

Krzysztof Ozierański, Marcin Grabowski

## Rola monakoliny w terapii dyslipidemii

### The role of monacolin in the treatment of dyslipidaemia

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 29 58, e-mail: marcin.grabowski@wum.edu.pl

#### Streszczenie

Dyslipidemia jest jednym z głównych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z aktualnymi danymi epidemiologicznymi zbyt wysokie stężenie cholesterolu we krwi występuje w Polsce u 64% kobiet oraz 70% mężczyzn w wieku 20 i więcej lat. W grupach pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz wysokimi wartościami stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) leczeniem z wyboru są statyny. Na drugim końcu spektrum znajduje się grupa pacjentów z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym i niskimi lub pośrednimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL, która powinna być objęta dobrze zaplanowaną i odpowiednio dostosowaną terapią obejmującą zmianę stylu życia i – jeśli to wskazane – leczenie farmakologiczne. W tej sytuacji aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dają możliwość wykorzystania nutraceutyku – monakoliny, będącej naturalną statyną (identyczną pod względem chemicznym z lowastatyną). Monakolina występuje w czerwonym ryżu drożdżowym, a jej działanie opiera się na znanym mechanizmie hamowania reduktazy HMG-CoA, enzymu kluczowego w endogennej syntezie cholesterolu. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa monakoliny pochodzą z wielu badań klinicznych, które wykazały istotny spadek stężeń triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, co przekładało się na redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych. Monakolina może być skutecznym farmaceutykiem w walce z dyslipidemią w powiększającej się grupie pacjentów (relatywnie młodych) z niskim i pośrednim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz niskimi i pośrednimi wartościami stężenia cholesterolu frakcji LDL, bez jednoczesnych wskazań do stosowania statyny. Niniejsze opracowanie podsumowuje aktualną wiedzę dotyczącą skuteczności, bezpieczeństwa i potencjalnych wskazań do stosowania monakoliny w terapii dyslipidemii.

**Słowa kluczowe:** miażdżycy, karta ryzyka SCORE, choroba układu sercowo-naczyniowego, statyna, nutraceutyk

#### Abstract

Dyslipidaemia is one of the major modifiable risk factors for cardiovascular diseases. According to the current epidemiological data, excessively high serum cholesterol levels are found in 64% of women and 70% of men aged  $\geq 20$  years in Poland. Statins are the treatment of choice in patients with high-to-very high cardiovascular risk and high low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. At the other end of the spectrum, there is a group of patients with low-to-moderate cardiovascular risk and low or moderate LDL cholesterol levels, who should be put on well-planned and appropriately adjusted therapy involving lifestyle modification and, if needed, pharmacotherapy. In such cases, the current guidelines of the European Society of Cardiology make it possible to use monacolin, a nutraceutical which is a natural statin (chemically identical to lovastatin). Monacolin is found in red yeast rice and its action is based on the known mechanism of inhibition of HMG-CoA reductase, a key enzyme in endogenous cholesterol synthesis. Data on the efficacy and safety of monacolin come from many clinical trials showing a significant decrease in triglycerides, total and LDL cholesterol, resulting in a reduced number of cardiovascular events in the absence of significant adverse effects. Monacolin is likely to become an effective pharmaceutical to combat dyslipidaemia in the growing group of (relatively young) patients with low-to-moderate baseline cardiovascular risk and low-to-moderate LDL cholesterol levels, without concomitant indications for statins. This paper summarises the current knowledge on the efficacy, safety and potential indications for the use of monacolin in the treatment of dyslipidaemia.

**Keywords:** atherosclerosis, SCORE risk chart, cardiovascular disease, statin, nutraceutical

## WPROWADZENIE

**W**zrost średniej długości życia, obserwowany szczególnie w państwach wysoko rozwiniętych, w połączeniu z zachodzącymi w ostatnich dekadach zmianami socjoekonomicznymi i dotyczącymi stylu życia, zwiększył rolę kontroli gospodarki lipidowej, z wyszczególnieniem cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein*, LDL), w zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Rola tę potwierdzają badania epidemiologiczne<sup>(1-3)</sup>, kontrolowane badania interwencyjne redukujące stężenia cholesterolu frakcji LDL<sup>(4)</sup> i badania randomizowane<sup>(5)</sup>. Dyslipidemia to wciąż ogromny problem w Polsce. Jak wynika z badania WOBASZ II, zbyt wysokie stężenie cholesterolu we krwi (powyżej 190 mg/dl) występuje w Polsce u 64% kobiet oraz 70% mężczyzn w wieku 20 i więcej lat<sup>(1,2)</sup>.

Jednocześnie w ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się wiele badań, które pogłębiły nasze rozumienie patofizjologicznej roli cholesterolu frakcji LDL jako kluczowego czynnika inicjującego aterosclerozę, wspólnie z innymi apolipoproteinami B bogatymi w cholesterol, które akumulują się w ścianach tętnic podatnych na powstanie blaszki miażdżycowej<sup>(6)</sup>. Te zmiany znajdują swoje odzwierciedlenie także w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) stworzonych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Miażdżycą (European Atherosclerosis Society, EAS) z 2019 roku<sup>(3)</sup> oraz w poprzedzającej je o kilka miesięcy III Deklaracji Sopotkiej – interdyscyplinarnym stanowisku grupy ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej (SFSN) Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego<sup>(7)</sup>.

Opierając się na wynikach najnowszych badań, wytyczne ESC/EAS zalecają obecnie bardziej restrykcyjną kontrolę gospodarki lipidowej niż wcześniej, ze szczególnym uwzględnieniem frakcji cholesterolu LDL, która jest wykorzystywana zarówno pierwotnie – jako norma lipidowa/wartość docelowa, jak i wtórnie – jako cel terapeutyczny. Autorzy tych rekomendacji proponują także indywidualizację strategii działania poprzez obieranie różnych celów terapeutycznych w zależności od kategorii ryzyka na podstawie karty ryzyka

Kategoria ryzyka	III Deklaracja Sopotka	ESC/EAS 2019
Ekstremalnie wysokie	<35 mg/dl (<0,9 mmol/l)	Dla osób z drugim incydem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego <40 mg/dl (<1 mmol/l)
Bardzo wysokie	<55 mg/dl (<1,4 mmol/l)	<55 mg/dl (<1,4 mmol/l)
Wysokie	<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)	<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)
Umiarkowane	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)
Niskie	<115 mg/dl (<3,0 mmol/l)	<115 mg/dl (<3,0 mmol/l)

Tab. 1. Docelowe stężenia terapeutyczne cholesterolu frakcji LDL według kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego

SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) i wyjściowe stężenia cholesterolu frakcji LDL, podobnie do schematu przedstawionego w III Deklaracji Sopotkiej (tab. 1).

Wstępną ocenę 10-letniego całkowitego ryzyka pierwszego śmiertelnego incydentu o etiologii miażdżycowej (w tym zawału serca, udaru mózgu lub innego incydentu upośledzenia drożności tętnic, włącznie z nagłym zgonem sercowym) u osób po 40. roku życia bez potwierdzonej choroby układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease*, CVD) przeprowadza się za pomocą karty SCORE. Skala SCORE została opracowana dla różnych populacji na podstawie wyliczeń przy uwzględnieniu specyfiki lokalnej. Dostępna jest również w wersji dostosowanej dla populacji polskiej (tzw. Pol-SCORE), która stanowi populację wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Na podstawie karty SCORE pacjentów kwalifikuje się do grupy niskiego (<5%), pośredniego (5–9%) lub wysokiego ryzyka (≥10%). Szacowane całkowite ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (zakończony oraz niezakończony zgonem) jest mniej więcej 3 razy wyższe niż ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wyliczone na podstawie karty SCORE. Natomiast **pacjentów z już rozpoznaną CVD nie ocenia się za pomocą karty SCORE, ponieważ ich ryzyko zgonu od razu kwalifikowane jest jako bardzo wysokie** (tab. 2)<sup>(8,9)</sup>.

W grupach pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i wysokimi wartościami stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz w prewencji wtórnej u pacjentów z rozpoznaną i udowodnioną miażdżycą zaleca się zintensyfikowane leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem najwyższej zalecanej i tolerowanej dawki statyny. Na drugim końcu spektrum znajduje się grupa pacjentów z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym i niskimi lub pośrednimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL, która powinna być objęta dobrze zaplanowaną i odpowiednio

Poziom ryzyka	Czynnik ryzyka
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE ≥10%</li> <li>Udokumentowana choroba układu sercowo-naczyniowego (przeżyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja wieńcowa lub tętnic obwodowych, udar lub przemijający atak niedokrwienny, tętniak aorty, choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w tętnicy wieńcowej lub tętnicy szyjnej)</li> <li>Cukrzyca z uszkodzeniem narządowym (białkomocz lub poważny czynnik ryzyka, taki jak palenie tytoniu, znaczące nadciśnienie tętnicze lub znacząca hipercholesterolemia)</li> <li>Przewlekła choroba nerek (GFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE 5–9%</li> <li>Przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Cukrzyca (inne czynniki ryzyka na niskim lub umiarkowanym poziomie i z wyłączeniem młodych osób z cukrzycą typu 1)</li> <li>Znacząco nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie stężenie cholesterolu (&gt;8 mmol/l) lub ciśnienie tętnicze (≥180/110 mm Hg)</li> </ul>
Umiarkowane	SCORE 1–4%
Niskie	SCORE <1%
<b>GFR – glomerular filtration rate, wskaźnik przesączania kłębuszkowego.</b>	

Tab. 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego. Opracowano na podstawie<sup>(8)</sup>

Prewencja	Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE) (%)	Nieleczone stężenia cholesterolu frakcji LDL					
		<1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	1,4 – <1,8 mmol/l (55 – <70 mg/dl)	1,8 – <2,6 mmol/l (70 – <100 mg/dl)	2,6 – <3,0 mmol/l (100 – <116 mg/dl)	3,0 – <4,9 mmol/l (116 – <190 mg/dl)	≥4,9 mmol/l (≥190 mg/dl)
Pierwotna	<1, niskie ryzyko	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważ dodanie leku, jeśli niekontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia
	Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
	Od ≥1 – <5 lub umiarkowane ryzyko	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważ dodanie leku, jeśli niekontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zmiana stylu życia, rozważ dodanie leku, jeśli niekontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia
	Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	Od ≥5 – <10 lub duże ryzyko	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważ dodanie leku, jeśli niekontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia
	Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
	≥10 lub bardzo duże ryzyko ze względu na czynniki ryzyka	Poradnictwo dotyczące stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważ dodanie leku, jeśli niekontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia
Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	
Wtórna	Bardzo duże ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważ dodanie leku, jeśli niekontrolowane stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia
	Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

**SCORE** – Systematic Coronary Risk Estimation.  
<sup>a</sup> Klasa (siła) zalecenia.  
<sup>b</sup> Stopień wiarygodności danych (poziom dowodu).

Tab. 3. Strategie terapeutyczne w zależności od stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. Czerwoną linią oznaczono proponowaną grupę pacjentów, u których warto rozważyć włączenie terapii monokoliny. Na podstawie<sup>(3)</sup>

dostosowaną terapią obejmującą zmianę stylu życia i – jeśli to wskazane – leczenie farmakologiczne (tab. 3)<sup>(3)</sup>.

Ta druga grupa jest szczególnie istotna w kontekście znacznego wydłużenia spodziewanej długości życia w ostatnich dekadach. Przy odpowiednio wysokiej długości życia nawet niewielkie odchylenia w lipidogramie, jeśli są nieleczone, doprowadzą do wystąpienia objawów klinicznych związanych ze zmianami miażdżycowymi<sup>(10)</sup>. Można temu zapobiec poprzez wczesne wdrożenie zmian dotyczących stylu życia i/lub terapii hipolipemizującej. Unaocznia to potrzebę leczenia także pacjentów z niskimi i pośrednimi wartościami stężenia cholesterolu frakcji LDL.

Jednocześnie badania wykazujące związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stężeniem cholesterolu a nasileniem zmian miażdżycowych i powiązanych z tym objawami klinicznymi nie wskazują na punkt odcięcia, od którego ta bezpośrednia,

pozytywna korelacja staje się niewykrywalna<sup>(11)</sup>. Oznacza to, że wbrew powszechnym przekonaniom i intuicjom wielu klinicystów każdy spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL, nawet w obrębie niskich wartości, powoduje pozytywne efekty w postaci zmniejszenia ryzyka CVD. Najnowsze badania potwierdzają, że korelacja między stężeniem cholesterolu frakcji LDL a ryzykiem CVD przybiera kształt krzywej monotonicznej, a nie krzywej w kształcie „U” lub „J”, obserwowanej w przypadku wielu innych parametrów (np. częstość rytmu serca)<sup>(12,13)</sup>.

W świetle tych badań istotne jest pojawienie się bardzo licznej grupy pacjentów z niskim lub umiarkowanym ryzykiem wyrażonym w skali SCORE oraz podwyższonym (w stopniu niskim lub pośrednim) stężeniem cholesterolu frakcji LDL, która jednocześnie nie kwalifikuje się do leczenia statynami. Grupa ta powinna być jednak objęta zaplanowanym skutecznym leczeniem długoterminowym, w myśl zasady *the lower the better*.

	Wielkość efektu	Poziom dowodu
<b>Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL</b>		
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A
Spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A
Stosowanie suplementów zawierających czerwony fermentowany ryż	++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A
Zmniejszenie spożycia cholesterolu	+	B
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B
Spożywanie produktów zawierających białko sojowe	±	B

Tab. 4. Wpływ poszczególnych zmian stylu życia na stężenie lipidów. Opracowano na podstawie<sup>(3,8,9)</sup>

Należy oczywiście pamiętać, że u podłoża każdej interwencji leżą zmiana stylu życia i aktywność fizyczna, jednak może się to okazać niewystarczające (w tab. 4 przedstawiono wpływ poszczególnych zmian stylu życia na stężenie lipidów). Dlatego istotne znaczenie ma znalezienie terapeutycznego, który będzie odpowiadał na potrzeby tej konkretnej, szerokiej grupy pacjentów. Powinien się on charakteryzować:

1. udowodnioną skutecznością;
2. brakiem istotnych działań niepożądanych;
3. długoterminowym bezpieczeństwem stosowania;
4. optymalnymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi.

Według wytycznych wydanych w 2019 roku przez ESC/EAS monakolina jest substancją, która może być zastosowana z sukcesem w przypadku opisanej powyżej grupy pacjentów.

## MONAKOLINA – POCHODZENIE I WŁAŚCIWOŚCI

Monakolina – nutraceutyk zawarty w czerwonym ryżu drożdżowym – mimo że jest obecna na rynku od stosunkowo krótkiego czasu, ma długą historię stosowania w Chinach, czego dowodzi jej używanie udokumentowane już w 800 roku naszej ery podczas panowania dynastii Tang. Monakolina była wykorzystywana głównie do produkcji wina, jako środek zwiększający walory smakowe żywności, ale też w celach medycznych.

W procesie fermentacji czerwonego ryżu drożdżowego (*red yeast rice*, RYR) powstaje grupa cząsteczek, spośród których 70–83% stanowi monakolina K w dwóch formach – laktonowej, oznaczanej tradycyjnie literą K, i kwasowej z otwartym pierścieniem, oznaczanej jako monakolina Ka. Obie formy ulegają *in vivo* przemianom w obu kierunkach<sup>(14)</sup>. Monakolina pod względem chemicznym jest identyczna z lowastatyną, a jej działanie opiera się na znanym już mechanizmie hamowania reduktazy HMG-CoA, enzymu kluczowego w endogennej syntezie cholesterolu. Z tego powodu jest też czasem określana mianem naturalnej statyny.

W porównaniu z czystą/syntetyczną lowastatyną monakolina K wykazuje wyższą biodostępność, w związku z tym jej efektywność jest większa<sup>(15)</sup>.

Efekty działania monakoliny zostały ocenione w wielu badaniach klinicznych, ale należy zachować ostrożność w interpretacji ich wyników ze względu na użycie w badaniach różnych postaci farmaceutyki (czysta monakolina K w odniesieniu do ekstraktu RYR) oraz dodatek suplementów i substancji dodatkowych, takich jak koenzym Q10, L-arginina czy kwas askorbinowy.

## BADANIA NAD MONAKOLINĄ

Największe randomizowane, prowadzone metodą pojedynczej ślepej próby badanie wykonane w Chinach, z obserwacją 4-letnią, obejmowało 1445 pacjentów poddanych leczeniu ekstraktem RYR o nazwie xuezhikang, w którym średnia zawartość monakoliny jest szacowana na 2,5–3,2 mg<sup>(10,16)</sup>. Badanie wykazało spadek wartości stężeń triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL o odpowiednio 12,1% i 17,7%, skutkujący istotnym zmniejszeniem częstości zdarzeń wieńcowych, zgonu w ich przebiegu i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny o odpowiednio 36,9%, 31% i 32,9%. Warto jednak zauważyć, że do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 65–75 lat z CVD, dane te nie dają się więc bezpośrednio przenieść na populację młodszych osób, z pośrednim ryzykiem w skali SCORE, która mogłaby być leczona monakoliną. Również dawka zastosowana w tym randomizowanym badaniu klinicznym nie jest optymalna.

W chińskim badaniu stwierdzono także istotnie niższe ryzyko zgonu z powodu nowotworu wśród pacjentów przyjmujących ekstrakt RYR. Odpowiadający za to mechanizm nie został poznany, choć wiadomo, że ankaflawina – związek zawarty w RYR – jest toksyczny dla nowotworowych linii komórkowych HepG2 i A549<sup>(17)</sup>. W badaniu tym po raz pierwszy wykazano takie działanie monakoliny, jednak obecnie istnieje już większa liczba prac naukowych sugerujących wpływ statyn na zmniejszenie śmiertelności w przebiegu choroby nowotworowej, co zbadała i podsumowała metaanaliza z 2018 roku<sup>(18)</sup>.

W innym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo randomizowanym badaniu klinicznym porównywano skuteczność monakoliny K w dawce 10 mg w połączeniu z koenzymem Q10 w dawce 30 mg w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym o medianie wieku wynoszącej 57 lat, bez przebytej CVD. W badaniu tym stwierdzono skuteczność stosowanej terapii w zakresie obniżenia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stężeń cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, triglicerydów i glukozy w porównaniu z grupą kontrolną<sup>(19)</sup>. Stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein*, HDL) pozostało niezmienione. Badanie wykazało skuteczność monakoliny w dawce 10 mg przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia. Trwało zaledwie 2 miesiące, umożliwiając jedynie ocenę lipidogramu, nie dostarczyło więc informacji na temat ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych czy śmiertelności. Należy też zauważyć, że badanie przeprowadzono w populacji europejskiej, udowadniając skuteczność monakoliny u pacjentów zamieszkujących ten obszar geograficzny.

W innym badaniu pacjentów w wieku 18–75 lat z wartościami stężenia cholesterolu frakcji LDL 130–180 mg/dl poddano dwóm rodzajom terapii, każdorazowo przez 8 tygodni z 4-tygodniowym okresem wypłukiwania (*wash-out*). Zastosowano suplement zawierający monakolinę K, L-argininę, koenzym Q10 i kwas askorbinowy, oznaczony jako Argicolina (A), i porównano go z komercyjnie dostępnym suplementem zawierającym monakolinę K i koenzym Q10, o nazwie Normolip 5 (ESI)<sup>(20)</sup>. Oba preparaty zawierały ekstrakt RYR w dawce odpowiadającej 10 mg monakoliny. Dwa schematy terapeutyczne – Normolip 5 i Argicolina (A) – spowodowały spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL odpowiednio o 23,3% i 25,6%, a także istotny spadek stężenia cholesterolu całkowitego.

W powyższych badaniach nie tylko poddano ocenie wpływ terapeutyków na gospodarkę lipidową, lecz także badano parametry takie jak aminotransferaza alaninowa i asparaginowa, kinaza keratynowa, gamma-glutamylotranspeptydaza w celu oceny działań niepożądanych. Nie stwierdzono żadnych istotnych skutków ubocznych. Warto zaznaczyć, że w dwóch pierwszych badaniach kontrolowanych placebo częstość zgłaszanych objawów niepożądanych (dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, reakcje alergiczne i bóle mięśni) była porównywalna w grupach badanej i kontrolnej. Ponadto chińskie badanie trwało 4 lata, w czasie których u objętych nim pacjentów nie rozwinęły się żadne poważne zaburzenia związane z przyjmowaniem monakoliny<sup>(16)</sup>.

Opublikowana w 2015 roku metaanaliza poddała ocenie dostępne badania nad monakoliną i dowiodła jej skuteczności. Zastosowany w badaniach RYR zawierający przeciętnie 10,4 mg monakoliny spowodował redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1,02 mmol/l. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL pomiędzy monakoliną a innymi zastosowanymi w badaniu statynami. Bezpieczeństwo stosowania tego farmaceutyku zostało ocenione jako zadowalające, z rzadko występującymi działaniami niepożądanymi<sup>(21)</sup>.

W 2019 roku opublikowano metaanalizę ukierunkowaną na ocenę działań niepożądanych w terapii monakoliną. Również to badanie wykazuje bezpieczeństwo tej substancji. Co istotne, metaanaliza uwzględniła najnowsze badania europejskie, lepiej przeprowadzone pod względem metodycznym, co zwiększyło wiarygodność analizowanych danych i pozwoliło na potwierdzenie wyników uzyskanych w poprzednich latach<sup>(22)</sup>.

Świadomość możliwości wystąpienia działań niepożądanych – jakkolwiek rzadkich – jest szczególnie istotna w kontekście rozpowszechnionej opinii, że suplementy monakoliny są mniej szkodliwe i mogą być zastosowane u pacjentów nietolerujących statyn. Wiadomo jednak, że pacjenci rzeczywiście nietolerujący statyn stanowią mały odsetek, a większość działań niepożądanych da się wyjaśnić efektem nocebo<sup>(23,24)</sup>. Jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że pod względem chemicznym monakolina K jest identyczna z syntetycznie produkowaną lowastatyną, wydaje się mało prawdopodobne, żeby pacjenci naprawdę nietolerujący statyn dobrze tolerowali leczenie monakoliną. Większa tolerancja w porównaniu ze statynami obserwowana w niektórych badaniach może być przypisana

<p>Pacjent z niskim (&lt;1%) lub umiarkowanym (1–4%) ryzykiem sercowo-naczyniowym w skali SCORE oraz podwyższonym (w stopniu niskim lub pośrednim) stężeniem cholesterolu frakcji LDL (zgodnie z tab. 3), u którego jednocześnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie występują wskazania do leczenia statynami</li> <li>• zmiana stylu życia nie przynosi spodziewanych efektów</li> </ul>
<p>Można rozważyć w dalszej kolejności u pacjentów nietolerujących lub odmawiających terapii statyną</p>

Tab. 5. Podsumowanie wskazań do stosowania monakoliny<sup>(3,27–29)</sup>

niższym stosowanym dawkom (2,5–3 mg) lub właśnie efektywniejszym w przypadku statyn syntetycznych<sup>(25)</sup>. Wymienione publikacje udowadniają przede wszystkim skuteczność monakoliny rozumianą jako zdolność obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL, przy jednoczesnym braku istotnych działań niepożądanych. Jednocześnie dostarczają danych na temat jej pozytywnego wpływu na śmiertelność w grupach obciążonych ryzykiem, w tym wypadku jednak potrzeba więcej danych z badań klinicznych uwzględniających pacjentów o niższym ryzyku SCORE. Jakkolwiek działanie monakoliny zostało udowodnione, wiele kwestii dotyczących tej substancji jest jeszcze niedostatecznie zbadanych, a produkty dostępne na rynku wykazują różną jej zawartość. Jedno z badań oceniło 12 dostępnych na rynku produktów pod względem zawartości substancji aktywnej i wykazało, że zawartość monakolin w jednej kapsułce (600 mg substancji aktywnej) ogólnie wynosiła 0,31–11,15 mg, monakoliny K – 0,10–10,09 mg i monakoliny Ka – 0,00–2,30 mg. Autorzy badania sugerują, że potrzebna jest ulepszona standaryzacja produktów<sup>(26)</sup>. W tym samym badaniu oceniono także zawartość cytryny – mykotoksyny, która wykazuje nefrotoksyczność w modelach zwierzęcych. Jej stężenie było podwyższone w przypadku 4 spośród 12 preparatów. Dlatego tak istotne jest stosowanie preparatów monakoliny pochodzących od zaufanego producenta, będącego w stanie zagwarantować określoną dawkę i wyeliminować wszelkie substancje z udowodnioną toksycznością.

## PODSUMOWANIE

Monakolina może być skutecznym farmaceutykiem w walce z dyslipidemią w powiększającej się grupie pacjentów (relatywnie młodych) z niskim i pośrednim ryzykiem SCORE oraz niskimi i pośrednimi wartościami stężenia cholesterolu frakcji LDL, bez jednoczesnych wskazań do stosowania statyny (podsumowanie wskazań do stosowania monakoliny przedstawiono w tab. 5). Można przypuszczać, że zapotrzebowanie na tę substancję w następnych latach będzie się zwiększać, a wraz z pogłębionym zrozumieniem patofizjologicznej roli cholesterolu frakcji LDL klinicyści będą bardziej konsekwentnie dążyć do osiągnięcia niskich wartości tej lipoproteiny. Należy jednak starannie dobierać pacjentów i mieć na uwadze fakt, że monakolina, jak każda substancja lecznicza, mimo udowodnionego bezpieczeństwa może wywołać potencjalne działania niepożądane. Z tego samego względu zaleca się jej stosowanie jedynie po konsultacji z lekarzem. Powinno się też szukać produktów pochodzących od zaufanych producentów, w zalecanej dawce

10 mg. Trzeba także pamiętać, aby nie łączyć monakoliny ze statyną, co zwiększyłoby istotnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Mimo niekwestionowanej roli statyn, ezetymibu czy inhibitorów PCSK9 w leczeniu dyslipidemii nie wolno zapominać, że interwencja lekarska powinna się zacząć dużo wcześniej i obejmować zalecenia dotyczące stylu życia, jak również stosowanie nutraceutyków, tak aby wyprzedzić postępujące zmiany miażdżycowe i powstrzymać ich rozwój na wczesnym etapie, kiedy gwarantuje to największą skuteczność.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo

- Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M et al.: Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129: 864–873.
- Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M et al.: Prevalence of cardio-metabolic risk factors and selected cardiovascular diseases in hypertensive and normotensive participants in the adult Polish population: the WOBASZ II study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21149.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al.: Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
- Ference BA: Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 566–571.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al.: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472.
- Szymański FM, Barylski M, Cybulska B et al.: Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland – Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J* 2018; 25: 655–665.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.: [2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Kardiol Pol* 2016; 74: 1234–1318.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.: [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Kardiol Pol* 2016; 74: 821–936.
- Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG et al.: Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018; 134: 51–60.
- Masana L, Girona J, Ibarretxe D et al.: Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels – the zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 292–299.e3.
- Rahman F, McEvoy JW: The J-shaped curve for blood pressure and cardiovascular disease risk: historical context and recent updates. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19: 34.
- Ko DT, Alter DA, Guo H et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2073–2083.
- Nannoni G, Ali A, Di Piero F: Development of a new highly standardized and granulated extract from *Monascus purpureus* with a high content of monacolin K and KA and free of inactive secondary monacolins and citrinin. *Nutrafoods* 2015; 14: 197–205.
- Chen CH, Yang JC, Uang YS et al.: Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm* 2013; 444: 18–24.
- Ye P, Lu ZL, Du BM et al.; CCSPS Investigators: Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1015–1022.
- Su NW, Lin YL, Lee MH et al.: Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effect and induces cell death on Hep G2 cells. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 1949–1954.
- He Y, Li X, Gasevic D et al.: Statins and multiple noncardiovascular outcomes: umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2018; 169: 543–553.
- Mazza A, Lenti S, Schiavon L et al.: Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 992–996.
- Magno S, Ceccarini G, Pelosini C et al.: LDL-cholesterol lowering effect of a new dietary supplement: an open label, controlled, randomized, cross-over clinical trial in patients with mild-to-moderate hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 124.
- Gerards MC, Terlou RJ, Yu H et al.: Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240: 415–423.
- Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP et al.: Safety of red yeast rice supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019; 143: 1–16.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al.; ASCOT Investigators: Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389: 2473–2481.
- 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: 830–839, W147–W149.
- Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W et al.: Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010; 170: 1722–1727.
- Barylski M: Monakolina i atorwastatyna w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych – próba pozycjonowania. *Pediatr Med Rodz* 2017; 13: 79–92.
- Woźakowska-Kapłon B, Salwa P: Monakolina – pomost między prozdrowotną modyfikacją diety a farmakoterapią hipercholesterolemii. *Folia Cardiol* 2016; 11: 318–326.
- Kazimierska I: Monakolina K – pomost między leczeniem behawioralnym a farmakoterapią dyslipidemii. *Puls Medycyny* 2019. Available from: <https://pulsmedycyny.pl/monakolina-k-pomost-miedzy-leczeniem-behawioralnym-a-farmakoterapią-dyslipidemii-977058>.