

# Omega 3 mastné kyseliny a riziko kardiovaskulárních chorob.

Vrablík M.

Centrum preventivní kardiologie  
3.interní kliniky 1.LF UK a VFN v Praze

# $\omega$ -3 mastné kyseliny

- polynenasycené MK s dlouhým řetězcem a první dvojnou vazbou ve třetí pozici od CH<sub>3</sub>-konce

## a) **rostlinné**

kys.  $\alpha$  – linolenová (ALA)

## b) **rybí**

kys. eikosapentaenová (EPA)

kys. dokosahexaenová (DHA)

# $\omega$ -3 mastné kyseliny

## Esenciální mastné kyseliny

### $\omega$ -6 MK



**C18:2  $\omega$ -6** Linoleová

- Kukuřičný o.
- Světlicový o.
- Slunečnicový o.



**C20:4  $\omega$ -6** Arachidonová

*Prozánětlivé a –  
trombogenní  
metabolity*

### $\omega$ -3 MK



**C18:3  $\omega$ -3**  $\alpha$ -Linolenová

- Lněný o.
- Řepkový o.
- Sojový o.



**C20:5  $\omega$ -3** Eicosapentaenová (EPA)



**C22:6  $\omega$ -3** Docosahexaenová (DHA)

*Protizánětlivé a –  
trombogenní  
metabolity*

- Tučné ryby
- Cps s rybím tukem

# $\omega$ -3 MK ve světle studií

## ➤ **Studie**

- Intervenční
- Epidemiologické
- Experimentální

## ➤ **Ale!**

- často špatné uspořádání studií
- absence kontrolní skupiny
- nepřesně definovaná dávka  $\omega$ -3MK
- nejasné složení podávaných formulí
- nezaslepené studie

## ➤ **studie DART, JELIS, GISSI-Prevenzione**

## ➤ **a ty nové:**

# $\omega$ -3MK(EPA a DHA) a rizikové faktory KVO

---

	EPA	DHA
↓ triglyceridemie	++	++
↑ koncentrace HDL-Ch	-	+
↓ malých denzních LDL	-	+
↑ glykémie	+	+/-
↓ krevního tlaku	+/-	+

---

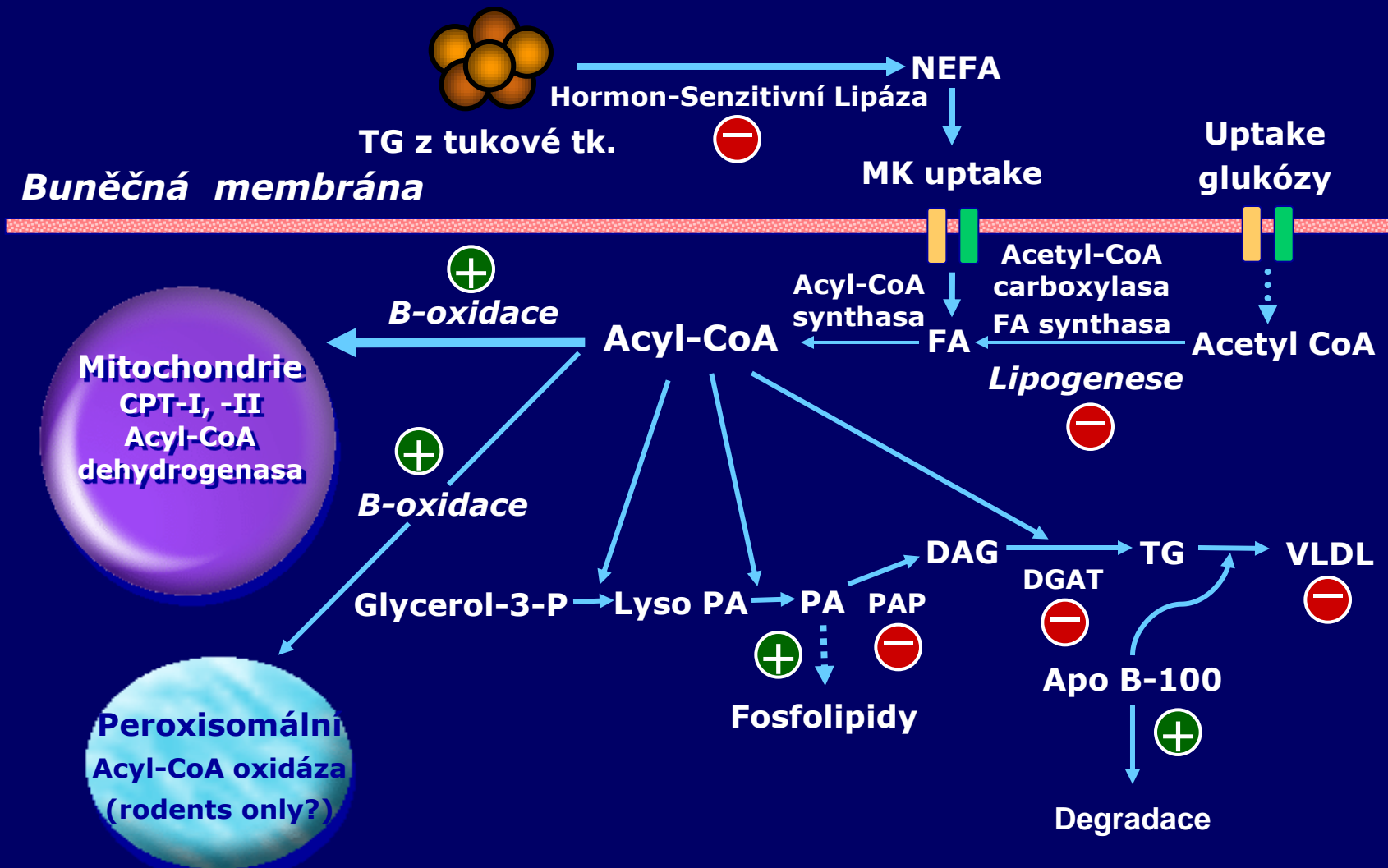
# $\omega$ -3MK(EPA a DHA) a rizikové faktory KVO

---

	EPA	DHA
↑ funkce endotelu	-	+
↓ tepové frekvence	-	+
↓ zánětlivé odpovědi	-	+/-
↓ agregability trombocytů	+	++
↓ aktivace trombocytů	+	-

---

# $\omega$ -3MK a metabolismus plazmatických lipidů



# Intervenční klinické studie s $\omega$ -3MK

## DART (Diet and Reinfarction Trial)

- 3 482 pacientů po IM, 2 roky sledování
  - A) skupina instruovaná ke zvýšenému příjmu rybích pokrmů tak, aby příjem  $\omega$ -3MK činil přibližně 900 mg/den
  - B) kontrolní skupina – pouze dietní doporučení
- skupina „A“ po dvou letech sledování vykázala o **29%** nižší celkovou mortalitu a o **32%** méně reinfarktů ve srovnání s kontrolní skupinou „B“
- Efekty vymizely při zhodnocení po 10. letech \*

Burr ML et al. Lancet 1989;2:757–761.

\* Ness AR et al. EJCN 2002, 56: 512-518.

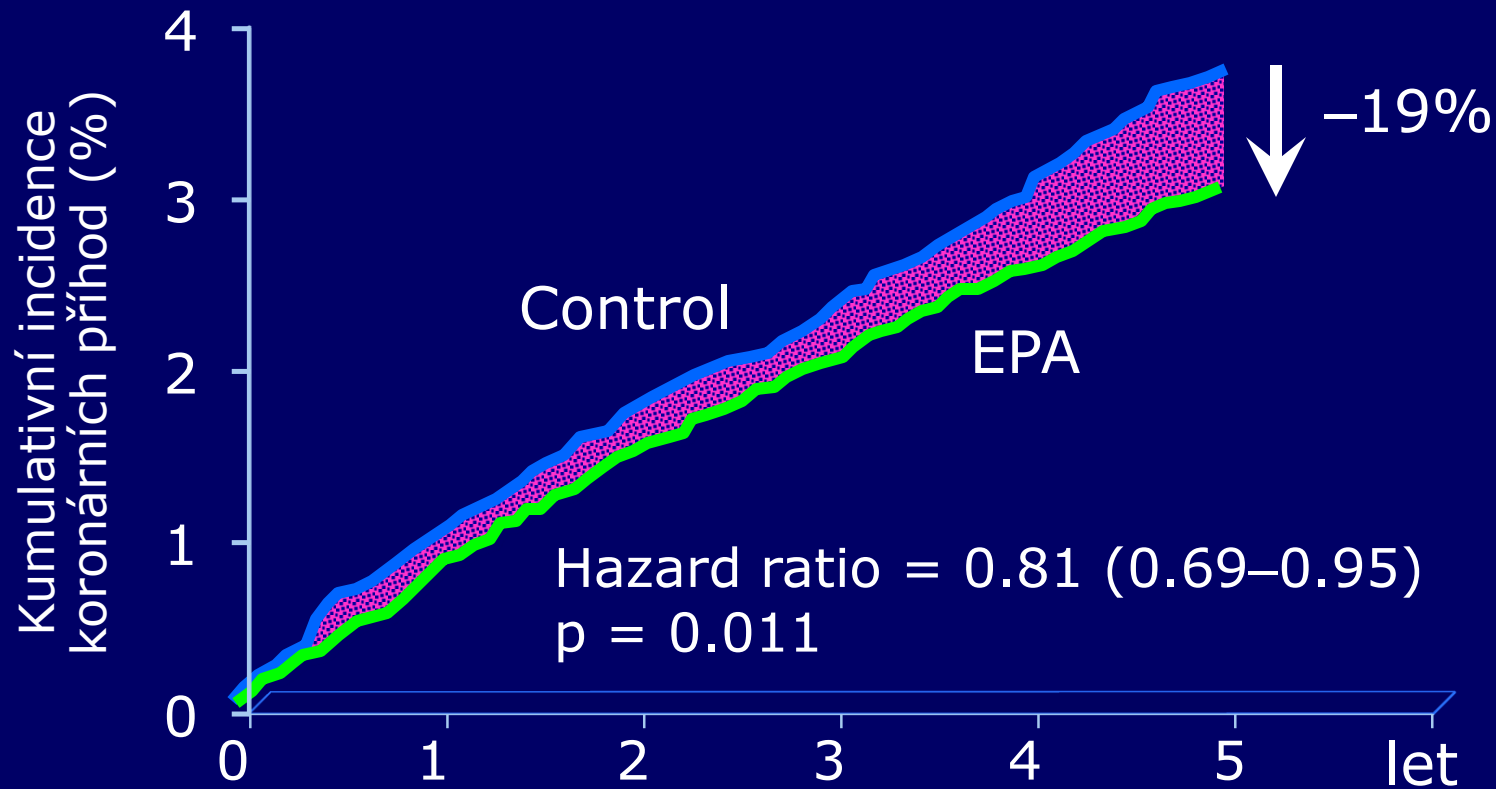


# Intervenční klinické studie s $\omega$ -3MK

## JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study)

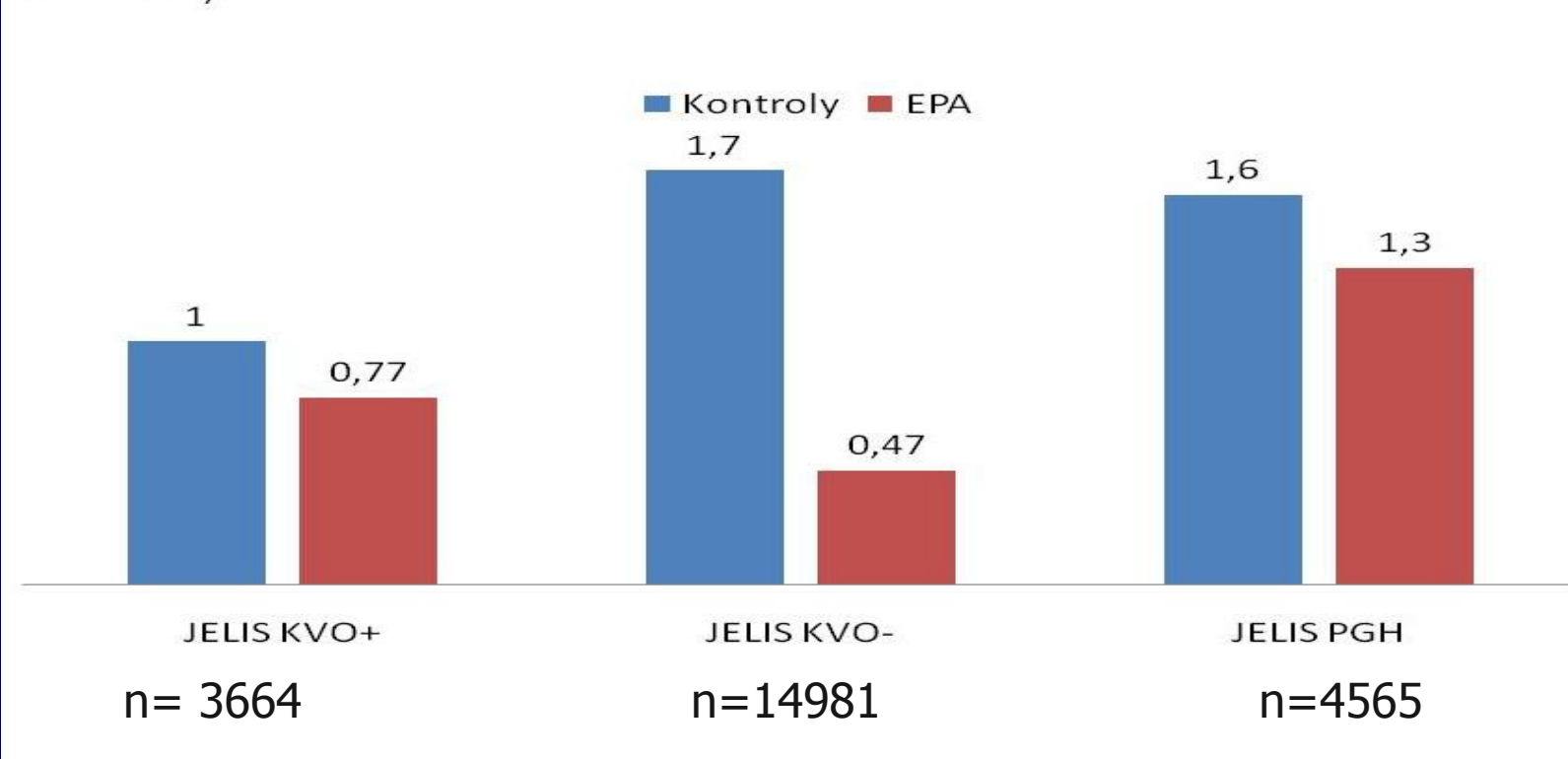
- 18 645 osob s hyperlipidémií, > 3 500 z nich mělo anamnézu vaskulární příhody
- pacienti randomizovaní k léčbě
  - statinem
  - statinem v kombinaci s 1,8 g EPA
- primární endpoint – úmrtí, revaskularizace, IM, NAP

# Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)



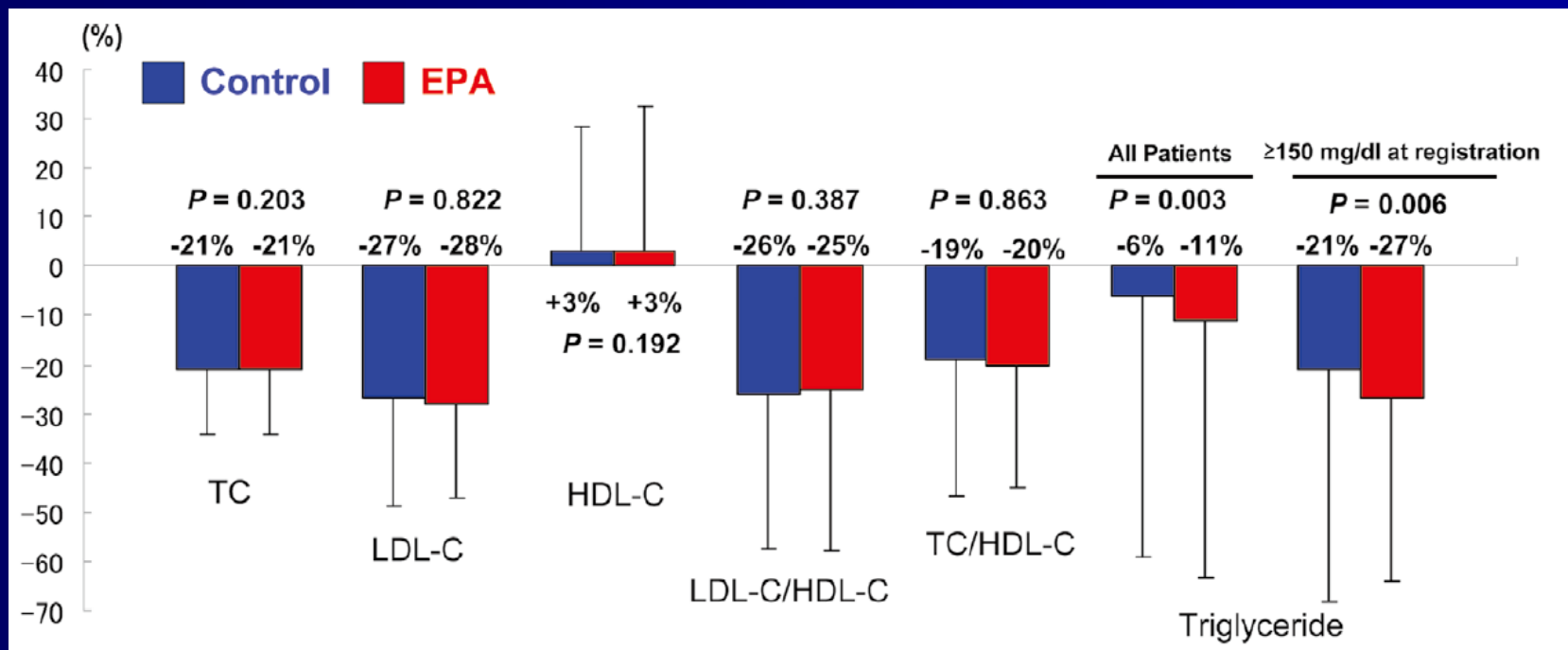
# Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)

Obrázek 1. HR (hazard ratio) u podskupin sledovaných v rámci studie JELIS (Yokoyama et al. 2007)



Podle Yokoyama M et al. Lancet 2007;369:1090–1098.

# Změny koncentrací plazmatických lipidů a lipoproteinů ve studii JELIS (podskupina pacientů v sekundární prevenci)



# Vliv alokace k EPA vs. placebu na výskyt sledovaných vaskulárních cílů ve studii JELIS (podskupina pacientů v sekundární prevenci)

Event	No. of events (%)		HR (95%CI)	P value
	Control (n = 1,841)	EPA (n = 1,823)		
<b>Major coronary events</b>	197(10.7)	158(8.7)	0.77 (0.63 – 0.96)	0.017
<b>Items of account</b>				
Sudden cardiac death	13 (0.7)	13 (0.7)	0.93 (0.43 – 2.02)	0.861
Fatal MI	8 (0.4)	5 (0.3)	0.57 (0.19 – 1.74)	0.324
Nonfatal MI	38 (2.1)	26 (1.4)	0.66 (0.40 – 1.08)	0.099
Unstable angina	123 (6.7)	88 (4.8)	0.70 (0.54 – 0.93)	0.012
CABG or PTCA	148 (8.0)	127 (7.0)	0.83 (0.65 – 1.05)	0.123
<b>Combined Endpoints</b>				
Coronary death	21 (1.1)	18 (1.0)	0.79 (0.42 – 1.49)	0.467
Coronary death or MI	58 (3.2)	43 (2.4)	0.70 (0.47 – 1.04)	0.076
Fatal or nonfatal MI	42 (2.3)	31 (1.7)	0.70 (0.44 – 1.12)	0.139
Nonfatal coronary events	178 (9.7)	145 (8.0)	0.79 (0.63 – 0.98)	0.036

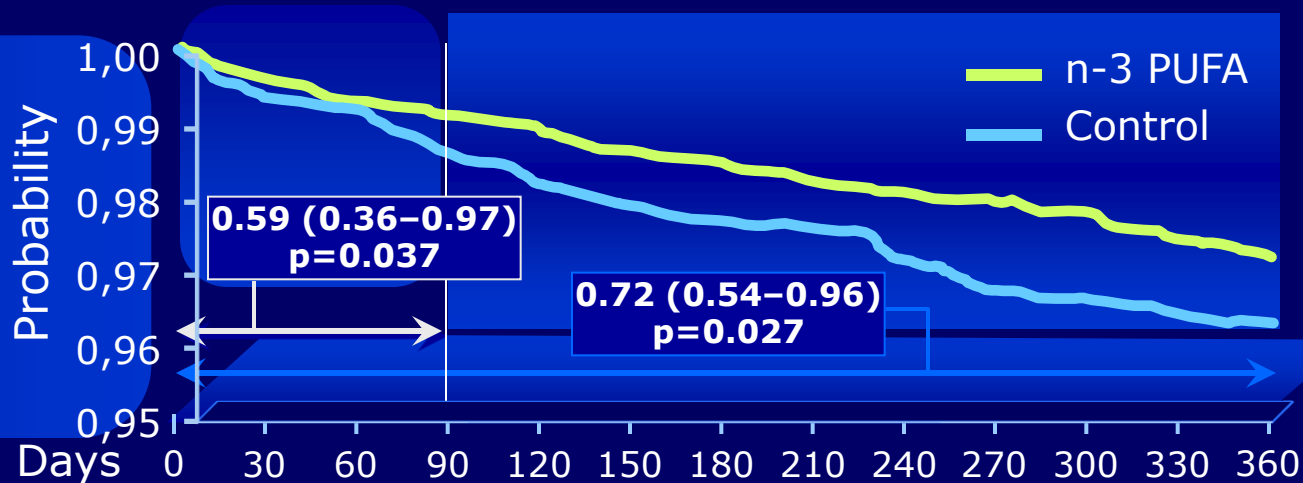
0                      1                      2  
Favours EPA                      Favours Control

# Intervenční klinické studie s $\omega$ -3MK

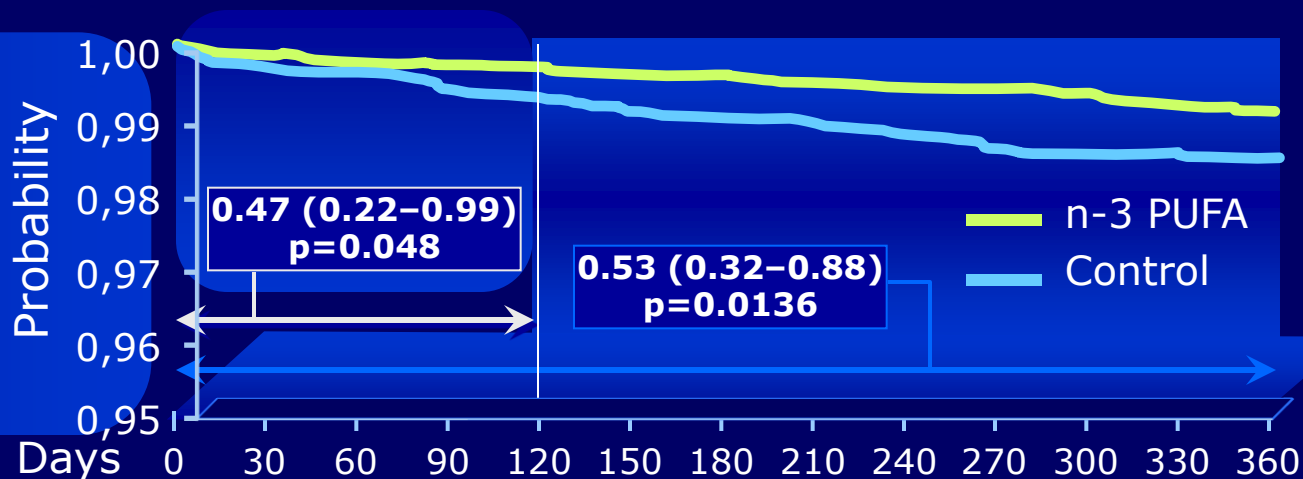
- **GISSI – Prevenzione ( Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarcto Miocardico – Prevenzione)**
- **11 323 nemocných po IM rozdělených:**
  - do skupiny užívající 850 mg EPA/DHA denně
  - do skupiny běžné péče

# GISSI-Prevenzione: výskyt příhod v čase

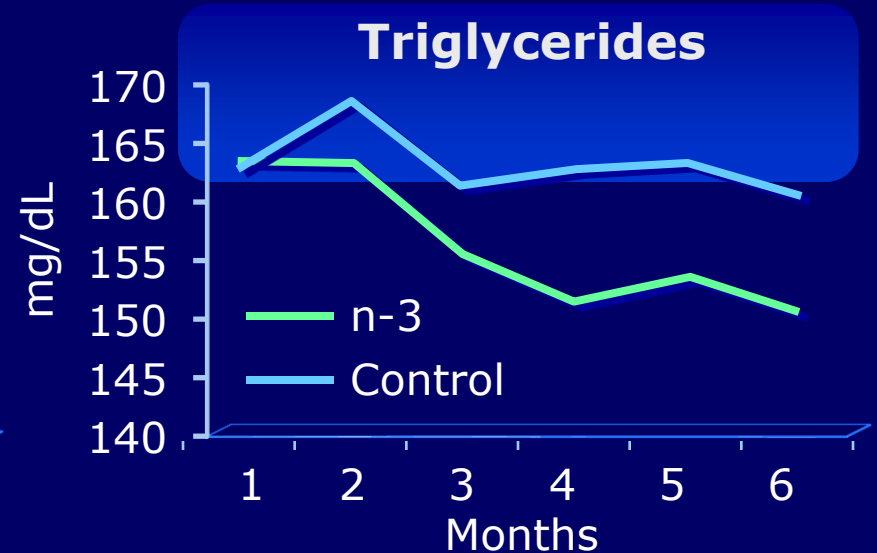
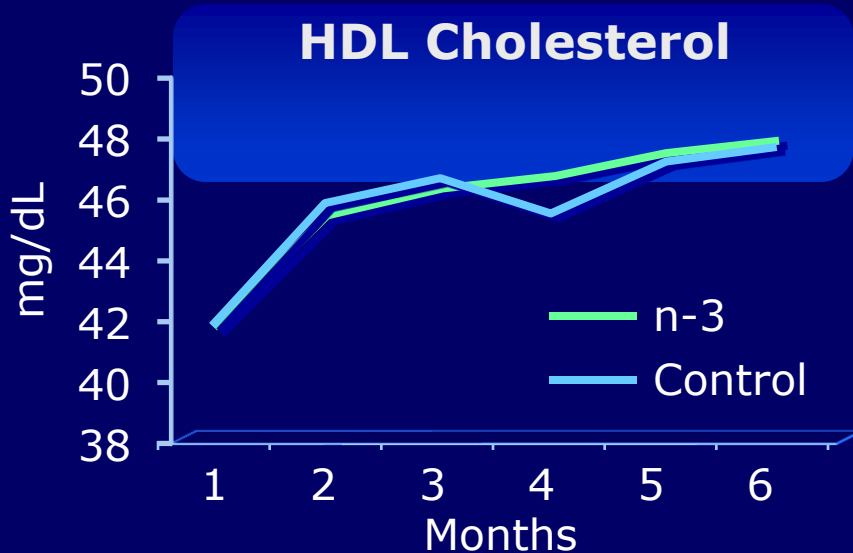
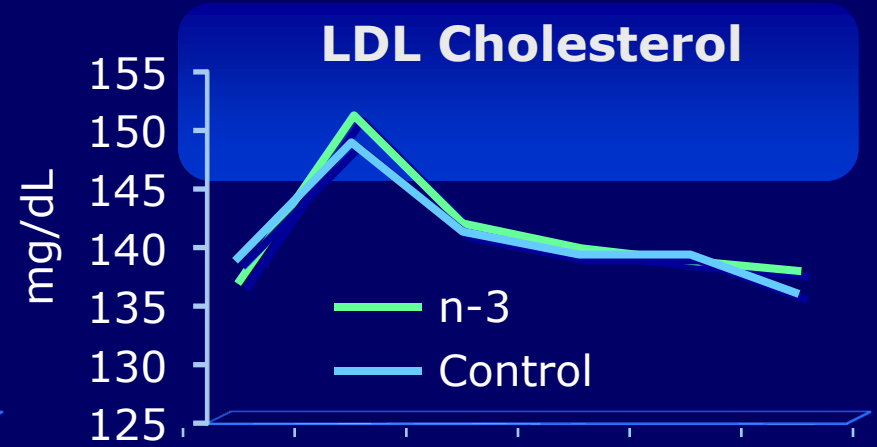
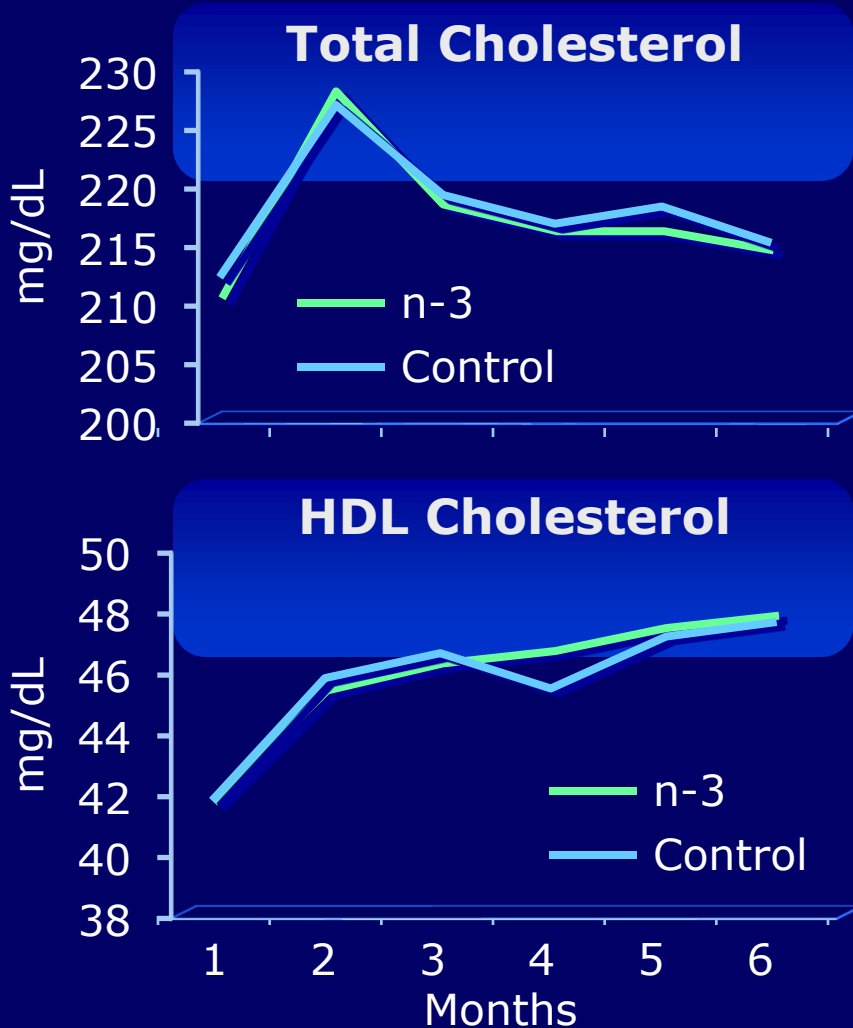
**Celková mortalita klesla o 28% (p=0.027)**



**Náhlá smrt klesla o 47% (p=0.0136)**



# GISSI-Prevenzione



Marchioli R et al. *Circulation* 2002;105:1897-1903.

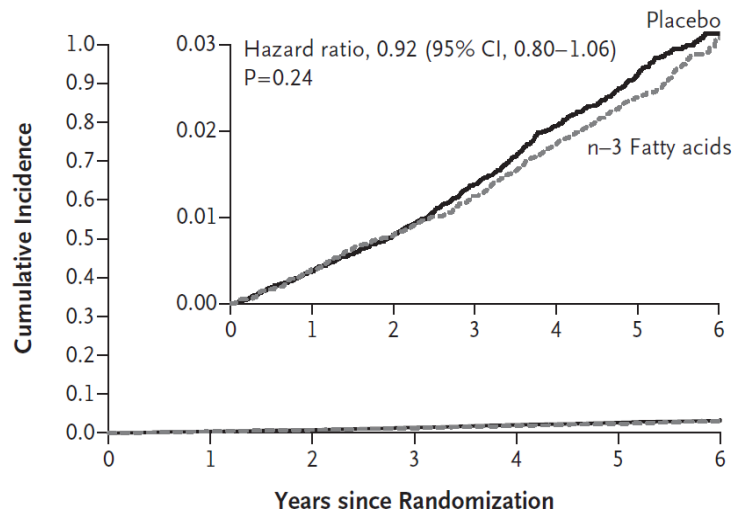


# Intervenční klinické studie s $\omega$ -3MK

- **Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)**
- **25871 osob : primární prevence**
  - **Omega 3MK vs. Pbo a vitamin D vs. Pbo**
    - **460 EPA a 380 DHA denně**
  - **5,3 roku sledování**
  - **Věk 53 let**
  - **Kuřáci 7,2 %**
  - **DM2 13,7 %**
  - **HT 49,8 %**
  - **LLT 37,5 %**

# Vliv na riziko KV příhod a malignit ve studii VITAL

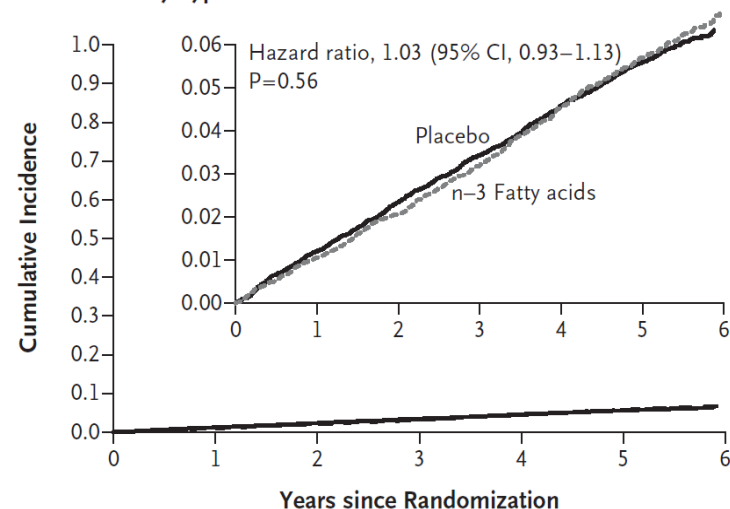
**A Major Cardiovascular Events**



**No. at Risk**

Placebo	12,938	12,862	12,745	12,592	12,281	9825	775
n-3 Fatty acids	12,933	12,842	12,725	12,594	12,322	9878	765

**B Invasive Cancer of Any Type**



**No. at Risk**

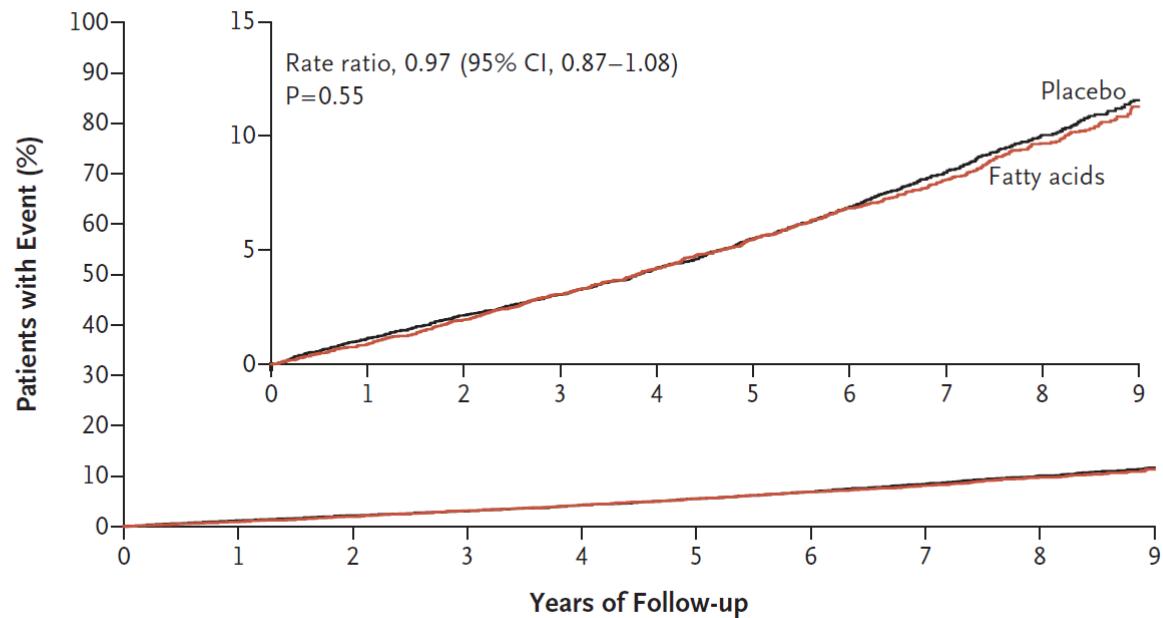
Placebo	12,938	12,747	12,544	12,330	11,981	9543	756
n-3 Fatty acids	12,933	12,756	12,566	12,356	11,996	9557	734

# Intervenční klinické studie s $\omega$ -3MK

- **Study of Cardiovascular Events in Diabetes: ASCEND**
- **25871 osob : primární prevence**
  - **Omega 3MK vs. Pbo a vitamin D vs. Pbo**
    - **460 EPA a 380 DHA denně**
  - **5,3 roku sledování**
  - **Věk 53 let**
  - **Kuřáci 7,2 %**
  - **DM2 13,7 %**
  - **HT 49,8 %**
  - **LLT 37,5 %**

# ASCEND: celkový výsledek

## A First Serious Vascular Event

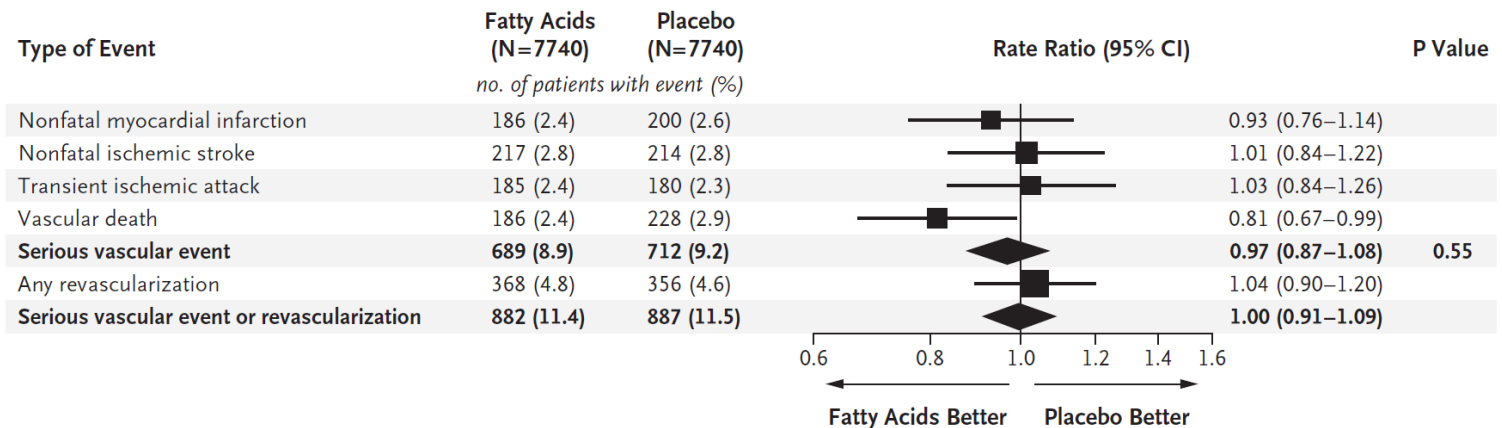
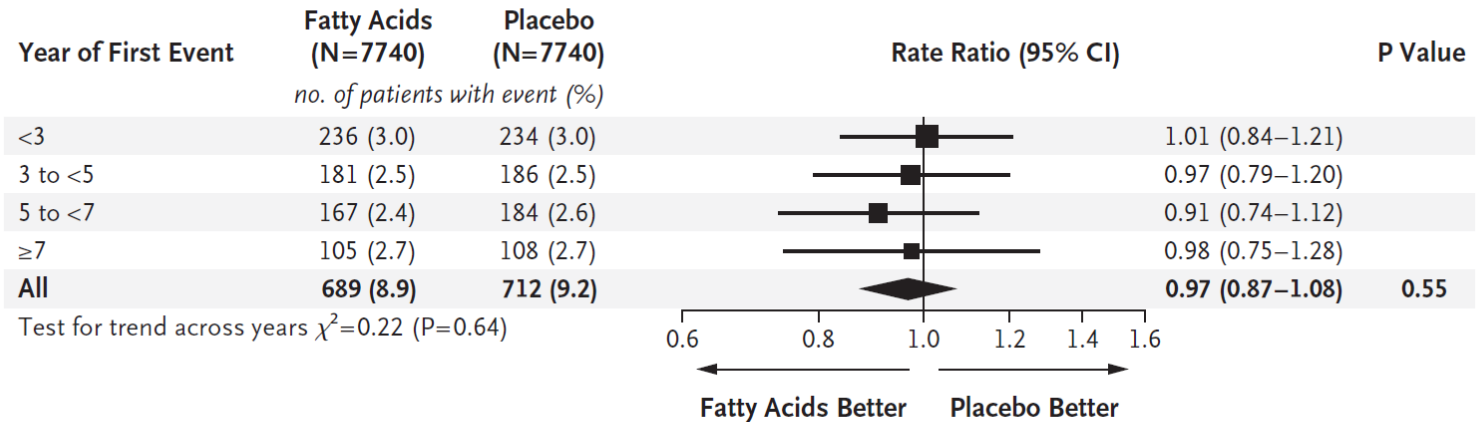


### No. at Risk

Placebo	7740	7627	7503	7377	7222	7047	5792	3934	2224	1428
Fatty acids	7740	7646	7519	7369	7218	7050	5804	3922	2198	1430
Cumulative benefit per 1000 patients in fatty acid group		3±2	2±2	0±3	0±3	0±4	1±4	3±5	4±6	3±7

# ASCEND: ani hledání v podskupinách nepomohlo

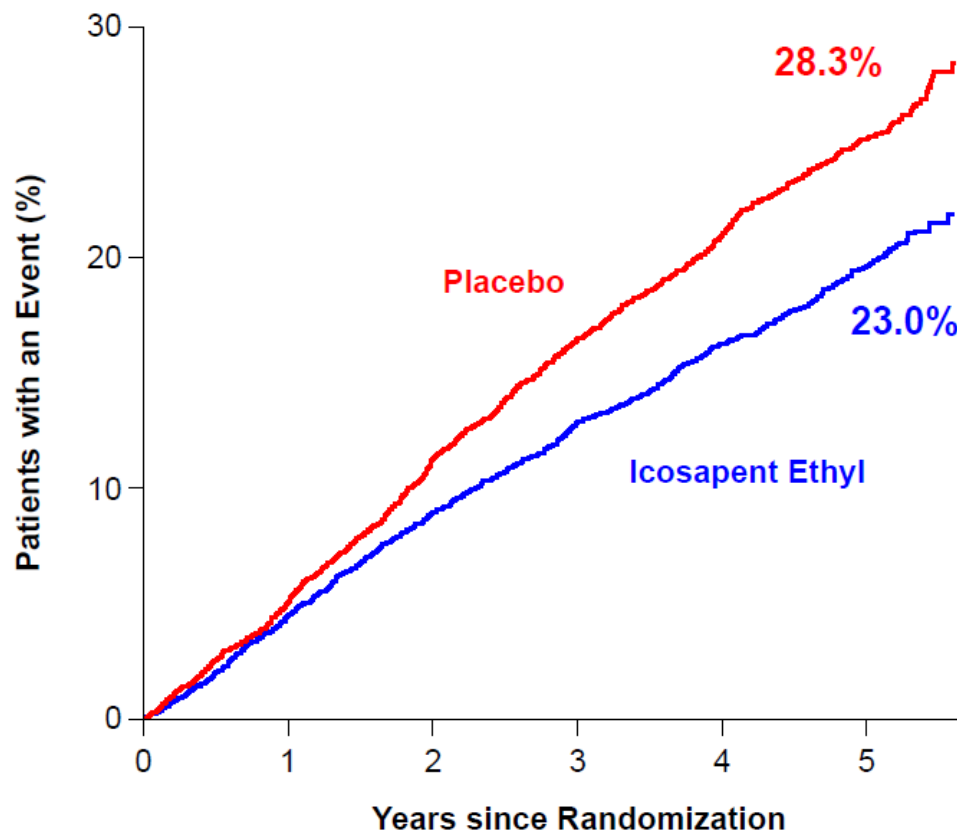
## B First Serious Vascular Event, According to Year of Follow-up



# Studie REDUCE-IT: charakteristika sledovaných: derivát EPA ve vysoké dávce

	Icosapent Ethyl (N=4089)	Placebo (N=4090)
Age (years), Median (Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)
Female, n (%)	1162 (28.4%)	1195 (29.2%)
Non-White, n (%)	398 (9.7%)	401 (9.8%)
Westernized Region, n (%)	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)
CV Risk Category, n (%)		
Secondary Prevention Cohort	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)
Primary Prevention Cohort	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)
Ezetimibe Use, n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)
Statin Intensity, n (%)		
Low	254 (6.2%)	267 (6.5%)
Moderate	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)
High	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)
Type 2 Diabetes, n (%)	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)
Triglycerides (mg/dL), Median (Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
HDL-C (mg/dL), Median (Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)
LDL-C (mg/dL), Median (Q1-Q3)	74.0 (61.5 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
Triglycerides Category		
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)
150 to <200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)
≥200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)

# Studie REDUCE-IT: efekt ikosapent ethylu na primární sledovaný cíl (KV úmrtí, IM, CMP, NAP, revaskularizace)



**Hazard Ratio, 0.75**  
(95% CI, 0.68–0.83)

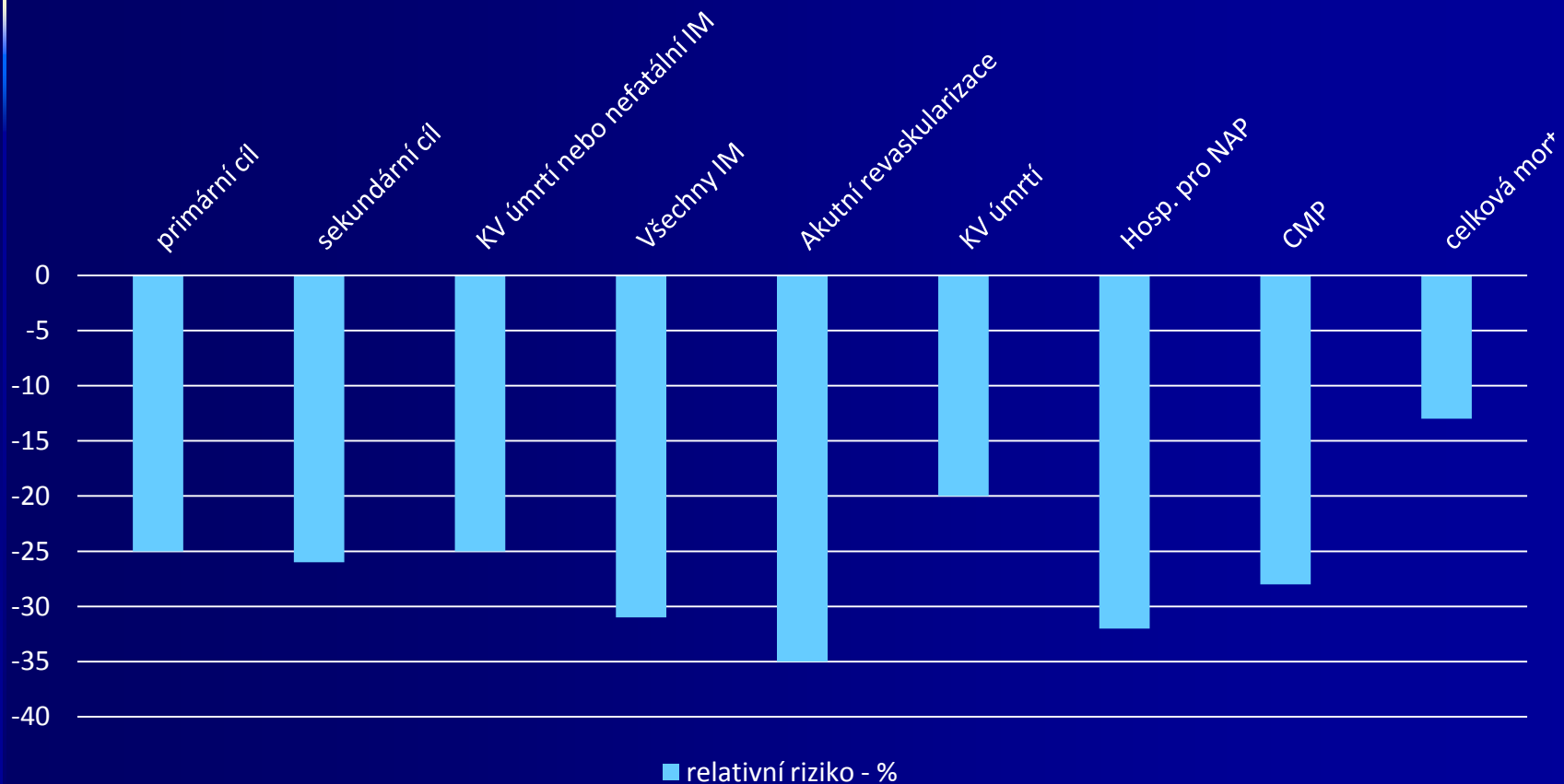
**RRR = 24.8%**

**ARR = 4.8%**

**NNT = 21** (95% CI, 15–33)

**P=0.00000001**

# Vliv aktivní léčby na relativní riziko výskytu sledovaných ukazatelů ve studii REDUCE-IT





# Srovnání ukazatelů v posledních studiích s $\omega$ -3MK

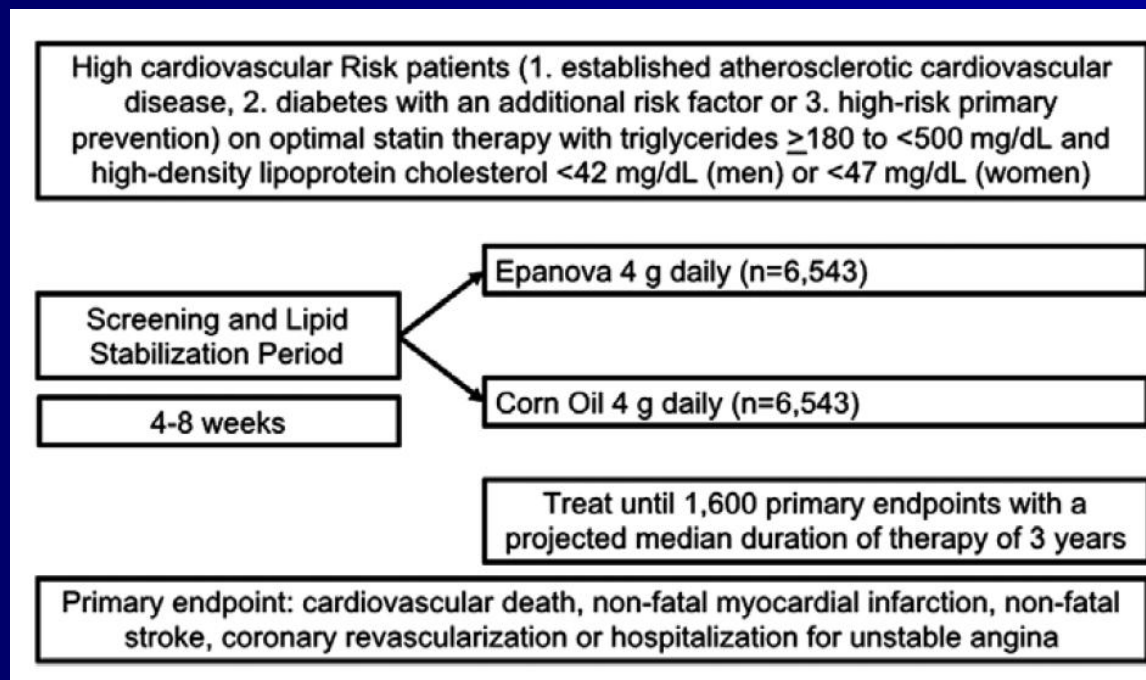
Studie	Počet	Věk (průměr, roky)	Trvání (průměr, roky)	Intervence	Placebo	DM (%)	Statiny (%)	Primární ukazatel (%)
<b>ASCEND</b>	15 480	63,3	7,4	340 mg EPA + 380 mg DHA	1 g olivový olej	100	75	-3 % (ns)
<b>VITAL</b>	25 871	67,1	5,3	460 mg EPA + 380 mg DHA	1 g olivový olej	13,7	37,5	-8 % (ns)
<b>REDUCE-IT</b>	8 179	64	4,9	4 g icosapent ethyl	4 g minerální olej	60	70,7	-25 %

DHA - dokosahexaenová kyselina; DM - diabetes mellitus; EPA - eikosapentaenová kyselina; ns - statisticky nevýznamný rozdíl

# Je to tedy konec příběhu

## *Další část bude zvláště „silná“*

- A Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia: STRENGTH



- Konec studie X/2019

# Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulární onemocnění



**Typ přípravku je zřejmě důležitý: čistá EPA**



**Dávka přípravku je zřejmě důležitá: vysoká dávka**



**Důležitý je lipoproteinový fenotyp: hypertriglyceridemie indikuje potenciálně profitující**



**Ještě se dozvíme více...až přijde další silný argument (STRENGTH)**