

Kombinace niacinu s laropiprantem: další možnost ovlivnění nejen dyslipidemie

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MUDr. Eva Motyková, prof. MUDr. Richard Česka, CSc.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Komplexní ovlivnění dyslipidemie poskytuje šanci na snížení rizika aterosklerotických komplikací nad rámec současných možností. Významné ovlivnění hladin triglyceridů a HDL-cholesterolu za současného příznivého působení na koncentrace LDL částic a hladiny Lp (a) nabízí kyselina nikotinová (niacin). Působením na receptory GPR109A na povrchu hepatocytu, adipocytu i v jiných tkáních navozuje niacin řadu metabolických změn vysvětlujících jeho žádoucí i nežádoucí účinky. Jeho podávání, většinou v kombinaci se statiny, bylo v klinických studiích spojeno se zastavením progresse nebo dokonce s regresí aterosklerózy. Významným limitem použití niacinu je výskyt nežádoucích účinků, které lze často překonat důslednou edukací nemocného. Možnost širšího využití nabízí moderní léčkové formy niacinu s prodlouženým uvolňováním a zejména jeho kombinace s antagonistou receptoru pro prostaglandin D2 – laropiprantem.

Klíčová slova: niacin, kardiovaskulární onemocnění, dyslipidemie, HDL-c, Lp (a), laropiprant.

Niacin-laropiprant combination: novel approach not only to treatment of dyslipidemia

Complex management of dyslipidemia provides a chance of further reduction of atherosclerotic vascular complications beyond current therapeutic options. A nicotinic acid (niacin) offers a substantial modification of triglyceride and HDL-cholesterol levels together with beneficial impact on LDL-cholesterol and Lp (a) concentrations. Interacting with GPR109A receptors on the surface of hepatocytes, adipocytes and other tissues, niacin induces numerous metabolic changes, thus, explaining its desirable as well as harmful effects. Niacin administration mostly in combination with a statin was associated with a significant slowing of progression or even regression of atherosclerosis in clinical trials. Major limitation of niacin widespread use- its side effects- can be partly overcome by thorough education of patients. Modern pharmacological forms of extended-release niacin, and particularly, its combination with a prostaglandin D2 receptor antagonist – laropiprant- can enhance its use in everyday practice.

Key words: niacin, cardiovascular disease, dyslipidemia, HDL-c, Lp (a), laropiprant.

Prakt. lékáren. 2011; 7(1): 7–11

Kyselina nikotinová (niacin) je hypolipidemikum s několika významnými „nej“. Je to nejstarší hypolipidemikum, má nejširší spektrum ovlivnění metabolismu krevních lipidů a lipoproteinů – působí změny metabolismu prakticky všech lipoproteinových tříd (1), nejvíce ze všech hypolipidemik interferuje s dalšími metabolickými cestami a má největší množství nežádoucích účinků. Přesto je niacin velmi slibným hypolipidemikem, které zejména v kombinacích režimech se statiny umožňuje dosažení pozoruhodných výsledků.

Mechanismus účinku niacinu

Niacin interaguje s několika typy receptorů. Z hlediska hypolipidemických účinků je nejdůležitější receptor GPR109A (2) na povrchu tukových buněk, monocytů, makrofágů a neutrofilů. Nejpravděpodobnějším endogenním ligandem tohoto receptoru je β -hydroxybutyrát, regulující interakci s „niacinovým“ receptorem metabolickou homeostázou při hladovění (3). Po vazbě niacinu na GPR109A receptor na povrchu adipocytu dojde k inhibici adenylátcyklázy, poklesu intracelulární koncentrace cyklického

adenosin monofosfátu (cAMP) a konečným výsledkem je snížení lipolýzy. Klesají koncentrace volných mastných kyselin uvolňovaných do cirkulace, které jsou nejdůležitějším substrátem pro produkci na triglyceridy bohatých lipoproteinových částic v hepatocytu. Niacin také moduluje sekreci těchto částic do oběhu přímou nekompetitivní inhibicí mikrozomálního enzymu acyltransferázy hepatocytů, jež katalyzuje syntézu triglyceridů (4). Současně zvyšuje katabolismus apolipoproteinu B, což dále snižuje syntézu a sekreci na triglyceridy bohatých částic.

Mechanismus zvyšování hladiny HDL je několikrát. Přímě v játrech niacin inhibuje ektopický β řetězec ATP-syntetázy; proteinový komplex vnitřní mitochondriální membrány fungující jako vysoce afinitní receptor pro apolipoprotein AI (apo-AI) v případě exprese na povrchu hepatocytu. Pokud dojde k navázání apo-AI na β řetězec ATP-syntetázy, spustí se endocytóza HDL částic. Následuje série kroků vyústějící katabolizmem HDL. Niacin snižuje povrchovou expresi beta řetězců ATP-syntetázy o 27 %, což vede ke snížení vychytávání HDL játry o 35 % (4).

Snížením podílu triglyceridů v lipoproteinech o nižší hustotě (LDL a VLDL) dochází ke zvýšení koncentrace HDL cholesterolu nepřímou cestou – známý efekt negativní korelace mezi hladinou HDL-c a triglyceridů na zvyšování hladiny HDL-c. Konečně niacin zvyšuje eflux cholesterolu z periferních tkání navozený interakcí niacinu s GPR109A receptorem.

Niacin současně modifikuje složení a biologické vlastnosti jednotlivých tříd lipoproteinových částic. Jeho působením klesá proporce aterogenních malých denzních LDL partikulí (sdLDL), zmnožují se velké HDL částice (frakce označovaná HDL_{2ab}), naopak velikost VLDL částic se působením niacinu snižuje. Zcela unikátní a z hlediska prevence oběhových komplikací aterosklerózy velmi významný je niacinem navozený pokles koncentrací lipoproteinu (a) (Lp (a)). Hladiny Lp (a) jsou determinovány z 90 % geneticky a vliv zevního prostředí ale i léčebných intervencí je minimální. Jedině u niacinu je přítomen významný vliv na množství Lp (a), jež se jeho působením sníží až o 30 %. Tento efekt je sám o sobě indikací pro podání niacinu nemocným s vysokou hladinou Lp (a). Všechny

uvedené vlivy mají příznivý dopad na cévní funkci a lipidovému působení niacinu tak nelze nic vytknout (1).

Další potenciálně příznivé účinky niacinu zahrnují antioxidační působení, protizánětlivé účinky a řadu dalších shrnutých v tabulce 1 (5).

Metabolizmus niacinu

Niacin je metabolizován játry dvěma cestami:

- 1. konjugací s glycinem za vzniku kyseliny nikotinmočové,
- 2. amidací zahrnující několik oxidačně-redukčních reakcí, kdy je konečným produktem převážně nikotinamid.

Konjugace je cesta s nižší afinitou ale vyšší kapacitou, metabolity vznikající touto cestou souvisejí se vznikem nepříjemného nežádoucího účinku – flushe. Druhá metabolická cesta má afinitu vysokou, ovšem kapacita je nízká a metabolity hepatotoxické, což může způsobit vzestup transamináz. Kapacita metabolických cest je důležitá z hlediska volby lékových forem niacinu (4).

Vzhledem k rychlé rozpustnosti IR niacinu (forma s okamžitým uvolňováním – tzv. immediate-release) dochází brzy k nasycení amidové metabolické cesty a většina látky je dále zpracovávána konjugací, což vede k vyšší incidenci flushí. Na druhou stranu SR niacin (forma s pomalým uvolňováním – tzv. sustained-release) je metabolizován převážně amidací, protože tuto vysoce afinitní cestu nasycuje pomaleji. Důsledkem je asociace s vyšším rizikem hepatotoxicity, méně s flushem. ER niacin (forma s prodlouženým uvolňováním – tzv. extended-release) se absorbuje 8–12 hodin, je tedy metabolizován přibližně stejně oběma cestami, zaznamenáváme u něj tedy menší incidenci zmíněných nežádoucích účinků (4).

Vliv niacinu na hladiny lipidů a lipoproteinů

Jak bylo již uvedeno, niacin má nejširší působení ze všech hypolipidemik a ovlivňuje všechny typy lipoproteinových částic v závislosti na dávce. Je to jediné hypolipidemikum, které současně snižuje koncentrace LDL-c a přitom podstatně zvyšuje hladiny HDL-c za současného snížení triglyceridemie. Navíc niacin, jak je uvedeno výše, snižuje významně hladiny aterogenního lipoproteinu (a).

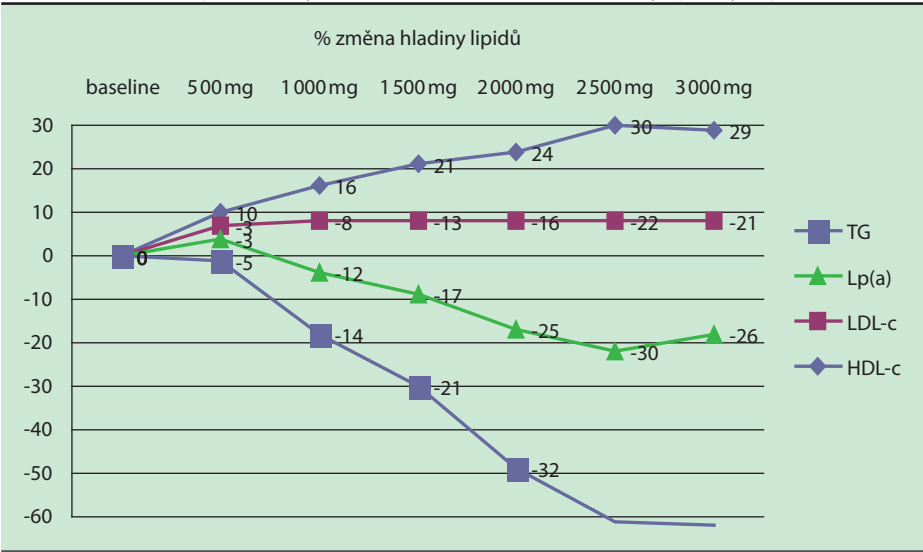
Orientačně lze říci, že při použití niacinu pro vliv na hladiny plazmatických lipidů platí

Tabulka 1. Přehled účinků niacinu (5)

Niaicin snižuje	Niaicin zvyšuje
Celkový cholesterol	HDL-cholesterol
Celkové triglyceridy	HDL ₂ cholesterol >> HDL ₃ cholesterol
VLDL-cholesterol	apoA1 a apoA2
LDL-cholesterol	Pre-beta-HDL
Malé denzní LDL částice	Velikost LDL částic
Lp (a)	PGD ₂ a PGJ ₂
apoB	Katabolizmus apoB
Fibrinogen	Urikemii
PAI-1	Adiponectin
Aktivitu zánětu	Glykemii a glykovaný hemoglobin
Lipolýzu v tukové tkáni	Expresi PPARgama

VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě, Lp (a) – lipoprotein a, apo – apo-lipoprotein, PAI-1 – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1, PGD₂ – prostaglandin D₂, PGJ₂ – prostaglandin J₂

Graf 1. Vliv niacinu s prodlouženým uvolňováním (ER forma) na hladiny lipidových parametrů (6)



Tabulka 2. Vybrané klinické studie s niacinem

Studie	Léčba	Trvání (roky)	Výsledek
Coronary Drug Project (CDP) Canner, et al. 1986.	Niacin vs. placebo	5 15	Nefatální IM ↓ 27% CMP/TIA ↓ 24% Celková mortalita ↓ 11%
Stockholm Ischemic Heart Disease Study (IHD) Carlson, et al. 1988	Niacin + clofibrát vs. placebo	5	Celková mortalita ↓ 26% ICHS mortalita ↓ 36%
HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS) Brown, et al. 2001	Niacin + simvastatin ± antioxidační vitaminy vs. placebo	3	ICHS mortalita, nefatální nebo revascularizační procedura ↓ 60%-90%

Podle: Canner PL, et al. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245–1255, Carlson LA, et al. Acta Med Scand 1988; 223: 405–418; Brown BG, et al. N Engl J Med 2001; 345: 1583–1592

pravidlo 20%. Přibližně o 1/5 se totiž zvyšuje hladina HDL-c za podobného poklesu LDL-c i triglyceridů a paralelních změn koncentrace Lp (a). Jak ukazuje graf 1, jsou ve skutečnosti při eskalaci dávky niacinu jeho efekty na lipoproteinové koncentrace ještě výraznější.

Přes své nesporné výhody je hlavní těžiště použití niacinu v kombinačních hypolipidemických režimech se statiny.

Klinické studie s niacinem

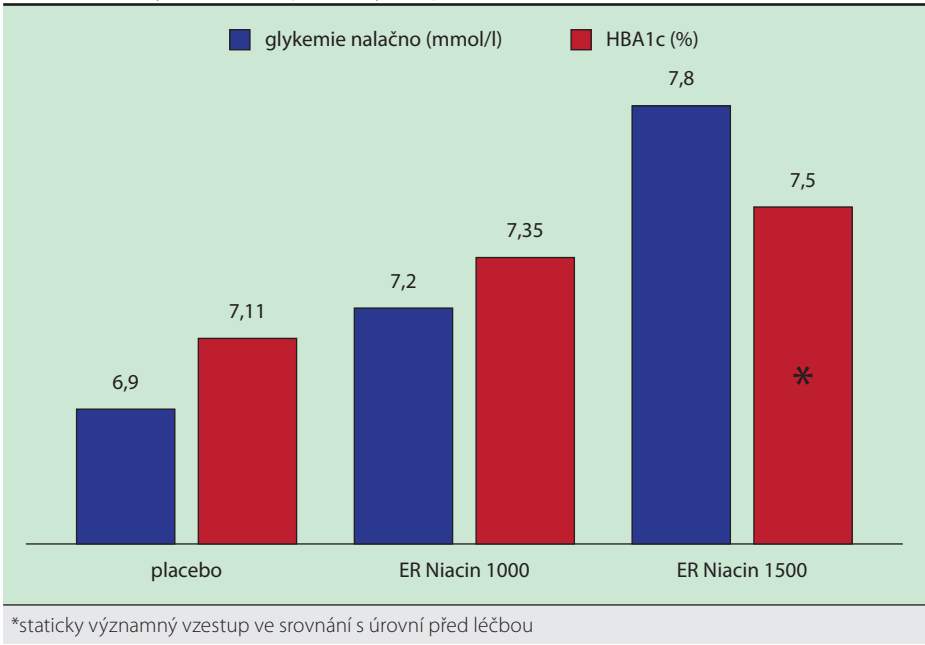
Díky svému „věku“ nashromáždil niacin významné množství informací z různých klinických studií. Máme důkazy, že niacinem navozené změny metabolismu se skutečně odráží v počtu kardiovaskulárních příhod a úmrtí – tato léčba významně snižuje nejen kardiovaskulární, ale i celkovou mortalitu. Vybrané studie s niacinem shrnuje tabulka 2.

Tabulka 3. Regresní studie s niacinem

Studie	Léčba	Trvání (roky)	Výsledek
CLAS Cashin-Hemphill, et al. 1990	Niacin + colestipol vs. placebo	2–4	Non progrese: 52 % lék vs. 15 % placebo Regrese: 18 % lék vs. 18 % placebo
FATS Brown, et al. 1990	Niacin + colestipol nebo lovastatin + colestipol vs. „běžná péče“	2.5	Regrese: 39 % niacin + colestipol 32 % lovastatin + colestipol 11 % běžná péče
USCF-SCOR Kane, et al. 1990	Niacin + colestipol + lovastatin vs. „běžná péče“	2	Regrese: 33 % lék vs. 13 % běžná péče
HATS Brown, et al. 2001	Niacin + simvastatin ± antioxidační vitaminy	3	Regrese vs. progrese: -0,4 % niacin + simvastatin + 1,8 % antioxidační vitaminy + 3,9 % placebo

Podle: Cashin-Hemphill L, et al. JAMA 1990, 264: 3013–3017. Brown BG, et al. N Engl J Med 1990, 323: 1289–1298. Kane JP, et al. JAMA 1990, 264, 3007–3012. Brown BG, et al. N Engl J Med 2001; 345: 1583–1592

Graf 2. Vliv léčby niacinem na parametry kompenzace diabetu (10)



Niacin také prokázal v řadě studií (ve všech byl součástí kombinace hypolipidemik), že nejen zpomaluje progresi aterosklerózy a zmenšuje počet jejích komplikací, ale dokonce vede i ke zmenšení rozsahu aterosklerotického postižení, viz tabulka číslo 3.

Přes svůj „věk“ tedy niacin splňuje základní požadavek kladený na moderní hypolipidemikum. Nejenže prokazatelně a konzistentně příznivě působí na hladiny aterogenních lipidů a lipoproteinů v séru, ale má stejně pozitivní vliv i na průběh aterosklerózy a výskyt jejích komplikací.

Proč nepoužíváme niacin častěji aneb Nežádoucí účinky terapie niacinem

Jak jsme konstatovali opakovaně v předchozích odstavcích, je niacin nadprůměrným

hypolipidemikem v několika oblastech. Výjimkou bohužel není ani výskyt a množství typů nežádoucích účinků léčby niacinem. Ty tvoří hlavní překážku jeho širšího využití. Nežádoucí účinky léčby jsou závislé na dávce, lze je zmírnit dodržováním správného režimu podávání, volbou vhodné lékové formy a v poslední době i současným podáváním inhibitoru účinku prostaglandinů, o němž bude pojednáno dále.

Mezi „laboratorní“ nežádoucí účinky patří hyperurikemie, elevace transamináz, zhoršení kontroly diabetu. Vzestup urikemie má význam pouze u nemocných s anamnézou dnové artritidy, obvykle nedojde k výraznému zvýšení hladin kyseliny močové. Elevace transamináz se objevovala zejména u dříve používaných lékových forem s dlouhým uvolňováním (sustained-release, SR), s nejnovější lékovou formou (extended-release, ER) se výskyt hepatotoxicity snížil

na méně než 1 %; nebyly zaznamenány žádné výskyty jaterního selhání (7). Při použití u diabetiků a osob s metabolickým syndromem má velký význam fakt, že niacin zvyšuje glykemii na lačno o přibližně 5 % (7), což je dáno zhoršením inzulínové senzitivity o 20–28 % (8). Přesný mechanismus nebyl objasněn, ale zvažuje se rebound fenomén po přechodném významném snížení efluxu volných mastných kyselin z tukové tkáně do jater po zahájení terapie niacinem. Tento vliv je přechodný a mizí do 4–8 měsíců od zahájení léčby (9). Po zahájení terapie niacinem můžeme očekávat přechodné zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu o 0,3–0,5 % s postupným návratem k výchozí hodnotě. Graf 2 zachycuje vývoj kontroly glykemie v 16týdenní studii u 148 diabetiků 2. typu, kterým byl randomizovaně podáván niacin ve dvou různých dávkách nebo placebo.

Také proto konsenzus expertů doporučil podávání niacinu diabetikům za předpokladu pečlivé monitorace kompenzace cukrovky (11).

Z hlediska dlouhodobé compliance nemocných s terapií niacinem jsou možná ještě důležitější „nelaboratorní“ nežádoucí účinky. Jde o možnost exacerbace peptické choroby gastroduodenální, častěji pozorované v minulosti při použití krystalického niacinu. V současné době jsou tyto nežádoucí reakce velmi vzácné a dobře ovlivnitelné přechodnou léčbou inhibitory protonové pumpy (12). Největší limitací užívání niacinu z hlediska nemocného jsou tzv. flushe – návaly horka a zarudnutí obličeje a horní poloviny trupu provázené někdy svěděním. Flushe vznikají při uvolnění prostaglandinu D₂ (PGD₂) z mastocytů a dendritických buněk dermis po stimulaci Langerhansových buněk kůže, které exprimují na svém povrchu receptory pro niacin. PGD₂ zprostředkuje dilataci kožních arteriol a klinicky pozorovatelné (a subjektivně velmi nepříjemně vnímané) flushe. Problém flushe při léčbě niacinem zčásti překonávají nové lékové formy s prodlouženým uvolňováním (extended-release), jejichž používání je spojeno s přibližně o 1/3 menším počtem flushů tolerovatelné intenzity (13). Dalším pokrokem byl v poslední době vyvinutý specifický antagonist receptorů pro PGD₂ na povrchu hladkých svalových buněk cévních stěn – laropiprant. Jeho kombinace s niacinem snižuje výskyt flushů o polovinu a dává naději, že niacin bude využitelný u širšího spektra nemocných. Klinický výzkumný program kombinované tablety niacin/laropiprant (Tredaptive) byl dokončen (14). Tableta Tredaptive obsahuje 1 g niacinu ER a 20 mg laropiprantu. Ten neovlivňuje žádným způsobem hypolipidemické livy

Tabulka 4. Vybrané farmakologické vlastnosti fixní niacinu a laropirantu

	niacin	laropirant
biologická dostupnost	72 %	71 %
T _{max}	4 hod	1 hod
vazba na plazm. bílkoviny	20 %	99 %
poločas eliminace	chybí údaje	17 hod

niacinu. Srovnání vybraných farmakologických vlastností niacinu a laropirantu je shrnuto v tabulce 4 (15).

Terapii Tredaptivem se doporučuje zahájit jednou tabletou večer s jídlem, vyvarovat se současně konzumace alkoholu, horkých a kořeněných jídel. Po měsíci při dobré toleranci se dávka zvyšuje na 2 tablety denně požitě současně podle výše uvedených pravidel.

V České republice bude Tredaptive na trh uveden pravděpodobně v první polovině roku 2011.

Jaké je místo niacinu v léčbě dyslipidemie a vysokého kardiovaskulárního rizika?

Niacin je velmi perspektivní možnost komplexní intervence všech složek smíšené dyslipidemie. Významným vlivem na koncentrace HDL-c a triglyceridemii provázeným nezanedbatelným snížením LDL-c ovlivňuje všechny složky aterogenní dyslipidemie.

Budeme jej používat v kombinačních hypolipidemických režimech. Jeho kombinace se statiny byla v klinických studiích opakovaně prokázána jako účinná nejen v ovlivnění dyslipidemie, ale hlavně ve snížení rizika koronárních příhod a úmrtí. Kombinace statin a niacin patří spolu s kombinací statin a fibrát (druhá uvedená kombinace pouze u nemocných s hypertriglyceridemií) k účinným metodám snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika.

Nežádoucí účinky léčby niacinem pomáhají překonat moderní lékové formy; poslední z nich se specifickým inhibítorem flushu laropirantem by měl ještě rozšířit řady nemocných, kterým léčba bude vyhovovat. Toleranci léčby může významným způsobem zlepšit edukace a motivace pacienta. Je tedy pravděpodobné, že nám niacin „přidělá práci“ s vysvětlováním a získáváním pacientů ke spolupráci, ale jistě se to vyplatí – údaje shrnuté v tomto článku snad budou dostatečným argumentem.

Práce byla částečně podpořena grantem IGA MZ ČR NS 10589–3.

Literatura

1. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 2005; 258: 94–114.

2. Wise A, Foord SM, Fraser NJ, Barnes AA, Elshourbagy N, Eilert M, Ignar DM, Murdock PR, Steplewski K, Green A, Brown AJ, Dowell SJ, Szekeres PG, Hassall DG, Marshall FH, Wilson S, Pike NB. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. J Biol Chem 2003; 278: 9869–9874.

3. Bodor ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. Br J Pharmacol 2008; 153: 68–75.

4. Al-Mohaissen MA, Pun SC, Frohlich JJ. Niacin: From Mechanisms of Action to Therapeutic Uses. Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2009.

5. Kamanna VS, Kashyap ML. Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents. Am J Cardiol 2007; 100: 53–61.

6. Sprecher DL. Raising high-density lipoprotein cholesterol with niacin and fibrates. A comparative review. Am J Cardiol 2000; 86(Suppl): 46L–50L.

7. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, Brody J. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. Am J Cardiol 1998; 82: 74U–81U.

8. Kelly JJ, Lawson JA, Campbell LV, Storlien LH, Jenkins AB, Whitworth JA, O’Sullivan AJ. Effects of nicotinic acid on insulin sensitivity and blood pressure in healthy subjects. J Hum Hypertens 2000; 14: 567–572.

9. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, Heise N, DeAngelis D, Frohlich J, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). Am J Cardiol 2004; 93: 307–312.

10. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP. Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med 2002; 162: 1568–1576.

11. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L, European consensus panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developer by a European Consensus Panel. Curr Med Res Opin 2005; 21: 665–682.

12. Crouse JR 3rd. New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. Coron Artery Dis 1996; 7(4): 321–326.

13. Kamanna VS, Vo A, Kashyap ML. Nicotinic acid: recent developments. Curr Opin Cardiol 2008; 23: 393–398.

14. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, Kher U, Lai E, Watson DJ, Norquist JM, Meehan AG, Bays HE, Davidson M, Ballantyne CM. Effects of laropirant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2008; 101: 625–630.

15. Klement A. Weniger Flush bei Dyslipidämie: Tredaptive. Österreichische Apotheker Zeitung 2009; 63: 918–919.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
vrablikm@seznam.cz

