

Mají doplňky stravy (nutriceuticals) svoje místo v ovlivnění dyslipidemií? Přípravek Armolipid Plus

What is the role of nutraceuticals in dyslipidemia management? Armolipid Plus

Hana Rosolová^{1,2}

¹Centrum preventivní kardiologie LF v Plzni UK

²II. interní klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

✉ prof. MUDr. Rosolová Hana, DrSc. | rosolova@fnplzen.cz | www.lfp.cuni.cz

Klíčové slová/Klíčová slova

doplňk stravy
dyslipidemie
hypolipidemika

Key words

nutraceuticals
dyslipidemia
lipid modifying drugs

*Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received*
20. 4. 2017
*Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzii/Accepted*
24. 5. 2017

Abstrakt

Snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) je základem léčby a prevence kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy. Kromě zdravého životního stylu je možné doporučit i doplňky stravy k ovlivnění aterogenních lipidů, např. Armolipid Plus. V článku jsou uvedeny výsledky některých klinických studií s tímto preparátem, který redukuje LDL-C o 15–32 % a snižuje glykemii. U pacientů s familiární kombinovanou hyperlipoproteinémií vedlo jeho užívání k poklesu malých denzních LDL-částic a vzestupu velkých normodenzních méně aterogenních LDL-částic. Přípravek dokázal zlepšit endotelovou dysfunkci a snížit rychlost pulzové vlny. Armolipid plus je možno podávat v kombinaci s hypolipidemiky nebo i samostatně při dodržování zdravého životního stylu.

Abstract

Low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) reduction is the basic approach in the treatment and prevention of cardiovascular disease on the atherosclerosis background. Except of healthy life style, nutraceuticals are possible to recommend for atherogenic lipid profile influencing, e.g. Armolipid Plus. Results of Armolipid Plus clinical studies are presented; this nutraceutical reduces LDL-C by 15–30 % and glucose level. Armolipid Plus changed the size and density of LDL particles from small dense to big normodense less atherogenic particles in patients with familial combined hyperlipoproteinemia. This nutraceutical improved endothelial dysfunction and reduced pulse wave velocity. Armolipid Plus is possible to indicate in combination with lipid modifying drugs or itself within healthy life style.

Úvod

Snížení LDL (low density lipoprotein) cholesterolu (C) je jeden ze základních postupů, jak snížit celkové kardiovaskulární riziko pacientům v primární nebo sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy. Lékem číslo jedna jsou statiny, které blokují syntézu cholesterolu v buňkách, a tím snižují nejen plazmatickou koncentraci celkového a LDL-C, ale i výskyt fatálních a nefatálních KV-příhod i celkovou mortalitu [1]. Problém nastává, pokud pacient netoleruje potřebnou dávku statinu k dosažení cílových hodnot LDL-C. V této situaci se může indikovat kombináční léčba statinem v kombinaci s ezetimibem, která dále sníží koncentraci

LDL-C i KV-riziko, jak prokázala studie IMPROVE IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [2]. Při částečné intoleranci statinů můžeme indikovat statiny pouze několikrát, nebo dokonce 1krát týdně v kombinaci s ezetimibem. Při úplné intoleranci statinů jsou k dispozici kromě ezetimibu fibráty, resp. fenofibrát, který je však účinnější na snížení triglyceridů (TG) a zvýšení HDL-C a méně je účinný ve snížení LDL-C. U kombinace ezetimibu s fibrátem neexistují zatím důkazy o kardioprotektivě. Léčba inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9) je velmi účinná ve snížení LDL-C a ovlivňuje i další aterogenní lipidové složky a dle studie FOURIER (Further cardiovascular Outcomes

Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) snižuje i výskyt KVO, ale zatím není k dispozici jejich úhrada zdravotními pojišťovnami [3]. V této situaci se pacienti často ptají, jakými jinými prostředky lze snížit aterogenní cholesterol.

Nutraceuticals (doplňky stravy) doporučují i tvůrci odborných doporučení pro léčbu dyslipidemií

Podle posledních Evropských doporučení pro léčbu dyslipidemií z r. 2016 je v rámci změn životního stylu možno zařadit do diety tzv. „nutraceuticals“, což je strava nebo její část, která má léčebný účinek na dyslipidemie, a tím preventivní účinek na KVO [4]. Tato definice odpovídá definici doplňku stravy (dříve potravinovému doplňku).

Definice doplňku stravy ze zákona říká, že je to potravina, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravine samostatně nebo v kombinaci, určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích. Před uvedením doplňku stravy na trh musí výrobce podat oznámení na Ministerstvo zdravotnictví. V notifikačním formuláři se uvede text označení (etikety) a seznam zdravotních tvrzení používaných na obalu a v reklamě. Pouze v případě, že doplněk stravy obsahuje formy vitaminů a minerálů neuvedené ve vyhlášce č. 225/2008 Sb, výrobce nejprve požádá SZÚ o posouzení zdravotní nezávadnosti výrobku a způsobu jeho užívání (dávkování, vhodnost pro těhotné a kojící ženy, vhodnost pro děti atd). **Účinnost přípravku a zajištění kvality nejsou při schvalování doplňků stravy posuzovány.** Nicméně výrobce nesmí deklarovat nepravdivá tvrzení o účinku přípravku. Deklarované účinky musí být schopen kdykoliv doložit. Doplňky stravy musí splňovat veškeré platné normy kladené na potraviny. Jejich dodržování kontroluje Státní zemědělská a potravinářská inspekce (sr. i SÚKL <[Řada odborníků samozřejmě argumentuje tím, že pokud se dodržuje zdravá a doporučovaná skladba stravy, není třeba doplňovat zdraví prospěšné látky, které navíc nemusí působit tak, jako ve svém přírodním zdroji. Je](http://www.sukl.cz/leciva/rozliseni-doplňku-stravy-od-levic-ych-připravku?>>).</p>
</div>
<div data-bbox=)

to známo např. u substituce antioxidantních vitaminů. Pokud se tyto vitaminy podávaly v tabletách, neměly kardioprotektivní účinek, a dokonce se při jejich užívání projevil trend ke zvýšení kancerogenity [5]. Na druhé straně bylo opakovaně prokázáno, že zdraví prospěšné látky (stopové prvky, vitaminy, antioxidanty aj) jsou v současných rostlinných produktech ve stále menších koncentracích, a naopak výskyt toxických látek (insekticidy, dusičnany, ftaláty, bisfenoly aj) ve vyšších koncentracích, a to v důsledku nejrůznějších zemědělských a potravinářských technologií. Tato situace by tedy mohla opravňovat substituci nedostatkových zdraví prospěšných látek.

V poslední době se doplňky stravy mění. I když jde většinou o látky z rostlinných produktů, více se podobají léčivým přípravkům jak svojí formou, tak i skladbou látek. Další změnou je, že vznikají klinické studie, ve kterých se testuje účinnost i snášenlivost a bezpečnost těchto látek. Největším úspěchem u doplňků stravy je provedení delší prospektivní studie kontrolované placebem. Takové studie byly prováděny i u doplňku stravy Armolipid Plus.

Přípravek Armolipid Plus

Nedávno se na trhu objevil nový doplněk stravy Armolipid Plus, který má zajímavé složení; obsahuje látky obsažené v různých rostlinách, které ovlivňují lipidy, hladinu homocysteinu a látky, které působí antioxidantně. Tento doplněk obsahuje červenou rýži, berberin, polikosanol, kyselinu listovou, koenzym Q10 a astaxanthin (tab.). Červená rýže vzniká fermentací neloupané rýže s kvasinkami *Monascus purpureus*. Díky této fermentaci se do rýže inokuluje zmíněná kvasinka, která produkuje monakoliny, látky, které působí podobně jako statiny. **Monakolin K** obsažený v červené rýži svojí chemickou strukturou vlastně odpovídá známému lovastatinu. I když se jedná o přírodní látku, mechanismus účinku je stejný jako u statinu, a může tedy vyvolat u citlivých pacientů poškození svalů, a proto byl do tablety přidán také **koenzym Q-10**, který by měl teoreticky bránit svalovému poškození (důkazy o těchto účincích jsou však nejednotné). **Polikosanol** je obsažen v cukrové třtině a také brání syntéze cholesterolu. **Berberin** je látka získaná z rostliny *Berberis aristata* a tlumí expresi enzymu *PCSK9*, zlepšuje inzulínovou senzitivitu a snižuje tvorbu VLDL (very low density lipoprotein) částic. **Kyselina listová** se získává z listové zeleniny a je známo, že snižuje hladinu homocysteinu. **Astaxanthin** se získává z ryb a mořských korýšů a brání oxidaci LDL-C. Logicky sestavené látky, které by měly ovlivnit především lipidový aterogenní profil.

Důkazy o bezpečnosti a účinnosti přípravku Armolipid Plus

Byly provedeny primárně preventivní i sekundárně preventivní studie u pacientů s mírným, středním i vysokým KV-rizikem. Byla prokázána dobrá účinnost složeného doplňku stravy Armolipid plus. Armolipid plus snížil hladinu

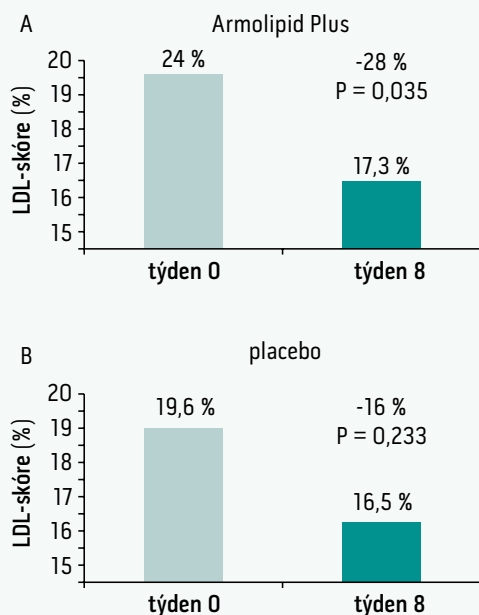
Tab. Struktura 1 tablety přípravku Armolipid Plus

látka	množství
berberin	500 mg
extrakt z červené rýže	200 mg (dávka odpovídající 3 mg monacolinu K)
polikosanol	10 mg
kyselina listová	0,2 mg
koenzym Q-10	2 mg
astaxanthin	0,5 mg

LDL-C u pacientů s hladinou LDL-C v rozmezí 150–175 mg/dl (3,9–4,5 mmol/l) o 15–23 % [6–10] a o 32 % u pacientů s výchozím LDL-C nad 200 mg/dl (nad 5,2 mmol/l) [11]. Metaanalýza 14 randomizovaných kontrolních studií ukázala také významnou účinnost Armolipidu Plus na snížení celkového, LDL-C, triglyceridů (TG) a na zvýšení HDL-C ($p < 0,001$), přičemž tento účinek nebyl závislý na výchozích hladinách daných lipidů ani na délce léčby. Významné snížení glykemie ($p < 0,001$) však bylo závislé na výchozí hodnotě i délce suplementace [12].

Velmi zajímavé výsledky ukázala malá klinická studie u pacientů s familiární kombinovanou hyperlipoproteinemií (FKH), kteří nechtěli užívat statiny. Tato vrozená dyslipidemie se vyskytuje u 1 % běžné populace a podílí se na vzniku 10 % aterosklerotických vaskulárních příhod [13]. Je charakterizována vyšší koncentrací LDL-C a/nebo zvýšenou koncentrací TG. Vyšší TG jsou asociovány s výskytem malých denzních LDL-částic, které jsou více aterogenní než velké méně denzní LDL-částice. Tento typ poruchy lipoproteinů se často vyskytuje u pacientů s inzulínovou rezistencí (u metabolického syndromu, v prediabetu nebo u diabetiků 2. typu). Změnu LDL-částic ve prospěch větších méně aterogenních částic dokážou z hypolipidemik zajistit spíše fibráty než statiny.

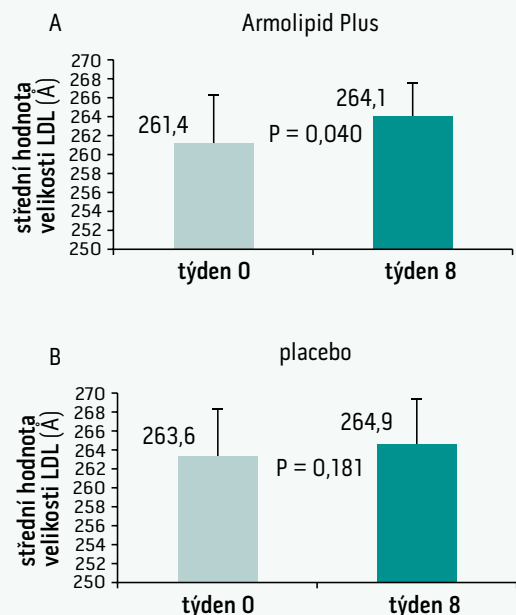
Graf 1. Změna skóre LDL-částic. U pacientů užívajících Armolipid plus došlo k významnému poklesu skóre LDL-částic. Částice LDL lze rozdělit pomocí pohyblivosti částic v elektroforéze do 7 subfrakcí podle klesající velikosti a stoupající denzity; poměr ploch pod křivkou (AUC) mobility menších částic (tj. subfrakce 3–7) k ploše pod křivkou mobility všech částic (1–7) vyjadřuje skóre v %. Upraveno dle [14]



Pacienti s FKH ($n = 30$) byli randomizováni k potravinovému doplňku Armolipid Plus nebo k placebu. Potravinový doplněk snížil po 8 týdnech užívání počet malých denzních LDL ve prospěch velkých LDL-částic, tj. snížil skóre LDL-částic v % (graf 1) a významně zvětšil LDL-částice měřené v angstromech (graf 2). Během 8 týdnů užívání Armolipidu plus nedošlo sice k významným změnám koncentrací plazmatických lipidů, což autoři vysvětlují malým počtem zařazených pacientů a velkou spontánní variabilitou lipidů u této familiární dyslipidemie. Užívání Armolipidu Plus vedlo však k poklesu body mass indexu (BMI) z $26 \pm 2,8$ na $25,4 \pm 2,9$ kg/m² ($p = 0,01$) a ke hraničně významnému poklesu obvodu pasu ($p = 0,051$). V placebové větvi se nezměnil BMI ani obvod pasu. Významnější rozdíly byly mezi oběma větvemi – Armolipid Plus významně snížil BMI ($p = 0,0004$), obvod pasu ($p = 0,026$) a diastolický krevní tlak ($p = 0,024$) ve srovnání s placebovou větví [14]. Tato studie je první, která prokázala, že přípravek Armolipid Plus dokáže ovlivnit kvalitu LDL-částic u pacientů s FKH.

S tímto kombinovaným doplňkem stravy byly také provedeny studie, které ukázaly účinek Armolipidu Plus na některé surogáty kardiovaskulárního rizika, např. na zlepšení dysfunkce endotelu [15] nebo zpomalení rychlosti pulzové vlny [16]. I když přípravek Armolipid Plus představuje doplněk stravy, měla by být zorganizována prospektivní dlouhodobá studie, aby byla známá především dlouhodobá bezpečnost, ale také předpokládaná účinnost na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod.

Graf 2. Změna velikosti částic LDL. U pacientů užívajících Armolipid Plus došlo k významnému zvětšení částic LDL. Ångstrom; 1 Å = $1,0 \times 10^{-10}$ m. Upraveno podle [14]



Závěr

Přípravek Armolipid Plus představuje alternativní pomocnou cestou, jak ovlivnit lipidový, eventuálně glukózový metabolismus spolu s racionální stravou a zdravým životním stylem. Indikace je vhodná u pacientů netolerujících nebo odmítajících léčbu hypolipidemiky, u pacientů s hraničními hodnotami aterogenních lipidů nebo s nízkým nebo mírným celkovým KV-rizikem, u starých nemocných a nemocných se sarkopenií. Tento potravinový doplněk je možno podávat samostatně nebo jej kombinovat s nestatinovými hypolipidemiky.

K výhodám tohoto doplňku stravy patří přírodní zdroj jednotlivých látek a účinky na různé lipidové cesty. Nemalou roli hraje i psychika nemocných, kteří v současné době preferují přírodní látky před chemickými. Tento doplněk stravy prošel klinickými studiemi, které potvrzují jeho účinek na lipidové spektrum i jeho dobrou snášenlivost. Nevýhodou pro pacienta je skutečnost, že si musí Armolipid Plus uhradit sám, protože doplňky stravy nemohou být hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Další nevýhodou je, že doplněk stravy není testován jako léčivo, což může vést k přehlédnutí neočekávaných a nežádoucích účinků i k nejistotě, zda příslušná šarže doplňku stravy obsahuje předpokládanou koncentraci nebo množství látek, které mají deklarované léčebné účinky.

Literatura

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
5. Collins R, Armitage J, Parish S et al. [Heart Protection Study Collaborative Group]. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering

with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.

6. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(9): 656–661.
7. Pirro M, Del Giorno R, Lupattelli G et al. Nutraceutical combination (red yeast rice, berberine and policosanols) improves aortic stiffness in low-moderate risk hypercholesterolemic patients. *PharmaNutrition* 2013;1(2):73–77. Dostupné z WWW: <https://www.researchgate.net/publication/271001602_Nutraceutical_combination_red_yeast_rice_berberine_and_policosanols_improves_aortic_stiffness_in_low-moderate_risk_hypercholesterolemic_patients>.
8. Ruscica M, Gomasaschi M, Mombelli G et al. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. *J Clin Lipidol* 2014; 8(1): 61–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.11.003>>.
9. Sola R, Valls RM, Puzo J et al. Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One* 2014; 9(8): e101978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0101978>>.
10. Gonnelli S, Caffarelli C, Stolakis K et al. Efficacy and Tolerability of a Nutraceutical Combination (Red Yeast Rice, Policosanols, and Berberine) in Patients with Low-Moderate Risk Hypercholesterolemia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014; 77: 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.07.003>>.
11. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012;11:123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-11-123>>.
12. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V et al. The effects of nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 110: 76–88. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.04.021>>.
13. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the nNational Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003; 108(5): 519–523.
14. Gentile M, Calcaterra I, Strazzullo A et al. Effects of Armolipid Plus on small dense LDL particles in a sample of patients affected by familial combined hyperlipidemia. *Clin Lipidol* 2015; 10(6): 475–480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/clp.15.37>>.
15. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(9): 656–661. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2009.05.017>>.
16. Pirro M, Lupattelli G, Del Giorno R et al. Nutraceutical combination (red yeast rice, berberine and policosanols) improves aortic stiffness in low-moderate risk hypercholesterolemic patients. *PharmaNutrition* 2013; 1(2):73–77.