

Fenofibrát a jeho lékové formy

MUDr. Jaromíra Gajdová¹, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.²

¹2. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav farmakologie LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

Fenofibrát patří do 3. generace fibrátů a je jedním z léků volby ve farmakoterapii dyslipidemií. V řadě studií byl prokázán pozitivní vliv terapie fibráty na prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Podávání fenofibrátu je indikováno u pacientů se smíšenou dyslipidemií s nízkým HDL-cholesterolem a vysokými triglyceridy. Mechanismus jeho účinku je zprostředkován přes aktivaci lipoproteinové lipázy cestou exprese PPAR alfa receptorů. Hlavním problémem farmakokinetiky fenofibrátu je špatná rozpustnost a tím způsobená nerovnoměrná biologická dostupnost. Proto stále probíhá vývoj nových lékových forem, které zvětšují povrch přípravku a tím zvyšují rozpustnost i biologickou dostupnost fenofibrátu. Umožňují tak užívání fenofibrátu bez závislosti na jídle a zlepšují spolupráci pacienta i efekt terapie.

Klíčová slova: dyslipidemie, fenofibrát, IDD-P, mikronizovaná forma, nanočástice, kyselina fenofibrová.

Fenofibrate and its pharmaceutical formulations

Fenofibrate belongs to the 3rd generation of fibrates and are one of the drugs of choice in pharmacotherapy of dyslipidemia. A number of studies demonstrated a positive effect of fibrate therapy in the prevention of cardiovascular disease. Fenofibrate is used in patients with mixed dyslipidemia with low HDL-cholesterol and high triglycerides. The mechanism of their effect is delivered by activation of lipoprotein lipase through expression of PPAR alpha receptors. The main problem with using fenofibrate is low solubility, which causes uneven absorption. Therefore, new pharmaceutical formulations have been developed, which increase the surface of the product and thus increase the solubility and bioavailability of fenofibrate. These formulations allow the use of fenofibrate without regard to meals and thus improve patient compliance and the effect of therapy.

Key words: dyslipidemia, fenofibrate, IDD-P, micronized form, nanoparticles, fenofibric acid.

Interní Med. 2013; 15(1): 5–10

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) patří mezi nejčastější příčiny úmrtí v České republice. Dyslipidemie patří mezi primární příčiny rozvoje aterosklerózy a KVO, efektivní zásah k její úpravě je jedním z cílů prevence KVO. Dle současných doporučení jsou jako léky první volby k ovlivnění lipidového spektra a prevenci KVO doporučovány statiny, inhibitory hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázy (HMG-CoA) (1, 2).

I přes významný efekt statinů však nadále zůstává skupina pacientů, u které přetrvává zvýšené riziko vzniku KVO i přes dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (tzv. reziduální riziko). Je charakteristické zvýšenou hladinou triacylglycerolů (TAG) a sníženou hladinou HDL-cholesterolu. Další možné příčiny reziduálního rizika jsou diabetes mellitus 2. typu, kouření a arteriální hypertenze. Diabetici 2. typu s abdominální obezitou a metabolickým syndromem se vyznačují tzv. diabetickou dyslipidemií, ve které se kromě zvýšení TAG a snížení HDL-cholesterolu vyskytují malé denzní částice LDL-cholesterolu s velmi vysokým aterogenním potenciálem. Nízká hodnota HDL-cholesterolu je nezávislý rizikový faktor KVO (3).

K ovlivnění reziduálního rizika je indikována terapie fibráty, která pozitivně působí zejména

na hladinu HDL-cholesterolu, TAG a v menší míře i LDL-cholesterolu. Tím také snižuje riziko KVO. Další možností v terapii smíšené dyslipidemie, spojené s metabolickým syndromem, je niacin.

Fibráty hrají významnou roli v terapii dyslipidemií již více než 20 let. Fenofibrát, představitel třetí generace fibrátů, je jedním z nejvíce předepisovaných hypolipidemik na světě (4). Mezi novinky v terapii dyslipidemií patří terapie přímo aktivním metabolitem fenofibrátu, kyselinou fenofibrovou, která však není v České republice registrovaná.

Farmakodynamika

Fenofibráty ovlivňují lipidový metabolismus na více úrovních. Hlavní mechanismus účinku fenofibrátu spočívá v aktivaci lipoproteinové lipázy prostřednictvím aktivace receptoru aktivovaného peroxisomovým proliferátorem typu alfa (PPAR α) (4, 20). PPAR α je exprimován ve tkáních, ve kterých probíhá katabolismus volných mastných kyselin (játra, příčně pruhované svaly, srdce a ledviny), ale také v cévním endotelu, hladké svalovině cév a makrofázích. Jeho aktivací dochází k ovlivnění exprese genů pro apolipoproteiny ve smyslu snížení ApoCIII a zvýšení ApoAI, AII. Také zvyšuje oxidaci mastných kyselin v mitochondriích a aktivitu lipoproteinové lipázy (5, 9).

Fenofibrát snižuje plazmatické hladiny TAG v průměru okolo 30 %. Fenofibráty zvyšují katabolismus volných mastných kyselin (FFA) v játrech a to vede ke snížení produkce VLDL (lipoproteiny o velmi nízké hustotě). Aktivací jaterní lipoproteinové lipázy způsobují hydrolyzu TAG (5).

Fenofibrát zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu o 5–50 % tím, že snižuje koncentraci VLDL-cholesterolu, což vede ke snížení přenosu cholesterolu z HDL do VLDL částic. Velikost zvýšení HDL-cholesterolu je závislá na složení a koncentraci lipidových hladin v plazmě. HDL-cholesterol je dále zvyšován podporou syntézy a produkce jeho hlavních apolipoproteinů Apo AI a Apo AII (5, 9).

O něco menší efekt mají fenofibráty na hladinu LDL-cholesterolu. Inhibují HMG-CoA reduktázu a zvyšují vylučování cholesterolu do žluče. Při terapii fibráty dochází ke snížení apolipoproteinu B v důsledku snížení hladiny TAG (5).

Terapie fenofibráty neovlivňuje jen kvantitu, ale i kvalitu lipoproteinových částic. Vede ke snížení množství malých denzních aterogenních LDL molekul a tvorbě větších LDL částic, které lépe adhezuji k LDL receptorům a snižují riziko KVO. Způsobuje také zmenšení velikosti HDL-cholesterolu. Fenofibráty mají antioxidační, antiaterogenní a antiapoptotický efekt.

Kromě efektu na lipidové spektrum mají fibráty také výrazné nelipidové, tzv. pleiotropní vlastnosti, které nejsou způsobeny inhibicí lipoproteinové lipázy, ale jsou zprostředkovány pouze pomocí aktivace PPAR α . Fenofibráty ovlivňují zánětlivé procesy v patofyziologii aterosklerózy a jejich účinnost je v této oblasti srovnatelná se statiny (5). Mimo to ovlivňují agregaci krevních destiček a endoteliální dysfunkci. Snižují hladinu fibrinogenu, inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1), CRP a interleukinu 6 (4, 5).

Fenofibrát zvyšuje hladinu homocysteinu. Léčba fenofibrátem může zvyšovat hladinu sérového kreatininu, která se normalizuje během 6–8 týdnů po jeho vysazení (5). Naopak výrazně snižuje sérové hladiny kyseliny močové zvýšeným vylučováním renálních urátů, vede k poklesu koncentrace sérové alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy. Tyto účinky mohou být využity u pacientů s jaterními chorobami, včetně nealkoholické steatózy jater.

Farmakokinetika

Fenofibrát, chemicky 1-methylethyl ester 2-[4 [(4-chlorobenzoyl) fenoxyl]-2-methyl-propanové kyseliny, je lipofilní látka s minimální rozpustností ve vodě, která způsobuje jeho velmi nízkou biologickou dostupnost. Hydrolyzou esteru vzniká aktivní metabolit – kyselina fenofibrová (5).

Fenofibrát se po perorálním podání dobře vstřebává v celém gastrointestinálním traktu. Absorpce fenofibrátu a tím i celková biologická dostupnost je vzhledem k jeho lipofilitě ovlivněna příjmem potravy. Biologická dostupnost je výrazně vyšší při užití s potravou, a to zejména s potravou obsahující tuky (5). Proto jsou vyvíjeny nové formy léku nebo dochází k různým technologickým úpravám, které vedou k lepší biologické dostupnosti a menší závislosti absorpce na příjmu potravy (mikronizovaná forma, tablety s řízeným uvolňováním, nanoformy apod.). Používání mikronizovaných částic účinné látky v tabletách vedlo ke snížení interindividuální variability plazmatických koncentrací léku (4).

Po perorálním podání se vstřebává 60–90 % dávky fenofibrátu při užití s jídlem. Mikronizovaný fenofibrát skýtá vyšší biologickou dostupnost než nemikronizované formy (20). Proto 67 mg mikronizovaného fenofibrátu odpovídá 54 mg supramikronizovaného fenofibrátu, resp. 48,5 mg fenofibrátu ve formě nanočástic, a vede k dosažení shodných plazmatických hladin kyseliny fenofibrové (20). Biologická dostupnost léku obsahující přímo kyselinu fenofibrovou je 81 % (4).

Tabulka 1. Lékové formy s obsahem fenofibrátu (19, 20)

Fenofibrát	Příklady přípravků registrovaných v ČR (cps/tbl)	Dávkování (mg/den)	Nutnost užití s jídlem
Nemikronizovaný fenofibrát – Neretardovaná forma – Retardovaná forma	Lipanthyl, Fenofibrate BMS*	300	Ano
	Lipohexal retard cps	250	Ano
Mikronizovaný fenofibrát	Apo-feno, Febira, Fenofix, Lipanthyl M, Lipirex, Superlip	200	Ano
Supramikronizovaný fenofibrát	Lipanthyl S, Lipanthyl Supra ret., Lipirex S	160	Ano
Fenofibrát ve formě nanočástic	Lipanthyl NT	145	Ne
*již není v ČR dostupný			

Fenofibrát je kompletně hydrolyzován na aktivní metabolit (kyselinu fenofibrovou) pomocí esteráz. Žádný nezměněný fenofibrát není přítomen v plazmě (4, 19). Metabolit fenofibrátu, kyselina fenofibrová, se z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, převážně na albumin. Vrcholu jeho plazmatické koncentrace je dosaženo během šesti až osmi hodin po perorálním podání. Ustáleného stavu v plazmě je při podávání jednou denně dosaženo během 5 dnů. Kyselina fenofibrová je inaktivována pomocí UDP-glukuronyltransferázy a vylučuje se z 60–93 % močí ve formě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronidu (4, 19). Biologický poločas eliminace fenofibrátu je 20–22 hodin (4, 19, 20).

Kyselina fenofibrová se může v organizmu akumulovat při závažném onemocnění ledvin (20). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo prokázáno 2,7násobné zvýšení expozice kyseliny fenofibrové (4). Dle systematického přehledu a meta-analýzy z roku 2012 mají však fenofibráty stále svoji roli v terapii dyslipidemie a ve snižování kardiovaskulárního rizika u lidí s mírným až středně závažným chronickým onemocněním ledvin (glomerulární filtrace [eGFR] $\leq$ 60 ml/min/1.73 m). Snižují albuminurii a reverzibilně zvyšují hladinu kreatininu v séru (16).

U starších pacientů se celková plazmatická clearance kyseliny fenofibrové nemění (19). U pěti starších dobrovolníků ve věku 77 až 87 let byla měřena clearance kyseliny fenofibrové po perorálním podání jedné dávky. Byla naměřena hodnota 1,2 l/hod., což se významně nelišilo od hodnoty clearance u mladých jedinců (1,1 l/hod.) (1). Fenofibrát by tedy neměl být podáván pacientům s těžkým ledvinovým poškozením a u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí by měla být snížena dávka. Naopak u starších osob s normální ledvinovou funkcí nedochází ke zvýšené akumulaci léku a nemusí být upravováno dávkování. Fenofibrát není eliminován hemodialýzou.

Lékové formy a technologická úprava fenofibrátu

Hlavním nedostatkem terapie fenofibráty je jejich nízká biologická dostupnost a nutnost užívání s jídlem, nejlépe obsahujícím tuky. Proto se upouští od tradičních léků a s využitím nových technologií je snaha o zlepšení biologické dostupnosti. Základní nemikronizovaný fenofibrát byl poprvé registrován v roce 1975, v 80. letech byla vyvinuta mikronizovaná forma, která zmenšením velikosti částic fenofibrátu zvýšila biologickou dostupnost o 30 % (3). V 90. letech se objevila inovovaná supramikronizovaná forma IDD-P (např. Lipanthyl Supra[®]), která biologickou dostupnost zlepšila ještě o 25 % (3). Další možností je využití retardovaných forem přípravků nebo nanotechnologií. Poslední novinkou jsou přípravky obsahující přímo kyselinu fenofibrovou, ale zatím nejsou registrovány v České republice. Nové přípravky umožňují větší volnost ve volbě doby užívání léku bez závislosti na jídle. Zlepšuje se tak i spolupráce pacientů, kteří mnohdy užívají fibráty spolu se statiny nalačno před spaním, což při užívání starších přípravků vedlo ke snížení jejich biologické dostupnosti a tím i účinku.

V tabulce 1 uvádíme přehled dostupných léčivých přípravků fenofibrátu spolu se základním dávkováním. Pro úplnost je uveden i nemikronizovaný neretardovaný přípravek, který však již není dle informací SUKL dostupný na našem trhu.

Postupy mikronizace se stále zdokonalují. Základním principem je zmenšení velikosti částic a zvětšení povrchové plochy, která vede k rychlejší rozpustnosti při větším kontaktu se střevem. IDD-P forma (Insoluble Drug Delivery-Microparticle) byla vyvinuta k dosažení předvídatelné a spolehlivé biologické dostupnosti nezávislé na příjmu potravy (5). Ke zvýšení rozpustnosti léku je původní mikronizace doplněna navázáním částic s fenofibrátem na hydrofilní jádro, čímž je dosaženo ještě větší aktivní plochy (14). Technologie výroby zahrnu-

je stabilizaci povrchu pomocí fosfolipidových látek, které zabraňují další agregaci. Zmenšení velikosti částic ze 100–200 µm na 1 µm vytváří homogenní a velmi stabilní složení (18). Během 10 minut je rozpuštěno 80 % lékové formy ve srovnání se 48 % u staršího mikronizovaného fibrátu a 10,5 % nemikronizovaného fibrátu (3). IDD-P formy obsahující 160 mg fenofibrátu jsou ekvivalentní přípravkům s obsahem 200 mg účinné látky v původní mikronizované formě (6, 9). Výhodou IDD-P je tedy i snížení toxicity při možnosti použít nižší dávky.

Použití polotuhé formy fenofibrátu, plně bioekvivalentní s mikronizovanou formou, je další možností zlepšení biologické dostupnosti fenofibrátu. Želatinové tobolky obsahují 200 mg fenofibrátu ve viskózní emulgované směsi polotuhých látek (19). Další možností k ovlivnění biologické dostupnosti je využití tobolek s řízeným uvolňováním.

Mikronizace účinné látky však stále nedostačuje k úplnému překonání problémů biologické dostupnosti. Proto byl dalším krokem přechod k využití nanočástic. V oblasti farmaceutické jsou nanočástice definovány jako částice o velikosti mezi několika nanometry a 1 mikrometrem (1000 nm), oproti mikročásticím o velikosti 1–1000 µm. Další charakteristikou je, že farmaceutické nanokrystaly jsou tvořeny ze 100 % účinnou látkou, není zde tedy přítomen nosič jako u mikročástic. Rozptýlení nanokrystalů v kapalných médiích vytváří tzv. „nanosuspenzi“ (na rozdíl od mikrosuspenze) (7).

Mezi základní vlastnosti nanokrystalů patří další zvětšení povrchu látky při vlastním zmenšení částice, které vede ke zvýšené rozpustnosti. Hlavní výhodou využití nanotechnologie v terapii fenofibrátem je jeho naprostá nezávislost na užití s jídlem nebo bez jídla, na rozdíl od mikronizovaných forem. Plazmatické hodnoty fenofibrátu užitého nalačno i po jídle jsou stejné. Nevýhodou může být složitost výroby (7).

Poslední novinkou je přípravek, který obsahuje přímo aktivní složku – kyselinu fenofibrovou. Odpadá tak proces přeměny fenofibrátu na jeho aktivní metabolit. Na rozdíl od fenofibrátu je zde účinná látka ve vodě rozpustná, což zlepšuje střevní absorpci a není zatíženo nutností užití s jídlem. Její biologická dostupnost je 1,5krát vyšší než při podání fenofibrátu (8). V České republice však není zatím registrována, jak již bylo uvedeno výše.

Dávkování

Dávkování fenofibrátů je závislé na typu fenofibrátu, použité lékové formě a klinickém

Tabulka 2. Dávkování jednotlivých lékových forem fenofibrátu (19, 20)

Léková forma	Dávkování
Nemikronizovaný fenofibrát	Neretardované formy 100 mg 3x denně, při dobré odezvě lze snížit na 2x 100 mg, při nedostatečném efektu lze zvýšit na 4x 100 mg/den Retardované formy 250 mg 1x denně, při těžší poruše ledvin clearance kreatininu 60–20 ml/min nepřekračovat 200 mg
Mikronizovaný fenofibrát	200 mg 1x denně, při nedostatečném efektu lze podat 267 mg, při těžší poruše ledvin clearance kreatininu 60–20 ml/min nepodávat
Supramikronizovaný fenofibrát	160 mg 1x denně, při nedostatečném efektu lze zvýšit na 215 mg při těžší poruše ledvin clearance kreatininu pod 60/min nepodávat
Fenofibrát ve formě nanočástic	145 mg 1x denně, při těžší poruše ledvin clearance kreatininu pod 60/min nepodávat

stavu pacienta. Nemikronizované formy (starší formy fenofibrátu) se podávají 2–3x denně. U mikronizovaných forem fenofibrátu je již postačující jen 1 tableta denně. Dávce 200 mg tradičního mikronizovaného fenofibrátu odpovídá 160 mg mikronizované IDD-P formy, 145 mg nanočásticové formy a 135 mg kyseliny fenofibrové (9). Přehled dávkování fenofibrátů dle typu léčivého přípravku je uveden v tabulce 2.

Dávka fenofibrátu by měla být snížena u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí dle hodnoty glomerulární filtrace. Pacientům s těžkým renálním selháváním by fibráty neměly být podávány. U pacientů predisponovaných ke vzniku myopatie nebo rhabdomyolýzy při hypoalbuminemii, ledvinové nedostatečnosti, s osobní či rodinou anamnézou dědičných svalových poruch, hypothyroidizmu a s vysokým příjmem alkoholu je nutné před podáním fibrátu zvážit přínos a rizika léčby a eventuálně podávat redukováné dávky léku.

Indikace

Terapie fenofibráty je indikována k léčbě závažné hypertriglyceridemie s nízkým HDL cholesterolem nebo bez něj, smíšené hyperlipidemie, kdy je léčba statiny kontraindikována nebo není tolerována nebo jako doplněk k léčbě statinem u smíšené hyperlipidemie pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u nichž TAG ani HDL cholesterol nejsou dostatečně kompenzovány (20). Fenofibrát v monoterapii snižuje hladiny TAG v séru o 20–60 %, zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu o 10–50 % a snižuje LDL-cholesterol o 10–20 %. Zvýšení hladiny HDL-cholesterolu závisí na jeho výchozí koncentraci, nejvýraznější efekt je při hodnotě HDL-cholesterolu pod 1,03 mmol/l (4).

Protože statiny mají v porovnání s fibráty menší vliv na zvyšování hladiny HDL-choleste-

rolu a na snižování hladiny triglyceridů, je stále častěji používána kombinace statin a fibrát. V kombinované terapii se statinem je fenofibrát využíván s cílem snížit TAG a zvýšit HDL cholesterol u pacientů se smíšenou hyperlipidemií anebo jako podpora statinu k dosažení cílových hladin LDL cholesterolu.

Kombinovaná terapie je dobře snášena a působí na celé spektrum lipidů. Snášenlivost a bezpečnost kombinované terapie byla ověřena mnoha studiemi. Fenofibrát je absolutně kontraindikován u těhotných žen, relativně u dětí, žen ve fertilním věku, při těžším postižení jater nebo ledvin a při přítomnosti žlučových kamenů.

Nežádoucí účinky a lékové interakce

Mnohé studie prokazují, že terapie fibráty je bezpečná a je velmi dobře snášena. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže (nauzea a průjem) a svalové symptomy (slabost, zvýšení kreatininkinázy). K méně častým příznakům patří kožní reakce, bolesti hlavy, únava, vertigo, alergické reakce, poruchy spánku a ztráta libida. Fibráty mohou způsobit zvýšení jaterních transamináz, vzácně hepatitidu, byly také popsány případy akutní pankreatitidy.

Fenofibrát může zvyšovat hladinu kreatininu a urey (v rozmezí o 12–40 %, respektive 8–36 %). Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované 6týdenní studii s fenofibrátem bylo prokázáno snížení glomerulární filtrace o méně než 20 % u pacientů s normální ledvinovou funkcí ve srovnání s placebem (4). Renální funkce se obvykle vrací do normálních hodnot po vysazení léku. Fenofibrát zvyšuje hladinu homocysteinu, která může být upravena podáváním kyseliny listové, vitamínu B₆ a B₁₂ (5).

Největší překážkou využití kombinace fibrátů se statiny v terapii dyslipoproteinemií je potenciální riziko myopatie. U obou skupin léků byl hlášen výskyt myopatie a rhabdomyolýzy. Existují však rozdíly mezi jednotlivými fibráty. Při terapii gemfibrozilem v kombinaci s některým ze statinů je uváděno 15násobně vyšší riziko rhabdomyolýzy než při léčbě fenofibrátem (4). Ve studii FIELD ve skupině 944 pacientů s kombinovanou terapií statin a fibrát nebyl zaznamenán žádný případ rhabdomyolýzy. Ve studii ACCORD bylo zjištěno zvýšení kreatininkiny více než 10x nad horní hranici normálního rozmezí u 10 pacientů (0,4%) ve fenofibrátové skupině a u 9 (0,3%) v placebové skupině (4). Ani zde nebyly hlášeny žádné případy rhabdomyolýzy. I přes tyto pozitivní výsledky se případy rhabdomyolýzy při kombinaci fibrátu a statinu občas vyskytují, a proto musí lékaři pečlivě zvažovat jejich současné nasazení u pacientů s dalšími rizikovými faktory myopatie (hypothyreóza, vysoký věk nebo renální insuficience).

Interakce

In vitro studie s použitím lidských jaterních mikrozomů ukazují, že fenofibrát a fenofibrová kyselina není inhibítorem izoformy cytochromu P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP1A2. V terapeutických koncentracích je slabým inhibítorem CYP2C19, CYP2A6, mírným až středním inhibítorem CYP2C9 (20). Proto může kyselina fenofibrová způsobovat nejrušnější farmakokinetické lékové interakce. Interakcí s cyklosporinem se zvyšují nežádoucí účinky jako je nefrotoxicita, myozitida nebo riziko rhabdomyolýzy.

Kyselina fenofibrová se silně váže na plazmatické proteiny, tak může zvýšit antikoagulační účinek derivátů kumarinu. Je vhodné zkontrolovat INR po přidání fenofibrátu k antikoagulační terapii. Také deriváty sulfonylurey se výrazně vážou na plazmatické bílkoviny a interakcí s fenofibrátem může dojít k ovlivnění hladiny glykemie (5, 19).

Sekvestranty žlučových kyselin mohou snižovat absorpci a tím i biologickou dostupnost fibrátů, proto je nutný minimálně 4–6hodinový rozstup mezi podáním léků.

Klinické studie

Do současné doby bylo provedeno již několik velkých klinických studií hodnotících účinnost a bezpečnost fibrátů v monoterapii i v kombinované terapii s cílem zastavit progresi aterosklerotického onemocnění a snížit morbiditu a mortalitu na KVO. Vzhledem k nemožnosti vyjmenovat v tomto článku všechny

budou zmíněny pouze nejvýznamnější z pohledu tématu této práce.

FIELD (2005) byla 5letá placebem randomizovaná studie, která testovala bezpečnost a účinnost terapie mikronizovaným fenofibrátem v dávce 200 mg, podávaným 1x denně u pacientů s diabetem 2. typu. Studie se zúčastnilo 9 795 osob ve věku 50–75 let, z nich 2 131 již mělo kardiovaskulární onemocnění. Fenofibrát neovlivnil primární cíl studie – mortalitu na ICHS nebo nefatální infarkt myokardu (IM). Došlo však ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (IM, CMP, koronární nebo karotická revaskularizace o 11 %).

Fenofibrát je také jediným hypolipidemikem, které prokázalo účinnost vůči mikrovaskulárním příhodám u pacientů s diabetem. Fenofibrát signifikantně snížil četnost laserového ošetření diabetické retinopatie (30 %), netraumatických amputací (38 %) a pozitivně ovlivnil i albuminurii (5, 10).

Je uváděno několik možných faktorů, které mohly vést k ne zcela přesvědčivým výsledkům fenofibrátu v této studii. Design studie nebyl optimální, zejména počet pacientů s nevhodným lipidovým profilem a vysoký výskyt další hypolipidemické terapie (statiny) u pacientů zařazených do studie, a to zejména v placebové skupině (11).

DAIS studie zahrnovala 418 pacientů s diabetem 2. typu (základní lipidový profil: LDL 3,4 mmol/L; TG 2,49 mmol/L, a HDL 1,03 mmol/L) a byla kontrolována placebem. Výsledkem terapie fenofibrátem byla zpomalená progresie koronární aterosklerózy spolu se značným zlepšením v lipidovém profilu (LDL snížen o 6 %, TAG sníženy o 28 % a HDL zvýšen o 7 %). Fenofibrát zpomalil progresi koronární aterosklerózy o 40 % a výskyt mikroalbuminurie o 54 % v porovnání s placebem (3).

Lipidová studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) představovala randomizovanou, placebem kontrolovanou studii s 5 518 diabetiky 2. typu, která hodnotila efekt přidání fenofibrátu k léčbě statiny na výskyt kardiovaskulárních příhod. Pacienti užívali simvastatin 20–40 mg/den a následně bylo přidáno 160 mg fenofibrátu nebo placebo. Léčba fenofibrátem společně se simvastatinem neprokázala žádné výrazné rozdíly ve srovnání s monoterapií simvastatinem v primárním výsledku – u fatální nebo nefatální kardiovaskulární příhody (IM, CMP). Lepší výsledky (snížení základního cíle o 33 %) měli pacienti v předem specifikované podskupině s vyšší hladinou TAG nad 2,33 mmol/l a nízkou hladinou HDL cholesterolu pod 0,88 mmol/L (1, 12, 13).

V roce 2009 byly zveřejněny výsledky rozsáhlé meta-analýzy, která si dala za cíl přezkoumat vliv fibrátů na lipidový profil a na ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí vůbec. Tato práce shromáždila 1 376 potenciálně relevantních studií, po vyloučení nevyhovujících zbylo 20 randomizovaných kontrolovaných studií, z nichž 9 se týkalo přímo fenofibrátu (celkem 12 398 pacientů), kterým se zabýváme v našem článku. Z výsledků vyplývá, že fibráty snižují hladiny triglyceridů a mají také menší účinky na LDL, HDL a celkový cholesterol ve srovnání s placebem. Ve skupině s fibráty se také signifikantně snížil počet nefatálních infarktů myokardu, ale celková kardiovaskulární mortalita z dalších příčin výrazně ovlivněna nebyla. Závěrem lze shrnout, že fibráty představují významnou možnost léčby pro pacienty, kteří statiny netolerují, nebo jejich efekt není dostatečný. Tato meta-analýza také opět potvrdila účinnost a bezpečnost léčby fenofibráty v mono i kombinované terapii (17).

Pro úplnost uvádíme i studii, která se zabývala hodnocením účinnosti a bezpečnosti přípravku obsahujícím kyselinu fenofibrovou (Trilipix®), i když zatím není v České republice registrovaný. Jednalo se o studii s 2 400 pacienty se smíšenou dyslipidemií a lék byl hodnocen v užívání při monoterapii a při kombinované terapii s třemi různými statiny (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin). Bylo prokázáno, že kombinovaná terapie kyselinou fenofibrovou a statinem vede k většímu efektu na lipidové spektrum (HDL (+17,4%), TG (-46,4%), a LDL-C (-40,4%)) než ve skupině s monoterapií statinem. Došlo také k pozitivnímu ovlivnění hladiny non-HDL a VLDL cholesterolu v kombinované skupině. Dále byly hodnoceny i dlouhodobé účinky a bezpečnost kombinované terapie. Primárním parametrem bezpečnosti terapie bylo procento hlášených nežádoucích příhod v průběhu terapie. Snášenlivost kombinované terapie byla výborná. Nebylo nahlášeno žádné úmrtí ani žádný případ rhabdomyolýzy v souvislosti s léčbou. K ukončení terapie pro nežádoucí účinky došlo u 2,9% (9).

Farmakokinetické studie

Vzhledem k zaměření článku na problém biologické dostupnosti jednotlivých lékových forem fenofibrátu jsou dále uvedeny i některé vybrané studie poukazující na vliv farmakokinetiky na účinnost fenofibrátů.

V roce 2004 byla publikována studie s fenofibrátem, která porovnávala vliv potravy na biologickou dostupnost fenofibrátu ve formě

160mg IDD-P částice, potažené mikronizované částice obsahující 160 mg (MCF – Microcoated Fenofibrate) a základní mikronizovaný fenofibrát 200mg. Ve studii bylo zahrnuto 113 zdravých dospělých dobrovolníků. Biologická dostupnost mikronizované 200mg tobolky po jídle s nízkým obsahem tuku byla podobná jako u IDD-P fenofibrátu 160mg tablety a MCF 160mg tablety. Při užívání nalačno však byla absorpce fenofibrátu u 200mg mikronizované formy i MCF 160mg formy nižší. IDD-P forma fenofibrátu se vstřebávala konstantně bez závislosti na příjmu potravy. Ze studie vyplývá, že při užití všech 3 výše uvedených forem společně s jídlem mezi nimi není rozdíl v absorpci. Nalačno by však mikronizovaná 200mg ani MCF 160mg forma fenofibrátu neměla být užívána (6).

V roce 2006 byla publikována studie zabývající se farmakokinetikou IDD-P fenofibrátu 160 mg v kombinaci se statiny – atorvastatin, simvastatin a niacin (4). Hlavním cílem bylo porovnání efektu samostatné terapie fibrátem v mikronizované formě IDD-P (Insoluble Drug Delivery–MicroParticle) a po přidání statinu (atorvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg) nebo niacinu k terapii, zhodnocení ovlivnění farmakokinetiky a bezpečnosti kombinované terapie. Kombinovaná terapie statinem a IDD-P formou fenofibrátu nemá žádný signifikantní vliv na jeho biologickou dostupnost. Nebyla zjištěna žádná interakce mezi použitými léky. Kombinovaná terapie byla velmi dobře tolerována (14).

V roce 2008 byla publikována retrospektivní studie srovnávající účinnost nanočásticové formy fenofibrátu v dávce 145 mg a standardního (mikronizovaného) fenofibrátu v dávce 160 mg, u pacientů se smíšenou dyslipidemií a ICHS. Studie se účastnilo 130 pacientů, kteří byli léčeni nejdříve vyšší dávkou mikronizovaného fenofibrátu 160 mg (s nebo bez současné terapie statinem) a následně nanoformou fenofibrátu obsahující 145 mg účinné látky. Celkem 11 % pacientů mělo lepší výsledky lipidového profilu po přechodu na nanoformu fenofibrátu,

i když nedošlo k signifikantnímu zlepšení HDL-cholesterolu. V této studii nebyl hodnocen mechanismus, který vede ke zlepšení výsledků. Pacienti měli mikronizovanou formu užívat s jídlem, užívání nanoformy je však na jídle nezávislé. Je tedy možné, že pacienti, kteří nedodržovali doporučený režim, dosáhli zlepšení lipidového profilu po výměně za nanoformu (15).

Závěr

Fenofibrát je účinné a bezpečné hypolipidemikum, které je indikováno především k terapii těžké hypertriglyceridemie a smíšené dyslipidemie u pacientů s diabetem 2. typu s vysokou hodnotou TAG a nízkou hodnotou HDL-cholesterolu. Výhodou je jeho bezpečnost a dobrá snášenlivost v monoterapii i v kombinované terapii. Vývoj nových lékových forem vedl ke zlepšení jeho biologické dostupnosti, nezávislosti na příjmu potravy nebo době užívání a tím i zlepšení compliance pacientů. Nové lékové formy fenofibrátu jsou významnou terapeutickou možností v léčbě hyperlipoproteinemií a v pozitivním ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

Literatura

1. Tonkin AM, Chen L. Effects of combination lipid therapy in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010; 122(8): 850–852.
2. Češka R, Šmelková G. Moderní „emerging“ lipidové rizikové faktory aterosklerózy. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2012; 4(2): 53–56.
3. Doležal T. Nová léková forma fenofibrátu Lipanthyl supra. *Interní medicína pro praxi* 2001; 10: 473–475.
4. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Milionis HJ. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 525–539.
5. Tziomalos K, Athyros VG. Fenofibrate: a novel formulation (Triglide) in the treatment of lipid disorders: a review. *Int J Nanomedicine*. 2006; 1(2): 129–147.
6. Guivarc'h PH, Vachon MG, Fordyce D. A new fenofibrate formulation: results of six single-dose, clinical studies of bioavailability under fed and fasting conditions. *Clin Ther*. 2004; 26(9): 1456–1469.
7. Junghanns JU, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine*. 2008; 3(3): 295–309.
8. Zhu T, Ansquer JC, Kelly MT, Sleep DJ, Pradhan RS. Comparison of the gastrointestinal absorption and bioavailability of fenofibrate and fenofibric acid in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50(8): 914–921.
9. Saurav A, Kaushik M, Mohiuddin SM. Fenofibric acid for hyperlipidemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(5): 717–722.
10. The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
11. Matoušková P, Češka R. Studie FIELD. Účinek dlouhodobé terapie fenofibrátem na výskyt kardiovaskulárních příhod u 9795 pacientů s diabetem 2. Typu, komentář ke studii. *Časopis Remedia*, 2006, 205–207.
12. Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1628–1630.
13. Vráblík M, Motyková E, Zvolská K, Češka R. Kombinace hypolipidik: jak dále po studii ACCORD. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2010; 2(3): 100–104.
14. Penn R, Robert X. Williams III, Guha-Ray K, Sawyers WG, Braun SL, Rains KT. An Open-Label Crossover Study of the Pharmacokinetics of Insoluble Drug Delivery®-MicroParticle Fenofibrate in Combination with Atorvastatin, Simvastatin, and Extended-Release Niacin in Healthy Volunteers. *Clinical Therapeutics*, 2006; 28(1): 46–54.
15. Maciejewski S, Hilleman D. Effectiveness of a fenofibrate 145-mg nanoparticle tablet formulation compared with the standard 160-mg tablet in patients with coronary heart disease and dyslipidemia. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(5): 570–575.
16. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13; 60(20): 2061–2071.
17. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, Pilote L, Genest J, Eisenberg MJ. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Med*. 2009 Oct; 122(10): 962.e1–8.
18. Insoluble Drug Delivery Platform. SkyePharma. 2010 – http://www.skyepharm.com/Technology/Oral_Technology/Particle_Engineering_Technologies/Insoluble_Drug_Delivery_Platform/Default.aspx?id=80.
19. Mikroverze AISLP, verze 2012.4.
20. Compendium léčivých přípravků DrugAgency INFO-PHARM pro AISLP.

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2012
Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2013

MUDr. Jaromíra Gajdová

2. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická
I. P. Pavlova 6, Olomouc
jaromira.gajdova@fnol.cz