

Месникова И.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Немедикаментозные методы лечения дислипидемии как профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Резюме

Беларусь относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском. Одним из основных факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия, которая может корректироваться изменением образа жизни, характера питания и фармакологическими средствами. При умеренной гиперхолестеринемии с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, как правило, фармакологическая коррекция не показана, а здорового образа жизни и изменения стратегии питания может быть недостаточно для достижения целевых уровней холестерина и его фракций. Таким пациентам дополнительно рекомендуют прием нутрицевтиков, которые позволяют контролировать уровень холестерина и его атерогенных фракций, не прибегая к гиполипидемическим средствам. В настоящее время имеется определенная доказательная база по положительному влиянию ряда нутрицевтиков на липидный профиль и атеросклероз у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, которые не достигли целевого уровня липидов и не имеют показаний к терапии статинами. Также доказана их хорошая переносимость, в том числе у пациентов, которые имеют непереносимость статинов. Особенно перспективны в этом направлении комплексные нутрицевтики.

Ключевые слова: низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск, дислипидемия, нутрицевтики.

В настоящее время Республика Беларусь относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском. Одним из наиболее важных факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, ишемического некроза стоп и др.) является нарушение липидного обмена (дислипидемия), включая повышенный уровень общего холестерина (ХС), его основного переносчика – липопротеина низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1]. По оценкам специалистов, повышение уровня ОХ и ХС-ЛПНП на 1% повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 2–3% и 1,2–2% соответственно. К сожалению, распространенность гиперхолестеринемии велика. По данным наблюдения в 2008 году, во всем мире она выявлена у 39% взрослых (37% мужчин и 40% женщин), при этом ССЗ, вызванные атеросклерозом и тромбозом, являются основной причиной преждевременной смерти. По статистике, в целом повышенный уровень ХС является причиной

2,6 миллиона смертей в год (4,5% от общего числа). Поэтому раннее выявление и надлежащая коррекция дислипидемии имеют важное значение для первичной профилактики ССЗ [2, 3]. Необходимость снижения уровня ХС-ЛПНП для профилактики ССЗ также настоятельно подчеркивается и в рекомендациях Европейского кардиологического общества / Европейского общества атеросклероза (European Society Cardiology / European Atherosclerosis Society – ESC/ EAS) 2019 года по лечению дислипидемий и в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации / Американского кардиологического колледжа (American Heart Association / American College of Cardiology – AHA/ACC) 2018 года [4, 5].

«Золотым стандартом» лечения дислипидемии являются статины. Имеется большая доказательная база по положительному влиянию статинотерапии на первичную (ASCOT-LLA, WOSCOPS, HPS и др.) и вторичную (LIPID, LIPS, GREACE и др.) профилактику ССЗ [6, 7]. И хотя польза от гиполипидемических препаратов клинически очевидна, более 50% пациентов с дислипидемией не получают фармакологическое лечение по двум основным причинам:

- 1) фармакологическое лечение у этих лиц не рекомендовано согласно руководствам с учетом их уровня ХС-ЛПНП и риска развития ССЗ;
- 2) фармакологическое лечение прекращено из-за нежелательных явлений, которые наблюдаются в результате такого лечения у 5–10% пациентов [8].

С другой стороны, немедикаментозные методы воздействия на дислипидемию относительно безопаснее и экономически выгоднее, о чем накоплены определенные доказательства.

В качестве первичной профилактики (предупреждение развития ССЗ) для снижения уровня общего ХС и ХС-ЛПНП доказаны коррекция образа жизни (здоровый образ жизни, включающий достаточные физические нагрузки и отказ от вредных привычек); разработанные стратегии питания, которые основаны либо на ограничении некоторых «рискованных» пищевых компонентов (избегание употребления в пищу трансжиров, снижение употребления в пищу насыщенных жиров животного происхождения), либо на поощрении потребления «здоровых» функциональных продуктов питания (увеличение употребления в пищу клетчатки) и/или прием нутрицевтиков, снижающих уровень общего ХС и ХС-ЛПНП [6, 9, 10].

В табл. 1 перечислены отдельные методы немедикаментозного воздействия на атерогенный липидный спектр, степень их влияния и уровень доказательности.

Таблица 1
Влияние разных факторов образа жизни на уровень липидов

Коррекция образа жизни для снижения уровня ОХ и Х-ЛПНП	Степень влияния	Уровень
Избегание употребления в пищу трансжиров	++	A
Снижение употребления в пищу насыщенных жиров	++	A
Увеличение употребления в пищу клетчатки	++	A
Прием продуктов питания, богатых фитостерином	++	A
Прием нутрицевтиков из красного ферментированного риса	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение употребления в пищу холестерина	+	B
Увеличение привычной физической активности	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+/-	B

Изменение диетических привычек. Учитывая роль питания в развитии и прогрессировании атеросклероза, в современных рекомендациях большое значение придается изменению диетических привычек у пациентов с дислипидемией низкого и частично умеренного

сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, а также в качестве дополнения к лекарственной терапии у лиц более высокого риска [12].

Одним из основных принципов здорового питания является изменение качества и количества потребления жиров: снижение потребления насыщенных жиров, резкое ограничение (лучше полное исключение) трансжирных кислот, повышение потребления длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), снижающих уровень ТГ плазмы [13].

Согласно обновленным диетологическим рекомендациям, насыщенные жиры должны составлять менее 10% общей калорийности, а трансжирные кислоты не более 1% рациона. Потребление соли рекомендовано ограничивать до 5 г/сут, а клетчатки – увеличивать до 30–45 г/сут. Ежедневный рацион должен включать не менее 200 г овощей и 200 г фруктов. Рыбу и морепродукты следует употреблять не менее 1–2 раз в неделю [14].

Рекомендуемые продукты питания для улучшения липидного профиля представлены в табл. 2 [11].

Таблица 2
Рекомендации по изменению рациона питания

Продукты	Отдать предпочтение	Употреблять умеренно	Употреблять редко, в ограниченном количестве
Злаки	Цельнозерновым продуктам	Очищенный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Мучные кондитерские изделия, кексы, пироги, круассаны
Овощи	Сырым и приготовленным овощам	Картофель	Овощи, приготовленные в масле или сливках
Бобовые	Всем включая сою	–	–
Фрукты	Свежим или замороженным фруктам	Консервированные и засушенные фрукты, сок, желе, джем и др.	–
Сладости	Некалорийным напиткам	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Торты, мороженое
Мясо и рыба	Постной и жирной рыбе, птице без кожи	Постную вырезку говядины, баранины, свинины, морепродукты	Колбасу, салями, бекон, свиные ребра, субпродукты, хот-доги
Молочные продукты и яйца	Обезжиренным молоку и йогуртам	Нежирные молоко, сыр и др. молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Кулинарные жиры и соусы	Уксусу, горчице, соусам, не содержащим жира	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, заправки к салатам, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, свиное сало, бекон
Орехи/семечки	–	Все, несоленые (исключая кокос)	Кокос
Способ приготовления	Гриль, варка, на пару	Быстрое обжаривание, запекание	Жарка

Общее потребление калорий должно рассчитываться в зависимости от ИМТ и возрастной нормы основного обмена. При выраженном ожирении снижение массы тела на каждые 10 кг снижает ХС-ЛПНП на 0,2 ммоль/л [10].

Включение в рацион питания нутрицевтических агентов. Несмотря на то, что следует придерживаться рекомендаций первой линии, одного лишь здорового образа жизни редко бывает достаточно для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, поэтому люди с низким и умеренным риском, не имеющие показаний к липидснижающей терапии, могут столкнуться с перспективой пожизненного лечения гиполипидемическими средствами. Поэтому в настоящее

время перспективным направлением в немедикаментозной профилактике ССЗ, особенно доказанным для группы пациентов с уровнем общего ХС от 5,2 до 6,2 ммоль/л, является включение в рацион питания нутрицевтических агентов, таких как красный ферментированный рис, фитостерины (овощи, свежие фрукты, каштаны, зерновые и бобовые культуры), поликозанол (сахарный тростник, рис, зародыши пшеницы), пищевые волокна, берберин, соевый белок и ω -3 ненасыщенные жирные кислоты [4]. Их можно использовать как альтернативу или как дополнение к гиполипидемическим препаратам.

Впервые термин «нутрицевтики» употребил Стивен Дефелис (Dr. Stephen DeFelice) в 1989 году от слов nutrition и pharmaceutical. Европейская нутрицевтическая ассоциация в 2016 году дала такое определение нутрицевтикам: «Пищевые продукты, которые обеспечивают пользу для здоровья и медицинскую пользу, включая профилактику и лечение заболеваний». Нутрицевтики (в Республике Беларусь зарегистрированы как биологически активные пищевые добавки растительного происхождения) – это инновационный способ помочь человеку контролировать уровень ХС-ЛПНП при низком и умеренном риске, не прибегая к гиполипидемическим препаратам, в качестве дополнительной поддержки гипохолестеринемической диеты. Отличительной чертой нутрицевтиков является включение в себя в обязательном порядке не только доказательства полезных эффектов в отношении влияния на липидный профиль и атеросклероз, но и доказанную хорошую переносимость (безопасность). Важным является и производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий стандартизацию компонентов и качество.

Проведены клинические исследования более 40 гиполипидемических нутрицевтиков, доказавших свое положительное влияние на метаболизм липидов и подтвердивших целесообразность их ежедневного применения [15].

С патофизиологической точки зрения для коррекции дислипидемии все нутрицевтики по механизму своего действия могут быть условно разделены на три группы: ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике, ингибиторы синтеза ХС в печени и средства, влияющие на экскрецию ХС-ЛПНП (табл. 3) [16].

Таблица 3
Нутрицевтики для коррекции дислипидемии

Группы нутрицевтиков	Нутрицевтики
Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике	Растительные стеролы и станолы Поликозанол Растительные волокна (пектин, гуаровая смола, клейковина, β -глюкан) Хитозан
Ингибиторы синтеза ХС	Монаколины и поликетиды Флавоноиды, входящие в состав бергамота (citrus bergamia)
Средства, влияющие на экскрецию ХС-ЛПНП	Берберин Функциональные продукты, произведенные на основе соевого белка Полифенолы (в частности катехин) зеленого чая
Средства со сложным гиполипидемическим механизмом	Омега-3 ПНЖК

Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике. К ингибиторам абсорбции ХС в кишечнике относятся растительные стеролы и станолы, которые присутствуют в основном в растительном масле, орехах, зерновых и бобовых и структурно схожи с ХС. Это сходство позволяет им конкурировать в кишечнике с ХС за образование смешанной мицеллы [17]. Эффект указанных препаратов дозозависимый. Достоверные различия по влиянию на уровень липидов начинаются при потреблении 1,5–2,4 г/сут фитостеролов и станолов [18]. По результатам метаанализа 52 публикаций группа ученых из США пришла к выводу о безопасности и хорошей переносимости растительных стеринов, станолов, а также поликозанол. При этом поликозанол,

ингибируя синтез редуктазы 3-гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА-редуктаза), более эффективен, чем растительные стерины и станола, для снижения уровня ЛПНП и более благоприятно изменяет липидный профиль, приближаясь по эффективности к уровню гиполипидемических препаратов [19].

Липидснижающее действие изучено и у таких растительных волокон, как пектин, гуаровая смола, клейковина, β -глюкан. Действие указанных волокон обусловлено такими механизмами, как удлинение времени пассажа по кишечнику, повышение чувства сытости, ингибирование абсорбции ХС в кишечнике и синтеза ХС в печени, повышение экскреции ХС с фекалиями и желчью [20]. Потребность человека в растительных волокнах составляет около 27–40 г в сутки (по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения).

Такой агент, как хитозан, также препятствует абсорбции ХС в кишечнике. Метаанализ, включивший более 400 пациентов, продемонстрировал достоверное снижение уровня общего ХС, а также снижение массы тела и уменьшение инсулинорезистентности при приеме хитозана [21].

Ингибиторы синтеза ХС. Среди нутрицевтиков, ингибирующих синтез ХС, наиболее изучены и эффективны такие липидснижающие агенты, как монаколины и поликетиды, содержащиеся в красном дрожжевом рисе. Они представляют собой продукт взаимодействия грибов рода *Monascus purpureus* и риса *Oryza sativa*. Механизм действия монаколинов напоминает действие статинов, так как они, как и статины, ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу [22].

Эффективность красного дрожжевого риса исследовалась более чем в 20 исследованиях. Продолжительность наблюдения составила от 2 до 24 месяцев. Гиполипидемическая эффективность в отношении ХС-ЛПНП и профиль безопасности не отличались от аналогичных показателей в группе низких доз статинов (правастатин 40 мг, симвастатин 10 мг, ловастатин 20 мг). Нутрицевтик обладал адекватной гиполипидемической активностью и рядом плеiotропных эффектов. Авторы делают вывод о возможности рекомендовать красный дрожжевой рис (в максимальной дозе до 10 мг/сут) для первичной профилактики благодаря его выраженному влиянию на показатели уровня ХС-ЛПНП у лиц с умеренно повышенным общим ХС. Более того, он может быть рекомендован лицам с непереносимостью статинов в связи с лучшим профилем безопасности [23, 24].

Ингибировать фермент ГМГ-КоА редуктазу аналогично статинам способны и флавоноиды, входящие в состав бергамота (*citrus bergamia*). Второй возможный механизм действия проявляется в снижении процессов окисления ХС-ЛПНП, препятствуя образованию мелких плотных окисленных форм с выраженным проатерогенным действием [25]. И наконец, некоторые исследования продемонстрировали у бергамота достоверный гипогликемический и противовоспалительный эффекты. В связи с описанным профилем действия применение данного агента в дозировках от 500 до 1500 мг может оказаться весьма успешным у лиц с метаболическим синдромом [26].

Средства, влияющие на экскрецию ХС-ЛПНП. Среди средств, влияющих на экскрецию ХС-ЛПНП, наиболее изучен берберин – алкалоид, содержащийся в корнях, корневищах, стеблях и плодах некоторых растений рода *Coptis*. Механизм гиполлипидемического эффекта берберина двоякий: за счет ингибирования пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PSC9) и посредством прямого воздействия на экспрессию ЛПНП-рецепторов. Кроме того, за счет воздействия на кофермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат агент снижает уровень оксидативного стресса, препятствуя дальнейшему развитию атеросклеротического процесса [27]. Метаанализ, включавший 2569 пациентов, продемонстрировал дополнительную пользу от добавления берберина к стандартной терапии в виде положительного влияния на уровень артериального давления и метаболизм глюкозы. По воздействию на уровень ТГ берберин даже превзошел статины, что может объясняться снижением уровня инсулинорезистентности [28].

Появляются данные о положительном влиянии на липидный спектр специализированных функциональных продуктов, произведенных на основе соевого белка. Так, в краткосрочном исследовании у здоровых добровольцев в группе применения соевого продукта в сравнении с группой, употреблявшей традиционные молочные продукты, выявлены более низкие уровни постпрандиальной липемии и высокочувствительного С-реактивного белка [29]. Кроме влияния на липидный спектр, следует обратить внимание на потенциальную проэстрогенную активность сои, благодаря наличию в ней изофлавоноидов, так называемых фитоэстрогенов, причем наибольшей эстрогенной активностью обладают агликоны [30].

Изучен также гиполипидемический эффект зеленого чая, связанный с большим содержанием полифенолов, в частности катехина. Механизм действия связан со снижением процессов перекисного окисления липидов, активацией липогенеза, ингибированием ГМГ-КоА редуктазы и повышением экскреции ХС желчью. Метаанализ, включавший 20 исследований с участием 1536 пациентов, показал улучшение липидного профиля (снижение уровня ХС-ЛПНП) и показателей функции эндотелия (эндотелий-зависимая вазодилатация). Профиль безопасности препаратов зеленого чая достаточно благоприятный, но вероятно развитие дефицита железа в связи с возможным снижением его кишечной абсорбции [31].

Сложный механизм гиполипидемического действия имеют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые в природе содержатся в животных (рыба) и в растительных продуктах (водоросли, льняное семя, грецкий орех, шалфей). В настоящее время омега-3 ПНЖК рассматриваются как одно из средств для профилактики ССЗ в связи с их достоверным гиполипидемическим действием, связанным со снижением синтеза ХС-ЛПНП в печени, уменьшением количества субстрата для синтеза ТГ в связи с конкурентным ингибированием фермента ТГ-синтетазы, усилением процессов β -окисления жирных кислот и повышением синтеза фосфолипидов [12]. Многочисленные исследования по влиянию моно- и полиненасыщенных жирных кислот на параметры липидного спектра показали, что потребление по крайней мере 2 г/сут докозагексаеновой (ДГА) и эйкозапентаеновой (ЭПА) кислот приводит к достоверному снижению уровня ТГ [32]. Однако следует отметить, что на сегодняшний день нет единого мнения относительно применения препаратов омега-3 ПНЖК. Например, эксперты ВОЗ представили данные об отсутствии связи между их потреблением и снижением риска ССЗ.

Дополнительным независимым фактором риска, который, как полагают, принимает участие в развитии дисфункции эндотелия, является гипергомоцистеинемия, которая возникает в результате питания с недостаточным содержанием продуктов, богатых фолиевой кислотой.

Обновляемое руководство по менеджменту дислипидемий ESC/EAS содержит специальный раздел «Пищевые добавки и функциональные продукты для лечения дислипидемий», в котором приведены рекомендации по применению ряда пищевых добавок и функциональных продуктов для улучшения здоровья и снижения сердечно-сосудистого риска (ESC/EAS, 2016, 2019) [4, 12]:

- фитостеролов;
- монаколина и красного ферментированного риса;
- пищевых волокон;
- сои;
- поликосанола и берберина;
- омега-3 ПНЖК.

Комбинированные нутрицевтические агенты с гиполипидемическими механизмами.

Накопленные доказательства гипохолестеринемического действия нутрицевтиков вызвали значительный интерес со стороны экспертов и способствовали разработке новых многокомпонентных средств, которые помогают достичь кумулятивно большего снижения уровня общего ХС и ХС-ЛПНП, чем его отдельные компоненты, что подтверждает несколько исследований [33].



В контексте применения нутрицевтиков для лечения дислипидемии был выявлен потенциальный претендент на конкретную комбинацию нутрицевтических агентов для лиц с низким и средним риском развития ССЗ – Армолипид® (MEDA Pharma S.p.A, Италия). Основными составляющими такой комбинации являются:

- красный ферментированный рис 200 мг (~3 мг монаколина К);
- поликозанол 10 мг;
- фолиевая кислота 0,2 мг;
- коэнзим Q10 2 мг;
- астаксантин 0,5 мг.

Среди этих компонентов комбинированного нутрицевтика гиполипидемические функции в первую очередь присущи монаколину К и поликозанолу (см. выше). Коэнзим Q10 и астаксантин являются антиоксидантными компонентами комбинированного нутрицевтика, которые могут снижать превращение липопротеинов в проатерогенные молекулы, предотвращая перекисное окисление ЛПНП. Последний компонент, фолиевая кислота, реметилизует гомоцистеин до метионина, это приводит к снижению уровня гомоцистеина в плазме, что потенциально снижает риск развития ССЗ [34].

Комбинированный нутрицевтик Армолипид® подтвердил свою эффективность в первичной профилактике ССЗ в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Проведенное одноцентровое исследование в Германии (с июля 2014 года по май 2015 года) с контролем в виде плацебо, включавшее 142 человек с повышенным уровнем холестерина, имеющих низкий и средний риск ССЗ, показало, что Армолипид® значительно снизил уровень ХС-ЛПНП (14,8%), ОХ (11,2%) и гомоцистеина (12,5%) ($p < 0,001$ для всех параметров) через 12 недель, что позволяет его включать в первичную стратегию профилактики ССЗ [35]. Другое одноцентровое исследование с контролем в виде соблюдения диеты, проведенное в Греции с участием 80 пациентов с гиперхолестеринемией, не имеющих показаний для медикаментозной терапии, проводилось в течение шести месяцев. Результаты исследования показали, что прием Армолипида® вместе со здоровым питанием значительно улучшил липидный профиль у пациентов с первичной дислипидемией: статистически значимо снизился уровень общего ХС и ХС-ЛПНП с $240,5 \pm 31,4$ мг/дл до $211,7 \pm 13,5$ мг/дл ($p < 0,001$) и с $166,4 \pm 29,6$ мг/дл до $143,9 \pm 17,9$ мг/дл ($p = 0,052$) соответственно [36].

Многоцентровое исследование в 411 отделениях первичной медицинской помощи Италии с контролем в виде соблюдения диеты в течение 16 недель включало 2408 пациентов с гиперлипидемией, для которых определенная лекарственная терапия (например, статины) либо не была (пока) необходима, либо плохо переносилась, либо была противопоказана. Результаты исследования показали, что снижение уровней общего ХС и ХС-ЛПНП было значительно выше в группе принимавших Армолипид® плюс диета, по сравнению с контролем [37].

Данные приведенных исследований показали, что прием Армолипида® хорошо переносится, снижает показатели ХС и ХС-ЛПНП, положительно влияет на сосудистую стенку и снижает воспалительный процесс, является эффективной альтернативой медикаментозному гиполипидемическому лечению, а именно статинам. Преимущества Армолипида® заключаются в том, что комбинированный нутрицевтик содержит гиполипидемические ингредиенты в небольших дозах, при этом общая гиполипидемическая эффективность каждого из компонентов усиливается благодаря полезному взаимодействию, эффект от которого превосходит суммарное действие поодиночке всех его компонентов, а побочные проявления при этом снижаются.

Комбинированный гиполипидемический нутрицевтик Армолипид® можно применять в качестве метода первичной профилактики у лиц с низким и пограничным сердечно-сосудистым риском до начала лекарственной терапии статинами, при отсутствии у пациентов приверженности терапии статинами, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов, связанных со статинами.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Leon S.A., Bronas U.G. Dyslipidemia and risk of coronary heart disease: Role of lifestyle approaches for its management // *Am. J. Lifestyle Med.* 2009; 3: 257–273.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
3. World Health Organization. Raised cholesterol [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/
4. Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: supplementary data // *Eur. Heart J.* 2019; 41: 1–78.
5. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73: 3168–3209.
6. Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. Efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials // *Can. Med. Ass. J.* 2008; 178: 576–584.
7. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* 2005; 366: 1267–7128.
8. Huang J., Frohlich J., Ignaszewski A.P. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile // *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 488–505.
9. Banach M., Jankowski P., Jóźwiak J. et al. PoLA/CFPIP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016 // *Arc. Med. Sci.* 2017; 13: 1–45.
10. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (6): 7–122.
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; 3: 5–22.
12. Catapano A.L., Graham I., De Backer G.O. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2999–3058.
13. Wolfram G., Bechtold A., Boeing H. et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases // *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 67: 141–204.
14. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) // *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2016; 23: 1–96.
15. Cicero A.F., Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data // *Phytomedicine.* 2016; 23: 1113–1118.
16. Cicero A.F., Colletti A., Bajraktari G. et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel // *Arch. Med. Sci.* 2017; 13: 965–1005.
17. Ferguson J.J., Stojanovic E., MacDonald-Wicks L. et al. Fat type in phytosterol products influence their cholesterol-lowering potential: A systematic review and meta-analysis of RCTs // *Progr. Lipid Res.* 2016; 64: 16–29.
18. Laitinen K., Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence // *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 140.
19. Chen J.T., Wesley R., Shamburek R.D. et al. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanols // *Pharmacotherapy.* 2005; 25: 171–183.
20. Brown L., Rosner B., Wille W.W. et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 30–42.
21. Kim H.J., Ahn H.Y., Kwak J.H. et al. Effects of chitosan oligosaccharide (GO2 1) supplementation on glucose control in subjects with prediabetes // *Food Funct.* 2014; 5: 2662–2669.
22. Gordon R.Y., Cooperman T., Obermeyer W. et al. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: Buyer Beware // *Arch. Inter. Med.* 2010; 170: 1722–1727.
23. EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 // *EFSA J.* 2011; 9: 2304–2319.
24. Ежов М.В., Каталано А., Эскобар К. и др. Роль препаратов на основе красного дрожжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске (заключение экспертов) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16 (1): 147–155.
25. 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 // *Intern. J. Cardiol.* 2013; 170: 140–145.
26. Mollace V., Scicchitano M., Paone S. et al. Hypoglycemic and hypolipemic effects of a new lecithin formulation of bergamot polyphenolic fraction: A double blind, randomized, placebo-controlled study // *Endoc. Metab. Immune Disord. Targets.* 2019; 19: 136–143.
27. Abidi P., Zhou Y., Jiang J.-D. et al. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine // *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2005; 25: 2170–2176.
28. Derosa G., Maoli P., Cicero A.F. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12: 1113–1124.
29. Derosa G., D'Angelo A., Romano D. et al. Response to an oral fat load and effects on lipid profile, glycemia and high-sensitivity C-reactive protein per soybean extract consumption // *Arch. Med. Sci.* 2018; 14: 760–765.
30. Шепельская Н.Р. Фитоэстрогены сои и их антиандрогенное действие (обзор литературы) // *Проблемы харчування.* 2010; 3 (4): 26–31.
31. Onakpoya I., Spencer E., Heneghan et al. Effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 823–836.
32. Preston Mason R. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease // *Curr. Atheroscler. Reports.* 2019; 21: 2.
33. Pirro M., Vetrani C., Bianchi C. et al. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA) // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27: 2–17.
34. Barrios V., Escobar C., Cicero A.F. et al. A nutraceutical approach (Armoliplus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence // *Atheroscler. Suppl.* 2017; 24: 1–15.
35. Heinz T., Schuchardt J.P., Möller K. et al. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention // *Nutr. Res.* 2016; 36: 1162–1170.
36. Sanidas E., Grassos C. The role of nutraceuticals in the treatment of primary dyslipidemia // *Hellenic. J. Cardiol.* 2018; pii: S. 1109- 9666(18)30245-30248.
37. Cicero A.F., Benvenuti C., Moweb A.R. et al. Efficacy of a red yeast rice-based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice // *Mediterr. J. Nutr. Metab.* 2010; 3: 239–246.

Поступила 28.05.2020

Перепечатка. Оригинальная статья опубликована в журнале «Семейный доктор»: приложение к журналу «Лечебное дело», 2020, №3, стр. 39–44; представлена компанией "MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH".