

# Monakolina K

## zwykły suplement diety czy może już lek?

Monacolin K – ordinary dietary supplement or maybe a drug?

**dr n. med. Marcin Barylski, FESC**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lucjan Pawlicki

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 23.02.2015

**Słowa kluczowe:** dyslipidemia, czerwony ryż drożdżowy, monakolina K.

**Streszczenie:** Dyslipidemia to najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a statyny to wciąż najważniejsze leki hipolipemizujące. Poniższe opracowanie przedstawia suplement diety, pochodną statyn – monakolinę K, jej skuteczność, bezpieczeństwo oraz miejsce w nowoczesnej farmakoterapii kardiologicznej.

**Key words:** dyslipidaemia, red yeast rice, monacolin K.

**Abstract:** Dyslipidaemia is the most common risk factor for cardiovascular system diseases and the statins are still the most important antihyperlipidemic agents. This paper presents a dietary supplement, statin derivative – monacolin K, its efficacy, safety and place in modern cardiological pharmacotherapy.

### Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) stanowią główną przyczynę zgonów w Europie, sięgając 4 mln rocznie. Są powodem 42% zgonów wśród mężczyzn i 52% wśród kobiet na naszym kontynencie [1]. Stanowią również podstawową przyczynę przedwczesnych zgonów, powodując 31% zgonów u mężczyzn i 26% u kobiet poniżej 65. r.ż. [1]. Zaburzenia lipidowe nadal pozostają głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego, dystansując pod względem częstości występowania w Polsce m.in. nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Wyniki najnowszego badania NATPOL 2011 wykazały, że hi-

percholesterolemia występuje u 61% (18 mln) dorosłych Polaków (w wieku 18-79 lat). Aż w 65% przypadków hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a jedynie u 8% pacjentów jest leczona skutecznie.

Tak niską skuteczność leczenia potwierdzają wyniki badania 3ST-POL (*Standardy stosowania statyn w Polsce u pacjentów wysokiego ryzyka*), przeprowadzonego na blisko 50 tys. pacjentów leczonych ambulatoryjnie, według których zalecane stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) osiąga co szósty pacjent, a cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) – co czwarty pacjent [2]. Ponadto w przypadku pacjentów obciążonych zalecane stężenie TC osiąga zaledwie 3,7% leczonych, a LDL-C – 5,6% [3].

W nowoczesnym armamentarium farmakoterapii kardiologicznej statyny nadal pozostają podstawowymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu hipercholesterolemii. Stanowią 91% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich stosowanie systematycznie wzrasta. Statyny należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób CV, zaś ich wpływ na redukcję śmiertelności z przyczyn CV udowodniono w wielu badaniach klinicznych.

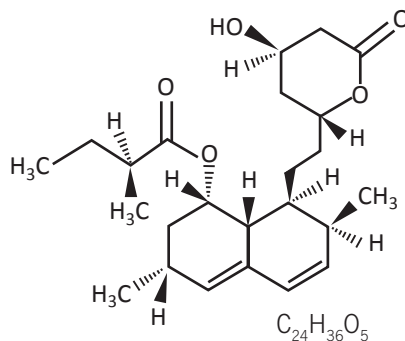
W ostatnim czasie na polskim rynku farmaceutycznym pojawiły się naturalne suplementy diety zawierające *monakolinę K*. Preparaty te nie mają nic wspólnego z dotychczasowymi suplementami diety, które mają działanie quasi-hipolipemizujące. To, co odróżnia je od reszty, to badania naukowe potwierdzające ich skuteczność. Z uwagi na wspólny rodowód ze statynami, naturalne pochodzenie oraz łatwą dostępność dla pacjenta, mogą być one w niektórych sytuacjach alternatywą wobec tradycyjnej farmakoterapii hipolipemizującej.

### Wszystko zaczęło się w Japonii...

W 1973 r. Japończycy Akira Endo i Masao Kuroda wraz z zespołem po przebadaniu ponad 6000 mikroorganizmów, głównie grzybów strzępkowych, wykazali, że substancja ML-236B nazwana później *mewastatyną*, wydzielana przez *Penicillium citrinum*, wykazuje właściwości zmniejszania stężenia TC i LDL-C w surowicy krwi zwierząt laboratoryjnych i ludzi poprzez hamowanie końcowych szlaków biosyntezy cholesterolu [4].

W 1976 r. firma Merck & Co. wystąpiła do badaczy japońskich o dane dotyczące mewastatyny. Następnie powtórzono badania Endo i Kurody, uzyskując analogiczne wyniki [5]. W 1978 r. zespół Alfreda Alberta wyizolował z produktów fermentacji *Aspergillus terreus* kolejny analog mewastatyny – *mewinolinę* [6].

W 1979 r. Akira Endo wyizolował z pleśni *Monascus ruber*, a następnie opatentował statynę o nazwie monakolina K [6]. W tym samym roku uzgodniono, że mewinolina i monakolina K są w rzeczywistości tym samym związkiem, któremu nadano nazwę *lowastatyna* (ryc. 1).



**Rycina 1.** Budowa chemiczna mewinoliny, monakoliny K i lowastatyny

W listopadzie 1980 r. lowastatyna została opatentowana w Stanach Zjednoczonych, a we wrześniu 1987 r. jako pierwsza statyna została wprowadzona na rynek farmaceutyczny pod nazwą *Mevacor*® [7].

Badania nad mewastatyną i lowastatyną były punktem wyjścia do poszukiwań innych statyn. Podyktowane było to koniecznością stosowania coraz bardziej agresywnej terapii hipolipemizującej, a kolejne generacje statyn miały coraz silniejsze działanie, pozostając jednocześnie lekami bezpiecznymi.

- *Prawastatyna* została wyizolowana w 1986 r. przez Hurayama i wsp. z bakterii *Nocardia autotrophica* (z moczu psów), jako aktywny metabolit mewastatyny. W 1991 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, U.S. Food and Drug Administration) zatwierdziła lek (jako produkt firmy Sankyo Pharma Inc. o nazwie handlowej *Mevalotin*®) do stosowania klinicznego.
- Prace nad inną statyną firma Merck/MSD roz-

poczęła już w trakcie badań nad lowastatyną. W wyniku tych prac wyizolowano syntetyczną pochodną produktów fermentacji *Aspergillus terreus* o działaniu silniejszym od lowastatyny, nazwaną *simwastatyną*, którą w grudniu 1991 r. FDA zatwierdziła do stosowania klinicznego (Zocor®, MSD).

Następnie w krótkim odstępie czasu pojawiły się kolejne statyny:

- *fluwastatyna*, pierwsza syntetyczna statyna, została zatwierdzona do sprzedaży przez FDA w 1993 r. (Lescol®, Novartis)
- *atorwastatyna* w 1996 r. (Lipitor®, Pfizer)
- *ceriwastatyna* w 1997 r. (Lipobay®, Bayer)
- *rosuwastatyna* w 2003 r. (Crestor®, AstraZeneca) (ryc. 2) [7].

#### CHIŃSKI RYŻ I CZERWONE DROŹDŻE – TAJEMNICA UKRYTA W ZIARNIE

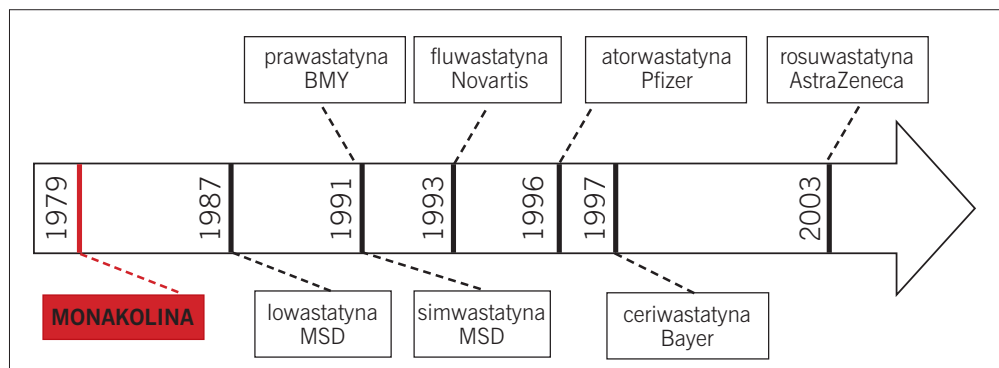
Jedną z tradycyjnych odmian chińskiego ryżu jest czerwony ryż drożdżowy (*red yeast rice*), który w kuchni Bliskiego Wschodu wykorzystuje się jako barwnik lub przyprawę. Pozyskiwany jest z fermentacji grzybów strzępkowych (*Monosascus purpureus*) na wypolerowanym ryżu, z których to właśnie wyizolowano monakolinę K. Ziaro ryżu nasącza się wodą i gotuje na parze (aby przeprowadzić proces sterylizacji) lub od razu zaszczepia sporami grzyba. Zaszczepienie polega najczęściej na wymieszaniu ryżu ze sporami

grzyba. Tak przyrządzony ryż trzeba inkubować przez kilka dni w temperaturze pokojowej. Po tym czasie jego zewnętrzna część będzie miała kolor buraczkowy, natomiast jądro kolor jasnoczerwony (ryc. 3).

Chińczycy znali i używali czerwonych drożdży z ryżu już prawie 2000 lat temu, zarówno jako pożywienia, jak i lekarstwa. Drożdże te są naturalnymi składnikami tradycyjnej kuchni chińskiej, m.in. słynnej kaczkę po pekińsku. Wieloletnie obserwacje dotyczące spożywania tradycyjnej żywności chińskiej, dostarczającej produktów zawierających czerwone drożdże z ryżu, pokazują, że pod ich wpływem ludzie mają znacząco niższe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi. Dotyczy to zarówno osób z prawidłowymi, jak i z podwyższonymi stężeniami wyjściowymi tych parametrów [8].

#### Monakolina K – skuteczność poparta dowodami

Naturalne pochodzenie monakoliny K jest jej niewątpliwą zaletą. Jednakże częste spożywanie produktu fermentacji czerwonych drożdży w niezmienionej postaci, czyli jako potrawy, niesie za sobą kilka niebezpieczeństw. Podstawowym utrudnieniem jest brak standaryzacji dawki. Niestety, nie ma prostej metody



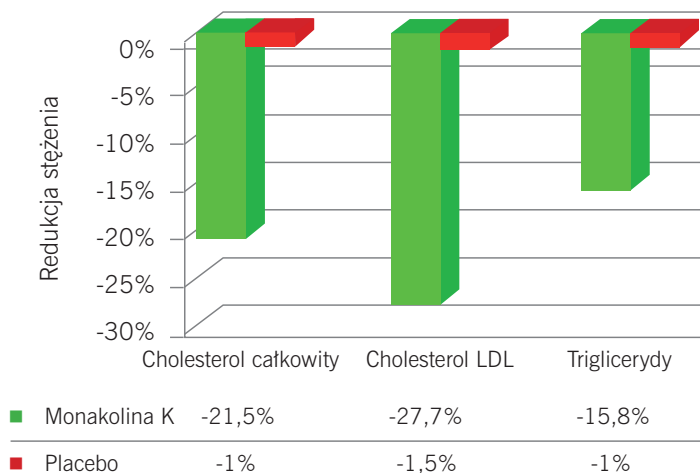


**Rycina 3.** Wysuszone ziarna czerwonego ryżu drożdżowego

oceniającej stężenie monakoliny K w warunkach domowych, a różnice w jej zawartości między poszczególnymi produktami mogą być istotne [9]. Ważne wydaje się jednak posiadanie wiedzy co do spożywanej dziennej dawki monakoliny K, gdyż przedawkowanie prowadzi do pojawienia się działań niepożądanych. Zwykle mają one łagodny charakter i jak pokazują wyniki omówionych poniżej badań, występują podobnie często jak w grupie leczonej placebo.

Badanie Lin i wsp. było jedną z wielu prób klinicznych z monakoliną K, oceniających jej

skuteczność hipolipemizującą. Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, które opublikowano w 2005 r., przeprowadzono u 79 pacjentów w wieku 23-65 lat z rozpoznaną dyslipidemią. Średnie stężenie LDL-C w chwili kwalifikacji do badania wynosiło 203,9 mg/dl (5,28 mmol/l). Grupa badana była leczona przez 8 tygodni dawką 600 mg czerwonych drożdży (*Monascus purpureus*) raz dziennie; grupa kontrolna otrzymywała placebo. Zawartość inhibitorów syntezy cholesterolu w drożdżach oceniono na 1,16%, w tym zawartość monakoliny K stanowiła 0,95% składu drożdży. Efektywnie pacjent otrzymywał 5,7 mg monakoliny K na dobę. Przełożyło się to na wyraźny efekt hipolipemizujący, najsilniej wyrażony w zakresie redukcji LDL-C. Po 8 tygodniach w grupie otrzymującej *Monascus purpureus* z ryżu stężenie LDL-C uległo redukcji o 27,7%, TC o 21,5%, triglicerydów (TG) o 15,8%, zaś apolipoproteiny B o 26% (ryc. 4). Stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) i apolipoproteiny A wzrosło



**Rycina 4.** Badanie Lin i wsp. – redukcja stężenia cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) i triglicerydów (TG) w grupie chorych leczonych monakoliną K w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo [10]

odpowiednio o 0,9% i 3,4%. Należy podkreślić, że liczba zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem lekiem lub z placebo nie różniła się istotnie statystycznie między grupami [10].

Z kolei w innej, wielośrodkowej, randomizowanej próbie, do której zakwalifikowano 502 osoby, podawanie przez 8 tygodni czerwonych drożdży w dawce 600 mg dwa razy na dobę skutkowało redukcją stężenia TC o 22,7%, LDL-C o 30,9%, TG o 34,1% oraz wzrostem stężenia HDL-C o 19,9%, przy wysokim profilu bezpieczeństwa [11].

W pierwszym amerykańskim badaniu, do którego zakwalifikowano 83 chorych z hipercholesterolemią, 12-tygodniowe spożywanie czerwonego ryżu drożdżowego w łącznej ilości 2400 mg/dobę skutkowało redukcją stężenia TC o  $40 \pm 21$  mg/dl, LDL-C o  $39 \pm 19$  mg/dl oraz TG o  $9 \pm 30$  mg/dl [12].

Efektywność i bezpieczeństwo stosowania monakoliny K potwierdziły wyniki metaanalizy Liu i wsp., obejmującej 93 badania, do których włączono łącznie 9625 pacjentów. W grupie chorych leczonych monakoliną K odnotowano redukcję średniego stężenia TC o 35,2 mg/dl (95% CI: -1,12 do -0,71), LDL-C o 28,2% (95% CI: -1,02 do -0,043), TG o 36,3% (95% CI: -0,6 do -0,22) oraz wzrost stężenia HDL-C o 5,8 mg/dl (95% CI: 0,09 - 0,22) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [13].

### Miejsce monakoliny K w aktualnych wytycznych

Potwierdzona w badaniach klinicznych skuteczność monakoliny K spowodowała umieszczenie jej w 2011 r. w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) dotyczących po-

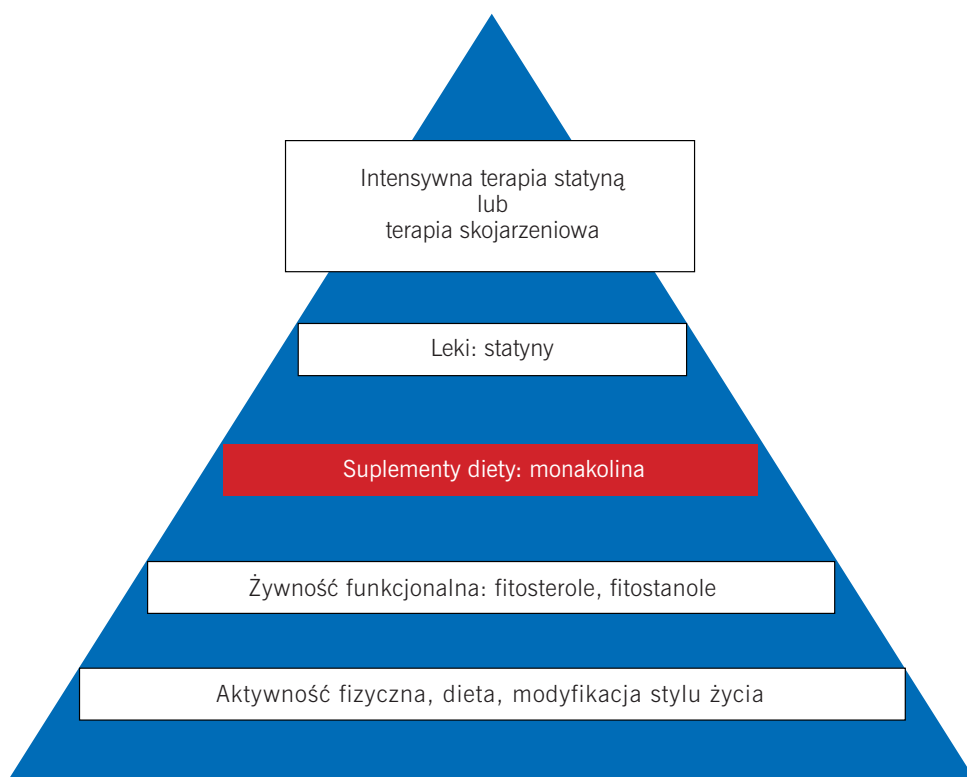
stępowania w dyslipidemiach, wśród interwencji mających na celu redukcję stężeń TC i LDL-C [14].

Do stosowania monakoliny K odnosi się również najbardziej aktualny i niewątpliwie najważniejszy dokument dotyczący leczenia i diagnozowania dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopocka, będąca stanowiskiem ekspertów, wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), którą opublikowano w 2014 r. na łamach „Kardiologii Polskiej”. W punkcie 9. Deklaracji czytamy:

„Niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii hipolipemizującej, u osób z grupy małego i umiarkowanego ryzyka, a u pacjentów z niskim wyjściowym stężeniem LDL-C nawet z grupy dużego ryzyka CV, modyfikacja stylu życia może być jedyną, a w każdej innej sytuacji podstawową interwencją, uzupełnianą kolejnymi działaniami terapeutycznymi. Zastosowanie żywności funkcjonalnej może prowadzić do redukcji stężenia LDL-C o 10% (margaryny z fitosterolami i fitostanolami), a **przy użyciu monakoliny, czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego można uzyskać redukcję LDL-C o 20%**. Podstawę piramidy modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii stanowią: aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a jej wierzchołek – intensywne terapia silnymi statynami, ewentualnie farmakoterapia skojarzona (ryc. 5)” [15].

### Monakolina K – kiedy i u kogo?

W momencie, gdy nie ma wątpliwości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa monakoliny K, pojawia się pytanie: kiedy i u kogo ją zastosować? W świetle obecnych wytycznych oczywiste jest stosowanie statyny w adekwatnej, często dużej dawce, jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka.



Rycina 5. Piramida interwencji lipidowych proponowana w II Deklaracji Sopotckiej [15]

W codziennej praktyce niejednokrotnie spotykamy jednak pacjentów, którzy nie kwalifikują się do agresywnego leczenia hipolipemizującego, a leczenie behawioralne nie przynosi spodziewanego rezultatu. Wydaje się więc, że w takim przypadku terapia monakoliną K może znaleźć zastosowanie. Należy jednak z całą siłą podkreślić, że monakolina K może być jedynie adiuwantem, a nie zastępstwem leczenia behawioralnego.

Kolejną grupą pacjentów, mogącą odnieść korzyść ze stosowania monakoliny K, są chorzy z nietolerancją statyn. Badania prowadzone przez Halberta i wsp. wskazują, że chorzy z mialgią wtórną do leczenia statynami bardzo dobrze tolerują leczenie wyciągiem z czerwonych drożdży [16].

Należy jednocześnie pamiętać, że wyciągi z czerwonych drożdży z ryżu nie powinny być stosowane w terapii łączonej ze statynami, gdyż może dochodzić do ich synergistycznego działania i zwiększonego ryzyka działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów, u których klinicznie oceniane ryzyko powikłań jest większe.

---

### Podsumowanie

---

W świetle powyższych faktów wydaje się więc, że monakolina K nie jest kolejnym, zwykłym suplementem diety i jako „naturalna statyna” zasługuje na szerszą uwagę lekarzy.

Jej działanie hipolipemizujące może być alternatywą dla wielu chorych z umiarkowaną hi-

percholesterolemią, będących w grupie małego (SCORE < 1%) lub umiarkowanego (SCORE ≥ 1% i < 5%) ryzyka sercowo-naczyniowego.

Długość okresu stosowania suplementów zawierających monakolinę K wymaga dalszych badań, ponieważ jak dotąd nie ustalono, przez jaki czas należy je przyjmować. Pośrednią wskazówkę terapeutyczną może stanowić tolerancja preparatu oraz efekt normalizacji lipidogramu. **C P**

#### Piśmiennictwo:

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition.
2. Śliż D, Mamcarz A, Filipiak KJ 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(9): 328-333.
3. Śliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M i wsp. Standard of Statin usage in Poland in high risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol. Pol.* 2013; 73(3): 253-259.
4. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res.* 1992; 33(11): 1569-1582.
5. Banach M, Filipiak KJ, Opolski G. Historia statyn. W: Banach M, Filipiak KJ, Opolski G (red.). Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008.
6. Endo A. The origin of the statins. *Atheroscler. Suppl.* 2004; 5(3): 125-130.
7. Williams O, Jacks AM, Davis J i wsp. Case 10: Merck (A): Mevacor. W: Afuah A (red.). *Innovation Management - Strategies, Implementation, and Profits.* Oxford University Press, 1998.
8. Cunningham E. Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J. Am. Diet. Assoc.* 2011; 111(2): 324.
9. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W i wsp. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: Buyer beware! *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1722-1727.
10. Lin CC, Li TC, Lai MM. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(5): 679-686.
11. Wang J, Zongliang L, 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. *Current Therapeutic Research* 1997; 58(12): 964-978.
12. Heber D, Yip I, Ashley J.M. i wsp. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69(2): 231-236.
13. 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.
14. 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). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
15. Wożakowska-Kapton B, Filipiak KJ, Mamcarz A i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce - II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję F farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847-853.
16. Halbert SC, French B, Gordon RY 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(2): 198-204.

dr n. med. Marcin Barylski  
[mbarylski3@wp.pl](mailto:mbarylski3@wp.pl)