Armolipid Plus – most mezi změnou životního stylu a farmakoterapií?

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

Armolipid Plus je potravinový doplněk kombinující látky rostlinného původu, které mají pozitivní účinek na parametry lipidového spektra i glycidový metabolismus. S Armolipidem Plus byly provedeny klinické studie prokazující účinnost a bezpečnost. Dle aktuálně platných odborných postupů jsou některé potravinové doplňky doporučeny jako doplněk racionálního životního stylu u pacientů s mírnějšími formami dyslipidemie v nízkém/středním kardiovaskulárním riziku. Armolipid Plus může být vhodný i pro pacienty, kteří nesnášejí nebo nechtějí užívat statiny.

Klíčová slova: Armolipid Plus, doplněk stravy, dyslipidemie.

Armolipid Plus – a bridge between lifestyle changes and pharmacotherapy?

The nutraceutical Armolipid Plus includes substances of plant origin with a positive efect on lipid a glycide metabolism. This nutraceutical was investigated in clinical studies and efficacy and tolerability was estimated. The current guidelines recommend this nutraceutical as an aditive approach to healthy lifestyle in patients with low or moderate cardiovascular risk and with non-severe dyslipidemia. Armolipid plus may be used in statin-intolerant or statin-not-willing patients.

Key words: Armolipid Plus, nutraceuticals, dyslipidemia.

Úvod

Doplněk stravy, v anglickém originále „nutraceutical", je slovo složené ze základů „nutrition" a „pharmaceutical", tedy potravina a lék. V současné době jsou doplňky stravy velmi populární záležitostí ve světě i u nás. Boom užívání doplňků stravy se datuje od let 2008–2010, kdy v důsledku hospodářské recese v USA začaly být doplňky stravy notně užívány, protože mnoho lidí bylo přesvědčeno, že si tak uchovají zdraví a sníží tím náklady na svoji zdravotní péči. Trend užívání doplňků stravy se pak celosvětově rozšířil. V roce 2015 utratili lidé na celém světě za doplňky stravy neuvěřitelných 177 bilionů dolarů a do roku 2024 vzroste tato částka o dalších 7 % (1).

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou celosvětově vedoucí příčinou morbidity a mortality. Snížením hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) jako jednoho s nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy dosáhneme snížení celkového kardiovaskulárního rizika (KV) pacientů v primární i sekundární prevenci KVO. K dispozici máme účinná a bezpečná hypolipidemika – v prvé řadě statiny, které inhibují syntézu cholesterolu v játrech a tím snižují LDL-C a vedou prokazatelně ke snížení počtu fatálních a nefatálních KV příhod a snížení celkové mortality. Při jejich nedostatečné účinnosti na snížení hladiny LDL-C k cílovým hodnotám a/nebo nemožnosti statiny užívat v dostatečné dávce či vůbec, je další volbou ezetimib, ev. inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9) nebo fibráty, které ale spíše ovlivňují hladiny HDL-cholesterolu (HDL-C) a triglyceridů. Existují ale pacienti, kteří výše uvedenou léčbu netolerují, odmítají ji nebo nesplňují kritéria její úhrady. I pro ně existují další možnosti snižování hladin LDL-C kromě dodržování režimových opatření.

Článek si neklade za cíl uvést detailní výpis všech studií s přípravkem Armolipid Plus, ale spíše obecný souhrn vlastností, účinků a výběr vhodných pacientů pro jeho užívání.

Rozdíl mezi doplňky stravy a léčivými přípravky

Na internetových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je jasně vysvětlen níže citovaný rozdíl mezi doplňkem stravy a léčivým přípravkem (2). Na českém trhu se v současné době vyskytuje stále rostoucí množství doplňků stravy, které se svým složením, vzhledem a charakterem informací uváděných na obalu nebo v informaci doprovázející výrobek často podobají léčivým přípravkům. Mnohé doplňky stravy totiž mají podobné složení jako léčivé přípravky (multivitaminy, chondroprotektiva, bylinné čaje aj.) a také často deklarují zlepšení zdravotního

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D., PETRLOVAB@fnplzen.cz
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(3): 161–164
Článek přijat redakcí: 20. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2019

Tab. 1. *Složení Armolipid Plus*

Látka	Gramáž v mg
Suchý extrakt Berberis aristata	588
Fermentovaná červená rýže	200 (odpovídá 3 mg monakolinu K)
Polikosanol	10
Kyselina listová	0,2
Koenzym Q 10	2
Astaxantin	0,5

stavu, popř. předcházení různým onemocněním. Běžný spotřebitel tak není schopen rozeznat druh nabízeného výrobku a posoudit spolehlivost informací uváděných výrobcem. Doplňky stravy jsou potraviny, které se od potravin pro běžnou spotřebu odlišují vysokým obsahem vitaminů, minerálních látek nebo jiných látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, a které byly vyrobeny za účelem doplnění běžné stravy spotřebitele na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav. Nejsou tedy primárně určeny k léčbě či prevenci (předcházení) onemocnění. Doplňky stravy v ČR posuzuje a schvaluje Ministerstvo zdravotnictví ČR (MZd ČR). Před uvedením těchto výrobků na trh MZd ČR posuzuje pouze jejich zdravotní nezávadnost. To znamená, že jejich dlouhodobé užívání by nemělo vést k poškození zdraví. Účinky deklarované výrobcem nejsou nikým ověřovány, protože u doplňků stravy není povinné posuzovat jejich účinnost. Pokud uváděné účinky výrobku nejsou v rozporu s právními předpisy pro označování potravin a doplňků stravy, je umožněno jejich uvádění na obalech a v dalších materiálech doprovázejících výrobek bez ohledu na jejich pravdivost. Informace, že výrobek byl schválen MZd ČR, znamená, že u výrobku byla posouzena zdravotní nezávadnost, nikoli že MZd ČR posuzovalo nebo schválilo jeho účinnost či výrobek dokonce doporučuje užívat. Doplňky stravy se mohou odkazovat na různé výsledky klinického hodnocení účinnosti, které ale nemá v mnohých případech charakter seriózního vědeckého zkoumání (2).

Řada odborníků samozřejmě argumentuje tím, že pokud se dodržuje zdravá a doporučovaná skladba stravy, není třeba doplňovat zdraví prospěšné látky, které navíc nemusejí působit tak, jako ve svém přírodním zdroji. Je to známo např. u substituce antioxidačních vitaminů. Pokud se tyto vitaminy podávaly v tabletách (konkrétně vitamin E v Heart Protection Study), neměly kardioprotektivní účinek, a dokonce se při jejich užívání projevil trend ke zvýšení kancerogenity (3). Na druhé straně bylo opakovaně prokázáno, že zdraví prospěšné látky (stopové prvky, vitaminy, antioxidancia aj.) jsou v současných potravinách ve stále menších koncentracích, a naopak výskyt toxických látek (insekticidy, dusičnany, ftaláty, bisfenoly aj.) v potravinách roste, a to v důsledku nejrůznějších zemědělských a potravinářských technologií. Tato situace by tedy mohla opravňovat substituci nedostatkových zdraví prospěšných látek.

V poslední době se ale doplňky stravy mění. I když jde většinou o látky původem z rostlin, stále 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 (4). Takové studie byly prováděny i u doplňku stravy Armolipid Plus.

Složení přípravku Armolipid Plus

Velmi zajímavý doplněk stravy Armolipid Plus obsahuje několik látek rostlinného původu, kdy přesné složení shrnuje tabulka 1. Tyto rostlinné látky mají příznivý účinek na hladiny krevních lipidů, homocysteinu i glycidový metabolismus a působí antioxidačně.

Hlavní složkou je červená rýže. Červená kvasná rýže (někdy též uváděno fermantovaná červená rýže) je vyráběna fermentací rýže (Oryza sativa) kmenem kvasinek Monascus purpureus. Fermentovaná červená rýže obsahuje monakolin K, přírodní produkt, který má chemickou strukturu patřící do skupiny statinů, resp. odpovídá chemickou strukturou lovastatinu. Obsažená gramáž červené fermentované rýže odpovídá 3 mg monakolinu K.

Suchý extrakt získaný z kůry Berberis aristata, keře přirozeně se vyskytujícího v Himalájích, je standardizovaný v berberinu. Alkaloid berberin má dlouholetou tradici v lidovém léčitelství kromě Asie i v našich krajích. V našich podmínkách je aktuálně užíván právě jako součást volně dostupných fixních kombinací nutraceutik pro prokázané příznivé účinky na všechny složky lipidogramu (mj. tlumí expresi enzymu PCSK9 a snižuje tvorbu VLDL – very low density lipoprotein – částic). Má pozitivní vliv i na inzulinovou senzitivitu a metabolismus glycidů. Dalším účinkem může být ovlivnění hodnot krevního tlaku, možnost léčby neurodegenerativních chorob, potlačení nádorového bujení a zánětlivých chorob (5).

Polikosanol je směs přírodních mastných alkoholů obsažených ve voskovité matrici cukrové třtiny (Saccharum officinarum), rýžových otrubách (Oryza sativa) a ve včelím vosku (Apis mellifera).

Kyselina listová přispívá k normálnímu metabolismu homocysteinu. Homocystein je látka přirozeně se vyskytující v organismu, která vzniká při metabolismu aminokyseliny methioninu, produkující se v organismu při normální stravě. Vytvořený homocystein je poté opět přeměňován na methionin. Pokud tento proces přeměny neprobíhá, nebo pokud k němu dochází jen částečně, nepřeměněný homocystein se hromadí v organismu a může mít škodlivý vliv na některé orgány, zejména na KV systém. Informace o suplementaci kyseliny listové v prevenci KVO jsou vnímány s jistou rezervou, nicméně ve velké metaanalýze z r. 2016 (zařazeno více než 80 000 osob) byl prokázán statisticky významný účinek suplementace folátem v prevenci iktu ($p < 0{,}002$); vyjádřen byl nejvíce u osob v primární prevenci KVO s nízkou plazmatickou hladinou folátu (6). Armolipid Plus obsahuje fyziologickou denní dávku kyseliny listové.

Koenzym Q10 je fyziologickou součástí našeho těla a účastní se oxidačně redukčních reakcí při syntéze ATP (adenosintrifosfátu). Předpokládá se jeho ochranná funkce před svalovým poškozením, které by teoreticky mohl vyvolat monakolin K, stejně jako ostatní statiny, nicméně důkazy o těchto účincích koenzymu Q jsou nejednotné.

Astaxantin je látka syntetizovaná pomocí mikrořasy Haematococcus pluvialis a hraje důležitou roli v oxidačně redukčních reakcích. Složky Armolipidu Plus jsou tedy logicky sestaveny tak, aby ovlivnily především lipidový aterogenní profil.

Důkazy pro účinnost a bezpečnost přípravku Armolipid Plus

Pokud budeme o Armolipidu Plus uvažovat jako o potravinovém doplňku, patří mezi ty moderně pojaté, protože přináší výsledky vcelku obsáhlého klinického sledování a kvalitně vedených intervenčních studií. Lze shrnout, že s Armolipidem Plus byly provedeny randomizované kontrolované klinické studie u pacientů v primární i sekundární prevenci KVO, kdy ve zkoumaných souborech byli zařazeni pa-

cienti s nízkým, středním i vysokým KV rizikem. Armolipid Plus snížil hladinu LDL-C u pacientů se vstupní hladinou LDL-C v rozmezí 3,9–4,5 mmol/l o 15–23 % a u pacientů s výchozím LDL-C nad 5,2 mmol/l o 32 % (7–11). Zajímavá je metaanalýza 14 randomizovaných klinických studií s přípravkem Armolipid Plus (zařazeno bylo přes 3000 pacientů). Z těchto studií bylo 7 placebem kontrolovaných, 2 porovnávaly Armolipid Plus s ezetimibem a 4 Armolipid Plus spolu s dietními opatřeními oproti dietním opatřením samotným. Ve většině těchto studií byli zařazeni pacienti s lehkou a středně těžkou dyslipidemií a trvaly 6–48 týdnů. Byly zařazeny i specifické populace pacientů, kteří netolerovali statiny, nebo u nich byly statiny kontraindikovány. Celkový cholesterol byl při podávání přípravku Armolipid Plus statisticky významně snížen o 11–21 % a LDL-C o 15–31 %, což odpovídá účinku nízkých dávek statinů. Zároveň došlo ke statisticky významnému zvýšení HDL-C a snížení hladiny triglyceridů. U pacientů, kteří netolerovali statiny a užívali vstupně samotný ezetimib, vedlo přidání přípravku Armolipid Plus k dalšímu 10% snížení hladiny celkového a LDL-C. Bezpečností profil a snášenlivost přípravku Armolipid Plus byly výborné, zřejmě též vzhledem ke kombinaci nízkých dávek obsažených látek, které byly přesto účinné. Autoři metaanalýzy uzavírají, že Armolipid Plus může být spolu s dietními opatřeními účinnou alternativou u pacientů netolerující statiny nebo u pacientů s kontraindikací statinů s lehkou a středně těžkou dyslipidemií (12).

V této metaanalýze byl zkoumán i vliv podávání přípravku Armolipid Plus na glykemii. Významné snížení glykemie ($p < 0,001$) bylo ale závislé na její vstupní hodnotě i délce trvání sledování. Zajímavé jsou i údaje o vlivu přípravku Armolipid Plus na zlepšení endoteliální funkce nebo snížení arteriální tuhosti (12).

V další metaanalýze, v níž bylo zařazeno 23 randomizovaných, kontrolovaných klinických studií (ale z toho pouze 1 publikovaná v angličtině, ostatní v čínštině, kontrolní skupiny pacientů nebyly homogenní, někteří užívali statiny a jiní ne), se autoři zabývali vlivem užívání červené kvasné rýže na KV klinické příhody na snížení rizika KVO u celkem 6520 dospělých a starších pacientů v sekundární prevenci KV onemocnění (13). V jednotlivých zahrnutých studiích nicméně bylo popsáno snížení rizika ischemické choroby srdeční (o 31 %), mortality ze všech příčin (o 31,9 %), cévní mozkové příhody (o 44,1 %), potřeby koronárního arteriálního bypassu nebo perkutánní koronární intervence (o 48,6 %), a dokonce i snížení výskytu malignit (o 51,4 %) (13).

Co říkají o užívání doplňků stravy odborná doporučení?

V nejnovějších Evropských doporučeních pro léčbu dyslipidemií z roku 2016 je poprvé uvedena přelomová myšlenka užití potravinových doplňků k ovlivnění dyslipidemií a tím pádem ke snížení celkového KV rizika (14). V kapitole „Úpravy životosprávy zaměřené na zlepšení lipidového spektra" je užívání doplňků stravy s obsahem červené fermentované rýže hodnoceno jako středně účinné s úrovní důkazů A. V další kapitole „Doplňky stravy a funkční potraviny v léčbě dyslipidemií" je psáno, že hodnocení účinků funkčních potravin by mělo zahrnovat nejen důkazy o příznivém vlivu na zdraví člověka nebo snížení rizika onemocnění, ale zároveň prokázat dobrou snášenlivost a nepřítomnost zásadních nežádoucích účinků.

Důkazy o účincích na zdraví by měly být u každé potraviny podloženy výsledky intervenčních studií u lidí, které potvrzují deklarované účinky. Tato odborná doporučení uzavírají, že v současné době jsou dostupná data o funkčních potravinách neúplná a jejich hlavním nedostatkem je chybění intervenčních studií, které by pacienty sledovaly dostatečně dlouho, aby mohly zhodnotit účinek na lipidové spektrum a výskyt KVO nebo mortalitu.

Recentně bylo v časopise AtheroReview publikováno odborné doporučení „Nutraceutika s hypolipidemickým účinkem v klinické praxi: shrnutí stanoviska Mezinárodního expertního panelu lipidologů vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu" (15). Tento text se zabývá kromě jiných potravinových doplňků i červenou kvasnou rýží a dalšími složkami přípravku Armolipid Plus. Konstatují, že podávání přípravků s obsahem červené kvasné rýže lze doporučit pro jejich vliv na LDL-C u pacientů se středně zvýšeným cholesterolem zejména v primární prevenci. Maximální denní dávka monakolinu je přitom stanovena z bezpečnostních důvodů na 10 mg denně (Armolipid Plus obsahuje 3 mg). Velká pozornost musí být věnována další složce červené kvasné rýže, kterou je citrinin – metabolit mykotoxinu odvozeného z fermentace kvasinkami Monascus. Chronické užívání citrininu je u různých druhů zvířat emryotoxické, nefrotoxické a je spojeno s výskytem nádorů ledvin. Regulační autority uvádějí 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti denně jako nejvyšší množství citrininu, které může člověk užívat bez nefrotoxického účinku (15).

Vhodný pacient k užívání doplňku stravy Armolipid Plus

Víme tedy, že účinnost Armolipid Plus na snižování LDL-C je podobná jako u nízkých dávek statinů a že maximální očekávaný pokles hladiny LDL-C může být kolem 30 %. Proto nemůžeme očekávat dosažení cílových hladin u pacientů ve vyšším KV riziku. Armolipid Plus je proto primárně určen pro pacienty s mírnou formou dyslipidemie a/nebo nízkým/středním KV rizikem, kde není potřeba dosáhnout nízkých hladin LDL-C a dle platných odborných doporučení zde není většinou primárně indikována farmakoterapie. Armolipid Plus zde slouží spíše jako alternativní doplněk ke zdravému životnímu stylu. Výhodný může být i u seniorů a pacientů se sarkopenií. Nicméně ne všichni pacienti indikovaní k farmakoterapii statinem léčbu snášejí nebo chtějí užívat. Armolipid Plus je často užíván osobami, které odmítají produkty farmaceutického průmyslu a preferují přírodní léčbu. U pacientů, kteří skutečně nesnášejí statiny vyrobené farmaceutickým průmyslem, může být elegantní a účinnou kombinací ezetimib spolu s Armolipidem Plus.

Jak se Armolipid Plus užívá a upozornění

Je doporučeno užívat jednu tabletu denně, kdy lze tabletu půlit. Dávkování nemá být překračováno. Zahájení užívání přípravku Armolipid Plus má být konzultováno s lékařem a hlášeno ostatním odborníkům kvůli riziku možných lékových interakcí. Stejně jako ostatní statiny je kontraindikováno užívat tento doplněk stravy s obsahem přírodního statinu v těhotenství a v době kojení. Není vhodné užívání Armolipidu plus s ostatními hypolipidemiky bez vědomí ošetřujícího lékaře.

Pacienty je třeba upozornit, že doplňky stravy nejsou náhradou pestré a vyvážené stravy a zdravého životního stylu. I při užívání přípravku Armolipid Plus se mohou vyskytnout gastrointestinální problémy a svalová bolest, zejména

u osob, které nesnášejí statiny. Pacient má být poučen, že v případě, že se vyskytne svalová bolest, má kontaktovat svého lékaře. S pacientem je třeba prodiskutovat finanční otázku léčby, protože Armolipid Plus není hrazen z veřejného zdravotního pojištění a započaté užívání by mělo mít dlouhodobý rozměr.

Ještě jednou je třeba připomenout, že Armolipid Plus ani jiný potravinový doplněk nemůže nahradit statiny a toto je třeba pacientům jasně vysvětlit. Armolipid Plus není alternativou statinů z hlediska ovlivnění prognózy pacientů, protože nebylo dosud prokázáno, že jeho užívání snižuje výskyt KVO a mortalitu.

Závěr

Armolipid Plus je potravinový doplněk rostlinného původu, který má prokázané příznivé účinky na celé lipidové spektrum při malém výskytu nežádoucích účinků. Může být doplňkem stravy k racionální dietě u pacientů s nízkým/středním KV rizikem a lehkou formu dyslipidemie nebo jej mohou užívat osoby netolerující statiny, event. v kombinaci s dalšími hypolipidemiky. Není ale náhradou statinů, jelikož nebyl prokázán vliv na morbiditu a mortalitu.

LITERATURA

1. https://www.transparencymarketresearch.com/global-nutraceuticals-product-market.html.
2. http://www.sukl.cz/leciva/rozliseni-doplnku-stravy-od-lecivych-pripravku.
3. 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.
4. Rosolová H. Mají doplňky stravy (nutriceuticals) svoje místo v ovlivnění dyslipidemií? Přípravek Armolipid Plus. AtheroRev 2017; 2(2): 143–146.
5. Nussbaumerová B. Berberin. Acta medicinae 2018; 2–3: 56–60.
6. Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Heart Association. 2016; 5: e003768.
7. 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.
8. 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.
9. Ruscica M, Gomaraschi 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.
10. 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.
11. 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.
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.
13. Shang Q, Liu Z, Chen K, et al. A Systematic Review of Xuezhikang, an Extract from Red Yeast Rice, for Coronary Heart Disease Complicated by Dyslipidemia. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332166/" Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 636547.
14. Janský P, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 59 (2017) e389–e415. Dostupné z: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017300371.
15. Vrablík M, Piťha J, Bláha V. Nutraceutika s hypolipidemickým účinkem v klinické praxi: shrnutí stanoviska Mezinárodního expertního panelu lipidologů vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. AtheroRev 2019; 4(1): 7–18.