. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in humans. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 270-5.
27. Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, et al. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995; 36: 473-84.
28. von Schacky C, Kiefl R, Marcus AJ, et al. Dietary n-3 fatty acids accelerate catabolism of leukotriene B4 in human granulocytes. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1166: 20-4.
29. Tremoli E, Moscolini C, Maderna P, et al. Effects of EPA and DHA ethyl esters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1990; 21: 233-6.
30. De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, et al. The omega-3 fatty acid dosahexanoate reduce cytokine-induced expression of pro-atherogenic and pro-inflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 1829-36.
31. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 213S-23S.
32. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary omega 3 fatty acids and endothelium-dependent relaxation in porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1989; 256: H968-73.
33. Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 982-9.
34. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
35. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
36. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell, et al. Fish consumption and risk of cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
37. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.
38. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 202S-7S.
39. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al. The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary n-3 fatty acids. *J Membr Biol* 1999; 172: 1-11.
40. Christensen JH, Korup E, Aaroe J, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 15: 1670-3.
41. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-3.
42. Bona KH, Bjerve KS, Straume B, et al. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
43. Eritsland J, Aenesen H, Gronseth K, et al. Effect of supplementation with n-3 fatty acids on graft potency in patients undergoing coronary artery bypass operation. Results from the SHOT study. *Eur Heart J* 1994; 15: 29.
44. Mark G, Sanders TA. The influence of different amounts of n-3 polyunsaturated fatty acids on bleeding time and in vivo vascular reactivity. *Br J Nutr* 1994; 71: 43-52.