

Omega 3 mastné kyseliny

NE

Jan Bultas

XXVII výroční sjezd ČKS, Brno 2019
PS Kardiovaskulární farmakoterapie
PRO A PROTI

Co jsou a jakou mají funkci omega 3 NMK?

ω -3 nenasycené MK

α -linolenová k. (ALA)

- rostlinná strava (ořechy, oleje,...)
- živočišné tuky
- menší biologický efekt než EPA a DHA

eicosapentaenová k. (EPA)

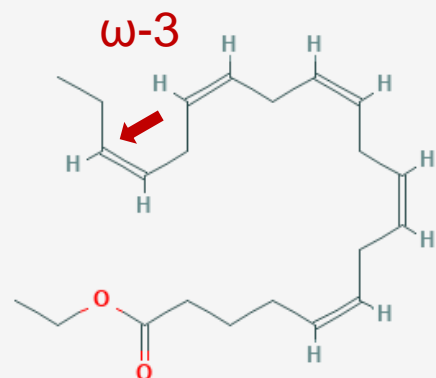
- ryby/mořští živočiši (rybí tuk)
- nízký obsah v rostl. potravě
- biologický efekt (**metabol. lipidů a glycidů**, reparační pochody, vazodilatace, hemostáza,...)
- příznivý efekt (\downarrow TG, neovlivní LDL)

docosahexaenová k. (DHA)

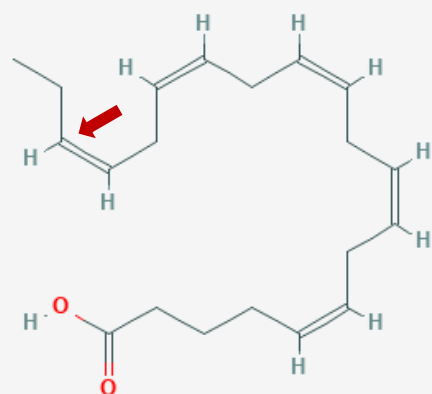
- výhradně ryby + mořští živočiši (rybí tuk,...)
- biologický efekt (**metabol. lipidů a glycidů**, reparační pochody, vazodilatace, hemostáza, funkce CNS,...)
- v metabol. lipidů nejasný efekt (\downarrow TG a \uparrow LDL)

Omega 3 nenasycené MK – EPA a DHA

- zabudovány v triglyceridech a fosfolipidech
- obsaženy v rybím tuku

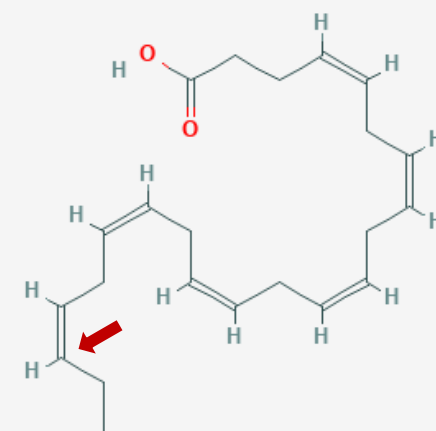


**etyléster kys.
eicosapentaenové
(icosapent ethyl - E-EPA)**



**kys. eicosapentaenová
(EPA)**
20 uhlíkový řetězec (5=vazeb)

↓ **TG**



**kys. docosahexaenová
(DHA)**
22 uhlíkový řetězec (6=vazeb)

↓ **TG + ↑ LDL-C**

Jak se porovnat s výsledky studií s omega 3 NMK?

Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis

Mitsuhiro Yokoyama, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, Yuji Matsuzawa, Yasushi Saito, Yuichi Ishikawa, Shinichi Oikawa, Jun Sasaki, Hitoshi Uchiida, Hiroshige Itakura, Taro Kita, Akira Kitabatake, Naoki Nakano, Toshiro Sakata, Kazunuki Shimada, Kunio Shirato, for the JELIS Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 3, 2019 VOL. 380 NO. 1

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the REDUCE-IT Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus

The ASCEND Study Collaborative Group*

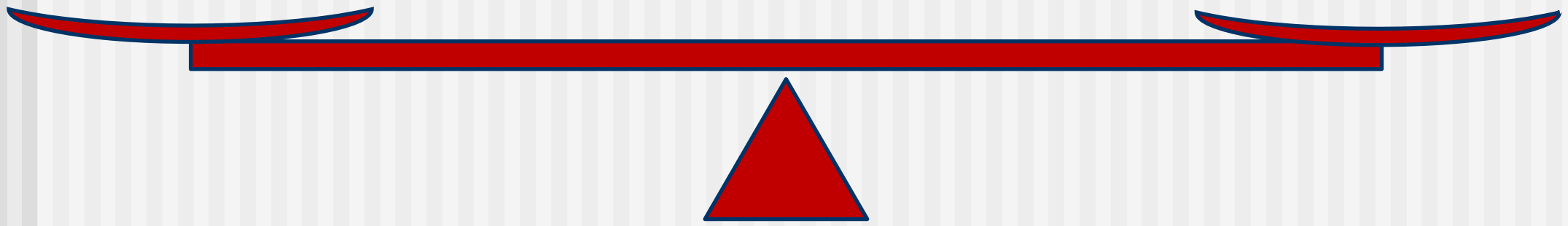
Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Death

JoAnn W. Hillier, Trisha Clair

JAMA Cardiology | Original Investigation

Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals

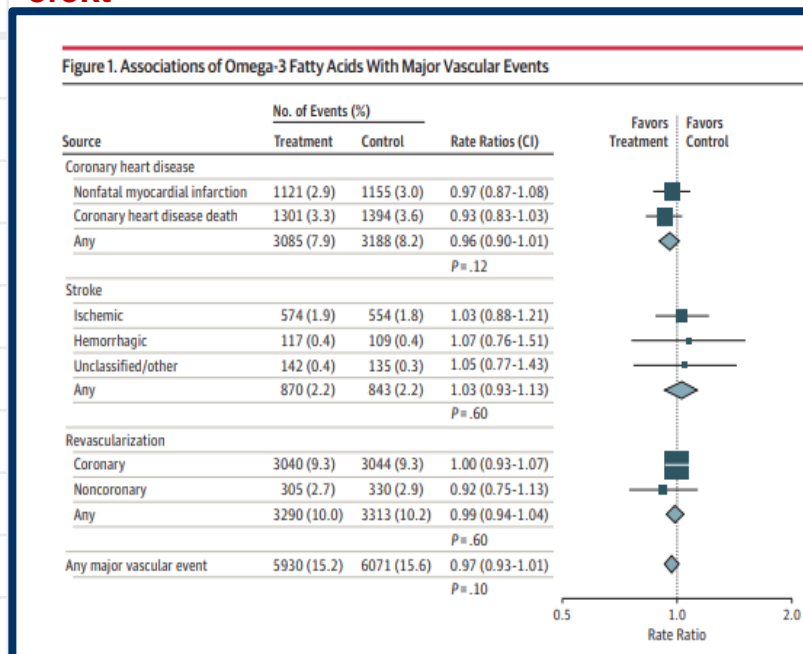
Theingi Aung, MBBS, FRCP; Jim Halsey, BSc; Daan Kromhout, PhD; Hertzfel C. Gerstein, MD; Roberto Marchioli, MD; Luigi Tavazzi, MD; Johanna M. Geleijnse, PhD; Bernhard Rauch, MD; Andrew Ness, PhD, FFFH; Pilar Galan, MD, PhD; Emily Y. Chew, MD; Jackie Bosch, PhD; Rory Collins, FMedSci, FRCP; Sarah Lewington, DPhil; Jane Armitage, FRCP, FFFH; Robert Clarke, MD, FRCP, FFFH; for the Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration



Užití omega 3 NMK v léčbě blíže nedefinované dyslipidemie - analýza 10 studií + 2 studií

	EPA/DHA	N
DOIT (2010)	1150/800	563
AREDS-2 (2014)	650/350	4203
SU.FOL.OM3 (2010)	400/200	2501
JELIS (2007)	1800/NA	18 645
Alpha Omega (2010)	226/150	4837
OMEGA (2010)	460/380	3818
R&P (2013)	500/500	12 505
GISSI-HF (2008)	850/950	6975
ORIGIN (2012)	465/375	12 536
GISSI-Pb (1999)	850/1700	11 334
JAMA – metaanalýza 10 studií 2018	226 - 1800 mg EPA 0 – 1700 mg DHA	78 tis., riziková populace – DM, ICHS,...., medián 4,4 let
ASCEND (ω-3 MK větev)		>15 tis., DM prim. prev., 7,4 let
VITAL (2019)	460/380	26 tis, obecná populace, 5 let

efekt



**MACE RR 0,97;
(CI 0,93 – 1,01; P = 0,10)**

**MACE RR 0,97;
(CI 0,87-1,08; P = 0,55)**

**MACE RR 0,92;
(CI 0,80 – 1,06; P = 0,24)**

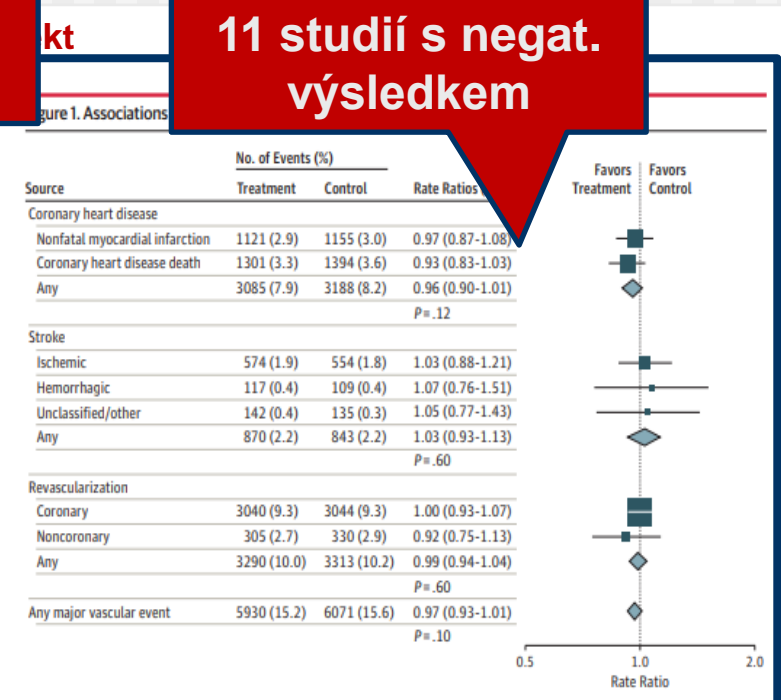
Užití omega 3 NMK v léčbě blíže nedefinované dyslipidemie

EPA prům. 710 mg
DHA prům. 525 mg

N >100 tis., převážně riziková populace, není znám metabol. profil

11 studií s negat. výsledkem

Studie	EPA (mg)	DHA (mg)	N
DOIT (2010)	1150	800	563
AREDS-2 (2014)	650	350	4203
SU.FOL.OM3 (2010)	400	200	2501
JELIS (2007)	1800	NA	18 645
Alpha Omega (2010)	226	150	4837
OMEGA (2010)	460	380	3818
R&P (2013)	500	500	12 505
GISSI-HF (2008)	850	950	6975
ORIGIN (2012)	465	375	12 536
GISSI-Pb (1999)	850	1700	11 334
JAMA – metaanalýza 10 studií 2018	226 - 1800 mg EPA 0 - 1700 mg DHA		78 tis., riziková populace – DM, ICHS,...., medián 4,4 let
ASCEND (ω-3 MK větev)	1 g ω-3 NMK		>15 tis., DM prim. prev., 7,4 let
VITAL (2019)	460/380		26 tis, obecná populace, 5 let



MACE RR 0,97;
(CI 0,93 – 1,01; P = 0,10)

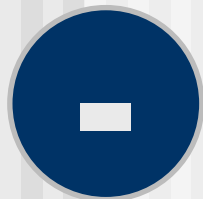
MACE RR 0,97;
(CI 0,87-1,08; P = 0,55)

MACE RR 0,92;
(CI 0,80 – 1,06; P = 0,24)

Přednosti a nedostatky meta-analýzy a st. ASCEND + VITAL



- velký počet probandů (>600 tis. pacient/roků)
- poměrně homogenní populace stran KV rizika



- nedostatečně definovaný metabolický profil
- zpravidla **komb. EPA a DHA** v různých dávkách
- často chybí údaje o ovlivnění lipidogramu

Studie JELIS: N- 18 600, 1 800 mg EPA, sledování 4-5 let, bazální léčba minidávkami statinu, nedostatečná kontrola LDL-C, minim. efekt EPA na vlastní lipidogram

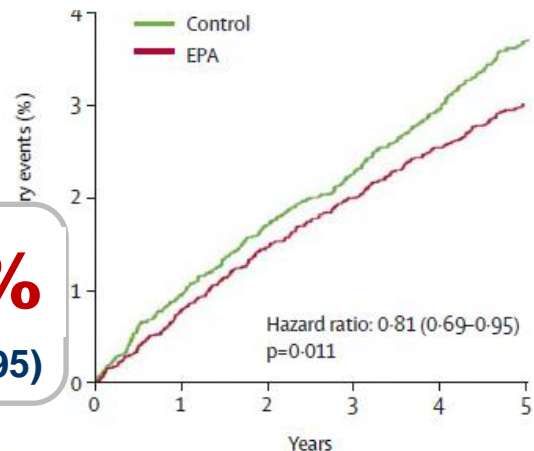
Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis

Mitsuhiko Yokoyama, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, Yuji Matsuzawa, Yasushi Saito, Yuichi Ishikawa, Shinichi Oikawa, Jun Sasaki, Hitoshi Hishida, Hiroshige Itakura, Toru Kita, Akira Kitabatake, Noriaki Nakaya, Toshie Sakata, Kazuyuki Shimada, Kunio Shirato, for the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators

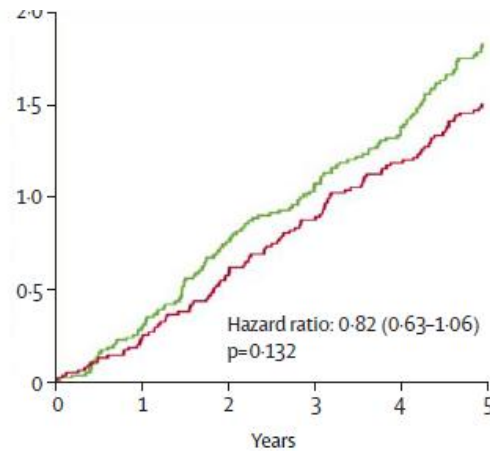
Summary

Background Epidemiological and clinical evidence suggests that an increased intake of long-chain n-3 fatty acids protects against mortality from coronary artery disease. We aimed to test the hypothesis that long-term use of

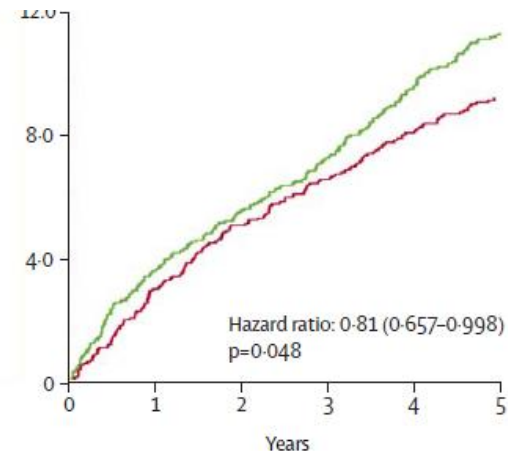
celá populace



primární prevence



sekundární prevence



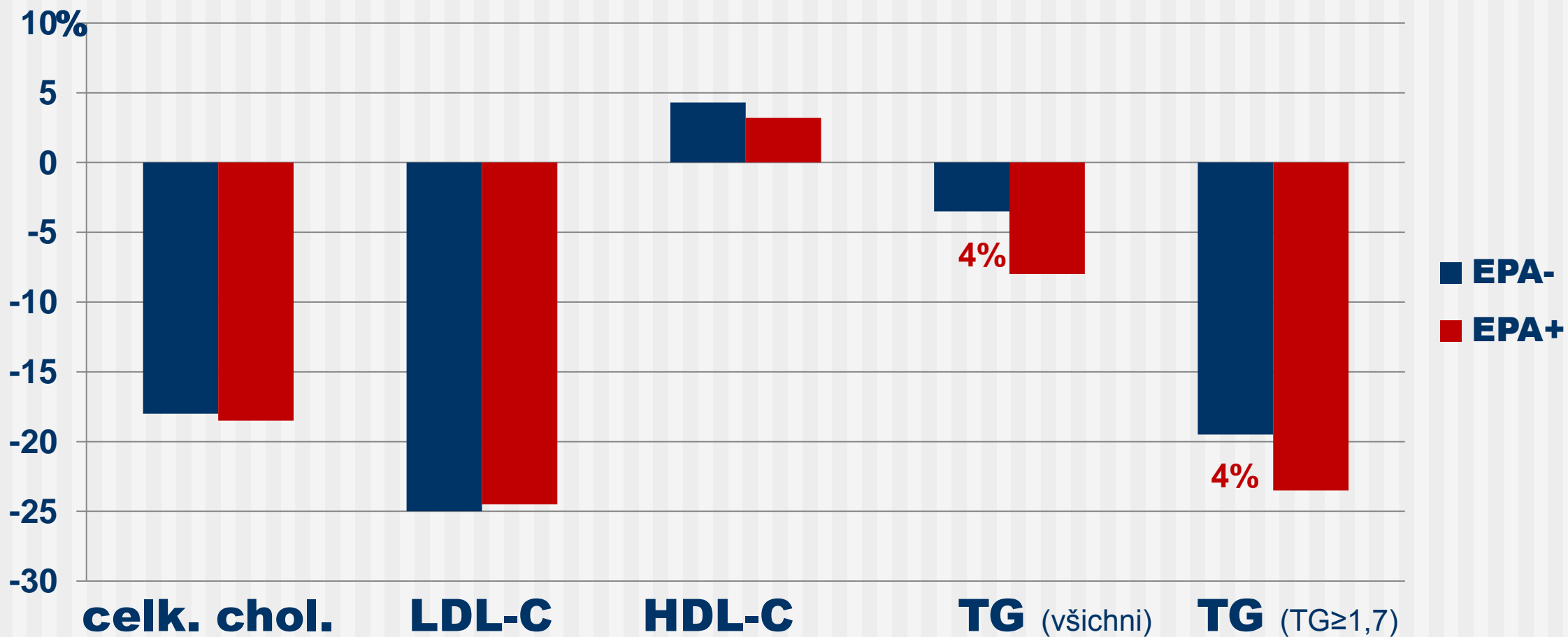
Numbers at risk

Control group	9319	8931	8671	8433	8192	7958	7478	7204	7103	6841	6678	6508	1841	1727	1658	1592	1514	1450
Treatment group	9326	8929	8658	8389	8153	7924	7503	7210	7020	6823	6649	6482	1823	1719	1638	1566	1504	1442

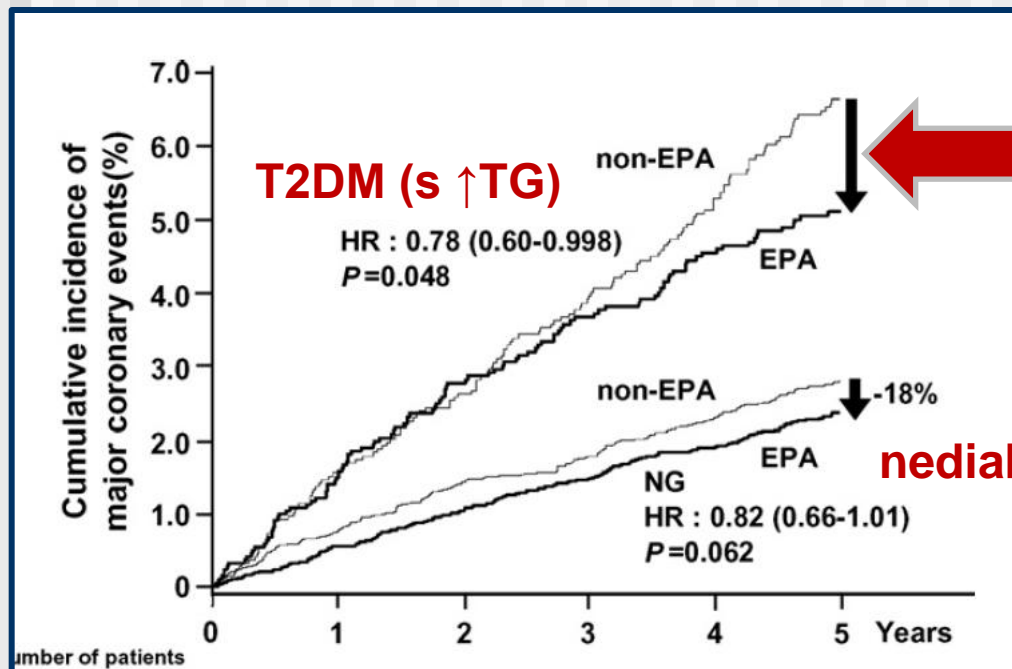
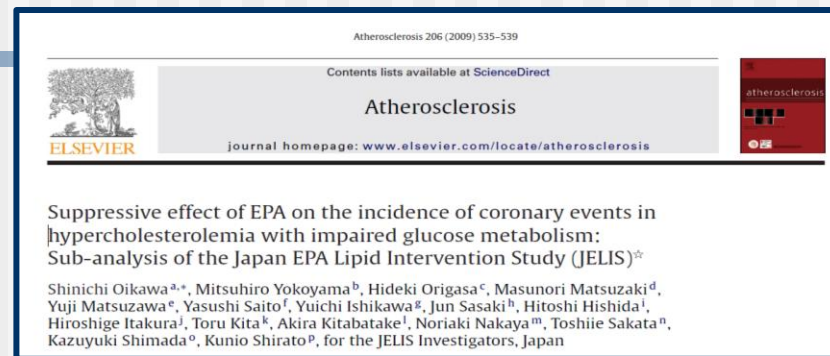
↓ 19%
HR 0,81 (0,69-0,95)

Figure 2: Kaplan-Meier estimates of incidence of coronary events in the total study population (panel A), the primary prevention arm (panel B) and the secondary prevention arm (panel C)

JELIS – ovlivnění lipidogramu



Ve studii JELIS byl doložen významný efekt na pokles MACE pouze u diabetiků s hypertriglyceridemií



významný efekt pouze u diabetiků s hypertriglyceridemií

Přednosti a nedostatky st. JELIS



- velký počet probandů (téměř 100 tis. pacient/roků)
- efekt v rámci prim. i sek. prevence
- podávání samotné EPA ve střední dávce



- nedostatečně definovaný metabolický profil
- efekt významný pouze v subpopulaci diabetiků s hypertriglyceridemií
- zcela nedostatečná kontrola LDL-C (LDL-C >4 mmol/l, bazální léčba 5 mg simvastatinu či 10 mg pravastatinu též v sek. prevenci)
- jen 13% probandů léčeno protidest. léčbou (též v sek. prev.)

Přednosti a nedostatky st. JELIS



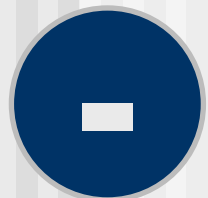
- velký počet probandů (téměř 100 tis. pacient/roků)
- efekt v rámci prim. i sek. prevence

■ podávání samot

studie s bazální terapeutickou intervencí neodpovídající postupům lege artis

■ nedostatečně de

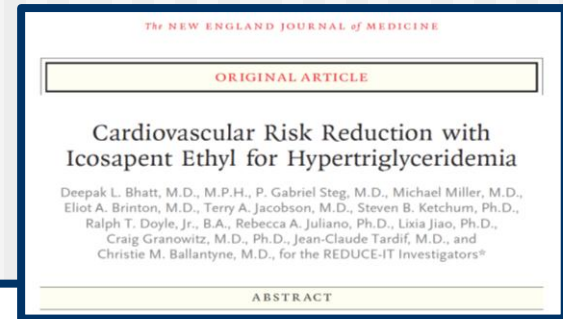
→ výsledky nelze aplikovat na současnou klinickou praxi



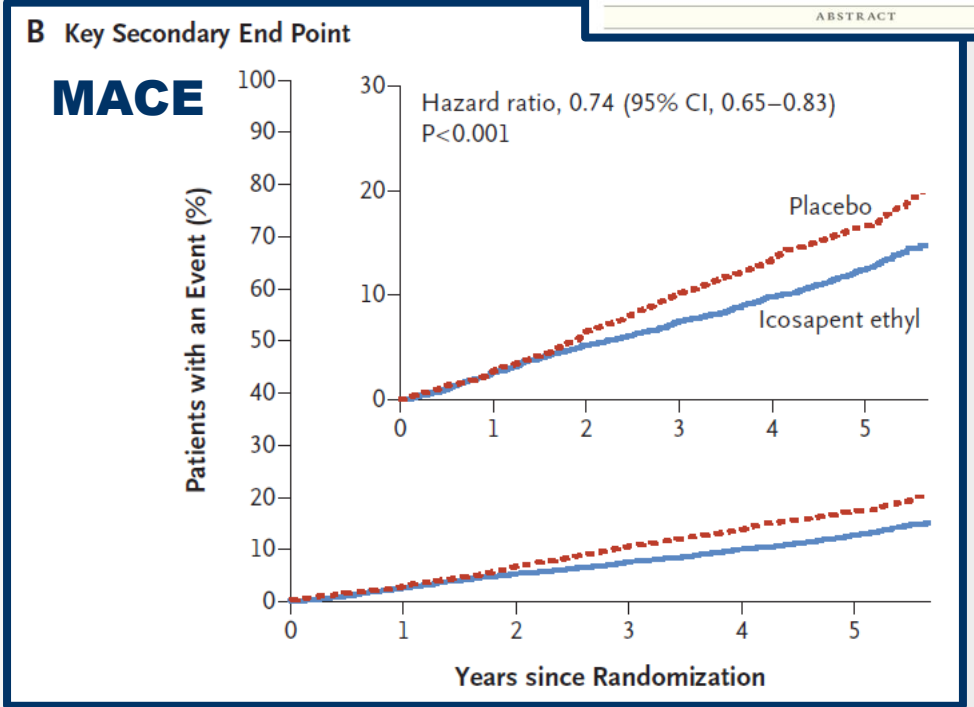
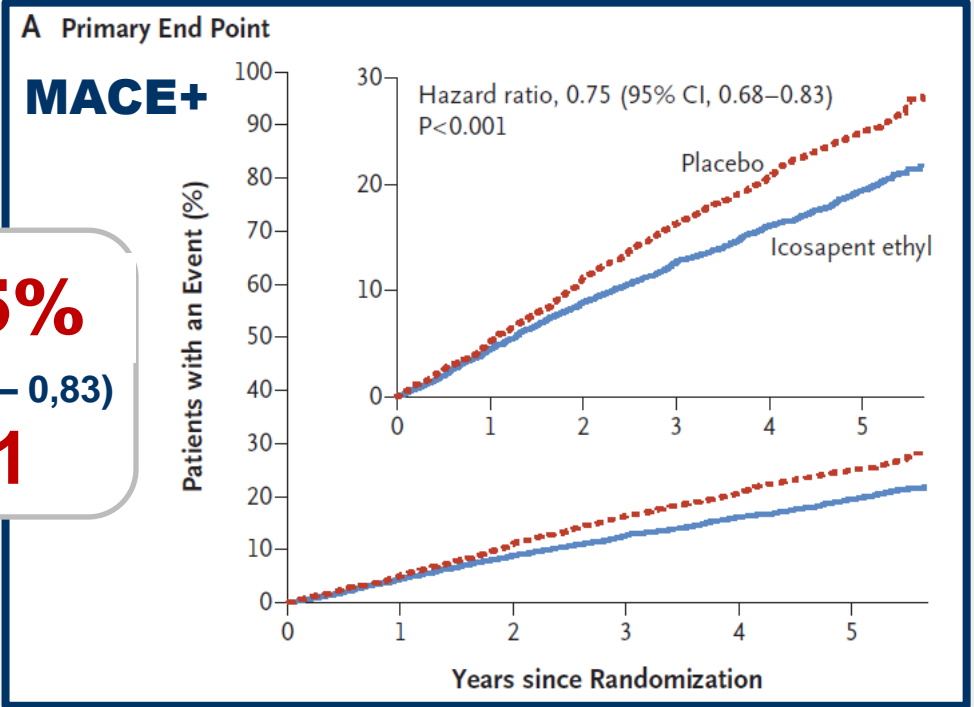
■ efekt významný s hypertriglyceridemií

- zcela nedostatečná kontrola LDL-C (LDL-C >4 mmol/l, bazální léčba 5 mg simvastatinu či 10 mg pravastatinu též v sek. prevenci)
- jen 13% probandů léčeno protidest. léčbou (též v sek. prev.)

Studie REDUCE IT: N - 8179, léčba statiny (LDL-C – medián 1,9 mmol/l), 71 % v rámci sek. prevence, zbytek T2DM, TG 1,52 - 5,63 mmol/l, median sledování 4,9 let, léčba 4 g EPA



↓ 25%
RR 0,75 (0,68 – 0,83)
p<0,001

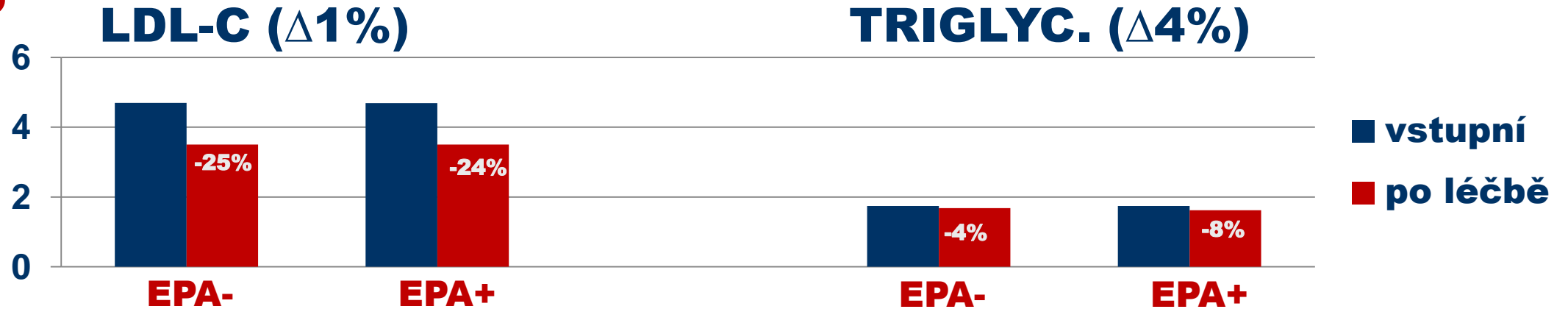


Srovnání st. JELIS a REDUCE IT

– efekt na lipidogram (mediány)

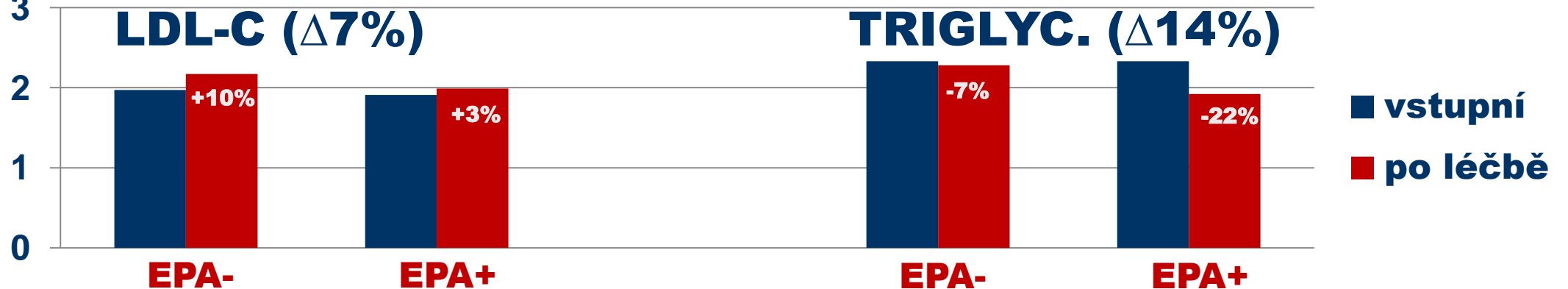
JELIS

mmol/l



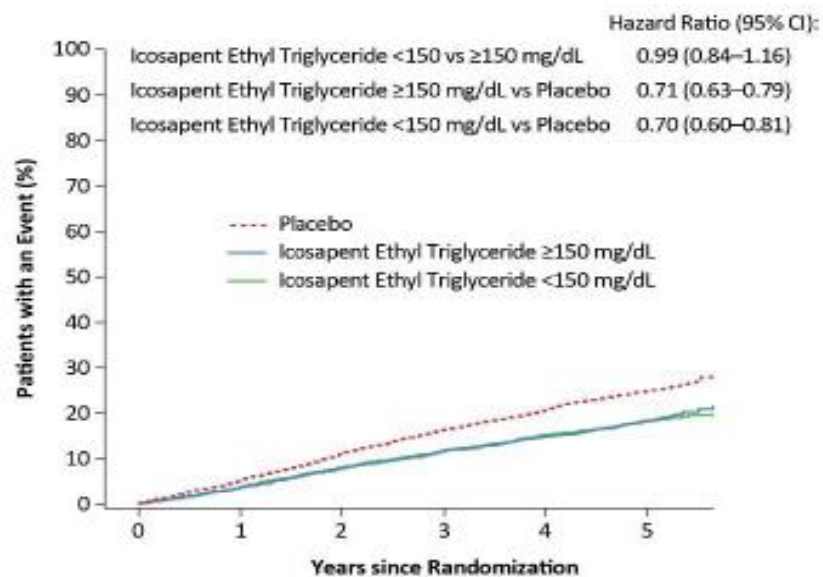
REDUCE IT

mmol/l



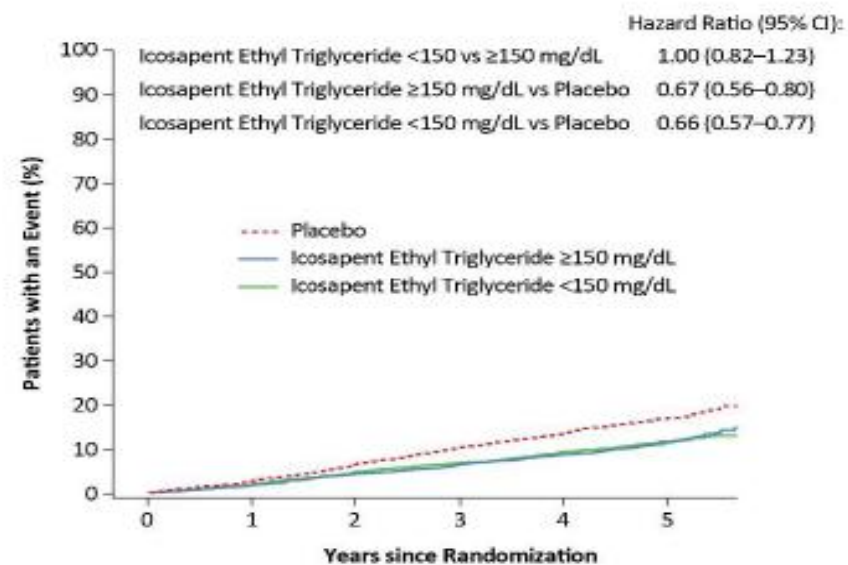
Efekt EPA na pokles MACE ve studii REDUCE IT nebyl závislý na normalizaci triglyceridémie

A Primary End Point by Achieved Triglyceride Level at 1 Year



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Placebo	4090	3743	3327	2807	2347	1358
Icosapent Ethyl TG ≥150 mg/dL	2364	2276	2085	1775	1473	803
Icosapent Ethyl TG <150 mg/dL	1325	1277	1179	1040	922	571

B Key Secondary End Point by Achieved Triglyceride Level at 1 Year

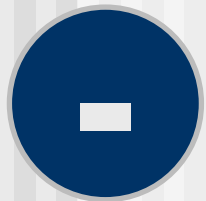


No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
Icosapent Ethyl TG ≥150 mg/dL	2364	2319	2171	1875	1579	879
Icosapent Ethyl TG <150 mg/dL	1325	1300	1218	1096	986	620

Přednosti a nedostatky st. REDUCE IT



- dostatečný počet probandů (téměř 40 tis. pacient/roků)
- **vysoce významný efekt** v rámci sek. prevence/T2DM
- jasně definovaný metabol. stav – **smíšená dyslipidemie**
- podávání samotné **EPA ve vysoké dávce**
- výborná kontrola LDL-C statinem (medián 1,9 mmol/l)



- **efekt jen obtížně vysvětlitelný poklesem triglyceridemie (↓ o 14%), resp. poklesem LDL-C (↓ o 7%)**
- **nebyl rozdíl mezi probandy s poklesem TG a bez poklesu**
- **není uvedeno jaké procento léčeno protidest. léčbou**

Možnosti léčby hypertriglyceridemie (včetně smíšené dyslipidemie) **dle EMA** (březen 2019)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 March 2019
EMA/186168/2019

EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack

EMA has confirmed that omega-3 fatty acid medicines containing a combination of an ethyl ester of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) at a dose of 1 g per day are not effective in preventing further problems with the heart and blood vessels in patients who have had a heart attack. This is the outcome of a re-examination requested by some of the companies that market the medicines concerned, following EMA's [original recommendation](#) in December 2018.

This means that these medicines should no longer be used in this way. However, they can still be used to reduce levels of certain types of blood fat called triglycerides.

EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack.

However, they can still be used to reduce levels of certain types of blood fat called triglycerides.

Možnosti léčby hypertriglyceridemie (včetně smíšené dyslipidemie) dle guidelines

izolovaná hypertriglyceridemie

statin (IIb/B)

statin + fenofibrat (IIb/C)

smíšená dyslipidemie

statin + fenofibrat (IIb/C)

+ omega 3 NMK (IIb/C)

Tabulka 18 – Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Farmakoterapie by měla být zvažena u nemocných s vysokým rizikem s koncentrací TG > 2,3 mmol/l.	IIa	B
U vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií lze jako lék první volby ke snížení rizika KVO zvolit statin.	IIb	B
U vysoce rizikových nemocných s koncentrací TG > 2,3 mmol/l i při léčbě statiny lze zvážit podávání fenofibrátu v kombinaci se statinem.	IIb	C

KVO – kardiovaskulární onemocnění; TG – triglyceridy.

^a Třída doporučení

^b Úroveň důkazů

Tabulka 19 – Souhrn účinků lékových kombinací při léčbě smíšených dyslipidemií

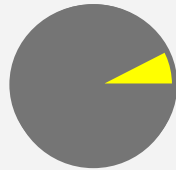
Podávání kombinace statinu s fibrátem je možno zvažít, ale je nutno se vyhnout kombinaci statinu s gemfibrozilem. Je třeba sledovat, zda nedochází k myopatii.

Pokud nedochází k dostatečnému snížení koncentrace TG podáváním statinů nebo fibrátů, lze pro další snížení TG zvážit podávání ω-3 mastných kyselin. Tyto kombinace jsou bezpečné a dobře snášené.

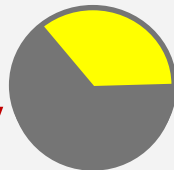
Jaký typ dyslipidemie intervenovat?

SMÍŠENOU DYSLIPIDEMII

LDL



remnantní lipoproteiny



chylomikra



plasma

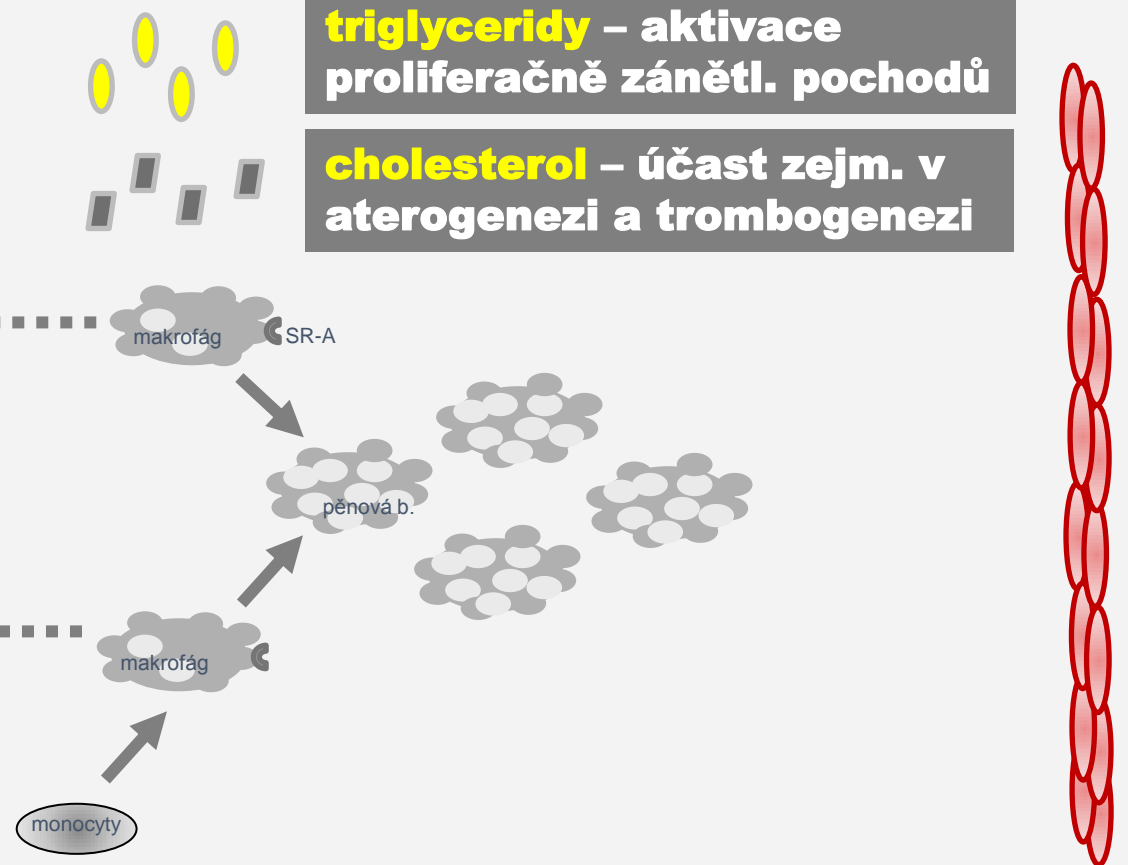
endotel / intima

subendotel. prostor

muscularis

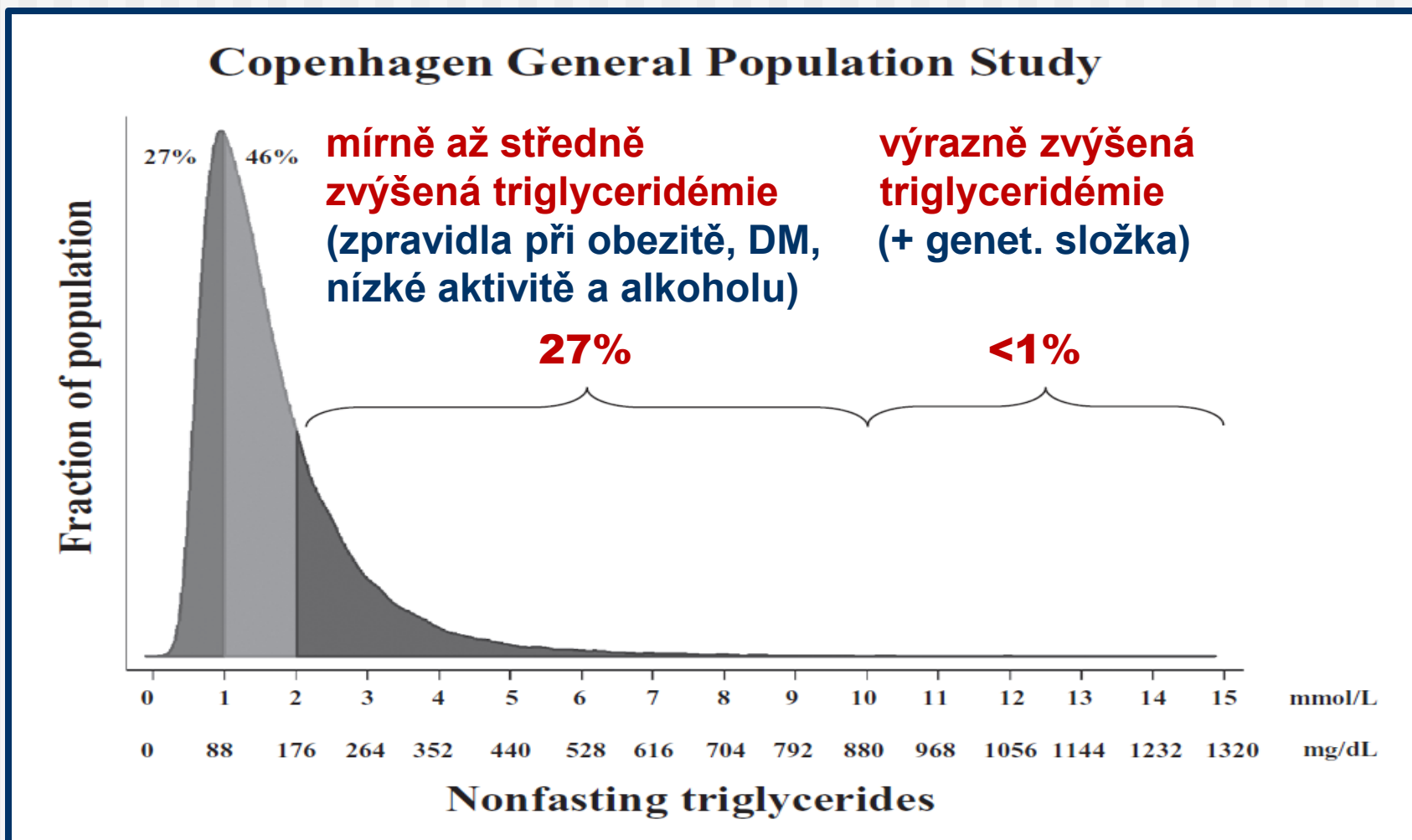
triglyceridy – aktivace proliferace zánětl. pochodů

cholesterol – účast zejm. v aterogenezi a trombogenezi



Jak velké části populace se léčba týká?

V běžné populaci se výskyt hypertriglyceridémie pohybuje mezi 20-30%



Posun v názoru na užití omega 3 NMK v léčbě dyslipidemie po zveřejnění studie REDUCE IT

- **vysoce riziková populace (zejm. sek. prevence) s hypertriglyceridemií (resp. se smíšenou dyslipidemií)**
- **léčba vysokými dávkami EPA (bez ostatních ω -3 NMK)**
- **jako přídatná léčba smíšené dyslipidemie po optimalizaci LDL-C statinem**
- **v ČR zatím léčba nedostupná (není přípravek s EPA, EPE-E)**

Je skutečně efekt EPA vysvětlitelný poklesem hypertriglyceridémie?

- **jedinou indikací omega 3 MK (i icosapent ethyl – VASCEPA) je hypertriglyceridémie**
- **efekt na pokles TG ve st. JELIS a REDUCE IT se pohyboval mezi 4 a 14%**
- **efekt EPA na pokles MACE ve st. REDUCE IT nebyl závislý na normalizaci triglyceridémie**
- **pokles TG o $\approx 30\%$ ve studii ACCORD (fenofibrat) nesnížil výskyt MACE**

VASCEPA- icosapent ethyl capsule
Amarin Pharma Inc. **SPC**

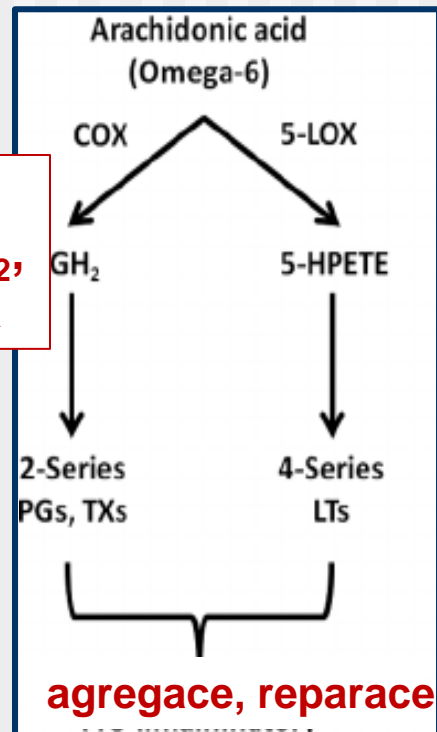
HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
VASCEPA® (icosapent ethyl) Capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

These highlights do not include all the information needed to use VASCEPA® safely and effectively. See full prescribing information for VASCEPA.

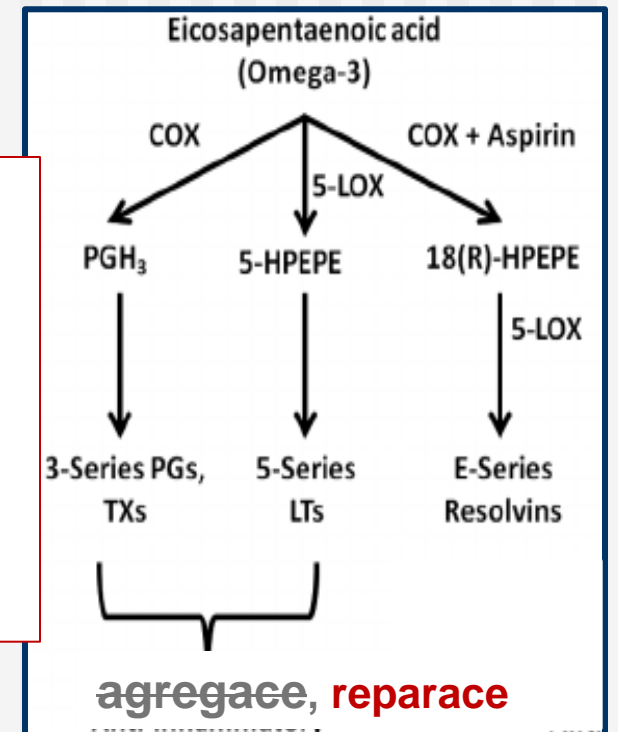
----- INDICATIONS AND USAGE -----
VASCEPA is an ethyl ester of eicosapentaenoic acid (EPA) indicated as an adjunct to diet to reduce triglyceride (TG) levels in adult patients with severe (≥ 500 mg/dL) hypertriglyceridemia (1).

Efekt EPA může být zprostředkován snížením nabídky TXA_2 (kompetice s AA na úrovni COX)

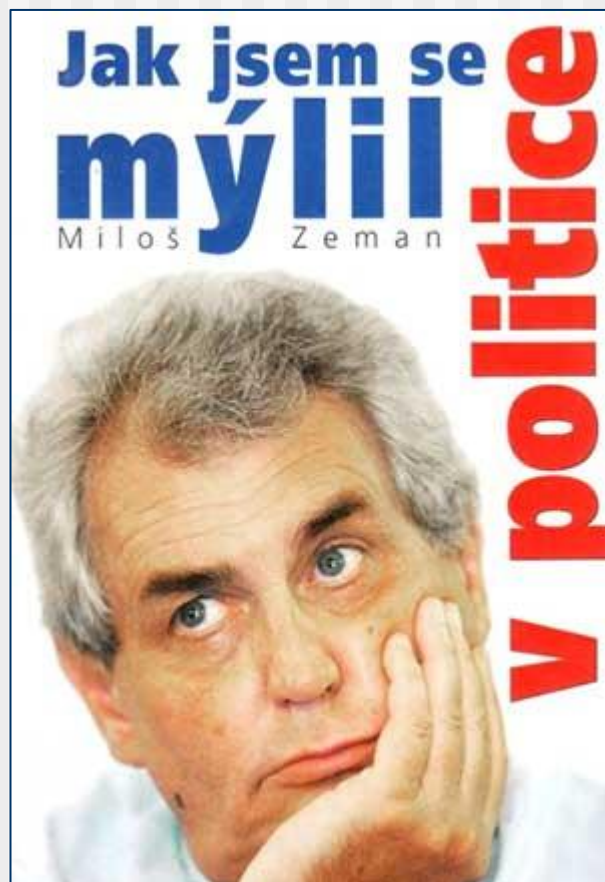
AA je substrátem pro syntézu PGH_2 a TXA_2 , proces katalyzován COX



EPA je substrátem pro syntézu biologicky neúčinných derivátů PGH_3 , pokles nabídky TXA_2 může vysvětlit pokles aterotrombotických příhod i vyšší výskyt krvácení při léčbě omega 3 NMK



Nemýlíme se i my, když léčíme hypertriglyceridémií omega 3 NMK?



Děkuji za pozornost

