

OMEGA-3

METAANALIZA

11 randomizowanych badań

- lata 1999-2003
- n = 15 806

- zawał serca
lub
- choroba wieńcowa
- obserwacja \geq 6 miesięcy

- zmniejszenie **ryzyka zgonu**
z powodu zawału serca

~ o 30%

- nagłego **zgonu sercowego**

~ o 30%

- **ZGONU**

~ o 20%

- **ZAWAŁU SERCA**

~ o 20% ns

Nie stwierdzono różnicy między suplementacją a przyjmowaniem WKT – OMEGA-3 w diecie

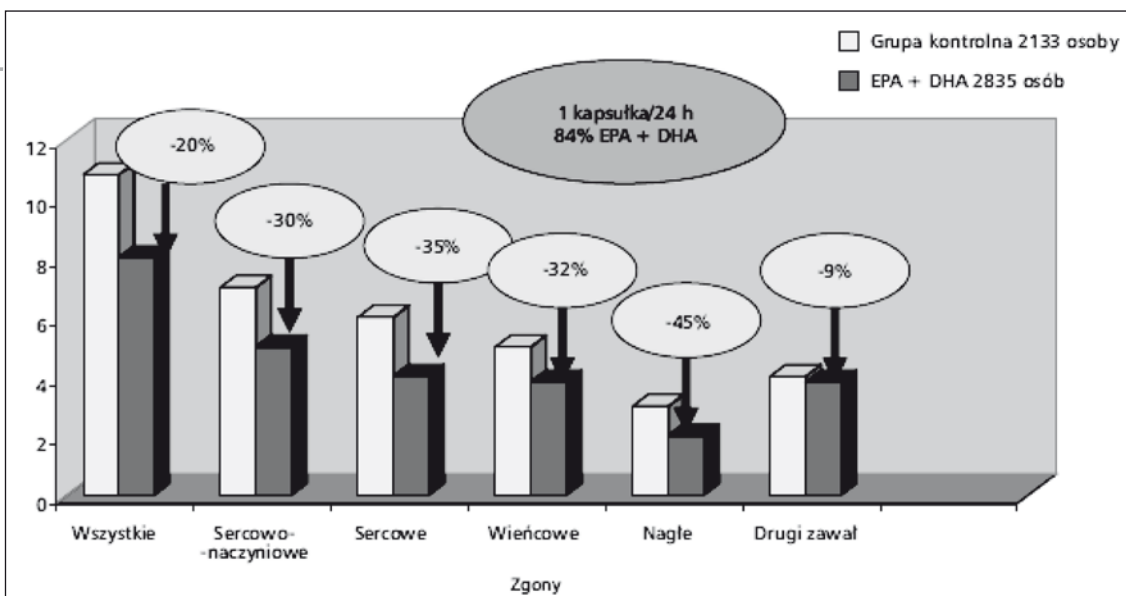
Ryc. 2. Wpływ diety wzbogaconej w kwasy omega-3 na ryzyko zgonu i zawału serca – metaanaliza badań (opracowanie własne).

badania wskazuje, że odpowiednio zmodyfikowana dieta może być bardzo efektywnym sposobem zapobiegania nawrotom choroby. Jednym z bardzo ważnych elementów diety jest odpowiednio wysokie spożycie PUFA omega-3 w postaci pokarmów rybnych i/lub stosowanie PUFA omega-3 w postaci form kapsułkowanych z zachowaniem odpowiedniej zawartości oraz proporcji EPA i DHA.

Omawiając rolę diety, zwykle cytuje się badanie DART (*Diet and Reinfarction Trial*). Badanie to obejmowało 2033 mężczyzn w 4-6. tygodniu po zawałe serca. Chorych podzielono na 4 podgrupy otrzymujące odmienne zalecenia dietetyczne: 1) ograniczenie tłuszczu w diecie; 2) zwiększenie spożycia błonnika; 3) zwiększenie podaży PUFA omega-3 (dwa posiłki z ryb na tydzień, które dostarczały 500-800 mg kwasów omega-3 na dobę) i 4) grupę kontrolną. W dwuletniej obserwacji w grupie z zaleceniem zwiększenia spożycia ryb odnotowano zmniejszenie umieralności całkowitej o 29%, a umieralności sercowej o 33%. Pozostałe zalecenia dietetyczne nie miały wpływu na ryzyko zgonu. W odróżnieniu od innych badań dotyczących prewencji pierwotnej, w badaniu DART (prewencja wtórna) nie zauważono, aby spożywanie ryb chroniło przed wystąpieniem kolejnego zawału serca. Redukcja umieralności w opinii autorów związana była ze zmniejszeniem częstości migotania komór podczas ostrego niedokrwienia, inaczej mówiąc – z obniżeniem ryzyka nagłego zgonu. Ku zaskoczeniu autorów badania DART przeprowadzenie podobnej interwencji dietetycznej w grupie ponad 3000 chorych ze stabilną chorobą wieńcową zakończyło się niepowodzeniem. W badaniu *Diet and Angina Randomized Trial* (DART 2) pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową randomizowano do 4 grup: 1) zwiększenie spożycia ryb (dwa posiłki z ryb na tydzień lub kapsułki zawierające oleje rybne w dawce 3 g/24 godz.); 2) zwiększenie spożycia owoców; 3) zwiększenie spożycia ryb i owoców oraz 4) zalecenie racjonalnego odżywiania się (grupa kontrolna).

W 9-letniej obserwacji w grupie z zaleceniem zwiększenia spożycia ryb odnotowano wyższą śmiertelność niż w grupie, która takiego zalecenia nie otrzymała. W zakresie zgonów sercowych, w tym nagłych, różnica ta była nawet istotna statystycznie. W dalszej analizie ustalono, że czynnikami, które istotnie wpłynęły na wyniki, były niestosowanie farmakoterapii beta-blokerami, blokerami wapniowymi lub przyjmowanie naparstnicy. Wnioski te nie pozwalają jednak ustalić racjonalnych zależności przyczynowo-skutkowych w tym badaniu. Odmienne rezultaty obu badań DART racjonalnie tłumaczy różnica okresu choroby wieńcowej, w którym stosowano interwencję. W badaniu DART brali udział chorzy w stosunkowo krótkim okresie po zawale serca, a w badaniu DART 2 pacjenci ze stabilną postacią choroby wieńcowej. Obie grupy chorych mają odmienny stopień zagrożenia kolejnymi incydentami wieńcowymi. Inna jest również stabilność elektryczna miokardium, która u chorych bezpośrednio po zawale jest istotnie mniejsza. Wpływ wyjściowego poziomu zagrożenia ostrymi incydentami na uzyskiwane efekty leczenia można odnieść do beta-blokerów, które w stabilnej chorobie wieńcowej mają głównie zastosowanie objawowe (nie redukują śmiertelności), natomiast znacząco zmniejszają ryzyko zgonu, w tym nagłego, u chorych po zawale serca oraz u osób ze skurczową niewydolnością serca.

W mechanizmie ochronnego działania kwasów tłuszczowych omega-3 w chorobie wieńcowej istotny wydaje się ich wpływ zmniejszający ryzyko śmiertelnej arytmii u chorych w krótkim okresie po zawale. Mechanizm ten może być nieobecny w przypadku uformowanej blizny pozawałowej. Postulowany jest również „chinidynopodobny” antyarytmiczny mechanizm oddziaływania kwasów omega-3, który w uszkodzonym miokardium może być potencjalnie nawet szkodliwy. Tego typu hipoteza w świetle wyników opisanego poniżej badania GISSI-HF wydaje się wątpliwa. W innym niedużym badaniu w grupie około 300 chorych po zawale, mieszkańców Norwegii, nie wykazano korzyści z podawania 2,24 g/dobę EPA + 1,12 g/dobę DHA w stosunku do stosowania 4 g oleju kukurydzianego (nie zawiera kwasu α -linolenowego, ALA – prekursor PUFA omega-3) w zakresie wpływu na ryzyko wieńcowe. Jedną z przesłanek wyjaśniających te wyniki był fakt, że badanie zostało przeprowadzone w populacji o wysokim spożyciu ryb. Z kolei w badaniu *Indian Study on Infarct Survival* w specyficznej populacji Indian (duży odsetek wegetarian, niski odsetek chorych leczonych z powodu zawału serca wg najnowszych standardów) zastosowano losowo oleje rybne (1 g EPA + 0,7 g DHA) lub olej musztardowy bądź *placebo*. Stosowanie PUFA omega-3 związane było z istotną 30% redukcją incydentów sercowych zakończonych i niezakończonych zgonem. Badaniem, które w ostateczny sposób ustaliło rolę estrów etylowych kwasów tłuszczowych omega-3 w prewencji wtórnej po zawale serca, było badanie *GISSI-Prevenzione*, opublikowane w 1999 roku na łamach czasopisma *Lancet*. W badaniu wzięło udział ponad 11 000 chorych po zawale serca przebyłym w ciągu ostatnich 3 miesięcy, leczonych w 172 ośrodkach kardiologicznych we Włoszech. W badaniu *GISSI-Prevenzione* testowano hipotezę o ochronnym wpływie witamin antyoksydacyjnych oraz kwasów omega-3 w prewencji wtórnej po zawale serca. Chorych randomizowano do 4 grup terapeutycznych, gdzie do standardowego leczenia dołączano: 1) PUFA omega-3 (1 g, EPA/DHA 2:1); 2) witaminę E 300 mg; 3) PUFA omega-3 + witamina E. Czwartą grupę utworzono jako grupę kontrolną. Badanie miało charakter otwarty, w trakcie 3,5-letniej obserwacji w podgrupach, w których podawano estry kwasów



Ryc. 3. Wyniki badania *GISSI-Prevenzione* (na podstawie poz. 4 piśmiennictwa).

tłuszczowych omega-3, stwierdzono istotną redukcję liczby ponownych zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem oraz częstości udarów mózgu. Nie zaobserwowano korzystnego wpływu stosowania witaminy E na główny punkt końcowy oraz jego składowe. Co istotne, podawanie PUFA omega-3 związane było z redukcją umieralności ogólnej o 20% ($p = 0,006$), co było spowodowane przede wszystkim zmniejszeniem umieralności sercowo-naczyniowej o 30% ($p = 0,02$), oraz redukcją nagłych zgonów sercowych o 45% ($p < 0,001$) (ryc. 3). Różnica pomiędzy grupą chorych przyjmującą kwasy omega-3 a pozostałymi dotyczyła przede wszystkim incydentów zakończonych zgonem, natomiast nie odnotowano różnicy pomiędzy wyżej wymienionymi grupami w zakresie liczby zawałów serca i udarów niezakończonych zgonem. Redukcja zgonów ogółem, w tym ryzyka NZS, była istotna już we wczesnym etapie leczenia i po 4 miesiącach wynosiła odpowiednio 41% dla umieralności ogólnej i 53% dla nagłego zgonu. W przypadku umieralności sercowo-naczyniowej i wieńcowej różnica osiągała istotność po okresie 6-8 miesięcy.

W 2006 r. opublikowano kolejną metaanalizę dotyczącą wpływu stosowania suplementacji krótko- i długołańcuchowych tłuszczów omega-3 na umieralność ogólną, ryzyko związane z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ryzyko nowotworowe. Przeanalizowano wyniki 48 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 36 tysięcy chorych oraz wyniki 41 badań kohortowych. W metaanalizie stwierdzono nieistotną redukcję umieralności ogólnej o 13% oraz redukcję incydentów sercowo-naczyniowych o 5% (nieistotna). Zarówno badania randomizowane, jak i kohortowe nie wykazały zwiększonego ryzyka nowotworowego u osób stosujących suplementację PUFA omega-3.