

Nanofibrát v klinickej praxi – nový liečebný spôsob v liečbe dyslipoproteínemií

A. Dukát, M. Wawruch, L. Mistríková, P. Sabaka, D. Baláž, P. Gavorník, S. Oravec

Súhrn

Nanotechnológie v krátkej budúcnosti významným spôsobom ovplyvnia náš život v budúcom desaťročí, vrátane medicíny i farmácie. Prenos materiálov do nanorozmerov (veľkosť pod 1 000 nm) zmení ich fyzikálne vlastnosti a povedie k novým, inovatívnym liekovým formám liečiv (liekové nanokryštály) u tých, ktoré sú ťažko rozpustné. Liekové nanokryštály nepatria do budúcnosti, ale už aj teraz sú k dispozícii v klinickej farmakoterapii. Predložený článok rozoberá novú liekovú formu – fenofibrát 145 mg v liekovej nanoformule.

Kľúčové slová

dyslipoproteínemie – liečba – nanofibrát

Summary

Nanofibrate in clinical practice – a new modality in the treatment of dyslipoproteinaemia. In the near future, nanotechnology will significantly affect our lives, including medicine and pharmacy. Transformation of materials into nanodimension (size below 1,000 nm) changes their physical properties and allows development of innovative drug formulations (drug nanocrystals) of poorly soluble drugs. Drug nanocrystals have already been introduced in clinical practice. This paper presents fenofibrate 145 mg in a new drug nano-formulation.

Keywords

dyslipoproteinaemias – therapy – nanofibrate

V súčasnosti nás nanotechnológie obklopujú všade dookola v každodennom živote. Použitie nanokryštálov v medicíne sa stáva jedným z významných faktorov modernej farmakoterapie v budúcnosti [1]. Počas posledného desaťročia sa počet ťažko rozpustných liečiv významne zvýšil a odhaduje sa, že okolo 40 % perspektívnych liekov vo vývoji má problém so solubilitou [2]. Jednou z možností vyriešenia ich farmakologických vlastností, aj pre použitie v humánnej medicíne, sú aj nanotechnológie. V súčasnosti je takýmto inovatívnym liečivom aj známe hypolipidemikum fenofibrát. Marketované liečivo je Tricor (Abbott Laboratories) dostupné vo forme tabliet 48 mg a 145 mg v USA a Lipanthyl 145 NT (Abbott Laboratories) v našich podmienkach. Je indikované ako adjuvancná liečba k diéte pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, alebo zmiešanou dys-

lipidémiou (staršej klasifikácie Fredricsona triedy IIa a IIb).

Ďalšou dôležitou indikáciou je kombinovaná hypolipidemická liečba. Mechanizmus jeho účinku je už objasnený, cestou aktivácie nukleárných transkripčných faktorov – peroxizomových proliferátorových-aktivovaných receptorov (PPAR α) [3]. Fenofibrát je lipofilná látka, ktorá je prakticky nerozpustná vo vode. Biologická dostupnosť fenofibrátu závisí na tom, či je pacient nalačno, alebo po jedle. Absorpcia fenofibrátu z čreva je totiž až o 35 % vyššia, ak je pacient po jedle, než nalačno. Keďže fenofibrát nemá ionizovanú skupinu, rozpustnosť nie je ovplyvnená zmenami pH po požití jedla. Zlepšenú absorpciu z čreva po najedení spôsobujú lipidy a iné surfaktanty (cholesterol) v strave, ktoré jeho solubilitu zvyšujú. U nanofibrátu (fenofibrátu) sa solubilita zvýšila natoľko, že ako stavy

po jedle, tak i nalačno sú stavy plne bioekvivalentné.

Poverené authority, ako FDA v USA a BfArM v Nemecku, povolili liečivo Tricor na použitie v klinickej praxi na základe randomizovanej klinickej štúdie, ktorá bola publikovaná Sauronom et al [4]. Táto randomizovala 45 pacientov do troch ramien pri liečbe nanofibrátom 145 mg denne. Bol sledovaný vplyv jedla na biologickú dostupnosť kyseliny fenofibrovej u pacientov nalačno (kontrolná skupina), po jedle s vysokým obsahom tuku a jedle s nízkym obsahom tuku. Plazmatické koncentrácie sa hodnotili do 120 hod po dávke liečiva. Všetky tri hladiny kyseliny fenofibrovej boli porovnateľné a mali rovnakú biologickú dostupnosť, ktorá spadala do požadovaných limitov (0,80 – 1,25). Nový fenofibrát 145 mg je teda možné vziať hocikedy, nezávisle na požití jedla, čo vedie k optimálnej liečbe dyslipidémie

indikovanej na liečbu s fibrátom [5]. Potvrdili sa tým predchádzajúce výsledky, ktoré boli sledované v kanadskej štúdii na 113 zdravých dobrovoľníkoch [6].

Následne bolo sledované retrospektívne porovnanie účinnosti dvoch formúl fenofibrátu: 145 mg (v nanokryštálovej forme) a 160 mg (v štandardnej forme). U 491 pacientov sa zmenila forma lieku – fenofibrátu z pôvodnej štandardnej formy na nanoformu, po najmenej 60 dňoch liečby s fenofibrátom 160 mg [7]. Boli sledované lipidové parametre (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a triacylglyceroly). U všetkých troch sledovaných hladín lipidových parametrov došlo po zmene liečby zo 160 mg v štandardnej forme na 145 mg v nanoforme ku štatisticky významnému zlepšeniu pri novej liekovej formule fibrátu. Menej reštrikčný režim liečby nanofibrátom zlepšil všetky uvedené sledované lipidové parametre, čím dosiahol požadované liečebné ciele [8].

Porovnanie štandardnej a nanofibrátovej formy v dávkach 160 mg a 145 mg boli sledované aj v skupine pacientov s ischemickou chorobou srdca s dyslipidémiou, ktorá sledovala 130 pacientov (sekundárna prevencia) po dobu 6 mesiacov [9]. Časť týchto pacientov bola liečená aj statínom, ktorý sa následne vymenil za liečbu nanoformulou 145 mg fenofibrátu po dobu liečby minimálne troch mesiacov. Porovnávali sa hladiny LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu počas oboch druhov liečby. U skupiny pacientov, ktorí nebrali statín, došlo ku poklesu hladín triacylglycerolov a LDL-cholesterolu po liečbe nanofibrátom 145 mg o 4,6 % a 2,3 %. U skupiny pacientov, ktorí brali statín, tento pokles predstavoval 5,1 % a 2,8 %. Väčšia proporcia pacientov mala aspoň 10 % a väčší pokles hladín LDL-cholesterolu (14/130 pacientov = 11 %) triacylglycerolov (32/130 pacientov = 25 %). Proporcija pacientov s viac ako 10% zhoršením hladín LDL-cholesterolu bola (3/130 pacientov = 2 %) a u triacylglycerolov 9/130 pacientov = 7 %. Celkovo ďalších 14 pacientov (11 %) dosiahlo požadované cieľové hodnoty

podľa NCEP ATP III. Hladiny HDL-cholesterolu sa štatisticky významne nezmenili. Liečba bola všetkými pacientmi dobre tolerovaná a sledované parametre preukázali aj jej plnú bezpečnosť. Významným nálezom teda bolo, že u 11 % ďalších pacientov došlo ku zlepšeniu profilu lipidov, ktoré spĺňali cieľové hodnoty odporúčané panelom NCEP III [10]. Napriek nie celkom známym mechanizmom je však možné predpokladať, že toto zlepšenie bolo dané zvýšenou biologickou dostupnosťou novej formuly fenofibrátu.

V tejto súvislosti je potrebné zhrnúť indikácie k liečbe v tejto skupine hypolipidemickú liečbu, menovite fenofibrátu, ktorý si dostatočne preukázal svoju účinnosť, bezpečnosť a tolerabilitu [11]. Je zároveň aj obsiahnutá v posledných odporúčaniach ESC/EAS pre liečbu dyslipidémií [12]. V súčasnosti dochádza k renesancii používania skupiny liečiv, fibrátov v klinickej farmakoterapii. Po ukončení niektorých významných štúdií, ktoré realizoval NHLBI, sa v súčasnosti pozornosť obracia na kombinovanú hypolipidemickú liečbu, predovšetkým na kombináciu statínu a fibrátu. Je to indikácia predovšetkým pre pacientov s nízkymi hladinami HDL-cholesterolu a vysokými hladinami triacylglycerolov (teda pri prítomnej aterogénnej dyslipidémii) [13,14]. Využíva sa aditívny efekt liečiv, je možné použiť nižšie dávky liečiv, a teda i vyhnúť sa známym možným vedľajším nežiaducim účinkom liečby statínov.

Fenofibrát má mierny efekt na LDL-cholesterol, ale zvyšuje HDL-cholesterol o 10 – 50 % a vedie k zníženiu triacylglycerolov o 20 – 50 % v závislosti od hodnôt pred liečbou. Kombinácia fenofibrátu so statínom sa ukázala byť bezpečná a efektívna vo viacerých krátkodobých štúdiách a potvrdila ich aditívny hypolipidemický účinok. Okrem toho vo viacerých štúdiách sa potvrdila zmena pomeru častíc LDL-cholesterolu v prospech väčších oproti malým denzným LDL časticiam, teda k pozitívnemu ovplyvneniu tak kvantity, ako aj kvality LDL-cholesterolu. Tieto výsledky našli už

svoju oporu v spomenutých najnovších odporúčaniach [12]. V nich sa uvádza, že na základe viacerých štúdií sa ukázalo, že z fibrátov má fenofibrát najmenší myopatický potenciál, a preto je možné tento používať na liečbu so statínom na dosiahnutie cieľových hladín lipidov u pacientov s kombinovanou hyperlipoproteínémiou, predovšetkým u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu. Dnes je už jednoznačne postulovaná nevhodnosť liečby gemfibrozilom do kombinovanej liečby so statínom [12]. V odporúčaniach sa pripomína štúdia ACCORD, ktorá potvrdila vplyv liečby pridaním fibrátu, kde niesla konzistentné výsledky, ako i predchádzajúce doterajšie štúdie HHS, BIP a FIELD v podskupine pacientov s diabetes mellitus 2. typu s prítomným znakom dyslipidémie vysoké triacylglyceroly/nízky HDL-cholesterol. Pri subpopulačnej analýze pacientov v štúdiu ACCORD (celkom 941 účastníkov štúdie, s hladinou triacylglycerolov $\geq 2,30$ mmol/l a hladinou HDL-cholesterolu $\leq 0,90$ mmol/l) bolo pozorované zníženie relatívneho rizika až o 31 % (výskyt kardiovaskulárnych príhod vo fenofibrátovej skupine 12,4 % a v placebovej skupine až 17,3 %). Pacienti s aterogénnou dyslipidémiou by mohli už dnes na základe medicíny dôkazov profitovať práve z kombinovanej liečby statínu s fenofibrátom, kde sa uvedená kombinovaná hypolipidemická liečba ukázala byť bezpečná (v medicíne dôkazov má táto kombinácia triedu IIa a stupeň C) [12]. Významným účinkom fenofibrátu je tiež aj jeho vplyv na zníženie hladiny kyseliny močovej a vplyv na zníženie zvýšených hladín alkalickéj fosfatázy a gamaglutamyltransferázy, čo je významné pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene [15].

Napokon je potrebné uviesť nový významný účinok liečby fibrátom – jeho vplyv na plazmatické Lp-PLA2 (lipoproteínom asociovaná fosfolipáza A2). Jej zvýšené hladiny asociujú so zápalom, aterosklerózou a závažnými cievnyimi príhodami. Je tiež markerom aktivácie endotelu a adhezívnych molekúl (VCAM-1).

Liečba fenofibrátom znižuje hladiny Lp-PLA2 (až o 35,3 %) a hladiny VCAM-1 (o 7,74 %) už po 3-týždňovej liečbe fenofibrátom v dávke 160 mg. Preukázala to štúdia Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network study [16]. V skupine pacientov s hypertriglyceridémiou sa teda otvára nová indikácia u tých pacientov, ktorí majú zvýšené ukazovatele spomenutých biomarkerov (pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom pri koncentráciách Lp-PLA2 nad 200 ng/ml) [17].

Literatúra

1. Junghanns JU, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine* 2008; 3(3): 295–309.
2. Speiser PP. Poorly soluble drugs: a challenge in drug delivery. In: Muller RH, Benita S, Böhm B (eds). *Emulsions and nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs*. Modfarm Stuttgart: Scientific Publishers 1998: 15–28.
3. Zambon A, Cusi K. The role of fenofibrate in clinical practice. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 (Suppl 3): S15–S20.
4. Sauron R, Wilkins M, Jessent V et al. Absence of a food effect with a 145 mg nanoparticle fenofibrate tablet formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(2): 64–70.
5. Strolin-Benedetti M, Guichard JP, Vidal R et al. Kinetics and metabolic fate of C-fenofibrate in human plasma. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59: 167–170.
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. Davidson MH, Jones PH. Retrospective comparison of the effectiveness of a fenofibrate 145 mg formulation compared with the standard 160 mg tablet. *Clin Drug Invest* 2008; 28(10): 615–623.
8. Fruchart JC, Brewer HB jr, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinaemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol* 1998; 81(7): 912–917.
9. 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.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486–2497.
11. Balfour JA, McTavish D, Heel RC. Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* 1990; 40(2): 260–290.
12. Reinter Z, Capatano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769–1818.
13. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 493–498.
14. Koh KK, Han SH, Quon MJ et al. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diab Care* 2005; 28(6): 1419–1424.
15. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS et al. 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.
16. Tsai AK, Steffen BT, Ordovas JM et al. Short-term fenofibrate treatment reduces elevated plasma Lp-PLA2 mass and sVCAM-1 levels in a subcohort of hypertriglyceridemic GOLDN participants. *Transl Res* 2011; 158(2): 99–105.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1345–1361.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.²

MUDr. Lucia Mistríková³

MUDr. Peter Sabaka¹

MUDr. Dávid Baláž¹

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.¹

doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc.¹

¹II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

³Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Košice
andrej.dukat@sm.unb.sk