

Harangi Mariann dr.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Az omega-3 zsírsavak szerepe a lipidcsökkentő kezelésben

A szív- és érrendszeri betegségek a mai napig vezető haláloknak számítanak világszerte, amelyek egyik legfontosabb kockázati tényezője a hiperlipidaemia. A halak, a tenger gyümölcsei, a repce- és lenmagolaj és a diófélék jelentős mennyiségben tartalmazzák ún. omega-3 zsírsavakat, amelyek fogyasztása szignifikánsan képes csökkenteni a szívritmuszavarok miatt kialakuló hirtelen szívhálál és a koszorúér-betegség okozta halálozás kockázatát. Az eikozapentaénsav (EPA) és a dokozahexaénsav (DHA) lipidcsökkentő hatása mellett gátolja gyulladáshoz vezető folyamatokat és a vérrögképződést, de kedvező hatása a magasvérnyomás és egyes gyulladáshoz vezető betegségek kezelésében is. A keringési rendszer védelmére korábban napi 1 g fogyasztását ajánlották, de a lipidszintek, elsősorban a trigliceridszint érdemi, akár 30%-os csökkentését ennél jelentősen nagyobb, napi 2-4 g fogyasztása biztosíthatja. A REDUCE-IT-vizsgálat statin szedő betegeknél már bizonyította a napi 4 g EPA szív- és érrendszeri kockázatcsökkentő hatását, de számos egyéb primer és szekunder kardiovaszkuláris prevenció vizsgálat még folyamatban van. A trigliceridszint csökkentésére a statinok mellett a megfelelő dózisban alkalmazott EPA és DHA ugyan alkalmas lehet, de egyéb lipidkomponensek, például a low-density lipoprotein szintjét nem csökkentik, így önállóan nem használhatóak a lipidszintek csökkentésére.

Bevezetés

A szív- és érrendszeri megbetegedések, köztük a szívinfarktus és az iszkémiás szívbetegség a mai napig a leggyakoribb halálokat jelentik világszerte és hazánkban egyaránt. Az egyik legfontosabb befolyásolható kockázati tényező a szérum lipoproteinek magas szintje, azaz a hiperlipidaemia. Bár a kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin (LDL-C) csökkentése az elsődleges cél, a trigliceridben gazdag nagyon kis sűrűségű lipoprotein (VLDL) szint mérséklése szintén fontos az érlemezés megelőzése szempontjából. A lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés alapja a statinok alkalmazása, de a hatékony trigliceridszint-csökkentéshez önmagában a statinok adása gyakran nem elegendő. A betegek által elszeretettel alkalmazott omega-3 zsírsav, vagy halolaj készítményekről széles körben elterjedt vélemény, hogy hatékony lipidcsökkentők, azonban az adott készítmények összetételétől és dózistól nagymértékben

függ a hatékonyság mind a lipidszint, mind a szív- és érrendszeri kockázatcsökkentés tekintetében.

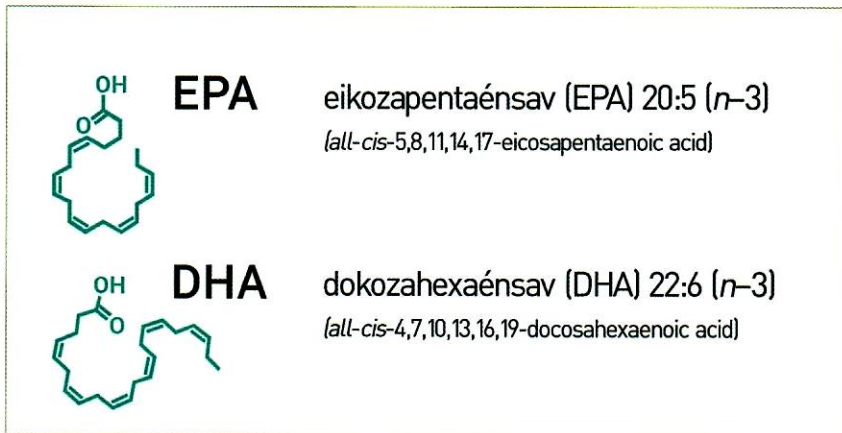
Az omega-3 zsírsavakról

Az omega-3 zsírsavak, vagy más néven az n-3 zsírsavak olyan telítetlen zsírsavak, amelyekben az utolsó telítetlen szén-szén kettős kötés az n-3 pozícióban található; azaz a zsírsav láncvégi metilcsoportjától 3 kötésnyire. Az esszenciális n-3 zsírsavak közé tartoznak a többszörösen telítetlen alfa-linolénsav (ALA), eikozapentaénsav (EPA), és dokozahexaénsav (DHA). Az emberi szervezet nem képes az n-3 zsírsavak de novo szintézisére, de a 18-as szénatomszámú n-3 zsírsav alfa-linolénsavból elő tud állítani 20 és 22 szénatomos telítetlen n-3 zsírsavakat (például EPA-t, illetve DHA-t) (1. ábra). A halak, a tenger gyümölcsei, a repce- és lenmagolaj és a diófélék jelentős mennyiségben tartalmazzák

omega-3 zsírsavakat. Az EPA-t és a DHA-t főként a plankton és algákat fogyasztó zsíros tengeri halak (makréla, lazac, hering, szardella, szardínia) és a tenger gyümölcsei, valamint az ezeket nagy mennyiségben fogyasztó egyéb tengeri halak és emlősök szövetei tartalmazzák. A növényi magvakban és olajokban található ALA-ból is képes a szervezet, igaz, kisebb arányban előállítani EPA-t és DHA-t (1).

Az omega-3 zsírsavak a szervezet működését széles körben képesek befolyásolni, részben a belőlük képződő bioaktív mediátorok: a gyulladáscsökkentő hatású rezolvinok, protektinek, marenzinek, a sejtmembrán integritását és fluiditását csökkentő F3 és F4 izoprosztánok, gyulladáshoz és allergiás reakciók szabályozásában szerepet játszó leukotriének és prosztaglandinok hatásán keresztül. Az EPA emellett beékelődik az érfali sejtek membránjának fosfolipid molekulái közé, ahol gátolja a szabadgyökök képződését és biztosítja a koleszterin

1. ÁBRA: A LEGFONTOSABB OMEGA-3 ZSÍRSAVAK, AZ EPA ÉS A DHA SZERKEZETE



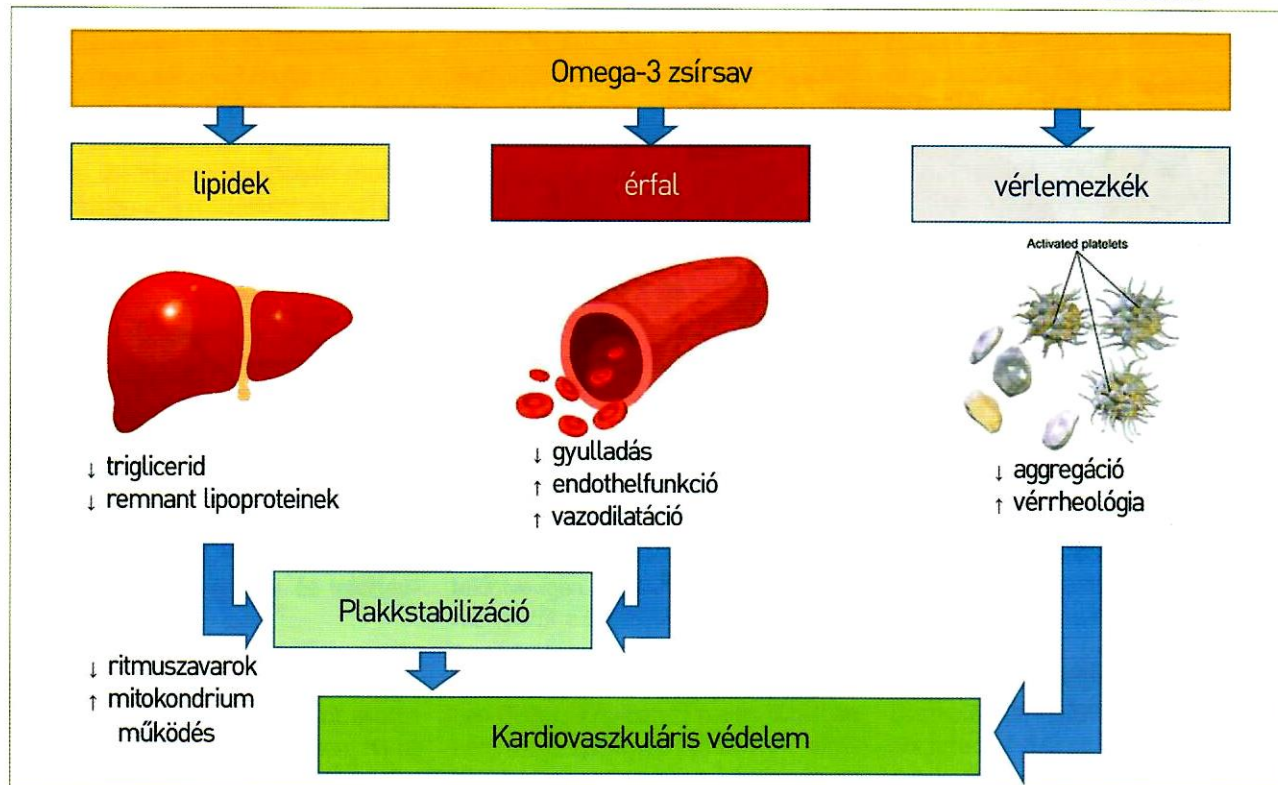
a halak nagy omega-3 zsírsavtartalmának tulajdonították, mely elindította az omega-3 zsírsavakkal kapcsolatos vizsgálatok hosszú sorát [2]. Kiemelendő ezek közül a 2002-ben publikált GISSI-P vizsgálat, amelynek eredményei alapján az omega-3 zsírsav adása 20%-kal csökkentette a szívinfarktust követően bekövetkező összhalálozás és 45%-kal a hirtelen szívhalál kockázatát. A pozitív eredmények igen nagy lökést adtak az omega-3 zsírsavak kardiovaszkuláris prevencióban történő alkalmazásával kapcsolatos munkáknak [3]. A vizsgálatnak azonban vannak bizonyos módszertani hibái, ez ugyanis egy olyan nyílt vizsgálat volt, amelyben a kontrollcsoport nem kapott vizsgálati készítményt, ami befolyásolhatta az eredményeket. A GISSI-P-vizsgálatban a teljes első év folyamán a betegek legfeljebb 5%-a kapott egyéb lipidcsökkentő terápiát. A vizsgálat eredményeit, annak módszertani korlátjai miatt ezért fenntartásokkal kell kezelni. Az 1980-as és 1990-es évek optimizmusát követően a 2000-es években számos olyan vizsgálat eredményei láttak napvilágot, amelyek nem váltották be az omega-3 kezeléshez fűzött re-

egyenletes eloszlását a sejtmembránban. Az EPA ezen mechanizmusok hatására javítja az endothelműködést és a nitrogénmonoxid ellátást. Az omega-3 zsírsavak emellett csökkentik a vérlemezke aggregációt és javítják a vér rheológiai tulajdonságait, emellett csökkentik a szérum triglicerid szintjét. Mindezek együttesen csökkentik a ritmuszavarok és az érelmeszesedés talaján kialakuló kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásának esélyét [2. ábra] [1].

Az omega-3 zsírsavak hatása a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulására

Az 1970-es években publikálták azokat a megfigyeléseket, amelyek szerint a grönlandi eszkimóknál a szívinfarktus előfordulási gyakorisága jóval kisebb arányú a nyugat-európai népességhez viszonyítva. A szinte kizárólag tengeri halakat fogyasztó eszkimók védettségét

2. ÁBRA: AZ OMEGA-3 ZSÍRSAVAK HATÁSMECHANIZMUSA A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN



ményeket, az OMEGA, VITAL és AREDS, majd a SELECT vizsgálat csalódást keltő eredményeit követően úgy tűnt, az omega-3 kezelés végleg eltűnik a szív- és érrendszeri betegségek kezelési palettájáról. A REDUCE-IT vizsgálat 2019-ben közölt eredményei azonban reményt keltőek. A vizsgálatban 50 évesnél idősebb diabeteses betegek szerepeltek, akiknek még két kardiovaszkuláris kockázati faktoruk is volt (életkor, dohányzás, magas vérnyomás, alacsony HDL koleszterin, magas C-reaktív protein, 25 kg/m² fölötti testtömeg index, veseműködési zavar, retinopátia, albuminuria, stb.). A mintegy 8200 beteg bevonásával végzett REDUCE-IT vizsgálat eredményei alapján az EPA-etil-észter 5 éven keresztül adása az enyhén emelkedett triglicerid-szintű egyéneknél (150-499 mg/dl, azaz 1,7-5,6 mmol/l) egynegyedével csökkentette a primer végpontként szolgáló kardiovaszkuláris elhalálozás kockázatát (4). Meg kell azonban jegyezni, hogy a REDUCE-IT vizsgálat eredményeinek relevanciája korlátozott, mivel a napi adag jóval meghaladta vizsgált indikációban eddig használt adagot (4 g az 1 g helyett), és a hatóanyag az

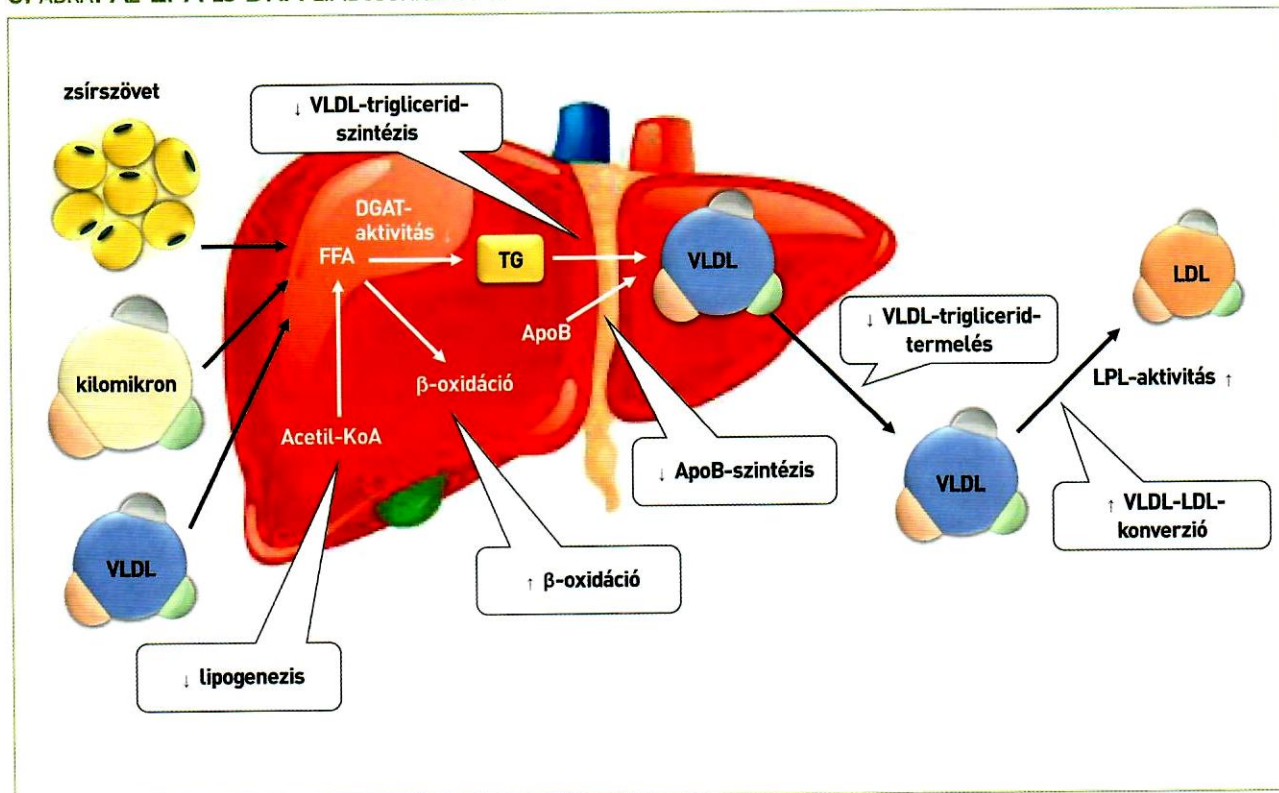
EPA és DHA keverék helyett egy nagymértékben tisztított EPA-etil-észter, az etil-eikozapentaénsav volt. Indult ugyanakkor egy másik nagy, multicentrikus klinikai vizsgálat, a STRENGTH, melybe ugyancsak hipertrigliceridmiás, alacsony csökkent HDL-C szinttel és nagy szív- és érrendszeri kockázatúal rendelkező, statin kezelésben részesülő betegeket vontak be. A betegeknél akiknél napi legalább 800 mg Epanova adásának szedésének hatását vizsgálták a szív- és érrendszeri események és a halálozás kockázatára placebo kontrollal szemben (5). Az eredmények közlését 2020-ra tervezték, de végül a vizsgálatot a tervezett idő előtt lezárták a nem megfelelő hatékonyság miatt. Hu és mtsai 2019-ben publikált metaanalízise alapján, mely 127.477 beteg bevonásával, 13 randomizált klinikai vizsgálat eredményét foglalta össze (GISSI-P, JELIS, GISSI-HF, DOIT, SU.FOL. OM3, Alpha Omega, OMEGA, ORIGIN, R&P, AREDS-2, VITAL, ASCEND és REDUCE-IT). Elemzésükben azonban azt találták, hogy az omega-3 zsírsav adása csökkenti a miokardiális infarktus, a kardiovaszkuláris halálozás és a

kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázatát, a REDUCE-IT tanulmány eredményeinek kizárását követően is. A kockázat csökkenése egyenesen arányos az omega-3 zsírsav dóziséval (3. ábra) (6).

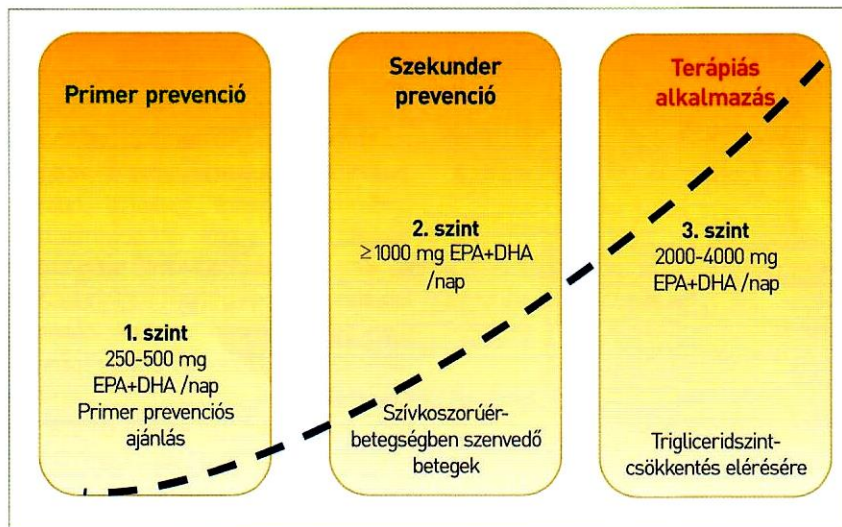
Az omega-3 zsírsavak lipidszintekre gyakorolt hatása

Az omega-3 zsírsavakat sok beteg alkalmazza lipidszint csökkentés céljából anélkül, hogy tisztában lenne annak hatásaival. Az omega-3 zsírsavak gátolják a májban a triglicerid szintézist, a VLDL termelést és szekréciót, a lipogenezis gátlásának, vagyis az Acetil-Koenzim A- szabadzsírsav (FA) átalakulás csökkentésén és a fokozott szabadzsírsav béta-oxidáció és a diaciglicerol aciltranszferáz (DGAT) aktivitás csökkentésén keresztül. Emellett fokozzák a VLDL lebontását a fokozott apolipoprotein B degradáció és fokozott lipoprotein lipáz (LPL) aktivitás hatására (4. ábra) (7). Az omega-3 zsírsavak tehát elsősorban a VLDL koleszterin szintjét csökkentik, amit rutinszerűen nem határoznak

3. ÁBRA: AZ EPA ÉS DHA LIPIDCSÖKKENTŐ HATÁSÁNAK MECHANIZMUSA



4. ÁBRA: AZ EPA ÉS DHA BEVITEL AJÁNLOTT NAPI DÓZISA A KEZELÉS CÉLJÁTÓL ÉS A BETEG TÁRSBETEGSÉGEITŐL FÜGGŐEN



meg a klinikai gyakorlatban, de a trigliceridszintet alapvetően meghatározó lipoprotein frakciót jelenti. Emellett az omega-3 zsírsavak csökkentik a VLDL-részecskék méretét is. Növelhetik ugyanakkor az LDL-koleszterinszintet a VLDL-LDL-átalakulás felgyorsulása miatt, de növelik az LDL-részecskék méretét, amelyek kevésbé atherogén lipoprotein részecskék. Összességében az LDL-koleszterinszintemelés ellenére a non-HDL-koleszterinszint csökken, ami jobb prediktora az érelmeszesedésnek, mint a trigliceridszint [7].

Tovább színezi a képet, hogy az EPA (2,7 g/nap) és DHA (2,7 g/nap) 10 hetes kezelés során nem ugyanolyan módon befolyásolta a lipidszinteket. A COMPARED-vizsgálat eredményei alapján mind az EPA, mind a DHA szignifikáns mértékű trigliceridszint-csökkenést okoz, de a DHA LDL-C és ApoB emelő hatása jóval kifejezettebb az EPA-hoz viszonyítva. A DHA a HDL-C-szintet is szignifikánsan emeli, míg az EPA nem változtatta érdemben. A vizsgálat azt is bizonyította, hogy mind az EPA, mind a DHA képes csökkenteni számos gyulladásos paraméter, például a C-reaktív fehérje, tumornekrózis-faktor-alfa és interleukin-6 szintjét [8].

Mindezek alapján az omega-3 zsírsavak (EPA és/vagy DHA) lipidszintcsökkentőként emelkedett trigliceridszint esetén lehetnek hatékonyak, különösen, ha az emelkedett trigliceridszint krónikus ala-

acsony fokú gyulladásos állapothoz társul. Tiszta hypercolesterinaemia esetén azonban koleszterinszint-csökkentő hatás nem várható, sőt, egyes esetekben az LDL-C-szint emelkedése miatt a hatás akár kedvezőtlen is lehet, különösen nagyobb dózisok és DHA-tartalmú készítmények esetén.

Hogyan alkalmazzuk az omega-3 zsírsav készítményeket?

Hazánkban, hasonlóan a tengeri halakat kis arányban fogyasztó nemzetekhez a napi EPA+DHA bevétel <0,2 g/nap, ami elmarad az egészséges populáció esetén kívánatos 0,2-0,5 g/nap dózishoz képest. Ezért a rendszeres, célzott, kisebb dózisú pótlásuk ajánlott, még társbetegségek hiányában is. Fontos kiemelni, hogy az egyes omega-3 zsírsavak felszívódási és hasznosulási aránya egyenként nagy különbségeket mutathat részben genetikai okok, részben az egyéb elfogyasztott ételek jellege, részben a napszaki ingadozások miatt [1].

Az omega-3 zsírsavkészítmények tisztaságukat, összetételüket és dózisukat tekintve igen széles skálán mozognak, melyekről a betegeknek gyakran nincs megfelelő információjuk. A halolajtartalmú készítmények nagyjából 20%-ban DHA-t, 30%-ban EPA-t és 50%-ban nem megjelölt, egyéb zsírsavakat, kombinált omega-3 zsírsavkészítmények

átlagosan 42% DHA-t, 52% EPA-t és 6% egyéb omega-3 zsírsavat, míg a csak EPA tartalmúak csaknem 100%-ban EPA-t tartalmaznak. Gondot jelenthet, hogy bizonyos készítmények összetételéről egyáltalán nem áll rendelkezésre adat, és az adott készítmény ára nem feltétlenül tükrözi a készítmény minőségét vagy hatékonyságát. Ezért a hatékony kezeléshez szükséges az adott készítmény hatóanyagtartalmának pontos ismerete, ami a gyógyszer-minősítésű készítményeknél rendelkezésre áll, míg az étrend-kiegészítő készítmények esetén ellenőrizendő adat.

Primer prevencióban az ajánlott dózis 250-500 mg EPA+DHA /nap. Szekunder prevenció esetén, szívkoszorúér-betegségben szenvedő betegeknek ≥1000 mg EPA+DHA /nap adása ajánlott, míg a trigliceridszint-csökkentés elérésére, lipidcsökkentő kezelésként alkalmazva 2000-4000 mg EPA+DHA /nap dózis alkalmazása szükséges [5. ábra].

Az Európai Kardiológus Társaság és az Európai Atherosclerosis Társaság (ESC/EAS) legújabb, közös ajánlása alapján a hypertrigliceridaemia kezelése során első vonalban statinkezelés javasolt kardiovaszkuláris kockázat csökkentése céljából a nagy kockázatú betegek esetén, amennyiben a trigliceridszint >2,3 mmol/l. Nagy, vagy igen nagy kockázatú betegeknek statinkezelés mellett észlelt 1,5-5,6 mmol/l közötti trigliceridszint esetén n-3 PUFA (eikozapentetil 2x2 g/nap) kezelés indítása megfontolandó a statinkezeléssel kombinálva. Primer prevenció esetén, akiknél elértük az LDL-C-célértéket, de a trigliceridszint >2,3 mmol/l, fenofibrát vagy bezafibrát adása megfontolható a statinkezeléssel kombinálva. Nagy kockázatú betegnél, akiknél elértük az LDL-C célértéket, de a trigliceridszint >2,3 mmol/l, szintén fenofibrát vagy bezafibrát adása megfontolható a statin kezeléssel kombinálva [1. táblázat]. Az omega-3 zsírsav kezelés tehát, ha nem is első vonalban, a szakmai irányelvek szerint is alkalmas a hypertrigliceridaemia kezelésére, ugyanakkor az LDL-C és összkoleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszeres kezelési módok között nem szerepel [9].

1. TÁBLÁZAT: ESC/EAS AJÁNLÁS A HIPERTRIGLICERIDÉMIA KEZELÉSÉRE (9)

AJÁNLÁS	OSZTÁLYA	SZINTJE
Első vonalban statinkezelés javasolt kardiovaszkuláris kockázat csökkentése céljából a nagy kockázatú betegek esetén, amennyiben a trigliceridszint >2,3 mmol/l.	I	B
Nagy, vagy igen nagy kockázatú betegeknél statinkezelés mellett észlelt 1,5-5,6 mmol/l közötti trigliceridszint esetén n-3 PUFA (ikozapentetil 2x2 g/nap) kezelés indítása megfontolandó a statinkezeléssel kombinálva.	IIa	B
Primer prevenció betegek esetén, akiknél elértük az LDL-C-célértéket, de a trigliceridszint >2,3 mmol/l, fenofibrát vagy bezafibrát adása megfontolható a statinkezeléssel kombinálva.	IIb	B
Nagy kockázatú betegeknél, akiknél elértük az LDL-C-célértéket, de a trigliceridszint >2,3 mmol/l, fenofibrát vagy bezafibrát adása megfontolható a statinkezeléssel kombinálva.	IIb	C

Következtetések

Az omega-3 zsírsavak (ALA, EPA, DHA) bevitele fontos, mivel számos élettani folyamathoz szükség van rájuk, de az emberi szervezet nem termeli. Az omega-3 zsírsavak megfelelő dózisban hatékonyan csökkentik a trigliceridszintet, de az egyéb lipidkomponensekre gyakorolt hatásuk csekély, így az esetek többségében nem helyettesítik a lipidcsökkentő gyógyszeres kezelést, de kiegészíthetik azok hatását. A szív- és érrendszeri kockázatsökkentés tekintetében, különösen primer prevencióban azonban jelenleg nincs elegendő bizonyíték a hatékonyságukra, de számos ilyen irányú vizsgálat van folyamatban, amelyek igazolhatják a hasznukat. Szekunder-prevencióban alkalmazásuk, megfelelően nagy dózisban azonban hasznos lehet. Fontos, hogy az ajánlott napi dózis függ a beteg állapotától, társbetegségeitől, ezért a megfelelő készítmény kiválasztásában szakember, például a kezelőorvos és a gyógyszerész útmutatása javasolt.

Irodalom

- Innes JK, Calder PC. Marine omega-3 (N-3) fatty acids for cardiovascular health: an update for 2020. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (4).
- Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192 (1-2): 85-94.
- Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J* 2000; 1 (12): 810-820.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380 (1): 11-22.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018; 41 (10): 1281-1288.
- Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8 (19): e013543.
- Bays HE, Tighe AP, Sadosky R, et al. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (3): 391-409.
- Allaire J, Couture P, Leclerc M, et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (2): 280-287.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111-188.

Akkreditált továbbképzések egészségügyi szakdolgozóknak



Kezdőoldal Tudnivalók Továbbképzés Regisztráció Kapcsolat

Felnőtt ápolás és gondozás szakmacsoport

Gyógyszerári ellátás szakmacsoport

Védőnői ellátás szakmacsoport

Szülészeti ellátás szakmacsoport