

E V I D E N C E B A S E D M E D I C I N E

MEDYCYNA

REPRINT Z VOL. 12/Nr 3(44)/2019
REPRINT Z VOL. 13/Nr 1(46)/2020

MNiSW: 5 pkt

ISSN: 1899-8666

FAKTÓW



REPRINT

STANDARYZOWANA KOMPOZYCJA POLIFENOLI Z BERGAMOTY

– analiza przypadków klinicznych

REDAKTOR NACZELNY:

Prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

SEKRETARZ REDAKCJI:

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Braksator

II SEKRETARZ REDAKCJI:

Dr n. med. Dominika Klimczak

PRZEWODNICZĄCY RADY NAUKOWEJ:

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

RADA NAUKOWA:

Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Braksator
Prof. dr hab. n. med. Danuta Czamecka
Prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Filipiak
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior
Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki
Prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht
Prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Prof. dr hab. n. med. Piotr Ponikowski
Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Sadowski
Prof. dr hab. n. med. Janina Stepińska
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Tomasz Stompór
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski

REDAKTORZY DZIAŁÓW:

ABC EBM – prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
EBM w kardiologii interwencyjnej – dr n. med. Marek Chmielewski, dr n. med. Maciej Janiszewski
EKG – dr n. med. Jacek Sawicki

REDAKTOR STATYSTYCZNY:

dr n. med. Walerian Piotrowski

WYDAWCA:

Medical Education Sp. z o.o.



ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa
tel.: (22) 862-36-63

PREZES ZARZĄDU:

Jagoda Kowalczyk

DYREKTOR ZARZĄDZAJĄCY:

Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

REKLAMA:

Gawel Gaska
gawel.gaska@mededu.pl, kom.: 508 272 655

PRODUCT MANAGER:

Agnieszka Szlanta
agnieszka.szlanta@mededu.pl, kom.: 502 134 858

DZIAŁ GRAFICZNY:

Katarzyna Gadamska-Rewucka

REDAKCJA JĘZYKOWA:

Dominika Zaborowska

KOREKTA:

Weronika Trzeciak

Wersją pierwotną jest wersja drukowana.
Copyright © Medical Education
Wszelkie prawa zastrzeżone.
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty – czy może być opcją terapeutyczną u wybranych pacjentów z zaburzeniami lipidowymi? – analiza przypadków klinicznych

Bergamot polyphenolic fraction (BPF) – can it be an therapeutic option for selected patients with lipid metabolism disorders? – analysis of clinical cases

dr n. med. Maciej Janiszewski¹, dr n. med. Marek Chmielewski², prof. dr hab. n. med. Artur Mamczar³

¹ Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: dr n. med. Maciej Janiszewski

² Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

³ III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Artur Mamczar

STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U podstawy leczenia wszystkich chorych leży prozdrowotna modyfikacja stylu życia, a w wybranych przypadkach leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem leków z grupy statyn. W codziennej praktyce napotyka się stosunkowo często pacjentów, u których działania niefarmakologiczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, a zaawansowanie zaburzeń lipidowych i ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe nie wskazują na bezwzględną konieczność leczenia statyną. Dla takich chorych opcją terapeutyczną może być wzbogacenie diety w żywność funkcjonalną lub zastosowanie wybranych suplementów diety. Przykładem suplementu diety mającym zastosowanie w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym zaburzeń lipidowych jest standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty (BPF). W artykule przeanalizowano wyniki zastosowania BPF u 3 chorych z różnym zaawansowaniem zaburzeń lipidowych.

SŁOWA KLUCZOWE: standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty, hiperlipidemia, suplement diety, ryzyko sercowo-naczyniowe, terapia skojarzona dyslipidemii, nietolerancja statyn

ABSTRACT

Lipid metabolic disorders are one of the most common cardiovascular risk factors. The basis for the treatment of dyslipidemia is lifestyle modification and, in selected patients – pharmacotherapy with the use of statins. In some patients, non-pharmacological treatment is not effective enough and their overall cardiovascular risk is relatively low. In such patients, there is no indication for statin therapy and functional food and dietary supplements could be the therapeutic option. One of the new and relatively well-tested dietary supplements is bergamot polyphenolic fraction (BPF). The article analyzes the results of the use of BPF in 3 patients with various stages of lipid disorders.

KEY WORDS: bergamot polyphenolic fraction (BPF), hiperlipidemia, dietary supplements, cardiovascular risk, combination therapy in dyslipidemia, statin intolerance

WSTĘP

Zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Szacuje się, że już ponad 60% dorosłych Polaków ma nieprawidłowy lipidogram – wśród mężczyzn odsetek ten przekracza nawet 70% [1]. Oczywiście należy zdawać sobie sprawę, że grupa osób z zaburzeniami lipidowymi jest bardzo niejednorodna – zarówno pod względem charakteru zaburzeń lipidowych (hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, mieszane zaburzenia lipidowe), jak i charakterystyki klinicznej (od pacjentów z łagodnymi zaburzeniami lipidowymi i brakiem innych czynników ryzyka do chorych bardzo wysokiego ryzyka

sercowo-naczyniowego, często już z powikłaniami miażdżycy). Tak jak różni są chorzy, tak też zróżnicowane są schematy leczenia dyslipidemii. U podstawy leczenia wszystkich pacjentów leży prozdrowotna modyfikacja stylu życia obejmująca dietę kardioprotekcyjną, odpowiednio dobraną aktywność fizyczną i zwalczanie innych modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenia tytoniu, otyłości itp.). Na drugim biegunie spektrum terapeutycznego znajduje się intensywna farmakoterapia opierająca się w głównej mierze na stosowaniu statyn, wspomaganych w wybranych przypadkach inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetymib), oraz wybieranych w najcięższych przypadkach inhibitorach PCSK-9.

Jednak w codziennej praktyce lekarskiej napotyka się stosunkowo często pacjentów, u których działania niefarmakologiczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, a zaawansowanie zaburzeń lipidowych i ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe nie wskazują na bezwzględną konieczność leczenia statyną. W przypadku takich chorych opcją terapeutyczną może być wzbogacenie diety w żywność funkcjonalną lub zastosowanie wybranych suplementów diety. Postępowanie takie ma dziś umocowanie w badaniach naukowych i jest rekomendowane przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, co znalazło odzwierciedlenie w dokumencie znanym jako III Deklaracja Sopotcka [2].

Osobnym problemem są chorzy z istotnie podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i z udokumentowanymi wskazaniami do leczenia statyną, którzy jednak tej formy terapii nie tolerują lub nie akceptują z innych, pozamedycznych względów. W tej grupie pacjentów często konieczne jest podejmowanie trudnych decyzji terapeutycznych mających na celu w możliwie największym stopniu skuteczne leczenie dyslipidemii przy wykorzystaniu ograniczonych możliwości terapeutycznych.

Jeszcze inną grupę stanowią chorzy, którzy co prawda stosują statyny lub leczenie skojarzone dyslipidemii, ale mimo to nie udaje się osiągnąć zakładanego dla nich celu terapeutycznego w zakresie stężenia cholesterolu LDL. Wydaje się, że w takich sytuacjach wzbogacenie terapii w wybrane suplementy diety może przynieść dodatkowe korzyści.

W artykule przedstawiono krótkie historie trzech chorych – każdy z nich charakteryzował się odmienną sytuacją kliniczną, stosował różne leki i na pewnym etapie jako uzupełnienie innych działań terapeutycznych otrzymał standaryzowaną kompozycję polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*; Berimal Forte).

PRZYPADEK 1.

40-letni mężczyzna z kilkuletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego (poddany skutecznej terapii złożonej walsartan + amlodypina), z istotną nadwagą (BMI 29), prowadzący siedzący tryb życia, niezgłaszający jakichkolwiek istotnych dolegliwości z zakresu układu krążenia zgłosił się do lekarza rodzinnego po stwierdzeniu w badaniach okresowych znacznych nieprawidłowości w lipidogramie z równocześnie nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo i podwyższoną aktywnością transaminaz (tabela 1 – kolumna 2). W wykonanym ambulatoryjnie badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono cechy typowe dla niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*).

W przeszłości chory kilkakrotnie podejmował wysiłki w celu zmiany stylu życia obejmujące wprowadzenie

niskokalorycznej diety i podjęcie systematycznej aktywności fizycznej, jednak wszystkie próby miały charakter krótkookresowy i nie wpłynęły istotnie na stan jego zdrowia.

Podczas wizyty lekarskiej po analizie dostarczonych wyników badań omówiono szczegółowo konieczność długotrwałej zmiany stylu życia i wszystkie możliwe konsekwencje kontynuacji dotychczasowego postępowania. Rozważano rozpoczęcie na tym etapie leczenia statyną, jednak ze względu na stosunkowo niewielkie podwyższenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do rekomendowanych wartości docelowych i całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe oszacowane w skali SCORE na 1–2% podjęto decyzję o odroczeniu zastosowania statyny i w pierwszej kolejności – o włączeniu do terapii BPF (Berimal Forte) w dawce 500 mg/24 h.

Pierwszą kontrolę lipidogramu wykonano po 12 tygodniach leczenia – stwierdzono istotną poprawę w zakresie wszystkich frakcji lipidowych z równoczesnym zmniejszeniem aktywności transaminaz i zmniejszeniem glikemii na czczo (tabela 1 – kolumna 3). Należy zaznaczyć, że równoległe ze stosowanym leczeniem chory wdrożył niskokaloryczną dietę ze znacznym ograniczeniem tłuszczów pochodzenia zwierzęcego i rozpoczął systematyczne ćwiczenia fizyczne pod kontrolą trenera personalnego. Z uwagi na dobry efekt postanowiono kontynuować zalecany schemat leczenia. Obecnie obserwacja chorego przekroczyła 6 miesięcy. Utrzymuje się tendencja do poprawy parametrów metabolicznych (tabela 1 – kolumna 4), pacjent zredukował masę ciała o ponad 12 kg od wartości wyjściowych (obecnie BMI 26), w kontrolnym badaniu USG obserwowano znaczne zmniejszenie cech stłuszczenia wątroby. Równoległe stopniowo poprawia się tolerancja wysiłku fizycznego – obecnie chory bez problemu 3 razy w tygodniu samodzielnie wykonuje 5-kilometrowe marszobiegi.

TABELA 1

Zmiany parametrów lipidowych, glikemii na czczo i aktywności transaminaz podczas stosowania BPF.			
Parametr	Wyjściowo	12 tygodni leczenia	24 tygodnie leczenia
TC (mg/dl)	211	154	150
LDL (mg/dl)	121	85	79
HDL (mg/dl)	36	40	43
Triglicerydy (mg/dl)	225	146	139
AspAT (j.)	57	43	38
AlAT (j.)	61	40	41
Glikemia na czczo (mg/dl)	106	99	98

KOMENTARZ

Przedstawiona historia jest niestety dość typowa dla współczesnych 40-latków. W grupie tej coraz częściej pojawiają się nadwaga i otyłość, którym często towarzyszą

zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca. Choć oceniane całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych w tym wieku jest zwykle niskie lub umiarkowane (nie przekracza 5%), to nie powinno to w żadnym stopniu usprawiedliwiać braku zdecydowanej interwencji behawioralnej, a często również farmakologicznej [3]. Względnie niskie ryzyko wynika bowiem jedynie ze stosunkowo młodego wieku ocenianych osób – można jednak założyć, że wraz z upływającym czasem będzie ono szybko wzrastać, a szansa na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych przed 60. r.ż. w tej grupie jest niepokojąco wysoka.

Nielatwym problemem do rozwiązania w przypadkach takich jak prezentowany chory jest wybór wstępnej formy leczenia zaburzeń lipidowych. O ile w przypadku chorych wysokiego ryzyka stosowanie intensywnej farmakoterapii opierającej się na dużych dawkach silnych statyn nie budzi wątpliwości i posiada najwyższe stopnie rekomendacji kardiologicznych towarzystw naukowych, o tyle danych na temat optymalnego leczenia chorych o niskim ryzyku całkowitym i umiarkowanych zaburzeniach lipidowych jest mniej [3]. Z pewnością opcję terapeutyczną mogą stanowić w takich sytuacjach żywność funkcjonalna oraz suplementy diety. Niestety ta druga opcja jest rozumiana często niewłaściwie, a wśród bardzo dużej liczby suplementów diety dostępnych na rynku tylko nieliczne posiadają naukowo potwierdzone dowody na skuteczność. Do tych przebadanych należą monakolina (w praktyce substancja tożsama z lowastatyną, a więc jedną z naturalnych statyn) oraz standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty – BPF. Obie wymienione substancje znalazły się w rekomendacjach eksperckich dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych i zajmują pośrednie miejsce pomiędzy postępowaniem nefarmakologicznym a statynami i leczeniem skojarzonym [2, 4].

W opisanym przypadku efekt zastosowania BPF był zaskakująco dobry i to zarówno w zakresie zaburzeń lipidowych, jak i poprawy w zakresie aktywności transaminaz. Jednak analiza dotychczasowych badań klinicznych z wykorzystaniem BPF wskazuje, że takich efektów można się było spodziewać. W badaniu Gliozzi i wsp., które dotyczyło pacjentów z zespołem metabolicznym i cechami niealkoholowego stłuszczenia wątroby, zastosowanie polifenoli z bergamoty w dawce 2×650 mg wiązało się ze znaczną poprawą parametrów lipidowych, spadkiem aktywności transaminaz i zmniejszeniem glikemii na czczo. Osiągnięte w cytowanym badaniu efekty były jeszcze lepsze niż u opisywanego chorego – redukcja stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów przekraczała 30%, glikemii na czczo – 15% i po 120 dniach terapii doszło do pełnej normalizacji aktywności transaminaz [5].

Doceniając efekty stosowania polifenoli z bergamoty, nie można zapominać, że równocześnie z leczeniem chory wprowadził istotne zmiany w stylu życia – wdrożył die-

tę, rozpoczął regularną rekreacyjną aktywność fizyczną, w znacznym stopniu zredukował masę ciała. Obserwowany po 6 miesiącach leczenia utrzymujący się trend do stałej poprawy parametrów metabolicznych jest zapewne efektem działań skojarzonych – farmakologicznego i nefarmakologicznego. Wydaje się, że ryzyko katastrofy sercowo-naczyniowej zostało w znacznym stopniu ograniczone – kolejne lata pokażą, czy tak będzie w istocie. Należy mieć nadzieję, że chory nie tylko utrzyma systematyczność w leczeniu, ale także trwale zmieni swój styl życia.

PRZYPADEK 2.

70-letni mężczyzna, który w październiku 2016 r. przebył zawał serca (STEMI) ściany przedniej i był wówczas leczony pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją 2 stentów DES (*drug-eluting stent*) do gałęzi przedniej zstępującej (GPZ), obecnie pozostaje pod opieką w poradni lekarza rodzinnego i odbywa regularne wizyty kontrolne w poradni kardiologicznej.

Od momentu opuszczenia szpitala chory nie odczuwa dolegliwości wieńcowych, dobrze toleruje codzienne wysiłki fizyczne, nie występują u niego cechy niewydolności serca. W ostatnim badaniu echokardiograficznym stwierdzono hipokinezę ściany przedniej, a frakcję wyrzutową lewej komory oszacowano na 55%.

Poza przebyciem zawałem serca u pacjenta rozpoznano: nadwagę, hiperlipidemię, zespół jelita drażliwego oraz łagodny rozrost gruczołu krokowego. W odległej przeszłości pacjent miał również rozpoznawaną chorobę wrzodową – obecnie bez dolegliwości.

Przed wystąpieniem zawału serca pacjent nie miał nigdy wcześniej oznaczonego lipidogramu. Badanie wykonane w trakcie hospitalizacji w 2016 r. było pierwszym w życiu i wykazało istotne zaburzenia lipidowe – głównie w zakresie cholesterolu LDL (142 mg/dl) przy umiarkowanie obniżonym stężeniu cholesterolu HDL (pełny wyjściowy lipidogram przedstawiono w tabeli 2 – kolumna 2). Pacjent w pierwszych dobach STEMI otrzymał atorwastatynę w dawce 80 mg, którą już w momencie wypisu zredukowano do 20 mg/24 h.

Po wypisie ze szpitala chory odbył pełny cykl zajęć w ramach II etapu rehabilitacji pozawałowej, a po jej zakończeniu, 8 tygodni od wypisu ze szpitala, zgłosił się na wizytę do poradni kardiologicznej. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas istotną redukcję stężenia cholesterolu LDL (z wyjściowych 142 mg/dl do 104 mg/dl). Jednak pomimo poprawy w stosunku do parametrów wyjściowych, z uwagi na nieosiągnięcie celu terapeutycznego, który był określony jako stężenie LDL < 70 mg/dl, zwiększono dawkę atorwastatyny do 40 mg/24 h.

Podczas kolejnej wizyty kontrolnej (8 miesięcy od OZW) pacjent w dalszym ciągu był w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości wieńcowych, parametry hemodynamicz-

TABELA 2

Zestawienie kolejnych oznaczeń lipidowych i podejmowanych interwencji terapeutycznych.

	Wypis ze szpitala	Zakończenie rehabilitacji (8 tygodni od OZW)	8 miesięcy od STEMI	11 miesięcy do STEMI	14 miesięcy od STEMI
TC (mg/dl)	205	160	162	174	128
LDL (mg/dl)	142	104	102	109	71
HDL (mg/dl)	37	39	41	40	41
TG (mg/dl)	128	81	127	125	128
Zastosowane leczenie	Atorwastatyna 20 mg	Atorwastatyna 40 mg – samodziel- na redukcja do 20 mg	Rosuwastatyna 20 mg – samo- dzielna redukcja do 10 mg	Rosuwastatyna 10 mg + BPF 1000 mg	Rosuwastatyna 10 mg + BPF 1000 mg

ne pozostawały w normie, wykonany test wysiłkowy EKG był ujemny przy obciążeniu 10,1 METs. Jedynym problemem, który się pojawił, było leczenie hipolipemizujące – w krótkim czasie po poprzedniej wizycie pacjent bez konsultacji z lekarzem zredukował dawkowanie atorwastatyny z 40 mg do 20 mg. Przyczyną takiego postępowania były uporczywe wzdęcia i dolegliwości jelitowe, które w opinii pacjenta wystąpiły po zwiększeniu dawki atorwastatyny. W wykonanym bezpośrednio przed wizytą lipidogramie stężenie cholesterolu LDL nie zmieniło się istotnie i wynosiło 102 mg/dl. Ponieważ w dalszym ciągu nie uzyskano zakładanego pierwotnie celu terapeutycznego, zaproponowano zmianę atorwastatyny na rosuwastatynę w dawce 20 mg. Chory początkowo wyraził zgodę na korektę leczenia, jednak na kolejnej wizycie stwierdził, że dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego ponownie powróciły i ponownie samodzielnie zredukował dawkę rosuwastatyny – tym razem do 10 mg/24 h. W związku z potwierdzoną złą tolerancją większych dawek statyn choremu zaproponowano dołączenie do leczenia ezetymibu, na co nie wyraził zgody w obawie przed ponownym nasileniem dolegliwości jelitowych. W związku z tym zalecono maksymalną intensyfikację leczenia nefarmakologicznego i kontrolę lipidogramu za 3 miesiące.

W czasie kolejnej wizyty pacjent pozostawał bez dolegliwości wieńcowych i żołądkowo-jelitowych, był wydolny krążeniowo, jednak stwierdzono trend w kierunku ponownego wzrostu stężenia cholesterolu LDL (LDL 109 mg/dl). W związku z tym pacjentowi zaproponowano dołączenie do tolerowanej dawki rosuwastatyny (10 mg) BPF w dawce 1000 mg/24 h (Berimal Forte). Jednocześnie zalecono wykonanie kontrolnego lipidogramu za prawie 3 miesiące.

Zastosowane leczenie (statyna + BPF) okazało się skuteczne i było dobrze tolerowane. Po 3 miesiącach tak skonstruowanej terapii skojarzonej wartość cholesterolu LDL została zredukowana do 71 mg/dl, a zatem była bardzo bliska rekomendowanym wartościom u pacjentów po zawale serca.

KOMENTARZ

Charakterystyka opisanego pacjenta diametralnie różni się od pacjenta przedstawionego uprzednio. W drugim

przypadku leczenie zaburzeń lipidowych dotyczy chorego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który niedawno przeżył zawał mięśnia sercowego. Intensywne leczenie hipolipemizujące z wykorzystaniem dużych dawek statyn jest jednym z najważniejszych elementów terapii u takich chorych. Wiadomo, że redukcja stężenia cholesterolu LDL, poza optymalnym leczeniem przeciwpłytkowym i terapią zapobiegającą niekorzystnej przebudowie pozawałowej mięśnia lewej komory, jest najważniejszym elementem mogącym zmniejszyć ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu wieńcowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [6].

Wszystkie wytyczne międzynarodowych towarzystw kardiologicznych od lat podkreślają kluczową rolę statyn w leczeniu hipolipemizującym po zawale mięśnia sercowego. Obecnie zwraca się szczególną uwagę na konieczność stosowania silnych preparatów w maksymalnych tolerowanych dawkach, a docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL w tej grupie chorych są systematycznie obniżane. Niestety codzienna praktyka pokazuje, że nie każdy pacjent akceptuje i toleruje intensywne leczenie statynami. Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów objawami są dolegliwości z zakresu układu mięśniowego (mialgia) i układu pokarmowego. U omawianego chorego dominującymi objawami były nasilone wzdęcia i inne dolegliwości jelitowe – nie można wykluczyć, że wpływ na to mógł mieć wcześniej już rozpoznawany zespół jelita drażliwego. Kolejne próby leczenia większymi dawkami statyn kończyły się niepowodzeniem z powodu nawrotów dolegliwości i samodzielnej redukcji dawki przez pacjenta. Realne stawało się niebezpieczeństwo całkowitego odrzucenia przez chorego tej formy leczenia.

Wyjściem z trudnej sytuacji okazało się zastosowanie terapii złożonej składającej się z maksymalnej tolerowanej przez chorego dawki rosuwastatyny (10 mg), której efekt hipolipemizujący został wzmocniony zastosowaniem BPF.

Tak skonstruowaną terapię oceniano już wcześniej w niewielkich badaniach klinicznych i osiągnęte efekty hipolipemizujące w zakresie wszystkich frakcji lipidowych były obiecujące. W badaniu autorstwa Mollace i wsp. w grupie osób całkowicie nietolerujących statyn zastosowanie BPF w dawce 1500 mg/24 h w połączeniu z dietą kardiopro-

tekcyjną umożliwiło zredukowanie stężenia cholesterolu LDL o 27% i wzrost stężenia cholesterolu HDL o 23% w stosunku do wartości wyjściowych [7]. Z kolei Gliozzi w jednej z podgrup swoich badań testował terapię skojarzoną rosuwastatyną i BPF. Wykazał, że efekt hipolipemizujący w zakresie redukcji cholesterolu LDL i wzrostu cholesterolu HDL podczas stosowania 10 mg rosuwastatyny i 1000 mg BPF jest porównywalny z zastosowaniem 20 mg rosuwastatyny w monoterapii [8].

Oczywiście prezentowane wyniki nie mogą podważać zaleceń dotyczących stosowania statyn jako złotego standardu terapii hipolipemizującej u pacjentów po zawale serca, ale w trudnych przypadkach całkowitej lub częściowej nietolerancji statyn mogą wskazywać na korzystne rozwiązanie.

PRZYPADEK 3.

67-letni pacjent z wieloletnim wywiadem cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy tętnic kończyn dolnych, po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w 2016 r. i po udarze niedokrwiennym mózgu w 2017 r., z następowym częściowym niedowładem lewostronnym, ponadto cechujący się znaczną otyłością (BMI 36) – po udarze obserwowano dodatkowy szybki przyrost masy ciała (8 kg w ciągu 12 miesięcy). W ostatnim czasie leczony był insuliną w skojarzeniu z metforminą, złożoną 4-lekową terapią hipotensyjną oraz kwasem acetylosalicylowym.

Od ponad 10 lat podejmowane były u niego różne próby leczenia ciężkich zaburzeń lipidowych – hipercholesterolemii z towarzyszącą hipertriglicydemią.

Od 2010 r. chory otrzymywał lowastatynę, a następnie simwastatynę, bezpośrednio po zabiegu kardiochirurgicznym lek zmieniono na atorwastatynę w dawce 40 mg, a po epizodzie neurologicznym, w trakcie którego stwierdzono zaawansowane zmiany miażdżycowe w tętnicach dogłowych, dawkę atorwastatyny zwiększono do 80 mg/24 h.

Pomimo leczenia maksymalną dostępną dawką atorwastatyny, w kontrolnych badaniach wykonanych na początku 2018 r. stężenie cholesterolu LDL wynosiło 126 mg/dl, przy jednocześnie niskim stężeniu cholesterolu HDL – 34 mg/dl i podwyższonym stężeniu triglicerydów – 172 mg/dl (tabela 3 – kolumna 1). W związku z tym podjęto próbę

zastosowania terapii skojarzonej z wykorzystaniem selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu (ezetymibu). Pacjent dobrze tolerował leczenie, które przyniosło kilkunastoprocentową dodatkową redukcję LDL (tabela 3 – kolumna 2), jednak nie udało się uzyskać zakładanego celu terapeutycznego (< 70 mg/dl, a optymalnie – „im niżej, tym lepiej”). W związku z wyczerpaniem klasycznych metod leczenia, brakiem możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów PCSK-9, brakiem realnych możliwości intensywnych działań pozafarmakologicznych (chory z istotnie ograniczoną możliwością poruszania się) podjęto decyzję o próbie dołączenia do terapii preparatu zawierającego kompozycję polifenoli z bergamoty. Zalecono choremu przyjmowanie 1 kapsułki BPF (500 mg)/24 h.

Ocena lipidogramu już po 8 tygodniach leczenia wskazywała na dodatkowy efekt hipolipemizujący włączonego preparatu, który dodatkowo został wzmocniony po wydłużeniu leczenia o kolejne 8 tygodni. Ostatecznie udało się uzyskać stężenie cholesterolu LDL na poziomie 66 mg/dl przy jednoczesnym wzroście stężenia HDL do 41 mg/dl. Co ważne, tak skonstruowana terapia była dobrze tolerowana przez pacjenta, nie obserwowano również jakichkolwiek niekorzystnych zmian klinicznych lub biochemicznych mogących świadczyć o działaniach niepożądanych wybranego postępowania.

KOMENTARZ

Na określenie typu pacjenta prezentowanego w trzecim przykładzie coraz częściej używa się wyrażenia „chory ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego”. Jest to pacjent z miażdżycą w licznych obszarach naczyniowych (tętnice wieńcowe, tętnice szyjne, tętnice kończyn dolnych), u którego pomimo intensywnego leczenia statyną nie udało się uzyskać celu terapeutycznego, a proces miażdżycowy stopniowo postępuje i grozi kolejnymi incydentami sercowo- lub mózgowo-naczyniowymi. Dodatkowo, ze względu na ograniczenia ruchowe i trudności w przestrzeganiu diety, możliwości działań nefarmakologicznych są bardzo ograniczone.

W toku wieloletniej terapii zaburzeń lipidowych wykorzystano wszystkie konwencjonalne metody – stopniowo zwiększono dawkę statyny do maksymalnej, a następnie zdecydowano się na leczenie skojarzone z wykorzystaniem ezetymibu. Postępowanie takie, choć zgodne z aktualnymi wytycznymi leczenia zaburzeń lipidowych, nie

TABELA 3

Zmiany parametrów lipidowych podczas kolejnych intensyfikacji leczenia hipolipemizującego.

Parametr	Atorwastatyna 80 mg	Atorwastatyna 80 mg + ezetymib 10 mg	Atorwastatyna 80 mg + ezetymib 10 mg + BPF 500 mg – 8. tydzień terapii	Atorwastatyna 80 mg + ezetymib 10 mg + BPF 500 mg – 16. tydzień terapii
TC (mg/dl)	194	160	143	138
LDL (mg/dl)	126	92	72	66
HDL (mg/dl)	34	34	39	41
Triglicerydy (mg/dl)	172	170	161	154

przyniosło zadowalających efektów, a stężenie cholesterolu LDL, który jest głównym celem terapeutycznym, pozostawało zbyt wysokie w stosunku do wartości optymalnych dla pacjenta o tak wysokim ryzyku [9].

W zaistniałej sytuacji podjęto próbę uzupełnienia leczenia o suplement diety, jakim jest BPF. Uzyskany efekt okazał się bardzo korzystny – udało się uzyskać dodatkową, ponad 20-procentową redukcję cholesterolu LDL przy jednoczesnym wzroście frakcji HDL.

Trudno spekulować, czy taka forma złożonego leczenia (statyna + ezetymib + BPF) może stać się pełnoprawną opcją terapeutyczną u chorych z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi. Wymagałoby to przeprowadzenia badań z grupą kontrolną i optymalnie z oceną nie tylko zmian parametrów lipidowych, ale również analizy bezpieczeństwa i wpływu na progresję miażdżycy. Prezentowany przypadek jest zatem tylko wstępnym sygnałem wskazującym na nowe możliwości leczenia u szczególnie trudnych pacjentów.

PODSUMOWANIE

Standaryzowaną kompozycję polifenoli z bergamoty zalicza się do suplementów diety, jednakże to suplement bardzo szczególny. Jego wyjątkowość, poza ściśle sprecyzowanym składem i proporcjami poszczególnych składników, polega na tym, że w odróżnieniu od ogromnej liczby dostępnych na rynku różnych suplementów, dysponujemy obecnie szeregiem badań wskazujących na korzystne efekty BPF. Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty nie tylko doczekała się kilku randomizowanych

badań klinicznych przeprowadzonych zgodnie z zasadami EBM i publikowanych w recenzowanych czasopiśmie medycznych, ale również znalazła swoje miejsce w rekomendacjach eksperckich, takich jak III Deklaracja Sopotcka czy Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK.

Podsumowując aktualną wiedzę, wydaje się, że można znaleźć zastosowanie dla BPF u co najmniej kilku typów pacjentów. Należą do nich:

- chorzy z grupy niskiego (SCORE < 1%) lub umiarkowanego (SCORE 1–4%) ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stężenie LDL-C jest podwyższone nieznacznie i gdy nie ma innych wskazań do stosowania intensywnego leczenia hipolipemizującego
- chorzy nieakceptujący terapii statyną i kategorycznie odmawiający jej stosowania
- chorzy z potwierdzoną nietolerancją statyn
- chorzy z zespołem metabolicznym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo lub nieprawidłowej tolerancji glukozy
- chorzy z zespołem metabolicznym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby [4].

Adres do korespondencji

dr n. med. Maciej Janiszewski
Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
03-242 Warszawa, ul. Kondratowicza 8
e-mail: maciej.janiszewski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Pająk A., Szafraniec K., Polak M. et al.: WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126(9): 642-652.
2. Szymański F.M., Barylski M., Cybulska B. et al.: Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopotcka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018; 15(4): 199-210.
3. Piepoli M., Hoes A., Agewall S. et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315-2381.
4. Barylski M., Filipiak K.J., Okopień B. et al.: Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty w terapii dyslipidemii oraz jej innego potencjalnego zastosowania w praktyce klinicznej. *Folia Cardiologica* 2018; 13(3): 222-235.
5. Gliozzi M., Carresi C., Musolino V.: The effect of bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Adv. Biol. Chem.* 2014; 4: 129-137.
6. Ibanez B., James S., Agewall S. et al.: Wytuczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(2): 229-313.
7. Mollace V., Sacco I., Janda E. et al.: Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia* 2011; 82(3): 309-316.
8. Gliozzi M., Walker R., Muscoli S. et al.: Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int. J. Cardiol.* 2013; 170(2): 140-145.
9. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al.: ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999-3058.

Efekty 6-miesięcznej terapii z wykorzystaniem standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty u pacjentki z dyslipidemią

The effects of 6-month therapy using a standardized composition of bergamot polyphenols in a patient with mild dyslipidemia

dr n. med. Maciej Janiszewski¹, prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz²

¹ Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

² III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią jeden z najbardziej rozpowszechnionych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie dyslipidemii jest jednym z kluczowych elementów zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.

W grupie chorych z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu rekomendowanym działaniem jest prozdrowotna modyfikacja stylu życia. Jednak znaczna część pacjentów ma trudności z wprowadzeniem zaleceń w życie. W tej grupie pośrednim rozwiązaniem może być stosowanie suplementów diety o udowodnionej skuteczności klinicznej – takich jak monakolina lub BPF.

Prezentowany przypadek ilustruje możliwości leczenia BPF u młodej kobiety z łagodnymi zaburzeniami gospodarki lipidowej.

SŁOWA KLUCZOWE: standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty, hiperlipidemia, suplement diety, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Lipid disorders are one of the most important modifiable cardiovascular risk factors. Treatment of dyslipidemia is one of the key elements of both primary and secondary prevention of CVD. In the group of patients with low cardiovascular risk and a only slightly elevated cholesterol concentration, the recommended action is healthy lifestyle modification. However, in real life, a significant part of patients have difficulty implementing that recommendations. In such group of patients, the solution may be the use of specific dietary supplements with proven clinical effectiveness – such as monacoline or BPF.

This clinical case illustrates the possibilities of BPF treatment in a young woman with mild lipid disorders.

KEY WORDS: bergamot polyphenolic fraction, hiperlipidemia, dietary supplements, cardiovascular risk

WSTĘP

Zaburzenia gospodarki lipidowej są, oprócz palenia tytoniu oraz nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, najsilniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy i chorób naczyniowych rozwijających się na jej podłożu. Choć kliniczne manifestacje miażdżycy pod postacią choroby niedokrwiennej serca i zawału serca, chorób naczyniowych OUN czy chorób tętnic kończyn dolnych są charakterystyczne głównie dla osób w wieku średnim lub starszym, to początki procesu chorobowego mają miejsce wiele lat wcześniej. Dlatego też wczesna identyfikacja czynników ryzyka i ich efektywne zwalczanie u osób młodych mogą skutkować istotnym ograniczeniem ryzyka w starszym wieku. Strategia ta w szczególnym stopniu dotyczy stosunkowo łatwo modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak: palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej czy nieprawidłowy sposób odżywiania oraz

nadwaga/otyłość. Zwalczanie wymienionych czynników opiera się w przeważającej części na działaniach pozafarmakologicznych, mających na celu trwałą prozdrowotną zmianę stylu życia.

Nieco inaczej należy traktować dyslipidemię. Jest to niejednorodna grupa zaburzeń metabolicznych o różnej charakterystyce biochemicznej i różnym stopniu zaawansowania. W grupie pacjentów z nieprawidłowym lipidogramem znajdują się zarówno osoby z dominującymi nieprawidłowościami w zakresie stężenia frakcji cholesterolu LDL, jak i osoby z dominującą hipertriglicerydemią oraz osoby, u których stwierdza się obie te nieprawidłowości jednocześnie. Z punktu widzenia prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego najważniejszym celem terapeutycznym jest redukcja stężenia cholesterolu LDL. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej danych na temat korzyści z intensywnej terapii

dyslipidemii i osiągnięcia bardzo niskich stężeń LDL w surowicy.

Agresywna terapia dyslipidemii jest przeznaczona przede wszystkim dla chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – w tej grupie pacjentów rekomenduje się dążenie do obniżenia stężenia cholesterolu LDL do wartości poniżej 70 mg/dl lub nawet poniżej 55 mg/dl przy jednoczesnym obniżeniu stężenia LDL o minimum 50% w stosunku do wartości wyjściowych. Przyjętą powszechnie strategią farmakoterapii jest stosowanie u tych osób dużych dawek statyn, a w wybranych przypadkach połączenia statyn z ezety-mibem i/lub inhibitorami PCSK9 [1].

Nieco mniej danych dotyczy postępowania w grupie osób z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i z jedynie umiarkowanym podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL. W tej grupie rutynowo rekomenduje się prozdrowotną zmianę stylu życia obejmującą modyfikację nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej i dążenie do normalizacji masy ciała [2]. Niestety, w praktyce te na pozór proste zalecenia rzadko okazują się skuteczne. Przyczyny takiej sytuacji są złożone, jednak z pewnością wskazują, że trwała zmiana stylu życia dla wielu osób okazuje się bardzo trudna do zrealizowania.

W takich sytuacjach pojawia się pytanie – czy wobec nieskuteczności postępowania nefarmakologicznego należy bezzwłocznie włączyć leki hipolipemizujące (w praktyce statynę), czy też istnieje rozwiązanie pośrednie?

Poniżej przedstawiono historię pacjentki z mieszanymi zaburzeniami gospodarki lipidowej, u której, wobec nieskuteczności działań czysto nefarmakologicznych, zdecydowano się na zastosowanie standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*).

OPIS PRZYPADKU

45-letnia kobieta, w pełnym poczuciu zdrowia, nieprzyjmująca przewlekle żadnych leków, w przeszłości paląca papierosy (nie pali od 12 lat), z nadwagą (BMI 29,2), bez obciążającego wywiadu rodzinnego, w marcu 2019 r. wykonała profilaktyczne badania laboratoryjne krwi. Poza badaniami podstawowymi obejmującymi: morfologię, jonogram, stężenie kreatyniny i glikemię na czczo, oznaczono również pełny profil lipidowy. Było to jej pierwsze badanie lipidogramu w życiu. O ile w badaniach podstawowych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy, o tyle profil lipidowy okazał się nieprawidłowy w zakresie wszystkich badanych składowych (tab. 1).

Z wynikami badań pacjentka zgłosiła się do lekarza POZ z prośbą o interpretację i ewentualne zalecenia.

Wywiad chorobowy nie wskazywał na obecność schorzeń przewlekłych, pacjentka nie zgłaszała żadnych do-

TABELA 1

Profil lipidowy pacjentki przed rozpoczęciem leczenia.		
Badany parametr	Wartość (mg/dl)	Norma z uwzględnieniem płci i ryzyka sercowo-naczyniowego (mg/dl)
Cholesterol całkowity	224	120–190
LDL	146	< 115 – niskie ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 – umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 70 – wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe < 55 – bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe
HDL	41	> 50
Triglicerydy	185	< 150

legliwości, zaobserwowała jedynie, że w ostatnich latach nieco łatwiej się męczy – wejście po schodach na trzecie piętro, na którym mieszka, wywołuje zadyszkę. Pacjentka podała, że do 40. r.ż. miała prawidłową masę ciała – w ostatnich 5 latach systematycznie przybierała na wadze, co wiąże z siedzącym trybem pracy (jest sekretarką w dużym koncernie spożywcym).

W badaniu przedmiotowym stan chorej oceniono jako dobry, poza nadmierną masą ciała nie odnotowano istotnych odchyleń – czynność serca była miarowa 82/min, ciśnienie tętnicze 110/80 mmHg, nie występowały kliniczne cechy niewydolności serca.

W 12-odprowadzeniowym badaniu EKG stwierdzono rytm zatokowy miarowy 80/min, pośrednią oś serca, nie zarejestrowano zaburzeń rytmu i przewodzenia, nie występowały zmiany spełniające kryteria niedokrwienia.

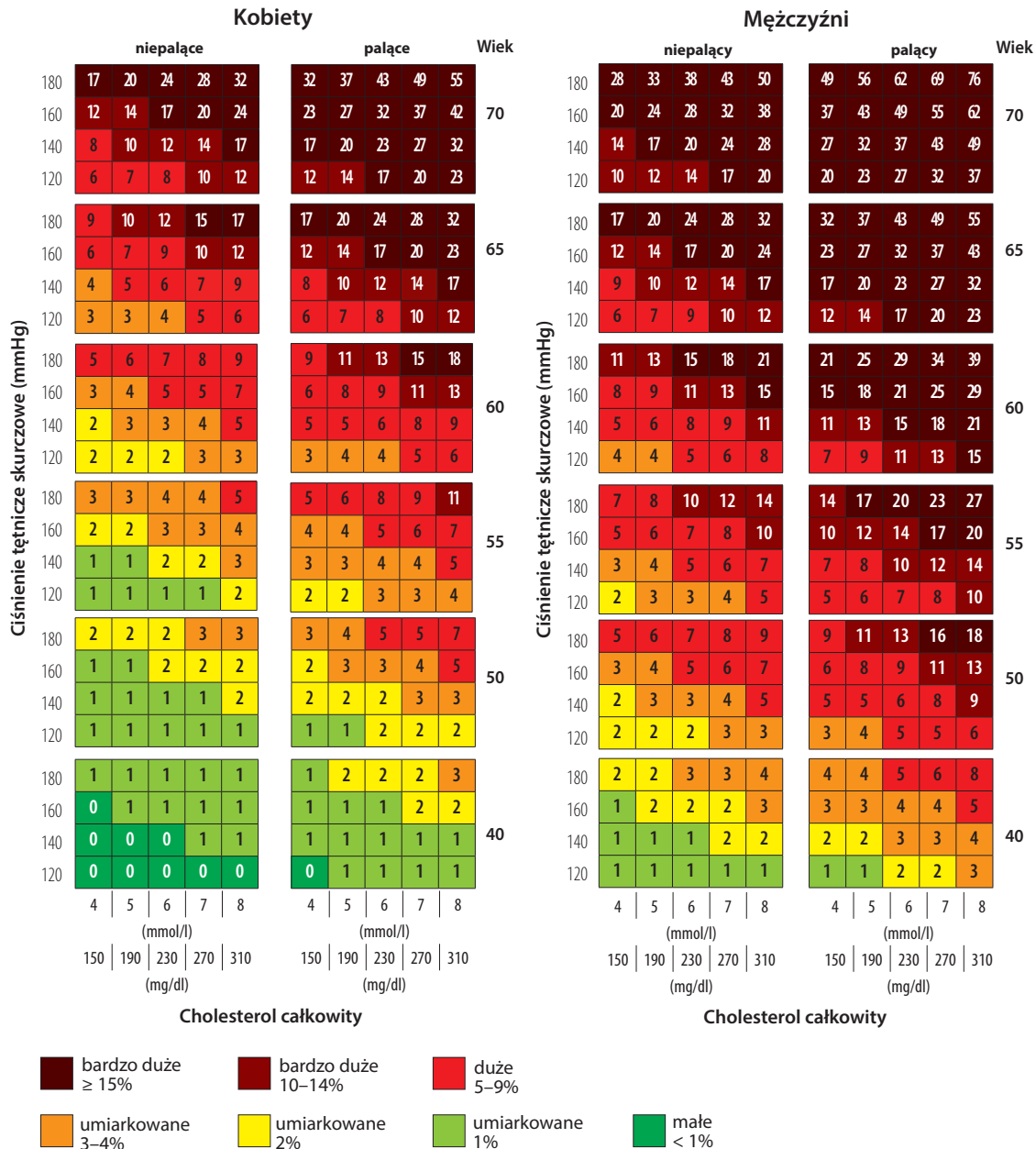
Podsumowując, w trakcie pierwszej wizyty rozpoznano mieszaną dyslipidemię i nadwagę, natomiast ze względu na wiek, płeć i brak innych schorzeń współistniejących ryzyko sercowo-naczyniowe według skali SCORE oceniono jako niskie (10-letnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych ok. 1%) (ryc. 1).

W związku z tym uznano, że postępowaniem z wyboru w leczeniu zaburzeń lipidowych jest modyfikacja stylu życia. Z pacjentką przeprowadzono rozmowę na temat zmian przyzwyczajęń żywieniowych (z redukcją ilości przyjmowanych kalorii), zasugerowano skorzystanie z pomocy dietetyka oraz zwiększenie codziennej rekreacyjnej aktywności fizycznej (na początek zalecono codzienne spacerowanie, co najmniej 30-minutowe). Zaplanowano wykonanie kontrolnego badania lipidogramu za prawie 3 miesiące i kontrolę lekarską.

Pacjentka zgłosiła się na kontrolę dopiero po 6 miesiącach – we wrześniu 2019 r. W ciągu ostatnich 6 miesięcy czuła się dobrze, jednak przyznała, że po kilkutygodniowym okresie zwiększonej aktywności fizycznej, przestrzeganiu zaleceń dietetycznych i redukcji masy ciała o 4 kg wróciła do wcześniejszego stylu życia. Po kolejnych tygodniach masa ciała ponownie wzrosła do wartości wyjściowych. Pacjentka podjęła również samodzielną próbę stosowania suplementów diety reklamowanych w mediach jako preparaty odchudzające, jednak

RYCINA 1

Tablica SCORE dla polskiej populacji. Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat.



Parametry do oceny ryzyka: wiek, płeć, palenie papierosów, ciśnienie rozkurczowe, cholesterol całkowity [1].

ze względu na dolegliwości żołądkowo-jelitowe po kilku dniach zrezygnowała z tej formy wspomagania. Bezpośrednio przed wizytą lekarską powtórzyła lipido-gram. Wyniki nie różniły się istotnie w stosunku do wartości wyjściowych: jedynie stężenie cholesterolu HDL nieznacznie się zwiększyło. Pacjentka jednoznacznie zadeklarowała, że nie widzi możliwości intensywniejszych działań nefarmakologicznych. W takiej sytuacji początkowo rozważano rozpoczęcie leczenia statyną, jednak ze względu na stosunkowo niewielkie podwyższenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do rekomendowanych wartości docelowych i niskie całkowite ryzyko sercowo-

-naczyniowe podjęto decyzję o zastosowaniu w pierwszej kolejności BPF w pojedynczej dawce 500 mg/24 h. Chorą uprzedzono, że zastosowana terapia nie zwalnia z rekomendowanej diety i regularnej aktywności fizycznej. Pacjentka na wizytę kontrolną zgłosiła się po kolejnych 6 miesiącach. W tym okresie regularnie stosowała zalecony preparat. Nie obserwowała jakichkolwiek działań ubocznych. Chora twierdziła, że stara się przestrzegać diety, ale dość często łamie jej reguły (głównie w dalszym ciągu spożywa duże ilości cukrów prostych). Również aktywność fizyczna pozostaje na niezadowalającym poziomie. Masa ciała nie uległa zmianie od ostatniej wizyty.

Zaobserwowano natomiast istotną poprawę w zakresie wszystkich parametrów lipidowych, a co szczególnie istotne – stwierdzono ok. 20-procentową redukcję stężenia frakcji LDL. Uzyskany po 6 miesiącach wynik 116 mg/dl jest na granicy normy dla pacjentów niskiego ryzyka. Poprawa nastąpiła także w zakresie stężenia HDL i triglicerydów (tab. 2).

TABELA 2

Zmiany stężenia poszczególnych frakcji lipidowych w trakcie leczenia.			
Badany parametr	Marzec 2019	Wrzesień 2019	Marzec 2020
Cholesterol całkowity (mg/dl)	224	221	188
LDL (mg/dl)	146	141	116
HDL (mg/dl)	41	45	47
Triglicerydy (mg/dl)	185	175	125

W związku z tym zdecydowano się na kontynuację leczenia BPF oraz po raz kolejny starano się zmotywować chorą do zmiany stylu życia i zalecono kontrolę lipidogramu za ok. pół roku.

KOMENTARZ

Przedstawiony przypadek może być ilustracją dość częstej sytuacji klinicznej. U pacjenta w poczuciu zdrowia, bez znanych typowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, stwierdza się w badaniach przesiewowych zaburzenia gospodarki lipidowej.

O ile dostępnych jest wiele wiarygodnych danych na temat optymalnego leczenia hipolipemizującego u chorych o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku, o tyle danych na temat postępowania u chorych z ryzykiem niskim jest stosunkowo niewiele. U pacjentów z już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z wysokim ryzykiem ocenianym według skali SCORE leczeniem z wyboru są statyny (w wielu przypadkach stosowane w wysokich dawkach), natomiast u chorych z niskim ryzykiem rekomenduje się początkowo leczenie niefarmakologiczne.

Postępowanie niefarmakologiczne to przede wszystkim próba prozdrowotnej modyfikacji stylu życia – zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej. Niestety, w praktyce okazuje się, że znaczny odsetek pacjentów nie stosuje się do zaleceń i w związku z tym utrzymują się u nich zaburzenia gospodarki lipidowej. W takiej sytuacji przed lekarzem prowadzącym pojawia się dylemat, czy należy natychmiast włączyć le-

czenie farmakologiczne, czyli w praktyce zalecić stosowanie statyn.

Warto zwrócić uwagę, że w ostatnim czasie możliwości leczenia hipolipemizującego poszerzają się. Dotyczy to zarówno chorych z bardzo ciężką hipercholesterolemią (m.in. uwarunkowaną genetycznie), u których można stosować inhibitory PCSK9, jak i pacjentów z łagodną hipercholesterolemią, u których przy ogólnym niskim ryzyku sercowo-naczyniowym można zastosować preparaty zaliczane do suplementów diety. Do substancji tych należy monakolina, a od niedawna również BPF. Obie wymienione substancje znalazły się w rekomendacjach eksperckich dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych i zajmują pośrednie miejsce pomiędzy postępowaniem niefarmakologicznym a statynami i leczeniem skojarzonym [3, 4]. Z taką sytuacją mamy do czynienia w opisywanym przypadku. Chodzi o 48-letnią pacjentkę, bez schorzeń współistniejących, z niskim ogólnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z umiarkowaną dyslipidemią mieszaną, u której działania niefarmakologiczne nie są skuteczne. W takiej sytuacji lekarz prowadzący zastosował BPF i uzyskał bardzo korzystny efekt w zakresie poprawy parametrów lipidowych.

Analizując dostępne piśmiennictwo dotyczące stosowania BPF u chorych z hipercholesterolemią, można się było takiego efektu spodziewać. W badaniach Mollace i wsp. zastosowanie 500 mg/24 h LDL BPF skutkowało redukcją stężenia cholesterolu o średnio 23 mg/dl przy jednoczesnej poprawie w zakresie innych parametrów lipidowych [5]. Zwiększenie dawki do 1000 mg/24 h wiązało się z redukcją stężenia LDL o 38,6 mg/dl. Z kolei w badaniach Gliozzi i wsp. dawka BPF 1000 mg/24 h powodowała redukcję LDL o 78 mg/dl [6].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, można przyjąć, że BPF jest interesującą opcją terapeutyczną dla chorych z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i łagodną lub umiarkowaną dyslipidemią, u których zmiany stylu życia okazują się trudne do wdrożenia, a nie ma jeszcze konieczności stosowania statyn.

Adres do korespondencji

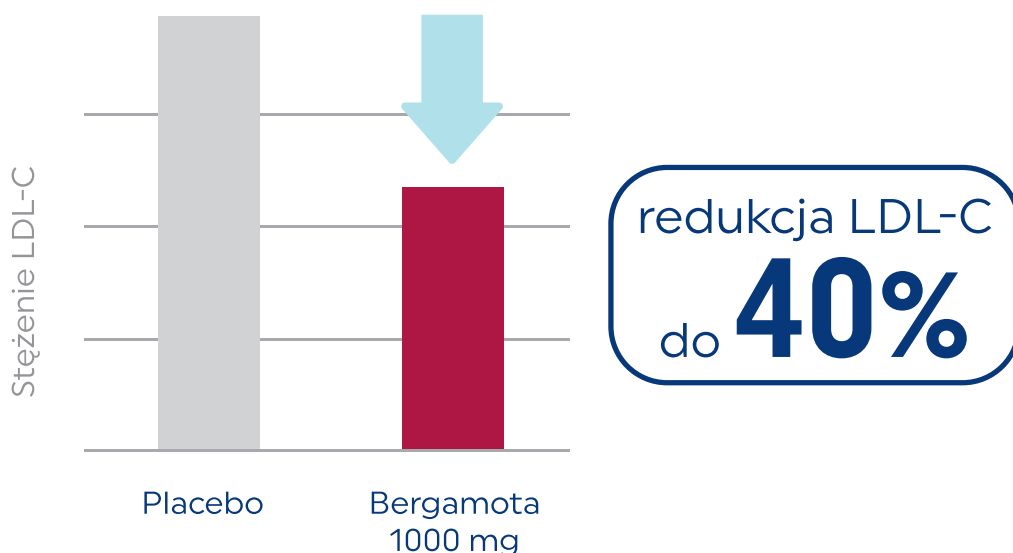
dr n. med. Maciej Janiszewski
Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
03-242 Warszawa, ul. Kondratowicza 8
e-mail: maciej.janiszewski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111-188.
2. Piepoli M., Hoes A., Agewall S. et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315-2381.
3. Szymański F.M., Barylski M., Cybulska B.: Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopotcka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018; 15(4): 199-210.
4. Barylski M., Filipiak K.J., Okopień B.: Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty w terapii dyslipidemii oraz jej innego potencjalnego zastosowania w praktyce klinicznej. *Folia Cardiologica* 2018; 13(3): 222-235.
5. Mollace V., Sacco I., Janda E. et al.: Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia* 2011; 82(3): 309-316.
6. Gliozzi M., Carresi C., Musolino V.: The effect of bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Adv. Biol. Chem.* 2014; 4: 129-137.

okl.III

Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty (BPF) obniża poziom cholesterolu LDL najsilniej z substancji naturalnych¹:



Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty (BPF) ma korzystny wpływ na 4 z 5 elementów zespołu metabolicznego:



¹ Gliozzi M. et al. Int J Cardiol 2013;170:140-5

² Mollace V. et al. Fitoterapia 2011;82:309-316.

³ Capomolla A. et al, Nutrients 2019, 11(6):1271