

# Ліпідознижувальний потенціал комплексної дієтичної добавки для контролю рівня холестерину та захисту судин

Л. А. Міщенко, О. О. Матова

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

**Мета дослідження:** аналіз ліпідознижувальної дії комплексної дієтичної добавки, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат, у пацієнтів з низьким, помірним та високим серцево-судинним ризиком (ССР) або пацієнтів, що відмовились від вживання статинів.

**Матеріали та методи.** У відкрите постмаркетингове дослідження включено 60 осіб віком  $48,1 \pm 0,7$  року, з яких було 54 (90%) жінки. За результатами оцінювання загального ССР більшість пацієнтів входили до категорії низького/помірного та високого ризику – 47 (78,3%) і 13 (21,7%) осіб відповідно, останні відмовилися від вживання статинів. Надмірну масу тіла та ожиріння виявлено у 50% учасників дослідження – 24 (40%) і 6 (10%) осіб з ожирінням I ступеня відповідно. Артеріальна гіпертензія з підвищенням артеріального тиску у межах 1-го ступеня була наявною у 45% включених у дослідження (27 осіб, усі жінки).

Пацієнтам призначали комплексну дієтичну добавку, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат у чітко визначених дозах, протягом 3 міс. На етапі скринінгу та заключному візиті усім пацієнтам було проведено загальноклінічне та лабораторне обстеження.

**Результати.** Застосування комплексної дієтичної добавки для контролю рівня холестерину та захисту судин протягом 3 міс сприяло зниженню рівня загального холестерину (ЗХС) на 8,1% ( $p=0,0001$ ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 14,3% ( $p=0,0001$ ), холестерину не-ліпопротеїдів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) на 12,5% ( $p=0,0001$ ) та підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 7,1% ( $p=0,02$ ). У пацієнтів з вихідним рівнем тригліцеридів (ТГ) ( $>1,7$  ммоль/л) встановлено його суттєве зниження на 18,5% ( $p=0,04$ ), в осіб з ознаками активації системного запалення рівень С-реактивного протеїну (СРП) становив  $>3$  мг/мл. Вживання дієтичної добавки сприяло зниженню СРП на 33,3% ( $p=0,008$ ).

Визначено позитивну динаміку співвідношення альбуміну до креатиніну у пацієнтів з більш вираженою альбумінурією. Результати дослідження свідчать, що вживання дієтичної добавки, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат, не впливає на показники вуглеводного обміну та печінкові проби.

**Висновки.** Дієтична добавка, що містить науково обґрунтовану комбінацію речовин природного походження для нормалізації ліпідного профілю, позитивно впливає на показники ліпідного профілю, сприяючи зниженню рівня ХС ЛПНЩ і ТГ в осіб з вихідною гіпертригліцеридемією та підвищеною вмісту ХС ЛПВЩ.

Дієтична добавка, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат, покращує ендотеліальну функцію, про що свідчить зменшення альбумінурії та активності системного запалення низької градації в осіб з вищими вихідними показниками.

**Ключові слова:** серцево-судинний ризик, дієтична добавка, ліпідознижувальна дія, червоний ферментований рис, екстракт бергамоту, 5-метилтетрагідрофолат, ендотеліальна функція.

## Lipid-lowering potential of a complex dietary supplement for cholesterol control and vascular protection

L. A. Mishchenko, O. O. Matova

**The objective:** to analyze the lipid-lowering effect of a complex dietary supplement containing red fermented rice extract, bergamot extract and 5-methyltetrahydrofolate in patients with low, moderate and high cardiovascular risk (CVR) or patients who refused to use statins.

**Materials and methods.** The open-label post-marketing study included 60 patients aged  $48.1 \pm 0.7$  years, 54 (90%) persons of whom were women. According to the results of the assessment of total CVR, most patients were in the low/moderate and high risk categories – 47 (78.3%) and 13 (21.7%) individuals, respectively, the last patients refused to use statins. Overweight and obesity were detected in 50% of the study participants – 24 (40%) and 6 (10%) people with degree I obesity, respectively. Arterial hypertension with a grade 1 increase in blood pressure was present in 45% of the study participants (27 persons, all women).

Patients were prescribed a complex dietary supplement containing red fermented rice extract, bergamot extract, and 5-methyltetrahydrofolate in clearly defined doses for 3 months. At the screening stage and the final visit all patients underwent a general clinical and laboratory examination.

**Results.** The use of a complex dietary supplement for cholesterol control and vascular protection for 3 months contributed to a decrease in total cholesterol (TC) by 8.1% ( $p=0.0001$ ), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 14.3% ( $p=0.0001$ ), non-HDL-C by 12.5% ( $p=0.0001$ ) and an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 7.1% ( $p=0.02$ ).

In patients with a baseline triglyceride (TG) level ( $>1.7$  mmol/l), a significant reduction of 18.5% ( $p=0.04$ ) was found, and in patients with signs of systemic inflammation the level of C-reactive protein (CRP) was  $>3$  mg/ml. The use of a dietary supplement helped to reduce CRP by 33.3% ( $p=0.008$ ).

Positive dynamics of the albumin to creatinine ratio in patients with more severe albuminuria was determined. The results of the study indicate that the use of a dietary supplement containing red fermented rice extract, bergamot extract and 5-methyltetrahydrofolate does not affect carbohydrate metabolism and liver function tests.

**Conclusions.** A dietary supplement containing a scientifically based combination of substances of natural origin for the normalization of lipid profile has a positive effect on lipid profile parameters, contributing to a decrease in LDL-C and TG levels in individuals with baseline hypertriglyceridemia and an increase in HDL-C content.

The dietary supplement, which contains red fermented rice extract, bergamot extract and 5-methyltetrahydrofolate, improves endothelial function, as evidenced by a decrease in albuminuria and low-grade systemic inflammation in individuals with higher baseline values.

**Keywords:** cardiovascular risk, dietary supplement, lipid-lowering effect, red fermented rice, bergamot extract, 5-methyltetrahydrofolate, endothelial function.

Оцінювання загального 10-річного серцево-судинного ризику (ССР) за шкалою SCORE2 або SCORE2-OP в осіб без наявних серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету, хронічної хвороби нирок та сімейної гіперхолестеринемії є стандартним підходом для визначення індивідуалізованої тактики контролю факторів ризику з метою первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ.

Модифікація способу життя є базовою рекомендацією для всіх пацієнтів незалежно від ступеня ССР. Наявність дуже високого ССР є однозначним показанням для ініціації медикаментозного лікування дисліпідемії додатково до немедикаментозної терапії. Для пацієнтів з іншими категоріями ризику не існує єдиного підходу щодо статинотерапії, яка використовується як перший базовий вибір медикаментозної ліпідознижувальної терапії.

У Настанові Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2021 р. з профілактики ССЗ зазначено, що категорії ризику «автоматично» не перекладаються у рекомендації щодо початку лікування медикаментозними препаратами [1]. В усіх вікових групах необхідно врахувати модифікатори ризику, загальний ССР протягом життя, користь від лікування, супутні захворювання, старечу слабкість та інші фактори. У пацієнтів низького та помірного ризику фармакологічне лікування загалом не рекомендується, а за наявності високого ризику воно може бути рекомендованим, але рішення на користь ініціації статинотерапії має бути індивідуалізованим. Таке рішення окрім модифікаторів ризику має враховувати й вподобання пацієнта з усвідомленням подальшого прогнозу життя, особливо в молодому і середньому віці.

Немедикаментозна терапія дисліпідемії включає цілий комплекс заходів, що направлені на зниження вмісту у крові атерогенних ліпопротеїнів та тригліцеридів, а також підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Крім традиційних рекомендацій щодо здорового харчування, обмеження щодо вживання алкогольних напоїв та розширення режиму фізичної активності, ці заходи містять також застосування нутрицевтичної підтримки. До неї належать харчові продукти, що багаті на фітостероли та омега-3 поліненасичені жирні кислоти, а також дієтичні добавки, які містять екстракт червоного дріжджового (ферментованого) рису.

У Настанові ЄТК/ЕАТ з лікування дисліпідемій 2019 р. у розділі «Дієтичні добавки та функціональна їжа для лікування дисліпідемій» зазначено, що нутрицевтики, які містять очищений червоний ферментований рис, можна розглядати для осіб з підвищеним рівнем холес-

терину в плазмі, яким не показана терапія статинами з огляду на їхній глобальний ССР [2]. Ця рекомендація ґрунтується не лише на результатах метааналізів чисельних досліджень щодо гіполіпідемічної ефективності нутрицевтиків червоного ферментованого рису, а й на результатах рандомізованого клінічного дослідження китайських науковців CCSPPS (Chinese Coronary Secondary Prevention Study) щодо вторинної профілактики ССЗ. Його результати засвідчили зниження відносного ризику первинної комбінованої кінцевої точки нефатального інфаркту міокарда і смерті від ішемічної хвороби серця на 45% у групі застосування дієтичної добавки на основі червоного ферментованого рису порівняно з плацебо [3].

Крім того, рекомендації Міжнародної експертної ліпідної панелі (ILEP) щодо використання червоного ферментованого рису в клінічній практиці означили категорії пацієнтів, для яких слід розглянути використання нутрицевтиків на основі червоного ферментованого рису.

Перша категорія – пацієнти, яким наразі через низький загальний ССР не показана терапія статинами, але вони мають неоптимальний ліпідний профіль, незважаючи на модифікацію способу життя;

Друга категорія – пацієнти, які не бажають приймати статини з метою первинної профілактики. У них можливе використання нутрицевтиків червоного ферментованого рису як самостійний захід або на додачу до нестатинних ліпідознижувальних препаратів;

Третя категорія – пацієнти з підтвердженою непереносимістю статинів, у яких червоний ферментований рис може використовуватися як альтернативний підхід або як частина підтримувальної стратегії для управління дисліпідемією при виникненні м'язових побічних ефектів статинотерапії [4].

Зважаючи на значну поширеність гіперхолестеринемії в Україні в осіб різних вікових категорій, про що свідчать результати епідеміологічного дослідження STEPS [5], та тривалу експозицію стресу від початку пандемії COVID-19 та вже дворічного терміну війни, актуальність ранньої первинної профілактики ССЗ не викликає сумнівів.

До традиційних заходів модифікації способу життя можливим додатковим засобом є використання комплексної дієтичної добавки Атеродінол. До її складу входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту і 5-метилтетрагідрофолат у чітко визначених дозах. Дані літератури свідчать про ліпідознижувальні ефекти екстракту червоного ферментованого рису та бергамоту, а також можливості 5-метилтетрагідрофолату у покращенні функціонального стану ендотелію.

**Мета дослідження:** вивчення ліпідознижувального потенціалу комплексу Атеродіол у пацієнтів, яким не показана статинотерапія через їх загальний ССР [6–8].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відкрите постмаркетингове дослідження на етапі скринінгу було включено 80 осіб (середній вік – 49,9±0,8 року), які за даними анамнезу, клінічної оцінки та об'єктивних обстежень не мали наявних атеросклеротичних ССЗ.

Відповідно до протоколу скринінгу пацієнти підлягали загальноклінічному оцінюванню з реєстрацією скарг, збором анамнезу, вимірюванням артеріального тиску (АТ), пульсу, фізикальним обстеженням та лабораторним дослідженням крові (С-реактивний протеїн – СРП, креатинін, аланінамінотрансфераза – АЛТ, аспартатамінотрансфераза – АСТ, глюкоза, глікозильований гемоглобін – НbA1C, ліпідний спектр крові) та сечі (визначення співвідношення альбумін/креатинін). За результатами скринінгового обстеження розраховували індивідуальний 10-річний ССР за SCORE2 і оцінювали відповідність пацієнтів критеріям включення та виключення з дослідження.

#### Критерії включення:

- письмова інформована згода на участь у дослідженні;
- жінки та чоловіки віком 30–55 років;
- особи з низьким ССР та рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 3$  ммоль/л;
- особи з помірним ССР та рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 2,6$  ммоль/л, які на момент включення у дослідження не отримували постійної медикаментозної гіполіпідемічної терапії; здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

#### Критерії виключення:

- наявна гіперчутливість до компонентів дієтичної добавки;
- вагітність та годування грудьми;
- наявність показань до застосування медикаментозної гіполіпідемічної терапії (дуже високий ССР відповідно до Настанови ЄТК 2021 з профілактики ССЗ);
- ниркова та печінкова недостатність;
- зловживання алкоголем, наркотична залежність.

На етапі відбору пацієнтів за результатами стратифікації ССР у 47 (58,7%) осіб був наявний низький та помірний ризик, у 33 (41,3%) осіб – високий ризик. Усім пацієнтам високого ризику була рекомендована модифікація способу життя та медикаментозна терапія із застосуванням статину. Статинотерапія була ініційована у 20 пацієнтів, проте 13 осіб відмовились від вживання статину, але погодились на модифікацію способу життя, яка включала також застосування екстракту червоного дріжджового рису у складі дієтичної добавки Атеродіол.

Отже, у групу прийому Атеродіолу було включено 60 осіб віком 48,1±0,7 року, з яких 90% становили жінки (54 особи). Серед обстежених 15% сповістили про регулярне куріння (9 осіб), 20% – про помірне вживання алкоголю 1–3 рази на місяць (12 осіб), 90% – про помірний рівень фізичної активності (54 особи).

Надмірну масу тіла та ожиріння загалом визначено у 50% включених у дослідження: 24 (40%) особи і 6 (10%) осіб з ожирінням І ступеня відповідно. Артеріальна гіпертензія з підвищенням АТ у межах 1-го ступеня була наявною у 45% включених у дослідження (27 осіб, усі жінки). За результатами оцінювання загального ССР більшість пацієнтів віднесено до категорії низького та помірному ризику – 47 (78,3%) осіб, до категорії високого ризику – 13 (21,7%) осіб, середнє значення показника ССР за шкалою SCORE2 на початку дослідження становило 7,1±0,7%.

Дизайн дослідження передбачав 4 візити:

- 1-й візит – скринінг (процедури описані вище),
- 2-й візит – включення у дослідження,
- 3-й візит – проміжний,
- 4-й візит – заключний.

На візитах 2 і 3 проводили видачу дієтичної добавки Атеродіол, на візитах 3 і 4 – контроль застосування з підрахунком вжитих та повернутих капсул. На візиті 4 проводили повторне обстеження, включно з лабораторними біохімічними дослідженнями.

Оцінювання безпеки та переносимості комплексу Атеродіол включала динаміку лабораторних показників, суб'єктивних скарг пацієнта та частоти виникнення та характеру побічних реакцій/явищ.

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу змінних оцінювали за тестом Колмогорова–Смирнова, за результатами якого для аналізу даних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та відсотки. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна–Уїтні. При значенні  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників ліпідного спектра крові виявив високий середній вміст загального холестерину (ЗХС) переважно за рахунок значно підвищеного холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також високий середній вміст антиатерогенного ХС ЛПВЩ (табл. 1). Остання особливість вочевидь зу-

Таблиця 1

#### Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом комплексу Атеродіол

Показник	Візит 1	Візит 4	P (візит 1 – візит 4)
ЗХС, ммоль/л	6,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2	0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,9 ± 0,1	4,2 ± 0,2	0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,02
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,10
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,8 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,0001

Примітки: ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – тригліцериди, ХС не-ЛПВЩ – холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності.

мовлена гендерною структурою групи дослідження, більшість якої становили жінки середнього віку.

Згідно з даними табл. 1, застосування комплексу Атеродінол впродовж 3 міс сприяло зниженню рівня ЗХС на 8,1% ( $p=0,0001$ ), ХС ЛПНЩ на 14,3% ( $p=0,0001$ ) і холестерин не-ЛПВЩ високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) на 12,5% ( $p=0,0001$ ). Також спостерігали позитивну динаміку ХС ЛПВЩ – його рівень зріс на 7,1% ( $p=0,02$ ).

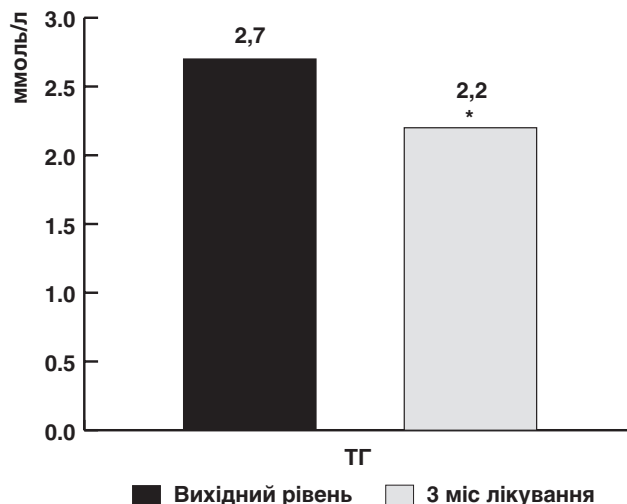
Аналіз гіполідемічної ефективності Атеродінолу залежно від вихідної концентрації ХС ЛПНЩ у крові при первинному обстеженні ( $\leq 4,9$  ммоль/л та  $> 4,9$  ммоль/л) засвідчив, що його вплив на показники ліпідного спектра був більш вираженим, ніж у загальній групі – рівень ЗХС зменшився на 11,1% ( $p=0,001$ ), ХС ЛПНЩ на 18,6% ( $p=0,01$ ), ХС не-ЛПВЩ на 14,9% ( $p=0,006$ ).

За визначенням ЄТК, наведеним у настанові з профілактики ССЗ 2021 р., такі особи належать до категорії «практично здорових», які не потребують обов'язкового призначення ліпідознижувальної терапії. Розрахунковий показник ХС не-ЛПВЩ, використовується при оцінюванні ССР за шкалою SCORE 2 та є індикатором більш високого ризику передчасних СС подій, ніж концентрація ХС ЛПНЩ, навіть після корегування на інші фактори ССР, тому його зниження має велике клінічне значення.

Доведено, що застосування комплексу Атеродінол було ефективним щодо впливу на рівень тригліцеридів (ТГ) у пацієнтів з їх підвищеним вихідним рівнем ( $> 1,7$  ммоль/л). Вміст ТГ у крові зменшився з  $2,7 \pm 0,1$  ммоль/л до  $2,2 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p=0,04$ ), що становило 18,5% від вихідного рівня (рисунок).

Вивчення динаміки високочутливого СРП під впливом Атеродінол дозволило оцінити його здатність зменшувати активність системного запалення, яке бере безпосередню участь у патогенезі атеросклерозу. На тлі тримісячного застосування Атеродінол у загальній групі спостерігалась тенденція до зниження рівня СРП з  $2,7 \pm 0,3$  мг/мл до  $2,3 \pm 0,2$  мг/мл ( $p=0,09$ ). Водночас Атеродінол сприяв суттєвому (на 33,3%) зменшенню рівня СРП з  $4,8 \pm 0,4$  мг/мл до  $3,2 \pm 0,3$  мг/мл ( $p=0,008$ ) у пацієнтів з ознаками активації системного запалення (рівень СРП  $> 3$  мг/мл) на момент включення у дослідження. Зниження рівня СРП при застосуванні комплексу Атеродінол є важливою його властивістю з огляду на те, що цей маркер активності системного запалення є незалежним чинником розвитку серцево-судинних ускладнень.

Рівень екскреції альбуміну із сечею відображає ступінь проникності ендотелію судин, тому мікроальбумінурія розглядається не тільки як маркер ураження нирок, а й як сурогатний маркер системної ендотеліальної дисфункції. Зважаючи на це, вивчення динаміки співвідношення альбуміну до креатиніну (САК) при застосуванні Атеродінол дає можливість оцінити його вплив на ендотеліальну функцію. У всіх досліджуваних пацієнтів при первинному обстеженні значення САК не перевищувало 30 мг/г у ранковій порції сечі, тобто мала місце нормаальбумінурія. Під впливом Атеродінол спостерігали позитивну динаміку САК, яка була більш вираженою у групі з вищими за медіанне значеннями САК: з  $12,5 \pm 1,2$  мг/ммоль до  $4,0 \pm 0,4$  мг/ммоль ( $p=0,0001$ ), що



**Динаміка рівня тригліцеридів на тлі комплексу Атеродінол у пацієнтів з вихідною гіпертригліцеридемією**

асоціювалось зі зниженням рівня СРП з  $3,3 \pm 0,4$  мг/мл до  $2,6 \pm 0,4$  мг/мл ( $p=0,0001$ ).

Отже, застосування Атеродінолу сприяє зменшенню вмісту в крові атерогенних показників ліпідного спектра, покращенню ендотеліальної функції та зниженню активності системного запалення.

Було проаналізовано ефективність комплексу Атеродінол залежно від наявності у пацієнтів абдомінального ожиріння, яке визначали за критеріями для мешканців європейських країн (об'єм талії у жінок  $> 80$  см, у чоловіків  $> 94$  см). Встановлено, що пацієнти з абдомінальним ожирінням порівняно з особами без такого, мали вищі показники індексу маси тіла (ІМТ) –  $29,7 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> проти  $23,6 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0001$ ) та систолічного АТ –  $126,3 \pm 2,0$  мм рт.ст. проти  $117,6 \pm 2,9$  мм рт.ст. ( $p=0,01$ ). Закономірним проявом абдомінального ожиріння були також більш виражені вихідні порушення ліпідного метаболізму – вищі рівні ЗХС ( $p=0,04$ ), ТГ ( $p=0,0001$ ), ХС ЛПНЩ ( $p=0,04$ ), ХС не-ЛПВЩ ( $p=0,02$ ) та низьке значення ХС ЛПВЩ ( $p=0,02$ ).

Застосування Атеродінол сприяло зниженню показників ліпідного спектра крові щодо пацієнтів з абдомінальним ожирінням та без нього, а саме: ЗХС – на 7,9% та 9,3%; ХС ЛПНЩ – на 13,9% і 14,5%; ХС не-ЛПВЩ – на 11,5 і 13,9% відповідно (усі показники достовірно не різнилися у групах порівняння) (табл. 2).

Разом із вивченням ефективності застосування Атеродінол проводили й оцінювання його переносимості на підставі лабораторних показників і скарг пацієнтів. Використання комплексу Атеродінол протягом 3 міс не впливало на рівень глюкози у венозній крові ( $5,1 \pm 0,2$  ммоль/л проти  $5,0 \pm 0,1$  ммоль/л;  $p=0,34$ ) та НbA1c ( $5,3 \pm 0,2\%$  проти  $5,0 \pm 0,3\%$ ;  $p=0,23$ ); печінкові трансамінази зазнали незначного, проте достовірного зниження: АСТ – з  $27,8 \pm 1,2$  од/л до  $26,0 \pm 1,0$  од/л ( $p=0,03$ ), АЛТ з  $24,2 \pm 1,8$  од/л до  $22,1 \pm 1,7$  од/л ( $p=0,007$ ). Концентрація загального білірубину залишалась незмінною через 3 міс застосування комплексу Атеродінол ( $13,1 \pm 0,6$  мкмоль/л проти  $12,0 \pm 0,4$  мкмоль/л;  $p=0,07$ ).

**Динаміка показників ліпідного обміну під впливом комплексу Атеродінол у пацієнтів з абдомінальним ожирінням**

Показники ліпідного спектра	Пацієнти з абдомінальним ожирінням		Пацієнти без абдомінального ожиріння	
	Візит 1	Візит 4	Візит 1	Візит 4
ЗХС, ммоль/л	6,4±0,2	5,9±0,2*	5,8±0,3	5,2±0,2*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,0±0,2	4,3±0,1*	4,0±0,2	3,4±0,1*
ХС ЛПВЩ	1,2±0,1	1,3±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,2±0,2	4,6±0,1*	4,3±0,3	3,7±0,1*
ТГ, ммоль/л	1,7±0,2	1,3±0,2	0,84±0,1	0,96±0,1

Примітки: ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ХС не-ЛПВЩ – холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – тригліцериди; \* –  $p < 0,05$  – достовірність різниці показників на візитах 1–4.

Переносимість комплексу була розцінена як хороша. На тлі застосування Атеродінол протягом 4 тиж три пацієнти поскаржилися на дискомфорт у ділянці живота, здуття, почастішання випорожнення. Зазначені скарги носили мінливий характер, мали мінімальну вираженість і минули самостійно, не викликавши припинення або відміну вживання Атеродінол. У всіх інших пацієнтів скарг не зафіксовано. Підтвердженням доброї переносимості комплексу є відсутність погіршення стану здоров'я пацієнтів за шкалою EQ-5D-5L (74,2±2,0 бала та 73,4±1,9 бала;  $p=0,346$ ).

Результати проведеного дослідження засвідчили м'який ліпідознижувальний ефект дієтичної добавки Атеродінол, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту і 5-метилтетрагідрофолат. Червоний ферментований рис є традиційним китайським продуктом, отриманим шляхом бродіння рису за допомогою *Monascus purpureus*, типу червоних дріжджів, та використовується протягом століть у традиційній китайській медицині. Його здатність знижувати рівень холестерину в крові обумовлена вмістом монаколіну К, який діє подібно статинам через інгібування активності 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (HMG-CoA) редуктази [9].

За даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень встановлено [10], що добавки червоного дріжджового рису суттєво знижують рівні ЗХС у середньому на 0,8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – на 0,75 ммоль/л, ТГ – на 0,26 ммоль/л, одночасно збільшуючи вміст ХС ЛПВЩ на 0,1–ммоль/л ( $p < 0,001$  для всіх показників).

Більш значущий ліпідознижувальний ефект фіксували у пацієнтів з дисліпемією при використанні доз, вищих за середні протягом мінімум 12 тиж. Minamizuka T. [11] встановлено, що низькі дози червоного дріжджового рису (200 мг/день) еквівалентні 2 мг монаколіну К, знижують ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л від вихідного рівня 3,96±0,19 ммоль/л, тоді як ефект плацебо становить 0,20 ммоль/л ( $p=0,03$ ). М'язових, печінкових або ниркових побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, у дослідженні не спостерігали.

Використання екстракту бергамоту (*citrus bergamia*), як демонструють дослідження, у пацієнтів з дисліпемією та іншими кардіометаболічними порушеннями, є ефективним та безпечним [12]. Mollase V. та співавтори [13] призначали бергамот в різних дозах

(500 мг/день, 1000 мг/день та 1500 мг/день) протягом 30 днів. Ліпідознижувальна дія залежала від дози бергамоту, який сприяв суттєвому зниженню ХС ЛПНЩ на 26,6%, ТГ – на 31,2%, зростанню ХС ЛПВЩ – на 31,2% порівняно з вихідним рівнем без виникнення будь-яких побічних наслідків.

Нещодавно отримано дані щодо впливу екстракту шкірки бергамоту та окремих його компонентів на рецептор ХС ЛПНЩ та пропротеїн конвертазу субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) [14], що відкриває перспективи можливого його використання в якості допоміжного засобу до медикаментозної ліпідознижувальної терапії.

Результати корейського дослідження [15] із залученням 4477 осіб продемонстрували наявність нелінійного зв'язку між концентрацією фолієвої кислоти у сироватці крові та поширеністю гіперхолестеринемії, зокрема і гіперхолестеринемії ЛПНЩ у дорослих, особливо виражену в осіб з ожирінням.

5-метилтетрагідрофолат є переважною формою фолієвої кислоти у плазмі людини. Біодоступність цієї речовини у сім разів вища [16], ніж у фолієвої кислоти, тому й добавки з 5-метилтетрагідрофолатом вважаються більш ефективними. Інтерес представляють результати дослідження китайських науковців, яке продемонструвало, що для осіб з вищим рівнем 5-метилтетрагідрофолата у плазмі значно меншим є відносний ризик розвитку раку легень. Відомо, що ця асоціація була більш вираженою серед курців [17].

Результати нашого дослідження засвідчили, що комплекс Атеродінол чинить позитивний вплив на показники ліпідного спектра в осіб, які не мають показань до статинотерапії або відмовились від її застосування. Встановлено, що ефективність застосування Атеродінол була більшою у пацієнтів з вихідним високим вмістом у крові ХС ЛПНЩ (вихідний показник  $> 4,9$  ммоль/л): зниження ЗХС становило 11% ( $p=0,001$ ), ХС ЛПНЩ – 19% ( $p=0,01$ ), ХС не-ЛПВЩ – 5% ( $p=0,006$ ). За наявності вихідного підвищеного рівня ТГ спостерігали його значне зниження на 18,5% ( $p=0,04$ ) під впливом комплексу Атеродінол.

У проспективних дослідженнях, що вивчали ефективність нестатинових ліпідознижувальних препаратів у безсимптомних пацієнтів з гіперліпопротеїнемією II типу було встановлено, що зменшення плазмової кон-

центрації ЗХС на 13% та ХС ЛПНЩ на 20% асоціювалося зі зниженням ризику смерті від ішемічної хвороби серця та/або нефатального інфаркту міокарда на 19% [18]. Дані метааналізу з використанням статинів свідчать про те, що зменшення на кожен 1 ммоль/л рівня ХС ЛПНЩ у крові асоціюється з 20–25% зниженням серцево-судинних подій [19].

У нашому дослідженні застосування комплексу Атеродінол сприяло зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ у крові на 0,8 ммоль/л ( $p=0,0001$ ) та становило 14,3%, що є значущим з точки зору запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. У китайському дослідженні із залученням 1430 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда призначали двічі на день червоний дріжджовий рис у формі капсул, які містили монокалін К у дозі 2,5–3,2 мг. Отримані дані підтвердили покращення прогнозу пацієнтів на тлі тривалого застосування (протягом 4,5 року) – зниження ризику коронарних подій на 38,2% ( $p=0,0009$ ) [20].

Нутрицевтики справляють не тільки ліпідознижувальну дію, а також можуть мати численні не ліпідознижувальні ефекти, включаючи позитивний вплив на функцію ендотелію та зменшення активності системного запалення.

Ендотеліальна дисфункція, яка виникає на ранніх стадіях атеросклерозу та індукується зокрема дисліпідемією, відіграє значну роль у виникненні серйозних серцево-судинних подій. Запалення тісно пов'язане з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом. Під впливом комплексу Атеродінол спостерігали зменшення у 3 рази САК ( $p=0,0001$ ) у пацієнтів з більш високим його вихідним рівнем, що відбувалося одночасно із зниженням активності системного запалення низької градації, а саме – зменшенням рівня СРП у крові на 21,2% ( $p=0,0001$ ). Покращення ендотеліозалежної вазодилатації та протизапальна дія підтверджені в численних дослідженнях при використанні червоного дріжджового рису [21], добавок фолієвої кислоти [22, 23], бергамоту [24, 25]. Отже, комбінований комплекс Атеродінол є ефективною ліпідною добавкою, що чинить позитивний вплив на ліпідний профіль, ендотеліальну функцію та сприяє зниженню активності системного запалення.

## ВИСНОВКИ

1. Дієтична добавка Атеродінол, основним ліпідознижувальним компонентом якої є екстракт червоного ферментованого рису, чинить позитивний вплив на показники ліпідного профілю, сприяючи зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 14,3% у загальній групі дослідження, зі збільшенням ефекту до 18,6% ( $p=0,01$ ) у пацієнтів з високим вихідним значенням ХС ЛПНЩ ( $> 4,9$  ммоль/л). Позитивний вплив на ліпідний метаболізм не обмежився лише зменшенням концентрації атерогенних фракцій ліпідів – під впливом комплексу Атеродінол встановлено підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ на 7% ( $p=0,02$ ).

2. В осіб з вихідною гіпертригліцеридемією Атеродінол продемонстрував здатність до суттєвого – на 18,5% ( $p=0,04$ ) – зниження рівня ТГ.

3. Комплекс Атеродінол продемонстрував додаткові позитивні властивості щодо покращення ендотеліальної функції, про що свідчить зменшення альбумінурії та активності системного запалення низької градації в осіб з вищими вихідними показниками.

4. У ході дослідження комплекс Атеродінол продемонстрував хорошу переносимість як у сенсі клінічних, так і лабораторних побічних ефектів: показники вуглеводного метаболізму та активність печінкових трансаміназ не зазнали негативних змін на тлі його застосування.

5. Застосування Атеродінол рекомендовано особам, яким через низький загальний серцево-судинний ризик не показана терапія статинами, але вони мають неоптимальний ліпідний профіль, незважаючи на модифікацію способу життя. Друга категорія – пацієнти, які не бажають приймати статини з метою первинної профілактики. У них можливе використання нутрицевтиків червоного ферментованого рису як самостійний захід або на додачу до нестатинових ліпідознижувальних препаратів. Третя категорія – пацієнти з підтвердженою непереносимістю статинів, у яких червоний ферментований рис може використовуватися як альтернативний підхід або як частина підтримуючої стратегії для управління дисліпідемією при виникненні м'язових побічних ефектів статинотерапії.

## Відомості про авторів

**Міщенко Лариса Анатоліївна** – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., завідувачка, відділ артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: larmish@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-5484-854X

**Матова Олена Олександрівна** – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: olenamatova@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-1600-1687

## Information about authors

**Mishchenko Larisa A.** – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: larmish@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-5484-854X

**Matova Olena O.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «NSC «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: olenamatova@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-1600-1687

## ПОСИЛАННЯ

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon 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.
3. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, 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.
4. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Fogger B, Katsiki N, et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res*. 2022;183:106370. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106370.
5. World Health Organization. STEPS study: Prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine in 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 66 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336643/WHO-EURO-2020-1468-41218-56059-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. 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.
7. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, et al. 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.
8. Patti AM, Toth PP, Giglio RV, Banach M, Noto M, Nikolic D, et al. Nutraceuticals as an Important Part of Combination Therapy in Dyslipidaemia. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17):2496-503. doi: 10.2174/1381612823666170317145851.
9. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):620-8. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.
10. Rahmani P, Melekoglu E, Tavakoli S, Malekpour AN, Rohani P, Sohouli MH. Impact of red yeast rice supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(1):73-81. doi: 10.1080/17512433.2023.2138342.
11. Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, Yamaga M, Hayashi A, Ide K, et al. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021;30(3):424-35. doi: 10.6133/apjcn.202109\_30(3).0009.
12. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75(9):731-67. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
13. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia*. 2011;82(3):309-16. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014.
14. Ferrarese I, Lupo MG, Rossi I, Bergamot (Citrus bergamia) peel extract as new hypocholesterolemic agent modulating PCSK9 expression. *J Functional Foods*. 2023;108(5):105724. doi: 10.1016/j.jff.2023.105724.
15. Jin T, Park EY, Kim B, Oh JK. Non-linear association between serum folate concentrations and dyslipidemia: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2018. *Epidemiol Health*. 2022;44:e2022046. doi: 10.4178/epih.2022046.
16. Willems FF, Boers GH, Blom HJ, Aengevaeren WR, Verheugt FW. Pharmacokinetic study on the utilisation of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid in patients with coronary artery disease. *Br J Pharmacol*. 2004;141(5):825-30. doi: 10.1038/sj.bjp.0705446.
17. Wei Y, Xu B, He Q, Chen P, Zhang Q, Zhang X, et al. Serum total folate, 5-methyltetrahydrofolate and vitamin B12 concentrations on incident risk of lung cancer. *Int J Cancer*. 2023;152(6):1095-106. doi: 10.1002/ijc.34307.
18. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64. doi: 10.1001/jama.1984.03340270029025.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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.
20. Li JJ, Lu ZL, Kou WR, Chen Z, Wu YF, Yu XH, et al. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):947-56. doi: 10.1177/0091270009337509.
21. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Shishebor MH, Liu MH, Peng DQ, et al. Xuezhikang, an extract of cholesterol through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2004;110(8):915-20. doi: 10.1161/01.CIR.0000139985.81163.CE.
22. Zamani M, Rezaian F, Saadati S, Naseri K, Ashtary-Larky D, Yousefi M, et al. The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*. 2023;22(1):12. doi: 10.1186/s12937-023-00843-y.
23. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation*. 2002;105(1):22-6. doi: 10.1161/hc0102.101388.
24. Calabrò A, Bagnato C, Cerchiaro A, Chiera S, Rosselli C, Palaia G, et al. Anti-Inflammatory Effects of Bergamot on the Elderly: A Literature Review. *Acta Sci Nutr*. 2023;7(10):48-55. doi: 10.31080/ASNH.2023.07.1310.
25. Mollace R, Gliozzi M, Tavernese A. Bergamot Polyphenolic Fraction supplementation improves metabolic balance, endothelial function and maximal oxygen uptake in athletes. *J Sports Med Ther*. 2018;3:053-061. doi: 10.29328/journal.jsmt.100102.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2024. – Дата першого рішення 24.04.2024. – Стаття подана до друку 23.05.2024