

Роль препаратов на основе красного дрозжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске (заключение экспертов)

Марат Владиславович Ежов^{1*}, Альберико Катапано², Карлос Эскобар³, Валерий Владимирович Кухарчук¹, Михаил Иванович Воевода⁴, Оксана Михайловна Драпкина⁵, Светлана Анатольевна Шальнова⁵, Антонина Владимировна Стародубова⁶, Виктор Савельевич Гуревич⁷, Игорь Иосифович Шапошник^{8,9}, Ольга Олеговна Большакова¹⁰, Ольга Шонкоровна Ойноткинова¹¹, Асият Сайгидовна Алиева¹⁰

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

² Миланский университет
Италия, 20133, Милан, Виа Бальцаретти, 9

³ Университетская клиника Ла Пас
Испания, 28046, Мадрид, Пасео де ла Каstellан, 261

⁴ Федеральный исследовательский центр, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

⁶ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а

⁸ Южно-Уральский государственный медицинский университет
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

⁹ Городская клиническая больница №1
Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 16

¹⁰ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Российская Федерация относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском. Гиперхолестеринемия является ведущим фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Для достижения целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) используются такие подходы, как изменение образа жизни и фармакологическая коррекция, в основе которой лежит использование статинов. При этом существенная часть населения имеет умеренную гиперхолестеринемию и характеризуется низким или умеренным сердечно-сосудистым риском. Несмотря на то, что следует придерживаться рекомендаций первой линии, одного лишь здорового образа жизни редко бывает достаточно для достижения целевых уровней ХС ЛНП, а это означает, что даже люди с низким и умеренным риском могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной терапии гиполипидемическими препаратами. Эти лица не имеют показаний к липидснижающей терапии, и им обычно рекомендуют изменение диеты и прием пищевых добавок. Были разработаны инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии, которые основаны либо на изменении некоторых «рискованных» пищевых компонентов, либо на поощрении потребления «здоровых» функциональных продуктов питания и/или нутрицевтиков. Нутрицевтики (в России зарегистрированы как биологически активные добавки) – это инновационный способ помочь человеку контролировать уровень ХС ЛНП при низком и умеренном риске, не прибегая к гиполипидемическим препаратам, в качестве нутритивной поддержки гипохолестеринемической диеты. На сегодняшний день стали доступны препараты на основе красного дрозжевого риса (КДР). Препараты на основе КДР могут рассматриваться для применения у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, у которых не достигнут целевой уровень ХС ЛНП и отсутствуют показания к терапии статинами, или имеется непереносимость статинов. В препарате на основе КДР содержится статиноподобное вещество – монаколин К в дозе 3 мг. В рандомизированных клинических исследованиях доказано, что применение качественных препаратов на основе КДР приводит к снижению уровня ХС ЛНП в среднем на 20% без увеличения риска побочных эффектов, характерных для статинов. Оценка биологически активных добавок и функциональных продуктов питания должна в обязательном порядке включать в себя не только доказательства полезных эффектов в отношении влияния на липидный профиль и атеросклероз, но также и доказанную хорошую переносимость. Важным является и производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий

стандартизацию компонентов и качество. Препараты на основе КДР должны гарантировать отсутствие микотоксина в своем составе. В России необходимы программы по первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с воздействием на гиперхолестеринемию на популяционном уровне.

Ключевые слова: красный дрожжевой рис, гиперхолестеринемия, дислипидемия, низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Ежов М.В., Катапано А., Эскобар К., Кухарчук В.В., Воевода М.И., Драпкина О.М., Шальнова С.А., Стародубова А.В., Гуревич В.С., Шапошник И.И., Большакова О.О., Ойноткинова О.Ш., Алиева А.С. 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. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-04

The Role of Red Yeast Rice Based Preparations for Non-Pharmacological Correction of Dyslipidemia in Patients with Low and Moderate Cardiovascular Risk (Expert Opinion)

Marat V. Ezhov^{1*}, Alberico Catapano², Carlos Escobar³, Valery V. Kukharchuk¹, Mikhail I. Voevoda⁴, Oxana M. Drapkina⁵, Svetlana A. Shalnova⁵, Antonina V. Starodubova⁶, Victor S. Gurevich⁷, Igor I. Shaposhnik^{8,9}, Olga O. Bolshakova¹⁰, Olga S. Oynotkina¹¹, Asiat S. Alieva¹⁰

¹ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia.

² University of Milan. Via Balzaretto 9, Milano, 20133 Italy.

³ University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261, Madrid, 28046 Spain.

⁴ Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Internal and Preventive Medicine. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

⁵ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

⁶ National Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ustinsky pr. 2/14, Moscow, 109240 Russia

⁷ St. Petersburg State University. 21-linia V.O. 8a, St. Petersburg, 199106 Russia

⁸ South-Ural State Medical University. Vorovskogo ul. 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

⁹ City Clinical Hospital №1. Vorovskogo ul. 16, Chelyabinsk, 454048 Russia

¹⁰ Almazov National Medical Research Center. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The Russian Federation is among countries with high cardiovascular risk. Hypercholesterolemia is a leading risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases. To achieve low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) targets, such approaches as lifestyle changes and pharmacological correction, based on the use of statins, are applied. At the same time, a significant proportion of the population has moderate hypercholesterolemia and is characterized by low or moderate cardiovascular risk. Although first-line recommendations should be followed, a healthy lifestyle alone is not enough to achieve target levels of LDL-C, which means that even people with low to moderate risk may end up with the prospect of lifelong therapy with lipid-lowering drugs. These individuals do not have an indication for lipid-lowering therapy, and they are usually recommended a change in diet and supplementation. Innovative nutritional strategies have been developed to manage dyslipidemia. They were based either on changing some "risky" food components or on encouraging the consumption of "healthy" functional foods and/or nutraceuticals. Nutraceuticals (registered as food supplements in Russia) is an innovative way to help control LDL-C at low and moderate risk individuals without lipid-lowering drugs and as nutritive support for the cholesterol-lowering diet. Red yeast rice (RYR) based preparations have been already developed and available at the moment. RYR based preparations can be considered in patients with low and moderate cardiovascular risk, who have not reached the target level of LDL-C and have no indications for statin therapy or have statin intolerance. RYR based preparations contains a statin-like substance monacolin K in a dose of 3 mg. In randomized clinical trials, it was proved that the use of high-quality RYR nutraceutical leads to a decrease in LDL-C by an average of 20% without increasing the risk of side effects like for statins. Evaluation of dietary supplements and functional foods should necessarily include not only evidence of beneficial effects with respect to effects on the lipid profile and atherosclerosis, but also proven good tolerability. The manufacturing standard for these products is also important, guaranteeing component standardization and quality. RYR analogues should guarantee the absence of mycotoxin in their composition. In Russia, programs are needed for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases with effects on hypercholesterolemia at the population level.

Keywords: red yeast rice, hypercholesterolemia, dyslipidemia, low and moderate cardiovascular risk.

For citation: Ezhov M.V., Catapano A., Escobar C., Kukharchuk V.V., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Shalnova S.A., Starodubova A.V., Gurevich V.S., Shaposhnik I.I., Bolshakova O.O., Oynotkina O.S., Alieva A.S. The Role of Red Yeast Rice Based Preparations for Non-Pharmacological Correction of Dyslipidemia in Patients with Low and Moderate Cardiovascular Risk (Expert Opinion). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):147-155. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-04

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): marat_ezhov@mail.ru

Received / Поступила: 28.01.2020

Accepted / Принята в печать: 29.01.2020

Введение. Дислипидемия – ведущая причина сердечно-сосудистых осложнений

Российская Федерация (РФ) относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском. Одной из ключевых целей национального проекта «Здравоохранение» является снижение смертности населения от

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а гиперхолестеринемия является ведущим фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1]. Повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), и многочисленные рандоми-

зированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали, что снижение уровня ХС ЛНП существенно уменьшает риск ИБС и АССЗ [2-5].

Необходимо раннее выявление нарушений липидного обмена, и повсеместный скрининг уровня ХС и ХС ЛНП в рамках диспансерного наблюдения способствует своевременному выявлению дислипидемии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, обеспечивает проведение эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В современных рекомендациях определены целевые уровни ХС ЛНП на основе категорий риска ССЗ. Для достижения целевых показателей используются такие подходы, как изменение образа жизни и фармакологическая коррекция, в основе которой лежит использование статинов [6]. Однако статины не обеспечивают полной элиминации риска АССЗ, даже если другие факторы риска атеросклероза находятся под контролем [7]. В таких случаях может быть показано применение статина в комбинации с эзетимибом или ингибиторами PCSK9 [4,5].

Однако существенная часть населения имеет невыраженную гиперхолестеринемию, и характеризуется низким или умеренным риском ССЗ [8]. Несмотря на то, что следует придерживаться рекомендаций первой линии, одного лишь здорового образа жизни редко бывает достаточно для достижения целевых показателей ХС ЛНП, а это означает, что даже люди с низким и умеренным риском могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной терапии гиполипидемическими препаратами. Эти лица не имеют показаний к липидснижающей терапии, и им обычно рекомендуют изменения образа жизни, которые могут включать изменение диеты и прием пищевых добавок [6]. Были разработаны инновационные стратегии питания для коррекции дислипидемии, которые основаны либо на изменении некоторых «рискованных» пищевых компонентов, либо на поощрении потребления «здоровых» функциональных продуктов питания и/или нутрицевтиков.

Нутрицевтики (в РФ зарегистрированы как биологически активные добавки – БАДы) – это инновационный способ помочь контролировать уровень ХС ЛНП при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске, не прибегая к гиполипидемическим препаратам, в качестве нутритивной поддержки гипохолестеринемической диеты. На сегодняшний день стали доступны препараты красного дрожжевого риса (КДР). Красный дрожжевой рис это рис, полученный путем ферментации обычного риса дрожжевыми грибами, который обладает гипохолестеринемическим эффектом из-за присутствия биологически активных соединений (монаколинов), ингибирующих гидроксиметилглутарилкофермент А редуктазу [9].

Термин «нутрицевтический продукт» был предложен в 1989 г. Стивенем де Фелис, и объединяет понятия «нутриент» (питательный продукт или пищевой компонент) и «фармацевтика» (наука о лекарственных препаратах). Этот термин указывает на возможность применения нутрицевтических продуктов при патологических состояниях, и, следовательно, на необходимость рассматривать их в качестве аналогов фармацевтических препаратов. Согласно первоначальному определению нутрицевтики представляют собой «продукты питания или их компоненты, несущие пользу для здоровья, включая профилактическое и/или лечебное воздействие при некоторых заболеваниях». Однако термин «нутрицевтический» часто используют неверно, совмещая такие понятия, как пищевые добавки, функциональные пищевые продукты, пребиотики, пробиотики и/или препараты из растительного сырья.

Нутрицевтики по определению отличаются от биологически активных и других пищевых добавок даже при одинаковой форме их введения (например, в форме драже, таблеток, капсул или растворов). Основные отличия можно резюмировать следующим образом:

- нутрицевтики не только обогащают диету, но также способствуют и/или помогают профилактике и/или лечению некоторых заболеваний и нарушений здоровья;
- нутрицевтики предназначены для применения в составе обычной пищи или в качестве компонента питания/диеты;
- нутрицевтики – это активные вещества, извлеченные из пищевых продуктов растительного (фитокомплексы) или животного происхождения, сконцентрированные и назначаемые в удобной фармацевтической форме;
- научные данные доказали эффективность нутрицевтиков для коррекции определенных нарушений здоровья;
- пищевые добавки – это составы на основе микронутриентов, часто многокомпонентные, содержащие пищевые ингредиенты, например, витамины, минералы, аминокислоты, либо другие растительные или диетические вещества, но специально не предназначены для профилактики и/или лечения нарушений здоровья;
- пищевые добавки и продукты из растительного сырья следует использовать при необходимости дополнительного введения в организм одного или нескольких микро- или макронутриентов;
- пищевые добавки, про-/пребиотики и/или продукты из растительного сырья не должны обладать клинически доказанной эффективностью в отношении специфических нарушений здоровья, но они могут спо-

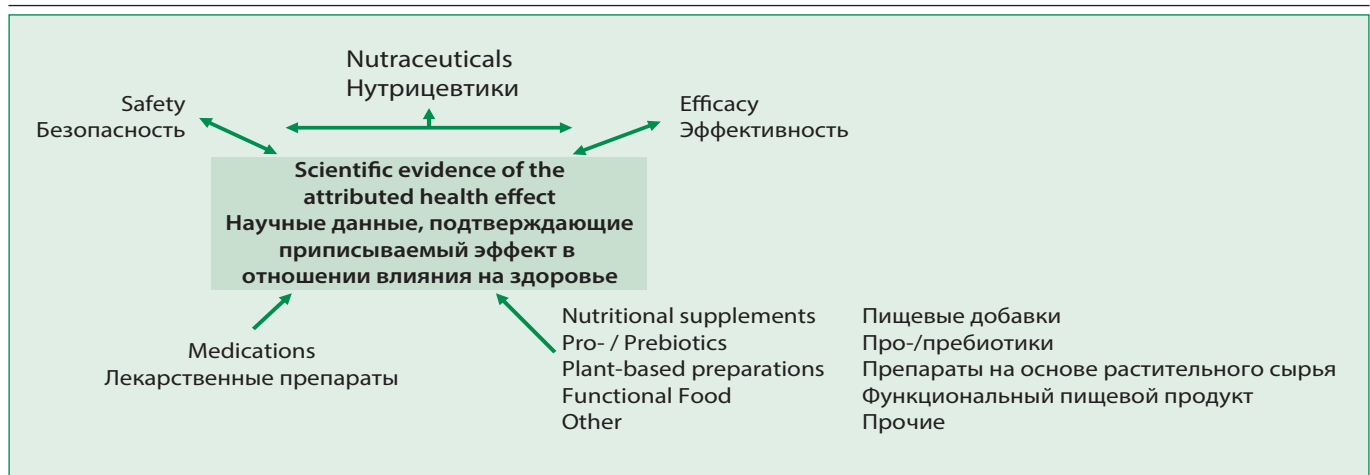


Figure 1. Key positions that should be supported by evidence before the clinical use of nutraceuticals for therapeutic purposes

Рисунок 1. Ключевые позиции, которые должны быть подкреплены доказательствами до начала клинического применения нутрицевтиков с терапевтической целью

способствовать профилактике заболеваний, или сделать некоторые микронутриенты неотъемлемой частью рациона питания.

Различие между пищевыми/биологически активными добавками и нутрицевтиками достаточно очевидно: нутрицевтики приближаются к фармацевтическим препаратам, поскольку они должны обладать клинически доказанной эффективностью при конкретном патологическом состоянии, и, следовательно, могут применяться как для профилактики, так и для лечения заболеваний. Если посмотреть на продукты питания, содержащие в своем составе определенные вещества, которые могут быть целенаправленно использованы для профилактики и коррекции нарушений здоровья, можно сказать, что нутрицевтики занимают положение, определенное Э. Новеллино в 2012 г. как «уже не пища, но еще не лекарство». Это определение получило широкое признание как точная характеристика сферы применения нутрицевтиков.

На рис. 1 показано, что до начала клинического применения необходимо получить подтверждение того, что нутрицевтик имеет:

- четкую оценку безопасности и механизма действия;
- доказанный профиль клинической эффективности;
- отсутствие нежелательных побочных эффектов.

Клиническая эффективность препаратов на основе красного дрожжевого риса при гиперхолестеринемии

В КДР содержится более 10 видов монаколинов, в наибольшем количестве содержится монаколин К [10]. В метаболизме монаколина К участвуют ферменты цитохрома P450 (CYP450) и P-гликопротеин, что указывает на потенциальное взаимодействие с ле-

карственными средствами, которые в основном метаболизируются этими же путями [11]. КДР содержит дополнительные соединения с потенциальными липидоснижающими свойствами, такие, как растительные стеролы, изофлавоны и мононенасыщенные жирные кислоты, а также другие компоненты, включая жирные кислоты, пигменты и цитринин – вторичный метаболит с нефротоксическими свойствами, образующийся в процессе ферментации [12].

Монаколин К в форме лактона идентичен ловастатину [13], и в диапазоне доз 3-11,4 мг вызывает дозозависимое снижение уровня ХС ЛНП от 14,8% до 26,3% [14-16]. Профиль побочных эффектов монаколина К сравним с профилем ловастатина в аналогичных дозах, поэтому данное соединение является относительно безопасным и хорошо переносится [17].

Распространенность связанных с КДР тяжелых побочных эффектов, особенно признанных серьезными, составляет меньше 0,1%. За 14 лет, с апреля 2002 г. по сентябрь 2015 г. итальянская система надзора за лечебными средствами природного происхождения [17] зарегистрировала 52 отчета (3,7 случаев в год).

Мета-анализ 20 РКИ с 6653 участниками (длительность наблюдения от 2 мес до 3,5 лет), в котором КДР (доза монаколина К от 4,8 до 24 мг/сут) сравнивали с плацебо или приемом статинов, показал снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с плацебо (различие 1,02 ммоль/л или 39 мг/дл), тогда как при сравнении с терапией статинами (правастатин 40 мг, симвастатин 10 мг или ловастатин 20 мг) различия между группами отсутствовали [18]. Не было отличий по частоте побочных эффектов между группами [18].

Другой крупный метаанализ по безопасности монаколина К включал 53 РКИ с участием 8535 пациен-

тов [19]. Применение монаколина К не сопровождалось повышенным риском возникновения нежелательных явлений со стороны мышц (отношение шансов [ОШ]=0,94, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,53-1,65), при этом в группе монаколина К наблюдалось меньше серьезных нежелательных явлений (ОШ 0,54, 95%ДИ 0,46-0,64) и осложнений, отличных от мышечных (ОШ 0,59, 95%ДИ 0,50-0,69) [19].

Экстракт КДР Xuezhikang 600 мг/сут (ХЗК капсулы по 300 мг, что соответствует 2,5-3,2 мг монаколина К) изучался в крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 4870 китайских пациентов в возрасте 18-70 лет с наличием в анамнезе инфаркта миокарда и повышением уровня креатинкиназы в течение наблюдения 4,5 лет [20]. Средний уровень ХС ЛНП исходно был равен 129 мг/дл. На фоне препарата КДР отмечалось значимое снижение уровня ХС ЛНП на 17,6% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), которое сохранялось на протяжении всего исследования, а также значимое снижение частоты СС исходов, включая нефатальный инфаркт миокарда (снижение относительно риска риска на 62%, коронарную смертность на 31%, коронарную реваскуляризацию на 36% и сердечно-сосудистую смертность на 30%). Кроме того, ХЗК значимо снижал общую смертность на 33% и смертность от злокачественных заболеваний на 56%. Не исключено, что положительный эффект ХЗК мог зависеть от активности нестатинных компонентов. В последующем исследований по влиянию препаратов на основе КДР на сердечно-сосудистые исходы и прогноз не было, однако большое количество работ было посвящено оценке липидснижающей эффективности и безопасности препаратов на основе КДР и монаколина К.

Нутрицевтики в современных рекомендациях и реальной клинической практике

В современных рекомендациях отмечено, что применение биологически активных добавок (нутрицевтиков) с содержанием очищенного КДР может рассматриваться у пациентов с невысоким риском ССЗ, у которых не достигнут целевой уровень ХС ЛНП и отсутствуют показания к терапии статинами или имеется непереносимость статинов (табл. 1) [6].

При этом нутрицевтики, включая препараты на основе КДР, не могут заменить медикаментозную терапию, если к ней имеются показания. Кроме того, у некоторых пациентов с гиперхолестеринемией может иметься непереносимость статинов, что снижает приверженность терапии, ограничивает эффективность лечения и повышает риск ССЗ [21-23]. Для пациентов, не желающих принимать статины и другие липидсни-

Table 1. The effect of lifestyle modification on lipid levels (adapted from [6])

Таблица 1. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из [6])

Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП	Уровень	
Исключение трансжиров	++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	++	A
Увеличить потребление пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатые фитостеролами	++	A
Красный дрожжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B
ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности		

жающие препараты даже при наличии четких показаний и рекомендации врачей, препарат на основе КДР может быть средством выбора ввиду его существенного гипохолестеринемического эффекта и безопасности. Однако следует помнить о том, что пациентам с подтвержденной полной непереносимостью статинов нельзя назначать препараты на основе КДР, поскольку в нем содержится статин. Реальная непереносимость статинов имеется только у 3-5% пациентов, и лишь у очень немногих (< 1%) возникают серьезные нежелательные явления, такие как миопатия, миозит или рабдомиолиз (1,6 на 100000 человеко-лет) [21]. У большинства пациентов, у которых возникли связанные со статинами мышечные симптомы, сохраняется возможность использовать статины с изменением дозы и типа статина, или с режимом приема статина через день, или же может быть рассмотрено применение нестатинных препаратов либо определенных нутрицевтиков с липидснижающими свойствами [23]. Было показано, что у пациентов с мышечными симптомами применение препарата на основе КДР снижает уровень ХС ЛНП на 20-30% (на 40% в сочетании с эзетимибом) и сопровождается низкой частотой отмены вследствие рецидива миопатии (2-7%) [24].

Лица, имеющие умеренную гиперхолестеринемию и с отсутствием четких показаний для терапии статинами, а также лица с наличием показаний, имеющие высокий риск развития сахарного диабета, могут быть подходящей категорией для использования препарата на основе КДР с целью снижения уровня ХС ЛНП и риска ССЗ. Нутрицевтики, включая препараты на основе КДР, не могут заменить статины, но могут использоваться в качестве дополнения к нестатинным гиполипидемическим средствам, таким как эзетимиб, для

достижения терапевтических целей. В особых случаях это может быть важным вариантом лечения для пациентов, не желающих принимать статины [23].

Нутрицевтики не требуют рецепта врача и находятся в свободном доступе, что может вызывать определенные опасения. Важным моментом является обеспечение высокого качества продуктов, содержащих КДР. Чтобы избежать использования продуктов низкого качества, компании должны четко указывать состав продукта (перечень всех присутствующих в нутрицевтике веществ и их доз) и гарантировать отсутствие определенных вредных компонентов (перечень веществ, которые не должны присутствовать вообще или содержание которых не должно превышать определенного уровня). Цитринин является нефротоксичным и гепатотоксичным микотоксином, который образуется во время ферментации риса дрожжевыми грибами *Monascus* и может присутствовать в качестве загрязняющего вещества в препаратах КДР.

Обсуждение

Исследования с менделевской рандомизацией и клинические исследования указывают на наличие клинической пользы снижения уровня ХС ЛНП [25]. Для лекарственных препаратов нежелательные явления считаются допустимыми, но нутрицевтики не являются лекарственными препаратами. Это приводит к вопросу о том, что важнее – безопасность или польза. Полезные свойства имеют важное значение и должны быть сбалансированы с безопасностью, также следует учитывать общую пользу широкого применения препарата на основе КДР в популяции. Прием препарата на основе КДР за счет существенного снижения ХС ЛНП может обеспечивать дополнительное преимущество в отношении риска ССЗ. В общей популяции при первичной профилактике относительное снижение риска может быть таким же, как и в популяции высокого риска, но абсолютное снижение риска будет меньше. Однако абсолютное число предотвращенных событий может быть достаточно значительным, поскольку большинство событий происходит в большой

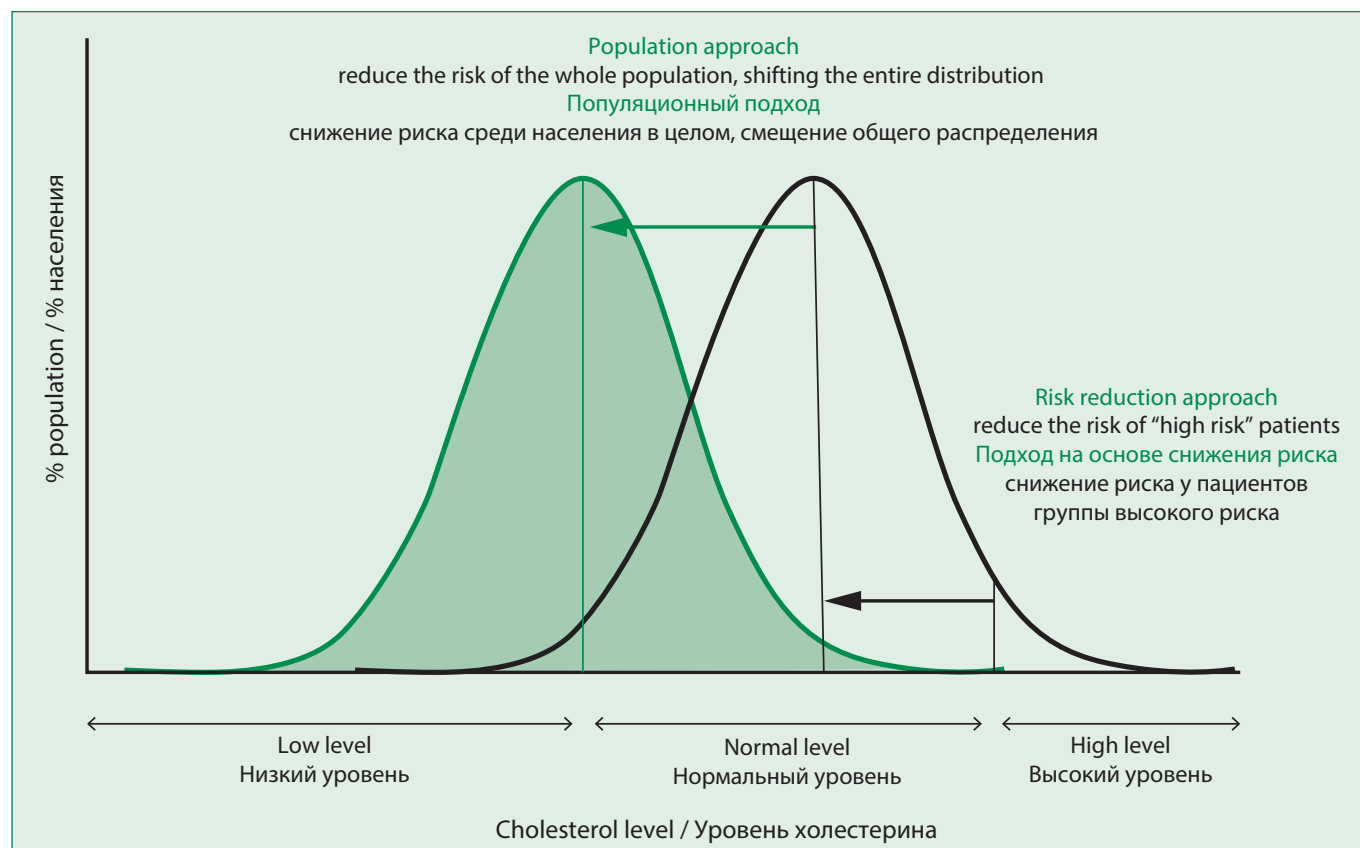


Figure 2. A decrease in the average level of LDL cholesterol among the entire population can lead to an overall risk reduction (population approach), while an approach aimed at transferring high-risk patients to the normal range of values is achieved by appropriate interventions at the individual level [27]

Рисунок 2. Снижение среднего уровня ХС ЛНП среди всего населения может привести к общему снижению риска (популяционный подход), тогда как подход, направленный на перевод пациентов с высоким риском в нормальный диапазон значений, достигается путем соответствующих вмешательств на индивидуальном уровне [27]

популяции лиц с низким и умеренным риском; таким образом, снижение среднего уровня ХС ЛНП сместит распределение для данного показателя влево (рис. 2).

В этом контексте препарат на основе КДР может служить инструментом, оказывающим положительное воздействие на глобальном популяционном уровне. Непрерывность приема имеет решающее значение как для снижения уровня ХС ЛНП, так и сердечно-сосудистого риска, поэтому врач должен проинформировать пациента о том, что такое лечение необходимо проводить длительно, при этом следует подчеркнуть важность безопасного снижения уровня ХС ЛНП, даже если этот подход основан на приеме нутрицевтиков. Пациент должен быть проинформирован о составе продукта и о том, что в нем содержится «природный статин». Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что использование препарата на основе КДР не сопровождается большим риском нежелательных явлений, чем использование статинов. Это может поднять вопрос о применении КДР у лиц, еще не имеющих четких показаний к терапии статинами, или имеющих показания, но со значительно повышенным риском нежелательных явлений, связанных со статинами (развитие сахарного диабета, ожирение, нарушения обмена углеводов, миопатии и миалгии) [27].

Исследования с менделевской рандомизацией показали, что снижение уровня ХС ЛНП, независимо от используемого подхода, приводит к снижению риска ССЗ, и что более раннее (относительно текущих рекомендаций) снижение уровня ХС ЛНП в плазме крови, если оно сохраняется со временем, может привести к пропорционально большему снижению риска ССЗ в течение жизни по сравнению с показателями, наблюдаемыми в краткосрочных рандомизированных исследованиях [1]. Пациенты с повышенным уровнем ХС ЛНП, которым не показана терапия статинами с точки зрения общего риска ССЗ, вероятно, получают преимущества от использования препарата на основе КДР из-за его способности снижать уровень холестерина, что позволяет снизить уровень ХС ЛНП и риск ССЗ [6]. Это может привести к предотвращению большого числа сердечно-сосудистых событий, возникающих в группе населения с низким и умеренным риском. Другая группа – это пациенты с очень высоким риском, которые не желают использовать статины, имеют риск непереносимости статинов, либо не соблюдают режим терапии статинами. У таких пациентов необходимо снизить уровень ХС ЛНП, поскольку они имеют наиболее высокий риск ССЗ [26]. Неприменение или запрет препарата на основе КДР может привести к общему увеличению частоты сердечно-сосудистых событий среди широких слоев населения.

Можно считать, что препараты на основе КДР снижают общий риск ССЗ среди населения в целом, однако компании-производители должны предоставлять однозначную, актуальную и четкую информацию о своей продукции для предотвращения использования продуктов низкого качества. Сочетание в одном препарате нескольких натуральных ингредиентов, оказывающих положительное влияние на липидный обмен, помогает снизить дозу монаколина К до 3 мг, обеспечив наибольший профиль безопасности без потери его липидснижающей эффективности. Препарат Армолипид сочетает в себе стандартизированные количества монаколина К, поликозанола, фолиевой кислоты, коэнзим Q10, астаксантин. Сочетание в одном препарате нескольких натуральных ингредиентов вызывает синергичное действие каждого компонента, обеспечивая оптимальный профиль безопасности и эффективного действия. Армолипид – качественный препарат, получаемый на фармацевтическом производстве, обладает широким профилем безопасности, не содержит цитринин. При проведении оценки клинической эффективности не было выявлено повышения частоты нежелательных явлений на фоне применения Армолипида при сравнении с плацебо. Отмечено повышение комплаентности к поддержанию здорового образа жизни у пациентов, принимающих Армолипид. Армолипид обладает достоверным липидснижающим эффектом, обеспечивает контроль дислипидемии у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Членами экспертного совета отмечена важность выполнения рекомендаций по достижению целевых уровней липидов у лиц с нарушением липидного профиля.

Целесообразно добавление нутрицевтиков на основе КДР со стандартизированным содержанием монаколина К (в РФ зарегистрирован как БАД) у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском при отсутствии показаний к лекарственной терапии.

Показанием к назначению препарата на основе красного дрожжевого риса является умеренная гиперхолестеринемия, низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск. В качестве вторичной профилактики препарат на основе красного дрожжевого риса может быть рекомендован при непереносимости статинов или нежелании принимать статины и другие липидснижающие препараты, несмотря на наличие показаний.

Нутрицевтики на основе КДР эффективно снижают уровень липидов у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. Монаколин К в дозе

3 мг/сутки существенно и безопасно снижает уровень ХС ЛНП.

Производственный стандарт для указанных продуктов должен гарантировать стандартизацию компонентов и качество. Препараты на основе красного дрожжевого риса должны гарантировать отсутствие микотоксина в своем составе.

References / Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. 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):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
3. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
4. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Committee F5 Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/nejmoa1615664.
5. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M et al. Committees OO Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Banach M., Penson P.E. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res.* 2019;115(3):e26-31. DOI:10.1093/cvr/cvy301.
8. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic Medicine.* 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая Медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
9. Endo A., Hasumi K., Negishi S. Monacolin K and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*. *J Antibiot (Tokyo).* 1985;38(3):420-2. DOI:10.7164/antibiotics.38.420.
10. Beltran D., Frutos-Lison M.D., Espin J.C., Garcia-Villalba R. Re-examining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active beta-hydroxy acid metabolite. *Food Funct.* 2019;10(4):1787-91. DOI:10.1039/c8fo02594k.
11. Chen C.H., Uang Y.S., Wang S.T., et al. Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:127043. DOI:10.1155/2012/127043.
12. Doughari J.H. The occurrence, properties and significance of citrinin mycotoxin. *J Plant Pathol Microbiol.* 2015;6(11):321 W147-839. DOI:10.4172/2157-7471.1000321.
13. Song J., Luo J., Ma Z., et al. Quality and authenticity control of functional red yeast rice-A review. *Molecules.* 2019;24(10): pii E1944. DOI:10.3390/molecules24101944.
14. Heinz T., Schuchardt J.P., Moller 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(10):1162-70. DOI:10.1016/j.nutres.2016.07.005.
15. Becker D.J., Gordon R.Y., Halbert S.C., et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):830-9. DOI:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00006.
16. Bogsrud M.P., Ose L., Langslet G., et al. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J.* 2010;44(4):197-200. DOI:10.3109/14017431003624123.
17. Mazzanti G., Moro P.A., Raschi E., et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):894-908. DOI:10.1111/bcp.13171.
18. Gerards M.C., Terlouw R.J., Yu H., et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(2):415-23. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004.
19. Fogacci F., Banach M., Mikhailidis D.P., et al. Lipid, Blood Pressure Meta-analysis Collaboration G, International Lipid Expert P. Safety of red yeast rice supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019;143:1-16. DOI:10.1016/j.phrs.2019.02.028.
20. Lu Z., Kou W., Du B., et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
21. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. DOI:10.5114/aoms.2015.49807.
22. Banach M., Stulc T., Dent R., Toth P.P. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol.* 2016;225:184-96. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.075.
23. Banach M., Patti A.M., Giglio R.V., et al. International lipid expert Panel. The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):96-118. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.040.
24. Rosenson R.S., Baker S., Banach M., et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1290-301. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.752.
25. Ference B.A., Majeed F., Penumetcha R., et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552-61. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.020.
26. Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D., et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1386-95. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
27. Banach M., Bruckert E., Descamps O.S., et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 2019;39:e1-e8. DOI:10.1016/j.atherosclerosisup.2019.08.023.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией ООО Майлан фарма, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Mylan, but it did not affect own opinion of the authors.

About the Authors:

Marat V. Ezhov – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology; President of the National Society for the Study of Atherosclerosis

Alberico Catapano – MD, PhD, Professor of Pharmacology, Director of Center of Epidemiology and Preventive Pharmacology, University of Milano; Director of the Laboratory for the Study of Lipoproteins and Atherosclerosis and of the Center for the Study of Atherosclerosis, Italian Society of Atherosclerosis, "Bassini" Hospital; the Chairman of European Atherosclerosis Society (EAS) Educational, Guidelines & Corporate Activities Committees and the Chairman of the EAS and European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Treatment of Dyslipoproteinemias

Carlos Escobar – MD, PhD, Consultant Cardiologist, Hospital La Paz; President of the Clinical Cardiology Group of the Spanish Society of Cardiology; Member of the Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy Working Group, European Society of Cardiology

Valery V. Kukharchuk – MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of Department of Atherosclerosis Problems, National Medical Research Center of Cardiology

Mikhail I. Voevoda – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Vice President of the National Society for the Study of Atherosclerosis.

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Preventive Medicine; Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Antonina V. Starodubova – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, National Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Victor S. Gurevich – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Faculty of Postgraduate Education, St. Petersburg State University; Head of the Center for the Treatment of Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders; Vice President of the National Society for the Study of Atherosclerosis

Igor I. Shaposhnik – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University; Scientific and Practical Head of the Therapeutic Service, City Clinical Hospital №1

Olga O. Bolshakova – MD, PhD, Professor, Head of the Research Laboratory of Clinical Research and Evidence-Based Medicine; Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center

Olga S. Oynotkinova – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Radiation Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University; President of the National Society for the Study of Lipidology and Associated Metabolic Diseases

Asiat S. Alieva – MD, PhD, Head of the Center of Atherosclerosis and Lipid Metabolism, Almazov National Medical Research Center

Сведения об авторах:

Ежов Марат Владиславович – д.м.н., профессор, гл.н.с., отдел проблем атеросклероза, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии; президент Национального общества по изучению атеросклероза

Альберико Катапано – Доктор медицины, профессор фармакологии, директор Центра эпидемиологии и профилактической фармакологии, Миланский университет; директор лаборатории по изучению липопротеинов и атеросклероза и центра по изучению атеросклероза, Итальянское общество атеросклероза, больница «Бассини»; председатель комитета Европейского общества атеросклероза (EAS) по образованию, руководству и корпоративной деятельности, председатель руководства EAS и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению дислипидемий

Карлос Эскобар – Доктор медицины, консультант-кардиолог, клиника La Paz; президент группы клинической кардиологии, Испанское общество кардиологов; член рабочей группы по сердечно-сосудистой фармакологии и лекарственной терапии Европейского общества кардиологов (ESC)

Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, гл.н.с., руководитель отдела проблем атеросклероза, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Воевода Михаил Иванович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, НИИ терапии и профилактической медицины, филиал Федерального исследовательского центра – Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение Российской академии наук; вице-президент национального общества по изучению атеросклероза

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Стародубова Антонина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии

Гуревич Виктор Савельевич – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии, руководитель Центра по лечению атеросклероза и нарушений липидного обмена, Санкт-Петербургский государственный университет; вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; научно-практический руководитель терапевтической службы, ГКБ №1

Большакова Ольга Олеговна – д.м.н., профессор, зав. НИЛ клинических исследований и доказательной медицины; кафедра внутренних болезней, Институт медицинского образования, НМИЦ им. В. А. Алмазова

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; президент Национального общества по изучению проблем липидологии и ассоциированных метаболических заболеваний

Алиева Асият Сайгидовна – к.м.н., руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, НМИЦ им. В.А. Алмазова