

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ВИТАФОСФОЛИП® (ВОДОРАСТВОРИМАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ФОСФАТИДИЛХОЛИНА) В ЛЕЧЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Кухарчук¹, Е.А. Пономаренко², А.В. Лисица², Ю.А. Ромашова², Т.О. Плешакова², Е.Б. Яровая³, В.А. Куценко⁴, М.К. Гусева², О.М. Ипатова², Е.А. Карпова², М.Ю. Зубарева¹, А.М. Пятигорский², С.В. Иванов^{2}, В.В. Береговых², Д.А. Кудлай⁵, С.С. Маркин², А.И. Арчаков²*

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а

²Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 119435, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: ivanov-sv-tver@mail.ru

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва
⁵Государственный научный центр “Институт иммунологии”, Москва

Представлены результаты клинического исследования лекарственного препарата Витафосфолип® (водорастворимая форма фосфатидилхолина), направленного на снижение уровней холестерина не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) у пациентов с комбинированной гиперлипидемией. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 100 пациентов. Витафосфолип® или плацебо вводили перорально по 500 мг 2 раза в день в течение 12 недель. Лечение препаратом Витафосфолип® привело к снижению ХС не-ЛПВП на 13,2% по сравнению с 4,3% в группе плацебо ($p = 0,001$). Абсолютное снижение ХС не-ЛПВП составило -0,6 ммоль/л по сравнению с -0,2 ммоль/л в группе плацебо ($p = 0,001$). Целевой уровень ХС не-ЛПВП менее 3,4 ммоль/л был достигнут у 15 из 39 пациентов (38,5%) в группе Витафосфолип® против 2 из 41 пациентов (4,9%) в группе плацебо ($p = 0,000$). Абсолютное снижение ТГ в группе пациентов, получавших Витафосфолип® составило -0,7 ммоль/л в сравнении с -0,1 ммоль/л в группе плацебо ($p = 0,001$). На фоне терапии препаратом Витафосфолип® отмечено значительное снижение уровней аполипопротеина В, общего ХС, холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Изменений в функции печени, почек, жизненно важных показателях и ЭКГ не зарегистрировано. Серьезных нежелательных явлений не выявлено. Таким образом, было установлено, что Витафосфолип® значительно снижает уровень ХС не-ЛПВП, ТГ и атерогенных липопротеинов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией и умеренным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: Витафосфолип®; водорастворимая форма фосфатидилхолина; комбинированная гиперлипидемия; холестерин не-ЛПВП; триглицериды

DOI: 10.18097/PBMC1619

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированная гиперлипидемия (ранее гиперлипидемия типа II В или семейная комбинированная гиперлипидемия) — заболевание, характеризующееся лёгкой или умеренной гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Известно, что уровень триглицеридов (ТГ) в крови тесно связан с развитием атеросклероза и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1–3]. Все частицы ЛП, осуществляющие транспорт ТГ, содержат молекулу апоВ, и для оценки всех атерогенных липопротеинов, содержащих апоВ, в качестве стандарта в клинической практике в настоящее время широко используется показатель холестерина не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП). Отмечена высокая корреляция ($r = 0,90$) между изменением ХС не-ЛПВП и изменением ТГ ($p < 0,001$) [4].

В свою очередь, ЛПВП являются антиатерогенными веществами, их основная функция — способствовать обратному транспорту холестерина (ОТХ). Первым шагом ОТХ является отток ХС из макрофагов в ЛПВП [5]. Исследования на животных показали обратную корреляцию между оттоком ХС и размером атеросклеротических поражений [6]. В клинических исследованиях отток ХС отрицательно коррелировал с частотой развития ССЗ [7].

В Научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ) для улучшения выведения ХС был применён метод получения сверхмалых фосфолипидных (ФЛ) наночастиц (мицелл) из соевого фосфатидилхолина со средним размером 30 нм [8]. Масс-спектрометрический анализ показал, что ФЛ наночастицы (мицеллы) способствуют фосфолипидированию ЛПВП, то есть обогащают ЛПВП дилинолеилфосфатидилхолином [9].



В исследовании *in vitro* было показано дозозависимое 8-кратное увеличение ФЛ в ЛПВП и двукратное увеличение оттока ХС по сравнению с нативной обеднённой апоВ плазмой при инкубации с наночастицами (мицеллами) ФЛ [10]. В исследовании *in vivo* было показано, что внутривенное введение наночастиц (мицелл) ФЛ кроликам, получавшим диету, обогащённую ХС, защищало стенку сосудов от развития интимальных липидных поражений и показывало аналогичное снижение степени атеросклеротических поражений в сравнении с аторвастатином и фенофибратом [10].

Предполагается, что фосфолипидирование ЛПВП наночастицами ФЛ приведёт к снижению уровня атерогенных липопротеинов. В ИБМХ была разработана водорастворимая форма ФЛ — препарат Витафосфолип® [11, 12]. Результаты клинического исследования I фазы показали безопасность двукратного и трёхкратного перорального приёма препарата Витафосфолип® по 1000 мг в течение 7 дней у 14 здоровых добровольцев [13].

Целью настоящего клинического исследования была оценка безопасности и эффективности 12-недельного перорального приёма 1000 мг препарата Витафосфолип® в изменении ХС не-ЛПВП, ТГ и атерогенных липопротеинов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией и умеренным сердечно-сосудистым риском в сравнении с плацебо.

МЕТОДИКА

Дизайн исследования

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата Витафосфолип® было проведено в трёх клинических центрах в России (Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва; Медицинский центр диагностики и профилактики плюс, г. Ярославль; Нижегородская медицинская клиника, г. Нижний Новгород) в период с 01.01.2016 по 01.06.2018 (ClinicalTrials ID NCT05742022).

Критерии включения и невключения пациентов в исследование и рандомизация

В исследование были включены пациенты в возрасте 30–75 лет, не имевшие в анамнезе ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда, инсульта или транзиторной ишемической атаки; заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности с умеренным сердечно-сосудистым риском и уровнем ТГ 1,7–4,5 ммоль/л, ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин.

Критериями невключения были: заболевания или нарушения обмена веществ, которые могут повышать ЛПНП, ХС и ТГ (вторичная дислипидемия); пациенты, получающие высокие дозы статинов (розувастатин ≥ 40 мг, аторвастатин ≥ 80 мг); сахарный диабет (СД) 1 типа; пациенты с декомпенсацией печени, почек; порфирия, миопатия, заболевания

центральной нервной системы, с обострением хронических инфекционных заболеваний, с острыми состояниями (инфекционные заболевания, травмы, операции) менее чем за 2 месяца до скрининга; пациенты с положительным тестом на ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис; онкология в течение последних 5 лет, гипотиреоз или уровень тиреотропного гормона (ТТГ), превышающий более чем на одну единицу верхнюю границу нормы во время скрининга; скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²; уровень аланинаминотрансферазы или аспаргатаминотрансферазы, превышающий в два раза и более верхнюю границу нормы, ниже нижних границ нормы в анализе крови и мочи; злоупотребление алкоголем.

Рандомизацию осуществляли методом конвертов, блоками по 4 конверта (1:1) из сгенерированных случайным образом данных на основе равномерного распределения. Пациенты были распределены для получения препарата Витафосфолип® (n = 50) или плацебо (n = 50). Витафосфолип® или плацебо назначались по 500 мг *per os* 2 раза в день.

Период скрининга длился 1–3 дня. Период лечения составил 12 недель, последующее наблюдение после лечения — 4 недели.

Процедуры исследования включали мониторинг жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, насыщение крови кислородом), индекс массы тела, окружности талии, параметров электрокардиограммы (ЭКГ), общего, биохимического анализа крови, коагулограммы, параметров липидного обмена (общий холестерин (ОХС), ХС не-ЛПВП, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, АпоВ, АпоА, ЛП(а)), уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

Обоснование объёма выборки

Согласно результатам крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, на фоне терапии статинами происходит снижение ХС-не ЛПВП на 17–39% от исходного уровня [14] с оценкой стандартного отклонения σ , не превышающей 17%. Для $\alpha = 0,05$, мощности исследования не менее 80% ($\beta = 0,2$), ожидаемой разности в исследуемой и контрольной группах для основного показателя эффективности не менее 15% и границей превосходства δ в 5%, размер выборки будет равен 36 пациентам. Таким образом, для запланированного статистического теста необходимы результаты как минимум для 72 субъектов исследования. Предполагая выбывание порядка 30%, рекомендуется набрать в группы исследования не менее 36/(1–0,15) ~50 пациентов (в каждую группу), с общим количеством 100 пациентов.

Критерии эффективности

Первичной конечной точкой эффективности было процентное изменение ХС не-ЛПВП от исходного уровня через 12 недель лечения препаратом Витафосфолип® по сравнению с плацебо.

ВИТАФОСФОЛИП® В ЛЕЧЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Вторичными конечными точками эффективности было процентное изменение от исходного уровня ТГ, ОХс, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, apoB, apoA, ЛП(a); уровни вчСРБ через 12 недель лечения препаратом Витафосфолип® по сравнению с плацебо.

Статистический анализ

Статистический анализ и интерпретация данных были выполнены независимым специалистом по биостатистике. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R (версия 4.1). Непрерывные параметры представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) и/или медианой и интерквартильным размахом (Med [Q1; Q3]). Для среднего вычисляли 95% доверительные интервалы. Для медианы вычисляли 95% точные доверительные интервалы. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проведена с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного критерия Фишера. Оценка различий между двумя зависимыми выборками для непрерывных параметров проведена с использованием критерия Вилкоксона, для дискретных — точного критерия Мак-Немара. Для оценки разности медиан параметра в двух независимых подгруппах применена квантильная регрессия. Зависимой переменной считали исследуемый параметр, независимой —

индикатор подгруппы; оценкой разности медиан служил коэффициент регрессии перед независимой переменной. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты

Всего было скринировано 325 пациентов, из которых 170 пациентов не соответствовали критериям включения: наиболее распространёнными из них были уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л и ЛПВП более 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин. Ещё 55 пациентов были исключены из-за приёма высоких доз статинов и СД 1 типа. Таким образом, 100 пациентов были рандомизированы для назначения препарата Витафосфолип® или плацебо (рис. 1).

Первый пациент был включён 26 апреля 2016 года, а последний пациент — 8 ноября 2017 года.

Три пациента в группе препарата Витафосфолип® и два пациента в группе плацебо прекратили исследование досрочно на 4 визите в связи с прекращением приёма исследуемого препарата. 8 пациентов в группе Витафосфолип® и 7 пациентов в группе плацебо были исключены исследователями из-за несоблюдения рекомендуемой диеты (5 и 4 соответственно) и употребления алкоголя (3 и 3 соответственно). Таким образом, 20 пациентов были исключены из анализа эффективности, но были включены в анализ безопасности (рис. 1).

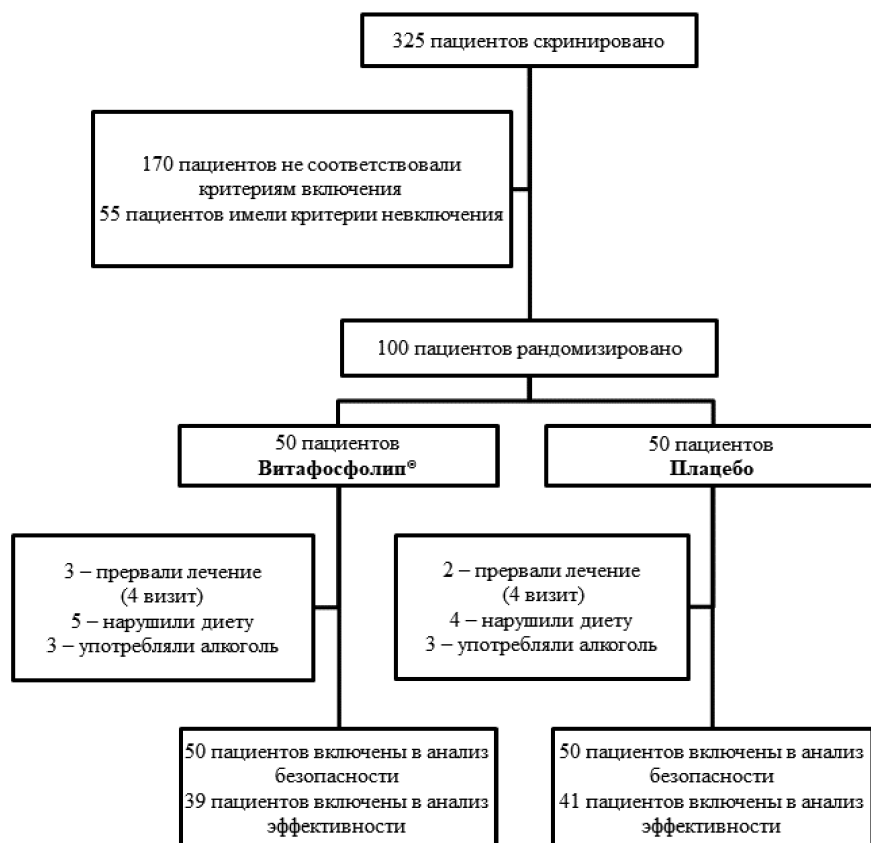


Рисунок 1. Схема исследования.

Средний уровень соблюдения терапии (процент от общего запланированного объема полученного препарата) составил 78% в группе Витафосфолип® и 82% в группе плацебо.

Демографические и исходные характеристики пациентов в целом были схожи в обеих группах (табл. 1). В группе Витафосфолип® исходный уровень ХС не-ЛПВП составил 4,5 (4,1 – 5,3) ммоль/л, в группе плацебо — 4,7 (4,2 – 5,2) ммоль/л ($p = 0,918$).

Оценка эффективности

Первичная конечная точка эффективности: процентное изменение уровня ХС не-ЛПВП. Через 12 недель лечения было отмечено статистически достоверное снижение ХС не-ЛПВП в группе Витафосфолип® по сравнению с группой плацебо: -13,2% против -4,3% ($p = 0,001$) (табл. 2). Абсолютное изменение ХС не-ЛПВП от исходного уровня к 12 неделе в группе Витафосфолип®

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики на исходном уровне в группах Витафосфолип® и плацебо в популяции “по протоколу”

Исходные характеристики	Витафосфолип® (n = 39)	Плацебо (n = 41)	p
Возраст, лет, M±SD	56,9±10,4	56,2±9,5	0,732
Мужской пол, n (%)	23 (59)	19 (46)	0,273
Масса, кг	88,4 (75,7 – 94,5)	89,0 (78,0 – 95,9)	0,711
ИМТ, кг/м ²	29,0 (26,1 – 32,8)	30,2 (28,3 – 34,0)	0,218
<i>Факторы риска ССЗ, n (%)</i>			
Дислипидемия	39 (100)	41 (100)	1,000
Артериальная гипертензия	37 (95)	38 (93)	1,000
Курение в анамнезе	28 (72)	29 (70)	1,000
Курение в настоящее время	12 (32)	14 (34)	1,000
Сахарный диабет 2 типа	1 (3)	1 (2)	1,000
Нарушение толерантности к глюкозе	6 (15)	5 (12)	0,753
Ишемическая болезнь сердца	2 (5)	2 (5)	1,000
Острый инфаркт миокарда	0	0	1,000
Инсульт	0	0	1,000
Транзиторная ишемическая атака	0	0	1,000
Заболевание периферических артерий	0	0	1,000
Сердечная недостаточность	0	0	1,000
Приём статинов, n (%)	37 (95)	39 (95)	1,000
Антиагреганты, n (%)	39 (100)	39 (98)	1,000
β-адреноблокаторы, n (%)	23 (58)	25 (62)	1,000
Ингибиторы АПФ, n (%)	11 (28)	12 (30)	1,000
Другие антигипертензивные препараты: антагонисты Ca ²⁺ , блокаторы рецепторов АТ-II, n (%)	4 (10)	3 (7)	1,000
Противодиабетические препараты, n (%)	7 (18)	6 (15)	1,000
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,5 (4,1 – 5,3)	4,7 (4,2 – 5,2)	0,918
ТГ, ммоль/л	2,5 (2,0 – 2,8)	2,3 (1,9 – 2,7)	0,382
ОХС, ммоль/л	5,5 (5,1 – 6,3)	5,6 (5,1 – 6,3)	0,884
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,9 – 1,0)	1,0 (0,9 – 1,2)	0,779
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 (3,0 – 3,9)	3,5 (2,9 – 3,9)	0,987
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	1,1 (0,9 – 1,3)	1,0 (0,9 – 1,2)	0,382
Аполипопротеин В, мг/дл	111,0 (98,5 – 124,5)	115,0 (99,0 – 125,0)	0,486
Аполипопротеин А, мг/дл	134,0 (122,5 – 143,5)	137,0 (124,0 – 149,0)	0,400
Липопротеин (а), мг/дл	11,2 (3,7 – 38,8)	8,4 (5,2 – 13,7)	0,320
вчСРБ, мг/дл	0,21 (0,13 – 0,38)	0,19 (0,13 – 0,38)	0,994

Примечание. Значения представлены как Med (Q1;Q3), если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

ВИТАФОСФОЛИП® В ЛЕЧЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Таблица 2. Первичная конечная точка эффективности: изменения уровня ХС не-ЛПВП

Параметры	Витафосфолип® (n = 39)		Плацебо (n = 41)		p
	Med (Q1; Q3)	95% CI	Med (Q1; Q3)	95% CI	
Исходный уровень ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,5 (4,1– 5,3)	4,2 – 5,0	4,7 (4,2 – 5,2)	4,3 – 5,0	0,918
ХС не-ЛПВП через 12 недель, ммоль/л	3,8 (3,0 – 4,8)	3,1 – 4,4	4,2 (3,8 – 5,1)	3,8 – 4,8	0,008
Абсолютное изменение, ммоль/л	-0,6 (-1,2 – -0,2)	-1,0 – -0,3	-0,2 (-0,4 – 0,3)	-0,3 – 0,1	0,001
% изменения от базового уровня	-13,2 (-29,1 – -3,9)	-23,0 – -5,9	-4,3 (-9,9 – 6,5)	-8,3 – 3,1	0,001

Примечание. Здесь и далее CI – доверительный интервал.

Таблица 3. Вторичная конечная точка эффективности: изменение уровня ТГ

Параметры	Витафосфолип® (n = 39)		Плацебо (n = 41)		p
	Med (Q1; Q3)	95% CI	Med (Q1; Q3)	95% CI	
Исходный уровень ТГ, ммоль/л	2,5 (2,0 – 2,8)	2,0 – 2,7	2,3 (1,9 – 2,7)	2,0 – 2,6	0,382
Уровень ТГ через 12 недель, ммоль/л	1,5 (1,3 – 2,3)	1,4 – 2,3	2,2 (1,7 – 2,8)	1,9 – 2,6	0,014
Абсолютное изменение, ммоль/л	-0,7 (-1,2 – -0,3)	-1,0 – -0,3	-0,1 (-0,5 – 0,4)	-0,4 – 0,1	0,001
% изменения от исходного уровня	-23,8 (-48,2 – -12,0)	-46,8 – -18,2	-3,7 (-20,0 – 15,4)	-16,9 – 5,6	0,000

составило -0,6 (-1,2 – -0,2) ммоль/л по сравнению с группой плацебо -0,2 (-0,4 – 0,3) ммоль/л ($p = 0,001$). До лечения только у одного пациента (в группе плацебо) уровень ХС не-ЛПВП был менее 3,4 ммоль/л. Через 12 недель лечения целевой показатель ХС не-ЛПВП менее 3,4 ммоль/л был достигнут у 15 из 39 пациентов (38,5%) в группе Витафосфолип® против 2 из 41 пациента (4,9%) в группе плацебо ($p = 0,000$). ОШ (оценка шансов) составила 11,8 (2,4 – 116).

Вторичные конечные точки эффективности. 12-недельное лечение препаратом Витафосфолип® способствовало значительному снижению уровней триглицеридов, атерогенных липидов и липопротеинов. Процентное изменение ТГ в группе Витафосфолип® составило -23,8% против -3,7% в группе плацебо ($p = 0,000$). Процент пациентов, достигших уровня ТГ натощак менее 1,7 ммоль/л, составил 22 пациента (56,4%) в группе Витафосфолип® против 9 пациентов (22%) в группе плацебо ($p = 0,003$) (табл. 3).

Изменения ХС-ЛПОНП были аналогичны изменениям ТГ в группах Витафосфолип® и плацебо ($p = 0,000$) (табл. 4). Были выявлены незначительные тенденции в изменениях ХС-ЛПНП в группе Витафосфолип® -11,9% против -5,2% в группе плацебо ($p = 0,234$) и ХС-ЛПВП: +10% против +2,0% ($p = 0,327$).

Процент снижения ОХС в группе Витафосфолип® составил -10,8% против -2,7% в группе плацебо ($p = 0,008$). Процентное изменение уровня апоВ в группе Витафосфолип® составило -5,8% снижения против +2,3% роста в группе плацебо ($p = 0,009$).

Не выявлено существенных изменений в уровне апоА ($p = 0,419$), ЛП(а); ($p = 0,756$) и вчСРБ ($p = 0,553$) в группах Витафосфолип® по сравнению с плацебо (рис. 2).

Оценка безопасности

Серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) в обеих группах не наблюдалось. Нежелательные явления (НЯ) были схожими в группах Витафосфолип® и плацебо: 14 (28%) против 17 (34%); большинство из них были лёгкой степени тяжести (93% и 100% соответственно). Тяжёлых НЯ в обеих группах не наблюдалось. Наиболее частыми НЯ в группах Витафосфолип® и плацебо были инфекции верхних дыхательных путей: 5/14 (12%) против 5/17 (10%) и НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия): 5/14 (10%) против 4/17 (8%) соответственно (табл. 5).

Ни у одного пациента не было снижения количества тромбоцитов менее 150000 мм³ и изменения других показателей крови; не наблюдалось различий в биохимических анализах печени, функции почек или существенных изменений в других лабораторных показателях; не было обнаружено изменений в показателях жизнедеятельности и электрокардиографических измерений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что препарат Витафосфолип® (водорастворимая форма фосфатидилхолина) по сравнению с плацебо приводит к значительному снижению ХС не-ЛПВП ($p = 0,001$) и ТГ ($p = 0,000$) после 12 недель терапии в дозе 1 г в день у пациентов с комбинированной гиперлипидемией с умеренным сердечно-сосудистым риском. Согласно базам данных PubMed и ClinicalTrials.gov, это первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование препарата водорастворимой формы фосфатидилхолина в отношении уровней ХС не-ЛПВП и ТГ.

Таблица 4. Вторичные конечные точки эффективности: изменение уровня липидов и липопротеинов

Параметры	Витафосфолип® (n = 39)		Плацебо (n = 41)		P
	Med (Q1; Q3)	95% CI	Med (Q1; Q3)	95% CI	
<i>Общий холестерин (ОХс)</i>					
Исходный уровень, ммоль/л	5,5 (5,1 – 6,3)	5,2 – 6,1	5,6 (5,1 – 6,3)	5,3 – 6,1	0,884
Через 12 недель, ммоль/л	4,8 (4,1 – 5,9)	4,2 – 5,5	5,6 (4,8 – 6,2)	5,0 – 6,1	0,019
Абсолютное изменение, ммоль/л	-0,6 (-1,0 – 0,1)	-0,8 – -0,1	-0,1 (-0,4 – 0,3)	-0,3 – 0,0	0,011
% изменения от исходного уровня	-10,8 (-18,8 – 1,4)	-15,6 – -1,4	-2,7 (-7,1 – 5,9)	-4,3 – 0,0	0,008
<i>ХС-ЛПВП</i>					
Исходный уровень, ммоль/л	1,0 (0,9 – 1,0)	1,0 – 1,0	1,0 (0,9 – 1,2)	0,9 – 1,1	0,779
Через 12 недель, ммоль/л	1,1 (1,0 – 1,3)	1,0 – 1,2	1,0 (0,9 – 1,2)	1,0 – 1,2	0,574
Абсолютное изменение, ммоль/л	0,1 (0,0 – 0,2)	0,0 – 0,2	0,0 (0,0 – 0,2)	0,0 – 0,1	0,388
% изменения от исходного уровня	10,0 (-1,5 – 21,8)	0,0 – 18,5	2,0 (-1,0 – 22,2)	0,0 – 10,0	0,327
<i>ХС-ЛПНП</i>					
Исходный уровень, ммоль/л	3,4 (3,0 – 3,9)	3,0 – 3,7	3,5 (2,9 – 3,9)	3,1 – 3,9	0,987
Через 12 недель, ммоль/л	3,0 (2,3 – 3,7)	2,4 – 3,5	3,1 (2,8 – 3,8)	3,0 – 3,6	0,206
Абсолютное изменение, ммоль/л	-0,3 (-0,8 – 0,1)	-0,7 – 0,0	-0,2 (-0,6 – 0,2)	-0,5 – 0,1	0,292
% изменения от исходного уровня	-11,9 (-23,8 – 3,9)	-21,5 – 0,0	-5,2 (-19,5 – 6,4)	-12,1 – 1,6	0,234
<i>ХС-ЛПОНП</i>					
Исходный уровень, ммоль/л	1,1 (0,9 – 1,3)	0,9 – 1,2	1,0 (0,9 – 1,2)	0,9 – 1,2	0,382
Через 12 недель, ммоль/л	0,7 (0,6 – 1,1)	0,6 – 1,0	1,0 (0,8 – 1,2)	0,8 – 1,2	0,014
Абсолютное изменение, ммоль/л	-0,3 (-0,5 – -0,1)	-0,5 – -0,1	0,0 (-0,2 – 0,2)	-0,2 – 0,1	0,000
% изменения от исходного уровня	-23,8 (-48,2 – -12,0)	-46,8 – -18,2	-3,7 (-20,0 – 15,4)	-16,9 – 5,6	0,000
<i>Аполипопротеин В</i>					
Исходный уровень, ммоль/л	111,0 (98,5 – 124,5)	105,0 – 117,0	115,0 (99,0 – 125,0)	108,0 – 122,0	0,486
Через 12 недель, ммоль/л	103,0 (88,5 – 125,5)	92,0 – 117,0	119,0 (105,5 – 135,2)	109,0 – 129,0	0,011
Абсолютное изменение, ммоль/л	-6,0 (-18,5 – 9,0)	-14,0 – 5,0	2,5 (-5,0 – 13,2)	-2,0 – 11,0	0,015
% изменения от исходного уровня	-5,8 (-18,1 – 8,1)	-12,7 – 4,3	2,3 (-4,1 – 12,2)	-1,8 – 8,0	0,009
<i>Аполипопротеин А</i>					
Исходный уровень, ммоль/л	134,0 (122,5 – 143,5)	124,0 – 140,0	137,0 (124,0 – 149,0)	131,0 – 145,0	0,400
Через 12 недель, ммоль/л	139,0 (120,0 – 149,0)	128,0 – 147,0	144,0 (132,0 – 157,0)	135,0 – 152,0	0,151
Абсолютное изменение, ммоль/л	1,0 (-10,0 – 17,0)	-8,0 – 9,0	3,0 (-4,0 – 12,0)	-2,0 – 9,0	0,389
% изменения от исходного уровня	0,9 (-7,3 – 12,9)	-5,0 – 8,2	2,3 (-2,8 – 9,4)	-1,5 – 6,6	0,422
<i>Липопротеин (а)</i>					
Исходный уровень, мг/дл	11,2 (3,7 – 38,8)	5,0 – 21,9	8,4 (5,2 – 13,7)	5,5 – 12,8	0,320
Через 12 недель, мг/дл	9,1 (3,9 – 22,7)	5,0 – 14,4	8,8 (5,3 – 12,0)	6,1 – 11,2	0,596
Абсолютное изменение, мг/дл	-0,2 (-3,3 – 0,5)	-1,5 – 0,3	-0,6 (-2,1 – 0,9)	-0,8 – 0,5	0,794
% изменения от исходного уровня	-3,5 (-19,6 – 14,3)	-11,7 – 8,6	-4,6 (-21,1 – 29,3)	-12,7 – 14,7	0,756
<i>вЧСРБ</i>					
Исходный уровень, мг/дл	0,21 (0,13 – 0,38)	0,15 – 0,30	0,19 (0,13 – 0,38)	0,15 – 0,30	0,994
Через 12 недель, мг/дл	0,21 (0,11 – 0,43)	0,14 – 0,30	0,22 (0,12 – 0,38)	0,14 – 0,30	0,746
Абсолютное изменение, мг/дл	0,00 (-0,06 – 0,06)	-0,05 – 0,00	0,00 (-0,06 – 0,08)	-0,05 – 0,00	0,910
% изменения от исходного уровня	0,0 (-40,0 – 35,9)	-26,9 – 21,7	3,4 (-31,0 – 45,0)	-14,3 – 26,1	0,557

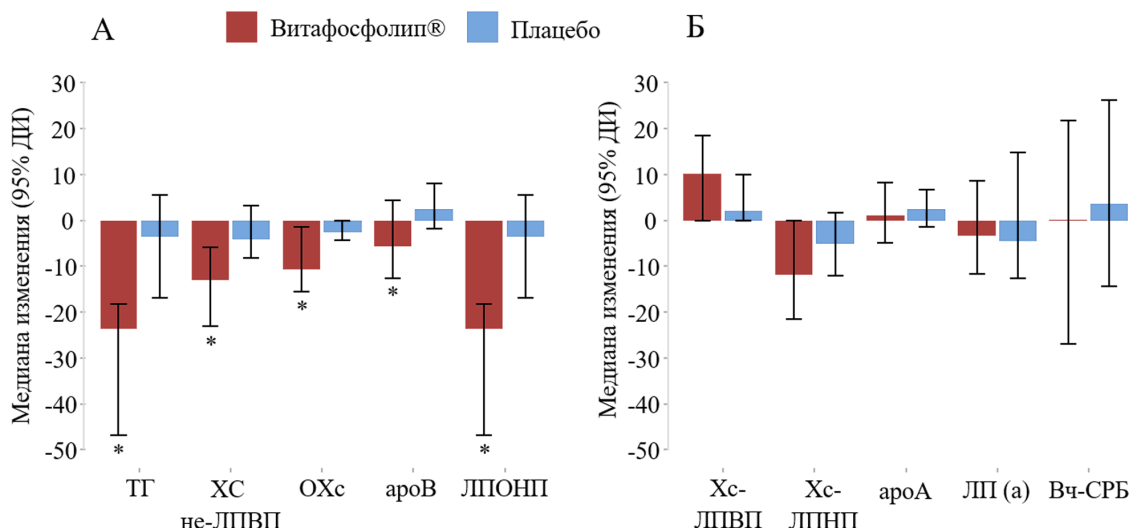


Рисунок 2. Статистически значимые (А) и недостоверные (Б) изменения показателей липидов. ТГ – триглицериды; ХС – общий холестерин; apoB – аполипопротеин В; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; apoA – аполипопротеин А; Лп(а) – липопротеин (а); Vc-СР – высокочувствительный С-реактивный белок. * $p < 0,05$. Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии журнала

Таблица 5. Нежелательные явления

Параметры, n (%)	Витафосфолип® (n = 50)	Плацебо (n = 50)	p
Серьёзное нежелательное явление (СНЯ)	0	0	—
Нежелательные явления	14 (28)	17 (34)	—
Лёгкая степень тяжести НЯ	13 (93)	17 (100)	0,452
Умеренная степень тяжести НЯ	1 (7)	0	0,452
Тяжёлая степень тяжести НЯ	0	0	—
Количество тромбоцитов <150000 мм ³	0	0	—
Уровень АЛТ ≤2 ВГН	0	0	—
Уровень АЛТ ≤2 ВГН	0	0	—
Повышение креатина более чем на 1 ммоль/л	0	0	—
СКФ: снижение более чем на 10% от исходного уровня	0	0	—

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Снижение ХС не-ЛПВП после 12-недельного лечения в группе Витафосфолип® (0,6 ммоль/л) было в 2 раза выше по сравнению с результатами, полученными в общей сложности в 24 клинических исследованиях нестатинов (фибратов, ниацина, омега-3) (0,3 ммоль/л). В 49 исследованиях нестатинов и статинов среднее снижение ХС не-ЛПВП составило 0,5 ммоль/л и было аналогично среднему снижению ХС не-ЛПВП в группе Витафосфолип® 0,6 ммоль/л (табл. 6) [4].

Снижение ТГ после 12-недельного лечения в группе Витафосфолип® на 0,7 ммоль/л было в 2 раза выше, чем в 24 исследованиях нестатинов (0,35 ммоль/л), включая исследование Reduce IT (Icosapent Ethyl omega 3) и в 3,5 раз выше, чем в 25 исследованиях статинов (0,2 ммоль/л). В общей сложности среднее снижение ТГ в 49 исследованиях нестатинов и статинов составило 0,3 ммоль/л против 0,7 ммоль/л в группе Витафосфолип® [4].

Установлено, что отношение рисков снижения ТГ и риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 49 исследованиях статинов и нестатинов составило 0,84 на 1 ммоль/л ($p = 0,0026$) [4]. Таким образом, Витафосфолип® в 3,5 раза эффективнее снижает уровень ТГ, чем статины, и в 4 раза снижает остаточный риск развития ССО в качестве монотерапии или в сочетании со статинами (табл. 7) [15].

В клиническом исследовании II фазы олерзасена (ингибитор apo CIII) было показано снижение уровня ТГ на 2,08 ммоль/л от исходного уровня (65%) после 6–12 месяцев лечения [16]. В исследовании STRENGTH омега-3-жирных кислот (эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК)) снижение уровня ТГ на 19% у пациентов, принимающих статины, не было связано со снижением частоты достижения первичной конечной точки — основных сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем исследование STRENGTH было остановлено [17].

Таблица 6. Сравнение эффективности препарата Витафосфолип® с другими гиполипидемическими препаратами

Показатель	Витафосфолип®	Омега-3	Ниацин	Фибраты	Нестатины	Статины	Нестатины + статины
Число исследований	1	12	3	9	24	25	49
Число пациентов	100	125544	32995	41520	200059	177088	377147
Исходный уровень ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,5	3,6	2,3	4,0	3,3	4,3	3,8
Исходный уровень ТГ, ммоль/л	2,5	1,8	2,4	2,1	2,1	1,7	2,0
Снижение ХС не-ЛПВП, ммоль/л	0,6	0,1	0,4	0,5	0,3	1,0	0,5
Снижение ТГ, ммоль/л	0,7	0,2	0,4	0,5	0,35	0,2	0,3

Примечание. Данные по Омега-3, ниацину, фибратам, нестатинам, статинам и их комбинации взяты из работы [4].

Таблица 7. Ассоциация липидоснижающей терапии со снижением остаточного риска ССО

Показатель	Витафосфолип®	Статины
снижение Хс не-ЛПВП в ходе терапии	0,6 ммоль/л	1,0 ммоль/л
% снижения риска ССО	15%	25%
снижение ТГ в ходе терапии	0,7 ммоль/л	0,2 ммоль/л
% снижения риска ССО	10%	2,50%

Примечание. Данные по статинам взяты из работы [4].

Несмотря на установленные стратегии снижения ТГ, терапия, которая изменяет функцию частиц ЛПВП, которая снизила бы риск ССЗ, по-прежнему остаётся неизвестной [18]. Исследования, направленные на повышение уровня ЛПВП с помощью наночастиц ЛПВП, в большинстве случаев были остановлены из-за развития нежелательных явлений и низкой эффективности [19-22]. В 2025 году было завершено плацебо-контролируемое исследование внутривенного введения апо А-I (CSL112) (NCT03473223), однако, на момент подготовки настоящей статьи его результаты не опубликованы.

Тем не менее, главный вывод Day и соавт., что “только одно вещество продемонстрировало способность предотвращать развитие экспериментального атеросклероза — это лецитин (фосфатидилхолин)” [23] не потерял актуальности до сих пор. Исследование *in vitro* показало, что суперфосфолипидирование фосфатидилхолином увеличило обратный транспорт ХС [24]. Авторы предполагают, что увеличение ФЛ в ЛПВП может способствовать повышению обратного транспорта ХС у пациентов с метаболическим синдромом и ранними стадиями ИБС. Было обнаружено, что у этих пациентов был низкий ОТХ, низкий уровень ЛПВП и высокий уровень ТГ. Низкое содержание ФЛ в ЛПВП положительно коррелировало ($r = 0,62$) с низким уровнем ОТХ ($p < 0,001$) [25].

Недавно была разработана наночастица ФЛ “miNano” (15±1 нм), которая напрямую связывалась с кристаллами холестерина (ХС), растворяла их и повышала ОТХ. Согласно экспериментальным данным, miNano предотвращала образование пенистых

клеток и стабилизировала атеросклеротические бляшки. Авторы предполагают, что полученные результаты могут обеспечить новый подход к лечению атеросклероза с помощью фосфолипидных наночастиц miNano [26].

Эти данные согласуются с результатами большого количества исследований различных классов ФЛ и их действием на ЛПВП у пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС). У пациентов с ОКС соотношение фосфатидилхолина/фосфатидилэтаноламина (ФХ/ФЭ) в ЛПВП было меньше, чем у пациентов со стабильной ИБС. Авторы предполагают, что фосфолипидирование ФХ у пациентов с ОКС стабилизирует атеросклеротические бляшки и предотвращает их разрыв и развитие инфаркта миокарда [27].

Лекарственный препарат Витафосфолип® имеет определённые преимущества в сравнении с рассмотренными выше фосфолипидными частицами miNano. Водорастворимая форма фосфатидилхолина была получена без детергентов и апопротеинов методом гомогенизации [11]. Созданная водорастворимая лекарственная форма фосфатидилхолина Витафосфолип® показала безопасность и эффективность в течение 12 недель лечения для перорального приёма и удобство при длительном использовании.

Проведённое нами клиническое исследование не было лишено ограничений, большинство из которых могут служить направлениями для будущих исследований, в которых целесообразно использовать коронароангиографический или компьютерный

контроль эффективности лечения. В настоящее исследование не были включены пациенты с клиническими признаками сердечно-сосудистых заболеваний, а только с факторами риска с возрастным ограничением 30–75 лет. Продолжительность лечения была краткосрочной — 12 недель. Будущие исследования будут включать пациентов в возрасте 18 лет и старше с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них, которые будут получать Витафосфолип® в течение не менее 1 года с ангиографическим контролем эффективности.

Таким образом, разработанная оригинальная водорастворимая форма фосфатидилхолина для перорального приёма — препарат Витафосфолип® — показала безопасность, хорошую переносимость и эффективность при ежедневном приёме 1 г в течение 12 недель для снижения ХС не-ЛПВП и ТГ у пациентов с комбинированной дислипидемией и умеренным сердечно-сосудистым риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Витафосфолип® значительно снижает уровень ХС не-ЛПВП, ТГ и атерогенных липопротеинов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией и умеренным сердечно-сосудистым риском. Механизм действия препарата Витафосфолип®, направленный на фосфолипидирование ЛПВП, является уникальным и эффективным подходом, который приводит к снижению ХС не-ЛПВП, ТГ и атерогенных липопротеинов [28]. Препарат Витафосфолип® показан для лечения пациентов с комбинированной гиперлипидемией в качестве монотерапии или комбинированной терапии со статинами и фибратами.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122030100170-5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Советом по этике МЗ РФ (№ 8414 от 10 июля 2015 г.), а также локальными этическими комитетами (ЛЭК) исследовательских центров: ЛЭК Российского кардиологического научно-производственного комплекса (Протокол №08 от 12.08.2015 г.), ЛЭК Медицинского центра диагностики и профилактики плюс (Протокол №04 от 08.09.2015 г.), ЛЭК Нижегородской медицинской клиники (Протокол №06 от 01.08.2015 г.). От всех субъектов, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L., Butterworth A.S., di Angelantonio E., Boekholdt S.M., Ouwehand W., Watkins H., Samani N.J., Saleheen D., Lawlor D., Reilly M.P., Hingorani A.D., Talmud P.J., Danesh J.* (2010) Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*, **375**(9726), 1634–1639. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4
2. *Do R., Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Gao C., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., Chen J., Buchkovich M.L., Mora S., Beckmann J.S., Bragg-Gresham J.L., Chang H.-Y., Demirkan A., den Hertog H.M., Donnelly L.A., Ehret G.B., Esko T., et al.* (2013) Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat. Genet.*, **45**(11), 1345–1352. DOI: 10.1038/ng.2795
3. *Miller M., Stone N.J., Ballantyne C., Bittner V., Criqui M., Ginsberg H.N., Goldberg A.C., Howard W.J., Jacobson M.S., Kris-Etherton P.M., Lennie T.A., Levi M., Mazzone T., Pennathur S.; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease* (2011) Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, **123**(20), 2292–2333. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726
4. *Marston N.A., Giugliano R.P., Im K., Silverman M.G., O'Donoghue M.L., Wiviott S.D., Ference B.A., Sabatine M.S.* (2019) Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation*, **140**(16), 1308–1317. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
5. *Quimet M., Barrett T.J., Fisher E.A.* (2019) HDL and reverse cholesterol transport. *Circ. Res.*, **124**(10), 1505–1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617
6. *Rader D.J., Alexander E.T., Weibel G.L., Billheimer J., Rothblat G.H.* (2009) The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, **50**(Suppl), S189–S194. DOI: 10.1194/jlr.R800088-JLR200
7. *Rohatgi A., Khera A., Berry J.D., Givens E.G., Ayers C.R., Wedin K.E., Neeland I.J., Yuhanna I.S., Rader D.R., de Lemos J.A., Shaul P.W.* (2014) HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, **371**(25), 2383–2393. DOI: 10.1056/NEJMoa1409065
8. *Archakov A.I., Guseva M.K., Uchaikin V.F., Tikhonova E.G., Ipatova O.M.* (2014) Medical forms of phospholipid preparations and methods for their preparation. United States Patent No. US8680061B2. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US8680061B2/en>
9. *Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Медведева Н.В., Торховская Т.И., Ипатова О.М., Арчаков А.И., Мальшиев П.П., Кухарчук В.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В., Дедов И.И.* (2015) Масс-спектрометрический анализ липида плазмы крови, как способ диагностики заболеваний, оценки эффективности и оптимизации лекарственной терапии. *Биомедицинская химия*, **61**(1), 7–18. [Lokhov P.G.,

- Maslov D.L., Balashova E.E., Trifonova O.P., Medvedeva N.V., Torkhovskaya T.I., Ipatova O.M., Archakov A.I., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V., Shestakova E.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. (2015) Mass spectrometry analysis of blood plasma lipidome as method of disease diagnostics, evaluation of effectiveness and optimization of drug therapy. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **61**(1), 7–18. DOI: 10.18097/PBMC20156101007
10. Kudinov V.A., Torkhovskaya T.I., Zakharova T.S., Morozovich G.E., Artyushev R.I., Zubareva M.Yu., Markin S.S. (2021) High-density lipoprotein remodeling by phospholipid nanoparticles improves cholesterol efflux capacity and protects from atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.*, **141**, 111900. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111900
11. Archakov A.I., Guseva M.K., Uchaikin V.F., Ipatova O.M., Tikhonova E.G., Shironin A.V. (2010) Nanoform of phospholipid preparation for oral use (sashet) and method of its obtaining (versions). Russian Patent No. RU2463057C2. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/RU2463057C2/ru>
12. Tikhonova E.G., Sanzhakov M.A., Tereshkina Yu.A., Kostryukova L.V., Khudoklinova Yu.Yu., Orlova N.A., Bobrova D.V., Ipatova O.M. (2022) Drug transport system based on phospholipid nanoparticles: production technology and characteristics. *Pharmaceutics*, **14**(11), 2522. DOI: 10.3390/pharmaceutics14112522
13. Zubareva M., Kudinov V., Malyshev P., Rozhkova T., Markin S., Kukharchuk V. (2020) Usage of a new pharmacological agent of ultra-small phospholipid nanoparticles (micelles) in the treatment of combined hyperlipidemia. *Eur. Heart J.*, **41**(Suppl.2), ehaa946.3007. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.3007
14. Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A. (2009) Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **53**(4), 316–322. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.024
15. Маркин С.С., Кухарчук В.В., Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Ромашова Ю.А., Плеуакова Т.О., Ипатова О.М., Тихонова Е.Г., Гусева М.К., Куценко В.А., Иванов С.В., Яровая Е.Б., Зубарева М.Ю., Береговых В.В., Арчаков А.И. (2025) Экспериментальное и клиническое обоснование применения препарата водорастворимых фосфолипидов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией. *Вестник Российской АМН*, **80**(1), 42–48. [Markin S.S., Kuharchuk V.V., Lisitsa A.V., Ponomarenko E.A., Romashova Y.A., Pleshakova T.O., Ipatova O.M., Tikhonova E.G., Guseva M.K., Kutsenko V.A., Ivanov S.V., Yarovaya E.B., Zubareva M.Y., Beregovykh V.V., Archakov A.I. (2025) Water soluble peroral pharmaceutical form of phosphatidylcholine Vitaphospholip®: experimental and clinical data in combined hyperlipidemia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, **80**(1), 42–48.] DOI: 10.15690/vramn18026
16. Tardif J.-C., Karwatowska-Prokoczuk E., Amour E.S., Ballantyne C.M., Shapiro M.D., Moriarty P.M., Baum S.J., Hurh E., Bartlett V.J., Kingsbury J., Figueroa A.L., Alexander V.J., Tami J., Witztum J.L., Geary R.S., O'Dea L.S.L., Tsimikas S., Gaudet D. (2022) Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, **43**(14), 1401–1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab820
17. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelman A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. (2020) Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*, **324**(22), 2268–2280. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
18. Duan Y., Gong K., Xu S., Zhang F., Meng X., Han J. (2022) Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **7**, 265. DOI: 10.1038/s41392-022-01125-5
19. Nicholls S.J., Puri R., Ballantyne C.M., Jukema J.W., Kastelein J.J.P., Koenig W., Wright R.S., Kallend D., Wijngaard P., Borgman M., Wolski K., Nissen S.E. (2018) Effect of infusion of high-density lipoprotein mimetic containing recombinant apolipoprotein A-I Milano on coronary disease in patients with an acute coronary syndrome in the MILANO-PILOT trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, **3**(9), 806–814. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2112
20. Nicholls S.J., Andrews J., Kastelein J.J.P., Merkely B., Nissen S.E., Ray K.K., Schwartz G.G., Worthley S.G., Keyserling C., Dasseux J.-L., Griffith L., Kim S.W., Janssan A., di Giovanni G., Pisaniello A.D., Scherer D.J., Psaltis P.J., Butters J. (2018) Effect of serial infusions of CER-001, a pre-β high-density lipoprotein mimetic, on coronary atherosclerosis in patients following acute coronary syndromes in the CER-001 atherosclerosis regression a cute coronary syndrome trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, **3**(9), 815–822. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2121
21. Tardif J.-C., Grégoire J., L'Allier P.L., Ibrahim R., Lespérance J., Heinonen T.M., Kouz S., Berry C., Basser R., Lavoie M.-A., Guertin M.-C., Rodés-Cabau J.; Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators (2007) Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, **297**(15), 1675–1682. DOI: 10.1001/jama.297.15.jpc70004
22. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Cooper C.J., Yasin M., Eaton G.M., Lauer M.A., Sheldon W.S., Grines C.L., Halpern S., Crowe T., Blankenship J.C., Kerensky R. (2003) Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*, **290**(17), 2292–2300. DOI: 10.1001/jama.290.17.2292
23. Day C. (1975) Obstacles to the clinical investigation of phospholipids. *Artery*, **1**, 1–2.
24. Tchoua U., Gillard B.K., Pownall H.J. (2010) HDL superphospholipidation enhances key steps in reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, **209**(2), 430–435. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.002
25. Paavola T., Kuusisto S., Jauhiainen M., Kakko S., Kangas-Kontio T., Metso J., Soininen P., Ala-Korpela M., Bloigu R., Hannuksela M.L., Savolainen M.J., Salonen M. (2017) Impaired HDL2-mediated cholesterol efflux is associated with metabolic syndrome in families with early onset coronary heart disease and low HDL-cholesterol level. *PLOS One*, **12**(2), e0171993. DOI: 10.1371/journal.pone.0171993
26. Luo Y., Guo Y., Wang H., Yu M., Hong K., Li D., Li R., Wen B., Hu D., Chang L., Zhang J., Yang B., Sun D., Schwendeman A.S., Chen E.Y. (2021) Phospholipid nanoparticles: therapeutic potentials against atherosclerosis via reducing cholesterol crystals and inhibiting inflammation. *EBioMedicine*, **74**, 103725. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103725

27. Meikle P.J., Formosa M.F., Mellett N.A., Jayawardana K.S., Giles C., Bertovic D.A., Jennings G.L., Childs W., Reddy M., Carey A.L., Baradi A., Nanayakkara S., Wilson A.M., Duffy S.J., Kingwell B.A. (2019) HDL phospholipids, but not cholesterol distinguish acute coronary syndrome from stable coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.*, **8**(11), e011792. DOI: 10.1161/JAHA.118.011792
28. Archakov A.I., Kukharchuk V.V., Lisitsa A.V., Ponomarenko E.A., Romashova Yu.A., Pleshakova T.O., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Guseva M.K., Beregovykh V.V., Ipatova O.M., Zubareva M.K., Tikhonova E.G., Ivanov S.V., Bedretinov F.N., Markin S.S. (2024) Ultra-small phospholipid nanoparticles in the treatment of combined hyperlipidemia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Res. Pharm. Sci.*, **19**(6), 656–668. DOI: 10.4103/RPS.RPS_274_23

Поступила в редакцию: 30.09.2025.
После доработки: 09.10.2025.
Принята к печати: 10.10.2025.

**VITAPHOSPHOLIP® (WATER-SOLUBLE PHOSPHATIDYLCHOLINE)
IN THE TREATMENT OF COMBINED HYPERLIPIDEMIA:
A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL**

**V.V. Kukharchuk¹, E.A. Ponomarenko², A.V. Lisitsa³, Yu.A. Romashova², T.O. Pleshakova², E.B. Yarovaya³,
V.A. Kutsenko⁴, M.K. Guseva², O.M. Ipatova², E.A. Karpova², M.Yu. Zubareva¹, A.M. Pyatigorsky²,
S.V. Ivanov^{2*}, V.V. Beregovykh², D.A. Kudlai⁵, S.S. Markin², A.I. Archakov²**

¹Academician E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology,
15a Academician Chazov str., Moscow, 121552 Russia

²Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119435 Russia; *e-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁵State Scientific Center “Institute of Immunology”, Moscow, Russia

Vitaphospholip®, a water-soluble form of phosphatidylcholine, has been evaluated in a clinical trial aimed at reducing non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) and triglyceride (TG) levels in patients with combined hyperlipidemia. The randomized, double-blind, placebo-controlled study included 100 patients. Vitaphospholip® or placebo was administered orally 500 mg twice a day for 12 weeks. Treatment with Vitaphospholip® resulted in a 13.2% decrease in non-HDL-C compared to 4.3% in the placebo group ($p = 0.001$). The absolute decrease of non-HDL-C was 0.6 mmol/l compared to -0.2 mmol/l in the placebo group ($p = 0.001$). The target non-HDL-C level of less than 3.4 mmol/L was achieved in 15 of 39 patients (38.5%) in the Vitaphospholip® group versus 2 of 41 patients (4.9%) in the placebo group ($p = 0.000$). The absolute decrease of TG in the group of patients treated with Vitaphospholip® was -0.7 mmol/l versus -0.1 mmol/L in the placebo group ($p = 0.001$). During therapy with Vitaphospholip®, a significant decrease in the levels of apolipoprotein B, total cholesterol, and very low-density lipoprotein cholesterol was observed. No changes in liver or kidney function, vital signs, or ECG were registered. No serious adverse events were identified. Thus, Vitaphospholip® significantly reduced the levels of non-HDL-C, TG, and atherogenic lipoprotein in patients with combined hyperlipidemia and moderate cardiovascular risk.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: Vitaphospholip®; water-soluble phosphatidylcholine; combined hyperlipidemia; non-HDL-C; triglycerides

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (no. 122030100170-5).

Received: 30.09.2025; revised: 09.10.2025; accepted: 10.10.2025.