ПРИЛОЖЕНИЕ НА MONAKOLIN K ЗА ПЪРВИЧНА ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИСЛИПИДЕМИЯ

С. Найденов, К. Кощикова, Д. Василева, А. Иванов, Цв. Драгойчев, Я. Рангелов, Е. Димчовски, Р. А. Шабани, Е. Манов, Н. Рунев

Кардиологично отделение, КПВБ „Проф. Ст. Киркович", Медицински университет – София

MONAKOLIN K FOR PRIMARY PREVENTION OF PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

S. Naydenov, K. Koshtikova, D. Vasileva, A. Ivanov, Ts. Dragoychev, Y. Rangelov, E. Dimchovsky, R. A. Shabani, E. Manov, N. Runev

Department of Internal Diseases "Prof. St. Kirkovich", Medical University – Sofia

Резюме. *Цел: Да се оценят ефикасността и профилът на безопасност на Monakolin K (Prophichol forte®), приложен за първична профилактика при пациенти с дислипидемия и проявени нежелани лекарствени реакции от статини. Проспективно изследване, проведено за периода септември–декември 2015 г., включващо 30 пациенти с показания за липидопонижаваща терапия – 15 жени и 15 мъже, на средна възраст 46,9 ± 9,9 год. При всички пациенти към терапията е добавен Monakolin K (Profichol forte®) в стандартна доза – 1 таблетка дневно. Клинични визити за оценка на клиничния статус, липидния профил и други лабораторни показатели, както и възникнали нежелани лекарствени реакции са проведени в края на 1-вия, 2-рия и 4-ия месец. Изходните стойности на общия холестерол (ОХ) са средно 6,81 ± 0,67 mmol/L, LDL холестерол (LDL-х) – 4,54 ± 0,53 mmol/L, аланин аминотрансфераза (АЛАТ) – 36,1 ± 13,4 U/L, аспартат аминотрансфераза (АСАТ) – 37,1 ± 30,6 U/L, обща креатин фосфокиназа (КФК) – 113,6 ± 40,3 U/L. В края на 4-тия месец от лечението с monakolin K стойностите на ОХ са 5,56 ± 0,94 mmol/L, на LDL-х – 3,45 ± 0,84 mmol/L, АЛАТ – 32,6 ± 8,3, АСАТ – 27,3 ± 7,7, КФК – 112,6 ± 40,1 U/L. Нежелани лекарствени реакции са регистрирани при 2-ма пациенти – лека до умерено изразена миалгия. Monakolin K може да бъде алтернатива на статините за първична профилактика при пациенти с умерен сърдечно-съдов риск и изходни стойности на LDL-х < 4,5 mmol/L.*

Ключови думи: *дислипидемия, първична профилактика, Monakolin K*

Summary. *Objective: To evaluate the efficacy and safety profile of Monakolin K (Prophichol forte®), administered for primary prevention in patients with dyslipidemia and adverse effects of statin treatment. Methods: A prospective research, held for the period September-December, 2015, including 30 patients with indications for lipid-lowering therapy – 15 females and 15 males, mean age 46.9 ± 9.9 years. Monakolin K (Profichol forte®) was administered to all patients in standard dose – 1 tablet daily. At the end of months 1, 2 and 4 clinical visits were performed for evaluation of patient's clinical state, lipid profile, other laboratory parameters and adverse effects. Results: Baseline mean values of total cholesterol (TH) were 6.81 ± 0.67 mmol/L, LDL-cholesterol (LDL-c) – 4.54 ± 0.53 mmol/L, alanine aminotransferase (ALT) – 36.1 ± 13.4 U/L, aspartate aminotransferase (AST) – 37.1 ± 30.6 U/L, total creatine phosphokinase (CK) – 113.6 ± 40.3 U/L. At the end of month 4 mean values of TH were 5.56 ± 0.94 mmol/L, LDL-c – 3.45 ± 0.84 mmol/L, ALT 32.6 ± 8.3, AST – 27.3 ± 7.7, CK – 112.6 ± 40.1 U/L. Adverse effects due to monakolin K treatment occurred in 2 patients – mild to moderate myalgia. Conclusion: Monakolin K could be an alternative of statins for primary prevention of patients with moderate cardiovascular risk and baseline values of LDL-c <4.5 mmol/L.*

Key words: *dyslipidemia, primary prevention, Monakolin K*

Въведение

Дислипидемиите са широк спектър нарушения в липидния метаболизъм, водещи до промени в нивата и/или функцията на плазмените липопротеини [1-6]. Тази група заболявания са вторият по значимост сърдечно-съдов рисков фактор (РФ) след артериалната хипертония (АХ). Около 75% от всички сърдечно-съдови усложнения в световен мащаб се дължат на неконтролирани АХ, дислипидемия и/или тютюнопушене [3-9].

Статините са основен клас медикаменти за лечение на пациентите с дислипидемия [1-8]. Ползите от тях за понижаване стойностите на общия холестерол (ОХ) и LDL холестерола (LDL-х), както и за първична и вторична сърдечно-съдова профилактика, са доказани в големи международни рандомизирани проучвания [7, 9, 10]. В хода на терапията със статини обаче могат да възникнат нежелани лекарствени реакции (НЛР) – чернодробно увреждане, миалгия, рабдомиолиза и др., налагащи промяна в липидопонижаващото лечение [1, 7, 9]. Една от възможните алтернативи за първична профилактика е терапията с естествения инхибитор на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктазата – Monakolin К, изолиран от червен ферментирал ориз (Monascus Purpureus) [11-13].

Целта на настоящото проучване е да се оценят ефикасността и профилът на безопасност на monakolin К (Prophichol forte®), приложен за първична профилактика при пациенти с дислипидемия и НЛР от статини.

Материал и методи

В това проспективно изследване са включени последователно 30 пациенти – 15 жени и 15 мъже, на средна възраст 46,9 ± 9,9 (25-60) год., постъпили за периода септември-декември 2015 г. в Кардиологичното отделение към КПВБ „Проф. Ст. Киркович" при УМБАЛ „Александровска" за диагностика и лечение.

Включващи критерии:

– Показания за провеждане на липидопонижаващо лечение, съобразно Препоръките на Европейското кардиологично дружество (2011 г.);

– Проявени НЛР в хода на лечение със статини (миалгия, увеличаване на трансаминазите и креатинфосфокиназата, рабдомиолиза;

– Информирано съгласие за участие в изследването.

Изключващи критерии:

– Показания за лечение със статини при пациенти с добра поносимост към този клас медикаменти;

– Документирани НЛР от предшестваща терапия с Monakolin К;

– Нежелание от страна на пациентите да участват или невъзможност да бъдат проследени клинично и лабораторно за периода на изследването, независимо от причините.

При пациентите, преценени като подходящи за включване в изследването, е направена оценка на: клиничното състояние, придружаващите сърдечно-съдови РФ, провежданото лечение до момента и следните лабораторни показатели: ОХ, LDL-х, HDL-холестерол (HDL-х), триглицериди (ТГ), аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ), гама-глутамилтрансфераза (ГГТ), алкална фосфатаза (АФ), обша креатин фосфокиназа (КФК).

При всички пациенти, включени в изследването, към терапията е добавен Monakolin К (Profichol forte®) в стандартна доза – 1 таблетка дневно.

Клинични визити за оценка на динамиката в клиничния статус, анализираните лабораторни показатели и възникнали нежелани лекарствени реакции са проведени в края на 1-ия, 2-ия и 4-ия месец.

Ефектът от лечението с Monakolin К е оценен въз основа на постигнатите стойности на LDL-х и ОХ, както и комплаянса на пациентите към терапията. Прицелните стойности на посочените липидни показатели са определени в зависимост от: 1. Степента на сърдечно-съдовия риск; 2. Изходните стойности на LDL-х.

Статистическият анализ на данните е извършен със статистическия пакет SPSS версия 16.0 за Windows и включва следните статистически методи:

А) Описателни методи:

– Вариационен анализ на количествени променливи (минимална, максимална, средна стойност, стандартно отклонение)

– Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), включващ абсолютни и относителни честоти (в %).

Б) Методи за проверка на хипотези:

– Непараметрични: Chi-квадрат за качествени категорийни променливи, Gamma-тест за ординални променливи;

– Параметрични: Т-тест на Student-Fisher тест за независими извадки.

При всички тестове за статистически значимо е прието $p < 0,05$.

Резултати

В проследената група от 30 пациенти са налице следните придружаващи коригируеми сърдечно-съдови РФ:

– Артериална хипертония: 24 пациенти (80,0%) – при 11 от 15 мъже (73,3%) и 13 от 15 жени (86,7%), p = N.S.;

– Наднормено тегло или затлъстяване: 22 пациенти (73,3%) – при 9 от 15 мъже (60,0%) и 13 от 15 жени (86,7%), p < 0,05;

– Активно тютюнопушене: 10 пациенти (33,3%) – при 8 от 15 мъже (53,3%) и 2 от 15 жени (13,3%), p < 0,05.

Сърдечно-съдовият риск при анализираната от нас група пациенти, определен съгласно Препоръките на Европейското кардиологично дружество (2012 г.), е умерен: 10-годишен риск за фатален сърдечно-съдов инцидент > 1 и < 5%.

В таблици 1-4 са представени стойностите на изследваните липидни показатели – изходно, в края на 1-ви, 2-ри и 4-ти месец след добавяне на Monakolin K към терапията на пациентите:

Таблица 1. Изходните стойности на липидните показатели (в mmol/L)

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
ОХ	30	6,00	8,21	6,81	0,67
LDL-x	30	3,63	5,30	4,54	0,53
HDL-x	30	0,81	2,80	1,35	0,49
ТГ	30	0,74	4,54	1,97	1,07

Таблица 2. Стойности на липидните показатели (в mmol/L) в края на 1-вия месец

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
ОХ	30	5,14	8,12	5,96	0,83
LDL-x	30	3,07	5,12	3,86	0,66
HDL-x	30	1,16	2,70	1,46	0,39
ТГ	30	0,67	2,74	1,68	0,64

Стойности на ОХ < 5,0 mmol/L са постигнали 14 пациенти (46,7%), а препоръчваните таргетни стойности на LDL-x при пациенти с умерен риск < 3,0 mmol/L – 13 пациенти (43,3%).

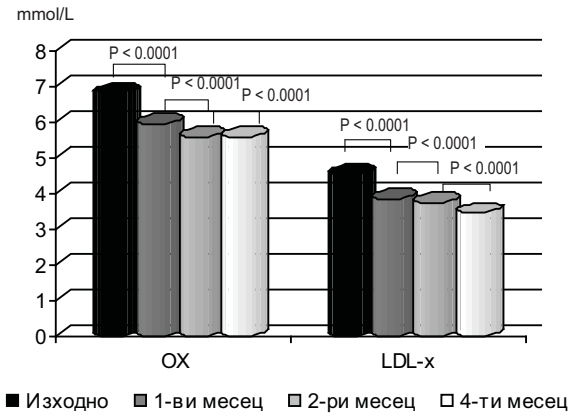
Таблица 3. Стойности на липидните показатели (в mmol/L) в края на 2-рия месец

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
ОХ	30	4,77	8,08	5,59	0,94
LDL-x	30	2,31	5,06	3,47	0,83
HDL-x	30	1,24	2,30	1,51	0,30
ТГ	30	0,57	2,81	1,61	0,67

Таблица 4. Стойности на липидните показатели (в mmol/L) в края на 4-тия месец

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
ОХ	30	4,68	8,05	5,56	0,94
LDL-x	30	2,22	5,12	3,45	0,84
HDL-x	30	1,26	2,38	1,5	0,32
ТГ	30	0,55	2,91	1,60	0,68

Във фиг. 1 е представена динамиката в стойностите на ОХ и LDL-x в хода на проследяването на пациентите на лечение с Monakolin K.



Фиг. 1. Динамиката в стойностите на ОХ и LDL-x

В таблици 5-8 са представени стойностите на изследваните лабораторни чернодробни показатели и обща КФК: изходно, в края на 1-ви, 2-ри и 4-ти месец след добавяне на Monakolin K към терапията на пациентите.

Във фиг. 2 е представена динамиката в стойностите на АСАТ, АЛАТ и обща КФК в хода на проследяването на пациентите на лечение с Monakolin K.

Таблица 5. Изходните стойности на чернодробните показатели и обща КФК (в U/L)

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. от-кло-нение
АСАТ	30	18,00	147,00	37,10	30,62
АЛАТ	30	22,00	71,00	36,10	13,36
ГГТ	30	20,00	143,00	62,47	34,51
АФ	24	48,00	104,00	71,13	18,19
КФК	30	64,00	180,00	113,60	40,31

Таблица 6. Стойности на чернодробните показатели и обща КФК (в U/L) в края на 1-вия месец

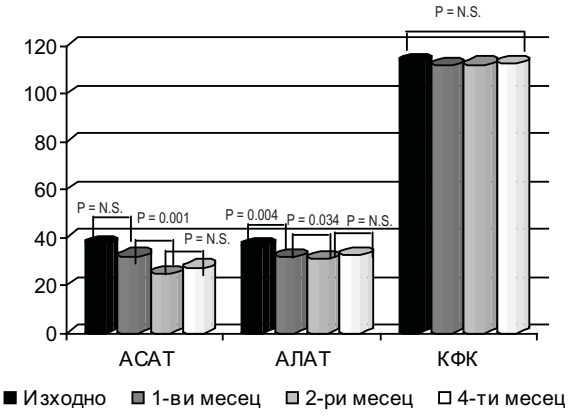
	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
АСАТ	30	20,00	78,00	31,87	13,97
АЛАТ	30	23,00	52,00	31,70	8,39
ГГТ	30	24,00	93,00	49,80	18,77
АФ	24	44,00	88,00	65,12	15,02
КФК	30	67,00	179,00	111,87	36,89

Таблица 7. Стойности на чернодробните показатели и обща КФК (в U/L) в края на 2-рия месец

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
АСАТ	30	1,56	46,00	24,66	10,33
АЛАТ	30	21,00	46,00	31,03	8,63
ГГТ	30	26,00	73,00	43,00	13,36
АФ	24	36,00	67,00	53,33	11,17
КФК	27	73,00	171,00	112,26	37,74

Таблица 8. Стойности на чернодробните показатели и обща КФК (в U/L) в края на 4-тия месец

	N	Мини-мални	Макси-мални	Средно	Ст. откло-нение
АСАТ	30	15,00	42,00	27,30	7,69
АЛАТ	30	23,00	50,00	32,60	8,26
ГГТ	30	22,00	70,00	43,73	12,59
АФ	27	36,00	82,00	58,56	14,32
КФК	27	69,00	180,00	112,85	40,11



Фиг. 2. Динамика в стойностите на чернодробните показатели и общата КФК

Нежелани лекарствени реакции, които биха могли да се асоциират с провежданото лечение с Monakolin K, са регистрирани при 2 пациенти (мъже) – лека до умерено изразена миалгия в проксималните мускулни групи на крайниците.

Обсъждане

Резултатите от нашето наблюдение при пациенти с дислипидемия на терапия с Monakolin K показват, че този медикамент, назначен в обичайна дневна доза, притежава леки до умерено изразени липидопонижаващи свойства. В хода на проследяването се установи средно понижение на LDL-х с 18,6%, а на ОХ - с 24%. Посочените липидни показатели са с най-голямо прогностично значение и основна терапевтична цел на всяка липидопонижаваща стратегия. Нашите резултати са сравними с публикуваните данни от други изследвания с Monakolin K [11-21]. Например Becker и сътр. в рандомизирано проучване с Monakolin K при 62-ма пациенти, за период от 12 седмици при лекуваните с активна субстанция постигат намаляване на LDL-х с 1,11 mmol/L (статистически значима разлика спрямо плацебо) [11]. При лекуваните с Monakolin K е постигнато и сигнификантно понижение на ОХ [11].

В проучване, проведено от Lin и сътр. при 79 пациенти с дилипидемия, след приложение на Monakolin K за период от 12 седмици е постигната редукция на LDL-х с 27,7%, а на ОХ – с 21,5% [12].

Wang и сътр. провеждат проучване, включващо 446 пациенти с дилипидемия, от които при 324 към терапията е добавен Monakolin K в стандартен дозов режим [13]. След 8-седмично лечение при тази група пациенти е отчетено понижение на LDL-х с 30,9%, а на ОХ – с 22,7% [13].

По литературни данни ефективността на Monakolin K в обичайна дневна доза е сравнима с тази на fluvastatin 20-40 mg, lovastatin 10-20 mg, pravastatin 10-40 mg и simvastatin 10 mg [7, 8].

От друга страна, нашите и представените от други автори резултати са изключително важни в контекста на основната цел на всяка липидопонижаваща терапия – намаляване на сърдечно-съдовия риск [6-11]. Framingham Heart Study и други големи международни клинични изпитвания доказват правопропорционална зависимост между стойностите на LDL-х и сърдечно-съдовия риск [7, 9]. Редукцията на LDL-х и ОХ е свързана с пропорционално намаляване на риска от съдови усложнения [6-9]. В нашето проучване стойностите на LDL-х са понижени средно с 1,09 mmol/L. Резултатите от проучването CTT показват намаляване на 5-годишния риск от фатален

сърдечно-съдов инцидент с около 20% за всяко намаляване на LDL-холестерола с 1 mmol/L при равни други условия [9].

В хода на клиничното проследяване се установи сравнително добра поносимост към Monakolin K – нежелани странични ефекти са наблюдавани при 2-ма пациенти (леко до умерено изразени). При единия от тях оплакванията са възникнали на 2-рата седмица след началото на терапията с Monakolin K и са отзвучали на 2-3-ти ден след прекъсване на приема. Поради рецидив на мускулните болки след възобновяване приема на Monakolin K, пациентът трайно е преустановил лечението с този медикамент.

При втория пациент миалгия е възникнала през 3-тия месец от лечението с Monakolin K, била е леко изразена и преходна – отзвучала е след 4-5 дни, без да се налага прекъсване на липидопонижаващото лечение.

Нашите резултати потвърждават профила на безопасност на Monakolin K, установен и от други автори [15-21].

Трябва да подчертаем, че комплаянсът на нашите пациенти към назначената терапия с Monakolin K е изключително висок. Двадесет и девет (96,7%) от всички пациенти, включени в изследването, са продължили лечението с този медикамент до края на периода на проследяване с желание да останат и в бъдеще на същата липидопонижаваща терапия.

В заключение, статините остават медикаменти на първи избор за първична профилактика на пациенти с дислипидемия с умерен и висок риск. Monakolin K може да бъде приемлива алтернатива на статините, особено при изява на НЛР от тях, за първична профилактика при пациенти с умерен сърдечно-съдов риск и изходни стойности на LDL-х <4,5 mmol/L. Необходими са обаче допълнителни изследвания за установяване на ефективността и поносимостта на Monakolin K в дългосрочен план.

Библиография

1. Найденов, С. Дислипидемия и сърдечно-съдов риск: съвременен диагностичен и терапевтичен подход. – Медикарт, 2013, 2, 51-55.

2. Найденов, Ст., Св. Цонев, Т. Донова и М. Миланова. Сърдечно-съдови рискови фактори при жени. – Сърдечно-съдови заболявания, 2011, 3, 12-19.

3. Найденов, С. и Т. Донова. Рисков профил и съдови усложнения при пациенти с метаболитен синдром. – Българска кардиология, 2009, 3, 30-35.

4. Naydenov, St., N. Runev, E. Manov, R. Shabani, T. Donova. Efficacy and safety profile of Roswera® (Rosuvastatin) in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases. – Bulgarian Journal of cardiology, **2**, 2014, № 4, 134-145.

5. Naydenov, St., Naydenov, N. Runev, E. Manov, R. Shabani et T. Donova. Lipid-Lowering Potency and Tolerability of Generic Rosuvastatin in Bulgarian Patients with High and Very High Risk. – J. Cardiovasc. Dis. Diagn., **2**, 2014, № 4.

6. Perk, J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). – Eur. Heart J., **33**, 2012, 1635-1701.

7. Reiner, Z., A. Catapano, G. de Backer et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. – Eur. Heart J., **32**, 2011, 1769-1818.

8. Downs, J. et P. O'Malley. Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. – Ann. Intern. Med., Ф, 2015, № 4, 291-297.

9. Haïat, R. Et G. Leroy. Prescription guidelines in cardiology. Frison-Roche 2011, 3rd edition: 147-157.

10. Patel, S. et al. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. – Ann. Intern. Med., **163**, 2015, 245-253.

11. Becker, D. et al. Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients. A Randomized Trial. – Ann. Intern. Med., **150**, 2009, 830-839.

12. Lin, Ch., Ts. Li et M. Lai. Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in subjects with hyperlipidemia. – Eur. J. Endocrinol., **153**, 2005, 679-686.

13. Wang, J. et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a Monacus Purpureus (red yeast) rice preparation from traditional chinese medicine. – Curr. Therap. Res., B, 1997, 964-978.

14. Huang, C. F. et al. Efficacy of Monascus purpureus Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients. – Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., **14**, 2007, 438-440.

15. Gould, A. et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. – Circulation, **97**, 1998, 946-952.

16. Heber, D. et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. – Am. J. Clin. Nutr., **69**, 1999, 231-236.

17. Lu, Z. et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. – Am. J. Cardiol., **101**, 2008, 1689-1693.

18. Patel, S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. – World J. Microbiol. Biotechnol., **32**, 2016, № 5, 87.

19. Venhuis, B. et al. Pharmacologically effective red yeast rice preparations marketed as dietary supplements illustrated by a case report. – Drug Test Anal., **8**, 2016, № 3-4, 315-318.

20. McCarty, M., J. O'Keefe et J. DiNicolantonio. Red Yeast Rice Plus Berberine: Practical Strategy for Promoting Vascular and Metabolic Health. – Altern. Ther. Health Med., **21**, 2015, Suppl. 2, 40-45.

21. Frishman, W. Can Clinicians Improve on the Effectiveness of Statins with Additional Lipid-lowering Therapies? – Am. J. Med., **128**, 2015, № 11, 1160-1161.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Стефан Найденов, дм
КПВБ „Проф. Ст. Киркович"
ул. „Св. Г, Софийски" № 1
1431 София
✆ 0888 52 84 17
е-майл: snaydenov@gmail.com