

Lomitapid

właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne

Lomitapide – pharmacological properties and clinical application

Grzegorz K. Jakubiak

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Oddano do publikacji: 23.11.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o. [PDF TEXT](#) www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Lomitapid jest inhibitorem mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (inhibitor MTP). To lek sierocy zarejestrowany w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Choroba ta wynika z mutacji w obrębie genu kodującego białko istotne w procesie metabolizmu lipidów (APOB, LDLR, PCSK9), występującej w obu allelach. Cechuje się bardzo wysokimi wartościami stężenia cholesterolu LDL w osoczu pacjentów oraz zaawansowaną miażdżycą tętnic i występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w młodym wieku. Lomitapid został zarejestrowany przez FDA 21 grudnia 2012 r. Inhibicja MTP powoduje zahamowanie syntezy lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (chylomikrony, VLDL) w enterocytach i hepatocytach, a w konsekwencji obniżenie stężenia trójglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL lipoprotein we krwi pacjenta. Białko MTP zostało odkryte w roku 1984; ma budowę heterodimeryczną. Wrodzony brak lub znacznie zmniejszona aktywność tego białka odpowiada za chorobę zwaną abetalipoproteinemią, czyli chorobą Bassena-Kornzweiga. Lomitapid jest substancją drobnocząsteczkową; stosuje się go w postaci mesylanu (metanosulfonianu). Lek jest metabolizowany w organizmie przede wszystkim przez CYP3A4 i wydalany z moczem (ponad 50%) oraz kałem (35%). Lek stosuje się w dawce od 5 mg do 60 mg na dobę. W trakcie leczenia tłuszcze zawarte w pożywieniu powinny odpowiadać za maksymalnie 20% dobowego zapotrzebowania energetycznego. Dieta ubogotłuszczowa zmniejsza ryzyko najczęstszych działań niepożądanych, takich jak biegunka i stłuszczenie wątroby.

Słowa kluczowe: lomitapid, inhibitory MTP, hipercholesterolemia rodzinna, leki sieroce.

■ **Abstract:** Lomitapide is a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (MTP inhibitor). It is an orphan drug registered for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. This disease is the consequence of a mutation in one of genes, which encodes a protein important in lipid metabolism (APOB, LDLR, PCSK9), present in both alleles. The disease is characterized by very high LDL – cholesterol concentrations in blood, advanced atherosclerosis and occurrence of cardiovascular events in young patients. Lomitapide was registered by FDA on 21st December 2012. MTP inhibition causes reduction of apoB – containing lipoproteins (VLDL and chylomicrones) in hepatocytes and enterocytes, and in consequence decrease of triglyceride concentration and LDL – cholesterol concentration in blood. The MTP was discovered in 1984; it is a heterodimeric protein. Congenital lack or very significant decrease of MTP activity causes a disease known as abetalipoproteinemia or Bassen – Kornzweig disease. Lomitapide is a small – molecular substance. It is applied in the form of mesylane (methanesulfonate). The drug is metabolized first of all by CYP3A4 and excreted with urine (over 50%) and feces (35%). The dosage of lomitapide is between 5 mg and 60 mg daily. During treatment the energy from fats should not be greater than 20% of daily caloric requirement. The low-fat diet decreases risk of adverse reactions, such hepatic steatosis and diarrhea. **Keywords:** lomitapide, MTP inhibitors, familial hypercholesterolemia, orphan drugs.

Wprowadzenie

Lomitapid jest lekiem hipolipemizującym i jedynym stosowanym klinicznie przedstawicielem inhibitorów mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP lub MTTP, ang. *microsomal triglyceride transfer protein*). 21 grudnia 2012 r. został dopuszczony do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w Stanach Zjednoczonych Ameryki [1], zaś 31 lipca 2013 r. przez Komisję Europejską [2]. Pierwszą substancją czynną o takim samym molekularnym mechanizmie działania, która została dopuszczona przez FDA był dirlotapid (2007 r.). Jednak ten lek jest stosowany jedynie w weterynarii (leczenie otyłości u psów) [3]. Innym przedstawicielem inhibitorów MTP dostępnym w medycynie weterynaryjnej jest mitratapid [4,5]. W przeszłości badano także właściwości implitapidu, lecz od niespełna 10 lat nie ma żadnych nowych informacji na temat tej substancji, choć początkowe wyniki wydawały się obiecujące [6].

Lomitapid należy do leków sierocych, zaś jedynym zarejestrowanym wskazaniem do jego stosowania jest postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej jako leczenie dodatkowe do diety ubogotłuszczowej, leków hipolipemizujących z innych grup farmakologicznych oraz ewentualnie aferezy lipoprotein o niskiej gęstości LDL [7].

Termin lek sierocy (ang. *orphan drug*) odnosi się do substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorób rzadkich i został użyty po raz pierwszy w 1983 r. Kryteria zaliczenia danej jednostki w poczet chorób rzadkich są oczywiście kwestią umowną i różnią się w poszczególnych rejonach świata. W Europie przyjęto warunek występowania w populacji ogólnej liczby osób chorych nie większej niż 5 na 10 tys. osób, zaś w Stanach Zjedno-

czonych Ameryki obowiązuje kryterium całkowitej liczby osób dotkniętych chorobą mniejszej niż 200 tys. osób rocznie. Status leku sierocego jest przyznawany, aby zachęcić producentów preparatów farmaceutycznych do badań nad lekami o potencjalnym znaczeniu w terapii chorób rzadkich i wiąże się z różnymi ułatwieniami w kwestii spraw formalno-prawnych [8].

Hipercholesterolemia rodzinna jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu lipidów, cechującym się wysokim stężeniem w osoczu cholesterolu frakcji LDL lipoprotein oraz zwiększonym ryzykiem przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Według obecnego stanu wiedzy może być spowodowana mutacją w jednym z trzech genów: *APOB* (gen kodujący apolipoproteinę B100), *LDLR* (gen kodujący receptor LDL), *PCSK9* (gen kodujący konwertazę proproteinu subtylizyna/keksyna typu 9, która pełni funkcję regulatora degradacji lizosomalnej receptora LDL). W zależności od tego, czy mutacja dotyczy jednego, czy obu alleli danego genu mówimy o postaci heterozygotycznej lub homozygotycznej. Postać heterozygotyczna jest relatywnie częsta (1 przypadek na 200-500 osób w populacji ogólnej) i cechuje się wartościami stężenia cholesterolu LDL w osoczu na poziomie 5-14 mmol/l (193-539 mg/dl), natomiast postać homozygotyczna (1 przypadek na 160 tys.-300 tys. osób w populacji ogólnej) wiąże się ze stężeniem cholesterolu LDL w osoczu znacznie przekraczającym 13 mmol/l (500 mg/dl) i zaawansowaną miażdżycą tętnic już w wieku młodzieńczym lub nawet w dzieciństwie. Złotym standardem w diagnostyce hipercholesterolemii rodzinnej jest badanie genetyczne, które pozwala ustalić, jaka mutacja w jednym z wymienionych genów (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) jest odpowiedzialna za zabu-

zenie metabolizmu lipidów [9]. Do objawów przedmiotowych hipercholesterolemii rodzinnej należą również żółtaki ścięgien oraz rąbek starczy rogówki. Obecność wysokich wartości LDL-C u pacjenta i krewnych 1. stopnia oraz obciążający wywiad rodzinny pod kątem przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych nasuwają podejrzenie tego schorzenia.

■ Zarys metabolizmu lipoprotein i rola białka MTP w biochemii człowieka

Wśród lipidów osocza wyróżnia się następujące frakcje:

- estry cholesterolu (36%),
- fosfolipidy (30%),
- triacyloglicerole (16%),
- cholesterol (14%),
- wolne kwasy tłuszczowe (4%).

Spośród wymienionych frakcji fosfolipidy i cholesterol mają charakter amfipatyczny, natomiast estry cholesterolu i triacyloglicerole – niepolarny [10].

Lipidy są nierozpuszczalne w wodzie. Zatem aby mogły być transportowane, w wodnym środowisku osocza dochodzi do asocjacji lipidów niepolarnych z lipidami amfipatycznymi i białkami, a wynikiem tego zjawiska są cząsteczki zwane lipoproteinami. Część białkowa lipoproteiny jest określana terminem apoproteina lub apolipoproteina. Gęstość lipoprotein maleje wraz ze wzrostem stosunku masy części tłuszczowej do masy części białkowej w pojedynczej cząsteczce. Najpopularniejszy wśród klinicystów jest podział lipoprotein na podstawie gęstości. Wyróżniamy zatem cztery główne frakcje:

- chylomikrony,
- lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL),
- lipoproteiny o małej gęstości (LDL),
- lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL).

Chylomikrony i VLDL są frakcjami szczególnie bogatymi w triacyloglicerole. Funkcją

chylomikronów jest transport triacylogliceroli pochodzących z pożywienia, wchłoniętych w obrębie jelita. VLDL są odpowiedzialne natomiast za transport triacylogliceroli syntetyzowanych w wątrobie do tkanek obwodowych. Zarówno w przypadku chylomikronów, jak i VLDL apolipoproteina B jest kluczowym elementem w procesie powstawania cząsteczki lipoproteiny [11,12].

Białko MTP zostało odkryte w 1984 r. przez naukowców z Nowego Jorku. Wetterau oraz Zilver-smit wyizolowali je z frakcji mikrosomalnej homogenatu tkankowego, otrzymanego z wątroby bydła [13]. Mikrosomalne białko transportujące trójglicerydy ma strukturę heterodimerską. Większa podjednostka ma masę cząsteczkową 97 kDa, jest unikalna dla omawianego białka i to ona odpowiada za jego zasadnicze funkcje. Mniejsza podjednostka natomiast jest cząsteczką enzymu izomerazy disiarczkowej i ma masę molekularną 58 kDa; jest istotna, aby cząsteczka MTP jako całość miała odpowiednie właściwości fizykochemiczne – w razie jej nieobecności podjednostka duża tworzy bowiem nierozpuszczalne agregaty [14-16].

Mikrosomalne białko transportujące triglicerydy odgrywa kluczową rolę w procesie biosyntezy lipoprotein o bardzo niskiej gęstości VLDL oraz chylomikronów, ponieważ jego funkcją jest transport triglicerydów na cząsteczkę apolipoproteiny B w enterocytach oraz hepatocytach [17,18].

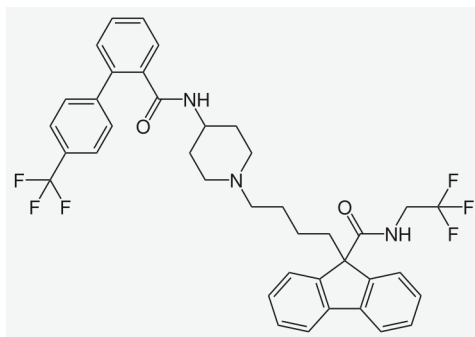
Omawiane białko MTP to produkt ekspresji genu *MTTP*. Inspiracją do badań nad metodami farmakologicznej inhibicji aktywności białka MTP była obserwacja pacjentów z abetalipoproteinemią, która jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i wynika z dysfunkcji mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy wskutek mutacji genu *MTTP*. W tej grupie pacjentów stwierdza się

znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu oraz trójglicerydów w osoczu [19].

Abetalipoproteinemia, czyli zespół Bassen-Kornzweiga ujawnia się już we wczesnym dzieciństwie pod postacią biegunek tłuszczowych przebiegających ze wzdęciami brzucha; ponadto towarzyszy im wolniejszy wzrost dziecka. W wieku 5 lat są stwierdzane pierwsze objawy neurologiczne (brak odruchów ścięgnistych). Po kilku latach dołączają się: ataksja chodu, ataksja kończyn, drżenie głowy i rąk oraz objawy neuropatii ruchowo-czuciowej. Z czasem rozwija się również ophthalmoplegia oraz zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. Istnieje także zwiększone ryzyko krwawień. W badaniach autopsyjnych stwierdza się zmiany neuropatologiczne obejmujące demielinizację sznurów tylnych, drogi móżdżkowo-rdzeniowej i drogi korowo-rdzeniowej. Występują również zmiany w komórkach Purkiniego oraz w warstwie drobinowej móżdżku i komórkach przedniego rogu rdzenia kręgowego. Obserwuje się także zmiany w nerwach obwodowych, obejmujące ubytek aksonów i odcinkową demielinizację. Uważa się, że objawy kliniczne i zmiany anatomopatologiczne stwierdzane u pacjentów cierpiących z powodu abetalipoproteinemii wynikają ze znacznego upośledzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego lipidów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K), zaś jedyną metodą ich leczenia jest suplementacja tych witamin oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych. Co interesujące, podczas obserwacji obrazu rozmazu krwi obwodowej pod mikroskopem można stwierdzić również akantocytozę, czyli obecność nieprawidłowych erytrocytów z ostrymi wyrostkami wystającymi z ich powierzchni. Za przyczynę takiego stanu rzeczy uważa się zaburzenie transportu lipidów w błonie komórkowej krwinek czerwonych [20].

Struktura cząsteczki leku i właściwości fizykochemiczne

Lomitapid w literaturze funkcjonuje również pod nazwami BMS-201038 oraz AEGR-733. Jest lekiem o budowie drobnocząsteczkowej



Rycina 1. Struktura chemiczna lomitapidu

(<https://de.wikipedia.org/wiki/Lomitapid#/media/File:Lomitapid.svg>)

(masa cząsteczkowa 693.7 Da). W preparatach farmaceutycznych występuje jako mesylian (metanosulfonian) lomitapidu (masa cząsteczkowa 789.8 Da) [21]. Cząsteczka lomitapidu nie posiada centrum stereogenicznego – nie wykazuje zatem aktywności optycznej. Lomitapid tworzy wiązania wodorowe zarówno jako donator (2 wiązania), jak i jako akceptor (9 wiązań) [22]. Wzór sumaryczny substancji to $C_{39}H_{37}F_6N_3O_2$. Wzór strukturalny został przedstawiony na ryc. 1. Warto zwrócić uwagę, że wśród grup leków hipolipemizujących, które zostały w ostatnich latach zaakceptowane przez FDA (inhibitory PCSK9, lomitapid oraz mipomersen) jedynie lomitapid jest substancją drobnocząsteczkową. Inhibitory PCSK9 są bowiem polipeptydami, natomiast mipomersen – oligonukleotydem. Na przestrzeni dziejów farmakologii to właśnie substancje o masie cząsteczkowej w zakresie od 100 Da do 1000 Da stanowiły zdecydowaną większość leków, natomiast obecnie dzięki rozwojowi immunologii, biologii molekularnej, czy też genomiki to właśnie coraz precyzyjniejsze interwencje te-

rapeutyczne za pomocą przeciwciał monoklonalnych czy też oligonukleotydów antysensownych zyskują na znaczeniu, a leki hipolipemizujące dobrze tę sytuację odzwierciedlają.

Rozpuszczalność lomitapidu w wodzie w temperaturze 25 stopni Celsjusza wynosi $5,267 \times 10^{-8}$ mg/l [22]. Zgodnie zatem z terminologią, którą wprowadza Farmakopea Polska X dla określenia stopnia rozpuszczalności leku, należy nazwać lomitapid substancją praktycznie nierozpuszczalną w wodzie [23]. Mesylan lomitapidu jest lekko rozpuszczalny w wodzie [24].

Cząsteczka leku posiada dwie grupy aminowe, dla których ujemne logarytmy dziesiętne ze stałych dysocjacji wynoszą odpowiednio $pK_{a1} = 9.02$ oraz $pK_{a2} = 10.35$. [22]

■ Farmakodynamika lomitapidu

Istotą molekularnego mechanizmu działania lomitapidu jest hamowanie aktywności mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy, co prowadzi do zmniejszenia syntezy lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (chylomikrony, VLDL) oraz poprawy parametrów gospodarki lipidowej pacjenta (zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, zmniejszenie stężenia trójglicerydów we krwi). Warto zauważyć, że szczególnie korzystną cechą lomitapidu wydaje się być zdolność do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL lipoprotein w sposób zupełnie niezależny od receptora LDL. Istotą homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej jest bowiem znaczne upośledzenie jego funkcjonalności, choć biochemiczne podłoże tej dysfunkcji może mieć miejsce na różnych poziomach (wadliwa struktura samego receptora; wadliwa struktura apolipoproteiny B100, utrudniająca interakcję LDL-LDLR; nadaktywność białka PCSK9, prowadząca do nasilenia degradacji lizosomalnej cząsteczek receptora LDL). Reasumując, lo-

mitapid zmniejsza stężenie cholesterolu i trójglicerydów poprzez zahamowanie syntezy lipoprotein, a nie poprzez nasilenie ich klirensu wątrobowego [17].

W 2007 r. opublikowano wyniki niewielkiego badania klinicznego typu *proof-of-concept*, w którym wzięło udział 6 osób cierpiących z powodu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Pacjenci otrzymywali lomitapid w rosnącej dawce 0,03 mg/kg mc., 0,1 mg/kg mc., 0,3 mg/kg mc. oraz 1,0 mg/kg mc. (kolejne dawki były stosowane przez dokładnie 4 tygodnie). Stwierdzono, iż lomitapid w dawce 0,3 mg/kg mc. spowodował redukcję stężenia cholesterolu całkowitego średnio o 29,8%, cholesterolu LDL o 24,7%, trójglicerydów o 34,1%, zaś apolipoproteiny B o 14,7%. Natomiast w dawce 1,0 mg/kg mc. lek spowodował redukcję cholesterolu całkowitego średnio o 58,4%, cholesterolu LDL o 50,9%, trójglicerydów o 65,2%, zaś apolipoproteiny B o 55,6%. Nie stwierdzono natomiast istotnych klinicznie zmian stężenia cholesterolu HDL, apolipoproteiny A-I oraz lipoproteiny (a) [18].

W badaniu klinicznym II fazy, w którym wzięły udział 84 osoby z umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu we krwi zaobserwowano, że stosowanie lomitapidu w dawkach 5 mg/d, 7,5 mg/d oraz 10 mg/d wiąże się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL w osoczu o odpowiednio 19%, 26% oraz 30%. Leczenie skojarzone z ezetymibem nasila efekt terapeutyczny [25].

■ Farmakokinetyka i dawkowanie lomitapidu

Lomitapid w niewielkim stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi jedynie 7%. Czas od podania leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi (T_{max}) wynosi średnio ok. 6 godzin [24]. T_{max} wykazuje jednak relatywnie

dużą zmienność osobniczą: w populacji kaukaskiej wynosi od 5 do 6 godz., zaś w populacji japońskiej od 4 do 9 godz. [26]. Biologiczny okres półtrwania lomitapidu wynosi 39,7 godz. Lek silnie wiąże się z białkami osocza (99,8%). Substancja charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (985 – 1292 litry). Udział nerek w eliminacji lomitapidu to ponad 50%, zaś ok. 35% leku jest wydalane ze stolcem [27].

Lomitapid jest w organizmie człowieka metabolizowany przez cytochrom P-450, przede wszystkim przez izoenzym CYP3A4, zaś w mniejszym stopniu przez CYP2E1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C19 [7,28]. Ta informacja stanowi podstawę dla znajomości istotnych klinicznie interakcji lomitapidu z innymi lekami. W trakcie stosowania lomitapidu przeciwwskazane jest bowiem stosowanie substancji z następujących grup farmakologicznych, które stanowią silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4: azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, antybiotyki ketolidowe, inhibitory proteazy HIV, niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, lek antyarytmiczny dronedaron. Należy unikać także spożywania soku grejpfrutowego podczas przyjmowania lomitapidu. W przypadku stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 trzeba zachować 12-godzinny odstęp pomiędzy przyjęciem dawki tego rodzaju leków oraz przyjęciem lomitapidu.

Należy oczekiwać, że jednoczesne stosowanie lomitapidu oraz leków indukujących CYP3A4 przyczyni się do nasilenia metabolizmu inhibitora MTP oraz zmniejszenia jego skuteczności. Dlatego też w takim przypadku trzeba częściej monitorować parametry gospodarki lipidowej pacjenta. Do induktorów CYP3A4 należą: fenobarbital, fenytoina, pioglitazon, modafinil, glikokortykosteroidy, ryfampicyna, karbamazepina, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, czy też ziele dziurawca.

Na rynku europejskim lomitapid jest dostępny w postaci kapsułek twardych zawierających: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg lub 60 mg substancji czynnej. Lek należy przyjmować w pojedynczej dawce dobowej, rozpoczynając od 5 mg. Po 2 tygodniach w razie potrzeby można zwiększyć dawkę do 10 mg. W zależności od pożądanego stopnia obniżenia stężenia cholesterolu LDL w osoczu pacjenta oraz pod warunkiem dobrej tolerancji można zwiększać dawkę w odstępach minimum 4 tygodni aż do dawki maksymalnej 60 mg. Lek należy przyjmować na czczo, co najmniej 2 godz. po wieczornym posiłku. W trakcie przyjmowania preparatu wskazane jest zachowanie diety niskotłuszczowej (maksymalnie 20% dobowego zapotrzebowania energetycznego może pochodzić z tłuszczów), ponieważ wtedy zmniejsza się ryzyko najczęstszych działań niepożądanych [7].

■ Bezpieczeństwo stosowania lomitapidu

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi lomitapidu są dolegliwości żołądkowo-jelitowe, obejmujące biegunkę, nudności, wzdęcie brzucha, zaparcie, bolesne parcie na stolec oraz flatulencję. Wymienione działania niepożądane najczęściej są łagodne lub o umiarkowanym stopniu ciężkości. Ponadto działaniem niepożądanym wynikającym bezpośrednio z farmakodynamiki lomitapidu jest zwiększenie gromadzenia się tłuszczu w wątrobie, które może prowadzić do jej stłuszczenia. W czasie stosowania lomitapidu często stwierdza się również wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych [29,30]. Do pozostałych działań niepożądanych leku należą np.: bóle głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, zmniejszenie apetytu, wykwity skórne, rumień, wybroczyny, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku [7].

W 2015 r. grupa naukowców z Włoch (Averna i współpracownicy) opublikowała wy-

niki badania klinicznego III fazy z udziałem 29 osób cierpiących z powodu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Badanie trwało 78 tygodni, pacjenci otrzymywali lomitapid w stopniowo zwiększanej dawce (5 mg/d-60 mg/d). Na początku badania oraz w 26., 56. i 78. tygodniu badania za pomocą spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego badano średnią zawartość tłuszczu w wątrobie badanych osób. Średnia zawartość tłuszczu wraz z pełnym zakresem zaobserwowanych wartości w poszczególnych momentach wynosiła odpowiednio: 1% (0,49%-2,67%), 6,2% (3%-19%), 12,35% (4,3%-37,7%) oraz 10,8% (5,8%-19%). Pacjent, u którego stwierdzono nagromadzenie lipidów w wątrobie na poziomie 37,7% w 56 tygodniu, zaprzestał przyjmowania leku w 66. tygodniu i nie był badany w 78. tygodniu [29].

W trakcie badań klinicznych III fazy zaobserwowano zmniejszenie mediany stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, lecz nie stwierdzono klinicznych konsekwencji tego zjawiska. Jednakże w trakcie stosowania lomitapidu zaleca się suplementację 400 IU/d witaminy E, 200 mg kwasu linolowego, 210 mg kwasu alfa-linolenowego, 110 mg kwasu eikozapentaenowego oraz 80 mg kwasu dokozaheksaenowego [24].

Podsumowanie

Lomitapid jest jednym z leków, które pozwalają mieć nadzieję, że długość i jakość życia pacjentów cierpiących na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną będzie wzrastać. Z punktu widzenia farmakodynamiki oraz molekularnego podłoża patofizjologii tej jednostki chorobowej szczególnie korzystne wydaje się, że lek hamuje syntezę lipoprotein zawierających apolipoproteinę B, zamiast nasilać ich klirens zależny od receptora LDL. Kolejne lata obserwacji przyniosą na pewno bardziej ugruntowane poglądy na temat roli tego leku w codziennej praktyce lekarskiej.

Leczenie hipolipemizujące w ostatnich latach przeżywa dynamiczny rozwój, a możliwość inhibicji MTP w rutynowej praktyce klinicznej jest jednym z jego efektów. W 2015 r. FDA dopuściła bowiem inhibitory PCSK9 (alirokumab i ewolokumab), a inne substancje o nowych mechanizmach działania są badane.

Ze względu na fakt, iż lomitapid jest lekiem sierocym, prawdopodobnie jedynie niewielu lekarzy i farmaceutów będzie miało okazję zetknąć się z tą substancją w swojej codziennej praktyce zawodowej. Niemniej jednak poznanie inhibicji MTP, jako relatywnie nowej możliwości interwencji terapeutycznej, może być dobrą okazją do usystematyzowania czy też poszerzenia wiadomości na temat skomplikowanej biochemii i patobiochemii gospodarki lipidowej człowieka, a w tym roli mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy w tych zjawiskach. Szczególnie że dyslipidemia stanowi jedną z najczęstszych grup chorób, z którymi na co dzień stykają się pracownicy opieki zdrowotnej, głównie zaś lekarze takich specjalności jak kardiologia, choroby wewnętrzne czy też medycyna rodzinna. ©

Piśmiennictwo:

1. Strona internetowa Agencji ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Informacja o zaakceptowaniu do użytku klinicznego preparatu Juxtapid® (lomitapid) do użytku klinicznego. W: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333285.htm>, dostęp: 20 listopada 2016 r.
2. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków. Informacja o dopuszczeniu do użytku klinicznego 44 nowych leków, wśród których był preparat Lojuxta® (lomitapid). W: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001860.jsp&mid=W00b01ac058004d5c1, dostęp: 20 listopada 2016 r.
3. Klonoff DC. Dirlotapide, a U.S. Food and Drug Administration-approved first-in-class obesity drug for dogs – will humans be next? J Diabetes Sci Technol 2007; 1(3): 314-316.
4. Peña C, Suarez L, Bautista-Castaño I, et al. Effects of low-fat high-fibre diet and mitratapide on body weight reduction, blood pressure and metabolic parameters in obese dogs. J Vet Med Sci 2014; 76(9): 1305-1308.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego Yarvitan, materiały producenta Janssen Pharmaceutica N.V.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Grzegorz K. Jakubiak
grzegorz.k.jakubiak@gmail.com