

Niacin - staronové hypolipidemikum s přidanou hodnotou

Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Poruchy metabolismu krevních lipidů představují závažné riziko pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Uvádí se, že lidé s hladinou celkového cholesterolu vyšší než 6,4 mmol/l jsou 3-4krát více ohroženi chorobami věnčitých tepen srdce než jedinci s hodnotami pod 4,7 mmol/l krve. Zvýšená hladina triglyceridů je pak dáována do souvislosti s výskytem některých typů zhoubných nádorů (kolorektální karcinom aj.). Ke krevním tukům řadíme cholesterol, triacylglyceroly (TAG, syn. triglyceridy) a (apo) lipoproteiny. S postupujícím věkem se tukové částice ukládají ve formě plátů do stěny cév, což vede ke zúžení jejich průsvitu, poklesu elasticity, vzestupu krevního tlaku a poruchám prokrvení periferních tkání se všemi negativními důsledky.

ÚVOD

Cholesterol se v plazmě váže na molekuly lipoproteinů. Lipoproteiny o nízké hustotě se konjugují s větším množstvím cholesterolu, zatímco lipoproteiny s vysokou densitou s menším. Komplex LDL-C tedy spíše ukládá cholesterol do cévní intimy, naopak HDL-C z ní cholesterol odebírá a transportuje do jater coby prekurzor žlučových kyselin a steroidních hormonů. Zdrojem cholesterolu je sice přijímaná potrava, ale z 90% je tvořen de novo v játrech.

V praxi se setkáváme jednak s pacienty trpícími izolovanou hypercholesterolemií, ale často též s tzv. kombinovanou (smíšenou) hyperlipoproteinémií (tj. patologicky zvýšenými hladinami celkového cholesterolu, LDL-C a triacylglycerolů, sníženou koncentrací HDL-C a zvýšenou hodnotou lipoproteinu (a)). Smíšená hyperlipoproteinémie (hyperlipidémie), resp. dyslipidémie, mívá také familiární charakter a může být (zčásti) podmíněna geneticky. Mnohdy vystupuje do popředí jako součást tzv. metabolického syndromu („syndrom X“) doprovázená obezitou, hypertenzí, hyperglykemií, resp. inzulinovou rezistencí a příp. hyperurikémií, znamenající typické civilizační onemocnění 21. století se značnými ekonomickými dopady na výdaje ze zdravotního pojištění.

Z posledních výzkumů vyplývá, že snížení hladiny LDL-C o každé 1% vede ke snížení výskytu srdečně-cévních chorob o 1-2%, potažmo poklesu celkové mortality.

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ HLADIN LIPIDŮ

Jestliže selhávají nezbytná a primárně doporučená nefarmakologická, tj. dietní a režimová opatření, je možné s přihlédnutím k pacientovu stavu, komorbiditám a kontraindikacím vybírat z palety léčiv s různými mechanismy účinku. Nabízejí se látky inhibující resorpci žlučových kyselin a cholesterolu střevní sliznicí (pryskyřice, ezetimib), substance zvyšující

zároveň vylučování cholesterolu stolicí a katabolismus lipidů podporou aktivity enzymu lipoproteinlipázy (fibráty) a konečně léčiva potlačující syntézu cholesterolu v játrech (statiny). Výjimečné postavení mezi hypolipidemiky pak zaujímá nikotinová kyselina (niacin, vitamin PP) s komplexním působením na hladinu sérového cholesterolu, vzájemný poměr LDL/HDL-C (tzv. aterogenní index) triacylglycerolů i lipoproteinu (a).^{1,2}

NIACIN A JEHO FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Niacin (vitamin B₃, součást B-komplexu) je hydrosolubilní faktor vyskytující se v červeném masu, kvasnicích a obilných zrnech. Při jeho (teoretickém) nedostatku vzniká pelagra (nemoc s výraznými kožními a nervovými projevy). Zhruba před padesáti lety byla objevena jeho unikátní schopnost zasahovat do látkové výměny krevních lipidů. Hypolipidemický efekt je zprostředkovan jednak snížením uvolňování na triglyceridy bohatých lipoproteinů z jater (přinášející pokles koncentrací TAG v séru o 16-35%), jednak inhibicí tvorby LDL-C.² Zároveň dochází k vzestupu hladiny HDL-C (o 10-30%; srovnaj: při monoterapii statiny se HDL-C zvyšuje o 3-14%, fibráty o 2-15%). Při prvním průchodu játry je zmetabolizováno cca 90% niacinu.³

V případě nedostatečné klinické odpovědi a u pacientů s tzv. reziduálním kardiovaskulárním rizikem (nemocní s DM, kuřáci aj., celkem až 30% dospělé populace) se niacin podává společně se statiny.¹

Vzhledem k nepříjemné vlastnosti niacinu vyvolávat flush (pocit horka a zarudnutí v obličeji, resp. horní polovině těla) je niacin upraven do fixní kombinace ve dvouvrstvé tabletě s prolongovaným uvolňováním niacinu s přísadkou laropiprantu, tj. vysoce selektivního antagonisty DP1-receptorů zamezujícího vzniku prostaglandinů D2 indukovaného

kožního flushu, neovlivňující terapeutický efekt niacinu s okamžitým uvolňováním, v množství 20 mg/1 tableta. Výskyt flushu byl při fixní kombinaci (Tredaptive tbl.) 10,2% ve srovnání se samotným niacinem (22,2%) a placebem (0,7%).³

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ

Zpočátku 1 tableta á 1 000 mg niacinu + 20 mg laropiprantu k večeři nebo před spaním, po 4 týdnech zvýšit na 2 tablety večer, v době požití se vyhnout konzumaci alkoholu a horkých nápojů, k nejčastějším NÚ patří reverzibilní elevace jaterních enzymů a lehké, klinicky nevýznamné zvýšení glykemie a bolesti v GIT.

ZÁVĚR

Niacin nesporně patří k perspektivním léčivům určeným pacientům s hypercholesterolemií i smíšenou poruchou metabolismu lipidů. Příznivě ovlivňuje proces aterogeneze. Je vhodný k monoterapii i kombinaci léčbě spolu se statiny, příp. s omega-3 nenasycenými mastnými kyselinami. Díky fixní kombinaci s laropiprantem a prodlouženému uvolňování (ER) z tablety je velmi dobře tolerován a užívání je provázeno zanedbatelným výskytem NÚ.

	LDL-C	HDL-C	triacylglyceroly
niacin +statin	-47,9%	+27,5%	-33,3%
niacin	-17%	+23,4%	-21,6%
statin (10, 20 nebo 40 mg)	-37%	+6%	-14,7%

Tabulka 1. Srovnání hladin krevních lipidů po 12 týdnech léčby dyslipidémie (Podle: Gleim G. Efficacy and safety profile of coadministered ER Niacin/Laropiprant and simvastatin in dyslipidaemia. *Brit J Cardiol* 2009; 16: 90-97).

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

Tabulka 2. Vybrané farmakokinetické údaje (převzato z Klement A., 2009).

Literatura

Češka R. 2010: rok niacinu? *Farmakoterapie* 2010; 6:30-33.

Bláha V. Kombinovaná hypolipidemická léčba u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. *Interní Med.* 2009; 11:7-12.

Klement A. Weniger Flush bei Dyslipidämie: Tredaptive®. *Österreichische Apotheker Zeitung* 2009; 63:918-919.

TREDAPTIVE

Acidum nicotinicum et laropirantum

Složení

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotinové a 20 mg laropirantu.

Charakteristika

Kyselina nikotinová (niacin) je vůbec prvním do klinické praxe uvedeným hypolipidemikem. Prokázán byl její příznivý vliv u osob s nízkou hladinou HDL a vysokou hladinou LDL-cholesterolu a stejně tak i u pacientů s hypertriacylglycerolémií, přičemž její obvyklá denní dávka činí 2 000 mg. I přes tyto vlastnosti dnes není hypolipidemickým standardem, čehož důvodem je především vysoké riziko nežádoucích účinků. Přesný mechanismus účinku niacinu na lipidy plazmy však není dosud zcela objasněn. Niacin se váže na specifické receptory (GPR109A) přítomné na buňkách tukové tkáně a epidermis. Tato interakce vede k lipolýze a k na dávce závislému uvolnění mastných kyselin do plazmy s následným snížením tvorby VLDL částic. Změny LDL, vzhledem ke skutečnosti, že pocházejí z VLDL, jsou tak sekundární; analogická situace se pravděpodobně týká i HDL částic (mj. dochází ke zvýšení poměru HDL2/HDL3). Tyto změny lipidogramu se v konečném důsledku promítají i do nižšího výskytu koronárních příhod – pokles o 27% při šestileté léčbě; sekundární analýzou po 15 letech byla zjištěna nižší mortalita o 11%.¹

Nevýhodou užívání samotného niacinu je výskyt flushes či zažívacích potíží, což jak se ukázalo, je důsledkem vazodilatace zprostředkované prostaglandinem PGD₂, jenž je uvolňován Langerhansovými buňkami, a to opět prostřednictvím stimulace receptorů GPR109A.

Laropirant je selektivní antagonist prostaglandinových receptorů (PGD₂ receptor 1), který byl původně vyvíjen pro léčbu alergické rinitidy. Předpokladem jeho kombinace s niacinem je tedy dosažení vylepšení lipidogramu, a to za významně lepšího bezpečnostního profilu, než-li při užití niacinu samotného.

Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je maximální plazmatické koncentrace kyseliny nikotinové dosaženo cca za 4 hodiny s biologickou dostupností odpovídající 72%, a to bez ovlivnění současným příjmem potravy. Na bílkoviny plazmy se váže přibližně z 20%. Metabolizována je na nikotinamid a nikotinamidadenin dinukleotid (NAD); kyselina nikotinová je rovněž konjugována s glycinem za vzniku kyseliny nikotinmočové (NUA) – konjugace je preferována při užití vyšších dávek. Exkrece probíhá ledvinami.

Podobně i laropirant je po perorálním podání rychle vstřebáván s dosažením C_{max} cca po 1 hodině, a sice rovněž bez ovlivnění příjmem potravy. Biologická dostupnost laropirantu dosahuje hodnoty 71% a na plazmatické bílkoviny se váže z více než 99%. Metabolizuje se acylglukuronidací. Vzniklý glukuronid je vylučován převážně stolicí, v menší míře též ledvinami.

Klinické zkušenosti

Při srovnání čtyř různých hypolipidemických režimů ve studii COMPELL (n = 293: rosuvastatin vs simvastatin + ezetimib vs rosuvastatin + niacin vs atorvastatin + niacin) došlo ve všech skupinách ke srovnatelnému poklesu LDL-cholesterolu. Zatímco u nemocných, jejichž léčba nezahrnovala niacin, se hladina HDL-cholesterolu zvýšila o 5–10%, u osob léčených niacinem se pohyboval tento nárůst v rozmezí 22–25%, a to při snížení triacylglycerolů o 40–50%.²

Příznivý vliv laropirantu v dávce 20 mg po boku 1 g niacinu ve smyslu ovlivnění výskytu flushes byl recentně demonstrován u 322 dyslipidemických pacientů. Za využití GFSS (*Global Flushing Severity Score*) byl při jednodenní léčbě výskyt flushes výrazně vyšší u niacinu samotného oproti jeho kombinaci s laropirantem (ERN/LRPT) – 50,0 vs 23,8% (p < 0,001).³ Obdobných výsledků bylo dosaženo i v další 1měsíční klinické studii (n = 1 613), jejíž autoři současně prokazují neovlivnění hypolipidemizujících účinků niacinu laropirantem.⁴

Indikace

Přípravek je indikován pro léčbu nemocných s kombinovanou dyslipidemií a nebo s primární hypercholesterolemií. Běžně je užíván v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy při selhání jejich účinku v monoterapii. Samostatně lze přípravek Tredaptive užit pouze tehdy, nelze-li užit statin (špatná tolerance ze strany nemocného či kontraindikace).

Kontraindikace

Přípravek nesmí být užit při známé precitlivělosti na kteroukoliv z obsažených látek. Kontraindikací užití je závažná či etiologicky nejasná porucha funkce jater, aktivní vředová choroba či arteriální krvácení.

Lékové interakce

Kyselina nikotinová může zesilovat účinky nitrátů, blokátorů kalciových kanálů či sympatolytik, což se může projevit poklesem krevního tlaku. Současné užití pryskyřic může snižovat míru vstřebání kyseliny nikotinové. Laropirant může potencovat sedativní účinek midazolamu. Vzhledem k jeho inhibičnímu působení na UGT2B4/UGT2B7 je třeba zvýšené opatrnosti při užití léčiv metabolizovaných stejnou cestou (např. zi-

dovudin). Současné užití kyseliny acetylsalicylové s touto kombinací nikterak neovlivnilo její bezpečnostní profil.⁵

Těhotenství a laktace

Užití přípravku Tredaptive u gravidních či kojících žen není indikováno. Je možné jej užit pouze za předpokladu převážení terapeutického přínosu nad potenciálním rizikem.

Nežádoucí účinky

Zaznamenané nežádoucí účinky bývají obvykle nezávažného charakteru. K nejčastějším patří pocity horka, závratě, bolesti hlavy, parestázie, průjem, dyspepsie, nevolnost či zvracení, erytém, pruritus, exantém či zvýšení jaterních enzymů, glykemie nalačno a urikemie.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka je 1 tableta denně s jídlem večer nebo před ulehnutím. Pacient by se v období během aplikace měl vyvarovat pití alkoholu, horkých nápojů či konzumace kořeněných jídel (snižuje se tak pravděpodobnost rozvoje nežádoucích účinků). Po 4 týdnech se doporučuje přejít na udržovací dávku 2 tablety jednou denně (v případě vynechání užívání přípravku po dobu 7 a více po sobě jdoucích dnů, je nutné léčbu obnovit opět na úroveň počáteční dávky, a to po dobu 1 týdne).

Balení

K dispozici jsou balení o obsahu 56 a 196 tablet.

Výrobce Merck Sharp

Literatura

1. Parhofer KG. Review of extended-release niacin/laropirant fixed combination in the treatment of mixed dyslipidemia and primary hypercholesterolemia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5:901-908.
2. McKenney JM, Jones PH, Bays HE. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007; 192:432-437.
3. Kush D, Hu DY, Ye P et al. Flushing profile of extended-release niacin/laropirant at initiation of therapy in Asian lipid clinic patients. *Cardiology* 2009; 114:192-198.
4. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidaemia. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62:1959-1970.
5. Dishy V, Liu F, Ebel DL et al. Effects of aspirin when added to the prostaglandin D2 receptor antagonist laropirant on niacin-induced flushing symptoms. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49:416-422.

Poznámka: Statut přípravku: léčivý přípravek, je vázán na lékařský předpis. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění: viz číselník VZP. Profil přípravku zpracován kolektivem autorů vedeným MUDr. Jiřím Slívou, Ph.D. s využitím odborné literatury a SPC dle poslední revize (více informací o přípravku viz aktuální verze SPC).