

Miejsce monakoliny K w terapii hiperlipidemii

Position of monacolin K in hyperlipidemic treatment

Daniel Śliż, Andrzej Folga

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest dyslipidemia. Statyny natomiast stanowią pierwszą linię leczenia hipolipemizującego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono pochodną statyn, suplement diety — monakolinę K; jej skuteczność, bezpieczeństwo oraz miejsce w nowoczesnej terapii kardiologicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 71–73

Słowa kluczowe: monakolina K, dyslipidemia, farmakoterapia

ABSTRACT

The most common ischemic heart disease risk factor is dyslipidemia and the statins are still the most important antihyperlipidemic agents. This very paper treats efficacy, safety and role of dietary supplement, statin derivate — monacolin K and its role in modern cardiologic pharmacotherapy.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 71–73

Key words: monacolin K, dyslipidemia, pharmacotherapy

W czasie ostatnich dwóch stuleci styl życia w krajach uprzemysłowionych uległ radykalnemu przeobrażeniu. Nowoczesna, wysoko przetworzona, a zarazem niepełnowartościowa żywność o dużej gęstości kalorycznej, brak aktywności fizycznej oraz stres to teraz codzienność dla wielu mieszkańców cywilizowanego świata. Zmiany, o których mowa, zachodzą tak dynamicznie, że nie ma już miejsca na jakiegokolwiek ewolucyjne przystosowanie się gatunku. Sytuacja ta doprowadziła do rozwoju chorób, które wcześniej nie występowały lub występowały rzadko; jedną z nich jest miażdżyca i jej powikłania.

Wiedza na temat czynników ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca jest dziś powszechna, jednak mimo tego duża część populacji wcale nie unika ich w codziennym życiu. Konsekwencje tego stanu rzeczy są widoczne w wielu badaniach epidemiologicznych, między innymi w wynikach badania NATPOL 2011 [1], według których najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka miażdżycy jest właśnie dyslipidemia. W Polsce rozpoznaje się ją u 7,5 mln obywateli,

a kolejne 10,5 mln na nią choruje, nie zdając sobie z tego sprawy. Lekarz zajmujący się chorobami wewnętrznymi i/lub kardiologią właściwie codziennie widuje „zdrowych”, 50-letnich pacjentów, którzy nigdy nie się leczyli z powodów kardiologicznych, tymczasem już na pierwszy rzut oka, nawet mało wprawnego klinicysty, można u nich rozpoznać otyłość brzuszna, nikotynizm, a po kilku minutach badania również nadciśnienie tętnicze, cukrzycę czy zespół metaboliczny. W przypadku długoletniego, niehigienicznego trybu życia naszych pacjentów (a niejednokrotnie i nas samych) dochodzi do „cichego” rozwoju choroby, która w swoim kulminacyjnym momencie objawia się incydentem naczyniowym. O ile w przypadku zawału serca można liczyć na szybką i skuteczną pomoc kardiologii inwazyjnej, o tyle w przypadku udaru mózgu możliwy wpływ na przebieg choroby jest znacznie mniejszy.

W obu przypadkach na prewencję jest już za późno, a człowiek w jednym momencie ze „zdrowego” staje ciężko chorym, z zaleceniami dożywnotnego przyjmowania przynajmniej 5 leków dziennie. Postępowanie farmakologiczne u takich chorych jasno wytyczyły *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Atherosclerosis Society (EAS)* oraz zaakceptowało Polskie Towarzystwo

Adres do korespondencji:

dr n. med. Daniel Śliż
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM
ul. Solec 93, 00–382 Warszawa
e-mail: daniel.sliz@wum.edu.pl

Kardiologiczne (PTK). W świetle dowodów, jakie są dziś dostępne, nie ma żadnych wątpliwości dotyczących konieczności leczenia wspomnianego chorego statyną. Zastosowanie statyny jest również konieczne u chorych z osoczkowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) przekraczającym 70 mg/dl z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i 100 mg/dl z grupy wysokiego ryzyka.

Niestety, jak wskazują badania, skuteczność leczenia hipolipemizującego w Polsce jest niska. Według wyników badania 3ST-POL (Standardy Stosowania Statyn w Polsce), przeprowadzonego u blisko 50 tysięcy polskich pacjentów leczonych ambulatoryjnie, zalecane stężenie cholesterolu całkowitego osiąga tylko co szósty chory, a cholesterolu frakcji LDL — co czwarty [2]. Ponadto w przypadku populacji pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego zalecane stężenia cholesterolu całkowitego osiąga zaledwie 3,7% leczonych, zaś cholesterolu frakcji LDL — 5,6% [3].

Tymczasem to właśnie statyny pełnią jedną z kluczowych ról w nowoczesnym armamentarium farmakoterapii kardiologicznej. Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) są lekami pierwszego wyboru w walce z dyslipidemią. Pierwsze statyny wywodzą się z produktów fermentacji *Nocardia autotrophica*, *Aspergillus terreus* lub czerwonych drożdży. W drodze rozwoju tej grupy leków syntetyzowano kolejne cząsteczki, zwiększając ich działanie hipolipemizujące z zachowaniem wysokiego profilu bezpieczeństwa.

Syntezy pierwszej statyny (mewastatyny) dokonał Akira Endo w 1971 roku. Dalszy rozwój leków z tej grupy był bardzo dynamiczny; krótko po mewastatynie zsyntetyzowano kolejne. W 1978 roku firma *Merc* wyizolowała z *Aspergillus terreus* lowastatynę (*mevinolin*, MK 803) — z punktu widzenia budowy chemicznej cząsteczkę tożsamą z monakoliną, uzyskaną w 1976 roku w procesie fermentacji czerwonych drożdży chińskiego ryżu *Went*. Drożdże te, będące naturalnymi składnikami tradycyjnej kuchni chińskiej, występują między innymi w tradycyjnym chińskim daniu — kacze po pekińsku.

Pierwsze uzyskiwane w sposób naturalny statyny, w tym monakolina, wykazywały słabe działanie hipolipemizujące. Ich dalszy rozwój był podyktowany koniecznością stosowania coraz bardziej intensywnej terapii hipolipemizującej, a kolejne generacje syntetycznych statyn działały coraz silniej, pozostając jednocześnie lekami bezpiecznymi.

Naturalne pochodzenie monakoliny K jest jej niewątpliwą zaletą i wskazuje, że należałoby zwiększyć spożywanie fermentowanego ryżu *Went* w codziennej diecie. Podstawową trudnością w tym przypadku jest brak standaryzacji dawki. Obecnie nie ma prostej metody służącej do oceny zawartości monakoliny K w produktach spożywczych. Jest to dość ważne w świetle wyników badań, w których dokumentuje się istotne różnice pod tym względem między poszczególnymi wyrobami spożywczymi [4]. Zawartość monakoliny K może być istotnie różna w potrawach przygotowywanych według odmiennych receptur. W przypadku leczniczego zastosowania monakoliny K istotna jest wiedza na temat spożywanej średniej dobowej dawki. Przyjmowanie zbyt małej dawki monakoliny K przełoży się negatywnie na działanie hipolipemizujące, a jej przedawkowanie z kolei będzie się wiązać z wystąpieniem działań niepożądanych. Wyniki omówionych niżej badań wskazują, że działania te mają charakter łagodny i występują podobnie często, jak w grupie przyjmującej placebo.

Rezultaty jednego z wielu badań dokumentujących podobne do działania pierwszych statyn działanie hipolipemizujące monakoliny K opublikowano w 2005 roku [5]. Było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie z udziałem 79 pacjentów w wieku 25–65 lat z rozpoznaną dyslipidemią. Średnie stężenie osoczkowej frakcji cholesterolu LDL w chwili kwalifikacji do badania wyniosło 203,9 mg/dl (5,28 mmol/l). Pacjenci zakwalifikowani do badanej grupy przez 8 tygodni przyjmowali 600 mg czerwonych drożdży (*Monascus purpureus*), a grupa kontrolna otrzymywała placebo. Zawartość inhibitorów syntezy cholesterolu w drożdżach oceniono na 1,16%, w tym monakoliny K — na 0,95%. Efektywnie pacjent otrzymywał 5,7 mg monakoliny K na dobę. Przełożyło się to na istotny efekt hipolipemizujący, najsilniej wyrażony w zakresie obniżenia stężeń cholesterolu frakcji LDL. Po 8 tygodniach, w grupie otrzymującej *Monascus purpureus* z ryżu, stężenie cholesterolu frakcji LDL obniżono o 27,7%, cholesterolu całkowitego — o 21,5%, triglicerydów — o 15,8%, zaś apolipoproteiny B — o 26%. Wartości cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) oraz apolipoproteiny A wzrosły o, odpowiednio, 0,9% oraz 3,4%. Należy podkreślić fakt, że liczba zdarzeń niepożądanych, związanych z podawanym lekiem lub placebo, nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.

Podobne wyniki uzyskano we wcześniejszym badaniu prowadzonym w 1997 roku w Chinach [6]. Do tego

wieloośrodkowego, randomizowanego badania zakwalifikowano 502 osoby. Interwencja była tożsama z zastosowaną w wyżej opisanym badaniu. Zaobserwowano bardzo zbliżone efekty hipolipemizujące (obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 30,9%; obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego 22,7%) przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa.

Wyniki obu powyższych badań potwierdzono w przeprowadzonej w Chinach metaanalizie [7]. Zakwalifikowano do niej blisko 93 badania obejmujące łącznie 9625 pacjentów. Wyniki metaanalizy potwierdziły wcześniej cytowane rezultaty badań w zakresie efektywności i bezpieczeństwa leczenia monakoliną K.

Dodatkowe dowody skuteczności monakoliny K pochodzą z badań przeprowadzonych przez naukowców włoskich [8]. W randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, opartym na schemacie grup naprzemiennych, porównywano działanie hipolipemizujące preparatu *Armolipid*[®] (preparat złożony: monakolina K, koenzym Q10, astaksantyna, polikonasol, berberyna) z działaniem hipolipemizującym prawastatyny w dawce 10 mg/dobę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym lub/i osoby z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Interwencja terapeutyczna trwała 8 tygodni. W pierwszym etapie badania podawano preparat *Armolipid*[®] lub placebo, a następnie prawastatynę. Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność hipolipemizującą preparatu *Armolipid*[®] i prawastatyny.

Cytowane piśmiennictwo świadczy niewątpliwie o skuteczności monakoliny K w leczeniu hiperlipidemii. Jednocześnie nie budzi zastrzeżeń profil bezpieczeństwa opisywanego suplementu [5]. W momencie gdy nie ma wątpliwości odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa preparatu, pojawia się pytanie, kiedy i u kogo należy go zastosować. W świetle obowiązujących wytycznych oczywiste jest stosowanie statyny jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W codziennej praktyce jest wielu pacjentów niekwalifikujących się do intensywnego leczenia hipolipemizującego, a leczenie behawioralne nie

przynosi spodziewanego rezultatu. Wydaje się, że właśnie wtedy monakolina K może znaleźć zastosowanie. Trzeba jednak z całą mocą podkreślić, że monakolina K może jedynie wspomagać, a nie zastępować leczenie behawioralne.

Kolejną grupą, której stosowanie monakoliny K może przynieść korzyść, są chorzy nietolerujący statyn. Badania prowadzone przez Halberta i wsp. [9] wskazują, że chorzy z mialgią wtórną do leczenia statynami dobrze tolerują leczenie wyciągiem z czerwonych drożdży, nie wykazując przy tym działań niepożądanych [9]. Trzeba jednocześnie pamiętać, że monakolina K może zwiększać ryzyko powikłań leczenia statynami, w tym nasilać częstość występowania miopatii. Nie należy zatem stosować statyny i monakoliny K w skojarzonym leczeniu dyslipidemii, zwłaszcza u pacjentów, u których klinicznie oceniane ryzyko powikłań jest wyższe.

Monakolina K zasługuje na szczególną uwagę jako skuteczny suplement diety. Można się również pokusić o stwierdzenie, że jako naturalna statyna może być stosowana jako słaby lek hipolipemizujący.

PIŚMIENNICTWO

1. <http://www.termedia.pl/Jaki-jest-stan-zdrowia-Polakow-wedlug-NAT-POL-2011-,4624.html>. Dostęp: 10.12.2013 r.
2. Śliż D., Mamcarz A., Filipiak K.J., Siebert J., Naruszewicz M.; 3ST-POL trial: standards of statin use in Poland in the context of the European Society of Cardiology guidelines. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 328–333.
3. Śliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M., Siebert J., Mamcarz A. Standard of statin usage in Poland in high risk patients: 3ST-POL study results. 2013; 73: 253–259.
4. Gordon R.Y., Cooperman T., Obermeyer W., Becker D.J. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: Buyer beware! *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1722–1727.
5. Cheng-Chieh L., Tsai-Chung L., Ming-May L. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 679–686.
6. Wang J., Lu Z., Chi J. i wsp. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. *Cur. Ther. Res.* 1997; 58: 964–978.
7. Liu J., Zhang J., Shi Y. i wsp. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med.* 2006; 1: 4.
8. Ruscoica M., Gomaraschi M., Mombelli G. i wsp. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with *Armolipid Plus*. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 61–68.
9. Halbert S.C., French B., Gordon R.Y. i wsp. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 198–204.