

Nikotynamid i jego metabolit – N-metylonikotynamid – tylko witamina czy może nowy lek do walki z chorobami układu krążenia i hemostazy?

Andrzej Mogielnicki, Karol Kramkowski, Włodzimierz Buczko

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Streszczenie

Nikotynamid jest substancją znaną od bardzo dawna, należącą wraz z kwasem nikotynowym do grupy witaminy PP. Głównymi metabolitami nikotynamidu są N-metylonikotynamid oraz N-tlenek nikotynamidu. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień na temat roli N-metylonikotynamidu w regulacji funkcji układu krążenia i hemostazy. Niniejszy artykuł zawiera streszczenie właściwości farmakologicznych nikotynamidu oraz jego metabolitu N-metylonikotynamidu, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na układ krążenia, śródbłonek naczyniowy i inne elementy hemostazy. Podjęto również trudną próbę określenia relacji badań podstawowych prowadzonych z udziałem powyższych substancji do realnego znaczenia klinicznego tych związków oraz ewentualnych możliwości terapeutycznych.

Słowa kluczowe: nikotynamid, N-metylonikotynamid, śródbłonek naczyniowy, zakrzepica

Abstract

Nicotinamide and nicotinic acid are well-known as a vitamin PP. N-methylnicotinamide (NMN⁺) and the nicotinamide-N-oxide are the two major primary metabolites of nicotinamide. In the last few years it has been growing number of data indicating on NMN⁺ as a potential regulator of cardiovascular and haemostasis systems. We reviewed here the pharmacological properties of nicotinamide and its metabolite – NMN⁺. We especially focused on their influence on cardiovascular system, endothelium and other haemostasis elements. We have also tried to estimate how the experimental studies with these compounds contribute to their therapeutic potential and the real use in clinical practice.

Key words: nicotinamide, N-methylnicotinamide, endothelium, thrombosis

Kardiologia Polska 2008; 66, 10 (supl. 3): 341–346

Wstęp

Nikotynamid jest amidem kwasu nikotynowego, tj. niacyny. Oba związki są określane jako witamina B₃ lub witamina PP. Nikotynamid jest bezpośrednim prekursorem służącym do syntezy NAD⁺ oraz NADP⁺, ważnych koenzymów reakcji oksydoredukcyjnych. Kwas nikotynowy, aby spełnić rolę witaminy w organizmie ludzkim, musi być przekształcony w nikotynamid. W niewielkim tylko stopniu może powstawać z kwasu nikotynowego i nie wykazano, aby miał on właściwości farmakologiczne i toksykologiczne zbliżone do kwasu. Nikotynamid, w przeciwieństwie do kwasu nikotynowego, nie obniża istotnie osoczowego poziomu cholesterolu oraz triacylogliceroli, nie powoduje również zaczerwienienia twarzy [1, 2]. Jest obecnie stosowany w niektórych krajach w leczeniu chorób zapalnych

skóry (takich jak trądzik) lub w przypadku ogólnego niedoboru witaminy PP, który objawia się zaburzeniami skórnymi (rumień), pokarmowymi oraz reakcją ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Warto też wspomnieć, że w leczeniu wciąż znajduje się związek o bardzo zbliżonej nazwie – niketamid, o właściwościach analeptycznych. Nie należy jednak mylić nikotynamidu z niketamidem, który ma zupełnie inną budowę chemiczną i działanie farmakologiczne.

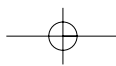
Metabolizm nikotynamidu

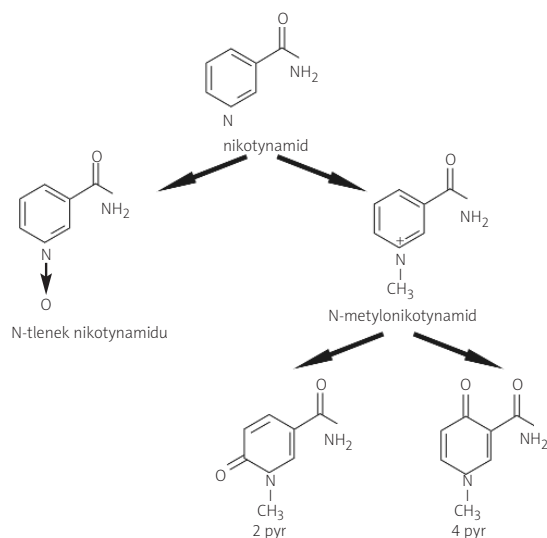
Nikotynamid po podaniu zewnętrznym jest metabolizowany kilkoma drogami. Wydaje się, że głównym szlakiem metabolicznym jest reakcja metylacji, przebiegająca przy udziale metylotransferazy, w której z nikotynamidu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Włodzimierz Buczko, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, tel./faks: +48 85 748 56 01, e-mail: pharmodyn@umwb.edu.pl

Kardiologia Polska 2008; 66: 10 (supl. 3)





Rycina 1. Metabolizm nikotynamidu u człowieka

powstaje N-metylonikotynamid (NMN⁺) (35–45%), a następnie z NMN⁺ amid kwasu N-metyl-2-pirydino-5-karboxylowego (2 pyr) oraz N-metyl-4-pirydino-5-karboxylowego (4 pyr) [3, 4]. Drugim metabolitem nikotynamidu jest N-tlenek nikotynamidu (Rycina 1). Jak wynika z danych, w organizmie ludzkim z nikotynamidu nie powstaje kwas nikotynowy [5].

Właściwości biologiczne i terapeutyczne nikotynamidu i jego metabolitów

Jeszcze do niedawna sądzono, że metabolity nikotynamidu to nieaktywne związki, które nie mają istotnego znaczenia w fizjologii człowieka. W ostatnich latach wykonano szereg badań, których wyniki przeczą wcześniejszym założeniom. W badaniach *in vitro* udowodniono, że NMN⁺ ma silne właściwości przeciwzapalne [6] i podobnie jak nikotynamid może być skuteczny w leczeniu trądziku [7]. Ponadto metabolity NMN⁺ – pyr 2 i pyr 4, mogą być uważane za toksyny uremiczne [8, 9], a co ciekawe – ich obecność w erytrocytach ludzkich po raz pierwszy wykryła grupa polskich uczonych pod kierownictwem prof. Smoleńskiego [10].

Najwięcej danych na temat właściwości biologicznych dotyczy przede wszystkim związku macierzystego – nikotynamidu. Badania kliniczne wykazały, iż nikotynamid podawany doustnie w dużych dawkach, tj. 1,5–3 g dziennie przez 1–6 miesięcy, działał korzystnie w chorobach skóry o podłożu zapalnym, takich jak trądzik [11], tuszczycza [12] czy też wielopostaciowe osutki świetlne [3], obumieranie tłuszczowe [13], pemfigoid [14]. Działanie tego związku najprawdopodobniej wynika z licznych efektów komórkowych, np. hamowania poli(ADP-rybozy)polimerazy-1 (PARP-1) nasilającej zależną od czynnika jądrowego kappa B trans-

krypcję, która odgrywa istotną rolę w ekspresji wielu zapalnych cytokin, chemokin, molekuł adhezyjnych i innych mediatorów [15]. Co ciekawe, w latach 50. i 60. próbowano stosować nikotynamid w megadawkach, jako lek wspomagający przy leczeniu schizofrenii i innych zaburzeń OUN, jednak nie potwierdzono istotnych korzyści płynących z takiego leczenia [3]. Najwięcej danych dotyczy prób zastosowania nikotynamidu w leczeniu cukrzycy. Mimo pozytywnych wyników uzyskanych w badaniach prowadzonych na zwierzętach z eksperymentalnie indukowaną cukrzycą [16], w dużym badaniu klinicznym nie potwierdzono opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 1 po zastosowaniu nikotynamidu [2].

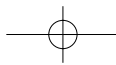
Poza wymienionymi powyżej efektami działania nikotynamidu i jego pochodnych, interesujące wydają się badania wskazujące na ich istotną rolę w regulacji funkcji układu krążenia. Szczególnie ważne są obserwacje dotyczące korzystnych efektów pochodnych nikotynamidu w przebiegu dysfunkcji śródbłonna oraz zakrzepicy naczyń, które leżą u podstaw większości schorzeń sercowo-naczyniowych.

Rola nikotynamidu oraz jego metabolitu – NMN⁺ – w regulacji funkcji układu krążenia i hemostazy

Nicotinamid i NMN⁺ nie zmieniają ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca czy innych parametrów hemodynamicznych [17, 18]. Istnieją jednak nieliczne doniesienia o możliwym działaniu naczyniorozszerzającym nikotynamidu [19–20], natomiast nie wykazaliśmy takiego działania w przypadku jego metabolitu – NMN⁺ – zarówno w modelu perfundowanej kończyny dolnej szczura (Mogielnicki et al. *Pharm Rep* 2008, w druku), jak i w badaniu z izolowaną tętnicą krezkową szczura [40]. Wydaje się więc, że wpływ nikotynamidu i NMN⁺ na układ sercowo-naczyniowy wynika raczej z działania lokalnego, komórkowego, a nie z efektów hemodynamicznych. Potwierdzają to również nasze ostatnie badania, w których nikotynamid i NMN⁺ podane lokalnie śródskórnie spowodowały wzrost przepuszczalności skórnych naczyń krwionośnych w promieniu 0,5–1 cm od miejsca podania (Pietrzak et al. *Clin Exp Dermatol* 2008, w druku).

Protekcja śródbłonna

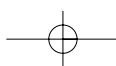
Prawidłowy śródbłonek naczyniowy jest wyznacznikiem stanu układu sercowo-naczyniowego, a jego dysfunkcja leży u podstaw takich chorób układu krążenia, jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycza, choroba niedokrwienna serca czy też niewydolność serca [21]. Upośledzenie funkcji śródbłonna przejawia się zmniejszonym uwalnianiem naczynioprotekcyjnych przekazników, takich jak niezmiernie ważny, powstający z L-argininy tlenek azotu (NO) oraz prostacyklina (PGI₂) wytwarzana z kwasu arachidonowego (AA) przez cyklooksigenazy COX-1 lub COX-2. Z drugiej strony dochodzi do nadmiernej syntezy i ekspresji takich czyn-

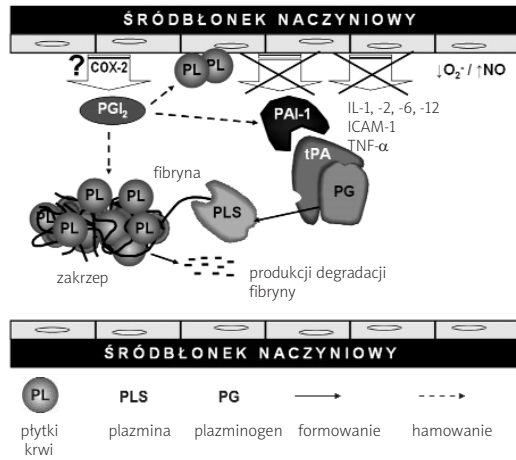
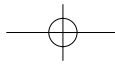


ników, jak destrukcyjny anion ponadtlenkowy (O_2^-), prozapalne cytokiny (np. IL-6, IL-8), chemokiny (np. MCP-1), cząsteczki adhezyjne (np. selektyna P, selektyna E, ICAM-1, VCAM-1) [21]. Zachwianie równowagi funkcyjnej śródbłonna rozpoczyna szereg procesów patologicznych. Narastające zapalenie i zwłóknienie ściany naczynia prowadzi do tworzenia blaszki miażdżycowej. Dodatkowy wzrost potencjału prozakrzepowego śródbłonna doprowadza wspólnie z miażdżycą do zakrzepicy tętniczej, która jest już bezpośrednią przyczyną zawału serca lub udaru mózgu i bardzo często przyczyną zgonu. Nie można więc niedoceniać znaczenia substancji leczniczych, które modyfikując funkcje śródbłonna, mogą wywierać korzystne działanie terapeutyczne. Widoczne jest to na przykładzie inhibitorów enzymu konwertującego i statyn, których punkt uchwytu działania stanowi głównie śródbłonek, a wiadomo, jak wielkie znaczenie mają te leki w terapii chorób układu krążenia [22].

Wydaje się, że najlepiej udokumentowane jest działanie przeciwzapalne nikotynamidu, które w istotny sposób może przyczynić się do wygaszania zapalenia w ścianie naczynia w przebiegu miażdżycy. Poza wcześniej wspomnianymi korzystnymi efektami działania nikotynamidu w przebiegu schorzeń dermatologicznych o podłożu zapalnym, wykazano, że może on hamować transformację limfocytów [23] i aktywność makrofagów [24], ekspresję prozapalnych cytokin: interleukin (IL) 1, 6, 8, TNF- α [25], IL-12 [26] oraz molekuly adhezyjnej ICAM-1 [27]. Jego działanie potwierdzono również w badaniach na myszach z indukowanym zapaleniem [28]. Nie wiadomo jednak, czy identyczne efekty nikotynamid wywiera na komórki śródbłonna naczyniowego, gdyż wszystkie wymienione właściwości stwierdzono na innych komórkach. Interesująca wydaje się obserwacja dotycząca cytoprotekcyjnego działania nikotynamidu w stosunku do śródbłonkowych komórek mózgowych naczyń krwionośnych [29], a także komórek nerwowych [30]. Efekt cytoprotekcyjny potwierdzają również badania, w których nikotynamid podany szczurom lub myszom zmniejszał obszar niedokrwienia po eksperymentalnie indukowanym udarze mózgowym [31–34]. Pojedyncze doniesienia sugerują także, że nikotynamid może być zmiataczem wolnych rodników, z wyłączeniem NO [35], i działać antyoksydacyjnie [36], przedłużając w ten sposób czas życia NO i nasilając jego aktywność. Z drugiej strony wykazano, że nikotynamid hamuje indukowalną syntezę NO [24]. Problemem wydaje się jednak konieczność podawania nikotynamidu w olbrzymich dawkach (0,5–1 g/kg masy ciała) oraz brak potwierdzenia działania śródbłonkowego w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę długoletnią historię badań nad właściwościami nikotynamidu oraz brak aktywności biologicznej małych dawek w badaniach *in vivo* lub małych stężeń w badaniach *in vitro*, trudno uwierzyć, aby mógł on w przyszłości odegrać istotną rolę w leczeniu chorób przebiegających z dysfunkcją śródbłonna.

W świetle powyższych obserwacji zwrócono uwagę na substancje chemiczne o podobnej budowie, a w związku z tym właściwościach przeciwzapalnych, cytoprotekcyjnych i potencjalnie korzystnym działaniu śródbłonkowym, lecz o wyższej aktywności biologicznej. W najnowszych badaniach wykazano, że różne pochodne nikotynamidowe chronią komórki śródbłonna przed uszkodzeniem indukowanym peroksynitratem, a efekt ten nie zależy od zahamowania aktywności PARP [37]. Już wcześniej inne eksperymenty *in vitro* wykazały, że silne działanie przeciwzapalne wykazuje metabolit nikotynamidu – NMN⁺ [6]. W bardziej odległej historii badań pojawiają się dowody świadczące o tym, że uważany dotąd za nieaktywny NMN⁺ może działać silniej przeciwcukrzycowo i cytoprotekcyjnie niż związek macierzysty [38]. Niedawno zasugerowano nawet, że to on może odpowiadać za większość efektów wywoływanych przez nikotynamid [39]. Badania z ostatnich lat prowadzone pod kierunkiem prof. Chłopickiego, prof. Smoleńskiego oraz badania naszego zespołu jednoznacznie wskazują, że NMN⁺ jeszcze silniej niż nikotynamid może działać protekcyjnie na śródbłonek naczyniowy. Przede wszystkim wykazaliśmy w modelach zwierzęcych, że NMN⁺ podobnie, chociaż w mniejszym stopniu, jak leki przeciwplatekcyjne, antykoagulanty oraz leki o działaniu śródbłonkowym, takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) czy statyny, ogranicza rozwój zakrzepicy tętniczej indukowanej w tętnicy szyjnej wspólnej szczura [17] oraz wywołuje trombolizę zakrzepu [40]. Stosowane dawki (3–100 mg/kg masy ciała) były znacznie niższe od dawek nikotynamidu użytych we wcześniej cytowanych badaniach i – co ciekawe – nikotynamid podany w dawce 30 mg/kg masy ciała nie wykazywał działania przeciwzakrzepowego [17]. Na istotny udział śródbłonna naczyniowego w przeciwzakrzepowym działaniu NMN⁺ w powyższych badaniach wskazywało kilka faktów. Zaobserwowaliśmy, że NMN⁺ działa również przeciwplatekcyjnie, ale jedynie w warunkach *in vivo*, w obecności zarówno płytek krwi, jak i śródbłonna naczyniowego. Ponadto w osoczu zwierząt, którym podano NMN⁺, wykazano wzrost 6-keto-PGF_{1 α} , stabilnego metabolitu prostacykliny (PGI₂) [17, 40], a efekty NMN⁺ znosiło wcześniejsze podanie zarówno nieselektywnie blokującej cyklooksigenazę (COX) 1 i 2 indometacyny, jak i selektywnego inhibitora COX-2 – rofekoksybu, natomiast nie L-NAME – inhibitora NOS. Mimo że powyższe badania zaprezentowały NMN⁺ jako nowy potencjalny, występujący endogennie w organizmie, nietoksyczny induktor szlaku COX-2/PGI₂, to nie odpowiedziały jednoznacznie na pytanie, czy źródłem PGI₂ i jednocześnie punktem uchwytu działania NMN⁺ jest głównie śródbłonek naczyniowy. Próba odpowiedzi na to pytanie poprzez zastosowanie modelu eksperymentalnego, mierzącego jedynie odpowiedź śródbłonna naczyniowego, bez udziału elementów morfotycznych, zakończyła się niepomyślnie. Perfuzja izolowanych kończyn dolnych szczura natlenionym buforem Tyroda z NMN⁺ nie spowodowała nasilonej





Rycina 2. Mechanizm działania ochronnego nikotynamidu i NMN⁺ na śródbłonek naczyniowy

syntezy PGI₂ (Mogielnicki et al. *Pharm Rep* 2008, w druku). Z drugiej jednak strony badania przeprowadzone na szczurach z hipertracyloglicerolemią i cukrzycą dowiodły, że NMN⁺ zapobiega rozwojowi dysfunkcji śródbłonnka w tych modelach eksperymentalnych [41]. Również w naszym pierwszym badaniu NMN⁺ działał skutecznie przeciwzakrzepowo u zwierząt z wywołanym eksperymentalnie nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym i rozwijającą się następnie dysfunkcją śródbłonnka aniżeli u szczurów zdrowych [17], co potwierdza istotną rolę protekcji śródbłonnej w mechanizmach działania NMN⁺ (Rycina 2).

Potencjał przeciwzakrzepowy

Jak wynika z opisanych powyżej badań, szczególnie NMN⁺, metabolit nikotynamidu, ma potencjał przeciwzakrzepowy, specyficzny dla zależnej od płytek krwi zakrzepicy tętniczej, natomiast nie żylną [17, 40]. Wydaje się, że efekt ten związany jest przede wszystkim z nasileniem śródbłonnkowego szlaku COX-2/PGI₂. Nie można jednak wykluczyć innych mechanizmów odpowiedzialnych za działanie przeciwzakrzepowe NMN⁺. Jak wykazano już znacznie wcześniej, podwójna cząsteczka nikotynamidu połączona łańcuchem węglowym – 1,2-bis(nikotynamido)propan – zmniejszyła śmiertelność na skutek indukowanej kolagenem lub kwasem arachidonowym zakrzepicy tętnic mózgowych lub

płucnych myszy, szczurów lub królików. Równocześnie, podobnie jak w naszych badaniach, zaobserwowano wzrost stosunku PGI₂/tromboksan A₂ w osoczu zwierząt [42]. Działanie przeciwzakrzepowe NMN⁺ wprost proporcjonalnie korelowało z zahamowaniem agregacji płytek krwi, ale efekt przeciwplatetkowy obserwowano jedynie w warunkach *ex vivo* [17].

Nieliczne dane sugerują, że nikotynamid może modyfikować funkcje układu krzepnięcia. Wykazano, że nikotynamid hamuje odstawianie błonowych łańcuchów fosfatydyloserynowych, proces, który prowadzi do utraty przez ścianę naczynia właściwości antykoagulacyjnych, progresji procesów krzepnięcia i agregacji płytek krwi oraz zapalenia wewnątrzkomórkowego [30]. Nikotynamid może hamować inicjację kaskady krzepnięcia osoczkowego, ponieważ zaobserwowano, że zmniejsza on ekspresję czynnika tkankowego (TF) [43]. Jednakże analiza podstawowych parametrów koagulacyjnych, takich jak PT, APTT, poziom fibrynogeny, przeprowadzona w osoczu szczurów, którym podano nikotynamid i NMN⁺, nie wykazała wpływu tych związków na układ krzepnięcia. Interesująca jest natomiast hipoteza słabego fibrynolitycznego działania nikotynamidu oraz NMN⁺, które mogłyby się przyczynić do ich działania przeciwzakrzepowego. Mianowicie, już prawie 20 lat temu Gryglewski i wsp. wykazali w badaniach na kotach trombolityczne właściwości nikotynamidu [44]. Wydaje się, że mechanizm tego działania jest związany raczej ze zmniejszeniem aktywności inhibitorów fibrynolizy aniżeli z bezpośrednim działaniem litycznym. W naszych badaniach zaobserwowaliśmy, że NMN⁺ w sposób wprost proporcjonalny do podanej dawki dożylniej zmniejszył osoczkowy poziom i aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), nie wpływając na poziom t-PA [17].

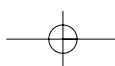
Znaczenie kliniczne

Wszystkie dane dotyczące wpływu nikotynamidu oraz NMN⁺ na układ krążenia pochodzą z badań podstawowych, z udziałem zwierząt lub hodowli tkankowych. Wyniki części badań klinicznych potwierdzających potencjalne działanie cytoprotekcyjne i przeciwzapalne nikotynamidu mogą jedynie sugerować korzystny efekt jego stosowania w leczeniu dysfunkcji śródbłonnka (Tabela I).

Warto także nadmienić, że nikotynamid zwiększa przepływ krwi przez narządy, np. tarczycę, stąd próby stosowania nikotynamidu jako wzmocnienia radioterapii [45, 46].

Tabela I. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących nikotynamidu

Lata	Wskazanie	Liczba badań	Liczba chorych	Zakres dawek [g/dobę]	Czas trwania
1987–2008	cukrzyca typu 1 (cytoprotekcja)	12	16–1005	0,2–3	0,5–5 lat
1986–1998	schorzenia skórne (efekt przeciwzapalny)	4	8–76	1,5–3	0,5–6 miesięcy
1952–70	schizofrenia	3	17–982	1–6	3–36 miesięcy



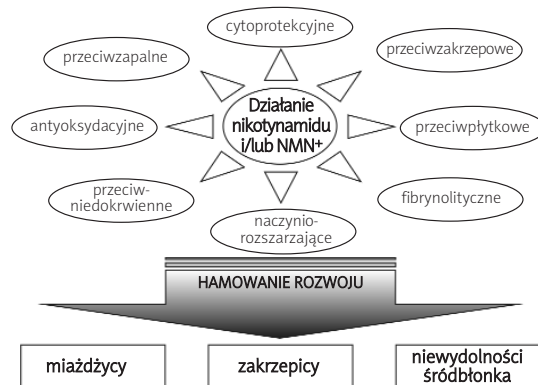
Problemem jest jednak konieczność podawania bardzo dużych dawek, a przy tym osiągnięcie wątpliwych, mało przekonujących wyników. Ponadto większość danych pochodzi z lat 80. i 90. i nie ma dużych badań klinicznych z randomizacją, z twardymi punktami końcowymi. Wydaje się, że najlepsze i najnowsze jest badanie ENDIT, obejmujące ponad 1000 chorych, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, prowadzone w 18 krajach europejskich, Kanadzie oraz Stanach Zjednoczonych i trwające 5 lat, które zakończyło się niepowodzeniem, zamykając ostatecznie możliwość wykorzystania nikotynamidu w leczeniu cukrzycy [47]. Wszystkie te fakty wskazują na niską aktywność biologiczną samego nikotynamidu, a co za tym idzie – niską skuteczność terapeutyczną.

Coraz więcej obiecujących wyników dostarczają badania podstawowe prowadzone z udziałem jednego z metabolitów nikotynamidu – NMN⁺. Co ważne, w badaniach, w których porównywano działanie nikotynamidu i NMN⁺, metabolit wykazywał podobne, a często nawet silniejsze działanie przeciwzapalne, cytoprotekcyjne oraz przeciwzakrzepowe [6, 17, 38]. Szereg badań dotyczyło wpływu NMN⁺ na układ krążenia i potwierdziło, że może on być lekiem stosowanym w terapii zaburzeń sercowo-naczyniowych przebiegających z dysfunkcją śródbłonna i zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi. Brak badań przeprowadzonych przez większą liczbę niezależnych ośrodków naukowych oraz brak badań publikowanych w renomowanych czasopiśmiech z wysokim *Impact Factor* utrudnia jednak wejście NMN⁺ w fazę badań klinicznych, dlatego nie wiadomo, czy wyniki eksperymentów prowadzonych na zwierzętach mogą przełożyć się na efekt terapeutyczny u ludzi.

Podsumowanie

Dane epidemiologiczne dotyczące zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych w Polsce i w Europie nie pozostawiają złudzeń. Wciąż nie jesteśmy w stanie zapobiegać i skutecznie leczyć podstawowych schorzeń układu krążenia, a szczególnie tych, w których upośledzona jest funkcja śródbłonna naczyniowego. Jak ważne są leki mogące działać protekcyjnie na śródbłonek naczyniowy, świadczy duża skuteczność, szeroki zakres wskazań i powszechność stosowania ACE-I oraz statyn, których punkt uchwytu działania w znacznej mierze stanowi właśnie śródbłonek naczyniowy. Wydaje się, że odkrycie nowych, bezpiecznych substancji o działaniu śródbłonkowym jest wyzwaniem i może znacznie poprawić skuteczność leczenia schorzeń sercowo-naczyniowych. Takim związkiem mógłby być NMN⁺, co zostało pokazane na Rycinie 3., przedstawiającej działanie nikotynamidu i/lub NMN⁺ oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Na podstawie analizy efektów wywoływanych przez oba związki można wskazać hipotetyczne schorzenia sercowo-naczyniowe, w których korzystne byłoby zastosowanie nikotynamidu i/lub NMN⁺. Są to:



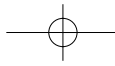
Rycina 3. Wpływ nikotynamidu i/lub NMN⁺ na układ krążenia i hemostazy

- choroba niedokrwienna serca,
- zawał mięśnia sercowego/udar mózgu,
- przewlekła niewydolność serca,
- angiopatie cukrzycowe.

Podsumowując powyższy przegląd piśmiennictwa, można stwierdzić, iż wciąż za mało jest badań nie tylko podstawowych, ale przede wszystkim klinicznych, pozwalających jednoznacznie ocenić rolę nikotynamidu oraz jego metabolitu – NMN⁺ – w leczeniu chorób układu krążenia. Wydaje się, że raczej trzeba szukać pochodnych nikotynamidu o wyższej aktywności biologicznej niż sam związek macierzysty, jak na przykład jego metabolit – NMN⁺. Dopiero te związki należy ocenić w badaniach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych, a być może w przyszłości zastosować również u ludzi. Warto przy tym zwrócić uwagę na interpretację wyników badań prowadzonych na zwierzętach oraz przekładanie ich na ludzi, gdyż jak wykazują wyniki badań farmakokinetycznych, metabolizm nikotynamidu różni się jakościowo oraz ilościowo w zależności od gatunku.

Piśmiennictwo

1. Jaconello P. Niacin versus niacinamide. *CMAJ* 1992; 147: 990.
2. The Merk Index. *Merck & CO., Inc.*, Rahway, NJ, USA 1989.
3. Knip M, Douek IF, Moore WP, et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 2000; 43: 1337-45.
4. Perlzweig WA, Rosen F, Pearson PB, et al. Comparative studies in niacin metabolism. The fate of niacin in man, rat, dog, pig, rabbit, guinea pig, goat, sheep and calf. *Journal of Nutrition* 1950; 40: 453-69.
5. Stratford MR, Dennis ME. High-performance liquid chromatographic determination of nicotinamide and its metabolites in human and murine plasma and urine. *J Chromatogr* 1992; 582: 145-51.
6. Gebicki J, Sysa-Jedrzejowska A, Adamus J, et al. 1-Methylnicotinamide: a potent anti-inflammatory agent of vitamin origin. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 109-12.
7. Wozniacka A, Wieczorkowska M, Gebicki J, et al. Topical application of 1-methylnicotinamide in the treatment of rosacea: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 632-5.
8. Słominska EM, Smolenski RT, Szolkiewicz M, et al. Accumulation of plasma N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide in patients with chronic renal failure. *Mol Cell Biochem* 2002; 231: 83-8.



9. Rutkowski B, Slominska E, Szolkiewicz M, et al. N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide: a novel uremic toxin? *Kidney Int Suppl* 2003; 519-21.
10. Slominska EM, Carrey EA, Foks H, et al. A novel nucleotide found in human erythrocytes, 4-pyridone-3-carboxamide-1-beta-D-ribose nucleoside triphosphate. *J Biol Chem* 2006; 281: 32057-64.
11. Shalita AR, Smith JG, Parish LC et al. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995; 34: 434-7.
12. Namazi MR. Nicotinamide: a potential addition to the anti-psoriatic weaponry. *FASEB J* 2003; 17: 1377-9.
13. Handfield-Jones S, Jones S, Peachey R. High dose nicotinamide in the treatment of necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol* 1988; 118: 693-6.
14. Neumann R, Rappold E, Pohl-Markl H. Treatment of polymorphous light eruption with nicotinamide: a pilot study. *Br J Dermatol* 1986; 115: 77-80.
15. Virag L, Szabo C. The therapeutic potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 375-429.
16. O'Brien BA, Harmon BV, Cameron DP, et al. Nicotinamide prevents the development of diabetes in the cyclophosphamide-induced NOD mouse model by reducing beta-cell apoptosis. *J Pathol* 2000; 191: 86-92.
17. Mogielnicki A, Kramkowski K, Pietrzak L, et al. N-methylnicotinamide inhibits arterial thrombosis in hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 515-27.
18. Stratford MR, Rojas A, Hall DW, et al. Pharmacokinetics of nicotinamide and its effect on blood pressure, pulse and body temperature in normal human volunteers. *Radiother Oncol* 1992; 25: 37-42.
19. Burns DM, Ruddock MW, Walker MD, et al. Nicotinamide-inhibited vasoconstriction: lack of dependence on agonist signalling pathways. *Eur J Pharmacol* 1999; 374: 213-20.
20. Ruddock MW, Hirst DG. Nicotinamide relaxes vascular smooth muscle by inhibiting myosin light chain kinase-dependent signaling pathways: implications for anticancer efficacy. *Oncol Res* 2004; 14: 483-9.
21. Drelicharz Ł, Mikita J, Chabielska E, et al. Śródbłonkowe działanie aldosteronu – implikacje terapeutyczne płynące z badań podstawowych i klinicznych. *Kardiologia Pol* 2005; 63: 409-19.
22. Gryglewski RJ, Uracz W, Swies J, et al. Comparison of endothelial pleiotropic actions of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947: 229-46;
23. Burger DR, Vandenbark AA, Daves D, et al. Nicotinamide: suppression of lymphocyte transformation with a component identified in human transfer factor. *J Immunol* 1976; 117: 797-801.
24. Pellat-Deceunynck C, Wietzerbin J, Drapier JC. Nicotinamide inhibits nitric oxide synthase mRNA induction in activated macrophages. *Biochem J* 1994; 297: 53-8.
25. Ungerstedt JS, Blomback M, Soderstrom T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 48-52.
26. Kretowski A, Mysliwiec J, Szelachowska M, et al. Nicotinamide inhibits enhanced in vitro production of interleukin-12 and tumour necrosis factor-alpha in peripheral whole blood of people at high risk of developing type 1 diabetes and people with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 81-6.
27. Hiromatsu Y, Sato M, Tanaka K, et al. Inhibitory effects of nicotinamide on intercellular adhesion molecule-1 expression on cultured human thyroid cells. *Immunology* 1993; 80: 330-2.
28. Kroger H, Hauschild A, Ohde M, et al. Enhancing the inhibitory effect of nicotinamide upon collagen II induced arthritis in mice using N-acetylcysteine. *Inflammation* 1999; 23: 111-5.
29. Chong ZZ, Lin SH, Maiese K. Nicotinamide modulates mitochondrial membrane potential and cysteine protease activity during cerebral vascular endothelial cell injury. *J Vasc Res* 2002; 39: 131-47.
30. Maiese K, Chong ZZ. Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 228-32.
31. Mokudai T, Ayoub IA, Sakakibara Y, et al. Delayed treatment with nicotinamide (Vitamin B (3)) improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in Wistar rats. *Stroke* 2000; 31: 1679-85.
32. Maynard KI, Ayoub IA, Shen CC. Delayed multidose treatment with nicotinamide extends the degree and duration of neuroprotection by reducing infarction and improving behavioral scores up to two weeks following transient focal cerebral ischemia in Wistar rats. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 416-24.
33. Yang J, Klaidman LK, Adams JD. Medicinal chemistry of nicotinamide in the treatment of ischemia and reperfusion. *Mini Rev Med Chem* 2002; 2: 125-34.
34. Sakakibara Y, Mitha AP, Ayoub IA, et al. Delayed treatment with nicotinamide (vitamin B3) reduces the infarct volume following focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats, diabetic and non-diabetic Fischer 344 rats. *Brain Res* 2002; 931: 68-73.
35. Kolb H, Burkart V. Nicotinamide in type 1 diabetes. Mechanism of action revisited. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2: B16-20.
36. Klaidman LK, Mukherjee SK, Adams JD Jr. Oxidative changes in brain pyridine nucleotides and neuroprotection using nicotinamide. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1525: 136-48.
37. Slominska EM, Yuen A, Osman L, et al. Cytoprotective effects of nicotinamide derivatives in endothelial cells. *Nucleosides Nucleic Acids* 2008; 27: 863-6.
38. Fischer LJ, Falany J, Fisher R. Characteristics of nicotinamide and NI-methylnicotinamide protection from alloxan diabetes in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 70: 148-55.
39. Gosteli J. Nicotinamide trials in diabetes intervention. Does a metabolite provide benefit? *Med Hypotheses* 2005; 64: 1062-3.
40. Chlopicki 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: 230-9.
41. Bartu M, Lomnicka M, Kostogrysb RB, et al. 1-Methylnicotinamide (MNA) prevents endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic and diabetic rats. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 127-38.
42. Mizukami M, Neichi T, Yamazaki T, et al. Effects of AVS (1,2-bis (nicotinamido) propane) on platelet function and vascular endothelium. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 764-8.
43. Ungerstedt JS, Heimersson K, Soderstrom T, et al. Nicotinamide inhibits endotoxin-induced monocyte tissue factor expression. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2554-60.
44. Gryglewski RJ, Marcinkiewicz E, Radomski M, et al. Prostacyclin and the mechanism of action of defibrotide. *Eicosanoids* 1989; 2: 163-7.
45. Gupta N, Saleem A, Kotz B, et al. Carbogen and nicotinamide increase blood flow and 5-fluorouracil delivery but not 5-fluorouracil retention in colorectal cancer metastases in patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3115-23.
46. Hoskin PJ, Rojas AM, Phillips H, et al. Acute and late morbidity in the treatment of advanced bladder carcinoma with accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide. *Cancer* 2005; 103: 2287-97.
47. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925-31.

