

Wielonienasycone kwasy omega-3 w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego – na jakie dowody czekamy?

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa



Jedną ze znaczących zmian odżywiania się *homo sapiens* w ciągu ostatnich kilkuset lat jest zmniejszenie spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (ang. *polyunsaturated fatty acid*, PUFA) [1]. Duża zawartość długołańcuchowych PUFA pochodzących z tłuszczów rybnych w dietach grenlandzkich Inui

[kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA)] tłumaczy m.in. rzadkie występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego w tej populacji. Korzystny wpływ zwiększonego spożycia długołańcuchowych PUFA potwierdzono w innych obserwacjach prospektywnych [2].

Obecny w niektórych olejach roślin krótkołańcuchowy kwas linolenowy (ALA) może być przekształcany w EPA i DHA, ale jego rola w prewencji chorób układu krążenia jest znacznie słabiej udokumentowana.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe mają korzystny wpływ na szereg procesów: zmniejszają stężenie trójglicerydów, obniżają ciśnienie tętnicze, zmniejszają arytmogenność komórek mięśnia sercowego [3], korzystnie modyfikują czynność śródbłonna naczyniowego. Z drugiej jednak strony istnieją obawy, że w tłuszczach rybnych zawarte są związki szkodliwe dla ludzkiego zdrowia, takie jak rtęć, dioksyny i bifenyle [2].

Opublikowane w 1999 r. badanie z randomizacją GISSI-Prevenzione wykazało, że u chorych po zawale serca stosowanie estrów etylowych EPA i DHA (850–882 mg w średnim stosunku 1:1,2 dziennie) zmniejsza śmiertelność całkowitą o 14%, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 17%, a nagłego zgonu sercowego aż o 33% [4]. Kolejne analizy tego badania wykazały, że zmniejszenie śmiertelności nie zależało od wyjściowego stopnia uszkodzenia lewej komory. U chorych z pozawałowym uszkodzeniem lewej komory (EF <50%) ryzyko nagłego zgonu było ponad 2-krotnie większe, a PUFA w większym stopniu redukowały to ryzyko niż u chorych z zachowaną czynnością lewej komory [RR 0,42 (0,26–0,67), p=0,0003 vs RR 0,89 (0,41–1,69), p=0,71]. Korzystny wpływ PUFA na na-

gły zgon sercowy u chorych z jeszcze większym upośledzeniem czynności lewej komory (EF <40%) był 4-krotnie większy niż u chorych z EF >50% [5].

Korzystnego wpływu PUFA na rokowanie po zawale serca nie udało się jednak potwierdzić w opublikowanym w 2003 r. badaniu Burra i wsp. [6]. W grupie 3114 mężczyzn z chorobą wieńcową autorzy ocenili wpływ dwóch interwencji dietetycznych: posiłek z ryby dwa razy w tygodniu lub 3 kapsułki oleju rybnego dziennie i zalecenie, aby jeść więcej owoców, warzyw i płatków śniadaniowych. Umieralność oceniono po 3–9 latach. Łatwiej było osiągnąć przestrzeganie spożywania ryb i ich równoważników niż warzyw i owoców. Nieoczekiwanie jednak ryzyko zgonu z powodu choroby serca było wyższe u osób, które spożywały większe ilości tłuszczów rybnych [HR 1,26 (95% PU 1,00; 1,58; P^{1/4} 0,047)]. Wyższe okazało się też ryzyko nagłego zgonu (1,54; 95% PU 1,06; 2,23; P^{1/4} 0,025). Większe ryzyko dotyczyło zwłaszcza osób stosujących kapsułkowane tłuszcze rybne.

Opublikowana w 2006 r. metaanaliza uwzględniająca 48 badań z randomizacją i 41 badań kohortowych nie potwierdziła, aby PUFA miały wpływ na zmniejszenie umieralności całkowitej (RR 95% PU 0,73–1,03) ani zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (0,95; 0,82–1,12) [2]. Od czasu jej opublikowania na światło dzienne wyłynęły jednak wyniki dwóch badań, w których wykazano niewątpliwie korzyści ze stosowania PUFA – JELIS i GISSI-HF. Opublikowane w 2007 r. badanie JELIS obejmowało 18 645 Japończyków z hipercholesterolemią (cholesterol całkowity 6,5 mmol/l), których randomizowano do otrzymywania 1800 mg EPA wraz ze statyną lub jedynie statyny [7]. Po obserwacji trwającej średnio 4,6 roku stwierdzono 19-procentową redukcję występowania zdarzeń wieńcowych w grupie EPA (2,8 vs 3,5%, p=0,011). Podobną skuteczność obserwowano w grupach prewencji pierwotnej i wtórnej.

Jak w naszą wiedzę lub niewiedzę o korzyściach ze stosowania kwasów omega-3 w chorobach układu krążenia wpisuje się komentowane badanie GISSI-HF (*Gruppo Italiano di Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza car-*

diaca-Heart Failure)? Oceniano w nim stosowanie estrów PUFA u chorych z objawową niewydolnością serca. Badanie wykazało na podstawie znaczącej liczby zgonów – 955 w grupie PUFA i 1014 w grupie placebo, że stosowanie estrów PUFA redukowało ryzyko śmiertelności całkowitej o 9%. Ryzyko zgonu lub przyjęcia do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyło się o 8%. Względna redukcja ryzyka nie jest tak duża jak przy innych interwencjach, jakie stosujemy u chorych z niewydolnością serca, ale z uwagi na znaczne ryzyko bezwzględne zgonu w grupie placebo (ok. 7,4% rocznie) korzyści z takiego sposobu leczenia są duże i prawdopodobnie większe niż w innych ocenianych do tej pory populacjach.

American Heart Association zaleca, aby osoby z chorobą wieńcową przyjmowały dziennie ok. 1 g DHA i EPA [8]. Jak można osiągnąć takie spożycie? Najbardziej skoncentrowaną formą tłuszczów rybnych ocenianą w badaniach GISI są oczyszczone estry, dostępne w Polsce w formie preparatu farmaceutycznego Omacor, który w 1-gramowej kapsułce zawiera 465 mg EPA, 375 DHA i 6 IU witaminy E. Taka forma leczenia wydaje się niezbędną u chorych z hipertrójglicerydemią, którzy wymagają 3–4 g DHA i EPA dziennie. Dostępne bez recepty 1-gramowe kapsułki z olejem rybnym typowo zawierają 120 mg DHA i 180 mg EPA. Aby spełnić wymagania prewencji pierwotnej, należałoby przyjmować dziennie dwie takie kapsułki. Chorzy po zawale serca i z niewydolnością serca powinni przyjmować 3–4 kapsułki dziennie, a chorzy z hipertrójglicerydemią 5–7 dziennie.

Dwa posiłki z tłustej ryby zapewniają ok. 400–500 mg DHA i EPA dziennie, co spełnia wymagania jedynie prewencji pierwotnej. Warto jeszcze uzupełnić, że korzyści ze spożywania omega-3 uzupełniają się z leczeniem statynami, co wykazano w badaniu COMBOS [9].

Korzyści płynące ze stosowania PUFA w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego są niewątpliwe i nie po-

winniśmy czekać na dodatkowe dowody. Główny problem to zachęcić chorych do takiego postępowania. Dla jednych chorych będzie to zmiana diety, dla innych konieczność stosowania dodatkowych leków.

Piśmiennictwo

1. O' Keefe JH, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our paleolithic genome: how to become a 21-sth century hunter gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 101-8.
2. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752-60.
3. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Kwasy tłuszczowe omega-3 w prewencji choroby niedokrwiennej serca. *Kardiologia Pol* 2005; 62: 625-30.
4. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
5. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 904-9.
6. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
7. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
8. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
9. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354-67.