

Kombinace niacinu s laropiprantem: další možnost ovlivnění nejen dyslipidemie

Komentář ke článku (Prakt. lékař. 2011; 7(1): 7–11)

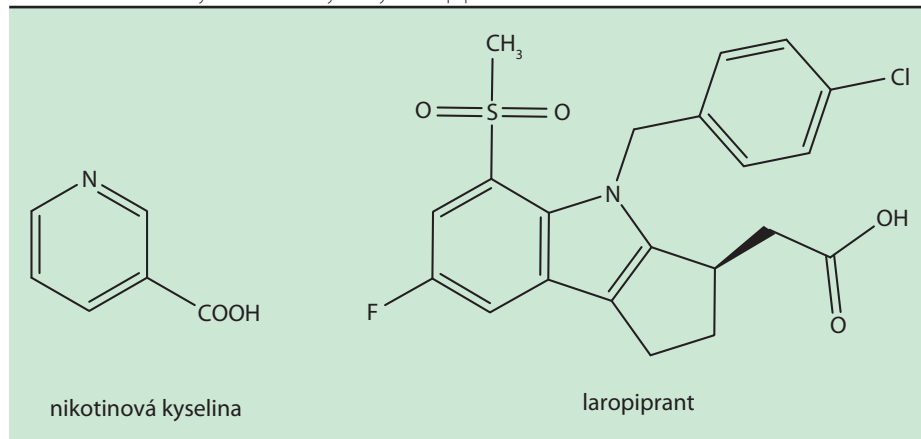
doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Prakt. lékař. 2011; 7(1): 12

Nikotinová kyselina (syn. niacin, chemicky pyridin-3-karboxylová kyselina, struktura viz obrázek 1) je ve vodě rozpustný vitamin, jehož deriváty hrají klíčovou roli v energetickém metabolismu buňky. Vyskytuje se běžně v přírodě, je obsažen např. v játrech, rybách, kvasnicích a v obilninách. Jeho nedostatek způsobuje pelagru. Nikotinová kyselina je provitaminem nikotinamidu, který je součástí koenzymů NAD⁺ (nikotinamid adenin dinukleotid) a NADP⁺ (nikotinamid adenin dinukleotid fosfát). Nikotinamid (syn. niacinamid) na rozdíl od volné kyseliny nemá schopnost snižovat hladinu lipidů v krvi. Vysvětlení tohoto jevu lze najít v odlišných fyzikálně-chemických parametrech obou vitaminů, např. niacin je asi 60x méně rozpustný ve vodě než nikotinamid. Nikotinová kyselina byla původně indikována především pro své vazodilatační účinky. Používala se ve formě různých solí a esterů. Ve vyšších dávkách má nikotinová kyselina také významné antihyperlipidemické vlastnosti, stimuluje tvorbu prostacyklinu a inhibuje agregaci krevních destiček. Je-li podávána v dostatečně vysokých dávkách (500–2000 mg denně), snižuje efektivně jak koncentraci VLDL, tak koncentraci LDL, a zejména zvyšuje koncentraci HDL. Přes tento jednoznačně příznivý hypolipidemický efekt však měla nikotinová kyselina v terapeutické praxi dosud jen omezené využití, protože podávání vyšších dávek nutných pro antihyperlipidemické působení je spojeno s řadou vedlejších, pro pacienta

Obrázek 1. Struktury nikotinové kyseliny a laropiprantu



subjektivně nepříjemných účinků (vazodilatace v obličeji a v krční oblasti, svědění, závratě). Při dlouhodobém podávání se navíc mohou projevit i další závažnější vedlejší účinky.

V roce 2007 byly zveřejněny syntéza a účinky **laropiprantu** jako selektivního antagonisty prostaglandinových receptorů D₂ (PGD₂), původně vyvíjeného pro léčbu alergické rýmy. Laropiprant je chemicky (-) – [(3R)-4-(4-chlorbenzyl)-7-fluor-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyklo-penta[b] indol-3-yl] octová kyselina, chemický vzorec (obrázek 1). Jeho struktura je značně podobná nesteroidnímu antiflogistiku indomethacinu. V roce 2006 bylo popsáno možné použití antagonistů PGD₂ pro zmírnění vazodilatace navozené nikotinovou kyselinou a v této indikaci se nyní profiluje právě laropiprant. Podobné zmírnění vazodilatace vyvolané podáním nikotinové

kyseliny nastává i po podání acetylsalicylové kyseliny (jako inhibitoru syntézy prostaglandinů, resp. neselektivního inhibitoru cyklooxygenázy), avšak v tomto případě existuje určité riziko gastrointestinálního krvácení.

Literatura

1. Sturino CF, O'Neil G, Lachance N, et al. Discovery of a potent and selective prostaglandin D₂ receptor antagonist MK-0524. *J Med Chem* 2007; 50: 794–806.
2. Block JH. Vitamins. In: Abraham DJ, Rotella DP (eds.). *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*. 7th edition. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2010; 5: 677–679.

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové