



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.3.012>



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Нутрицевтики в управлении остаточным сердечно-сосудистым риском: фокус на липидный обмен и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 19.03.2026

Принята: 22.06.2026

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Несмотря на широкое использование терапии статинами, у значительной части пациентов сохраняется остаточный сердечно-сосудистый риск, обусловленный липидным, воспалительным, тромботическим и метаболическим компонентами. В условиях Республики Беларусь фармакотерапевтические возможности коррекции остаточного риска, опосредованного липидами, существенно ограничены: бемпедовая кислота и ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) не зарегистрированы, а препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот доступны только в качестве биологически активных добавок к пище. Настоящий обзор посвящен анализу места нутрицевтиков в комплексной стратегии снижения остаточного сердечно-сосудистого риска, связанного с нарушениями липидного обмена. В обзоре рассматриваются результаты ключевых исследований омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в различных формах, освещаются плеiotропные механизмы их защитного действия на сердечно-сосудистую систему, включая противовоспалительный, анти тромботический и мембраностабилизирующий эффекты, обсуждаются возможные преимущества и недостатки эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты. Представлен критический анализ доказательной базы других нутрицевтиков в коррекции остаточного сердечно-сосудистого риска, опосредованного липидами: красного дрожжевого риса (монаколин K), фитостеринов, берберина, бергамота и бета-глюканов. Предложен практический алгоритм применения нутрицевтиков в условиях белорусской системы здравоохранения в комплексном ведении пациентов с нарушениями липидного обмена. Нутрицевтики рассматриваются не как альтернатива доказательной медицине, а как ее интегральная часть с учетом текущей неудовлетворенной потребности в коррекции сердечно-сосудистого риска и состояния фармацевтического рынка.

Ключевые слова: нутрицевтики, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, икосапент этил, остаточный сердечно-сосудистый риск, дислипидемия, биологически активные добавки к пище, гипертриглицеридемия, ремнантный холестерин, атерогенная дислипидемия

Golubev S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Nutraceuticals in the Management of Residual Cardiovascular Risk: Focus on Lipid Metabolism and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.03.2026

Accepted: 22.06.2026

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

Despite the widespread use of statin therapy, a significant proportion of patients retain residual cardiovascular risk due to lipid, inflammatory, thrombotic, and metabolic factors. In the Republic of Belarus, pharmacotherapeutic options for correcting residual lipid-mediated risk are significantly limited: bempedoic acid and PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors are not registered, and omega-3 polyunsaturated fatty acid preparations are available only as dietary supplements. The review analyzes the role of nutraceuticals in the comprehensive strategy for reducing residual cardiovascular risk associated with lipid metabolism disorders. Results of key studies on omega-3 polyunsaturated fatty acids in various formulations are reviewed, and the pleiotropic mechanisms of their protective effects on the cardiovascular system – including anti-inflammatory, antithrombotic, and membrane-stabilizing effects – are discussed. Potential advantages and disadvantages of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are considered. A critical analysis of the evidence for other nutraceuticals in the correction of residual lipid-mediated cardiovascular risk is also presented: red yeast rice (monacolin K), phytosterols, berberine, bergamot, and beta-glucans. A practical algorithm for using nutraceuticals in the Belarusian healthcare system for the comprehensive management of patients with lipid metabolism disorders is proposed. Nutraceuticals are considered not as an alternative to evidence-based medicine, but as its integral part, taking into account the current unmet need for cardiovascular risk correction and the state of the pharmaceutical market.

Keywords: nutraceuticals, omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), icosapent ethyl, residual cardiovascular risk, dyslipidemia, dietary supplements, hypertriglyceridemia, remnant cholesterol, atherogenic dyslipidemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная кардиология достигла значительных успехов в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) благодаря широкому внедрению терапии статинами. Тем не менее остаточный ССР на фоне адекватного применения статинов по-прежнему остается нерешенной клинической проблемой [1]. По данным метаанализа CTT Collaboration (Cholesterol Treatment Trialists), включившего 170 000 участников



26 рандомизированных клинических исследований (РКИ), при интенсивном применении статинов дальнейшее снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 1,0 ммоль/л приводит к уменьшению частоты инфаркта миокарда (ИМ), реваскуляризации и ишемического инсульта на 22%, а снижение уровня ХС-ЛПНП на 2–3 ммоль/л может уменьшить ССР примерно на 40–50%, что весьма существенно, но означает снижение риска лишь наполовину [2]. В когортном исследовании MESA было показано, что даже на фоне терапии статинами остаточный атеросклеротический ССР остается клинически значимым: у пациентов высокого и очень высокого риска частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достигала 14,2–19,1 и 26,7–35,6 на 1000 человеко-лет соответственно, хотя более интенсивная статинотерапия ассоциировалась со снижением риска событий на 39–62% [3].

Концепция остаточного ССР, сформулированная в рамках инициативы R3i (Residual Risk Reduction Initiative), предполагает мультифакторную природу этого явления, включающую 4 ключевых компонента: липидный (гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), наличие мелких и плотных частиц ЛПНП, являющихся наиболее атерогенными, повышение ремнантного холестерина, холестерина (а)); воспалительный (персистирующее субклиническое воспаление с повышением высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ)); тромботический (повышенная агрегация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция) и метаболический (инсулинорезистентность, метаболический синдром). Каждый из этих компонентов требует целенаправленной коррекции, выходящей за рамки стандартной статинотерапии [4].

Остаточный липидный риск является наиболее изученным и потенциально модифицируемым компонентом интегрального остаточного ССР. Статины, воздействуя преимущественно на ХС-ЛПНП, оставляют вне основного терапевтического влияния триглицериды (ТГ), ремнантный холестерин и мелкие плотные частицы ЛПНП – ключевые компоненты атерогенной дислипидемии, нередко наблюдаемой у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом. С другой стороны, понимание этой многофакторности предъявляет особые требования к максимально возможному снижению ХС-ЛПНП. Республика Беларусь, классифицированная как регион очень высокого ССР в системе SCORE2 [5], сталкивается с проблемой доступности фармакотерапевтических опций для коррекции дислипидемии. Бемпедоевая кислота, рекомендованная ESC/EAS для снижения ХС-ЛПНП у пациентов с непереносимостью статинов или не достигших целевых значений [6], не зарегистрирована в Республике Беларусь. Моноклональные антитела – ингибиторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) эволокумаб и алирокумаб, продемонстрировавшие снижение ХС-ЛПНП на 50–60% и уменьшение ССР в исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES, также не имеют регистрации в Республике Беларусь. Икосапент этил (торговое наименование Vascepa), единственный высокодозный препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с доказанным снижением ССР на 25% в исследовании REDUCE-IT [7], также недоступен, а препараты омега-3 ПНЖК представлены на фармацевтическом рынке Беларуси исключительно в качестве биологически активных добавок к пище (БАД), но не как лекарственные препараты.

В этих условиях нутрицевтики приобретают особое значение. Термин «нутрицевтик» был предложен S.L. DeFelice как определение пищевого продукта или его

компонента, обеспечивающего медицинские или оздоровительные преимущества, включая профилактику и лечение заболеваний [8]. При этом в качестве нутрицевтики в настоящее время могут выступать БАД, различные варианты специальной пищевой продукции, продукты растительного и иного происхождения. При этом целесообразно отличать нутрицевтики от нутриентов – питательных веществ (белки, жиры, углеводы), необходимых для нормального роста, метаболизма и поддержания жизнедеятельности организма. Нутрицевтики выходят за пределы этих базовых питательных функций и проявляют фармакологическую активность, что отличает их от обычного питания и сближает с лекарственными препаратами, хотя они имеют иной регуляторный статус. Позиционный документ International Lipid Expert Panel (ILEP), совместное заявление Italian Society of Diabetology (SID) и Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA), а также рекомендации ESC/EAS по ведению дислипидемий определяют место нутрицевтиков прежде всего у пациентов с легкой и умеренной дислипидемией, при непереносимости статинов и как дополнение к базовой липид-снижающей терапии у отдельных категорий пациентов [9–11].

Цель настоящего описательного обзора состоит в анализе фармакологии и доказательной базы нутрицевтиков, прежде всего наиболее изученных омега-3 ПНЖК, в коррекции остаточного ССР, связанного с нарушениями липидного обмена, а также в обосновании практических подходов к их применению с этой целью в условиях Республики Беларусь. В обзоре последовательно рассмотрены концептуальные предпосылки использования нутрицевтиков, молекулярно-биологические и клинико-фармакологические эффекты омега-3 ПНЖК, ключевые клинические исследования и причины расхождений их результатов, особенности препаратов омега-3 ПНЖК на белорусском рынке БАД, место других нутрицевтиков в кардиоваскулярной профилактике, целевые популяции и алгоритм клинического использования, а также вопросы безопасности применения.

■ БИОХИМИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОМЕГА-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК представляют собой семейство жирных кислот с первой двойной связью в позиции n-3 от метильного конца углеродной цепи. Основными представителями, имеющими клиническое значение для кардиологии, являются: альфа-линоленовая кислота (АЛК, C18:3 n-3), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, C20:5 n-3) и докозагексаеновая кислота (ДГК, C22:6 n-3) [12]. АЛК содержится в семенах льна, чиа, грецких орехах и рапсовом масле, однако ее клинически важная конверсия в ЭПК и ДГК у человека неэффективна: по данным систематических обзоров, только 5–10% АЛК конвертируется в ЭПК и 2–5% – в ДГК [12, 13]. Это делает прямое потребление ЭПК и ДГК из морских источников или из фармацевтических/нутрицевтических препаратов единственным клинически значимым способом достижения терапевтических концентраций этих длинноцепочечных омега-3 ПНЖК.

Фармацевтические формы омега-3 ПНЖК различаются по биодоступности. Этиловые эфиры – форма, использованная в ряде клинических исследований (REDUCE-IT, JELIS), – обладают меньшей биодоступностью при приеме натощак, но сопоставимой биодоступностью при приеме с жирной пищей. Триглицериды (нативные и реэтерифицированные) демонстрируют лучшую абсорбцию при приеме без пищи по сравнению с этиловыми эфирами. Свободные жирные кислоты обладают промежуточной биодоступностью. Выбор химической структуры действующего вещества



имеет практическое значение, поскольку она может существенно влиять на достижение терапевтических концентраций [14].

ЭПК и ДГК обладают не только общими, но и различающимися биологическими эффектами, включая неодинаковое влияние на организацию клеточных мембран, сигнальные пути, липидный профиль и сосудистую функцию [15]. ЭПК является более мощным противовоспалительным агентом, конкурируя с арахидоновой кислотой за ферменты циклооксигеназного (COX) и липоксигеназного (LOX) путей, что приводит к образованию менее провоспалительных эйкозаноидов серии 3. Кроме того, ЭПК является предшественником резольвинов серии Е – специализированных проразрешающих медиаторов, играющих ключевую роль в завершении воспаления [16]. ДГК, обладая более длинной углеродной цепью, преимущественно встраивается в клеточные мембраны, обеспечивая их структурную целостность и оптимальную текучесть, что особенно важно для кардиомиоцитов, нейронов и сетчатки [17]. Клиническая значимость этих различий требует уточнения.

Индекс омега-3 (Omega-3 Index), предложенный Harris W.S. в 2004 г., определяется как процентное содержание ЭПК+ДГК в мембранах эритроцитов и рассматривается в качестве биомаркера статуса омега-3 ПНЖК в организме [18]. По данным Harris, индекс <4% ассоциирован с высоким риском внезапной сердечной смерти, 4–8% – с промежуточным риском, а >8% – с оптимальной кардиопротекцией. Популяционные исследования показывают, что во многих странах с низким потреблением рыбы, включая часть европейских популяций, средний Omega-3 Index находится в диапазоне 4–6%, что соответствует низкому уровню обеспеченности омега-3 ПНЖК и ассоциируется с менее благоприятным профилем ССР по сравнению с целевыми значениями >8% [19].

■ ПЛЕЙОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОМЕГА-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК, прежде всего ЭПК и ДГК, снижают уровень ТГ примерно на 20–30%, причем выраженность эффекта зависит от дозы и исходного уровня ТГ; при очень высоких ТГ снижение может превышать 30% [20]. Один из ключевых механизмов гиполипидемического действия омега-3 ПНЖК включает активацию PPAR- α -рецепторов (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа), что ассоциируется с усилением β -окисления жирных кислот в печени, уменьшением доступности субстрата для синтеза ТГ, снижением продукции и секреции липопротеинов очень низкой плотности, а также с усилением периферического клиренса липопротеинов, богатых ТГ, частично через повышение активности липопротеинлипазы [21]. Имеются различия между ЭПК и ДГК в отношении влияния на ХС-ЛПНП: ЭПК, как правило, не повышает ХС-ЛПНП, тогда как ДГК может вызывать его умеренное повышение (на 3–7%); этот эффект, вероятно, частично связан со сдвигом профиля ЛПНП от мелких плотных частиц к более крупным, менее плотным частицам [22]. Последнее не позволяет трактовать влияния ДГК на ХС-ЛПНП как однозначно негативные.

Однако фармакологическая активность омега-3 ПНЖК не ограничивается гиполипидемическим эффектом. На экспериментальных моделях и в части клинических исследований показано противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК, которое реализуется через несколько механизмов: конкуренцию ЭПК с арахидоновой

кислотой за включение в фосфолипиды клеточных мембран со снижением синтеза провоспалительных эйкозаноидов; образование специализированных проразрезающих медиаторов (резольвинов серии E из ЭПК и резольвинов серии D, протектинов и марезинов из ДГК); подавление активности инфламмасы NLRP3; снижение уровней вЧСРБ, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа [16, 17, 23, 24].

ЭПК изменяет профиль эйкозаноидов: способствует образованию тромбксана A3, обладающего более слабой проагрегантной и вазоконстрикторной активностью по сравнению с тромбксаном A2, а также увеличивает синтез простаглицлина I3, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами [25]. ЭПК также снижает синтез тромбксана A2 (мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов) и увеличивает продукцию простаглицлина I3, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. Теоретически это может умеренно повышать риск кровотечений при дозах >3 г/сут, однако в исследовании REDUCE-IT частота серьезных кровотечений не отличалась достоверно между группами икосапент этила и плацебо (2,7% vs 2,1%; $p=0,06$) [7]. ДГК также обладает антиагрегантными свойствами, снижая реактивность тромбоцитов и их агрегацию; одним из возможных механизмов является антагонизм к рецептору тромбксана A2 / простаглицдина H2, хотя для ДГК антиагрегантный эффект обычно описывают менее специфично, чем для ЭПК-зависимого сдвига эйкозаноидного профиля [25].

ЭПК встраивается в фосфолипидный бислой клеточных мембран кардиомиоцитов, снижая их ригидность и улучшая функцию ионных каналов, что может влиять на электрическую стабильность миокарда и частично объяснять снижение частоты внезапной сердечной смерти при употреблении омега-3 ПНЖК [26]. ДГК, будучи ключевым структурным компонентом мембранных фосфолипидов, также модулирует биофизические свойства мембраны – текучесть, упаковку липидов, проницаемость и активность мембранных белков [27]. Исследование EVAPORATE (2020) с использованием мультиспиральной КТ-коронароангиографии продемонстрировало, что икосапент этил в дозе 4 г/сут уменьшил объем некальцифицированных атеросклеротических бляшек на 17% по сравнению с увеличением на 109% в группе плацебо ($p<0,001$), свидетельствуя о стабилизирующем эффекте ЭПК на уязвимые атеросклеротические бляшки [28].

Таким образом, ЭПК и ДГК могут проявлять клинические эффекты за счет совокупности гипотриглицеридемического действия, модуляции мембран и внутриклеточной сигнализации, противовоспалительных и проразрезающих эффектов, влияния на эндотелиальную функцию, профиль липопротеинов и тромбоцитарную реактивность, причем профиль этих эффектов у ЭПК и ДГК не полностью совпадает.

■ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ОМЕГА-3 ПНЖК: ВЛИЯНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Многочисленные эпидемиологические данные и метаанализы убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой пользе алиментарного потребления омега-3 ПНЖК. Это важно для обоснования применения нутрицевтических форм омега-3 ПНЖК как дополнения к неполноценной диете с целью коррекции ССР [29].

Жирная морская рыба (лосось, тунец, сельдь, сардины, скумбрия) является основным пищевым источником ЭПК и ДГК; в зависимости от вида рыбы и размера порции 1 порция обычно обеспечивает около 1,0–2,4 г ЭПК+ДГК [30]. Популяции с



регулярным высоким потреблением рыбы, как правило, характеризуются более высоким Omega-3 Index, тогда как в большинстве стран мира этот показатель остается низким или очень низким [19].

Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что более высокое потребление рыбы ассоциировано со снижением риска фатальной ишемической болезни сердца (ИБС); значимые ассоциации наблюдались уже при употреблении рыбы 1 раз в неделю и чаще [31]. Более поздний метаанализ также подтвердил связь более высокого потребления рыбы с более низкой частотой ИБС и смертности от ИБС [32]. Эти данные нашли отражение в национальных и международных рекомендациях по питанию. Так, в Великобритании рекомендуется употреблять не менее 2 порций рыбы в неделю, включая 1 порцию жирной рыбы [33]. Совместные рекомендации Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН / ВОЗ (FAO/WHO) предусматривают базовое потребление около 250 мг ЭПК+ДГК в сутки для взрослых [34].

В метаанализе Bernasconi и соавт. (2021), включавшем только те клинические исследования, в которых вмешательством служили не диетические рекомендации, а использование пищевых добавок, содержащих ЭПК и/или ДГК от 0,4 до 5,5 г/сут (средняя доза 1221 мг/сут), результаты не показали связи между добавками и снижением общего риска сердечно-сосудистых событий, но продемонстрировали статистически значимое снижение риска ИМ на 13%, фатального ИМ на 35%, частоты проявлений ИБС на 10% и смертности от ИБС на 9% [35]. Особо значимым было выявление дозозависимого характера защитных влияний омега-3 ПНЖК: каждый дополнительный 1 г/сут ЭПК+ДГК был связан со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 5,8%, а риска ИМ – на 9% [35].

Дополнительный интерес представляет недавний метаанализ Chao и соавт. (2024), включивший 12 рандомизированных клинических исследований и 29 913 пациентов с установленной ИБС. В этот метаанализ были также включены различные препараты на основе омега-3 ПНЖК у пациентов с ИБС, что само по себе создает клиническую и фармакологическую гетерогенность. В общей выборке добавки омега-3 ПНЖК не обеспечивали статистически значимого снижения интегральной конечной точки серьезных сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск 0,93; 95% ДИ 0,85–1,01; $p=0,09$), однако ассоциировались со снижением общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска ИМ, реваскуляризации, внезапной сердечной смерти, а также госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии [36]. При этом влияние на риск инсульта статистически значимым не было. В подгрупповом анализе более благоприятные сердечно-сосудистые эффекты наблюдались при ЭПК-содержащих вмешательствах и у пациентов с исходным повышенным уровнем ТГ, что поддерживает представление о неоднородности класса омега-3 ПНЖК и о возможных преимуществах ЭПК в определенных клинических контекстах.

Заметим, что отсутствие статистически значимого влияния на композитную конечную точку обоих метаанализов, состоящую из нескольких сердечно-сосудистых событий, при одновременном снижении ряда ее отдельных компонентов не является внутренним противоречием. Композитные конечные точки нередко оказываются менее чувствительными к избирательному влиянию вмешательства на отдельные события, особенно если эффект выражен неодинаково для разных компонентов.

Приведенные данные подтверждают клиническую обоснованность нутрицевтического восполнения уровня ЭПК и ДГК у пациентов повышенного ССР, прежде всего с целью профилактики ИБС и ее осложнений. В условиях Республики Беларусь это, вероятно, актуально для значительной части населения, учитывая невысокое потребление рыбы и рыбопродуктов по сравнению с рекомендуемыми уровнями.

■ КЛЮЧЕВЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ОМЕГА-3 ПНЖК

Современная доказательная база конкретных препаратов омега-3 ПНЖК в коррекции ССР складывается из ряда крупных РКИ с различными результатами (табл. 1), понимание которых важно, в частности, для правильной интерпретации роли нутрицевтиков этого класса в сердечно-сосудистой профилактике [29].

В РКИ JELIS (2007) было включено 18 645 японских пациентов с гиперхолестеринемией, рандомизированных в группу ЭПК 1,8 г/сут на фоне статина или в группу монотерапии статином. За 4,6 года наблюдения ЭПК снизила частоту серьезных коронарных событий на 19% (относительный риск (ОР) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,95; $p=0,011$). В подгруппе с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л снижение риска составило 53%. Ограничением исследования является открытый дизайн без плацебо [37].

Исследования ASCEND (2018) и VITAL (2019) были сходными по дизайну и оценивали эффективность первичной сердечно-сосудистой профилактики у 15 480 и 25 871 пациента соответственно. В ASCEND были включены пациенты с СД и имевшие более высокий ССР. В обоих исследованиях изучалось влияние омега-3 ПНЖК 1 г/сут (840 мг ЭПК+ДГК) на составную конечную точку сердечно-сосудистых осложнений. В ASCEND не было выявлено значимого снижения первичной конечной точки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,87–1,08) при медиане наблюдения 7,4 года [38]. В VITAL также не достигнута статистическая значимость по основной конечной точке (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,06) при медиане наблюдения 5,3 года, однако наблюдалось снижение риска ИМ на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,90) [39]. Основной особенностью этих исследований и, возможно, их ограничением явилась низкая доза ЭПК+ДГК.

В РКИ STRENGTH (2020) вошли 13 078 пациентов высокого ССР, рандомизированных в группу приема омега-3 ПНЖК (ЭПК+ДГК) 4 г/сут или кукурузного масла (плацебо). Исследование было досрочно прекращено в связи с нейтральным результатом: ОР 0,99 (95% ДИ 0,90–1,09; $p=0,84$) [40]. Ключевой особенностью исследования было применение ЭПК+ДГК в высокой дозе, а также кукурузного масла в качестве плацебо.

Иные результаты были получены в РКИ REDUCE-IT (2019), вызывающем в настоящее время наибольший интерес. Были изучены 8 179 пациентов, получавших статинотерапию, с уровнем ТГ 1,52–5,63 ммоль/л и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с дополнительными факторами риска. Икосапент этил (ЭПК) в дозе 4 г/сут по сравнению с группой плацебо (минеральное масло) снизил частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,68–0,83; $p<0,001$). NNT (число пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного события первичной конечной точки) составило 21 за 4,9 года [7].

В недавнем РКИ RESPECT-EPA (2024) у 2 506 пациентов со стабильной ИБС (вторичная профилактика) ЭПК в комбинации со статином привела к численно более низкой

величине сердечно-сосудистых осложнений при статистически значимом снижении числа коронарных событий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,97). Эти результаты не позволили ни отвергнуть, ни окончательно подтвердить гипотезу о клинической значимости терапии чистой ЭПК в виде икосапент этила [41].

Противоречие между положительным результатом REDUCE-IT и нейтральным результатом STRENGTH стало одной из наиболее обсуждаемых тем последних лет в кардиологии. Ряд аргументов позволяет взвешенно оценить это расхождение. В качестве плацебо в REDUCE-IT использовалось минеральное масло, при этом в данной

Таблица 1
Сравнительная характеристика ключевых рандомизированных клинических исследований препаратов омега-3 ПНЖК
Table 1
Comparative characteristics of key randomized clinical trials of omega-3 PUFA preparations

Исследование	N	Препарат	Доза ПНЖК, г/сут	Плацебо	Популяция	Первичный исход	ОР (95% ДИ)
JELIS (2007)	18 645	ЭПК	1,8	–	Гиперхолестеринемия	Большие коронарные события: внезапная ССС, фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, ангиопластика/стентирование или АКШ	0,81 (0,69–0,95)
ASCEND (2018)	15 480	ЭПК+ДГК	0,84	Оливковое масло	СД без ССЗ	Серьезные сосудистые события: нефатальный ИМ, нефатальный инсульт / ТИА или смерть от сосудистых причин	0,97 (0,87–1,08)
VITAL (2019)	25 871	ЭПК+ДГК	0,84	Оливковое масло	Первичная профилактика	Большие сердечно-сосудистые события – ИМ, инсульт, ССС	0,92 (0,80–1,06)
REDUCE-IT (2019)	8 179	ИПЭ (ЭПК)	4,0	Минеральное масло	ССЗ или СД; ТГ 1,52–5,63 ммоль/л на фоне статина	Комбинированный сердечно-сосудистый исход: ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия	0,75 (0,68–0,83)
STRENGTH (2020)	13 078	ЭПК+ДГК	4,0	Кукурузное масло	Высокий ССР и ТГ 2,03–5,64 ммоль/л	Большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события: ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	0,99 (0,90–1,09)
RESPECT-EPA (2024)	2 506	ИПЭ (ЭПК)	1,8	–	Стабильная ИБС	Большие сердечно-сосудистые события: ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация	0,79 (0,62–1,00)

Примечания: ИПЭ – икосапент этил; ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота; ССР – сердечно-сосудистый риск; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ССС – сердечно-сосудистая смерть; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТГ – триглицериды.

группе было отмечено повышение ХС-ЛПНП примерно на 2%, вЧСРБ – примерно на 32%, а также повышение уровней аполипопротеина В и Lp(a) [7]. Это справедливо ставит под сомнение часть наблюдавшихся в этом РКИ эффектов ЭПК в форме икосапент этила. Вместе с тем ряд факторов свидетельствует в пользу реального терапевтического эффекта: снижение ССР было устойчивым во всех predetermined подгруппах; даже с учетом гипотезы о неблагоприятном влиянии минерального масла в группе плацебо предполагаемый эффект икосапент этила, по-видимому, остается клинически значимым [28, 42].

Вторым важным объяснением расхождений между REDUCE-IT и STRENGTH может быть различие в составе применявшихся вмешательств: чистая ЭПК в первом случае и комбинация ЭПК+ДГК во втором. Накопленные экспериментальные и клинико-фармакологические данные свидетельствуют о том, что ЭПК и ДГК не являются полностью взаимозаменяемыми и могут по-разному влиять на мембранную организацию, липопротеиновый профиль и сигнальные пути воспаления и атеротромбоза [43]. Как уже отмечалось, ДГК, в отличие от ЭПК, может умеренно повышать уровень ХС-ЛПНП, тогда как ЭПК в большей степени связывают с мембранопротективными, противовоспалительными и антиатерогенными эффектами. Вместе с тем вопрос о преимуществах чистой ЭПК перед комбинацией ЭПК+ДГК окончательно не решен. ДГК обладает собственными положительными биологическими эффектами, включая мембраномодулирующее действие, влияние на сосудистую функцию и тромбоцитарную реактивность, а также имеет важное значение для здоровья нервной системы, развития плода и поддержания функции сетчатки [15].

■ ОМЕГА-3 ПНЖК В БЕЛАРУСИ: РЕАЛИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА И СЛЕДСТВИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В Республике Беларусь ситуация с доступностью препаратов омега-3 ПНЖК существенно отличается от стран ЕС и США. Высокодозовый лекарственный препарат ЭПК в виде икосапент этила (Vascera/Vazkera), одобренный регуляторными агентствами EMA и FDA для снижения ССР, не зарегистрирован в Беларуси. Напротив, фармацевтический рынок страны насыщен БАД, содержащими разные количества ЭПК и ДГК различной степени и характера очистки. Это создает клиническую дилемму: доказательная база свидетельствует о возможности применения омега-3 ПНЖК для снижения остаточного ССР, опосредованного ТГ, тогда как доступные продукты могут существенно отличаться от препаратов, использованных в клинических исследованиях, по составу, чистоте, концентрации и стандартизации [29].

Из предшествующего анализа доказательной базы следует, что при выборе нутрицевтика, содержащего омега-3 ПНЖК, с целью коррекции остаточного ССР необходимо учитывать состав продукта и ориентироваться на высокую концентрацию ЭПК+ДГК; в практическом отношении целесообразны препараты, обеспечивающие не менее 600–700 мг ЭПК+ДГК на 1 г капсулу. В контексте коррекции остаточного ССР потенциальным преимуществом может считаться преобладание ЭПК в составе. Предпочтительной может рассматриваться форма ТГ (в том числе реэтерифицированных), которая в сравнительных исследованиях демонстрировала более высокую биодоступность по сравнению с этиловыми эфирами, особенно при приеме натощак [14]. Для снижения риска контаминации целесообразно выбирать продукты, прошедшие современные методы очистки, включая молекулярную дистилляцию, с

Таблица 2
Критерии выбора препаратов омега-3 ПНЖК для коррекции остаточного липидного сердечно-сосудистого риска в условиях белорусского рынка биологически активных добавок
Table 2
Criteria for selecting omega-3 PUFA preparations for correcting residual lipid cardiovascular risk in the Belarusian dietary supplement market

Параметр	Оптимальные характеристики	Неоптимальные характеристики	Комментарий
Содержание ЭПК+ДГК	≥60–70% (≥600–700 мг на 1 г)	15–50% (300–500 мг на 1–2 г)	Низкая концентрация → высокая таблеточная нагрузка
Соотношение ЭПК:ДГК	Преобладание ЭПК	1:1 или с преобладанием ДГК	ЭПК имеет максимальную доказательную базу
Очистка	Молекулярная дистилляция	Не всегда выполняется / указана	Удаление ПХБ, диоксинов, ртути, тяжелых металлов
Целевая суточная доза ЭПК+ДГК	2–4 г/сут (минимум 2 г/сут для снижения ТГ)	Дозы 0,5–1 г/сут	Число капсул/сут для достижения 2 г – ключевой параметр

Примечания: ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота; ТГ – триглицериды; ПХБ – полихлорированные бифенилы.

подтвержденным контролем содержания полихлорированных бифенилов, диоксинов, ртути и других примесей. Для снижения уровня ТГ обычно применяются дозы 2–4 г/сут ЭПК+ДГК, причем наиболее убедительная доказательная база при гипертриглицеридемии имеется для дозы 4 г/сут (табл. 2).

Примером препарата омега-3 ПНЖК на белорусском фармацевтическом рынке, соответствующего приведенным критериям, является БАД Триглицор, содержащая в одной капсуле 850 мг омега-3 ПНЖК на 1 г содержимого капсулы, в том числе 470 мг ЭПК и 380 мг ДГК, а также 12 мг витамина Е в качестве антиоксиданта [44]. Согласно декларации производителя, принятой регуляторным органом при регистрации данного препарата, на всех этапах производства химический состав и структура рыбьего жира сохраняются, т. е. препарат содержит нативные ТГ. Применяемые процессы фильтрации, дезодорации и дистилляции направлены на удаление примесей, летучих соединений и запаха. Форма выпуска позволяет реализовать схему приема 2–4 г/сут (2–4 капсулы/сут).

■ ДРУГИЕ НУТРИЦЕВТИКИ В КОРРЕКЦИИ ОСТАТОЧНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, ОПОСРЕДОВАННОГО ЛИПИДАМИ

При рассмотрении возможностей применения других нутрицевтиков с целью дополнительной коррекции липидного обмена – красного дрожжевого риса (КДР), берберина, фитостеринов, бергамота, бета-глюканов – следует ясно понимать их ограниченные по сравнению со статинами величину эффекта и доказательную базу. Ценность нутрицевтиков в первую очередь состоит в дополнительных механизмах действия и эффектах, выходящих за рамки воздействия стандартной статинотерапии и позволяет адресно воздействовать на компоненты остаточного ССР, не корригируемые последней. Во всех случаях нутрицевтики следует рассматривать как дополнение к базовой фармакотерапии (при наличии показаний к ней) и модификации образа жизни.

КДР является традиционным ферментированным ингредиентом китайской кухни и представляет собой продукт ферментации рисовой крупы в присутствии гриба *Monascus purpureus*. Основное биологически активное вещество КДР – монаколин К – химически идентично ловастатину и действует через ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Клинические данные демонстрируют снижение ХС-ЛПНП на 15–25% при дозе монаколина К 10 мг/сут [45]. EFSA (Научная группа Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов) в 2011 г. одобрило заявление о пользе для здоровья монаколина К в дозе 10 мг/сут [46], однако Европейская комиссия в 2022 г. ограничила содержание монаколина К в пищевых добавках до <3 мг на суточную дозу в связи с опасениями, связанными с безопасностью [47]. Поскольку монаколин К химически идентичен ловастатину, он несет свойственные статинам риски: потенциальные мио- и гепатотоксичность, необходимость мониторинга печеночных ферментов. При истинной непереносимости статинов, обусловленной миопатией, монаколин К может вызывать аналогичные нежелательные реакции. КДР может использоваться у пациентов низкого ССР без установленных показаний к назначению статинов. Применение в сочетании со статинами необоснованно и может быть небезопасно. КДР доступен в Беларуси в составе ряда БАД.

Фитостерины (бета-ситостерин, кампестерин, стигмастерин) и их насыщенные аналоги – фитостанолы – снижают абсорбцию холестерина в кишечнике путем конкурентного вытеснения его из мицелл. По данным метаанализа Katan и соавт. (2003), прием 2 г/сут фитостеринов приводит к снижению ХС-ЛПНП на 8–15%; при повышении дозы до 3 г/сут при добавлении к статинам – еще на ~12% [48]. Руководство ESC/EAS по лечению дислипидемий (2019) рекомендует фитостерины/фитостанолы в качестве дополнения к статинотерапии у пациентов, не достигших целевых значений ХС-ЛПНП [11]. В Беларуси доступны в виде БАД.

Берберин – изохинолиновый алкалоид, получаемый из растений рода *Berberis* (барбарис), – обладает многокомпонентным гиполипидемическим действием: ингибирование PCSK9 с повышением рециклинга рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, активация фермента AMPK (протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом) со снижением де-ново липогенеза, снижение абсорбции холестерина в кишечнике [9]. Метаанализ Dong и соавт. (2013), включивший 11 РКИ, показал, что берберин в дозе 500–1500 мг/сут снижает общий холестерин на 0,61 ммоль/л, ТГ на 0,50 ммоль/л и ХС-ЛПНП на 0,65 ммоль/л [49]. В условиях недоступности ингибиторов PCSK9 в Беларуси берберин представляет интерес, частично заполняя этот терапевтический пробел. Дополнительным преимуществом является способность данного вещества снижать массу тела и улучшать гликемический контроль через активацию AMPK, что актуально для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа. В Беларуси препараты берберина доступны в виде БАД.

Полифенольный экстракт бергамота (*Citrus bergamia*) содержит характерные флавоноиды, включая брутиеридин и мелитидин, которые ранее рассматривались как структурные аналоги статинов. В настоящее время предполагается, что гиполипидемическое действие бергамота связано не столько с прямым ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, сколько с комплексным влиянием на синтез и абсорбцию холестерина, включая AMPK-зависимые механизмы. В клиническом исследовании Mollase и соавт. у 237 пациентов с гиперлипидемией полифенольная фракция бергамота улучшала показатели липидного профиля и гликемии, однако эти данные требуют

подтверждения в более крупных РКИ [50]. Научно-практический интерес к бергамоту связан с потенциальным одновременным влиянием на несколько компонентов атерогенной дислипидемии – ХС-ЛПНП, ТГ и ХС-ЛПВП, что делает его особенно привлекательным при метаболическом синдроме, хотя доказательная база на сегодняшний

Таблица 3
Нутрицевтики для коррекции липидных компонентов остаточного сердечно-сосудистого риска
Table 3
Nutraceuticals for correcting lipid components of residual cardiovascular risk

Нутрицевтик	Механизм действия	Коррекция компонентов риска	Уровень доказательности	Клинические показания / Комментарии
Омега-3 ПНЖК	Снижение синтеза липопротеинов очень низкой плотности; активация PPAR- α ; модуляция воспаления и эйкозаноидного профиля	ТГ $\downarrow$; ремнантный ХС $\downarrow$; вчСРБ $\downarrow/\leftrightarrow$; ХС-ЛПВП $\leftrightarrow/\uparrow$; ХС-ЛПНП $\leftrightarrow$ при ЭПК, $\leftrightarrow/\uparrow$ при ДГК	Высокий – для снижения ТГ и коррекции атерогенной гипертриглицеридемии. Умеренный – по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Гипертриглицеридемия, атерогенная дислипидемия, остаточный ССР при повышенных ТГ
Фитостерины	Конкурентное снижение кишечной абсорбции холестерина	ХС-ЛПНП $\downarrow$; ХС-не-ЛПВП $\downarrow$; ТГ $\leftrightarrow$; ХС-ЛПВП $\leftrightarrow$	Высокий – для умеренного снижения ХС-ЛПНП; низкий – по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Легкая/умеренная гиперхолестеринемия; дополнение к диете и базовой липидснижающей терапии
Берберин	Повышение экспрессии LDL-рецепторов; ингибирование PCSK9; активация AMPK	ХС-ЛПНП $\downarrow$; ТГ $\downarrow$; ХС-ЛПВП $\uparrow$; ремнантный ХС $\downarrow$	Умеренный – для коррекции липидного спектра; низкий – по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Атерогенная дислипидемия, метаболический синдром, непереносимость или недостаточная эффективность статинов
Бергамот	Ограничение абсорбции холестерина (?); активация AMPK (?)	ХС-ЛПНП $\downarrow$; ТГ $\downarrow$; ХС-ЛПВП $\uparrow/\leftrightarrow$	Низкий – данные основаны преимущественно на небольших клинических исследованиях	Легкая/умеренная дислипидемия, метаболический синдром
Красный дрожжевой рис	Статиноподобное ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы за счет монаколина К	ХС-ЛПНП $\downarrow$; ХС-не-ЛПВП $\downarrow$; ТГ $\downarrow/\leftrightarrow$	Высокий – для липидснижающего эффекта; низкий – для самостоятельного места в профилактике исходов; имеются ограничения по безопасности и регуляторные ограничения	Легкая/умеренная гиперхолестеринемия при отсутствии показаний к статинам, отказ пациента от приема статинов при наличии показаний (вынужденная мера)
Бета-глюканы	Связывание желчных кислот в кишечнике; снижение их реабсорбции; повышение экспрессии рецепторов ЛПНП в печени	ХС-ЛПНП $\downarrow$; ТГ $\leftrightarrow$; ХС-ЛПВП $\leftrightarrow$	Умеренный – для коррекции липидного спектра и по влиянию на риск ИБС	Компонент комплексной диетической стратегии коррекции дислипидемии; широкодоступны в виде традиционных продуктов и БАД

Примечания: ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-не-ЛПВП – холестерин не-ЛПВП; ИБС – ишемическая болезнь сердца; БАД – биологически активная добавка; ССР – сердечно-сосудистый риск; AMPK – протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом.

день остается ограниченной. Зарегистрированные стандартизованные препараты бергамота в Республике Беларусь на момент подготовки обзора не выявлены.

Бета-глюканы – растворимые пищевые волокна овса и ячменя – снижают уровень ХС-ЛПНП преимущественно за счет связывания желчных кислот в кишечнике, уменьшения их реабсорбции и компенсаторного повышения экспрессии рецепторов ЛПНП в печени. По данным метаанализа РКИ, потребление не менее 3 г/сут овсяного бета-глюкана сопровождается снижением ХС-ЛПНП примерно на 0,25 ммоль/л [51]. FDA одобрило заявление о пользе для здоровья бета-глюканов овса/ячменя при суточном потреблении 3 г как части диеты, направленной на снижение риска ИБС [52]. Практическая ценность бета-глюканов состоит в их доступности в составе пищевых продуктов и добавок; эффект остается умеренным, но клинически значимым как компонент комплексной диетической коррекции дислипидемии (табл. 3).

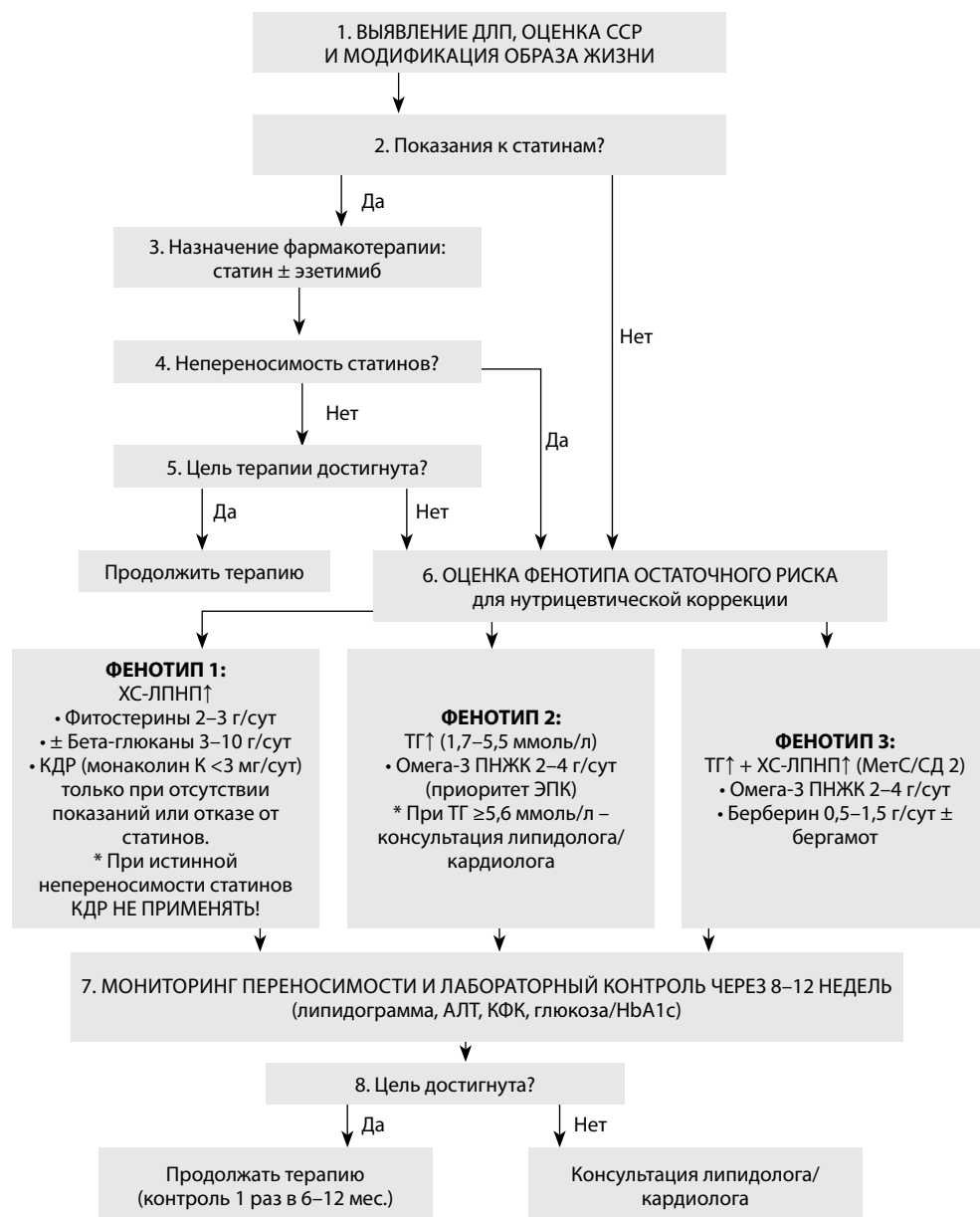
■ ЦЕЛЕВЫЕ ПОПУЛЯЦИИ И ПРАКТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ НУТРИЦЕВТИКОВ

Имеется экспертный консенсус по определенным клиническим ситуациям, когда включение нутрицевтиков в программу коррекции ССР, опосредованного липидами, целесообразно [9]: 1) невозможность применения статинов (истинная непереносимость или отказ пациента в силу эффекта ноцебо/друцебо (ожидание пациентом негативных побочных эффектов); 2) пациенты низкого ССР, которым, по современным представлениям, статины не показаны; 3) пациенты высокого ССР в составе комплексной терапии (как правило, на фоне статинов и эзетимиба). На основании этих 3 фенотипов пациентов, представленных выше данных и с учетом особенностей локального фармацевтического рынка предлагается пошаговый алгоритм интеграции нутрицевтиков в оказание медицинской помощи пациентам с ССР, на фоне применения базисных гиполипидемических средств, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь (см. рисунок).

■ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Безопасность нутрицевтиков является ключевым аспектом их клинического применения. Несмотря на распространенное восприятие нутрицевтиков как «безопасных натуральных средств», ряд из них обладает фармакологической активностью, сопоставимой с лекарственными препаратами, и соответствующим профилем нежелательных реакций. Врач обязан подходить к применению нутрицевтиков с тем же уровнем ответственности, что и при назначении лекарственных препаратов, включая тщательный сбор анамнеза, оценку лекарственных взаимодействий и мониторинг нежелательных эффектов [9, 10]. Важным аспектом является также проактивный опрос пациента на предмет самостоятельного применения БАД, специализированных пищевых продуктов и других нутрицевтиков с целью своевременной и адекватной коррекции.

Профиль безопасности омега-3 ПНЖК в целом благоприятный; наиболее клинически значимы 2 нежелательных эффекта. Повышение риска фибрилляции предсердий (ФП) является дозозависимым и наблюдалось в ряде крупных РКИ: ASCEND [38], REDUCE-IT [7], STRENGTH [40] и RESPECT-EPA [41]. У пациентов с предрасположенностью к пароксизмам ФП (пожилой возраст, предшествующие эпизоды ФП, дилатация



Практический алгоритм применения нутрицевтиков у пациентов с дислипидемией и остаточным сердечно-сосудистым риском в системе здравоохранения Республики Беларусь

Примечание: ДЛП – дислипидемия; ССР – сердечно-сосудистый риск; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; КДР – красный дрожжевой рис; МетС – метаболический синдром; ЭПК – эйкозопентаеновая кислота; АЛТ – аланиновая трансаминаза; КФК – креатинфосфокиназа; НbA1c – гликированный гемоглобин

A practical algorithm for using nutraceuticals in patients with dyslipidemia and residual cardiovascular risk in the healthcare system of the Republic of Belarus

левого предсердия) перед назначением высоких доз омега-3 ПНЖК необходимо оценить соотношение пользы и риска, а в процессе лечения – проводить периодический мониторинг электрокардиограммы. Теоретически антиагрегантные свойства омега-3 ПНЖК при дозах >3 г/сут могут повышать риск кровотечений, однако в исследованиях REDUCE-IT и STRENGTH достоверного увеличения частоты клинически значимых кровотечений не зафиксировано [7, 40]. При совместном применении с антикоагулянтами необходим более тщательный контроль и самоконтроль на предмет возникновения кровотечений, при применении варфарина – более тщательный контроль МНО). Желудочно-кишечные нежелательные эффекты (рыбный вкус, запах, тошнота) минимальны и практически не отмечаются при приеме с пищей [9, 10].

Профиль безопасности КДР идентичен профилю статинов в силу химического тождества монаколина К и ловастатина. Миотоксичность – наиболее значимый нежелательный эффект: диапазон от миалгии до редко встречающегося рабдомиолиза; обязателен мониторинг КФК до начала и в процессе приема. Важно подчеркнуть: при истинной непереносимости статинов, обусловленной миопатией, монаколин К может воспроизводить аналогичные нежелательные эффекты, что существенно ограничивает применение КДР именно в этой ситуации. Гепатотоксичность встречается редко; контроль трансаминаз рекомендован до начала терапии и через 8–12 недель применения. КДР противопоказан при беременности, лактации, тяжелой печеночной недостаточности, одновременном применении статинов и фибратов (риск аддитивной миотоксичности). Монаколин К метаболизируется ферментом CYP3A4, и его системные концентрации могут повышаться при параллельном применении препаратов – сильных ингибиторов CYP3A4 [10].

Желудочно-кишечные нежелательные эффекты (диарея, метеоризм, тошнота) берберина носят дозозависимый характер, аналогичны таковым метформина и обычно регрессируют при снижении дозы или делении суточного приема. Берберин также является клинически значимым ингибитором CYP3A4, что может повышать концентрации циклоспорина, кларитромицина и статинов, метаболизируемых через CYP3A4 (аторвастатин, симвастатин); предпочтительны статины с минимальным метаболизмом через CYP3A4 (розувастатин, правастатин). Комбинация берберина с метформином сопровождается аддитивным сахароснижающим эффектом и требует мониторинга гликемии. Берберин противопоказан при беременности; данных о безопасности в период лактации недостаточно [10].

Длительное применение фитостеринов в высоких дозах может снижать абсорбцию жирорастворимых витаминов и каротиноидов (прежде всего бета-каротина), что следует учитывать при продолжительном приеме, особенно у пациентов с риском дефицита. Гипотеза о потенциальном атерогенном эффекте вследствие накопления фитостеринов в крови при ситостеролемии не нашла однозначного подтверждения в клинических исследованиях. Прямые неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты в стандартных дозах также не подтверждены.

Профиль безопасности бета-глюканов является благоприятным при пищевом и нутрицевтическом применении в дозах до 10 г/сут. Возможны легкие желудочно-кишечные побочные эффекты (вздутие) при резком увеличении дозы; рекомендуется постепенное ее повышение. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не описано. У пациентов с целиакией необходимо убедиться в применении препаратов с сертификатом отсутствия контаминации глютенном [52].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутрицевтики занимают определенную нишу в континууме средств снижения ССР – между модификацией образа жизни и фармакотерапией. В условиях Республики Беларусь их роль существенно шире в связи с ограниченным доступом к ряду современных гипOLIПИДемических препаратов. Среди нутрицевтиков омега-3 ПНЖК (прежде всего ЭПК) занимают центральное положение благодаря значительной доказательной базе, множественным плейотропным механизмам кардиопротекции и способности адресно воздействовать на ключевой компонент остаточного липидного ССР – ТГ-опосредованный риск, не корригируемый статинами. Берберин, способный частично модулировать PCSK9-путь, и бергамот, одновременно воздействующий на все компоненты атерогенной дислипидемии, предоставляют дополнительные возможности для персонализированного подхода.

Реалии фармацевтического рынка и рост научных данных о вариантах коррекции различных компонентов остаточного ССР создают уникальный вызов для локальной клинической практики. Это требует повышения грамотности врачей в области фармакологии омега-3 ПНЖК и критериев оценки качества БАД, а также образования пациентов в вопросах выбора таких продуктов (доза, форма, степень очистки, цена приобретения).

Важно подчеркнуть, что в контексте настоящего обзора нутрицевтики рассматриваются исключительно как дополнение к стандартной фармакотерапии дислипидемии (статины, эзетимиб) и/или диете наряду с другими компонентами модификации образа жизни. Уровень доказательности для различных нутрицевтиков существенно различается – от крупных многоцентровых РКИ с жесткими конечными точками (омега-3 ПНЖК) до небольших одноцентровых исследований с суррогатными конечными точками (бергамот). Тем не менее в условиях Республики Беларусь обсуждаемые нутрицевтики, и прежде всего современные БАД, содержащие омега-3 ПНЖК в адекватных дозах, становятся не только «мягкой» альтернативой для пациентов низкого риска, но и компонентом комплексной терапии у пациентов высокого ССР на фоне активной терапии, направленной на первичную цель – ХС-ЛПНП. Клиническое решение о применении нутрицевтиков, как и лекарственных препаратов, должно основываться на индивидуальной оценке соотношения пользы и риска с учетом реальной физической и ценовой доступности на фармацевтическом рынке.

Нутрицевтики сегодня – не альтернатива доказательной медицине, а важная часть комплексного активного ведения пациента с неудовлетворенной потребностью в коррекции ССР в условиях ограниченных фармакологических возможностей. Их рациональное, основанное на доказательствах, использование в комбинации со стандартным применением лекарственных препаратов представляет собой реалистичную и клинически обоснованную стратегию снижения остаточного ССР, в том числе в белорусской популяции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vijayaraghavan K, Baum SJ, Desai NR, Voyce SJ. Intermediate and long-term residual cardiovascular risk in patients with established cardiovascular disease treated with statins. *Front Cardiovasc Med.* 2024;10:1308173. doi: 10.3389/fcvm.2023.1308173
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

3. Wong ND, Zhao Y, Quek RGW, Blumenthal RS, Budoff MJ, Cushman M, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1223–1233. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.015
4. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26. doi: 10.1186/1475-2840-13-26
5. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454.
6. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359–4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
8. DeFelice SL. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6(2):59–61.
9. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75(9):731–767. doi: 10.1093/nutrit/nux047
10. 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(1):2–17. doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.122
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
12. Lee-Okada HC, Xue C, Yokomizo T. Recent advances on the physiological and pathophysiological roles of polyunsaturated fatty acids and their biosynthetic pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2025;1870(1):159564. doi: 10.1016/j.bbalip.2024.159564
13. Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(2):127–132. doi: 10.1097/00075197-200203000-00002
14. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, et al. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;83(3):137–141. doi: 10.1016/j.plefa.2010.06.007
15. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, et al. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022;182:102450. doi: 10.1016/j.plefa.2022.102450
16. Serhan CN, Chiang N, Dalili J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin Immunol*. 2015;27(3):200–215. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004
17. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469–484. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010
18. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 2004;39(1):212–220. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.02.030
19. Schuchardt JP, Beinhorn P, Hu XF, et al. Omega-3 world map: 2024 update. *Prog Lipid Res*. 2024;95:101286. doi: 10.1016/j.plipres.2024.101286
20. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):e673–e691. doi: 10.1161/CIR.0000000000000709
21. Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil – how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(5):843–851. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.10.011
22. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(6):474–483. doi: 10.1007/s11883-011-0210-3
23. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105–1115. doi: 10.1042/BST20160474
24. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunology*. 2013;38(6):1154–1163. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.015
25. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;139:10–18. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2018.10.001
26. Kim YS, Je Y, Jung YJ, et al. Association between omega-3 fatty acid intake and sudden cardiac death: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(2):290–298.
27. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*. 2003;126(1):1–27. doi: 10.1016/S0009-3084(03)00101-4
28. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. EVAPORATE trial: reduction in coronary plaque volume with eicosapentaenoic acid. *Circulation*. 2020;141(5):367–375. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044185
29. Golubev SA. Hypertriglyceridemic patients: how can outpatient clinics and pharmacies do to help them? *Cardiology in Belarus*. 2025;17(2):310–329. (in Russian)
30. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Omega-3s and Health: Fact Sheet for Health Professionals [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2026. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/> (assessed 2026 May 13).
31. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109(22):2705–2711. doi: 10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B
32. Ren Y, Wang C, Liu M, et al. Fish Consumption and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2278. doi: 10.3390/nu12082278
33. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Advice on fish consumption: benefits and risks [Internet]. London: TSO; 2004. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7dbedc40f0b65d88634277/SACN_Advice_on_Fish_Consumption.pdf (assessed 2026 May 13).
34. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Committee on Fisheries. The role of aquaculture in improving nutrition: opportunities and challenges [Internet]. Rome: FAO; 2014. Available at: https://www.fao.org/fi-static-media/MeetingDocuments/COFL_AQ/2013/7r.pdf (assessed 2026 May 13).
35. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):304–313. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034
36. Chao T, Sun J, Ge Y, Wang C. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on the prognosis of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(3):537–547. doi: 10.1016/j.numecd.2023.10.035
37. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090–1098. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3

38. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1540–1550.
39. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23–32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403
40. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
41. Miyauchi K, Iwata H, Nishizaki Y, et al; RESPECT-EPA Investigators. Randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy statin and eicosapentaenoic acid (RESPECT-EPA). *Circulation.* 2024;150:425434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065520
42. Huston J, Schaffner H, Cox A, et al. A Critical Review of Icosapent Ethyl in Cardiovascular Risk Reduction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(4):393–406. doi: 10.1007/s40256-023-00583-8
43. Innes JK, Calder PC. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):532. doi: 10.3390/ijms19020532
44. Triglycor. State Registration Certificate AM.01.07.01.003.R.001691.10.23. Register of regulatory and reference information of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://nsi.eaeunion.org/portal/1995?> (assessed 2026 May 13) (In Russ.).
45. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: a position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res.* 2022;183:106370. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106370
46. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations. *EFSA J.* 2011;9(7):2304.
47. European Commission. Commission Regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods. *Off J Eur Union.* 2022;L150:52–54.
48. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(8):965–978. doi: 10.4065/78.8.965
49. Dong H, Zhao Y, Zhao L, Lu F. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2013 Apr;79(6):437–46. doi: 10.1055/s-0032-1328321
50. 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. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014
51. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TMS. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(6):1413–1421. doi: 10.3945/ajcn.114.086108
52. U.S. Food and Drug Administration. Authorized Health Claims That Meet Significant Scientific Agreement (SSA): Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease [Internet]. Available at: <https://www.fda.gov/food/nutrition-food-labeling-and-critical-foods/authorized-health-claims-meet-significant-scientific-agreement-ssa-standard/authorized-health-claims-meet-significant-scientific-agreement-ssa-standard> (assessed May 13, 2026).