

ПОЛИНЕНАСИТЕНИ ОМЕГА-3 МАСТНИ КИСЕЛИНИ – УНИКАЛНО СРЕДСТВО ЗА ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ИБС

Д-р Н. Дончева

Отделение по клинична липидология, МИ-МВР, София

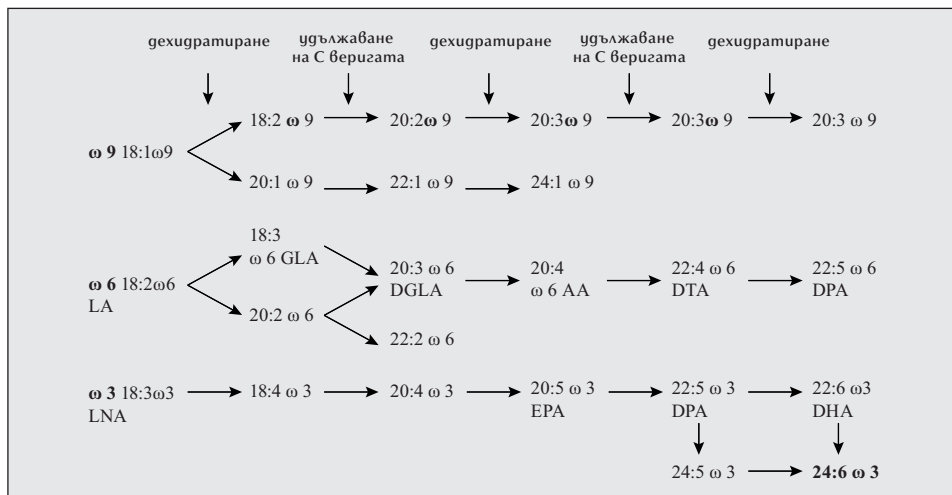
Омега-3 полиненаситените мастни киселини (ОПНМК) се съдържат в рибата и имат многопосочни ефекти върху здравето. Те притежават вазоактивни, антиагрегантни и противовъзпалителни свойства, основно чрез свойствата на ейкозаноидите-имуносупресори. ОПНМК имат положителен ефект върху липидния статус, хемостазата, еластичността на съдовата стена и синтеза на азотен окис. ОПНМК значимо намаляват риска от внезапна смърт при сърдечна аритмия. Прилагат се с успех за лечение на ставни и кожни заболявания, при артериална хипертония, чернодробни и възпалителни заболявания на гастроинтестиналния тракт³. Последните проучвания наложиха ОПНМК в доза 1 г/дн, като мощно средство за вторична профилактика на атеросклеротичната съдова болест: намаляване на общата смъртност с 21% още в първите 3 месеца и намаляване на внезапната смърт с 45% след 4 месец. Комплексният здравен ефект на рибномаслените концентрати, прилагани самостоятелно или суплементирани към основната терапия, им запазват заслужено място в профилактиката и лечението на различни заболявания.

Ключови думи: омега-3 полиненаситени мастни киселини, дислипидемия, миокарден инфаркт, аритмия, ревматоиден артрит.

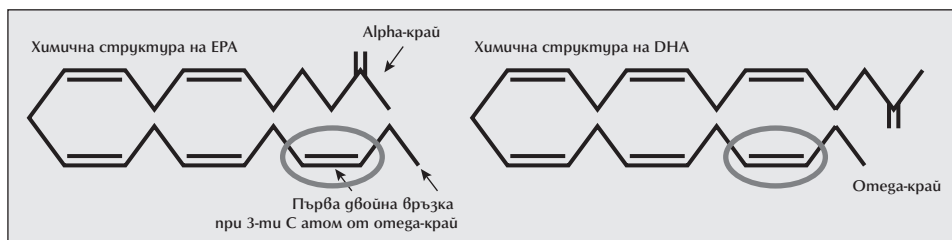
Мастните киселини (МК) са **деривати от хидролизата на прости (моно-, ди- и триглицериди) и сложни липиди (фосфолипиди)**. След хидролиза от триглицеридите се получават глицерол и мастни киселини, а от фосфолипидите – глицерол, мастни киселини и фосфатна група. Мастните киселини се класифицират в две основни групи: наситени, при които химичните връзки между въглеродните атоми са прости, и ненаситени, с една или повече двойни връзки между тях. От ненаситените МК произлизат мононенаситени МК с една двойна връзка в структурата и полиненаситени с две или повече двойни връзки в структурата. Полиненаситените МК се класифицират от Е. Klenk в 3 класа, като **името им произлиза от мястото на двойната връзка при въглеродния атом:** в ОПНМК е при 3-ти, в омега-6 - при 6-ти, а в омега-9 - при 9-ти въглероден атом. **Омега-3 и омега-6 полиненаситените мастни киселини са есенциални (незаменими) мастни киселини и е необходимо внасянето им в организма с храната. Незаменимите МК се конкурират при метаболизирането си.** Метаболизмът на полиненаситените мастни киселини протича с десатурация и удължаване на късоверижните молекули до т. нар. **дълговерижни полиненаситени МК, с жизненоважни ефекти за човешкия организъм. Поради сравнително ниската ефективност на този процес е по-уместно да се приемат като добавка дългове-**

рижни полиненаситени мастни киселини (1, 2) (фиг. 1).

Най-широко проучените дълговерижни полиненаситени ОПНМК МК са ейкозапентаенова (EPA) и докозахексаеновата (DHA) МК (фиг.2). Източник на тези дълговерижни полиненаситени мастни киселини е късоверижната омега-3 алфа-линоленова киселина (LNA). Процесът на превръщането ѝ до дълговерижните полиненаситени мастни киселини се конкурира с метаболизма на други късоверижни мастни киселини, представители на класове омега-6 и омега-9. От арахидонова киселина (AA), която е омега-6 киселина, под действие на ензимите циклоксигеназа и липоксигеназа се образуват ейкозаноиди: простаноиди (PGE_2 , PGI_2 и TXA_2) и левкотриени (LTB_4 , LTC_4 , LTE_4). Ейкозаноидите от група 2 са имуноактиватори и повишават тромбоцитната агрегация, усилват вазоконстрикцията и индуцират синтеза на медиатори на възпалението. От EPA, която е ОПНМК, също под действието на двата ензима се получават простаноиди (PGE_3 , PGI_3 , TXA_3) и левкотриени (LTB_5 , LTC_5 , LTE_5), като тези от група 3 имат изразено имunosупресорно действие: потискат тромбоцитната агрегация, усилват вазодилатацията, потискат продукцията на медиаторите на възпалението (9, 11). Липса в храната на достатъчно количество ОПНМК, прием на големи количества омега-6 МК или неправилно съотношение между ОПНМК и омега-6 МК, приети с храната (16, 17, 18). Препоръчителното съотношение на омега-6/ омега-3 е 1.5-2.3(24). Процентът от плазмените фосфолипиди на омега-6 и омега-3 МК в храненето на българската популация е съответно 41/5.26, а съотношението е 7.79, много по-високо спрямо това при други народности. Следователно в храненето на българина преваляра консумацията на храни, съдържащи омега-6 МК. Пре-



Фиг. 1



Фиг. 2

поръчителният дневен прием на мастни киселини за възрастни, по данни на СЗО (2003) за полиненаситените мастни киселини е 6–10 %Е, линоленова МК (омега-6) 2,0 %Е, линолова МК (ОПНМК) 1-2 %Е, DHA + EPA (омега-3) - 0,3 % Е, минимумът за DHA и EPA поотделно е 0,1 %Е. Наситени на омега-3 МК храни са риби, обитаващи студени водни басейни: скумрия, съомга, тон, сардина, паламуд, треска, херинга, акула, налим и др., а на омега-6 МК - растителни масла, месо, яйца, млечни продукти. Гренландските ескимоси боледуват 400 пъти по-рядко от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), кожни и ставни заболявания спрямо народите в Западна Европа и Америка. От атеросклероза и нейните клинични прояви ги предпазва консумацията на богата на рибни мазнини храна (20). В последните 80 години приема на рибни мазнини в храненето на европейца и американеца е намалял с 80%. Това налага добавката на омега-3-МК към диетата (15). По данни от проучването Diet and Reinfarction Trial (DART) суплементацията на диетата с 1-2 г дневно рибно масло намалява риска от ССЗ и смъртност с 33%(4).

ОПНМК МК като високопречистени рибно-маслени концентрати се използват за профилактика и като добавка към лечение на: ССЗ и мозъчно-съдови заболявания (атеросклероза), хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, нарушения в сърдечния ритъм, миокарден инфаркт, тромбози, артериална хипертония (5, 14, 25, 26, 27). Имат антиатеросклеротичното действие, подобряват липидния статус – понижават нивото на триглицеридите и холестерола, на липопротеините с ниска и много ниска плътност, липопротеин (а), намаляват броя на тромبوцитите и тромبوцитната адхезия и агрегация, намаляват плазменния фибриноген и кръвния вискозитет. ОПНМК повлияват и фибринолизата чрез намаляване на инхибитора на плазминогеновия активатор –1 (ИПА-1). След 6-седмична суплементация на диетата с ОПНМК LDL-С намалява с 9%, атерогенният липопротеин (а) с 19%, триглицеридите – с 50% и фибриногена с 14 %(12, 13). По данни от други две проучвания общият холестерол намалява с 8%(9), LDL-С с 9%(2), триглицеридите с 64%(9), респективно с 37%(2) и фибриногена с 23%(9) и 13%(2) Едно от последните проучвания за вторична профилактика на ИБС (GISSI- PREVENZIONE, 1999) дава в ръцете на кардиолозите мощно оръжие срещу общата смъртност и риска от реинфаркт (21). GISSI-PREVENZIONE е проспективно, рандомизирано, отворено, слъпо проучване с продължителност 3.5 години, включващо 11 323 пациенти в 172 центъра, прекарали миокарден инфаркт (МИ) по-скоро от 3 месеца. Проучването има за цел да оцени ефекта на ОПНМК МК x1 г/дн., vit. E x 300 мг/дн. или комбинация от ОПНМК и vit. E за увеличаване на преживяемостта след МИ и намаляване на честотата на общата смъртност плюс нефатален МИ и нефатален мозъчен инсулт. Резултатите показват, че има дозозависимо намаление на общата смъртност с 21% още в първите 3 месеца, като ефектът е съизмерим с данните от проучванията 4 S (30%) и CARE (9%) при лечение със статини. Установено е намаляване на внезапната смърт с 45% още след 4 месец, като с доза 1 г/дн. директно се повлиява основната причина за внезапна смърт - електрическата нестабилност на миокарда. Ниската вариабилност на сърдечната честота (HRV) т. е. фиксирана сърдечна честота, е свързана с висок риск от внезапна смърт. Антиаритмогенният ефект на ОПНМК се изразява в увеличаване на вариабилността на сърдечната честота чрез повишена концентрация на ОПНМК в мембраните на гранулоцитите; удължено неактивно състояние на трансмембранните канали и повишен праг за настъпване на вентрикулни фибрилации. Изводите от проучването са, че ОПНМК в доза от 1 г/дн са уникално ново средство за вторична профилактика и животоспасяващо средство след МИ (Prof. Heinz Rupp, Prof. Franco Valagussa). Ранната статистически значима редукция на смъртността при прием на ОПНМК изисква започване на лечението възможно

най-скоро след МИ. Не е наблюдавана полза от приложението на вит. Е самостоятелно или в комбинация с ОПНМК МК. Рибно-маслени концентрати от ОПНМК се прилагат с успех при **ревматоиден артрит и други автоимунни заболявания** чрез потискане на възпалителния процес, намаляване на болката в ставите и облекчаване на симптома на сутрешна ригидност, характерен за заболяването (6, 10). **Омега-3 и омега-6 МК се превръщат в ейкозаноиди, проявяващи различие във физиологичните функции в зависимост от МК произход.** При излишък на омега-6 за сметка на ОПНМК се наблюдава доминиране в количествата на арахидонова киселина - прекурсор на ейкозаноиди, усилващи възпалителния отговор. При баланс в съотношението на ОПНМК и омега-6 се наблюдава **конкурентно инхибиране на метаболизма на арахидоновата киселина от циклооксигеназата на ейкозаноиди-имуноактиватори** и повишаване на продукцията на ейкозаноиди-имunosупресори, които имат противовъзпалителен ефект. ОПНМК потискат продукцията на цитокини (**интерлевкин-1 и туморния некротичен фактор –TNF-6**) **които в ролята си на имуноактиватори проявяват противоположен ефект.**(19, 22)

ОПНМК имат антиаритмичен ефект, който се опосредства от участието им в структурата на клетъчните мембрани, модификация на структурата и роля в мембранный транспорт. Те **директно модулират натриевите, калиевите и калциевите канали**, имат ефект върху кардиоцита и подобряват ендотелната релаксация, медирана от азотния окис. Аритмиите се провокират от повишаване на тромбоксаните и се превантират от простагландините. След прием на ОПНМК тромбоксанът в сърцето значително намалява и се повишава отношението простагландин/тромбоксан (23). **Омега-3 МК намаляват риска от внезапна смърт и общата смъртност при пациенти с доказана коронарна болест.** Прием на 1 g **натурално рибено масло** намалява общата и сърдечната смъртност с 29% при мъже две години след прекаран миокарден инфаркт. Суплементацията само на 300 mg **ОПНМК намалява** риска от внезапна сърдечна смърт с 50 %, като този ефект се дължи на намаляване на фаталните коронарни събития след аритмия (29).

Могат да се прилагат и като самостоятелна терапия при значимо по-високи гози. Артериалното налягане се повлиява при прием на ОПНМК чрез подобрене на синтеза на ейкозаноиди, повишен синтез на азотен окис и еластичност на съдовата стена, както и намаляване на концентрацията на фибриногена с последващо намаляване на вискозитета (28).

ОПНМК имат изразено липотропно действие – предпазват черния дроб от мастна дегенерация. Действат директно, като инхибират синтеза и акумулирането на триглицериди в черния дроб и индиректно като повишават кръвоснабдяването на черния дроб. Подходящи са при чернодробни заболявания, особено по време на възстановителния процес при хепатит с различна етиология, включително като следствие от алкохолна злоупотреба. Rudolf Virchow през 1852 г. постулира “Атеросклерозата е възпалително заболяване”. 147 години по-късно Russel Ross (1999) се върна към тази хипотеза и това измести фокуса на вниманието към маркерите на възпалението. По-известните и достъпни за изследване маркери са С-реактивния протеин (CRP), ИПА –1, **фибриногена, фактор VIII:vW, левкоцитите и тромбоцитния обем.** Четири от тях: CRP, фибриноген, левкоцити и тромбоцити, се повлияват успешно от ОПНМК МК. Фибриногенът е независим рисков фактор за ИБС. Рискът е по-тясно свързан с него, отколкото с холестерола (NPHS, ARIC, GRIPS). **Фибриноген над 3.3 g/L повишава риска 2.5 пъти при нормален LDL-C и 6 пъти при повишен LDL-C (PROCAM STUDY). Фибриноген в концентрация над 3.5 g/L е силен предиктор за повторен МИ (LEIGH STUDY, GOTTENBURG STUDY).**

ОПНМК, суплементирани към антилипемична терапия, усилват позитивния ѝ

ефект, намаляват токсичните ефекти на циклоспорин при пациенти с трансплантация (високо кръвно налягане и бъбречни увреждания), в комбинация с етретинат и локални кортикостероиди при лечение на псориазис подобрява симптомите на заболяването (7, 8, 30). При по-високи дози, така както и при прием на други масла, могат да се наблюдават в редки случаи храносмилателни смущения (гадене, метеоризъм, диспепсия). Прекратяване на лечението поради странични действия е рядко 3.8% (GISSI). Желателно е да се контролира приложението на ОПНМК при пациенти на антикоагулантно лечение (хепарин, варфарин). Фармацевтичният пазар разполага с различни продукти на ОПНМК (Eskimo-3, Olisalvin, Omega-3 Oil, Отасог и др.). Погледът за пациенти за вторична профилактика е Омега-3 форте, който в 1 капсула рибено масло от 1 g съдържа 475 mg EPA + DHA. Препоръчителният дневен прием на EPA и DHA по данни на Американската кардиологична асоциация за профилактика, при пациенти без клинично потвърдено ССЗ е 300 mg (EPA + DHA), за пациенти с клинично потвърдено ССЗ е 1 g, а при пациенти с повишени нива на триглицериди - 2 g до 4 g (EPA + DHA). Съгласно препоръките за контрол и корекция на новите рискови фактори за атеросклеротична болест: проинфламаторни, протромботични, намален глюкозен толеранс, метаболитен синдром, липопротеин (а), хомоцистеин, субклинична атеросклероза, малки, плътни LDL-частици и повишени триглицериди, за някои от тях вече има доказателства, че се повлияват успешно от ОПНМК МК (фибриноген, ИПА-1, липиди, метаболитен синдром), а за останалите се открива широко поле за бъдещо проучване.

КНИГОПИС

1. Горанов, И., О. Златарев и П. Илинов. Мастни киселини. В: Липиди. Под ред. на И. Горанов, Мед. физк., 1983, 10-19
2. Дончева, Н. Омега-3 мастни киселини - терапевтични възможности. Обща медицина, 6, 2004,4, 42-47
3. Belluzzi A, S. Boschi, C. Brignola et al. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease.- Am J Clin Nutr. 71, 2000, (1 Suppl), 339S-342S
4. Burr M, A. Fehlyl, J. Gilber et al. Effects of changes in fat, fish and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART).-Lancet 2, 1989, 757-761
5. Christensen JH et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. Br Med J 1996;312:677-6786.
6. Cleland LG and James MJ. Rheumatoid arthritis and the balance of dietary n-6 and n-3 essential fatty acids. Br J Rheumatol 1997;36:513-5157.
7. Contacos C, P. Barter and D. Sullivan. Effect of Pravastatin and omega 3-fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidaemia. - Arteriosclerosis and Thrombosis 13, 1993,1755-1762
8. Cottrell D, B. Marshal, J. Falco. Therapeutic approaches to dyslipidaemia in diabetes and metabolic syndrome. -Curr Opin Cardiol, 18, 2003, 4, 301-308
9. Covington M. Omega-3 fatty acids. Am Fam Physician, 70, 2004, 1, 34-35
10. Curtis CL et al. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritis cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. Arthritis & Rheumatism 2002;46:1544-155311.
11. Engstrom K, A-R. Saldeen, R. Ronnenberg et al. Effect of EPA and DHA on blood vessel relaxation. - Hygea ,105,1996, 374
12. Haglund O., R. Wallin, R. Luostarinen et al. Effects of a new fish oil concentrate, Eskimo-3 on tryglicerides, cholesterol, fibrinogen and blood pressure. - Lipid Digest, 8, 1990, 29-31
13. Haglund O, M. Jawahar and T. Saldeen. Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and lipoprotein (a) in man. - Amer J Cardiol. 74, 1994,189-192

14. Harris W. Fish oil and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: A critical review. - *J Lip Reserch*, 30, 1983, 785-807
15. Harper C and T. Jacobson. Beyond the Mediterranean diet: the role of omega-3 Fatty acids in the prevention of coronary heart disease. - *Prev Cardiol*, 6, 2003, 3, 136-146
16. Holman RT. 3 and 6 essential fatty acid status in human health and disease. In: Yehuda S, Mostofsky DI eds. *Handbook of Essential Fatty Acid Biology: Biochemistry, Physiology, and Behavioral Neurobiology*. Totawa, NJ: Humana Press; 1999:139-182.
17. Holman RT. Omega 3 deficiencies in humans. In: *Proceedings of the 55th Flax Institute USA*. Jack Carter, ed. NDSU, Fargo, ND. 1994:4-11.
18. Isseroff R. **Fish again for dinner! The role of fish and other dietary oils in the therapy of skin disease.** - *J Am Acad Dermatol*, 19, 1988, 6, 1073-1080
19. Kremer JM. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. *Lipids*. 1996;31:243S-247S
20. Kromann N. and A. Green. Epidemiological studies in the Upernavic District, Greenland: incidence of some chronic diseases. - *Acta Med Scand*, 208, 1890, 401-406
21. Marchioli R. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-455.
22. Mori T and L. Beilin. Omega-3 Fatty acids and inflammation. - *Curr Atheroscler Rep.*, 6, 2004, 6, 461-467
23. Nair S, J. Leitch, J. Falconeret al. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action.- *J Nutr.*, 127,1997, 3, 383-393
24. Okuyama H, Kabayashi T, Watanabe S. Dietary fatty acids—The n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases: excess of linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res*. 1997;35(4):409-45725. Penny K-E, W. Harris, L. Appel. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. - *The Amer Journal of cardiology*, 74, 1994, 2, 189-192
26. Saldeen T, R. Luostarinen, O. Haglund et al. **N-3 fatty acids and ishaemic heart disease.**- *Lipidforum*, 1994, Bergen, Norway, 20-34
27. Segal-Isaacson C and J. Wylie-Rosett. The cardiovascular effects of fish oils and omega-3 fatty acids.- *Heart Dis*, 1, 1999, 3, 149-154
28. Singer P, S. Melzer, M. Goschel et al. **Fish oil amplifies the effect of Propranolol in mild essential hypertension.** - *Hypertension* 16, 1990, 682-691
29. Siscovick DS et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Amer Med Assoc* 1995;274:1363-136730.
30. Soyland E, J. Funk, G. Rajka et al. **Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis.** - *N Engl J Med.*, 328, 1993, 25, 1812-1816