

Arterin® – doplněk stravy v léčbě dyslipidemie: výsledky krátkodobého klinického sledování

Miroslav Souček

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu patří mezi hlavní rizikové faktory ischemické choroby srdeční. Můžeme jej ovlivnit farmakoterapií, ale i změnami stravovacích návyků a životního stylu. Poslední doporučení pro léčbu dyslipidemie věnují zvláštní pozornost potravinovým doplňkům a funkčním potravinám.

Klíčová slova: arterin (monakolin K) – dyslipidemie – kardiovaskulární komplikace – lipidové spektrum

Arterin – a nutritional supplement in the treatment of dyslipidemia: results of a short-term clinical follow-up study

Summary

Elevated LDL-cholesterol levels are among the main risk factors for ischemic heart disease. It can be influenced by pharmacotherapy, but also by changes in eating and life habits. The most recent recommendations on the treatment of dyslipidemia devote special attention to nutritional supplements and functional foods.

Key words: arterin (monacolin K) – dyslipidemia – cardiovascular complications – lipid spectrum

Cíle léčby dyslipidemie

Je všeobecně známo, že hlavním cílem léčby dyslipidemie (DLP) je snížení rizika klinické manifestace kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a snížení kardiovaskulární (KV) a celkové mortality. Za tímto účelem je vhodné dosažení cílových hodnot lipidů. Primárním cílem léčby DLP zůstává ovlivnění hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C), protože již její snížení o 1 mmol/l vede ke snížení KV mortality a morbidity o 22 %. U pacientů s velmi vysokým rizikem je cílem snížení hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l nebo alespoň jeho snížení o 50 % z výchozí hodnoty. Pro osoby ve vysokém riziku je cílová hodnota LDL-C < 2,5 mmol/l, u osob ve středním riziku má být zvážena cílová hodnota LDL-C < 3,0 mmol/l. Je ale na lékaři, aby nezahajoval zbytečnou léčbu hypolipidemiky. K posouzení míry KV rizika poslouží tabulky SCORE (tab. 1).

Cesty k dosažení cílových hodnot

Poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu pro léčbu DLP

(ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society) považují nefarmakologické postupy za základ intervence u všech a nezbytnou součást i u pacientů indikovaných k farmakoterapii. Základem léčby DLP tedy jsou úprava životního stylu, tj. zanechání kouření, změna diety, zavedení pravidelné pohybové aktivit a snížení nadměrné tělesné hmotnosti.

Dietní opatření

Je doporučeno omezení celkového příjmu tuků na 25–35 % celkového energetického příjmu s důrazem na náhradu nasycených tuků živočišného původu (těch by mělo být do 7 % příjmu energie) tuky nenasycenými. Sacharidy mají tvořit 45–55 % celkové energetické spotřeby, přičemž jednoduché cukry by neměly být zastoupeny více než 10 %. Je třeba také minimalizovat konzumaci potravin bohatých na fruktózu (sladké nápoje). Trvá

Tab. 1. Posouzení KV rizika podle tabulek SCORE:

velmi vysoké riziko	vysoké riziko	střední riziko	nízké riziko
≥ 10 %	≥ 5 % a < 10 %	≥ 1 % a < 5 %	< 1 %

důraz na zvýšení spotřeby vlákniny, denní konzumace by se měla pohybovat mezi 25–40 g. Příjem cholesterolu by měl být limitován na méně než 300 mg denně. Spotřeba alkoholu by neměla přesáhnout 20–30 g u mužů a 10–20 g u žen. Zvláštní pozornost je věnována potravinovým doplňkům a funkčním potravinám. Výhodná je zvýšená spotřeba potravin obohacených rostlinnými steroly. Nadále platí požadavek na konzumaci alespoň 1 g vícenenasycených mastných kyselin ω -3. Jedním z hlavních cílů dietní intervence zůstává dosažení redukce hmotnosti u pacientů s nadváhou a obezitou.

Pohybová aktivita a další režimová opatření

Pravidelná fyzická aktivita zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu (HDL-C) a současně snižuje koncentraci celkového cholesterolu a triglyceridů (TG). Přičemž pravidelná fyzická aktivita je definována jako aerobní pohybová aktivita prováděná minimálně 5krát týdně po dobu minimálně 45 min na dosažení 50–75 % maximální tepové frekvence. Vhodnou zátěž je třeba stanovit individuálně, tak aby byla především pro obézní pacienty přijatelná.

Farmakoterapie DLP

- **statiny** (inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázy) – zůstávají i nadále základem farmakoterapie DLP, protože významně snižují KV morbiditu a mortalitu v primární i sekundární prevenci; jsou všeobecně dobře tolerovány a závažné nežádoucí účinky jsou vzácné
- **sekvestranty žlučových kyselin** – jejich hypocholesterolemický účinek je podstatně nižší než u statinů, bohužel neovlivňují HDL-C a mírně zvyšují hladiny TG, jejich použití je omezené pro špatnou snášenlivost
- **kyselina nikotinová** – zvyšuje HDL-C až o 25 %, snižuje LDL-C o 15–18 % a TG o 20–40 %, hlavním nežádoucím účinkem je kožní flush, který může být příznivě ovlivněn laropirantem (inhibitorem receptoru prostaglandinu D2), bohužel ve studiích nebyl niacinem ovlivněn primární cíl a jeho podávání bylo provázáno závažnými nežádoucími účinky
- **fibráty** – jsou agonisté PPAR α receptorů, které výrazně snižují především hladiny TG a mírně zvyšují HDL-C, fibráty ve studiích vedly ke snížení progresu mikroalbuminurie, která je známkou poškození ledvin a dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu

Současná doporučení [1–3] konstatují, že zatímco změny životního stylu mají vždy velmi důležitý a dlouhodobý vliv na zdraví, dlouhodobý přínos farmakoterapie pro nemocného je třeba zvažovat v kontextu jeho možných nežádoucích účinků.

Závažné zvýšení kreatinínázy (CK) je důvodem k přerušení léčby. Za závažné zvýšení je považováno zvýšení CK nad 5násobek horní hranice normy, zjištěné při 2 měřeních. Myalgie bez zvýšení CK se v klinické praxi vyskytuje u 5–10 % pacientů.

Fermentovaná červená rýže – Arterin®

Přípravek Arterin® (Omega Pharma) obsahuje především mletou sušenou fermentovanou červenou rýži (čínsky *hong qu*).

Fermentovaná červená rýže je produktem fermentace kvasinky (*Monascus purpureus*), která roste na rýži. Produkce probíhá v mnohastupňovém fermentačním procesu počínaje kvasinkami *Aspergillus terreus* a *Monascus ruber*. Kvasinka produkuje 13 různých monakolinů, především monakolin K (přírodní sterol, který inhibuje HMG-CoA reduktázu). Je možné, že současně působení monakolinů, sterolů (např. β -sitosterol, kampesterol, stigmasterol a sapogenin), izoflavonoidů a nenasycených mastných kyselin zvyšuje účinnost [4].

Míra absorpce je 31% (ve srovnání se simvastatinem – 60–85 %) a biologická dostupnost je pod 5 % (odpovídá biologické dostupnosti simvastatinu). Výsledky inhibice 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázy (HMG-CoA reduktázy), limitujícího kroku biosyntézy cholesterolu v játrech, byly prvně zmíněny v literatuře v roce 2002 v souvislosti s fermentovanou červenou rýží [4].

Sušená mletá červená rýže se v Číně používá více než 800 let. Používá se jako barvivo (rovněž konzervační látka) a koření do různých asijských pokrmů (např. pekingské kachny, červeného tofu, omáček nebo rýžového vína). V tradiční čínské medicíně se od 16. století rovněž používá k léčbě kardiálních bolestí. Příznivý účinek na dyslipidemii a diabetes mellitus 2. typu byl popisován již od 90. let minulého století. Mezi nežádoucí účinky patří bolesti hlavy a gastrointestinální příznaky. Přípravek má následující kontraindikace: věk pod 18 let, probíhající terapie statiny a závažné onemocnění jater a/nebo ledvin. Přípravek Arterin® je k dispozici v lékárnách v Rakousku ve formě potravinového doplňku (Omega Pharma Austria Health Care GmbH).

Krátkodobé klinické sledování

Sledovali jsme na naší klinice účinek, snášenlivost a bezpečnost přípravku Arterin® u mírně a středně rizikových pacientů s hypercholesterolemií. Pacienti užívali Arterin® (10 mg monakolin K) 1krát denně, po dobu 4 měsíců. Zařazení byli pacienti ve věku 18–65 roků. Hladinu celkového cholesterolu měli vyšší než 5 mmol/l. Do studie nebyli zařazení pacienti s akutním koronárním syndromem, perkutánní koronární intervencí nebo koronárním bypassesem v posledních 4 týdnech, renální nebo hepatální insuficiencí, myopatií nebo zvýšenou hladinou CK, současnou léčbou hypolipidemiky a těhotné či kojící matky. Sledovali jsme změny hladin celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C a TG před a po léčbě, dále změny v krevním obraze, jaterní testy, CK, kreatininu, ureu, HbA_{1c} a nežádoucí účinky. Pacienti podepsali informovaný souhlas.

Sledovaný soubor

Do souboru bylo zařazeno 20 pacientů, 2 pacienti se nedostavili na závěrečnou kontrolu. Soubor tvořilo tedy 9 mužů a 9 žen průměrného věku 58,5 roků. Obvod pasu byl u mužů 98,6 cm, u žen 78 cm. Hypertenzi mělo 73,3 %

pacientů, diabetes mellitus 6,7 %, kouřilo 13,3 %. Pacienti v průměru věděli o dyslipidemii 5,1 roků. Jednalo se o pacienty v primární prevenci.

Výsledek

Přehledně je ukazuje **tab. 2** a **graf**.

Další sledované parametry se statisticky významně nelišily (jaterní testy, krevní obraz, kreatinin, urea, HBA_{1c} a především CK).

Taktéž se nevyskytly žádné vedlejší účinky, u jednoho pacienta byly přechodně mírné zažívací obtíže.

Diskuse

V námi sledovaném souboru došlo léčbou přípravkem Arterin® k poklesu celkového cholesterolu o 12 %, LDL-C o 17,4 %, TG o 4,0 % a HDL-C se neměnil. Pacientům nebyla doporučena žádná dietní opatření nebo změna životního stylu. Ve srovnání se studiemi v zahraničí byl náš soubor malý a léčba trvala pouze 4 měsíce. Přesto došlo k poklesu především LDL-C a také celkového cholesterolu, pokles TG byl jen mírný a vůbec se, ve shodě s údaji z literatury, neměnila hladina HDL-C. Arterin® byl dobře snášen a nevyskytly se žádné závažnější vedlejší účinky a neměnily se sledované biochemické parametry.

Do prospektivní studie provedené v Belgii u pacientů praktických lékařů bylo zařazeno 800 pacientů s vyšší hodnotou LDL-C [5]. Pacienti byli sledováni v rámci běžné klinické praxe. Vyhodnocovala se účinnost přípravku Arterin® (10 mg monakolinu K) na hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a HDL-C, základní bioche-

mické parametry a sledovaly se možné vedlejší účinky. Hladiny celkového cholesterolu klesly o 17 % po 2 měsících, 19 % po 6 měsících a 21 % po 1 roce. Hladina LDL-C se snížila o 22 % po 2 měsících, o 23 % po 6 měsících a o 25 % po 1 roce. Hladiny HDL-C se výrazně nelišily. Hladiny TG klesly o 17 % za 2 měsíce, o 19 % za 6 měsíců a 30 % po 1 roce. Nebyly hlášeny žádné vedlejší účinky. Žádné změny nebyly pozorovány v biochemických parametrech, zejména v hladinách CK.

Přípravek Arterin® byl sledován také z hlediska ovlivnění koronárních příhod a mortality [6]. Cílem studie bylo stanovit účinek přípravku Xuezhikang (XZK), což je částečně purifikovaný výtažek z červené fermentované rýže, na lipidové spektrum a KV příhody u pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu (IM). Do studie bylo zařazeno 4 870 pacientů po IM se zvýšenou hodnotou LDL-C, buď do větve s placebem nebo s XZK (2,5–3,2 mg monakolinu K) podávaným 2krát denně po dobu 4,5 let. Primárním cílem byla závažná koronární příhoda, která zahrnovala nefatální IM a smrt v důsledku koronárního onemocnění. Sekundárním cílem byla kardiovaskulární mortalita, celková mortalita, potřeba koronární revaskularizace a změny lipidového spektra. Primární cíl se vyskytl v 10,4 % v placebové větvi a 5,7 % ve větvi léčené přípravkem XZK. Léčba pomocí přípravku XZK vedla k významnému snížení KV a celkové mortality o 30 % a 33 %, potřeba revaskularizace klesla o jednu třetinu a snížily se hodnoty celkového a LDL-C o 21,5 % a 27,7 %, TG o 15,8 % a mírně se zvýšily hodnoty HDL-C. Dlouhodobá léčba přípravkem XZK významně snížila recidivu koronárních příhod a výskyt nových KV příhod a úmrtí, zlepšila lipidový profil a byla bezpečná a dobře snášena.

Další zajímavá studie měla prověřit možné použití červené fermentované rýže u pacientů s nesnášenlivostí statinů [7]. Do studie bylo zařazeno 25 pacientů, u kterých se snížil celkový cholesterol o 15 %, LDL-C o 21 %. Potvrdila se možná alternativa léčby u pacientů s nesnášenlivostí jiných léků snižujících hladiny lipidů v krvi. Do podobné studie bylo zařazeno 62 pacientů s nesnášenlivostí obvyklé dávky statinů (31 na placebo a 31 užívalo červenou fermentovanou rýži) po dobu 24 týdnů. Potvrdilo se podobné skóre svalové bolesti jako u placeba. Nebyly žádné změny v biologických parametrech (žádné zvýšení hladiny CK) [8].

Závěr

Potravinový doplněk Arterin® má příznivý účinek na lipidové parametry v rámci primární prevence u pacientů s mírnou a středně těžkou dyslipidemií. Může být alternativou léčby pacientů, kteří nesnášejí statiny. Ovlivňuje též KV a celkovou mortalitu. Provedení dalších dlouhodobějších klinických randomizovaných dvojité zaslepených studií u většího počtu pacientů by bylo výhodné vzhledem k hodnocení terapeutické hodnoty přípravku Arterin® v každodenní klinické praxi.

Literatura

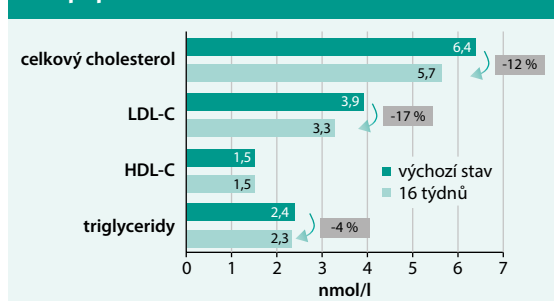
1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic

Tab. 2. Změny lipidového spektra (mmol/l)

	hodnoty při vstupním vyšetření (mmol/l)	hodnoty po léčbě přípravkem Arterin® (mmol/l)
celkový cholesterol	6,40 (M 6,18/Ž 6,66)	5,66 (M 5,84/Ž 5,45)
LDL-C	3,94 (M 3,81/Ž 4,09)	3,26 (M 3,45/Ž 3,03)
triglyceridy	2,41 (M 3,27/Ž 1,42)	2,31 (M 3,30/Ž 1,18)
HDL-C	1,52 (M 1,22/Ž 1,86)	1,51 (M 1,25/Ž 1,77)

M – muži Ž – ženy

Graf. Změny lipidové spektra po 4 měsíční léčbě přípravkem Arterin®



cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: (25 Suppl. 2): S1-S45. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>>.

2. Soška V, Vavřková H, Vráblík M et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. *Vnitř Lék* 2013; 59(2): 120–126.

3. Catapano AL, Reiner Z, Backer CD et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 3–46.

4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9(7): 2304. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2903/j.efsa.2011.2304>>.

5. Perin BS. Prospektive Studie an 800 Patienten ARTERIN® 1x täglich (Monacolin K). (Archiv společnosti Omega Pharma).

6. Lu Z, Kou W, Du B et al. 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(12): 1689–1693. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.056>>.

7. Venero CV, Venero JV, Wortham DC et al. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol* 2010; 105(5): 664–666. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.045>>.

8. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): 830–839. W147-A149.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

✉ miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 9. 9. 2016

ARTERIN®

10 mg monacolinu-K v každé tabletě.

Denní dávka **doporučená EFSA** pro dosažení aktivního účinku na metabolismus lipidů.

- Dobře tolerovaný přípravek pro udržení normální hladiny cholesterolu přírodní cestou
- Klinicky ověřený^{1,2,3}
- pouze 1 tableta denně

Doplněk stravy



balení na 2 nebo 4 měsíce

1. Prospektivní studie, 800 pacientů užívajících Arterin na management cholesterolu, 2009, 2. Bernd Eber et al. *Academy News* 2014, Heft 1: Literaturzitat im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen 3. David J. Becker, MD & al. Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients, A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 2009

www.arterin.cz

OMEGA
PHARMA