

Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом

Ойноткинова О. Ш.^{1,2}, Никонов Е. Л.³, Крюков Е. В.⁴, Баранов А. П.^{1,3}, Воевода М. И.⁵

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва; ²ГБУ “Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента”

Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ³ФГБОУ ВО “Российский национальный

исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва; ⁴ФГБУ

“Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко” Минобороны России. Москва; ⁵ФГБУ НУ

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. Новосибирск, Россия

В обзоре представлен анализ исследований, посвященных ролинутрицевтика армолипида, который сочетает в себе гиполипидемические компоненты красного дрожжевого риса, обладающего статиноподобным действием за счет монокалина К, поликосанола и антиоксиданты коэнзим Q, астаксантин и фолиевую кислоту, в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показана многофакторная эволюция формирования атеросклеротической бляшки на фоне дислипидемии, воспаления и генетических маркеров и аргументирующая целесообразность первичной профилактики. Представленные данные показали, что приемнутрицевтика хорошо переносится и снижает показатели общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, улучшает эндотелиальную функцию сосудистой стенки и снижает маркеры воспаления. Гиполипидемическийнутрицевтик можно применять в качестве альтернативного метода первичной профилактики у лиц с низким и пограничным сердечно-сосудистым риском до начала лекарственной терапии статинами, при отсутствии у пациентов приверженности терапии стати-

нами, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов.

Ключевые слова: дислипидемия, первичная профилактика,нутрицевтик, красный дрожжевой рис, армолипид.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062 и компании ООО “Майлан фарма”.

Поступила 16/09-201

Рецензия получена 24/10-2019

Принята к публикации 29/10-2019



Для цитирования: Ойноткинова О. Ш., Никонов Е. Л., Крюков Е. В., Баранов А. П., Воевода М. И. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактическойнутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):88–98 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-88-98

Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice

Oinotkinova O. Sh.^{1,2}, Nikonov E. L.³, Kryukov E. V.⁴, Baranov A. P.^{1,3}, Voevoda M. I.⁵

¹Moscow State University. Moscow; ²Research Institute of Public Health and Healthcare Management. Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ⁴Burdenko Main Military Clinical Hospital. Moscow; ⁵Research Center for Fundamental and Translational Medicine. Novosibirsk, Russia

The review presents an analysis of studies on the role of armolipid in the primary prevention of cardiovascular diseases. Armolipid is the nutraceutical that combines the lipid-lowering components of red yeast rice (monocalin K, policosanol) and antioxidants (coenzyme Q, astaxanthin and folic acid). The multifactorial evolution of atherosclerotic plaque with dyslipidemia, inflammation and genetic markers and practicability of primary prevention is shown. The presented data demonstrated that the intake of nutraceuticals is well tolerated. It also

reduces the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and inflammatory markers and improves vascular endothelial function. Nutraceuticals with lipid-lowering effects can be used as an alternative method of primary prevention in people with low and borderline cardiovascular risk before statin therapy, with poor adherence to statin therapy, as well as with statin intolerance or side effects.

Key words: dyslipidemia, primary prevention, nutraceuticals, red yeast rice, armolipid.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru

Тел.: +7 (915) 252-71-77

[Ойноткинова О. Ш.* — ¹д.м.н., профессор кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ²начальник отдела, ORCID: 0000-0002-9856-8643, Никонов Е. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-5231-711X, Крюков Е. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, начальник госпиталя, ORCID: 0000-0002-8396-1936, Баранов А. П. — ¹д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, ³профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3981-0073, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 000000019425-413X].

Conflicts of Interest: the study was supported by the RFBR grant № 19-013-00062 and the Mylan Farma LLC company.

Oinotkinova O. S. ORCID: 0000-0002-9856-8643, Nikonov E. L. ORCID: 0000-0002-8396-1936, Kryukov E. V. ORCID: 0000-0002-8396-1936, Baranov A. P. ORCID: 0000-0002-3981-0073, Voyevoda M. I. ORCID: 000000019425-413X.

Received: 16/09-2019

Revision Received: 24/10-2019

Accepted: 29/10-2019

For citation: Oinotkinova O. Sh., Nikonov E. L., Kryukov E. V., Baranov A. P., Voyevoda M. I. Evolution of dyslipidemia: from etiopathological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):88–98. (In Russ.)
doi:10.15829/1728-8800-2019-6-88-98

apoB — аполипопротеин В, БАД — биологические активные добавки, ГМГ-КоА-редуктаза — гидрокси-метилглутарил-кофермент редуктаза, ГХС — гиперхолестеринемия, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кксин типа 9.

Дислипидемия (ДЛП) и ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) приобрели глобальную мировую проблему, став одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Мы научились работать со статинами, титровать и употреблять большие дозы, появилось убеждение у пациентов в целесообразности длительного и постоянного приема статинов. Вместе с тем, сохраняется высокая заболеваемость и смертность. По данным Всемирной организации здравоохранения каждую минуту 33 человека на Земле умирают от ССЗ, 1980 в час, 47520 в сут., 17344800 в год [1]. По данным Росстата только за один 2016г в России от болезней системы кровообращения умерли 930102 человека, составив 48,7% от всей смертности [2]. В Европе ежегодно регистрируется >4 млн смертей, при этом 2,2 млн женщин и 1,8 млн мужчин, превалируя в мужской популяции (490 тыс. vs 193 тыс.) в возрасте до 65 лет [3]. Многоцентровое наблюдательное исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) проведенное среди 18305 тыс. взрослого населения в возрасте 25–64 лет в 11 регионах России очень четко продемонстрировало, что >50% взрослого населения имеют повышенный уровень холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). При этом настораживающим фактом является то, что уже в молодом возрасте (25–34 года) 41,1±1,2% мужчин и 33,0±1,1% женщин имеют повышенный уровень ХС. Через 10–20 лет, к 45–54 годам, гиперхолестеринемия (ГХС) диагностируется у 66,5±1,2% мужчин и у 69,7±0,8% женщин, а в 55–64 года у 77,8±0,7% женщин и у 66,9±1,2% мужчин [4]. Как видно, большая часть населения подвержена сердечно-сосудистому риску (ССР) в молодом возрасте.

Изменение фенотипа пациента в результате мировых эпидемий ожирения, ДЛП и диабета, доминирование таких модифицируемых факторов риска (ФР) атеросклероза, как уровень ХС в крови,

артериальное давление, курение, образ жизни выдвигает первоочередные требования по их коррекции, а их коррекция, как метод по первичной профилактики атеросклероза, и косвенное лечение [5]. С одной стороны, существует представление о непосредственном лечении атеросклероза путем воздействия на сосудистую стенку, с другой, есть методы, непосредственно влияющие на некоторые патогенетические механизмы, позволяющие отчасти предотвращать прогрессирование атеросклеротических поражений в артериях человека и способствовать регрессии атеросклеротической бляшки. Вместе с тем, в настоящее время не существует лекарств, в полной мере обладающих прямым антиатеросклеротическим действием. Кроме того, отсутствует система единых взглядов на патофизиологические процессы формирования атеросклеротических поражений.

Патогенетический подход к профилактике и лечению атеросклероза определяется необходимостью устранения одной из ведущих причин заболевания, а именно, предотвращению накопления внутриклеточных липидов или удаление их избытка. Исходя из основных таргетных механизмов, вариантов достижения этой цели может быть много.

В настоящем аналитическом обзоре авторы остановились на современных представлениях о молекулярно-клеточных, воспалительных и генетических механизмах атеросклероза, возможных методах первичной профилактики. Общеизвестно, что важную роль в возникновении и развитии атеросклеротического поражения играют модифицированные (окисленные) ЛНП, накапливающиеся субэндотелиально в сосудистой стенке и запускающие воспалительный процесс, а также геномные механизмы.

Для понимания молекулярно-клеточных механизмов, запускающих метаболический липидо-атеросклеротический каскад, следует отметить, что начальная стадия атеросклероза характеризуется появлением в интима артерий пятен и полосок, содержащих липиды, с раннего детства. В возрасте

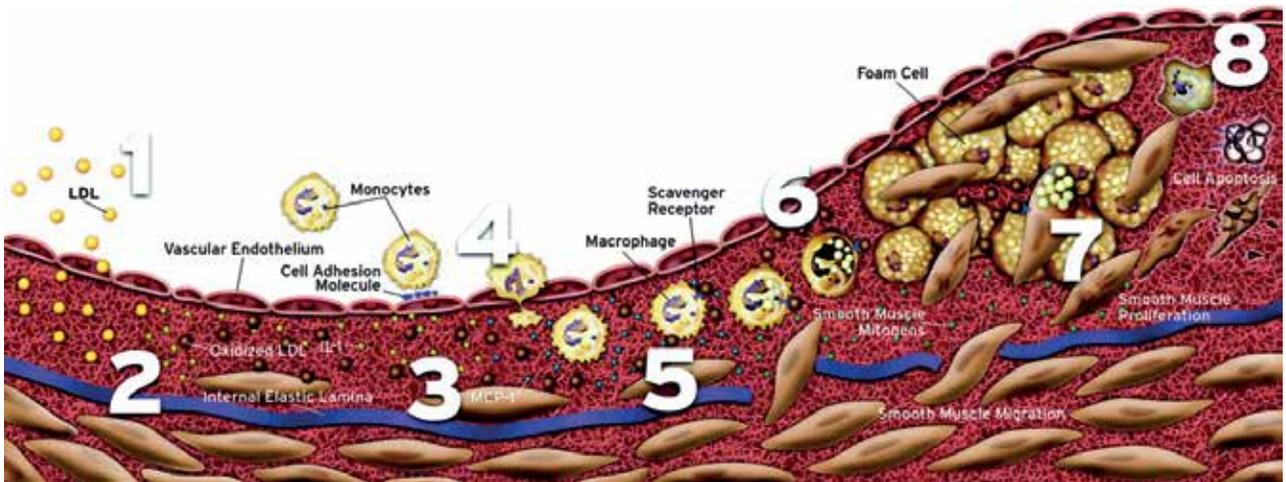


Рис. 1 Стадии развития атеросклеротической бляшки. Стадии 1 и 2: проникновение ЛНП в субэндотелиальное пространство, их окисление и модификация макрофагами и гладкомышечными клетками. Стадии 3 и 4: выделение факторов роста и цитокинов, активирующих проникновение в стенку сосуда макрофагов. Образование “пенистых” клеток. Стадии 5-8: накопление в интиме сосуда “пенистых” клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование бляшки [8].

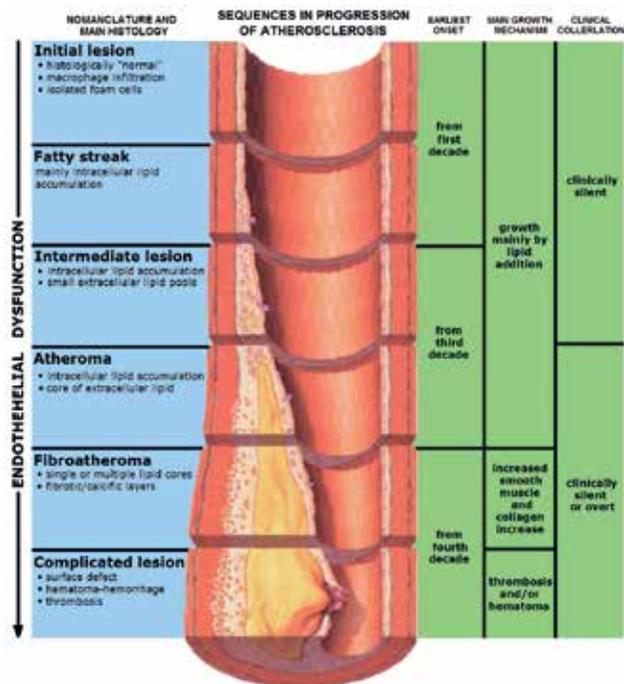


Рис. 2 Схема развития атеросклеротической бляшки.

10 лет липидные пятна занимают ~10% интимы аорты, а к 25 годам — от 30% до 50%. В коронарных артериях липоидоз встречается с 10-15 лет, в артериях мозга — в конце третьего десятилетия жизни (к 35-45 годам) [6]. В зависимости от индивидуальных генетических и экологических ФР, можно прогнозировать дальнейшую трансформацию липоидоза в субклинический или клинический атеросклеротический процесс. Характеристика морфологии атеросклеротических бляшек, начиная с эволюции формирования фиброзного покрытия, вос-

палительных процессов и размеров некротического ядра, является лучшим показателем риска коронарных событий, чем степень стеноза сосуда. Формирование морфологического атеросклеротического каскада (рисунок 1) включает ряд таких последовательных процессов, как липидные нарушения, активация тромбоцитов, тромбоз, эндотелиальная дисфункция, воспаление, окислительный стресс, сосудистая активация гладких клеток, изменение метаболизма матрикса, ремоделирование и, возможно, генетические факторы. Атерогенез инициируется субэндотелиальным накоплением ХС и его сложных эфиров, аполипопротеин В-содержащих липопротеинов (апоВ) только в определенных зонах сосудов — в артериальной интиме, что приводит к миграции и пролиферации различных типов клеток (гладкомышечных клеток, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и дендритных клеток) и воспалению с последующим некрозом и кальцификацией, гиперплазией интимы и развитием атеросклероза. Гистоморфологическая характеристика типов поражений наиболее полно представлена в общепринятой классификации Всемирной организации здравоохранения, предложенной Американским обществом кардиологов на основе работ (рисунок 1) [7]. Начальные проявления представлены в виде поражения I, II и III типов, когда обнаруживаются начальные незначительные отложения липидов, не нарушающих нормальную структуру интимы и без каких-либо клинических проявлений атеросклероза. При значительных изменениях структуры сосудистой стенки формируются так называемые атеромы, фиброатеромы, осложненные фиброкальциозные и фиброзные поражения, классифицированные как IV, V, VI, VII и VIII типы, именно на этих этапах отмечаются те или иные кли-

нические проявления атеросклеротического процесса (рисунки 2 и 3) [8]. Поражения IV типа появляются к 3-му десятилетию жизни, при наличии ФР они могут быстро прогрессировать с клиническими проявлениями или осложненным течением. Поражения V типа появляются позже, ближе к 4-му десятилетию и характеризуются избыточным накоплением коллагена на фоне атероматозного ядра. Поражения IV и V типов сопровождаются развитием геморрагий, тромбоза. V тип характеризуется многослойным поражением на фоне заживления дефекта и прорастания тромба соединительнотканым матриксом. Вследствие этого формируется осложненное поражение VI типа. В дальнейшем поражения IV, V и VI типов могут трансформироваться в поражения VII и VIII типа [7-9]. Поражения I типа или интимальная ксантома, это самые ранние и минимальные изменения стенки артерии, при которых в интима обнаруживаются небольшие скопления макрофагов и пенистых клеток с повышенной адгезией лейкоцитов к эндотелиальным клетками. Такие изменения определяются в младенческом возрасте, и обычно более заметны в местах, так называемого, адаптивного утолщения интимы.

Поражения II типа, или жировые пятна/полосы различимы на внутренней поверхности артерии как пятна или полосы желтоватого цвета, липиды локализуются преимущественно внутриклеточно в макрофагах, гладкомышечных клетках и представлены в основном фосфолипидами, ХС и его эфирами, не отражаются на гемодинамике, т.к. еще нет препятствия кровотоку. Поражения III типа, или преатеромы, с гистологической точки зрения являются переходной стадией от минимальных изменений в сосудистой стенке к более выраженным атеросклеротическим изменениям на фоне ДЛП и, очевидно, начальных воспалительных процессов при участии сортилина, как и в поражениях I и II типов, содержатся рассеянные внеклеточные липидные включения. На этой стадии еще не выявляется четко сформированного атероматозного ядра бляшки, однако такие поражения предопределяют развитие субклинически выраженной патологии сосуда. Исходя из представленных типов складываются понимания того, что мероприятия по первичной профилактике атеросклеротического процесса целесообразно более активно и популяционно проводить с третьего десятилетия, когда формируются поражения II и III типов с самыми ранними и минимальными воспалительными изменениями стенки артерии [7-9]. Для поражения IV типа характерно формирование липидного ядра атеросклеротической бляшки, хотя утолщение интимы артерий может быть незначительным. Начиная с четвертого десятилетия жизни атеросклеротические образования,

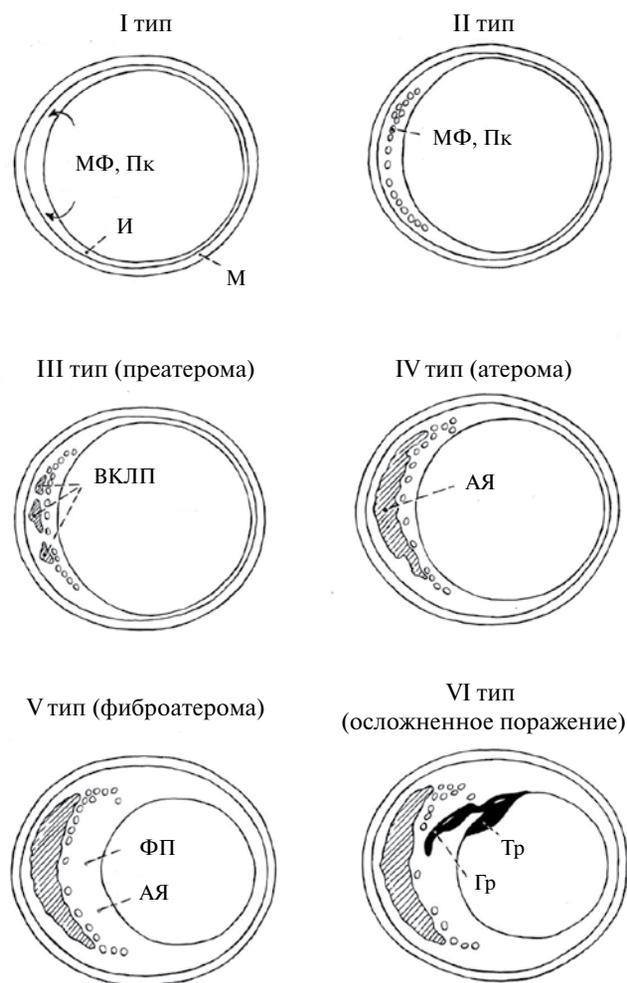


Рис. 3 Типы атеросклеротических поражений в артериях [7].
Примечание: Мф — макрофаги, Пк — пенистые клетки, И — интима, М — медиа, ВКЛП — внеклеточные липиды, АЯ — атероматозное ядро, ФП — фиброзная покрывка, Тр — тромб, Гр — геморрагия.

имеющие все изменения, характерные для поражения IV типа, могут содержать мощные слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа, или фиброатерома) и/или разрывы, гематомы и внутренние тромбы (VI тип, или осложненные поражения). Поражения V типа склонны к разрыву и образованию интрамуральных тромбов. Переход из субклинического атеросклеротического процесса в клиническую стадию, очевидно находится между IV и V типами. Клинические проявления атеросклероза в первую очередь вызывают осложненные поражения VI типа. На IV и V этапах уже должна проводиться медикаментозная высокоинтенсивная терапия статинами или комбинированная гиполипидемическая терапия. При поражениях V типа преобладает минерализация стенки — фиброкальциноз или обызвествление (тип VII по классификации Sary H, et al., 1995 или Vb по Virmani HC, et al., 2004) [7-9]. Поражения VII и VIII типов характеризуются отсутствием липидов и атеронекротического ядра, преобладанием кол-

лагена, часто гиалинизированного, и/или в виде крупных отложений солей кальция. Накопление коллагена в атеросклеротической бляшке ведет к формированию VIII типа или фиброзного поражения — по классификации Stary H, et al., 1995 и по Virmani HC, et al. — это тип Vc [7-9]. Оба типа поражений являются конечными стадиями атерогенеза, и на этих этапах, несомненно, речь идет о вторичной медикаментозной профилактике. Таким образом, понимание эволюции каскада морфологических процессов позволяет говорить об этапности проведения профилактических мероприятий.

Исходно атеросклероз воспринимали в первую очередь, как заболевание, связанное с нарушением липидного обмена, а накопление липидов, особенно ЛНП в стенке сосуда и атеронекротическом ядре, как центральное звено патогенеза. Однако в настоящее время сформировалось единое представление о центральной роли воспалительной реакции и осуществляющих ее иммунных клетках, о роли сортилина, в совокупности участвующих в развитии атеросклероза и его клинических осложнений [10]. Рекрутинг и экспрессия лейкоцитов, провоспалительных цитокинов характеризуют ранний атерогенез и нарушение функции медиаторов воспаления. Оценка роли и деталей воспалительного пути в атерогенезе раскрывает механистическую основу для понимания клинического течения и те таргетные мишени [11], на которые воздействуем при проведении первичной профилактики, и те преимущества ранней гиполипидемической терапии. ДЛП, как метаболический субстрат атеросклеротического процесса и дието-фармакологическая мишень, является серьезным многофакторным процессом и при этом нельзя исключить влияния генетических факторов. Общегеномные ассоциативные исследования с полногеномным поиском ассоциаций (GWAS) и их мета-анализом идентифицировали и воспроизвели генетические варианты нескольких сотен локусов для липидов и липопротеинов крови, генов-кандидатов, влияющие на ХС ЛНП, включая 2 локуса ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС), несущих *CILP2*-*PBX4* и *CELSR2*-*PSRC1*-*MYBPHL*-*SORT1*.3, расположенных рядом с генами или в генах, а также 12 локусов непосредственно связанных с развитием ДЛП. Идентифицировано >185 вариантов в 157 локусах, которые ассоциированы с уровнями липидных признаков в плазме [12], из них 54 варианта ассоциированы с общим уровнем ХС (ОХС), 37 с уровнем ХС-ЛНП, 55 с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и 24 с уровнем триглицеридов (ТГ), объединенные в оценку генетического риска (GRS). Идентификация редких мутаций с утратой функции (loss-of-function) таких генов, как пропротеинконвертаза субтилизин/кек-

син типа 9 (*PCSK9*), *NPC1L1*, *APOC3* и *APOA5* показало выраженное снижение риска ИБС без побочных эффектов. Данный факт позволяет с позиций генетического ракурса оценивать происходящие изменения в атеросклеротической бляшке, и вселяет некоторый оптимизм в отношении разработок новых препаратов [13]. Участие *PCSK9* в регуляции уровня ХС ЛНП [14], в уменьшении выведения ЛНП из крови путем воздействия на рецепторы ЛНП и их деградации [15] не вызывает сомнений. Более того, для частых локусов *PCSK9* есть ассоциация с уровнями ХС ЛНП [16, 17], что особенно важно, т.к. ~76% пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного рисков на высокодозовой терапии статинами не достигают целевого уровня ЛНП, а ряд пациентов не переносят терапию статинами.

Одним из первых полиморфизмов, ассоциированных с уровнем ХС ЛНП и атеросклерозом рассматривается однонуклеотидный полиморфизм хромосомы 1p13 [13, 18], ассоциированный с сортилином, кодирующий его и вовлеченный в регулирование метаболизма ХС. Известно, что ~25% лиц европеоидной расы имеют один минорный аллель, характеризующийся наибольшей ассоциацией с однонуклеотидным полиморфизмом в локусе 1p13, располагаясь между двумя генами, *CELSR2* и *PSRC1*. Располагаясь рядом с третьим геном кодирующим сортилин (*SORT1*) и, будучи непосредственно связанным с рецептором ЛНП на поверхности клеток печени [19], являясь “защитным” белком, имея высокое сродство с рецептором к апоВ-100, он участвует в захвате ЛНП макрофагами [20], облегчает их секрецию из гепатоцитов [21], связывая рецептор ЛНП во время лизосомальной деградации [20]. Положительная корреляция сывороточного сортилина и *PCSK9* была подтверждена у 37 здоровых людей и пациентов с ИБС [22], удостоверив его клиническое значение, потому что фармакологическое ингибирование *PCSK9* стало важным при лечении пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП [23]. Исследование, проведенное японскими учеными у 90 пациентов с ИБС [24] при лечении статинами в течение 8 мес., показало снижение уровня сортилина в плазме на $12 \pm 27\%$. Появляется все больше доказательств того, что статины увеличивают стабилизацию бляшек за счет стимулирования коронарной макрокальцификации. Вместе с тем, более высокий уровень сортилина отмечен у пациентов с ИБС, получавших статины, по сравнению с пациентами без ИБС [22, 25] и показана его значительная связь с показателями жесткости аорты и сердечно-сосудистыми событиями (ССС). Являясь полилигандным рецептором, сортилин участвует в развитии атеросклероза через воспаление артериальной стенки, кальцификацию и дисрегулярный метаболизм липопротеинов с интерлейки-

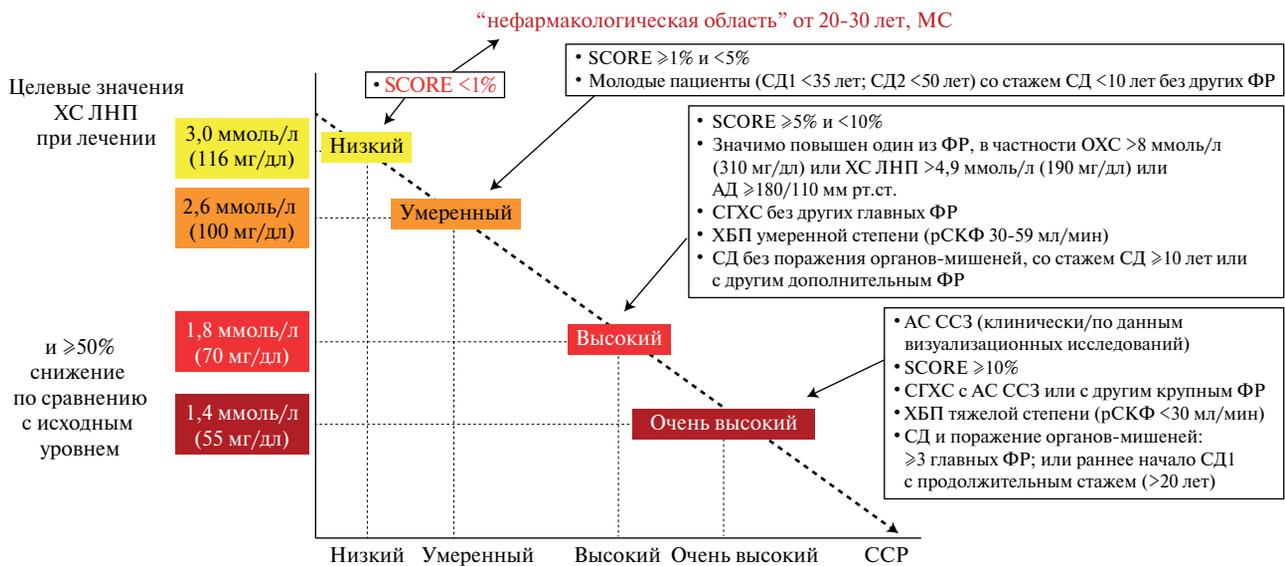


Рис. 4 Целевые значения ХС ЛНП по категориям общего риска ССЗ.

Примечание: МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, АД — артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СГХС — семейная ГХС, ХБП — хроническая болезнь почек, АС ССЗ — атеросклеротические ССЗ.

ном-6, апоВ, апоЕ или PCSK9. Действуя одновременно на нескольких уровнях, через различные липидные и нелипидные, циркулирующий сортилин может служить ранним биомаркером ССР, что позволило признать его основным игроком в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции ДЛП и атеросклероза на субклиническом уровне. Не исключено, что его глобальное торможение на этапах первичной профилактики может оказать существенное влияние на процессы атерогенеза и риск развития ССЗ [26]. Очевидно то, что несмотря на относительно малые различия в уровне биомаркеров между носителями разных аллелей, для большинства распространенных и встречающихся с высокой частотой генетических вариантов эффект раннего “нефармакологического” гиполлипидемического вмешательства может быть намного более существенным, нежели проводимая статиновая терапия уже на клинических этапах. Примером подобного феномена является эффект ингибирования гидрокси-метилглутарил-кофермент редуктазы ((ГМГ-КоА)-редуктазы) статинами с целью снижения уровня ХС ЛНП, показавшим, что эффект статинов в несколько раз выше величины эффекта вариантов гена, кодирующего этот фермент. Несмотря на то, что величина эффекта определенных генетических вариантов может быть незначительной, их влияние продолжается от зачатия до смерти. В результате этого менее выраженная величина эффекта, например, в отношении уровня ХС ЛНП, нередко трансформируется в более выраженный защитный эффект (например, в отношении риска ИБС) по сравнению с лекарственной терапией (например, статинами), которую начинают приме-

нять на более поздних этапах жизни, когда развивается атеросклеротический процесс с осложнениями. В совокупности эти генетические результаты являются первым этапом на пути к новым многообещающим мишеням профилактической терапии и стратегиям ранних немедикаментозных вмешательств на доклиническом уровне. Снижение уровня ХС и ХС ЛНП с помощью диеты, “функциональных пищевых продуктов” гиполлипидемическими биологически активными добавками (БАД) и нутрицевтиками имеющими доказательную базу, самостоятельно или в совокупности со статинами, является одним из компонентов генной внутриклеточной и противовоспалительной терапии так называемой “уязвимой” атеросклеротической бляшки. Результаты последних данных PrediMedStudy подтверждают, что даже небольшие изменения в качестве диеты, как части терапевтического вмешательства в образ жизни, лежат в основе профилактики атеросклеротических заболеваний и способствуют сокращению риска ССЗ. В эпоху цифровой медицины и искусственного интеллекта, клеточной медицины и вместе с тем, сохраняющейся эпидемии ДЛП, правомочно возникает вопрос о сроках и методах первичной профилактики и коррекции, особенно у лиц молодого возраста, у пациентов при низком и умеренном риске, когда общая оценка ССР еще не оправдывает назначение фармакотерапии, отмечается непереносимость статинов или развиваются побочные эффекты. Именно в таких ситуациях — это орудие выбора и мишень для проведения адресной, персонализированной стратегии в первичной профилактике. Если придерживаться этой стратегии, то можно просчитать, что существует четко определенная “нефармакологическая область”.

Важно обсуждать с пациентами 20-39 лет их образ жизни в контексте риска ССО. Пациентам с низким риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$ в соответствии с Европейскими рекомендациями (2019г) и при риске $\geq 5\%$ и $< 10\%$ [27, 28] (рисунок 4), а это умеренный риск, если мы пойдем по стратегии первичной профилактики, то сможем прочесть, что существует четко определенная “нефармакологическая область”, так называемый “коридор” между диетой и началом медикаментозной терапии именно на этом этапе, между низким и умеренным риском. Если мы идем к лекарственной терапии, необходимо “клиницисту обсудить с пациентом все факторы риска, его приверженность здоровому образу жизни, потенциальные выгоды от снижения ССР, а также потенциальные побочные эффекты статинов и взаимодействия между лекарственными средствами, спросить его предпочтения для индивидуального решения о лечении, таким образом попытаться повысить приверженность к терапии” [27, 28]. Поэтому, даже у пациентов 40-75 лет без сахарного диабета с ЛНП 1,8-4,8 ммоль/л и 10-летним риском ССО $\geq 5\%$ для принятия решения о назначении статинов целесообразным может быть определение уровня коронарного кальция. Если коронарный кальций не определяется, терапия статинами может не назначаться или быть отложена (за исключением курильщиков и пациентов с ранним семейным анамнезом заболеваний, обусловленных атеросклерозом). Если уровень ХС ЛНП не снижается через 6-8 нед., необходимо проводить медикаментозную терапию [27]. Вместе с тем, имеющиеся в арсенале статины в ряде случаев не обладают ожидаемой эффективностью, что сопровождается разочарованием пациентов скромным снижением уровня ХС ЛНП, или они предпочитают не принимать статины, т.к. обеспокоены возможными побочными эффектами. У 10-15% пациентов даже при низких суточных дозах наблюдается непереносимость любого статина в виде легкой миалгии без увеличения креатинфосфокиназы до более тяжелых мышечных симптомов со значительным повышением уровня. От 1% до 3% пациентов показывают бессимптомное повышение уровня аспаратамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы при отсутствии явной печеночной токсичности. Пациенты редко пытаются продолжить усилия по снижению ХС в течение длительного времени, поэтому успех медикаментозного подхода нередко ограничен из-за низкой приверженности лиц, находящихся в зоне умеренного ССР, следовать рекомендациям. Поэтому при выборе гиполипидемической терапии следует учитывать и психологические моменты в тактике ведения пациентов. В действительности, поддержание изменений образа жизни часто легче сделать на словах, чем на деле. Особенно это касается лиц с легкой или умеренной ГХС, кото-

рые могут чувствовать себя внешне здоровыми и им трудно примириться с мыслью, что они не здоровы и должны предпринимать какие-либо усилия по коррекции ГХС. Сам факт наличия ДЛП ставит многих из них перед пугающей перспективой пожизненной медикаментозной статиновой терапии. Вполне очевидно, что в этой группе пациентов необходимо сделать акцент на изменении, прежде всего, образа жизни, как первого этапа в снижении уровня ХС в крови и в качестве первого шага в контроле за уровнем ХС ЛНП, а назначение статинов следует рассматривать в том случае, если вмешательств в образ жизни недостаточно для достижения целевых показателей ХС ЛНП. Все больше пациентов переживают свое первое ССС в молодом и среднем трудоспособном возрасте, и подвергаются высокому риску рецидивов. Следует отметить, что нередко пациенты с умеренной и легкой ДЛП, с низким или умеренным ССР, с метаболическими нарушениями испытывают дефицит врачебных рекомендаций по ведению здорового образа жизни, и зачастую не получают всего объема информации и рекомендаций по использованию возможностей немедикаментозной гиполипидемической терапии. Врачи ограничены клиническими стандартами и рекомендациями по лечению того или иного заболевания, которые актуальны для острого и хронического периодов течения болезни.

Вместе с тем, при рассмотрении программы по первичной профилактике ДЛП и атеросклероза, фокус должен быть направлен на раннюю стратегию, которая складывается из 3-х этапов с последующим динамическим наблюдением [27]. При 1-м визите терапия начинается с коррекции образа жизни. При этом необходимо подчеркнуть роль снижения потребления насыщенных жиров, поощрять умеренную физическую активность, при наличии избыточной массы тела или ожирении ориентировать пациента на снижение веса и рекомендовать консультацию диетолога. На 2-м визите необходимо оценить атерогенный индекс, уровень ХС и ХС ЛНП на фоне предыдущих рекомендаций. Если цель не достигнута, следует усилить рекомендации от 1 визита по соблюдению здорового образа жизни и диете, гиполипидемической немедикаментозной терапии с использованием дополнительных средств, например, нутрицевтиков (в Российской Федерации (РФ) зарегистрированы как БАДы) и вновь рекомендовать консультацию диетолога. 3-й визит позволяет оценить эффективность атерогенного гиперхолестеринемического ответа на проводимую немедикаментозную гиполипидемическую терапию. При недостижении целевых показателей, необходимо рассмотреть назначение лекарственной терапии статинами, усилив контроль за весом и физической активностью и коррекцию диетических рекомендаций. В дальнейшем визиты плани-

руются в динамике каждые 4-12 мес. с динамическим контролем рекомендаций. В течение 3 мес. рекомендуется наблюдать, может ли пациент продолжать “нефармакологическую” гиполипидемическую терапию, основанную на ведении здорового образа жизни, или нужно начать медикаментозную терапию статинами. В обоих случаях необходимо контролировать уровень ХС, ХС ЛНП, ТГ, по крайней мере, два раза в год [27].

В последние годы нутрицевтики (в РФ зарегистрированы как БАДы) стали инновационным способом помочь большему количеству людей контролировать свой уровень холестерина ЛНП, не прибегая к гиполипидемическим препаратам. Впервые термин “нутрицевтик”, состоящий из слов “питание” и “лекарственный препарат”, был введен Стивеном Дефелисом в 1989г как “пища, либо питательное вещество, обеспечивающее пользу для здоровья, в т.ч. профилактику или терапию определенных заболеваний”. Нутрицевтика в полноценной терапевтической схеме должна занимать некое промежуточное положение между немедикаментозными методами и лекарственными средствами. С патофизиологической точки зрения гиполипидемические нутрицевтики разделены на три категории: ингибиторы всасывания ХС в кишечнике, ингибиторы синтеза ХС в печени и усилители выведения ХС ЛНП. Основной целью является снижение уровня как эндогенного, так и экзогенного ОХС и других атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. Именно с “мишени”, т.е. с понимания механизма развития заболевания и способности им управлять, должна начинаться немедикаментозная и медикаментозная терапия.

Альтернативным немедикаментозным методом на этапе первичной профилактики лечения ГХС [27, 28] рекомендовано рассмотреть назначение красного дрожжевого риса, содержащего биоактивный статиноподобный компонент монаколин, ингибирующий ГМГ-КоА [29]. По своим фармакокинетическим свойствам он эквивалентен ловастатину, имеет относительно короткий период полувыведения, ограничен кишечной абсорбцией. Монаколин, как и ловастатин, метаболизируется изоферментом 3А4 цитохрома Р450 [30, 31]. Красный дрожжевой рис имеет доказательную базу с исследованием с “жесткими” клиническими конечными точками. Отмечено снижение уровня ХС на 15%, а ХС ЛНП на ~20% при однократной дозе монаколина К 5-10 мг, общего числа ССС на 37% и связанных с коронарной смертностью на 31%, общая смертность была ниже у пролеченных пациентов на 32% [32]. На фоне длительного приема красного дрожжевого риса улучшается функция эндотелия и проявляются противовоспалительные действия, уменьшаются повторяющиеся ССС на 45% [33, 34]. Интересно

отметить, что в 1979г в Государственном комитете СССР по делам изобретений и открытий было зарегистрировано изобретение 17856/79 Акиро Эндо компания “Санкно Компани Лимитед” (Япония) “Монаколин К, обладающий гипохолестеринемическим действием”, как новое биологически активное соединение [35].

Представителем красного дрожжевого риса является комплексный препарат красного дрожжевого риса Армолипид (ООО “Майлан Фарма”), сочетающий в одной таблетке стандартизированные количества натуральных ингредиентов. **Красный дрожжевой рис** (в АрмоЛИПИДе содержится 200 мг) является продуктом ферментации гриба *Monascus purpureus* и содержит **монаколин К**, который способен модулировать уровень липидов в крови. В АрмоЛИПИДе красный дрожжевой рис получают в стандартных условиях с определенным штаммом *M. purpureus*, отобранном для оптимального уровня монаколина К (основной действующий компонент красного дрожжевого риса), с четко определенным и гарантированным титром. Вторым компонентом является поликосанол в дозе 10 мг, содержащий высшие алифатические первичные спирты, выделенные из воска сахарного тростника (*Saccharum officinarum L*). Поликосанол считается слабым ингибитором синтеза ГМГ-КоА-редуктазы. Третий компонент представлен натуральным каротиноидом астаксантином в дозе 0,5 мг. Астаксантин является одним из самых сильных антиоксидантов, встречающихся в природе. Его антиоксидантная активность составляет 100-500, что в несколько раз больше, чем у витамина Е, в 6 раз больше, чем у бета-каротина, и в 4 раза больше, чем у лютеина. Обладая антиокислительной активностью и являясь “ловушкой” свободных радикалов, он ингибирует окисление ЛНП, способствует повышению уровня ХС ЛВП и адипонектина, нормализует углеводный обмен. Четвертый компонент антиокислительный коэнзим Q10 в дозе 2 мг участвует в многостадийном процессе мевалонатного пути, являясь важным кофактором в митохондриальной дыхательной цепи и основным источником аденозинтрифосфорной кислоты в клетке. Комбинация коэнзим Q10 с красным ферментированным рисом, поликосанолом, астаксантином корректирует дисбаланс оксида азота и эндотелиальную дисфункцию, комплексно воздействуя на морфологию атеросклеротической бляшки в совокупности с фолиевой кислотой. Коферментные формы фолиевой 0,2 мг участвуют в метаболизме нуклеиновых кислот и белков, так называемом, метиониновом цикле — ресинтезе метионина из гомоцистеина [3, 28, 36]. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, выполненные на фоне приема Армолипиды, показали достоверное снижение уровня ХС, гомоцистеина и маркеров воспаления в крови

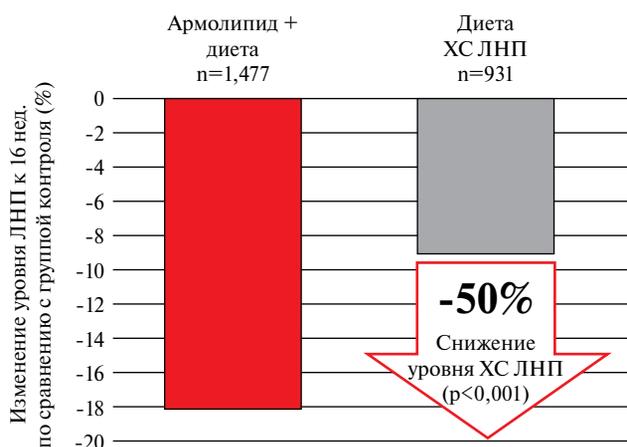


Рис. 5. Сравнение воздействия приема Армолипида в сочетании с диетой у пациентов с гиперлипидемией и применением только диеты.

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

[36, 37]. Каждый из представленных компонентов содержится в низких дозах, имея хорошую переносимость, малую вероятность побочных эффектов при длительном приеме, не оказывает влияния на уровень и не требует мониторинга ферментов печени, креатинфосфокиназы, уровня гликированного гемоглобина, а их суммарная эффективность достигается путем синергии, при этом отсутствует лекарственное взаимодействие. Такое сочетание компонентов позволяет практически восполнить пробел между рекомендациями “только изменение образа жизни/физические упражнения” и “началом фармакологического лечения” у пациентов с легкой и умеренной ДЛП. Армолипид принимается по 1 таблетке 1 раз/сут. во время еды. Многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в 411 итальянских центрах, показало, что при сравнении эффекта приема Армолипида в сочетании с диетой у 1246 пациентов с гиперлипидемией (ОХС >5,2 ммоль/л или ХС ЛНП >3,9 ммоль/л) и применением только диеты у 931 больного в течение 16 нед. отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 19% по сравнению с 9% только при помощи диеты ($p<0,001$) [38] (рис. 5). В греческом исследовании [3] на небольшой выборке 80 пациентов в возрасте $49\pm 10,6$ лет с первичной ДЛП и уровнем ХС > 200 мг/дл, ХС ЛНП > 160 мг/дл, ТГ > 150 мг/дл также показана эффективность Армолипида по сравнению со здоровым питанием в виде средиземноморской диеты. Пациенты были рандомизированы таким образом, что часть из них (группа А) получала Армолипид в дозе одна таблетка в сут., а другая часть (группа Б) придерживалась здорового питания. Спустя 6 мес. наблюдения у пациентов из группы А наблюдалось статистически значимое снижение уровней ХС ($p<0,001$), в то время как

у пациентов из группы Б подобного снижения не наблюдалось ($p=0,25$). Данное исследование показало, что назначение пациентам с первичной ДЛП нутрицевтика Армолипид приводило к улучшению липидограммы путем снижения уровней ОХС через 6 мес. наблюдения [3].

Добавление нутрицевтиков на основе красного дрожжевого риса к режиму питания с пониженным содержанием жиров может привести к значительному снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ, равно как и к улучшению концентраций ХС ЛВП, что эквивалентно перспективам применения статинов с низким потенциалом (правастатина и флувастатина) или перспективам применения в низких дозах других статинов (симвастатин). При этом нутрицевтики снижают ОХС на 10-20% и ХС ЛНП на 15-31%, соответственно [37-41]. Двойное слепое, рандомизированное исследование с участием 50 пациентов с ДЛП, проводимое на протяжении 6 нед. также отметило снижение ОХС на 17% и ХС ЛНП на 22,3% [42], что согласуется с данными исследования, в котором приняли участие 102 пациента с ДЛП и получавших нутрицевтики на протяжении 12 нед. [39]. Еще одно многоцентровое, контролируемое, рандомизированное, простое слепое исследование показало, что у пациентов с умеренной ГХС, не получавших терапию статинами, после введения нутрицевтиков, уровни ХС ЛНП и ТГ оказываются более низкими [43]. Единственное исследование с участием 100 пациентов с ДЛП при сравнении эффективности нутрицевтиков и эзетимиба продемонстрировало, что 28% пациентов в группе приема нутрицевтика достигли терапевтической цели в течение 3 мес. наблюдения, в то время как в группе приема эзетимиба цели не достиг ни один пациент. При этом совместный прием нутрицевтика и эзетимиба в течение 12 мес. позволил 73% пациентов достичь терапевтической цели и снижения ОХС на 10%, ХС ЛНП на 14% и ТГ на 5%, соответственно [44]. Как видно, когда терапевтическая цель не достигается при применении эзетимиба, нутрицевтики могут помочь достичь дальнейшего улучшения уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ на 10%, 14% и 5%, соответственно [45]. Важно отметить эффективность терапевтического режима в сочетании нутрицевтика с низкими дозами статинов [46], что наблюдалось у 100 пациентов с ИБС, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство на фоне комбинированной терапии нутрицевтиком и низких доз статинов в течение 3 мес. наблюдения. При этом пациенты, находящиеся только на статинотерапии, в течение 12 мес. достигали значительно большего снижения ХС ЛНП и ОХС, нежели те, кто принимал только статины. Приведенный анализ исследований позволяет говорить о том, что подобная терапия может являться возможным методом комбинированного лечения [47].

Соотношение риск-польза лечения нутрицевтиками существенно зависит от общего ССР пациента, который должен быть правильно оценен лечащим врачом. Кроме того, профилактическое лечение следует продолжать в течение многих лет, поэтому вклад врача в правильное использование этих продуктов крайне важен. Вместе с тем, важно подчеркнуть, что нутрицевтики на основе красного дрожжевого риса не могут заменить фармацевтическую гиполипидемическую терапию во вторичной профилактике. Назначение Армолипида ориентировано на поддержание здорового образа жизни и коррекцию ДЛП, снижение окислительного стресса у пациентов группы низкого и умеренного ССР, когда не показано назначение медикаментозной терапии [28]. Применение нутрицевтиков на основе красного дрожжевого риса с доказанным эффектом и гарантированным отсутствием микотоксинов безопасно у пациентов с ДЛП, принадлежащих к особым группам, таким как пациенты пожилого возраста, пациенты с непереносимостью статинов или пациенты с метаболическим синдромом [48].

Корреляция между уровнем ХС в крови и ССР характеризуется постоянно повышенным риском по мере повышения уровня ХС. С другой стороны, риск не увеличивается при очень низких значениях ХС (как на кривых в форме буквы “J”). Форма кривой “J” риска в сочетании с результатами исследования препаратов, снижающих уровень ХС, позволяют предположить, что любое вмешательство, направленное на снижение уровня ХС, если оно проводится в течение достаточного времени, уменьшит риск развития раннего атеросклеротического процесса и неблагоприятных ССС. Данная концепция верна также для лиц с низким ССР или с уровнем ХС, который не особенно повышен, когда снижение уровня ХС снизит частоту ССС, однако этот эффект исчезнет, в зависимости от риска пациента и уровня ХС перед лечением. Эти предпосылки являются основой для теоретиче-

ского использования для населения в целом вмешательств по снижению уровня ХС в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ. Когда затраты на лечение статинами или пищевыми добавками, нутрицевтиками с понижающим уровень ХС действием возлагаются на пациента, а не на государственную систему здравоохранения, разумно предположить, что их использование должно оцениваться с меньшим вниманием к фармакоэкономическим воздействиям, чем соотношение затрат и выгод, при этом соотношение между неблагоприятным воздействием и защитными эффектами должно оцениваться с предельным вниманием.

Заключение

Первичную профилактику с модификацией образа жизни и коррекцией ДЛП целесообразно проводить у лиц с легкой или умеренной гиперлипидемией. Следует рассматривать внедрение в повседневную клиническую практику гиполипидемических нутрицевтиков, представителем которых является Армолипид. Данный нутрицевтик обладает статиноподобным действием, хорошо переносится, не требует мониторинга печеночных ферментов и креатинфосфокиназы, способствует снижению уровня ОХС, ХС ЛНП, улучшает эндотелиальную функцию сосудистой стенки, и снижает маркеры воспаления. Полученные результаты оценки клинической эффективности позволяют рассматривать Армолипид в качестве первичной профилактики у лиц с легкой и умеренной ДЛП, у лиц с низким и умеренным ССР до начала лекарственной терапии статинами, при отсутствии у пациентов приверженности терапии, а также при непереносимости статинов или наличии побочных эффектов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062 и компании ООО “Майлан Фарма”.

Литература/References

1. Bulletin of the World Health Organization, June 2018. (In Russ.) ВОЗ, Информационный бюллетень, 1 июня 2018 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Дата доступа: 01.09.2019.
2. Statistical information of the Ministry of Health of the Russian Federation: Incidence of the adult population of Russia in 2016. (In Russ.) Статистическая информация Министерства Здравоохранения РФ: Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>. Дата доступа: 01.09.2019.
3. Sanidas E. The role of nutraceuticals in the treatment of primary dyslipidemia. Hellenic Journal of Cardiology. 2018. doi:10.1016/j.hjc.2018.07.009.
4. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the Russian ESSAY study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Oinotkinova OS, Mamedov MN, Tsukaeva MR, et al. The Role of total cardiovascular risk in the development of diabetes in persons of hazardous occupations. Journal of new medical technologies. 2017;2:121-9. (In Russ.) Ойноткинова О.Ш., Мамедов М.Н., Цукаева М.Р. и др. Роль суммарного сердечно-сосудистого риска в развитии сахарного диабета у лиц опасных профессий. Вестник новых медицинских технологий. 2017;2:121-9. doi:10.12737/article_58f0b7e2b48b63.98497055.
6. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. JACC. 2006;47(8 Suppl):13-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.065.
7. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis. Am. Heart Association. Circulation. 1995;92:1355-74.
8. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology. Circulation. 2004;109:2617-25. doi:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.
9. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1262-75. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1262.

10. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl. 1):328-3. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03416.x.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002 Dec. 19-26;420(6917):868-74. doi:10.1038/nature01323.
12. Petretto E, Liu ET, Aitman T A. gene harvest revealing the archeology and complexity of human disease. *Nat Genet.* 2007;39:1299-301.
13. Orho-Melander M. Genetics of coronary heart disease: path to etiological mechanisms, new therapy targets and more personalized prevention. *J Intern Med.* 2015;278:433-46. doi:10.1111/joim.12407.
14. Peters DT, Musunuru K. Functional evaluation of genetic variation in complex human traits. *Hum Mol Genet.* 2012;21:R18-R23. doi:10.1093/hmg/ddc363.
15. Willer CJ, Mohlke K. Finding genes and variants for lipid levels after genome wide association analysis. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23:98-103. doi:10.1097/mol.0b013e328350fad2.
16. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science.* 2007;316:1491-3. doi:10.1126/science.1142842.
17. McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science.* 2007;316:1488-91. doi:10.1126/science.1142447.
18. Samani N, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2007;357:443-53.
19. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest.* 2012;122:2807-16. doi:10.1172/JCI63563.
20. Patel KM, Strong A, Tohyama J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;116:789-96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305811.
21. Gustafsen C, Kjolby M, Nyegaard M, et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab.* 2014;19:310-8. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.006.
22. Hu D, Yang Y, Peng DQ. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;227:61-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.064.
23. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *JACC.* 2013;62:1401-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.056.
24. Nozue T, Hattori H, Ogawa K, et al. Effects of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and sortilin levels in statin-naive patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:848-56. doi:10.5551/jat.33407.
25. Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:92. doi:10.1186/s12933-017-0568-9.
26. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2018;38:19-25. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310292.
27. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC.* 2019;73(24). doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
28. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: supplementary data. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Adouridis A, Filippatos T, Tsimihodimos V, et al. Combinations of ezetimibe with nonstatin drug regimens affecting lipid metabolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:355-66. doi:10.1586/erc.11.4.
30. Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:495.
31. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999;84:413-28.
32. Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm.* 2013;444:18-24.
33. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2004;110:915-20.
34. Poli A. Primary prevention and hypercholesterolaemia: 'Doc, please, give me the natural statin'. *Eur Heart J Supplements.* 2019;21(Suppl. B):B71-2. doi:10.1093/eurheartj/suz002.
35. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium Citrinum*. *The Journal of Antibiotics.* 1976;29 (12):1346-8. doi:10.7164/antibiotics.29.1346.
36. Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS Pharm Sci.* 2003;5:E25.
37. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolipid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atherosclerosis.* 2017;24(Suppl.):1-15.
38. Cicero AFG, Benvenuti C, ARMoweb study Group. Efficacy of a red yeast rice based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice. *Mediterr J Nutr Metab.* 2010;3:239-46.
39. Sola R, Valls RM, Puzo J, et al. Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(8):e101978. doi:10.1371/journal.pone.0101978.
40. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, et al. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:658-70.
41. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Therapeut.* 2010;35:139-51.
42. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2010;20:656-61.
43. Trimarco V, Battistoni A, Tocci G, et al. Single blind, multicentre, randomized, controlled trial testing the effects of a novel nutraceutical compound on plasma lipid and cardiovascular risk factors: Results of the interim analysis. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2017;27:850-7.
44. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis.* 2012;11:123.
45. Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G, et al. Usefulness of nutraceuticals (Armolipid Plus) versus ezetimibe and combination in statin-intolerant patients with dyslipidemia with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2015;116:1798-801.
46. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, et al. Comparison of low-dose statin versus low-dose statin + armolipid plus in high-intensity statin-intolerant patients with a previous coronary event and percutaneous coronary intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol.* 2017;120:893-97.
47. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther.* 2011;28:1105-13.
48. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol.* 2012;4:77-83.