

# Monakolina – naturalna statyna w terapii zaburzeń lipidowych

lek. med. Marta Nawrocka, dr hab. med. Paweł Bogdański

Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią wysoce rozpowszechniony problem w polskiej populacji. Według badania NATPOL z 2011 r. dotyczą one 18 mln osób, z czego aż 10,5 mln Polaków nie jest świadomych występowania u siebie choroby. Badanie wykazało także, że w porównaniu z rokiem 2002 zmniejszył się odsetek osób ze zwiększonym stężeniem cholesterolu, ale ciągle ponad połowa (61%) dorosłych Polaków ma hipercholesterolemię ( $\geq 190$  mg/dl) [1].

## Typy zaburzeń gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej obejmują:

- hipercholesterolemię – cholesterol LDL  $\geq 115$  mg/dl ( $\geq 3$  mmol/l), a cholesterol całkowity  $\geq 190$  mg/dl ( $\geq 5,0$  mmol/l);
- hipertriglicerydemię – stężenie triglicerydów  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,7$  mmol/l);
- małe stężenie cholesterolu HDL – HDL  $< 40$  mg/dl (1 mmol/l) u mężczyzn i  $< 45$  mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet;
- hiperlipidemię mieszaną.

W diagnostyce dyslipidemii należy uwzględnić uwarunkowane genetycznie zaburzenia gospodarki lipidowej. W schorzeniach tych dochodzi do pierwotnych zaburzeń gospodarki lipidowej, które podlegają dziedziczeniu. Jednym z najczęstszych jest hipercholesterolemia rodzinna, występująca w postaci heterozygotycznej i homozygotycznej, która dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Postać heterozygotyczna przebiega w stosunkowo łagodny sposób, występuje z częstością 1 na 500 do 700 osób i zazwyczaj dochodzi w niej do wzrostu stężenia cholesterolu LDL (dwukrotnie ponad normę) i szybszego rozwoju choroby niedokrwiennej serca [2]. Postać homozygotyczna występuje z częstością 1 na 1 mln osób, średni wzrost stężenia cholesterolu LDL jest ponadczterokrotny, a chorzy umierają z powodu powikłań wieńcowych często już drugiej dekadzie życia. Leczenie obejmuje modyfikację stylu życia, farmakoterapię przy użyciu dostępnych środków hipolipemizujących (w tym statyn i ezetymibu), a w przypadku braku zadowalających efektów terapii stosowana jest afereza LDL, polegająca na separacji i filtracji cholesterolu LDL z osocza. W postaci homozygotycznej stosowany jest także przeszczep wątroby. Rzadsze postaci tej hipercholesterolemii to mu-

tacja punktowa w genie apolipoproteiny B oraz w genie kodującym konwertazę białkową subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK-9) [3]. Znacznie częstszym uwarunkowanym dziedzicznie zaburzeniem gospodarki lipidowej jest rodzinna hiperlipidemia mieszana, która występuje z częstością 1 na 100 osób. Poza podwyższonym stężeniem cholesterolu obserwuje się hipertriglicerydemię, ale także zmniejszone stężenie cholesterolu HDL oraz wzrost stężenia apolipoproteiny B.

Hiperlipidemie wtórne obejmują m.in. zaburzenia gospodarki lipidowej występujące w przebiegu chorób nerek (przewlekła choroba nerek, zespół nerczycowy), chorób wątroby (przewlekłe zapalenie wątroby, żółtaczka mechaniczna), spichrzeniowych (choroba Gauchera), endokrynologicznych (zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy), ale także jako skutek stosowania niektórych leków, w tym glikokortykosteroidów i  $\beta$ -blokerów.

## Ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z zaburzeniami lipidowymi

Zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią istotny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ponieważ to właśnie hiperlipidemia jest jednym z podstawowych elementów patogenetycznych miażdżycy. Kliniczne konsekwencje miażdżycy, takie jak zawał serca czy udar mózgu, są przyczyną zgonów znacznego odsetka populacji, zwłaszcza w krajach wysokorozwiniętych. Problem leczenia dyslipidemii jest szeroko dyskutowany, ponieważ współistniejące zaburzenia gospodarki lipidowej pogarszają rokowanie w przebiegu licznych schorzeń, w tym cukrzycy typu 2 czy nadciśnienia tętniczego. Redukcja stężenia cholesterolu, głównie frakcji LDL, jest ważnym elementem, podkreślanym w licznych standardach i rekomendacjach, a docelowe wartości stężenia wymienionej frakcji są zależne od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [4, 5].

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* – ESC/EAS) pełny lipidogram powinien być oznaczony u pacjentów w następujących sytuacjach i stanach klinicznych: przy rozpoznanej chorobie niedokrwiennej serca (ChNS), cukrzycy typu 1 i 2, nadciśnieniu tętniczym, paleniu papierosów, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub gdy ob-

wód talii jest większy niż 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn, a także u pacjentów z przedwcześnie występującą ChNS w rodzinie. Badaniom przesiewowym należy ponadto poddać osoby ze współistniejącymi autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi (w tym reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym i łuszczycą) oraz ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) jest mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jak również z rodzinną dyslipidemią w wywiadzie. Wykonanie pełnego profilu lipidowego powinno się rozważyć także u wszystkich mężczyzn powyżej 40. roku życia i kobiet powyżej 50. roku życia lub w okresie pomenopauzalnym [6].

Do całościowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej stosowana jest karta ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). Skala SCORE służy do określenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat i uwzględnia takie parametry, jak płeć i wiek badanej osoby oraz wartości ciśnienia tętniczego skurczowego, palenie papierosów oraz stężenie cholesterolu całkowitego [7]. Według stanowiska ESC/EAS z 2011 r. u pacjentów z małym (< 1%) i umiarkowanym (≥ 1% i < 5%) ryzykiem zgonu docelowe stężenie cholesterolu LDL powinno być mniejsze niż 115 mg/dl. Autorzy wytycznych podkreślają, że do grupy umiarkowanego ryzyka powinny być zaliczone również osoby z otyłością brzuszna, niską aktywnością fizyczną, a także osoby, u których stwierdzono wczesne wystąpienie choroby niedokrwiennej serca w rodzinie. U pacjentów z grupy dużego ryzyka (ryzyko zgonu ≥ 5% i < 10%) oraz ze znacznie podwyższonymi poziomami pojedynczych czynników ryzyka (dyslipidemie rodzinne i ciężkie nadciśnienie tętnicze) docelowa wartość stężenia cholesterolu LDL wynosi 100 mg/dl. Jeszcze bardziej restrykcyjny cel terapii – poniżej 70 mg/dl – rekomendowany jest w grupie pacjentów z bardzo dużym ryzykiem zgonu (≥ 10% w skali SCORE), która obejmuje osoby z rozpoznaną już chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą z powikłaniami narządowymi lub dodatkowymi czynnikami ryzyka, a także z umiarkowaną i ciężką przewlekłą chorobą nerek.

Należy wyraźnie zaznaczyć, że skala SCORE służy do określania ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w prewencji pierwotnej, a zatem u tych pacjentów, u których współistnieją choroby z definicji stanowiące bardzo duże zagrożenie przedwczesnym zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym cukrzyca, miażdżycza tętnic wieńcowych lub innych tętnic), wartość SCORE nie musi być oceniana. Wytyczne opracowane przez ESC/EAS znajdują odzwierciedlenie w rodzimym dokumencie dotyczącym postępowania w dyslipidemii – II Deklaracji Sopotkiej, która prezentuje stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) [8].

## Terapia zaburzeń lipidowych

Pomimo obserwowanej poprawy efekty leczenia dyslipidemii w Polsce są ciągle niewystarczające. Wyniki badania NATPOL wskazują, że zaledwie 8% badanych z hipercholesterolemią osiąga docelowe wartości stężenia cholesterolu [1]. Podobne wnioski przedstawiono także w analizie wyników innych badań dotyczących skuteczności terapii dyslipidemii w naszym kraju. Badanie 3ST-POL (Standardy Stosowania Statyn w Polsce), które przeprowadzono w grupie blisko 50 tys. polskich pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych, wykazało, że zalecane stężenie cholesterolu całkowitego osiąga jedynie co szósty pacjent, a rekomendowane stężenie frakcji cholesterolu LDL – zaledwie co czwarty. Co gorsza, w przypadku pacjentów o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym zalecane stężenie cholesterolu całkowitego uzyskano tylko u 3,7% z nich, a frakcji LDL jedynie u 5,6% [9, 10]. Zbieżne wyniki pochodzą z badań przeprowadzonych w ramach Krakowskiego Programu Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca 2012 oraz polskiej części programu EUROASPIRE III – według nich jedynie co trzeci pacjent ze stwierdzoną chorobą niedokrwinną serca w ciągu roku od hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub przeprowadzonego zabiegu rewaskularyzacji osiąga docelowe stężenie frakcji cholesterolu LDL [11].

Przyczyn niepowodzeń terapii hipolipemizującej przy użyciu statyn upatruje się w nieprzeprowadzaniu zalecanych badań przesiewowych, stosowaniu zbyt małej dawki leku, niestosowaniu leczenia skojarzonego, ale także nieregularnym zażywaniu leków przez pacjentów oraz w niedostatecznej zmianie stylu życia [12]. Należy także pamiętać, że w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej często spotykamy się z problemem złożonego charakteru tych zaburzeń – współwystępowaniem zwiększonego stężenia triglicerydów, małych gęstych LDL oraz zmniejszonego stężenia frakcji HDL. Ten profil zaburzeń szczególnie często występuje w przebiegu cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Aterogenna dyslipidemia wymaga często zastosowania więcej niż jednego leku hipolipemizującego, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i może łączyć się z koniecznością zmniejszenia dawki czy odstawienia leku.

## Statyny w leczeniu dyslipidemii

W terapii dyslipidemii, niezależnie od jej przyczyny, główną rolę odgrywają statyny, nie tylko ze względu na ich bezpośredni efekt dotyczący redukcji stężenia cholesterolu, zwłaszcza jego frakcji LDL, lecz także z uwagi na ich działanie plejotropowe, niezwiązane bezpośrednio ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu. Statyny wpływają m.in. na poprawę funkcji komórek śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej, wykazują działanie profi-

brynolityczne, antyagregacyjne i przeciwzapalne, a także immunomodulujące, co jest konsekwencją hamującego wpływu na reduktazę HMG-CoA obecną w komórkach śródbłonna naczyniowego, komórkach zapalnych i komórkach mięśni gładkich [13].

Statyny stanowią 91% wszystkich leków stosowanych w dyslipidemii w naszym kraju [8]. Zgodnie z wytycznymi ESC stanowią one lek pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii. Szereg dużych, randomizowanych badań klinicznych potwierdziło niezaprzeczone korzyści ze stosowania statyn zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) wykazano ich korzystny wpływ na zmniejszenie śmiertelności całkowitej i liczbę epizodów wieńcowych u pacjentów po zawale serca oraz z chorobą wieńcową. Obserwacja 5-letnia wykazała zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL średnio o 35%, co przełożyło się na redukcję śmiertelności ogólnej, śmiertelności z przyczyn wieńcowych oraz redukcję głównych incydentów wieńcowych. Co istotne – pozytywny wpływ statyn pozostawał niezależny od występowania cukrzycy, płci osób badanych oraz ich wieku [14]. Sześcioletnia obserwacja w badaniu LIPID obejmująca ponad 9 tys. pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową lub przebyłym zawałem serca wykazała 22-procentową redukcję śmiertelności ogólnej, zmniejszenie o 24% liczby zgonów z powodu choroby wieńcowej, a także zmniejszenie liczby zabiegów rewaskularyzacji, udarów mózgu oraz incydentów sercowo-naczyniowych [15]. Pozytywny wpływ statyn wykazano także przy ich stosowaniu w prewencji pierwotnej w badaniu JUPITER. W trakcie 2-letniej obserwacji blisko 18 tys. pacjentów bez stwierdzonych chorób układu sercowo-naczyniowego uzyskano spadek ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (w tym zawału serca, udaru mózgu, zabiegu rewaskularyzacji) o 44%, przy zmniejszeniu stężenia cholesterolu LDL o 50% [16]. Skuteczność statyn zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udowodniono także u pacjentów z cukrzycą [17].

### Działania niepożądane towarzyszące terapii statynami

Do najważniejszych elementów stosowania określonego leku należą jego bezpieczeństwo oraz tolerancja. Statyny na tle innych leków zmniejszających stężenie cholesterolu charakteryzują się stosunkowo dobrą tolerancją, a ich działania niepożądane są na ogół łagodne, przemijające i wymagają zazwyczaj zmniejszenia dawki leku lub jego krótkotrwałego odstawienia. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w trakcie zażywania statyn są objawy ze strony przewodu pokarmowego obejmujące bóle brzucha, wzdęcia oraz objawy dyspepsji. Inne działania niepożądane to bóle głowy, wysypki skórne, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, bezsenność oraz odwracalne zaburzenia czynności wątroby. Opisywano także przypad-

ki zapalenia trzustki, wątroby, reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy) oraz kazuistyczne przypadki odczynów hematologicznych. Są też doniesienia o przypadkach wyłysienia lub przerzedzenia włosów między 3. dniem a 15. miesiącem terapii. Po zastosowaniu statyn stwierdzono też występowanie polineuropatii obwodowej, której objawy dotyczyły najczęściej twarzy, języka, potylicy oraz kończyn – działanie to pojawiało się do roku po rozpoczęciu leczenia. Do potencjalnych działań niepożądanych wymagających monitorowania zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami należą uszkodzenie mięśni oraz zaburzenia funkcji wątroby. Przypadki te związane są najczęściej z równoczesnym zażywaniem statyn i innych leków, które są metabolizowane przy udziale cytochromu P450 CYP 3A4 i hamują metabolizm statyn. Ogranicza to możliwości stosowania leku u pacjentów leczonych między innymi acenokumarolem, warfaryną, antybiotykami makrolidowymi (erytromycyną, klarytromycyną), lekami przeciwdepresyjnymi (wenlafaksyną, fluoksetyną), azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (itraconazolem, ketokonazolem) czy inhibitorami proteaz wirusa HIV. Pacjenci, którzy przyjmują preparaty statyn, powinni także unikać spożywania soku grejpfrutowego.

Według zaleceń ESC z 2012 r. stężenie enzymów wątrobowych powinno być ocenione przed włączeniem leczenia hipolipemizującego, 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, następnie raz w roku, jeśli stężenie nie przekracza 3-krotnie granicy normy. Ponad 3-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wymaga odstawienia leku bądź zmniejszenia jego dawki, a ponowne włączenie powinno być ostrożne i nastąpić po 4–6 tygodniach od normalizacji stężenia enzymów.

Monitorowanie ryzyka rhabdmiolizy polega na oznaczeniu kinazy kreatynowej (CK) przed włączeniem leczenia oraz powtarzaniu badania w razie zgłoszenia przez pacjenta dolegliwości bólowych mięśni. Zwiększoną czujność należy zachować u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami nerek, wątroby oraz w przypadkach polipragmazji. W sytuacji podejrzenia lub wystąpienia objawów miopatii powinno się przerwać podawanie statyn. Potwierdzeniem wystąpienia miopatii jest wzrost aktywności CK powyżej 5-krotności górnej granicy normy (według niektórych autorów 10-krotności). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia wzrostu CK na skutek zwiększonego wysiłku fizycznego, a także wtórne przyczyny miopatii, jeżeli pomimo przerwania terapii statynami stężenie CK nadal pozostaje zwiększone [18, 19].

U pacjentów, u których stwierdza się cechy uszkodzenia mięśni lub wątroby, pierwszym krokiem w postępowaniu powinno być wykluczenie wtórnych przyczyn miopatii lub chorób wątroby, w tym wspomnianej już zwiększonej aktywności fizycznej oraz interakcji lekowych. W przypadku potwierdzonych objawów nietolerancji statyn należy podjąć próbę kontynuacji leczenia innym rodzajem preparatu. Wynika to z faktu, że część statyn

– w tym prawastatyna, fluwastatyna oraz rosuwastatyna – wykazuje charakter hydrofilny, natomiast inne – w tym simwastatyna, atorwastatyna oraz lowastatyna – charakter lipofilny. Metabolizm statyn lipofilnych i hydrofilnych odbywa się przy udziale innych enzymów cytochromu P450, dlatego uzasadniona jest próba zmiany rodzaju preparatu [20]. Innym sposobem postępowania jest podawanie statyny co drugi dzień lub nawet stosowanie raz w tygodniu preparatów o dłuższym okresie półtrwania. Dotychczas przeprowadzono kilka niedużych badań oceniających niekonwencjonalne dawkowanie statyn (co drugi dzień lub cotygodniowo) i chociaż ich wyniki były obiecujące, to należy pamiętać, że takie dawkowanie ma niejasny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [21, 22]. Stosowanie leczenia skojarzonego opartego na mniejszej dawce statyny w połączeniu z ezetymibem bądź zamiana leku hipolipemizującego na inny preparat, w tym ezetymib, fibrat, kwas nikotynowy, ale także zmiana w zakresie sposobu odżywiania oraz zastosowanie żywności funkcjonalnej są innymi wartościami rozważenia sposobami postępowania u chorych ze złą tolerancją statyn. Poszczególne metody powinny być stosowane u starannie wybranych pacjentów po dokładnym rozważeniu ich globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wyjściowego obrazu gospodarki lipidowej [23].

### Modyfikacja stylu życia jako główny element terapii zaburzeń lipidowych

Należy z całą mocą podkreślić, że postępowanie behawioralne obejmujące zmianę stylu życia powinno być integralnym elementem leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej. Znajduje to odzwierciedlenie w II Deklaracji Sopotkiej, w której podstawą zaproponowanej piramidy modyfikacji lipidogramu jest aktywność fizyczna, dieta oraz modyfikacja stylu życia (ryc. 1) [8].

#### intensywna terapia statyną lub terapia skojarzona



**Rycina 1.** Piramida interwencji lipidowych proponowana w II Deklaracji Sopotkiej

Interwencja dietetyczna w dyslipidemii obejmuje ograniczenie spożycia energii pochodzącej z nasyconych kwasów tłuszczowych (ograniczenia obejmują zwłaszcza kwas mirystynowy, palmitynowy i laurynowy, które szczególnie silnie wpływają na zwiększenie stężenia cholesterolu LDL w surowicy) oraz izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, które są wytwarzane w procesie utwardzania olejów roślinnych metodą uwodorniania. Należy zwrócić uwagę na zwiększenie spożycia jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), uwzględniając odpowiedni stosunek PUFA n-6 do n-3, a także na zmniejszenie spożycia cholesterolu pokarmowego. Podstawą diety jest więc ograniczenie takich produktów, jak smalec, boczek, tłuste mięsa, podroby, na rzecz wzrostu spożycia tłustych ryb, oleju słonecznikowego, sojowego, rzepakowego oraz oliwy z oliwek. Wskazane jest także zwiększenie spożycia warzyw i owoców. Należy zwrócić uwagę, że zalecenia te pokrywają się w znacznym stopniu z założeniami diety śródziemnomorskiej.

Według wspomianej piramidy proponowanej przez II Deklarację Sopotką kolejnymi elementami leczenia dyslipidemii, które znajdują się między leczeniem behawioralnym a włączeniem statyn i terapii skojarzonej, jest stosowanie żywności funkcjonalnej z uwzględnieniem fitosteroli i fitostanoli, a także suplementu diety – monakoliny [8]. Takie postępowanie należy wziąć pod uwagę także u pacjentów, u których obserwujemy nietolerancję statyn oraz którzy nie osiągają wystarczających efektów leczenia behawioralnego, a ich ryzyko sercowo-naczyniowe jest małe.

Fitosterole to roślinne sterole, które strukturalnie przypominają cholesterol, ale nie ulegają wchłanianiu w jelitach. W czasie trawienia, zajmując miejsce w receptorach dla cholesterolu w jelitach, powodują zwiększenie jego wydalania ze stolcem [24]. Działanie to dotyczy zarówno cholesterolu pochodzącego z syntezy wątrobowej, jak i dostarczanego z pożywieniem. Fitosterole występują naturalnie niewielkich ilościach w niektórych produktach spożywczych. Ich główne źródła to rośliny strączkowe, sezam, słonecznik oraz oleje roślinne. Obecnie na rynku dostępne są także margaryny roślinne wzbogacane w fitosterole i fitostanole, m.in. Benecol czy Flora Pro-Active.

Obok żywności funkcjonalnej na tym etapie leczenia dyslipidemii II Deklaracja Sopotka zaleca także stosowanie suplementu diety – monakoliny. Monakolina K, nazywana naturalną lowastatyną, została zatwierdzona do stosowania klinicznego przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w 1987 r. Została wyizolowana przez Alberta i wsp. z grzyba *Aspergillus terreus* jako kolejny analog mewastatyny i okazało się, że ma silniejsze od tej ostatniej działanie hipolipemizujące. Lowastatyna jest prolekiem, ulega aktywacji *in vivo* przez hydrolizę zawartego w jej strukturze pierścienia laktonowego.

Simwastatyna jest syntetycznym analogiem lowastatyny zawierającym dodatkową grupę metylową. Naturalna lowastatyna – monakolina K – występuje w sfermentowanym czerwonym ryżu, który powstaje w procesie fermentacji ryżu z zastosowaniem grzyba pleśniowego *Monascus purpureus*, nazywanego czerwonymi drożdżami, oraz w jadalnym grzybie – boczniaku ostrygowatym.

### Monakolina w leczeniu dyslipidemii pierwotnych i wtórnych

Hipolipemizujące działanie monakoliny zostało udowodnione w badaniach klinicznych. Lin i wsp. przeprowadzili randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie w grupie prawie 80 pacjentów ze stwierdzoną dyslipidemią, u których średnie stężenie cholesterolu LDL przed włączeniem do badania wynosiło 203,9 mg/dl (5,28 mmol/l). Preparat czerwonych drożdży stosowano przez okres 8 tygodni w dawce 600 mg – pacjent otrzymywał 5,7 mg monakoliny w ciągu doby. W grupie badanej w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo zaobserwowano korzystne zmiany w obrębie wszystkich istotnych frakcji cholesterolu. Obserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, triglicerydów oraz apolipoproteiny B (odpowiednio o 21,5%, 27,7%, 15,8% i 26%) i zwiększenie stężenia apolipoproteiny A oraz cholesterolu HDL (o 3,4% i 0,9%). Co istotne, nie obserwowano większej liczby działań niepożądanych w grupie stosującej monakolinę w odniesieniu do grupy stosującej placebo [25].

Korzyści ze stosowania monakoliny potwierdzili również Liu i wsp. w metaanalizie 93 randomizowanych badań, w których łącznie wzięło udział ponad 9 tys. uczestników. Wykazała ona istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy (średnio o 0,91 mmol/l), triglicerydów (średnio o 0,41 mmol/l) i LDL (0,73 mmol/l) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (0,15 mmol/l) przy zastosowaniu preparatów zawierających monakolinę w odniesieniu do grupy otrzymującej placebo. Autorzy określili, że wpływ monakoliny na modyfikację stężenia lipidów jest podobny do prawastatyny, simwastatyny, lowastatyny, atorwastatyny lub fluwastatyny. W porównaniu z innymi lekami hipolipemizującymi preparaty te były skuteczniejsze od kwasu nikotynowego i oleju rybnego, ale podobnie lub mniej skuteczne niż fenofibrat i gemfibrozyl [26].

Działanie preparatów sfermentowanego czerwonego ryżu w profilaktyce wtórnej badali Lu i wsp. Przeprowadzili oni randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane przy użyciu placebo badanie kliniczne z udziałem prawie 5 tys. pacjentów z populacji chińskiej (3986 mężczyzn i 884 kobiety), wykorzystując preparat Xuezhikang (XZK) zawierający ekstrakt z fermentowanego czerwonego ryżu. Do badania zakwalifi-

kowano pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 60 miesięcy od włączenia do badania przeżyli zawał serca. Stosowana była dawka 300 mg preparatu, co stanowiło odpowiednik od 2,5 do 3,2 mg lowastatyny. Obserwacja trwała ponad 4,5 roku. Głównym punktem końcowym były wystąpienie incydentu wieńcowego, w tym zawału serca niezakończonożego zgonem, oraz zgon z powodu choroby wieńcowej. U pacjentów leczonych XZK wykazano zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów wieńcowych, w tym zarówno zawału serca niezakończonożego zgonem, jak i zgonu z przyczyn wieńcowych, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (–10,4% i –5,7%;  $p < 0,001$ ). W grupie pacjentów przyjmujących XZK zaobserwowano także zmniejszenie odsetka rewaskularyzacji o 33% w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo ( $p = 0,004$ ). W ciągu 8 tygodni stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL uległy zmniejszeniu, odpowiednio o 10,9% i 17,6% ( $p < 0,001$ ). Rezultaty te utrzymywały się przez cały czas trwania badania. Autorzy badania jednoznacznie wykazali, że preparat sfermentowanego czerwonego ryżu u chorych po zawale serca jest skuteczny w zmniejszaniu stężenia cholesterolu, co wiązało się z istotną redukcją incydentów sercowo-naczyniowych. Jednocześnie potwierdzili wysoki profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję preparatu [27].

Możliwość wykorzystania monakoliny stała się też przedmiotem zainteresowania w leczeniu wtórnych postaci dyslipidemii, w tym u pacjentów z rozpoznaniem zespołem nerczycowym i przewlekłą chorobą nerek. W ostatnich latach liczba tych chorych ciągle się zwiększa, a choroby układu sercowo-naczyniowego są wśród nich najczęstszą przyczyną zgonu. Dyslipidemia nie tylko jest jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe, lecz zwiększa także ryzyko uszkodzenia nerek, zatem utrzymywanie prawidłowego lipidogramu jest niezmiernie ważne. Gheith i wsp. włączyli do badania grupę 72 pacjentów ze stwierdzonym idiopatycznym zespołem nerczycowym oraz wtórną dyslipidemią. Losowo przydzielono ich do trzech grup. Pierwsza grupa otrzymywała 600 mg ekstraktu sfermentowanego czerwonego ryżu dwa razy dziennie przez miesiąc, a następnie raz dziennie, druga grupa otrzymywała fluwastatynę w dziennej dawce 20 mg, a pozostali badani stanowili grupę kontrolną. U pacjentów oceniano czynność nerek, pełny profil lipidowy, ale także stan przewodnictwa nerwowo-mięśniowego za pomocą elektromiografii. W obserwacji udowodniono, że zarówno fluwastatyna, jak i preparat czerwonego ryżu istotnie zmniejszały stężenie cholesterolu oraz były dobrze tolerowane – nie występowały istotne działania niepożądane, w tym nie obserwowano wpływu na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Autorzy wywnioskowali zatem, że terapia przy użyciu monakoliny może być bezpieczną, skuteczną i ekonomiczną strategią leczenia dyslipidemii w przebiegu zespołu nerczycowego [28].

## Stosowanie monakoliny a objawy uboczne

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań potwierdzają wysoki profil bezpieczeństwa monakoliny. Zastosowanie tego naturalnego związku może również stanowić cenną alternatywę dla pacjentów, u których występują działania niepożądane związane z terapią statynami.

Becker i wsp. ocenili korzyści i bezpieczeństwo stosowania monakoliny u pacjentów, u których stwierdzono wcześniej nietolerancję statyn – 62 chorych z hipercholesterolemią, u których średnie stężenie cholesterolu LDL przed włączeniem do badania wynosiło 163,3 mg/dl, losowo rozdzielono do grupy stosującej ekstrakt ze sfermentowanego czerwonego ryżu lub grupy placebo. Już po 12 tygodniach stosowania preparatu zaobserwowano redukcję stężenia cholesterolu LDL o 27,3%, a efekt ten utrzymywał się po 24 tygodniach obserwacji. Jednocześnie w badanej populacji nie stwierdzono wzrostu stężenia CK oraz pojawienia się dolegliwości bólowych mięśni [29]. Dobre efekty kliniczne monakoliny w 43-osobowej grupie pacjentów z hipercholesterolemią, którzy wcześniej zaprzestali stosowania statyn z powodu mialgii, potwierdzili również Halbert i wsp. Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej 20 mg prawastatyny lub 2400 mg preparatu sfermentowanego czerwonego ryżu. Obydwa preparaty były podawane 2 razy dziennie przez 12 tygodni. Zanotowano spadek stężenia cholesterolu LDL o 30% w grupie stosującej monakolinę, a o 27% w grupie prawastatyny [30]. Również Venero i wsp. w retrospektywnej obserwacji 25 pacjentów z objawami nietolerancji statyn poddanych terapii czerwonym sfermentowanym ryżem przez okres dłuższy niż 4 tygodnie odnotowali istotny statystycznie spadek stężenia cholesterolu całkowitego o 13%, a cholesterolu LDL o 19% [31]. W badaniu prowadzonym przez Cicero i wsp. pacjenci z rozpoznaną hipercholesterolemią i nietolerancją statyn zostali poddani terapii przy użyciu złożonego preparatu zawierającego oprócz 2 g fitostanoli i 500 mg berberysu także monakolinę w dawce 3 mg. Po 3-miesięcznej obserwacji odnotowano u nich zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 31%, a triglicerydów o 16% – co istotne, efekt ten utrzymywał się również po rocznej obserwacji [32].

Pomimo że wyniki większości badań potwierdzają wysoki profil bezpieczeństwa monakoliny, dostępne są również opisy przypadków, które wskazują na potencjalne działania uboczne, w tym możliwość wystąpienia miopatii [33, 34]. Wśród nich opisywano przypadek rabdomiolizy. Dotyczył on pacjenta po przeszczepie nerki stosującego cyklosporynę, u którego jednocześnie włączono preparat czerwonego sfermentowanego ryżu. Jednocześnie stosowanie lowastatyny, która jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 z jego silnymi inhibitorami, do których należy cyklosporyna, może pro-

wadzić do wzrostu jej stężenia w osoczu oraz zwiększonego ryzyka miopatii i rabdomiolizy [35]. Należy zatem podkreślić, że pomimo naturalnego pochodzenia stosowanie preparatów czerwonych drożdży może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, co wymaga odpowiedniego monitorowania w trakcie terapii.

## Podsumowanie

Wybór terapii hipolipemizującej powinien być w każdym przypadku starannie ustalony według indywidualnych wskazań dla danego pacjenta i powinien uwzględniać poza wyjściowym i docelowym stężeniem cholesterolu także globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, pełny profil gospodarki lipidowej, występujące w przeszłości działania niepożądane po leczeniu hipolipemizującym, ale także preferencje i możliwości pacjenta w zakresie leczenia behawioralnego.

Prowadząc farmakoterapię dyslipidemii i chorób współistniejących, należy także uwzględnić rosnące zainteresowanie suplementami diety. Warto zwrócić uwagę, że w Polsce suplementację diety stosuje 35,4% kobiet i 28,8% mężczyzn, a rynek suplementów stale rośnie. Według danych IMS Health, w pierwszym półroczu 2013 r. wartość sprzedaży suplementów wyniosła ponad 292 mln euro i tym samym była aż o 45,3 mln euro wyższa niż w analogicznym okresie poprzedniego roku [36]. Zważywszy na rosnące zainteresowanie pacjentów suplementami diety i żywnością funkcjonalną, należy zwracać uwagę na te preparaty i produkty, których działanie i bezpieczeństwo zostały potwierdzone badaniami klinicznymi, a także pamiętać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych.

Przedstawione wyniki z badań klinicznych dowodzą, że monakolina jest preparatem zarówno skutecznym w obniżaniu stężenia cholesterolu, jak i stosunkowo bezpiecznym. Docelową grupę terapeutyczną, w której można rozważyć stosowanie monakoliny, stanowią zwłaszcza pacjenci, których charakteryzuje małe ryzyko sercowo-naczyniowe i u których stężenie cholesterolu LDL jest zbliżone do wartości docelowych. Według doniesień potencjał hipolipemizujący lowastatyny kształtuje się na poziomie zmniejszenia o 10–20% wyjściowej wartości cholesterolu LDL przy stosowaniu dawki 10 mg do 40–45% przy dawce 80 mg [37]. W grupie pacjentów z dużym ryzykiem monakolina ze względu na swoje umiarkowane działanie hipolipemizujące nie powinna więc być zalecana. Pewne korzyści ze stosowania preparatów monakoliny dostrzegło PTK, jednocześnie zastrzegając, że brakuje dużych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo takiej terapii [38]. Według II Deklaracji Sopotkiej u osób z grupy małego i umiarkowanego ryzyka, a wśród pacjentów z niskim wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL nawet z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, modyfikacja stylu życia może być jedyną, a w każdej

innej sytuacji podstawową interwencją, uzupełnianą kolejnymi działaniami terapeutycznymi. Według jej autorów zastosowanie żywności funkcjonalnej może prowadzić do redukcji stężenia cholesterolu LDL o 10% (margaryny z fitosterolami i fitostanolami), podczas gdy zastosowanie monakoliny, czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego, może się wiązać ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 20% [8].

#### Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol* 2013; 71: 381-392.
- Cybulska B. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych – cz. IV. III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA) według Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National of Health. NIH Publication No. 02-5215, September 2002. *Med Prakt* 2003; 6: 65-83.
- Moczulski D. Genetyka molekularna zaburzeń przemiany lipidów. W: Ciechanowicz A., Kokot F. Genetyka molekularna w chorobach wewnętrznych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 187-192.
- [www.nadcisnienietetniczne.pl/dla\\_lekarzy/zalecenia\\_i\\_standardy/zalecenia\\_ptnt](http://www.nadcisnienietetniczne.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt)
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko PTDi. *Diab Klin* 2014, tom 3, suplement A.
- Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiol Pol* 2011; 69 (supl. IV): 143-200.
- Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- Wożakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopotka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol Pol* 2014; 72: 847-853.
- Śliż D., Mamcarz A., Filipiak K.J. i wsp. 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.
- 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. *Kardiol Pol* 2013; 73: 253-259.
- Pająk A., Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K. i wsp. Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997–2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and III surveys. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1353-1359.
- Jankowski P. Leczenie hipercholesterolemii w 2013 roku. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10: 141-150.
- Koh K.K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 648-657.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Banach M., Barylski M., Kowalski J. i wsp. Aktualne zasady stosowania statyn w chorobach serca i naczyń. *Kardiol Dopl* 2008; 7: 13-29.
- Filipiak K.J., Kapłon-Cieślicka A., Opolski G. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. *Termedia, Poznań* 2008; 297-344.
- Knapik-Czajka M., Goździalska A., Gawędzka A. Jatrogenne miopatie indukowane wybranymi lekami hipolipemizującymi. *Terapia i Leki* 2010; 66: 431-436.
- Juszczak M.A., Seip R.L., Thompson P.D. Decreasing LDL cholesterol and medication cost with every-other-day statin therapy. *Prev Cardiol* 2005; 8: 197-199.
- Matalka M.S., Ravnan M.C., Deedwania M.D. Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The Alternate Day versus Daily Dosing of Atorvastatin Study (ADDAS). *Am Heart J* 2002; 144: 674-677.
- Arca M., Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Targets and Therapy* 2011; 4: 155-166.
- Nowak A. Fitosterole w codziennej diecie. *Postępy Fitoterapii* 2011; 1: 48-51.
- Lin C.C., Li T.C., Lai M.M. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 679-686.
- Liu J., Zhang J., Shi Y. i wsp. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chines Med* 2006; 1: 4.
- Lu Z., Kou W., Du B. i wsp. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1689-1693.
- Gheith O., Sheashaa H., Abdelsalam M. i wsp. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 57-61.
- Becker D.J., Gordon H.Y., Halbert S.C. i wsp. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients, a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830-839.
- Halbert S.C., French B., Gordon R.Y. i wsp. Tolerability of red yeast rice (2400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010; 105: 198-204.
- Venero C.V., Venero J.V., Wortham D.C. i wsp. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in population intolerant to statins. *Am J Cardiol* 2010; 105: 664-666.
- Cicero A.F., Derosa G., Bove M. i wsp. Long-term effectiveness and safety of a nutraceuticals-based approach to reduce cholesterol in statin intolerance subjects with and without metabolic syndrome. *Curr Top Nutraceutical Res* 2009; 3-4: 121-126. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 189-194.
- Vercelli L., Mongini T., Olivero N. i wsp. Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 718-720.

34. Mueller P.S. Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med* 2006; 145: 474-475.
35. Prasad G.V, Wong T, Meliton G. i wsp. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002; 74: 1200-1201.
36. [www.zdrowie.dziennik.pl/aktualnosc/artykuly/436098,lek-leczy-a-suplement-diety.html](http://www.zdrowie.dziennik.pl/aktualnosc/artykuly/436098,lek-leczy-a-suplement-diety.html)
37. Sobięń B., Kopeć G., Podolec P. Statyny. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki. Tom 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 659-666.
38. Rola monakoliny w farmakoterapii dyslipidemii. *Medycyna Praktyczna* [dostęp 2014-07-29].