

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 nukleotid (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 přecitlivělosti 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).