https://doi.org/10.36290/vnl.2026.091

Ethyl-ikosapent v redukci reziduálního kardiovaskulárního rizika: od biologických mechanismů ke klinické praxi

Darren Andrew Noronha, Martin Šatný, Michal Vrablík
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Reziduální kardiovaskulární (KV) riziko přetrvává i u nemocných s dobře kontrolovaným LDL-cholesterolem (LDL-C); zvýšené triglyceridy (TG; do 10 mmol/l) jsou v této situaci zejména markerem kumulace aterogenních lipoproteinů bohatých na TG a jejich remnantů. Ethyl-ikosapent, vysoce purifikovaný ethylester kyseliny eikosapentaenové (EPA), ve studii REDUCE-IT snížil u vysoce rizikových pacientů léčených statiny výskyt závažných KV příhod o 25 %. Tento přínos však nelze jednoduše extrapolovat na jiné přípravky s omega-3 mastnými kyselinami, zejména směsi EPA a kyseliny dokosahexaenové. Přehled shrnuje farmakologické vlastnosti, klinické důkazy (a jejich limitace), bezpečnost a současné postavení ethyl-ikosapentu v prevenci aterosklerotických KV příhod.

Klíčová slova: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, ethyl-ikosapent, hypertriglyceridemie, kyselina eikosapentaenová, reziduální kardiovaskulární riziko.

Icosapent ethyl in residual cardiovascular risk reduction: from biological mechanisms to clinical practice

Residual cardiovascular (CV) risk persists even in patients with well-controlled low-density lipoprotein cholesterol; in this setting, elevated triglycerides (TG) mainly identify an atherogenic burden of TG-rich lipoproteins and their remnants. Icosapent ethyl, a highly purified ethyl ester of eicosapentaenoic acid (EPA), reduced major CV events in statin-treated high-risk patients in REDUCE-IT by 25%. This benefit cannot be extrapolated to other omega-3 preparations, particularly mixtures of EPA and docosahexaenoic acids. This review summarizes the pharmacological properties, clinical evidence (and limitations), safety profile and current place of icosapent ethyl in prevention of atherosclerotic CV events.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease, eicosapentaenoic acid, hypertriglyceridemia, icosapent ethyl, residual cardiovascular risk.

Úvod

Navzdory zásadnímu pokroku v možnostech hypolipidemické léčby zůstávají aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) hlavní příčinou morbidity a mortality. S intenzivním snižováním LDL-cholesterolu (LDL-C) statiny a dalšími lipidy modifikujícími léčivy s prokázaným vlivem na prognózu se sice významně snižuje počet KV příhod, avšak celkové KV riziko není takto zdaleka eliminováno. Reziduální KV riziko je heterogenní a zahrnuje vedle přetrvávající expozice aterogenním lipoproteinům také diabetes mellitus (DM), expozici tabákovým produktům, arteriální hypertenzi (AH), obezitu, zánětlivé mechanismy, trombotickou pohotovost a další faktory (1, 2).

U části nemocných upozorňuje na reziduální lipidové riziko zvýšená koncentrace triglyceridů (TG, do 10 mmol/l). Samotné TG však nelze chápat jako jediný léčebný cíl ani jako jednoduché vysvětlení reziduálního KV rizika. Jejich zvýšení často odráží kumulaci na TG bohatých včetně remnantních částic v cirkulaci; tyto pak mohou pronikat do cévní stěny a podílet se na aterogenezi. Klinická otázka proto zní, zda

MUDr. Martin Šatný, Ph.D.
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
martin.satny@vfn.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(7):486-489
Článek přijat redakcí: 8. 9. 2026
Článek přijat po recenzích: 25. 9. 2026

lze u správně vybraných pacientů reziduální lipidové riziko dále snížit vhodně zvolenou hypolipidemickou léčbou (1–3).

Proč právě kyselina eikosapentaenová?

Zájem o omega-3 mastné kyseliny (MK) vycházel z jejich vlivu na TG a z předpokládaných protizánětlivých a antitrombotických účinků. Výsledky klinických studií však nejsou class-efektem všech omega-3 přípravků. Studie JELIS u japonské populace ukázala, že přidání purifikované kyseliny eikosapentaenové (EPA) ke statinu snižuje výskyt závažných koronárních příhod, byť šlo o otevřenou studii s odlišnou populací a nižší dávkou EPA, než byla později použita ve studii REDUCE-IT (4).

Ethyl-ikosapent je vysoce purifikovaný ethylester EPA, který se liší od běžných doplňků stravy s rybím olejem i od léčivých přípravků obsahujících kombinaci EPA a kyseliny dokosahexaenové (DHA). Tato odlišnost je klinicky podstatná: negativní výsledky studií s kombinovanými omega-3 přípravky nelze zaměňovat s důkazy pro vysokodávkovaný ethyl-ikosapent, stejně jako nelze pozitivní výsledky ethyl-ikosapentu extrapolovat na jiné omega-3 preparáty (2, 3).

Farmakologické vlastnosti

Po perorálním podání je ethyl-ikosapent během absorpce deesterifikován na EPA. Ta ovlivňuje metabolismus lipoproteinů bohatých na TG zejména snížením jaterní syntézy a sekrece VLDL-částic a zvýšením clearance na TG bohatých včetně remnantních částic. Ve studiích MARINE a ANCHOR vedla dávka 4 g/den k významnému snížení TG a dalších parametrů aterogenního lipidového profilu bez nežádoucího zvýšení LDL-C (5, 6).

Kardiovaskulární přínos pozorovaný ve studii REDUCE-IT je však větší, než by odpovídalo samotné změně TG. EPA se inkorporuje do fosfolipidových membrán a experimentální i klinická data podporují více potenciálně komplementárních mechanismů: omezení lipidové oxidace a zánětlivé signalizace; příznivé ovlivnění endoteliální funkce, membránové struktury a vlastností aterosklerotického plátu či mírný protidestičkový účinek. Relativní význam jednotlivých mechanismů pro klinický efekt zůstává nejistý; vhodnější je proto hovořit o multifaktoriálním působení než o jediném vysvětlujícím mechanismu účinku (3).

Maximální plazmatické koncentrace ethyl-ikosapentu je dosaženo přibližně za 5 hodin, následně cirkuluje převážně vázaný ve fosfolipidech, TG a esterech cholesterolu. Metabolizován je zejména jaterní beta-oxidací, metabolismus přes cytochrom P450 je minoritní a jeho renální exkrece není významná. Plazmatický eliminační poločas činí přibližně 89 hodin (7).

Data podporující užití EPA v klinické praxi

Tabulka 1 porovnává klíčové studie včetně vstupní hladiny TG a použitého komparátoru. Studie MARINE a ANCHOR byly primárně lipidové studie a prokázaly účinné snížení TG při dávce 4 g/den. Pro klinickou praxi je však rozhodující zejména studie REDUCE-IT, protože hodnotila KV příhody, nikoli pouze laboratorní ukazatele (5, 6, 8).

REDUCE-IT: kardiovaskulární výsledky

Do studie REDUCE-IT bylo randomizováno 8 179 pacientů léčených statiny s TG 1,52–5,63 mmol/l a LDL-C přibližně 1,06–2,59 mmol/l. Přibližně 71 % mělo již manifestní ASKVO, zbytek DM s dalšími rizikovými faktory aterogeneze. Ethyl-ikosapent v dávce 2 g dvakrát denně byl porovnán s minerálním olejem jako placebem; medián sledování činil 4,9 roku (8).

Primární kombinovaný cílový ukazatel – KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, koronární revaskularizace nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris – se vyskytl u 17,2 % pacientů léčených ethyl-ikosapentem a u 22,0 % pacientů s placebem (poměr rizik [HR – hazard ratio] 0,75; 95% interval spolehlivosti 0,68–0,83; $p < 0,001$; viz graf 1). Absolutní rozdíl 4,8procentního bodu odpovídá orientačnímu počtu 21 léčených pacientů k zabránění jedné primární příhodě během přibližně 5 let. Významné snížení bylo zaznamenáno také pro klíčový sekundární ukazatel tvořený KV úmrtím, infarktem myokardu nebo cévní mozkovou příhodou (8).

Velikost přínosu nekorelovala jednoduše s poklesem TG, což podporuje širší biologické působení ethyl-ikosapentu (2, 3, 8).

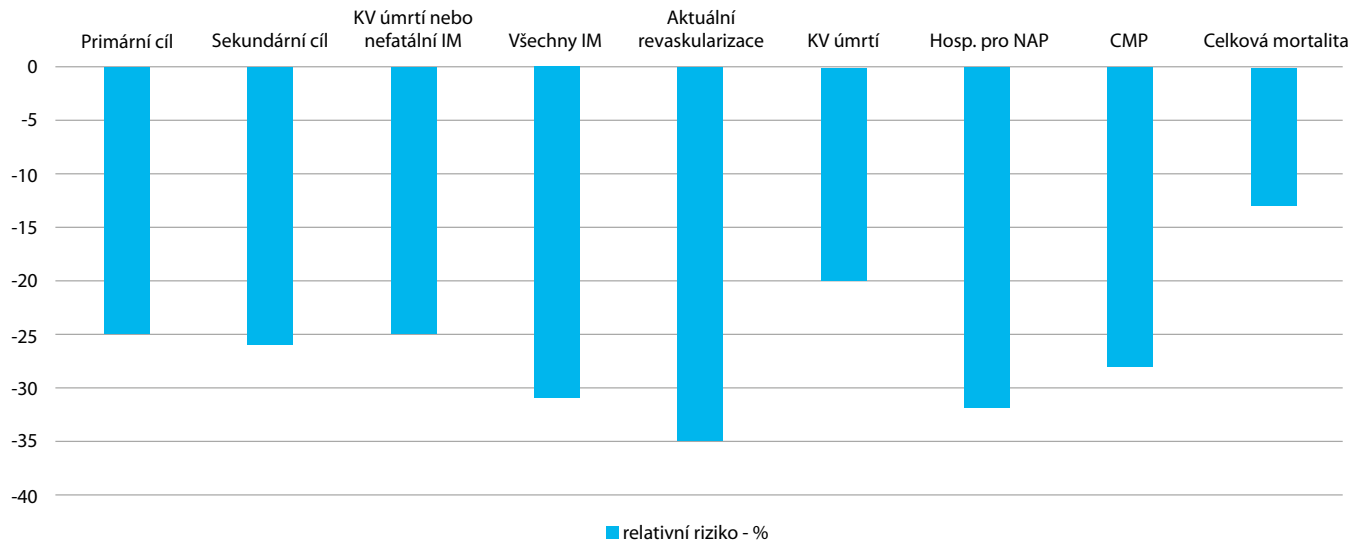
Na tomto místě je však nutné zmínit také limitace studie REDUCE-IT. V kontrolní větvi se během sledování zvýšily jak hladiny LDL-C, tak i vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP), což vyvolalo otázku, zda mohl komparátor část rozdílu ve výskytu KV příhod zvýraznit. Biomarkerová

Tab. 1. *Přehled klíčových studií, upraveno dle (4–6, 9, 13, 14)*

Studie	Populace a vstupní TG	Intervence a komparátor	Hlavní výsledek
JELIS, 2007	Hypercholesterolemie v Japonsku, n = 18 645; průměr TG přibližně 1,7 mmol/l (TG nebyly vstupním kritériem).	Purifikovaná EPA 1,8 g/den + statin vs. statin samotný; bez placeba; otevřená studie, zaslepené hodnocení příhod.	Závažné koronární příhody méně časté o 19 % (HR 0,81).
MARINE, 2011	Těžká hypertriglyceridemie, n = 229; TG 5,65–22,6 mmol/l.	Ethyl-ikosapent 4 g/den vs. minerální olej; 12 týdnů.	Pokles TG o 33,1 % proti komparátoru; lipidový ukazatel, nikoli KV příhody.
ANCHOR, 2012	Statinová léčba, n = 702; TG ≥ 2,26 a < 5,65 mmol/l.	Ethyl-ikosapent 4 g/den vs. minerální olej; 12 týdnů.	Pokles TG o 21,5 % proti komparátoru; snížení non-HDL-C, apoB a hs-CRP; lipidová studie.
REDUCE-IT, 2019	Statinová léčba; ASKVO nebo DM a další rizikový faktor; n = 8 179; TG 1,52–5,63 mmol/l.	Ethyl-ikosapent 4 g/den vs. minerální olej; medián 4,9 roku.	Primární KV ukazatel 17,2 % vs. 22,0 %; HR 0,75 (95% CI 0,68–0,83).
STRENGTH, 2020	Vysoké KV riziko, statin a nízké HDL-C; n = 13 078; TG ≥ 2,03 a < 5,65 mmol/l.	Omega-3 karboxylové kyseliny EPA/DHA 4 g/den vs. kukuřičný olej.	Bez snížení primárního KV ukazatele; HR 0,99 (95% CI 0,90–1,09).
EVAPORATE, 2020	Koronární ateroskleróza a statin; n = 80; TG 1,52–5,63 mmol/l.	Ethyl-ikosapent 4 g/den vs. minerální olej; 18 měsíců.	Plát s nízkou denzitou –17 % vs. +109 %; zobrazovací ukazatel, nikoli klinické příhody.

TG – triglyceridy; EPA – kyselina eikosapentaenová; DHA – kyselina dokosahexaenová; ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární; CI – interval spolehlivosti.

Graf 1. *Výsledky studie REDUCE-IT, upraveno dle (11)*



KV – kardiovaskulární; IM – infarkt myokardu; NAP – nestabilní angina pectoris; CMP – cévní mozková příhoda

podstudie potvrdila vzestup více ukazatelů v kontrolní větvi, ale nelze určit, zda jej právě minerální olej způsobil ani jak velký podíl klinického rozdílu by mu případně připadal (9). Kohortový model napodobující kritéria studií odhadl, že změny TG, LDL-C a hsCRP v kontrolní větvi by mohly odpovídat části rozdílu v příhodách; jakkoli příčinný vliv minerálního oleje tím však neprokázal (10). Analýzy podle změn LDL-C a hsCRP a další hodnocení nenaznačují, že by tyto změny samy vysvětlily celý pozorovaný účinek; zbytkovou nejistotu však neodstraňují (11). Odborná doporučení pro management DLP z roku 2025 i po zohlednění kontroverze ethyl-ikosapent u vybraných nemocných nadále uvádějí (12).

Kontext ostatních omega-3 studií

Studie STRENGTH randomizovala 13 078 vysoce rizikových pacientů léčených statiny k 4 g/den kombinace ethyl-ikosapentu a DHA ve formě omega-3 MK, resp. ke kukuřičnému oleji. Primární KV ukazatel se mezi skupinami nelišil (HR 0,99; 95% CI 0,90–1,09) a studie byla předčasně ukončena pro nízkou pravděpodobnost prospěchu (13). Rozdíl oproti REDUCE-IT může souviset s odlišným přípravkem, dosaženými koncentracemi EPA, přítomností DHA, rozdíly v populaci i v použitém komparátoru. Praktickým závěrem je, že důkaz o redukci KV rizika se vztahuje na vysokodávkovaný ethyl-ikosapent, nikoli obecně na omega-3 MK (12, 13).

Zobrazovací data: EVAPORATE

Mechanistickou podporu užití ethyl-ikosapentu v klinické praxi přinesla také menší randomizovaná studie EVAPORATE, která sledovala pomocí CT koronarografie populaci 80 pacientů léčených statiny (s TG 1,52–5,63 mmol/l), u nichž podávání ethyl-ikosapentu vedlo po 18 měsících k regresi objemu plátu s nízkou denzitou o 17 %, zatímco v placebové skupině došlo k jeho nárůstu o 109 % ($p = 0,006$). Příznivě se změnil také celkový a nekalcifikovaný objem plátu. Vzhledem k malé velikosti studie a zobrazovacímu charakteru výsledků nelze EVAPORATE chápat jako samostatný důkaz klinické účinnosti; výsledky však podporují biologickou plausibilitu nálezů ze studie REDUCE-IT (14).

Bezpečnost, dávkování a interakce

V evropské registraci je doporučena dávka dvě tobolky po 998 mg dvakrát denně, tedy přibližně 4 g/den, s jídlem nebo po jídle. Tobolky se polykají celé. Rutinní snížení dávky není doporučeno při poruše funkce ledvin ani jater; při jaterním postižení je vhodné sledovat aminotransferázy podle klinické situace. Studie interakcí neprokázaly klinicky významné farmakokinetické interakce s atorvastatinem, warfarinem, omeprazolem ani rosiglitazonem (7).

Nejdůležitějšími bezpečnostními signály jsou krvácení a fibrilace/flutter síní. V dlouhodobé studii se krvácení vyskytlo u 11,8 % pacientů na ethyl-ikosapentu oproti 9,9 % na placebu. Fibrilace/flutter síní byly zaznamenány u 5,8 % oproti 4,5 % a hospitalizace pro tyto arytmie přibližně u 3 % oproti 2 %. Zvýšenou pozornost proto vyžadují pacienti s fibrilací síní v anamnéze a nemocní současně užívající protidestičkovou či antikoagulační léčbu. Kontraindikací podání ethyl-ikosapentu je hypersenzitivita na léčivou látku, sóju nebo další složky přípravku; opatrnost je doporučena také u známé alergie na ryby nebo korýše (7).

Postavení v doporučeních a praktický výběr pacienta

Aktualizace doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) pro léčbu dyslipidemií z roku 2025 výslovně rozlišuje vysokodávkovaný ethyl-ikosapent od ostatních omega-3 přípravků. U pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem, kteří mají při léčbě statinem nalačno TG 1,52–5,63 mmol/l, má být zváženo přidání ethyl-ikosapentu v dávce 2 × 2 g/den ke snížení rizika KV příhod (třída doporučení IIa, úroveň důkazů B) (12).

Evropská registrace je formulována podobně, nikoli však totožně: přípravek je určen ke snížení KV rizika jako přídatná léčba ke statinu u dospělých s TG nejméně 1,7 mmol/l a buď s manifestním KV onemocněním, nebo s DM a alespoň jedním dalším KV rizikovým faktorem (7).

Pro internistu lze praktický postup shrnout do několika kroků. Nejprve je třeba optimalizovat režimová opatření, vyloučit nebo léčit

sekundární příčiny hypertriglyceridemie a dosáhnout co nejlepší kontroly LDL-C léčbou s prokázaným prognostickým přínosem. Teprve poté má smysl posoudit přetrvávající koncentraci TG a celkové KV riziko. Užití ethyl-ikosapentu je nejlépe podloženo u pacientů podobných populaci REDUCE-IT: s manifestním ASKVO nebo s DM a dalšími rizikovými faktory, léčených statinem a s přetrvávající středně zvýšenou koncentrací TG (do 5,63 mmol/l). Ethyl-ikosapent nemá nahrazovat statin, ezetimib či jinou indikovanou léčbu zaměřenou na LDL-C a nemá být zaměňován s běžnými doplňky stravy s rybím olejem (7, 8, 12).

V dohledné době se předpokládá zavedení léčivého přípravku s obsahem ethyl-ikosapentu v dávce 2 g na český trh, t. č. však nejsou další podrobnosti k dispozici.

Závěr

Ethyl-ikosapent představuje specifickou, na důkazech založenou možnost dalšího snížení (zejména reziduálního) KV rizika u vybraných pacientů léčených statiny s přetrvávající hypertriglyceridemií. Jeho význam nespočívá pouze v poklesu TG; hlavní klinickou hodnotou je redukce KV příhod prokázaná ve studii REDUCE-IT. Současně je nutné zachovat kritickou interpretaci dat a respektovat rozdíly mezi jednotlivými omega-3 MK. Aktuální guidelines pro management DLP z roku 2025 jeho použití doporučují u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem a středně zvýšenými TG navzdory statinové léčbě. V běžné interní praxi je klíčový správný výběr pacienta a zařazení ethyl-ikosapentu až do komplexně optimalizované prevence ASKVO.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: **Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Gaba P, Bhatt DL, Mason RP, et al. Benefits of icosapent ethyl for enhancing residual cardiovascular risk reduction: a review of key findings from REDUCE-IT. J Clin Lipidol. 2022;16(4):389-402.
2. Huston J, Schaffner H, Cox A, et al. A critical review of icosapent ethyl in cardiovascular risk reduction. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(4):393-406.
3. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(5):1135-1147.
4. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007;369(9567):1090-1098.
5. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJP, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, plAcebo-controlled, Randomized, double-blINd, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). Am J Cardiol. 2011;108(5):682-690.
6. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJP, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). Am J Cardiol. 2012;110(7):984-992.
7. European Medicines Agency. Vazkepa: EPAR – Product information. Updated 13 March 2026. [cit. 2026-08-26]. [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vazkepa>.
8. 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.
9. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1β, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. Circulation. 2022;146(5):372-379.
10. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. Eur Heart J. 2021;42(47):4807-4817.
11. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. Eur Heart J Suppl. 2020;22(SupplJ):J34-J48.
12. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;46(42):4359-4378.
13. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. JAMA. 2020;324(22):2268-2280.
14. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020;41(40):3925-3932.

Připravujeme do
Vnitřního lékařství

2026
8

- Aktuální poznatky a současná legislativa ohledně kratomu a KVO
- Sjögrenova nemoc
- Komunitní pneumonie – jak na ně?
- Chronoterapie – léčba podle biologických hodin
- Praktické lékové přehledy pro internisty

... a mnoho dalšího

VYJDE
V PROSINCI