



REDAKTOR DZIAŁU  
prof. dr hab. n. med.  
Stefan Chłopicki  
Kierownik Zakładu  
Farmakologii  
Doświadczalnej  
Katedry Farmakologii  
Collegium Medicum  
UJ, Kraków

Kwas nikotynowy znany jest jako witamina i substrat do syntezy NAD<sup>+</sup>, którego niedobór wywoływał objawy pelagry, po raz pierwszy opisanej w XVIII wieku, jednak powiązanej z metabolizmem tryptofanu i kwasem nikotynowym w latach 20. XX wieku. Kwas nikotynowy jest też najstarszym lekiem stosowanym w leczeniu zaburzeń lipidowych. Ponad 50 lat temu kanadyjski patolog Rudolf Altschul odkrył i opisał działanie kwasu nikotynowego obniżające stężenie cholesterolu u zwierząt doświadczalnych i u ludzi.

Warto podkreślić, że kwas nikotynowy i amid kwasu nikotynowego (nikotynamid), działają jak witamina w miligramowych dawkach tych związków. Natomiast działanie farmakologiczne kwasu nikotynowego, które obejmuje szerokie spektrum wpływów na profil lipidowy oraz odkrywane ostatnio działania naczynioprotekcyjne, wymagają gramowych dawek tego związku i nie powoduje ich wszystkich nikotynamid. Poszukując mechanizmów molekularnych działania kwasu nikotynowego, odkryto receptory dla kwasu nikotynowego (GPR109A). Aktywacja receptorów GPR109A w adipocytach odpowiedzialna jest za hamowanie lipolizy triglicerydów i spadek stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, natomiast aktywacja tych receptorów w komórkach Langerhansa i makrofagach skóry wywołuje napadowe zaczerwienienie skóry, zależne od COX-1 i PGD<sub>2</sub>/PGE<sub>2</sub>. Odkryto też inne niereceptorowe mechanizmy działania kwasu nikotynowego, które mogą rzucać nowe światło na mechanizmy działania kwasu nikotynowego obniżające stężenie triglicerydów i podwyższające stężenie HDL. Pomimo tych nowych odkryć wciąż nie są wyjaśnione mechanizmy odpowiedzialne za wzrost HDL po podaniu kwasu nikotynowego, a także mechanizmy naczynioprotekcyjnego i przeciwzapalnego działania kwasu nikotynowego, które opisuje się ostatnio zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych.

Warto dodać, że kwas nikotynowy i nikotynamid są w wątrobie metabolizowane do 1-metylnicotynamidu (MNA) przez metylotransferazę nikotynamidu (NNMT) [1]. Od odkrycia MNA w latach 40. zeszłego wieku [2] uważano, że ta cząsteczka jest nieaktywnym metabolitem, okazało się jednak, że MNA podawany miejscowo jest skuteczny w leczeniu niektórych chorób skóry [3,4] oraz działa przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie zależnie od śródbłonkowej prostacykliny (PGI<sub>2</sub>) [5,6]. Odkrycie biologicznego i śródbłonkowego działania MNA otwiera więc nową możliwość wytłumaczenia mechanizmów działania kwasu nikotynowego. MNA powstający z kwasu nikotynowego może być bowiem odpowiedzialny za naczynioprotekcyjne i przeciwmiażdżycowe działanie kwasu nikotynowego.

Zwiększone zainteresowanie mechanizmami działania kwasu nikotynowego wynika z tego, że wydaje się on najskuteczniejszym dzisiaj farmakologicznym sposobem podniesienia stężenia HDL. Nie sprawdziły się inhibitory CETP i wycofano z rynku torcetrapib, pierwszy inhibitor CETP (KpD 2007; 2:77), który miał stać się skuteczniejszy w podnoszeniu HDL niż kwas nikotynowy. Jak na razie króluje więc kwas nikotynowy i jego nowe preparaty.

Polecam więc lekturę artykułu Kamanna i wsp. oraz komentarza profesora Bogusława Okopienia. Przedstawiają one najnowszą wiedzę o farmakologii kwasu nikotynowego, która, co ciekawe, powoli ujawnia również śródbłonkowe mechanizmy działania tego leku.

Stefan Chłopicki

## Piśmiennictwo

1. Stanulovic M, Chaykin S: Metabolic origins of the pyridones of N 1-methylnicotinamide in man and rat. Arch Biochem Biophys 1971, 145: 35-42.
2. Holman WL, De Lange DJ: Fate of N-methylnicotinamide in man. Nature 1949, 164: 844.
3. Woźniacka A, Wieczorkowska M, Gębicki J, et al.: Topical application of 1-methylnicotinamide in the treatment of rosacea: a pilot study. Clin Exp Dermatol 2005, 30: 632-635.
4. Gębicki J, Sysa-Jędrzejowska A, Adamus J, et al.: 1-methylnicotinamide: a potent anti-inflammatory agent of vitamin origin. Pol J Pharmacol 2003, 55: 109-112.
5. Chłopicki S, Swies J, Mogielnicki A, et al.: 1-Methylnicotinamide (MNA), a primary metabolite of nicotinamide, exerts anti-thrombotic activity mediated by a cyclooxygenase-2/prostacyclin pathway. Br J Pharmacol 2007, 152: 230-239.
6. Bryniarski K, Biedron R, Jakubowski A, et al.: Anti-inflammatory effect of 1-methylnicotinamide in contact hypersensitivity to oxazolone in mice; involvement of prostacyclin. Eur J Pharmacol 2008, 578: 332-338.

# Kwas nikotynowy: druga młodość leku

Vaijinath S. Kamanna, PhD, Shobha H. Ganji, PhD, Moti L. Kashyap, MD

## Adres do korespondencji:

Moti L. Kashyap, MD  
Atherosclerosis Research Center, Department of Veterans Affairs  
Healthcare System, 5901 East Seventh Street (11/111-I),  
Long Beach, CA 90822, Stany Zjednoczone  
e-mail: moti.kashyap@va.gov

Current Atherosclerosis Reports 2009, 11: 45-51

Kwas nikotynowy jest od dawna stosowany w leczeniu zaburzeń lipidowych i chorób układu sercowo-naczyniowego. Najnowsze badania dotyczące tego leku koncentrują się na zrozumieniu mechanizmu działania oraz opracowaniu jego bezpieczniejszych preparatów. Nowe dane wskazują na następujące działania kwasu nikotynowego: 1) hamowanie aktywności wątrobowej acylotransferazy diacylogliceroli typu 2, co skutkuje hamowaniem syntezy triglicerydów i zmniejszeniem stężenia lipoprotein zawierających apolipoproteinę B; 2) zmniejszenie powierzchniowej ekspresji łańcucha wątrobowej syntazy trifosforanu adenozy, prowadzące do zmniejszenia katabolizmu całych cząsteczek lipoprotein o dużej gęstości oraz wzrostu stężenia tej frakcji lipoprotein; 3) zwiększenie potencjału redukującego w komórkach śródbłonna tętnic, co hamuje ekspresję genów zależnych od równowagi redoks. Zaczerwienienie skóry, będące działaniem niepożądanym kwasu nikotynowego zależnym od jego receptora GPR109A, wynika z wytwarzania prostaglandyn D2 i E2, które działają za pośrednictwem receptorów DP1 i EP2/4. Antagonista receptora DP1, laropiprant, hamuje zaczerwienienie skóry powstałe pod wpływem kwasu nikotynowego. Nowy preparat kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu (Niaspan; Abbott, Abbott Park, Illinois, Stany Zjednoczone) powoduje mniejsze zaczerwienienie skóry w porównaniu ze starszym preparatem Niaspan. Te osiągnięcia w badaniach nad kwasem nikotynowym odnowiły zainteresowanie stosowaniem tego leku w leczeniu zaburzeń lipidowych i chorób układu sercowo-naczyniowego.

## Wprowadzenie

Kwas nikotynowy jest najstarszym lekiem regulującym stężenie lipidów, który stosuje się w leczeniu zaburzeń lipidowych i objawowej miażdżycy tętnic wieńcowych (choroby wieńcowej). Ponad pięćdziesiąt lat temu wykazano, że kwas nikotynowy zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z hipercholesterolemią [1]. Ta przełomowa obserwacja została później potwierdzona w kilku badaniach klinicznych, które ustaliły rolę kwasu nikotynowego jako leku o szerokim spektrum działania regulującego stężenie lipidów, a jego stosowanie było pierwszą interwencją ukierunkowaną na parametry lipidowe w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego [2,3]. W dawkach farmakologicz-

nych kwas nikotynowy zmniejsza całkowite stężenie cholesterolu, triglicerydów, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz lipoproteiny (a) [Lp(a)], a także zwiększa stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL) [2,3]. Pod względem zwiększania stężenia HDL kwas nikotynowy jest najsukuczniejszym spośród leków regulujących stężenie lipidów [2,4]. W szczególności wykazano, że kwas nikotynowy zwiększa stężenie subfrakcji większych cząsteczek HDL2 oraz zmniejsza stężenie aterogennych małych gęstych cząsteczek LDL [5-10]. Autorzy tego opracowania wykazali ponadto, że kwas nikotynowy selektywnie zwiększa stężenie cząsteczek HDL zawierających apolipoproteinę (apo)A-I (HDL-apoA-I) w porównaniu z cząsteczkami zawierającymi apoA-II. Ta subfrakcja lipoprotein działa kar-

dioprotekcyjnie i jest wydajnym mediatorem szlaku zwrotnego transportu cholesterolu [11]. W kilku próbach klinicznych stwierdzono, że leczenie kwasem nikotynowym w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi istotnie zmniejsza śmiertelność ogólną i częstość występowania incydentów wieńcowych, opóźnia progresję miażdżycy w tętnicach wieńcowych, a także wywołuje regresję tych zmian [2,3,12,13].

Mimo iż kwas nikotynowy jest już od 50 lat z powodzeniem stosowany w leczeniu zaburzeń lipidowych i miażdżycy, nowe badania odnowiły zainteresowanie tym lekiem w związku z lepszym poznaniem mechanizmów jego działania oraz opracowaniem bezpieczniejszych preparatów kwasu nikotynowego w celu zminimalizowania działania niepożądanego, jakim jest napadowe zaczerwienienie skóry. Te nowe osiągnięcia obejmują: 1) poznanie regulacyjnego wpływu kwasu nikotynowego na metabolizm lipidów i lipoprotein w wątrobie; 2) odkrycie receptorów kwasu nikotynowego w adipocytach i komórkach układu immunologicznego oraz wyjaśnienie ich roli w lipolizie triglicerydów w adipocytach i zaczerwienieniu skóry pod wpływem kwasu nikotynowego; 3) poznanie przeciwzapalnych i przeciwutleniających właściwości kwasu nikotynowego w naczyniach, a także 4) opracowanie nowych preparatów kwasu nikotynowego, które wywołują minimalne zaczerwienienie skóry. Ponadto w niedawnych badaniach scharakteryzowano istnienie swoistego przenośnika kwasu nikotynowego w ludzkiej wątrobie i komórkach nabłonka jelitowego [14,15]. Szczególną cechą transportu kwasu nikotynowego w ludzkich hepatocytach jest to, że jego szybkość zależy od kwaśnego pH, temperatury oraz energii, natomiast transport ten następuje niezależnie od sodu. Uzyskane dane wskazują również na to, że w transporcie kwasu nikotynowego w komórkach wątroby uczestniczą szlaki zależne od  $Ca^{2+}$  i kalmoduliny [14]. W tym artykule dokonano przeglądu tych nowych odkryć dotyczących kwasu nikotynowego, które odnowiły zainteresowanie badaniami nad tym lekiem oraz spowodowały zwiększenie jego zastosowania w praktyce klinicznej w leczeniu zaburzeń lipidowych i choroby wieńcowej.

## Regulacyjna rola kwasu nikotynowego w metabolizmie lipidów i lipoprotein w wątrobie

W tej części artykułu podsumowano obecną wiedzę na temat mechanizmów, za pośrednictwem których kwas nikotynowy zmniejsza syntezę triglicerydów oraz wydzielanie VLDL/LDL, a także zwiększa stężenie HDL.

### MECHANIZM WPŁYWU KWASU NIKOTYNOWEGO NA SYNTEZĘ TRIGLICERYDÓW ORAZ WYDZIELANIE VLDL/LDL

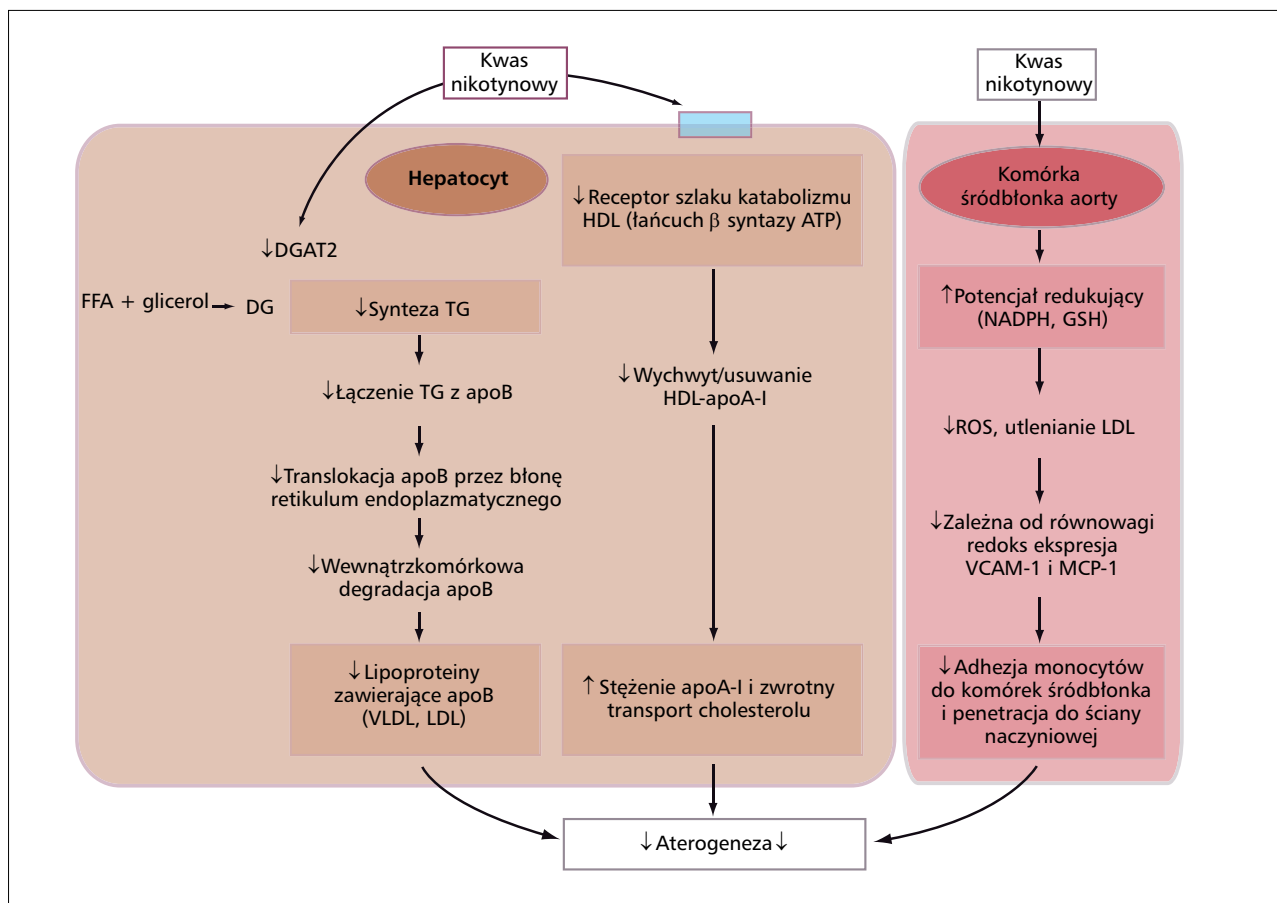
Wątroba jest głównym narządem, w którym następuje wytwarzanie i wydzielanie apoB, związanych z nią lipidów, a ostatecznie również cząsteczek VLDL, LDL i Lp (a). Wewnątrzwątrobowe przetwarzanie apoB (główne białko

VLDL i LDL) odgrywa zasadniczą rolę w regulacji wydzielania lipoprotein zawierających apoB. Główną rolę w translokacji apoB odgrywa z kolei szybkość syntezy triglicerydów, a w szczególności dostępność tych ostatnich w celu łączenia się z apoB, co powoduje, że cząsteczki apoB są albo wydzielane, albo ulegają degradacji wewnątrzkomórkowej przed fazą wydzielania [16,17]. Badania kinetyki obrotu w osoczu u ludzi wykazały, że kwas nikotynowy zmniejsza szybkość syntezy (transportu) triglicerydów zawartych w VLDL [18]. Wyniki tych badań wskazywały, że głównym celem działania kwasu nikotynowego, który ostatecznie powoduje wpływ tego leku na wydzielanie VLDL/LDL, musi być synteza triglicerydów. Aby uzyskać więcej informacji na temat mechanizmu oddziaływania kwasu nikotynowego na syntezę triglicerydów oraz metabolizm VLDL/LDL w wątrobie, w badaniach prowadzonych w laboratorium autorów skoncentrowano się na wpływie kwasu nikotynowego na główny enzym odgrywający rolę w syntezie triglicerydów, a także na procesy regulacyjne związane z wewnątrzkomórkową degradacją apoB i jej wydzielaniem w linii komórkowej ludzkich hepatocytów (komórki Hep G2). Uzyskane dane wskazywały, że kwas nikotynowy zwiększa wewnątrzkomórkową degradację apoB oraz zmniejsza późniejsze wydzielanie apoB do pożywki, w której prowadzono hodowlę komórek Hep G2 [19]. Ponadto wykazano, że kwas nikotynowy zmniejszał hamowanie degradacji apoB zależnej od oleianu, co pozwala sądzić, że wywołwana przez kwas nikotynowy degradacja apoB może być zależna od szlaków obejmujących syntezę i łączenie się cząsteczek triglicerydów przed przetworzeniem apoB. W późniejszych badaniach autorzy wykazali, że kwas nikotynowy bezpośrednio i niekompetycyjnie hamował aktywność acylotransferazy diacylogliceroli typu 2 (DGAT2) w mikrosomach hepatocytów, głównego enzymu katalizującego końcową reakcję syntezy triglicerydów [20]. Stężenie kwasu nikotynowego, które powodowało zmniejszenie aktywności DGAT2 o 50% (IC50), wynosiło 0,1 mmol/l. Takie stężenie mieści się w przedziale stężenia w osoczu uzyskiwanego podczas stosowania kwasu nikotynowego w praktyce klinicznej w dawkach 1-3 g/24 h, co wskazuje na to, że osiągnięcie IC50 dla tego działania jest realne.

We wcześniejszych badaniach opublikowanych na początku lat 60. XX wieku wykazano, że kwas nikotynowy powoduje w ciągu minut zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) w osoczu, a następnie w ciągu godziny następuje ponowny wzrost stężenia FFA [21]. Dodatkowo w badaniach *in vitro* prowadzonych z użyciem wyściółki tłuszczowej najądrza u szczurów wykazano, że kwas nikotynowy zmniejsza uwalnianie FFA z tkanki tłuszczowej poprzez hamowanie lipolizy triglicerydów [22]. Na podstawie tych badań wyrażono pogląd, że mechanizmem, za którego pośrednictwem kwas nikotynowy zmniejsza stężenie triglicerydów, może być hamowanie lipolizy adipocytów i mobilizacji kwasów tłuszczowych. Zarówno fizjologicznie, jak i klinicznie może to być jednak mało istotny mechanizm, nietłumaczący w pełni wpływu kwasu nikotynowego na parametry lipidowe u ludzi. Dowody uzyskane u ludzi wskazują ra-

czej na to, że kwas nikotynowy wywołuje znaczne podostre zwiększenie lipolizy z odbicia, które powoduje, że w ciągu 24 godzin stężenie FFA w surowicy ulega w rzeczywistości zwiększeniu. Zmniejszanie lipolizy przez kwas nikotynowy mogłoby teoretycznie prowadzić do zwiększenia zawartości triglicerydów w tkance tłuszczowej i sprzyjać otyłości. Klinicznie nie obserwuje się jednak, aby kwas nikotynowy wpływał na otyłość. W czasie ostrego spadku stężenia FFA dochodzi do modulacji syntezy triglicerydów indukowanej przez kwas nikotynowy, natomiast późniejszy wzrost stężenia FFA odwraca ten wpływ. Co więcej, nie uzyskano dowodów wskazujących, że w następstwie leczenia kwasem nikotynowym zmniejszeniu ulega długoterminowy transport (szybkość przepływu) niezestryfikowanych kwasów tłuszcz-

czowych. Warto zwrócić uwagę na niedawne doniesienie kliniczne, w którym stwierdzono, że częściowy agonista receptora GPR109A, MK0354, podawany doustnie u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, powodował istotne, przemijające zmniejszenie stężenia FFA w osoczu podobne do działania kwasu nikotynowego, ale nie wywierał żadnego wpływu na profil lipidowy [23]. To doniesienie dostarcza kolejnych dowodów na to, że zmniejszanie lipolizy przez kwas nikotynowy nie wiąże się ze zmianami stężenia lipoprotein w osoczu. Niedawno uzyskane przez autorów dane, omówione wyżej, pozwalają sądzić, że kwas nikotynowy wpływa głównie na wątrobową syntezę triglicerydów poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności DGAT2 [20]. Wykazano ponadto, że hamowanie aktywności DGAT2 u myszy za pomocą oligonukleoty-



#### RYCINA

Mechanizm oddziaływania kwasu nikotynowego na metabolizm lipidów w hepatocytach oraz układ redoks w komórkach śródbłonnka aorty. W hepatocytach kwas nikotynowy bezpośrednio i niekompetycyjnie hamuje acylotransferazę diacylogliceroli typu 2 (DGAT2), co powoduje zmniejszenie syntezy triglicerydów (TG). Hamowanie syntezy TG pod wpływem kwasu nikotynowego może zmniejszać łączenie się lipidów z apolipoproteiną (apo) B i jej translokację przez błonę retikulum endoplazmatycznego, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowej degradacji apoB oraz zmniejszenia wydzielania cząstek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i lipoprotein o małej gęstości (LDL). Kwas nikotynowy poprzez hamowanie domniemanego receptora szlaku katabolizmu lipoprotein o dużej gęstości (HDL) w wątrobie (być może jest to łańcuch β syntazy ATP, natomiast nie receptor SR-B1), może hamować usuwanie cząstek HDL zawierających apoA-I (HDL-apoA-I). Te mechanizmy zmniejszania katabolizmu HDL-apoA-I przez kwas nikotynowy wydłużają czas półtrwania HDL i zwiększają stężenie HDL-apoA-I, nasilając w ten sposób zwrotny transport cholesterolu. W komórkach śródbłonnka aorty kwas nikotynowy bezpośrednio zwiększa stężenie fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADPH) i zredukowanego glutationu (GSH), zwiększając komórkowy potencjał redukujący i ograniczając powstawanie wolnych rodników tlenowych (ROS) oraz utlenianie LDL. Zmniejszenie stężenia ROS jest czynnikiem hamującym aktywność genów cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych typu 1 (VCAM-1) i białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1), która zależy od równowagi redoks, a ekspresja tych genów wiąże się z adhezją i chemotaksją monocytów, będącą jednym z głównych początkowych etapów w patobiologii aterosclerozy. Poprzez wpływ na te wszystkie wewnątrzkomórkowe procesy metaboliczne kwas nikotynowy moduluje korzystnie stężenie LDL i HDL oraz zapalenie w naczyń, co powoduje zmniejszenie nasilenia zmian miażdżycowych, które ostatecznie manifestują się w postaci choroby wieńcowej. ATP – trifosforan adenozyny; DG – diacyloglicerol; FFA – wolne kwasy tłuszczowe; SR-B1 – receptor zmiatający klasy B typu 1.



dów antysensownych powoduje znaczne zmniejszenie syntezy triglicerydów, co również wskazuje na kluczową regulacyjną rolę DGAT2 w syntezie triglicerydów [24].

### **MECHANIZM WPŁYWU KWASU NIKOTYNOWEGO NA ZWIĘKSZANIE STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY A-I I HDL**

Głównym narządami, w których następuje synteza i wydzielanie apoA-I oraz HDL, są wątroba i jelito. Wczesniejsze badania dotyczące obrotu w osoczu u ludzi wskazywały na to, że kwas nikotynowy przede wszystkim zmniejsza szybkość katabolizmu apoA-I zawartej w HDL, nie zmieniając szybkości syntezy apoA-I [25,26]. Posługując się komórkami Hep G2 jako modelem *in vitro*, autorzy doniesienia zbadali wpływ kwasu nikotynowego na szlaki syntezy i katabolizmu HDL-apoA-I. Wyniki badania wykazywały, że kwas nikotynowy wybiórczo hamował wychwyt HDL-apoA-I, ale nie estrów cholesterolu HDL, nie wywierając wpływu na syntezę apoA-I *de novo* w komórkach Hep G2 [27]. Te dane pozwalają sądzić, że kwas nikotynowy hamuje usuwanie HDL-apoA-I na poziomie domniemanego receptora lub szlaku katabolizmu całych cząsteczek HDL (HDL holoparticle catabolism), natomiast nie działa za pośrednictwem procesów związanych z receptorem zmiatającym klasy B typu 1 (SR-B1), który oddziałuje wybiórczo na estry cholesterolu HDL [28]. Aby dokładniej ocenić rolę kwasu nikotynowego w szlaku receptora katabolizmu całych cząsteczek HDL, ostatnio autorzy przeprowadzili badanie dotyczące łańcucha syntazy trifosforanu adenozy (ATP), który ma odgrywać rolę jako mediator wątrobowej endocytozy całych cząsteczek HDL (białek i lipidów) [29]. W szczególności zbadano wpływ kwasu nikotynowego na ekspresję łańcucha syntazy ATP na powierzchni komórek Hep G2, będącą kluczowym etapem szlaku zależnego od tego receptora. Inkubacja z kwasem nikotynowym zmniejszała powierzchnię ekspresję łańcucha syntazy ATP w komórkach Hep G2 [30]. Neutralizujące przeciwciała przeciwko łańcuchowi syntazy ATP istotnie zmniejszały wychwyt HDL-apoA-I i znosiły hamujące działanie kwasu nikotynowego [30•]. Ta ostatnia obserwacja wskazuje, że kwas nikotynowy hamuje ekspresję łańcucha syntazy ATP na powierzchni komórek, prowadząc do zmniejszenia usuwania białka HDL w wątrobie, a więc może to być komórkowy cel działania kwasu nikotynowego prowadzącego do zwiększenia stężenia cholesterolu HDL w osoczu.

Jak przedstawiono na rycinie, uzyskane przez autorów dane wskazują, że poprzez hamowanie aktywności DGAT2 w wątrobie kwas nikotynowy zmniejsza syntezę triglicerydów i ich dostępność podczas tworzenia VLDL, powodując zwiększenie potranslacyjnej wewnątrzwątrobowej degradacji apoB. Zwiększona degradacja apoB w hepatocytach pod wpływem kwasu nikotynowego prowadzi do zmniejszenia liczby cząsteczek VLDL oraz produktu ich katabolizmu – cząsteczek LDL – co tłumaczy mniejsze stężenie apoB i cholesterolu LDL obserwowane w warunkach klinicznych po zastosowaniu kwasu nikotynowego. Dodatkowo zależne od kwasu nikotynowego hamowanie syntezy triglicerydów może być przyczyną zmniejszenia

stężenia dużych, bogatych w triglicerydy cząsteczek VLDL1, a to z kolei może prowadzić do zmniejszenia powstawania małych gęstych cząsteczek LDL. Kwas nikotynowy, poprzez hamowanie ekspresji łańcucha syntazy ATP na powierzchni komórek, może hamować usuwanie HDL-apoA-I. Te mechanizmy zmniejszania katabolizmu HDL-apoA-I przez kwas nikotynowy powodują zwiększenie czasu półtrwania HDL oraz stężenia subfrakcji HDL zawierających apoA-I, zwiększając w ten sposób wpływ cholesterolu z komórek i jego zwrotny transport do wątroby. Wydłużony czas półtrwania HDL umożliwia również zwiększenie wielkości tych cząsteczek (HDL2 > HDL3) w następstwie wychwytu cholesterolu z tkanek obwodowych. Chociaż te wyniki badań *in vitro* dostarczyły nowych danych na temat mechanizmu działania kwasu nikotynowego prowadzącego do zwiększenia stężenia cząsteczek HDL zawierających apoA-I, uzasadnione są dodatkowe bezpośrednie badania dotyczące kinetyki tych subfrakcji HDL w osoczu w warunkach ścisłej kontroli metabolicznej i żywieniowej u ludzi, aby możliwa była ocena aspektów syntezy i katabolizmu tych cząsteczek u osób leczonych kwasem nikotynowym oraz osób z grupy kontrolnej.

W najnowszych badaniach wykazano, że oprócz wpływu na katabolizm HDL w wątrobie kwas nikotynowy zwiększa ekspresję receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów typu  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) oraz CD36 w monocytach i makrofagach, a także stymuluje kasetowe białko przENOśnikowe typu A1 wiążące ATP (ABCA1), które jest głównym białkiem uczestniczącym w transporcie cholesterolu z komórek do cząsteczek HDL zawierających apoA-I, umożliwiającym następnie zwrotny transport cholesterolu [31]. Te dane wskazują na dodatkową regulacyjną rolę receptorów PPAR $\gamma$  i aktywowanych przez nie genów w korzystnym wpływie kwasu nikotynowego na ABCA1 w monocytach i makrofagach oraz szlak późniejszego zwrotnego transportu cholesterolu.

### **Odkrycie receptorów dla kwasu nikotynowego w adipocytach i komórkach układu immunologicznego oraz ich roli w lipolizie triglicerydów w adipocytach i występowaniu napadowego zaczerwienienia skóry pod wpływem kwasu nikotynowego**

W niedawnych badaniach opisano receptor GPR109A sprzężony z białkiem G (PUMA-G u myszy) jako swoisty receptor o dużym powinowactwie do kwasu nikotynowego [32-34]. Donoszono też, że inny przedstawiciel tej rodziny receptorów, GPR109B, również wykazuje niewielkie powinowactwo do kwasu nikotynowego [33]. Ocena powinowactwa receptora GRP109A wykazała, że kwas nikotynowy silnie stymulował wiązanie 5'-( $\gamma$ -tio) trifosforanu gnaozyny (GTP $\gamma$ S), a mediana efektywnego stężenia leku wynosiła 50-250 nmol/l [33], a więc była znacznie mniejsza od stężenia w osoczu uzyskiwanego po podaniu dawek farmakologicznych u ludzi, którego maksymalne wartości mo-

gą być o wiele większe [43]. Receptory GPR109A i GPR109B ulegają znacznej ekspresji w tkance tłuszczowej, śledzionie i komórkach układu immunologicznego [33,34]. Nie stwierdzono natomiast ekspresji GPR109A i GPR109B w innych ważnych narządach, w tym wątrobie, nerkach, sercu, jelicie i aorcie, posługując się bardzo czułą metodą wykrywania mRNA za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy [33,34]. U myszy pozbawionych receptora PUMA-G kwas nikotynowy nie wywierał wpływu na stężenie FFA w osoczu [32]. Podawanie kwasu nikotynowego myszom pozbawionym receptora PUMA-G, które otrzymywały przez 2 tygodnie pożywienie o dużej zawartości tłuszczów, nie zmniejszało stężenia triglicerydów, natomiast u myszy typu dzikiego w analogicznych warunkach obserwowano zmniejszenie stężenia triglicerydów o 30%. Wyniki tych badań wskazują na udział receptorów PUMA-G u myszy we wpływie kwasu nikotynowego na mobilizację kwasów tłuszczowych w adipocytach oraz wynikające z tego zmniejszenie dostępności kwasów tłuszczowych jako substratu do syntezy triglicerydów. Kontrowersyjne pozostaje jednak to, czy ten mechanizm działa również u ludzi.

#### **MECHANIZM DZIAŁANIA KWASU NIKOTYNOWEGO PROWADZĄCY DO NIEPOŻĄDANEJ REAKCJI NAPADOWEGO ZACZERWIENIENIA SKÓRY**

Kwas nikotynowy jest dość rzadko wykorzystywany w praktyce klinicznej ze względu na poważne działanie niepożądane, jakim jest napadowe zaczerwienienie skóry w wyniku rozszerzenia naczyń. Z wcześniejszych badań wynikało, że zaczerwienienie skóry pod wpływem kwasu nikotynowego jest zależne od miejscowego wytwarzania prostanoidów, w tym prostaglandyny D2 (PGD2) i prostaglandyny E2 (PGE2) [35]. W niedawnych badaniach wykazano, że głównym typem komórek odpowiedzialnych za uwalnianie PGD2 pod wpływem kwasu nikotynowego i reakcję zaczerwienienia są komórki Langerhansa w skórze [36,37]. Ostatnio autorzy wykazali, że ludzkie makrofagi (izolowane z płynu otrzewnowego, a także komórki białaczkowej linii monocytarnej THP-1) również mogą wytwarzać PGD2 pod wpływem kwasu nikotynowego [38]. W badaniach prowadzonych w zwierzęcych modelach wybiórczej eliminacji ekspresji genów (knock-out) uzyskano nowe dane wskazujące na udział receptorów PUMA-G, cyklooksygenazy typu 1 (COX-1) oraz receptorów PGD2 i PGE2 w naczyniorozkurczowej reakcji zaczerwienienia skóry pod wpływem kwasu nikotynowego. W tych badaniach stwierdzono, że u myszy pozbawionych receptorów PUMA-G nie dochodzi do indukowanego przez kwas nikotynowy wzrostu przepływu krwi w uchu, będącego miarą naczynioruchowego działania kwasu nikotynowego [39]. Dodatkowo w pracach opublikowanych przez tych samych, a także innych badaczy donoszono, że do zaczerwienienia skóry pod wpływem kwasu nikotynowego nie dochodziło w przypadku braku COX-1, a u myszy pozbawionych receptora PGD2 (DP1) i receptorów PGE2 (E2/E4) reakcja zaczerwienienia skóry była zmniejszona [39,40]. Z tych badań jednoznacznie wynika, że receptory GPR109A i PUMA-G pośrednio uczestniczą w reakcji zaczerwienienia skóry pod wpływem kwasu ni-

kotynowego, która jest następstwem wytwarzania PGD2 i PGE2 w komórkach układu immunologicznego, takich jak komórki Langerhansa i makrofagi.

#### **Przeciwwzapalne i antyoksydacyjne właściwości kwasu nikotynowego w naczyniach**

W wcześniejszych badaniach przeprowadzonych w linii komórek Jurkat (linia komórkowa ludzkiego chłoniaka z komórek T) wykazano, że kwas nikotynowy jako prekursor syntezy dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NAD<sup>+</sup>) zwiększał komórkowe stężenie NAD<sup>+</sup> [41] oraz zwiększał ekspresję dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu, enzymu regulującego szybkość przemian cyklu pentozowego, stanowiącego główne komórkowe źródło zredukowanego fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) [42]. Posługując się komórkami śródbłonna ludzkiej aorty jako modelem *in vitro*, autorzy uzyskali bezpośrednie dowody antyoksydacyjnych i przeciwwzapalnych właściwości kwasu nikotynowego. Wyniki tych badań dowodzą, że kwas nikotynowy istotnie zwiększał stężenie NADPH oraz zredukowanego glutationu. Hamował również: 1) wytwarzanie wolnych rodników tlenowych indukowane przez angiotensynę II; 2) oksydację LDL; 3) ekspresję mRNA cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych typu 1 (VCAM-1) i białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1) indukowaną przez czynnik martwicy nowotworu typu  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) i wykazującą zależność od równowagi redoks; a także 4) indukowane przez TNF $\alpha$  i utlenione LDL przyleganie monocytów do komórek śródbłonna [43]. Jak podsumowano na rycinie, są to pierwsze dane wskazujące, iż kwas nikotynowy hamuje zapalenie w naczyniach poprzez zmniejszanie wytwarzania wolnych rodników tlenowych, utleniania LDL oraz późniejszej ekspresji VCAM-1 i MCP-1 w śródbłonku, co z kolei powoduje zmniejszenie adhezji i gromadzenia się monocytów/makrofagów, a wszystkie te procesy odgrywają zasadniczą rolę we wczesnych stadiach aterosclerozy. W tych badaniach *in vitro* opisano więc nowy przeciwwzapalny mechanizm działania kwasu nikotynowego, który może przyczynić się do przeciwdziałania rozwojowi miażdżycy w stopniu wykraczającym poza konwencjonalną rolę tego leku jako czynnika regulującego stężenie lipidów.

#### **Nowe preparaty kwasu nikotynowego opracowane w celu zminimalizowania niepożądanego zaczerwienienia skóry**

Pomimo tak szerokiego korzystnego wpływu na stężenie lipidów i miażdżycę kliniczne zastosowanie kwasu nikotynowego jest ograniczone przez poważne działania niepożądane, jakim jest napadowe zaczerwienienie skóry i hepatotoksyczność. Zwłaszcza występowanie zaczerwienienia skóry jest istotną przeszkodą utrudniającą leczenie kwasem nikotynowym. Ważną rolę w wywoływaniu

tego działania niepożądanego odgrywają szybkość wchłaniania leku oraz wytwarzanie prostanoidów (np. PGD2 i PGE2). Przeprowadzono wiele badań, których celem było ograniczenie napadowego zaczerwienienia skóry i zwiększenie tolerancji kwasu nikotynowego poprzez zmianę profilu wchłaniania leku lub blokowanie szlaku zależnego od prostaglandyn. Obecnie dostępne są trzy różne preparaty kwasu nikotynowego: postać o natychmiastowym uwalnianiu, postać długo działająca lub o długotrwałym uwalnianiu (sustained release) oraz postać o przedłużonym uwalnianiu (extended release, ER). Kwas nikotynowy o natychmiastowym uwalnianiu (w postaci krystalicznej) jest szybko wchłaniany i jego stosowanie wiąże się z większym nasileniem napadowego zaczerwienienia skóry, natomiast rzadszym występowaniem hepatotoksyczności. Starsze, długo działające preparaty kwasu nikotynowego wchłaniają się bardzo powoli, co ogranicza napadowe zaczerwienienie skóry, ale istotnie zwiększa ryzyko poważnego działania hepatotoksycznego, które zależy od dawki [44]. Preparat kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu (Niaspan; Abbott, Abbott Park, Illinois, Stany Zjednoczone), który wprowadzono na rynek 10 lat temu, charakteryzuje się bardziej zrównoważonym metabolizmem, dzięki czemu uzyskano zmniejszenie zarówno napadowego zaczerwienienia skóry, jak i ryzyka działania hepatotoksycznego w porównaniu z innymi preparatami. Kwas nikotynowy w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu wchłania się po 8-12 godzinach od przyjęcia dawki leku. Umożliwia to również podawanie leku raz na dobę przed snem [44]. Ostatnio wprowadzono na rynek nowy preparat niaspanu o przedłużonym uwalnianiu w postaci 1 g tabletek powlekanych (Niaspan [film coated]; Abbott, Abbott Park, Illinois, Stany Zjednoczone). W porównaniu ze starszym preparatem kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu u osób otrzymujących nową postać leku Niaspan obserwowano zmniejszenie częstości występowania napadowego zaczerwienienia skóry o 9%, zmniejszenie mediany nasilenia tego objawu o 42% oraz zmniejszenie mediany czasu jego trwania o 43% [45]. Ponadto Cefali i wsp. [46•] wykazali, że wcześniejsze podawanie kwasu acetylosalicylowego (w dawce 650 mg) chorym przyjmującym nową postać preparatu Niaspan spowodowało dodatkowe zmniejszenie częstości występowania napadowego zaczerwienienia skóry o 31%, zmniejszenie mediany nasilenia tego objawu o 45% oraz zmniejszenie mediany czasu jego trwania o 43% w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali tylko nową postać preparatu Niaspan.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o nowym leku, laropiprancie, który swoiście przeciwdziała napadowemu zaczerwienieniu skóry związanemu ze stosowaniem kwasu nikotynowego. Laropiprant jest selektywnym antagonistą receptora PGD2, DP1, który wybiórczo blokuje wiązanie PGD2 z tym receptorem, warunkujące rozkurcz naczyń indukowany przez kwas nikotynowy. Zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi wykazano, że laropiprant podawany razem z kwasem nikotynowym istotnie zmniejszał dolegliwości związane z napadowym zaczer-

wieniem skóry o 47-73% [47,48•]. Preparat złożony zawierający kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu oraz laropiprant (Cordaptive; Merck, Ft. Washington, Pensylwania, Stany Zjednoczone) jest obecnie stosowany w badaniach klinicznych, których celem jest ocena jego wpływu na parametry lipidowe i występowanie napadowego zaczerwienienia skóry u pacjentów z hipercholesterolemią. W 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i równoległą oceną grup u pacjentów z hipercholesterolemią mieszaną odsetek chorych otrzymujących preparat Cordaptive, którzy przegrali to leczenie z powodu dolegliwości związanych z napadowym zaczerwienieniem skóry (tj. pieczenia skóry, mrowienia, zaczerwienienia i wzmożonego ucieplenia), był istotnie mniejszy w porównaniu z odsetkiem pacjentów otrzymujących kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu (10,2 vs 22,2%;  $p < 0,001$ ) [49]. Cordaptive zwiększał stężenia cholesterolu HDL o 20,0% oraz zmniejszał stężenia triglicerydów i cholesterolu LDL odpowiednio o 25,8% i 18,4% [49].

Trwają dodatkowe długoterminowe próby kliniczne, w których ocenia się bezpieczeństwo kwasu nikotynowego i jego skuteczność pod względem wpływu na sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Tymi długoterminowymi próbami klinicznymi są: sponsorowane przez National Institutes of Health i przemysł farmaceutyczny badanie AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low High Density Lipoprotein/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcome), którego celem jest ocena wpływu leczenia skojarzonego kwasem nikotynowym i simwastatyną na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej; a także badanie HPS2-THRIVE (Treatment of High Density Lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events), w którym ocenia się bezpieczeństwo preparatu Cordaptive oraz jego skuteczność pod względem zmniejszania częstości występowania incydentów naczyniowych. Do obu tych badań włączane są obecnie osoby z rozpoznaną chorobą układu naczyniowego. Wyniki tych badań, których można oczekiwać w ciągu kilku najbliższych lat, pozwolą na bardziej definitywne wyjaśnienie roli leczenia kwasem nikotynowym i statynami w terapii zaburzeń lipidowych i choroby wieńcowej.

## Podsumowanie

Opracowanie bezpieczniejszych preparatów kwasu nikotynowego oraz postęp w rozumieniu mechanizmów oddziaływania tego leku na metabolizm lipidów i wywołania napadowego zaczerwienienia skóry odnowiły zainteresowanie stosowaniem kwasu nikotynowego w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze statynami bądź innymi lekami regulującymi stężenie lipidów. Obecnie dostępny jest zmodyfikowany preparat kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu (Niaspan), który wywołuje o wiele mniej nasilone działanie niepożądane w postaci napadowego zaczerwienienia skóry. Nowy lek, laropi-



prant, jest antagonistą receptora DP1, od którego zależy występowanie napadowego zaczerwienienia skóry pod wpływem PGD2 wydzielanej przez komórki Langerhansa w naskórku w odpowiedzi na podawanie kwasu nikotynowego. Preparat złożony zawierający kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu oraz laropirant (Cordaptive) także powoduje znaczne zmniejszenie występowania napadowego zaczerwienienia skóry pod wpływem kwasu nikotynowego, a obecnie prowadzona jest długoterminowa próba kliniczna, w której ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność tego leku.

Z postępu, który dokonał się ostatnio w poznawaniu mechanizmów działania kwasu nikotynowego, wynika, że lek ten działa na wiele tkanek i celów, korzystnie modulując profil lipidów i lipoprotein oraz mechanizmy przeciwzapalne w naczyniach. Biorąc pod uwagę dostępną wiedzę z zakresu fizjologii oraz najnowsze piśmiennictwo, wydaje się, że głównym docelowym narządem, w którym następują działania kwasu nikotynowego zwiększające stężenie HDL-apoA-I oraz zmniejszające stężenie triglicerydów i VLDL/LDL, jest wątroba (rycina). Wybiórcza tkankowa ekspresja receptora dla kwasu nikotynowego GPR109A, obserwowana tylko w tkance tłuszczowej, śledzionie i komórkach układu immunologicznego, ale nie w innych ważnych narządach, takich jak wątroba, nerki, serce, aorta i jelito, wskazuje, że receptor GPR109A może nie uczestniczyć w farmakologicznym wpływie kwasu nikotynowego na katabolizm apoA-I/HDL, aktywność DGAT2 i wydzielanie lipoprotein zawierających apoB, a także właściwości przeciwzapalne w naczyniach. U ludzi fizjologiczna lipoliza triglicerydów w adipocytach, która zależy od receptora GPR109A (lub jego odpowiednika u myszy, PUMA-G), może mieć jedynie drugorzędne znaczenie jako mechanizm tłumaczący zmniejszenie stężenia triglicerydów oraz inne korzystne działania podawania kwasu nikotynowego. Receptor GPR109A/PUMA-G w komórkach Langerhansa i makrofagach może natomiast odgrywać rolę w napadowym zaczerwienieniu skóry pod wpływem kwasu nikotynowego.

Bezpośrednie działanie kwasu nikotynowego polegające na zwiększaniu potencjału redukującego w komórkach śródbłonka aorty, odpowiadające za przeciwzapalne właściwości tego leku w naczyniach, może dodatkowo tłumaczyć udowodniony wpływ kwasu nikotynowego na choroby układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej, który wykraczałby poza mechanizmy regulacji metabolizmu lipidów (rycina). Te nowe koncepcje dotyczące oddziaływania kwasu nikotynowego na triglicerydy, apoA-I i zapalenie w naczyniach oraz wywoływanego przez ten lek napadowego zaczerwienienia skóry muszą być przedmiotem dalszej oceny w starannie zaprojektowanych badaniach u ludzi.

## Informacje o finansowaniu

Niniejsza praca została częściowo sfinansowana z funduszy Veterans Affairs Merit Review Programs oraz Southern California Institute for Education and Research.

## Konflikt interesów

Dr Kashyap otrzymał granty na badania naukowe od firm Abbott i Merck, a także pełnił rolę konsultanta firmy Abbott. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

©Copyright 2009 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

## Piśmiennictwo

- interesujące
  - wyjątkowo interesujące
1. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys* 1955, 54: 558-559.
  2. Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin therapy in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2004, 15: 659-665.
  3. Carlson LA: Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005, 258: 94-114.
  4. Ganji SH, Zhang LH, Kamanna VS, Kashyap ML: Effect of niacin on lipoproteins and atherosclerosis. *Future Lipidol* 2006, 1: 549-557.
  5. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI: Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003, 91: 1432-1436.
  6. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, et al.: Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999, 99: 1959-1964.
  7. Backes JM, Gibson CA: Effect of lipid lowering drug therapy on small-dense low-density lipoprotein. *Ann Pharmacother* 2005, 39: 523-526.
  8. McKenney JM, McCormick LS, Schaefer EJ, et al.: Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001, 88: 270-274.
  9. Wahlberg G, Walldius G, Olsson AG, et al.: Effect of nicotinic acid on serum cholesterol concentrations of high density lipoprotein subfractions HDL2 and HDL3 in hyperlipoproteinemia. *J Intern Med* 1990, 228: 151-157.
  10. 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 developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005, 21: 665-682.
  11. Sakai T, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin but not gemfibrozil, selectively increases LP-AI, a cardioprotective subfraction of HDL, in patients with low HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1783-1789.
  12. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001, 345: 1583-1592.
  13. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. *Circulation* 2004, 110: 3512-3517.
  14. Said HM, Nabokina SM, Balamurgan K, et al.: Mechanism of nicotinic acid transport in human liver cells: experiments with HepG2 cells and primary hepatocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007, 293: C1773-C1778.
  15. Nabokina SM, Kashyap ML, Said HM: Mechanism and regulation of human intestinal niacin uptake. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005, 289: C97-C103.



16. Ginsberg HN: Synthesis and secretion of apolipoprotein B from cultured liver cells. *Curr Opin Lipidol* 1995, 6: 275-280.
  17. Davis RA: Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999, 1440: 1-31.
  18. Grundy SM, Mok HY, Zech L, et al.: Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981, 22: 24-36.
  19. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin accelerates intracellular apo B degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (Hep G2) cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1051-1059.
  20. Ganji SH, Tavintharan S, Zhu D, et al.: Niacin non-competitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J Lipid Res* 2004, 45: 1835-1845.
  21. Carlson LA, Oro L: The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. *Acta Med Scand* 1962, 172: 641-645.
  22. Carlson LA: Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro. *Acta Med Scand* 1963, 173: 719-722.
  23. Lai E, Waters G, Tata J, et al.: A niacin receptor partial agonist, MK-0354, robustly reduces plasma free fatty acids and produces little flushing but fails to alter LDL-C, HDL-C, and triglycerides in humans. *Circulation* 2007, 116: II-16A.
  24. Yu XX, Murray SF, Pandey SK, et al.: Antisense oligonucleotide reduction of DGAT2 expression improves hepatic steatosis and hyperlipidemia in obese mice. *Hepatology* 2005, 42: 362-371.
  25. Blum CB, Levy RI, Eisenberg S, et al.: High density lipoprotein metabolism in man. *J Clin Invest* 1977, 60: 795-807.
  26. Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR, et al.: Effect of nicotinic acid therapy on plasma high density lipoprotein subfraction distribution and composition and on apolipoprotein A metabolism. *J Clin Invest* 1979, 63: 858-867.
  27. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin decreases removal of high density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implications for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2020-2028.
  28. Acton S, Riggotti A, Landschutz KT, et al.: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996, 271: 518-520.
  29. Martinez LO, Jaquet S, Esteve JP, et al.: Ectopic beta-chain of ATP synthase is an apolipoprotein A-I receptor in hepatic HDL endocytosis. *Nature* 2003, 421: 75-79.
  30. Zhang LH, Kamanna VS, Zhang MC, Kashyap ML: Niacin inhibits surface expression of beta chain ATP synthase in HepG2 cells. Implications for raising HDL. *J Lipid Res* 2008, 49: 1195-1201.
- This study described the inhibitory effect of niacin on the surface expression of HDL holoparticle receptor b chain ATP synthase and its participation in niacin-mediated HDL apoA-I uptake.
31. Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL: Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoic cells by niacin. *Biochem Pharmacol* 2004, 67: 411-419.
  32. Tunaru S, Kero J, Schaub A, et al.: PUMA-G and HM74 are receptor for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat Med* 2003, 9: 352-355.
  33. Wise A, Foord SM, Fraser NJ, et al.: Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J Biol Chem* 2003, 278: 9869-9874.
  34. Soga T, Kamohara M, Takasaki J, et al.: Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 303: 364-369.
  35. Morrow JD, Parsons WG 3rd: Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 in vivo in humans following the administration of nicotinic acid. *Prostaglandins* 1989, 38: 263-274.
  36. Benyo Z, Gille A, Bennett CL, et al.: Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal Langerhans cells. *Mol Pharmacol* 2006, 70: 1844-1849.
  37. Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y, et al.: Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid. *J Invest Dermatol* 2006, 126: 2637-2646.
  38. Meyers CD, Liu P, Kamanna VS, Kashyap ML: Nicotinic acid induces secretion of prostaglandin D2 in human macrophages: an in vitro model of the niacin flush. *Atherosclerosis* 2007, 192: 253-258.
  39. Benyo Z, Gille A, Kero J, et al.: GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest* 2005, 115: 3634-3640.
  40. Cheng K, Wu TJ, Sturino C, et al.: Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103: 6682-6687.
  41. Jacobson EL, Jacobson MK: A biomarker for the assessment of niacin nutriture as a potential preventive factor in carcinogenesis. *J Intern Med* 1993, 233: 59-62.
  42. Yan Q, Briehl M, Crowley CL, et al.: The NAD<sup>+</sup> precursors, nicotinic acid and nicotinamide upregulate glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase mRNA in Jurkat cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 255: 133-136.
  43. Ganji SH, Qin S, Zhang L, et al.: Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008.
- This study described the anti-inflammatory and antioxidation properties of niacin in aortic endothelial cells.
44. Vaccari CS, Hammoud RA, Nagamia SH, et al.: Revisiting niacin: reviewing the evidence. *J Clin Lipidol* 2007, 1: 248-255.
  45. Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ, et al.: Improved control of niacin-induced flushing using an optimized once-daily, extended-release niacin formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006, 44: 633-640.
  46. Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ, et al.: Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-released niacin formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007, 45: 78-88.
- This study described the beneficial effects of aspirin in further reducing niacin flush in patients treated with newly optimized ER niacin.
47. Cheng K, Wu T, Wu KK, et al.: Antagonism of the prostaglandin D2 receptor1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103: 6682-6687.
  48. Lai E, DeLepeire I, Crumley TM, et al.: Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1. *Clin Pharmacol Ther* 2007, 81: 849-857.
- This study examined the effect of DP1 receptor antagonist on niacin flush.
49. MacCubin D, Sirah W, Betteridge A, et al.: Flushing profile of ER niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. Poster presented at: 2007 AHA Scientific Sessions; Orlando, FL. November 4-7, 2007;



## Komentarz

prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Katedry Farmakologii ŚUM w Katowicach

### **KWAS NIKOTYNOWY – STARY LEK HIPOLIPEMIZUJĄCY CZY KOLEJNE ODKRYCIE PLEJOTROPOWYCH MECHANIZMÓW NACZYNIPOCHRONNYCH**

Nie tylko kwas nikotynowy przeżywa drugą młodość. Doskonale znany lek z grupy biguanidów, czyli metformina, jest obecnie postrzegany jako środek uwrażliwiający komórki na insulinę [1]. Mało kto pamięta o hamującym wpływie metforminy na wchłanianie glukozy i triglicerydów, pod warunkiem przyjęcia jej przed posiłkiem. Wracając do kwasu nikotynowego, warto przypomnieć, że najbardziej efektywnie zwiększa stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL), nawet do 30% wartości wyjściowej. Jest zatem pod tym względem skuteczniejszy od fibratów, a najbardziej obiecujący środek, czyli torcetrapib, został wycofany z prób klinicznych z powodu stymulacji włóknienia w mięśniu sercowym [2].

Subfrakcja HDL, zwłaszcza zawierająca apoproteinę A-I, bierze udział w ochraniającym naczynia transporcie estrów cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby. Zwalnia postęp uszkodzeń miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, a wzrost stężenia HDL o 1% zmniejsza ryzyko wieńcowe o 3% [3]. Istotą działania kwasu nikotynowego w wątrobie na katabolizm HDL jest hamowanie wychwytu HDL-apoA-I. Oszczędzany jest białkowy składnik lipoproteiny, jednak usuwanie estrów cholesterolu przez receptor zmiatający z tej samej molekuly HDL nie ulega zaburzeniom. Ponadto nie dochodzi do zahamowania syntezy apoA-I w hepatocytach [4]. Natomiast w komórkach ściany naczyniowej kwas nikotynowy aktywuje specyficzne białko przenośnikowe (ABCA1) odpowiedzialne za transport cholesterolu z tych komórek do molekuly HDL [5].

Z kolei zmniejszenie stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)] powoduje istotne w chorobach naczyniowych działanie profibrynolityczne. Dzieje się tak, ponieważ resztkowa Lp(a) blokuje śródbłonkowe receptory dla tkankowego aktywatora plazminogenu [6].

Autorzy artykułu zwracają szczególną uwagę na fakt, że kwas nikotynowy hamuje syntezę triglicerydów w wątrobie [7]. Stężenie niacyny stosowane do uzyskania tego działania w ich badaniach własnych na linii komórkowej ludzkich hepatocytów odpowiadało stężeniom osoczym tego leku w klinicznych oznaczeniach farmakokinetycznych. Jest to proste potwierdzenie, że ten mechanizm ma istotne znaczenie w codziennej praktyce leczniczej. Zmniejszona synteza triglicerydów prowadzi również do spadku stężenia lipoprotein o bardzo małej

gęstości (VLDL) [8]. Innym wątrobowym następstwem działania kwasu nikotynowego jest zmniejszenie syntezy apoproteiny B (apoB), peptydowego rdzenia wszystkich miazdżycorodnych frakcji lipidowych [9].

Tkankowe rozmieszczenie sprzężonego z białkiem G, specyficznego receptora o dużym powinowactwie do kwasu nikotynowego, nie odpowiada działaniom leku uzyskiwanym w farmakoterapii zaburzeń lipidowych u ludzi [10]. Receptor ten nie występuje bowiem w wątrobie, nerkach, sercu, aorticie i jelitach. Natomiast po zastosowaniu kwasu nikotynowego receptor ten istnieje w znacznej gęstości na adipocytach, komórkach układu odpornościowego i śledziony [10]. Jego pobudzenie prowadzi do zmniejszenia lipolizy w tkance tłuszczowej, co może odpowiadać zmniejszeniu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Niektórzy badacze upatrywali w tym mechanizmie ryzyka otyłości, ale klinicznie nie stwierdzono tej patologii po podawaniu kwasu nikotynowego. Z kolei aktywacja receptora na komórkach dendrytycznych skóry właściwej może być odpowiedzialna za rumień.

Autorzy artykułu przeprowadzili wiele interesujących badań potwierdzających przeciwutleniające i immunosupresyjne właściwości kwasu nikotynowego. W komórkach śródbłonna ludzkiej aorty uzyskali po dodaniu kwasu nikotynowego do płynu inkubacyjnego zwiększenie potencjału redukującego, stan hamujący ekspresję genów kodujących biosyntezę szeregu czynników wzrostowych i transformujących [11]. Dla potencjalnych naczynioochronnych działań leku znaczenie może mieć także zmniejszenie syntezy reaktywnych form tlenu po stymulacji oksygenaz przez angiotensynę II, zmniejszanie utleniania małych gęstych LDL oraz spadek wytwarzania cytokin prozapalnych, chemokin oraz molekuly adhezyjnych [8,11]. Mechanizmy te są świetnie znane z piśmiennictwa dotyczącego pleiotropowego działania statyn, fibratów czy innych pochodnych kwasu nikotynowego. 1-metylonikotynamid wykazuje działanie antytrombotyczne u szczurów w mechanizmie obejmującym cyklooksygenazę 2 i prostacyklinę [12]. Endogenne 1-metylonikotynamid produkowany w wątrobie może być aktywatorem produkcji prostaglandyn, regulującym procesy zakrzepowe i zapalne w ścianie naczyniowej [12]. Nie ulega wątpliwości, że lek zmniejszający aktywność zapalną w ścianie naczyniowej i jednocześnie normalizujący stężenie frakcji lipoproteinowych działa przeciwmiażdżycowo [3]. Gdyby jeszcze pozbawiony był działań niepożądanych.

Niestety tak nie jest i ze względu na te działania chorzy często przerywali terapię kwasem nikotynowym. Swędzący rumień skóry, zwłaszcza twarzy, z towarzyszącym uczuciem gorąca zniechęca skutecznie do tego leku. Opisywano również wzrost stężenia aminotransferaz, fosfatazy zasadowej, kwasu moczowego, zaburzenia metabolizmu glukozy oraz zaostrzenie choroby wrzodowej. Ten najbardziej dokuczliwy, a nawet szpecący objaw związany z zaczerwienieniem skóry zależy głównie od wytwarzania prostaglandyny D2 (PGD2). Selektynym antagonistą receptora dla tego prostanoidu jest laropiprant, który podawany z kwasem nikotynowym istotnie zmniejsza natężenie zmian skórnych [13]. Preparaty o długotrwałym bądź przedłużonym uwalnianiu postaci czynnej rzadziej wywoływały objawy skórne, ale stosunkowo często prowadziły do niepożądanych efektów hepatotoksycznych.

Artykuł stanowi aktualne podsumowanie stanu badań nad mechanizmem działania kwasu nikotynowego. Przystępnie tłumaczy skomplikowane procesy metaboliczne i następstwa zastosowania kwasu nikotynowego. Autorzy umiejętnie akcentują wyniki najnowszych prac pozwalające lepiej zrozumieć różnorodne kierunki działania leku. Wyniki te pomagają również w uzyskaniu takich postaci kwasu nikotynowego, które nie spowodują dokuczliwego pogorszenia jakości życia chorego, typowego dla dotychczas stosowanych preparatów.

## Piśmiennictwo

1. Goodrzi MO, Bryer-Ash M: Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005, 7: 654-665.
2. Barter PJ, et al. (ILLUMINATE Investigators): Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007, 357: 2109-2122.
3. Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Ann Rev Med* 2003, 54: 321-341.
4. Zhang LH, Kamanna VS, Zhang MC, Kashyap ML. Niacin inhibit surface expression of beta chain ATP synthase in HepG2 cells. Implications for raising HDL. *J Lipid Res* 2008, 49: 1195-1201.
5. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-B1 in the biogenesis of HDL. *J Mol Med* 2005, 84: 276-294.
6. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001, 345: 1583-1592.
7. Ganji SH, Tavintharan S, Zhu D, et al. Niacin non-competitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J Lipid Res* 2004, 45: 1835-1845.
8. Backes JM, Gibson CA. Effect of lipid lowering drug therapy on small- dense low-density lipoprotein. *Ann Pharmacother* 2005, 39: 523-526.
9. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin accelerates intracellular apo B degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (Hep G2) cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1051-1059.
10. Soga T, Kamohara M, Takasaki J, et al. Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 303: 364-369.
11. Ganji SH, Qin S, Zhang L, et al. Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2009, 202: 68-75.
12. Chłopicki S, Swies J, Mogielnicki A, et al. 1-Methylnicotinamide (MNA), a primary metabolite of nicotinamide, exerts anti-thrombotic activity mediated by a cyclooxygenase-2 / prostacyclin pathway. *Br J Pharmacol* 2007, 152: 230-239.
13. Lai E, DeLepepeire I, Crumley TM, et al. Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1. *Clin Pharmacol Ther* 2007, 81: 849-857.