

NOVÁ LÉKOVÁ FORMA FENOFIBRÁTU LIPANTHYL SUPRA

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Fibráty patří mezi léky volby ve farmakoterapii hyperlipoproteinémií. Základní zástupce fibrátů, fenofibrát, byl poprvé registrován v roce 1975. Z důvodu nízké biologické dostupnosti (30 %) byla v 80. letech vyvinuta mikronizovaná léková forma. Díky redukci velikosti částic došlo ke zvýšení biologické dostupnosti asi o 30 %. Nyní se objevila další inovace lékové formy (Lipanthyl Supra) a biologická dostupnost vzrostla o dalších 25 %, čímž poklesla interindividuální variabilita v plazmatických koncentracích léčiva a snížil se vliv obsahu stravy na vstřebávání fenofibrátu. Dnes již také známe přesný mechanismus účinku fibrátů, kterým je ovlivnění receptorů PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptors) v jádrech buněk. Fibráty prokázaly komplexní účinnost ve snižování hladin lipidů, v poslední době však roste jejich význam ve zvyšování hodnoty HDL-cholesterolu, jehož nízké hladiny jsou vedle hodnoty LDL-cholesterolu a triacylglycerolů nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob.

Ischemická choroba srdeční je v rozvinutých zemích nejčastější příčinou úmrtí. Bylo prokázáno, že zvýšené hladiny lipidů silně koreluje s morbiditou a mortalitou na kardiovaskulární onemocnění. Podle studie EUROASPIRE II, ve které byli sledováni pacienti s akutní koronární příhodou (15 evropských zemí včetně ČR), má 79,4 % pacientů v České republice s touto diagnózou při příjmu do nemocnice hyperlipoproteinémií a při propuštění z nemocnice je tato diagnóza doplněna na celých 95 % pacientů (6).

Celosvětově je akceptován princip cílových hodnot lipidů (viz. tabulka 1), které je třeba v primární a sekundární prevenci dosahovat. Přestože existuje mnoho důkazů prospěšnosti léčby hyperlipoproteinémií z hlediska snižování kardiovaskulární mortality a morbidity, je stále léčba těchto stavů nedostatečná. Zatímco počet léčených pacientů v sekundární prevenci ICHS stoupá (v roce 1995 bylo v ČR pouze 12 % pacientů po infarktu myokardu léčeno hypolipidemiky, v roce 1999 již téměř 50 %), dosahování cílových hodnot je neuspokojivé. Data popisující dosahování cílových hodnot pro Českou republiku nejsou k dispozici. Částečně lze odvozovat z nedávno publikovaných výsledků studie EUROASPIRE II, kde byla v ČR průměrná hladina celkového cholesterolu u pacientů s dokumentovanou ICHS 5,6 mmol/l a tato hodnota se prakticky nelišila od hodnoty cholesterolu v náhodně vybraném populačním vzorku.

Epidemiologické studie také ukazují, že cca 40 % pacientů v sekundární prevenci má hodnoty HDL-cholesterolu nižší než 1 mmol/l (přestože LDL-C je v normě) a jsou tedy kandidáty terapie zvyšující HDL cholesterol (7). Pacienti s již přítomným kardiovaskulárním onemoc-

něním mají nízké hodnoty HDL-cholesterolu ve stejném procentu jako vysoké hodnoty LDL-cholesterolu. Hodnoty HDL-cholesterolu byly dříve považovány za tzv. sekundární kardiovaskulární rizikový faktor, podle současných poznatků je ale jeho prediktivní hodnota srovnatelná s LDL-cholesterolem. Například v Physician's Health Study byly hodnoty HDL a celkový cholesterol jedinými prediktivními hodnotami při multivariantní analýze rizikových faktorů (10).

Dnes již není také pochyb o tom, že nízká hodnota HDL-cholesterolu je spojena se zvýšenou incidencí kardiovaskulárních chorob. Framinghamská studie (57 % pacientů s ICHS měla hodnoty HDL-C nižší než 0,88 mmol/l) a jiné prospektivní epidemiologické studie tento vztah potvrdily a ukázaly, že toto riziko je nezávislé na hodnotě LDL-cholesterolu (1). Nízká hodnota HDL se často sdružuje s dalšími rizikovými faktory – zvýšenou hladinou triacylglycerolů, významnou frakcí malých denzních LDL částic, obezitou a inzulinovou rezistencí. Metaanalýza čtyř velkých prospektivních studií ukázala, že zvýšení hodnoty HDL-cholesterolu o 0,026 mmol/l snižuje incidenci koronárních příhod o 2 % u mužů a 3 % u žen (2). V nedávné klinické studii byl také prokázán protektivní vliv HDL cholesterolu proti vzniku ischemické cévní mozkové příhody (8).

Molekulární mechanismus účinku fibrátů

Již dříve bylo známo, že fibráty ovlivňují lipidový metabolismus na mnoha úrovních (např. stimulace aktivity lipoproteinové lipázy, inhibice aktivity jaterní acetylkoenzym A reduktázy, ovlivnění exprese apolipoproteinů), ale molekulární mechanismus těchto změn nebyl znám (3). Receptory PPAR byly objeveny v roce 1990. Jedná se o jaderné receptory, které existují ve třech isoformách – α , β (8) nebo γ . Ve formě dimerů se vážou na signální sekvenci DNA a regulují expresi příslušných genů.

Molekulárním mechanismem účinku fibrátů je aktivace receptorového komplexu PPAR- α . Dochází ke snížení (ApoCIII) či zvýšení (Apo AI, AII) exprese genů pro apolipoproteiny, ke zvýšení oxidace mastných kyselin v mito-

Tabulka 1. Doporučení Českých odborných společností – v závorce hodnoty NCEP (National Cholesterol Education Program)

	nízké riziko	vysoké riziko	sekundární prevence
celkový cholesterol	5–6	5	5
LDL-cholesterol	4,5 (4,1)	3,5 (3,4)	3 (2,6)
triglyceridy	2,3	2,3	2,3 (1,7)
HDL-cholesterol	1	1	1 (1 muži, 1,3 ženy)

chondriích jaterních a svalových buněk a ke zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy. Molekulárním mechanismem zvyšování plazmatických hladin HDL-cholesterolu je především zvýšení transkripce genu pro apoprotein AI a AII v hepatocytech aktivací PPAR- α (11). Součástí aterosklerotického procesu je zánětlivá aktivace hladkých svalových buněk ve stěně cév a také tento proces se zdá být inhibován aktivací PPAR- α fibráty (9).

Farmakokinetické vlastnosti

Fenofibrát je neutrální, výrazně lipofilní molekula, která je ve vodě spíše špatně rozpustná. K urychlení procesu rozpouštění a resorpce z gastrointestinálního traktu byla připravena mikronizovaná léková forma. Jejím principem je zmenšení velikosti částic a tím zvětšení povrchové plochy vystavené rozpouštědlu. Výsledkem je výrazný vzestup biologické dostupnosti. V nové, tzv. „suprabioavailable“ lékové formě (Lipanthyl Supra), je proces mikronizace doplněn navázáním částic s fenofibrátem na hydrofilní jádro, čímž je aktivní plocha ještě zvětšena a rychlost rozpouštění zvýšena. Během 10 minut je rozpuštěno 80 % nové lékové formy ve srovnání s 48 % staršího mikronizovaného a 10,5 % nemikronizovaného fenofibrátu. Zvýšená biologická dostupnost (o 25 %) umožňuje k dosažení stejné plazmatické hladiny použití nižší dávky (160 mg v tabletě místo 200 mg v kapsli). Odvozenou výhodou od zlepšené biologické dostupnosti je snížení interindividuální variability v hodnotě maximální plazmatické koncentrace ($c_{\max}$) o 60 %, a kolísání plazmatických koncentrací fenofibrátu se snížilo o 24 %. Také vstřebávání fenofibrátu v souvislosti s potravou vykazuje při použití nové lékové formy trojnásobně nižší variabilitu (4).

Klinické zkušenosti

Klinické studie potvrdily, že fibráty komplexně ovlivňují parametry lipidového spektra. Fenofibrát v klinických studiích snižoval celkový cholesterol o 9–25 %, LDL-cholesterol o 6–35 %, hladiny triacylglycerolů o 24–55 %, a zvyšoval hodnoty HDL-cholesterolu o 8–38 %. Ve srovnání se statiny je fenofibrát účinnější nejen ve snižování triacylglycerolů, lipoproteinu (a), fibrinogenu, ale je také účinnější ve zvyšování HDL-cholesterolu. Na druhou stranu statiny výrazněji snižují hodnoty celkového a LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B (3).

Fenofibrát opakovaně prokázal účinnost ve zvyšování hladin HDL-cholesterolu. Spolehlivě zvyšuje tyto hodnoty o 15 až 20 %. Jsou-li tyto počáteční hodnoty nižší než 0,92 mmol/l, dosahuje toto zvýšení až 40–50 % (5). Ve srovnávací studii s gemfibrozilem byl fenofibrát účinnější ve zvyšování HDL-cholesterolu a rovněž výrazněji zvýšil hodnoty apolipoproteinu AI (o 9 vs. 1,5 %). U pacientů s nízkými výchozími hodnotami v německé studii (7 098 pacientů, 12-ti týdenní terapie) došlo ke vzestupu HDL-cholesterolu v průměru o 22,7 %, přitom ve skupině s počátečními hodnotami nižšími než 0,90 mmol/l byl vzestup o 44,3 %. Tyto výsledky potvrzují závěry belgické studie, ve které byl prů-

měrný vzestup o 15,2 % a ve skupině s HDL-C <0,90 mmol/l o 38 % (5).

Nedávno byly publikovány výsledky studie DAIS. Hlavním cílem studie bylo potvrzení hypotézy, zda terapie mikronizovaným fenofibrátem (200 mg denně po dobu 3 let) povede k příznivému ovlivnění ICHS u diabetiků 2. typu, přičemž změny ve smyslu progresu či regrese ICHS byly monitorovány pomocí koronarografie. Vyšetřeno bylo celkem 731 pacientů, z nich bylo 418 zařazeno do studie a rozděleno do skupiny užívající mikronizovaný fenofibrát (207) a placebo (211). Jednalo se o diabetiky 2. typu ve věku 45–65 let, z toho 27 % žen, s alespoň středně dobře kompenzovaným diabetem a s alespoň jednou angiograficky potvrzenou stenózou koronárních artérií. Ve sledovaném souboru byly mírně zvýšené plazmatické hladiny triacylglycerolů (2,42 mmol/l), celkový cholesterol byl 5,57 mmol/l, LDL-cholesterol byl 3,43 mmol/l a HDL-cholesterol byl 1,01 mmol/l. Podávání mikronizovaného fenofibrátu vedlo kromě statisticky významné ($p < 0,001$) úpravy plazmatických hladin lipidů (TC -10 %, LDL-C -6 % TG -29 % a HDL-C +6 %) ke zpomalení progresu postižení koronárních tepen (u obou pohlaví bez ohledu na případné provedení intervence na koronárních tepnách v období před zahájením studie) o 40 % ($p < 0,029$). Došlo též ke snížení koronárních příhod o 23 %, které vzhledem k počtu probandů a délce trvání studie nedosáhlo statistické významnosti.

Ve farmakoekonomické studii typu cost-minimization (CMA) byla porovnána nákladová efektivita fenofibrátu a simvastatinu v terapii smíšené hyperlipoproteinémie. Fenofibrát se ukázal pro terapii jako ekonomicky výhodnější léčivo než statin, když 12týdenní terapie stála 316 USD oproti 476 USD u simvastatinu (5).

Dávkování

Doporučená dávka nové lékové formy je jedna tableta obsahující 160 mg fenofibrátu užívaná jednou denně. Mělo by se pokračovat v dietetických opatřeních zahájených před léčbou.

U pacientů s ledvinovým poškozením je nutné snížení dávky v závislosti na clearance kreatininu. Doporučuje se použití lékových forem obsahujících nižší dávku účinné látky.

Závěr

Fibráty, a především jejich významný zástupce fenofibrát, jsou již dnes zavedenými hypolipidemiky a po studii VA-HIT s gemfibrozilem máme k dispozici důkazy o jejich příznivém ovlivnění prognózy pacientů s hyperlipoproteinémií. Vedle snižování hladiny TC, LDL-C a TG se na jejich účinku významně podílí právě vzestup koncentrace HDL-cholesterolu, nezávislého rizikového faktoru.

Nová léková forma fenofibrátu přináší zlepšení farmakokinetického profilu a lepší predikci účinku. To vše by se mělo promítnout do zlepšené terapie pacientů s hyperlipoproteinémií a snížení jejich kardiovaskulárního rizika.

Literatura

1. Castelli, W. P., Garrison, R. J., Wilson, P. W., Abbott, R. D., Kalousdian, S., and Kannel, W. B. (1986): Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 256: 2835–2838.
2. Gordon, D. J., Probstfield, J. L., Garrison, R. J., Neaton, J. D., Castelli, W. P., Knoke, J. D., Jacobs, D. R., Jr., Bangdiwala, S., and Tyroler, H. A. (1989): High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79: 8–15.
3. Guay, D. R. (1999): Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann Pharmacother* 33: 1083–1103.
4. Guichard, J. P., Blouquin, P., and Qing, Y. (2000): A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin* 16: 134–138.
5. Kirchgassler, K. U., Schiffner-Rohe, J., and Stahlheber, U. (1997): Cost effectiveness of micronised fenofibrate and simvastatin in the short-term treatment of type IIa and type IIb hyperlipidaemia. *Pharmacoeconomics* 12: 237–246.
6. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
7. Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D., Iranmanesh, A., Wilt, T. J., Mann, D., Mayo-Smith, M., Faas, F. H., Elam, M. B., Rutan, G. H., (1995): Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 75: 1196–1201.
8. Sacco, R. L. and Boden-Albala, B. (2001): High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke. *JAMA* 286: 1573–1574.
9. Staels, B., Koenig, W., Habib, A., Merval, R., Lebret, M., Torra, I. P., Delerive, P., Fadel, A., Chinetti, G., Fruchart, J. C., Najib, J., Maclouf, J., and Tedgui, A. (1998): Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARGgamma activators. *Nature* 393: 790–793.
10. Stampfer, M. J., Sacks, F. M., Salvini, S., Willett, W. C., and Hennekens, C. H. (1991): A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 325: 373–381.
11. Vu-Dac, N., Schoonjans, K., Kosykh, V., Dallongeville, J., Fruchart, J. C., Staels, B., and Auwerx, J. (1995): Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 96: 741–750.

MANUÁL INFEKČNÍCH NEMOCÍ (CMYK)