

Возможности и эффекты применения эфиров растительных станолов в немедикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Plant stanol ethers: perspectives and effects in non-pharmaceutical prevention of atherosclerotic cardiovascular pathology

N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Действие пищевых продуктов, обогащенных эфирами растительных станолов (ЭРС), по снижению уровня общего холестерина (ОХС) и ХС наиболее атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) обусловлено ингибированием абсорбции ХС энтероцитами из просвета кишечника. ЭРС тормозят абсорбцию как пищевого, так и билиарного ХС. Эстерифицированные ненасыщенными жирными кислотами станолы хорошо растворяются как в высокожировых продуктах (спреды), так и в низкожировых (молоко, кефир, йогурты и др.). Эффективно снижающими уровни ХС в плазме крови и ХС ЛНП дозами ЭРС являются дозы 1,6-2,8 г/сут.; степень снижения ОХС 7-10%, ХС ЛНП 12-15%. При использовании продуктов, обогащенных ЭРС у лиц с гиперхолестеринемией (ГХС) на фоне лечения ингибиторами синтеза ХС – статинами, степень снижения уровня ХС ЛНП увеличивается на 10-20%. «Функциональные» продукты, содержащие ЭРС, могут быть широко использованы для немедикаментозного лечения ГХС и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди широких слоев населения.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, абсорбция холестерина, растительные станолы, Benecol.

Reduction in total cholesterol (TCH) and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) levels while taking food products enriched in plant stanol ethers (PSE) might be explained by inhibited intestine enterocyte CH absorption. PSE inhibit both food and biliary CH absorption. Unsaturated fatty acid-etherized stanols are well-soluble in high-fat foods (spreads), as well as in low-fat products (milk, kefir, yogurts, etc.). Serum TCH and LDL-CH levels are effectively reduced (by 7-10% and 12-15%, respectively) with PSE doses of 1,6-2,8 g/d. In hypercholesterolemia (HCH) patients receiving CH synthesis inhibitors – statins, PSE-enriched food intake associates with additional LDL-CH decrease by 10-20%. PSE-enriched “functional” products might be widely used for non-pharmaceutical HCH treatment and cardiovascular prevention on population level.

Key words: Atherosclerosis, cardiovascular pathology, prevention, cholesterol absorption, plant stanols, Benecol.

Атеросклероз в настоящее время остается причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются наиболее часто приводят к инвалидности и смерти, несмотря на доказанную эффективность медикаментозной коррекции их основных факторов риска (ФР), в т.ч. повышенного (даже незначительно) уровня холестерина (ХС) плазмы крови. Среди трех главных ССЗ, в осно-

ве которых лежит атеросклероз: коронарная или ишемическая болезнь сердца (КБС или ИБС); цереброваскулярные болезни (ЦВБ) и заболевания периферических артерий с нарушениями в системе транспорта ХС в наибольшей степени связана ИБС. Значительные успехи в уменьшении острых клинических проявлений ИБС достигнуты в программах, где основным мероприятием было меди-

© Перова Н.В., 2006
Тел.: (495) 623-27-74
e-mail: oganov@online.ru

каментозное снижение уровня в плазме крови ХС за счет ХС, входящего в состав липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) как при первичной, так и при вторичной профилактике. В ряде научных программ было доказано, что даже без исходно повышенного уровня ХС ЛНП, его снижение ведет к положительным сдвигам в параметрах течения ИБС и смертности от нее. Несмотря на это, в практическом здравоохранении, особенно в России, такие мощные ХС-снижающие препараты, как статины, назначаются пациентам преимущественно при наличии клинических симптомов ИБС, реже при наличии других ССЗ. Они не используются для уменьшения даже значительно повышенного уровня ХС в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений атеросклеротических ССЗ. Но вмешательства для уменьшения риска ИБС должны быть направлены на три разные стадии развития атеросклеротического поражения сосудов: инициацию, прогрессирование, регрессию. И чем раньше начинаются профилактические вмешательства, тем большего эффекта они достигают, т.к. образование жировых полосок — первого этапа формирования атеросклеротической бляшки, начинается с юного возраста [1]. При этом необходимо учитывать доказанную прогрессивную и непрерывную связь между смертностью от ИБС и концентрацией ХС в сыворотке крови [2].

Опыт Западных стран, например, Финляндии, свидетельствует о том, что значительное сокращение заболеваемости и смертности от ИБС на национальном уровне достигается при активном оздоровлении образа жизни населения всех возрастных групп и включением факторов питания, снижающих уровень ХС (рисунок 1) [3]. В рекомендации Американской Национальной Образовательной Программы по Холестерину [NCEP] включены снижающие ХС изменения образа жизни и привычек питания и приводятся доказательства того, что оздоровление

питания каждого человека ассоциировано с уменьшением у него риска ССЗ [4].

Вот почему пищевые продукты, потребление которых способствует падению уровня в плазме крови ХС ЛНП, стали называть «функциональными» пищевыми продуктами и рекомендовать их потребление не только больными ССЗ, но и большинству из разных групп населения.

Спреды (так сейчас называют маргарины, состав которых соответствует требованиям, предъявляемым к продуктам здорового питания) и другие пищевые продукты (кефир, йогурт, молоко и др.), обогащенные эфирами станолов (ЭРС) — растительных соединений, близких по формуле к ХС и уменьшающих его всасывание в кишечнике, вошли в число первых, заслуживающих название «функциональных» пищевых продуктов. Накоплен ряд научных доказательств, что растительные станолы (РС) обладают свойством снижать уровень ХС в плазме крови за счет сокращения атерогенного ХС ЛНП. В Докладе III Американской Национальной Образовательной Программы по ХС [NCEP-АТР III] указывается на то, что необходимо уделять больше внимания диетической терапии повышенного ХС ЛНП. При этом использование РС и растительных стеролов, включенных в «функциональные» пищевые продукты, должно быть ключевым моментом диетических вмешательств с целью уменьшения уровня общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП [5].

Новые данные о механизмах всасывания ХС в кишечнике и возможностях его снижения

При изучении механизмов абсорбции ХС энтероцитами в последние годы получены данные о том, что ключевую роль в этом процессе играет белок, подобный регулятору трансмембранного проникновения ряда веществ, так называемому Niemann-Pick C1, получивший обозначение NPC1L1. В ряде исследований с использованием современных методов

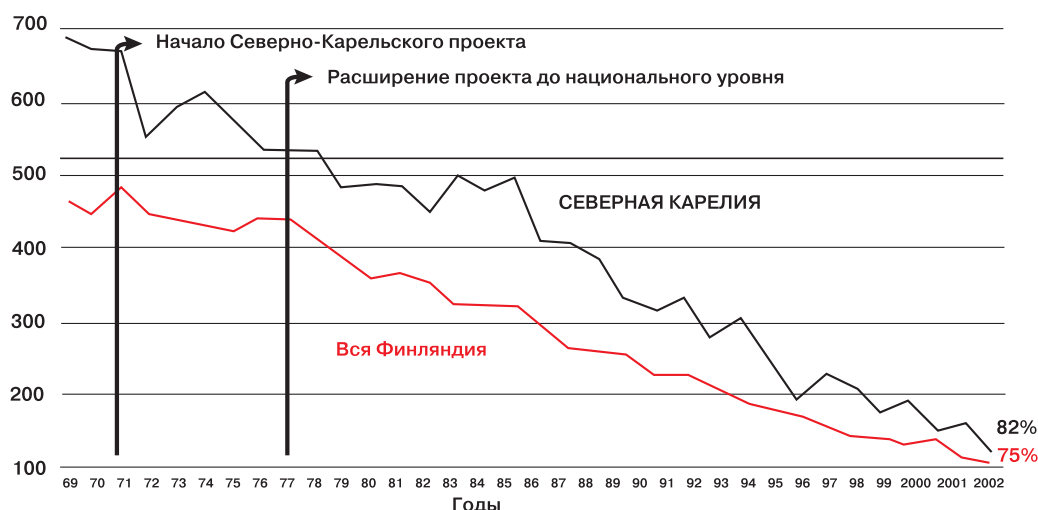


Рис. 1 Смертность сердечно-сосудистых заболеваний в Финляндии и Северной Карелии у мужчин 35-64 лет.

молекулярной биологии доказано, что связывание с этим белком эзетимиба и стеролов является одним из ключевых моментов ингибирования абсорбции ХС на уровне щеточной каймы энтероцитов [6]. Что касается РС, то в их действии по сокращению абсорбции ХС играет основную роль высокая гидрофобность их молекул, вследствие чего они имеют более высокую афинность к проникновению в мицеллы, чем молекулы ХС, и активно вытесняют ХС из мицелл, образующихся в просвете кишечника с участием солей желчных кислот [7]. Но это предполагает, что максимальная эффективность станолов по снижению уровня плазменного ХС проявляется только тогда, когда станолы потребляются при каждом приеме пищи. Было показано, что потребление 2,5 г ЭРС только один раз в день (во время ланча) оказывает такое же действие на уровень ХС ЛНП, как прием той же дозы станолов, разделенной на 3 порции в день (на завтрак, ланч и обед) [8]. Факт, что ЭРС снижают уровень ХС и ХС ЛНП при потреблении 1 раз в день, свидетельствует о том, что уменьшение включения ХС в смешанные мицеллы не является единственным механизмом ХС — снижающего действия РС.

РС транспортируются легко из просвета кишечника в энтероциты [9]. Было показано, что включение молекул РС в смешанные мицеллы *in vitro* дозозависимо увеличивает экспрессию аденозинтрифосфат (АТФ)-связанного кассетного транспортера ABCA1 в энтероцитах, выделенных из кишечника человека [10].

Однако позже было показано, что индукция ABCA1 ситостанолом не является причиной уменьшения абсорбции ХС из просвета кишечника, т.к. ABCA1 белок располагается на базо-латеральной мембране энтероцита, т.е. на поверхности клетки, обращенной к подлежащим тканям кишечной стенки. В другой работе, выполненной с участием 70 лиц, принимавших 3,8-4,0 г ЭРС в течение 8 недель, было показано, что их эффективность в отношении снижения ХС ЛНП не зависела от уровня и активности таких регуляторов обмена ХС, как аполипопротеин (апо) А-IV, скавенджер рецептор [SR-B1], 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза (ГМГ-КоА редуктаза), белок, транспортирующий эфиры ХС [БТЭХС] и генотип апо Е [11].

К настоящему времени идентифицированы другие транспортеры ХС, локализованные на поверхности энтероцита, обращенной в просвет кишечника. Эти белки — также АТФ-связанные кассетные транспортеры, вовлечены в обратный транспорт ХС и растительных стеролов в просвет кишечника из энтероцита, они обозначаются как ABCG5 и ABCG8 [12]. Если РС повышают выход ХС из эндотелиальных клеток в просвет кишечника, то это хотя бы частично объясняет, почему их прием один раз в день уменьшает концентрацию ОХС за счет снижения ХС ЛНП в такой же степени, как и прием 3 раза в

день [7]. Однако в экспериментах на хомячках было показано, что введение в их пищу ЭРС снижает уровень ХС в плазме крови на 36%, при этом в энтероцитах накапливаются вместе с ХС и ЭРС. Но это не приводит к изменениям в уровне информационной рибонуклеиновой кислоты (mRNA) кассетных ABC белков, транспортирующих ХС и растительные стеролы через мембрану энтероцита, а также белка NPC1L1. Авторы не исключают посттранскрипционной регуляции содержания или активности этих белков станоллами [13]. Возможно также, что супрессия белка NPC1L1 при накоплении в энтероцитах ХС и РС предохраняет организм от избыточной абсорбции ХС.

Таким образом, не полностью ясны механизмы снижения уровня в плазме крови ОХС и ХС ЛНП, в среднем, на 10% и 14% соответственно, РС, вводимыми в организм человека с продуктами питания, обогащенными ЭРС. Однако доказано, что станолы снижают абсорбцию энтероцитами кишечного ХС, имеющего как пищевое, так и билиарное происхождение. Этот процесс сокращения абсорбции ХС зависит от ряда процессов: вытеснения станоллами молекул ХС из смешанных мицелл в просвете кишечника, а также функционирования целого ряда белков — транспортеров ХС в энтероцит и из энтероцита обратно в просвет кишечника.

Клиническое применение пищевых продуктов, обогащенных ЭРС

При разработке методов клинического использования РС и стеролов для снижения содержания ОХС и ХС ЛНП в плазме крови оказалось, что их растворимость в жировых продуктах, таких как маргарин (спред), очень низка. Для стеролов она 3%, для станолов < 1%. Это означало, что потребление 25 г такого спреда в день обеспечивает поступление в организм 0,75 г растительных стеролов и еще меньше — 0,25 г РС [14]. Эстерификация РС жирными кислотами (ЖК) растительных масел превращает их из кристаллического порошка с низкой растворимостью в жирах в жироподобное вещество — ЭРС, которые легко включаются в различные пищевые продукты [15].

Этот процесс был разработан и запатентован Финской компанией Raisio Group (Raisio, Finland) в 1989г, а через 6 лет появился первый, обогащенный ЭРС спред, который получил торговое название Venesol (Бенекол). В дальнейшем в Университете Хельсинки группой исследователей под руководством Miettinen TA 1995 [16] был проведен ряд исследований эффектов продуктов линии Venesol — спреда, молоко, йогурты, кефир, на разных группах людей, в различных дозах.

В первых из этих исследований использовали майонезы на основе рапсового масла с одним из ЭРС — ситостанола в группах лиц с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС). Было показано, что

после потребления 3,4 г/сут. ЭРС, в течение 6 недель ХС ЛНП снижался на 10% по сравнению с группой, потреблявших тот же майонез без эфира ситостанола [17,18]. При этом снижалось также содержание в плазме крови стеролов на 30-46%, что свидетельствовало о том, что ситостанол ингибирует всасывание ХС и растительных стеролов. В противоположность этому, содержание в плазме крови латостерола — одного из предшественников ХС в цепи его синтеза, увеличивалось на 10%, свидетельствуя о компенсаторном увеличении синтеза ХС в ответ на снижение его абсорбции. В другом подобном исследовании при потреблении 2 г/сут. эфира ситостанола в составе майонеза было обнаружено снижение ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем на 16%, но эффект отсутствовал при дозе ситостанола 0,8 г/сут. [19]. В ряде работ 90-х годов были продемонстрированы выраженные снижающие ХС и ХС ЛНП эффекты эфиров ситостанола в дозе 3 г/сут. у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), у детей с семейной ГХС — снижение ХС ЛНП на 15%) [20].

Особенно убедительно были показаны возможности ЭРС, включенных в спреда, дозозависимо и в течение длительного времени снижать уровень ХС ЛНП в сыворотке крови в Северо-Карельском профилактическом проекте в 1995г [16,19]. Программа была рандомизированная, плацебо-контролируемая. В исследовании принимали участие 153 человека с умеренной ГХС, у которых потребляемое ими количество обычного жира в день было заменено на 24 г/сут. спреда на основе рапсового масла. I — основная группа исследуемых лиц получала этот спред с добавлением эфиров ситостанола из расчета 2,6 г/сут. II группа принимала плацебо, т.е. тот же спред без добавления эфиров ситостанола. Эта часть программы продолжалась 6 месяцев, после чего I группа была разделена случайным образом на две подгруппы: одна половина пациентов продолжала получать следующие 6 месяцев спред с 2,6 г/сут. ситостанола, т.е. в той же дозе; другую подгруппу пациентов перевели на меньшую дозу эфиров ситостанола — 1,8 г/сут., которую они также получали следующие 6 месяцев. В результате этого исследования было обнаружено, что у пациентов, которые оставались на дозе 2,6 г/сут. ситостанола в течение всего периода исследования, т.е. 12 месяцев, уровень ХС ЛНП после 6 месяцев программы продолжал снижаться и к концу года уменьшился на 14% по сравнению с исходным уровнем, он стал ниже, чем ХС ЛНП во II группе плацебо (спред без ситостанола) на 13%.

Уровень ХС сыворотки крови не изменялся от 6 до 12 месяца лечения во второй подгруппе, где доза потребления ситостанола после первых 6 месяцев лечения была снижена с 2,6 г/сут. до 1,8 г/сут. Очевидно, более высокая доза ситостанола оказалась более эффективной в прогрессивном снижении ХС.

Сокращение уровня в плазме крови ОХС и снижение одного из основных растительных стеролов — кампестерола коррелировали между собой, что является доказательством ингибирования станолом абсорбции обоих стеролов из кишечного содержимого. Были получены данные, что чем в большей степени происходит торможение абсорбции ХС, тем в большей степени снижается уровень ХС в сыворотке крови.

В Северо-Карельском проекте было доказано, что потребление ЭРС в дозах $\geq 1,8$ г/сут. является эффективным, длительно действующим средством по снижению уровня ОХС и ХС ЛНП плазмы крови. Результаты этого проекта стали базисом для рекомендаций по широкому использованию продуктов линии Venesol для немедикаментозной коррекции содержания ХС и ХС ЛНП сначала в Финляндии, затем в других регионах Европы, а также в Северной Америке.

Главные этапы на пути производства спреда, как и других продуктов, обогащенных ЭРС, т.е. продуктов линии Venesol, представлены на рисунке 2. Сначала получают растительные стеролы главным образом из соевых бобов. Затем подвергают стеролы каталитической гидрогенизации (насыщению водородом), в результате которой ликвидируется единственная двойная связь в молекуле стерола и образуется молекула станола (ситостанола или кампестанола). Эти станола подвергают эстерификации с ЖК преимущественно рапсового масла, состоящего из ненасыщенных ЖК, основной из которых (60%) является мононенасыщенная олеиновая кислота. Заметим, что олеиновая кислота в большом количестве содержится также в оливковом масле, и значение ее в профилактике и коррекции атерогенных дислипидемий (ДЛП) — основного ФР ССЗ, обусловленных атеросклерозом, общеизвестна. Образующиеся ЭРС легко включаются в состав спредов и менее жирных молочных продуктов (молока, йогурта, кефира и др.). Спреды получают путем переэтерификации (обмена ЖК) растительных масел: рапсового или подсолнечного, с твердыми насыщенными жирами, но также преимущественно растительного происхождения (например, пальмового масла), которые не содержат ХС. Отсутствие в процессе производства спредов линии Venesol гидрогенизации растительных, ненасыщенных масел исключает образование транс-форм ненасыщенных ЖК — не менее, если не более атерогенных, чем насыщенные ЖК. Именно такие спреды использовались в Северо-Карельском проекте и показали свои профилактические свойства. В результате пищеварительных процессов эфирные связи ЭРС разрушаются и свободные молекулы станолов конкурентно ингибируют абсорбцию ХС энтероцитами из кишечного содержимого [20]. Механизмы этих процессов подробно приведены в предыдущем разделе.

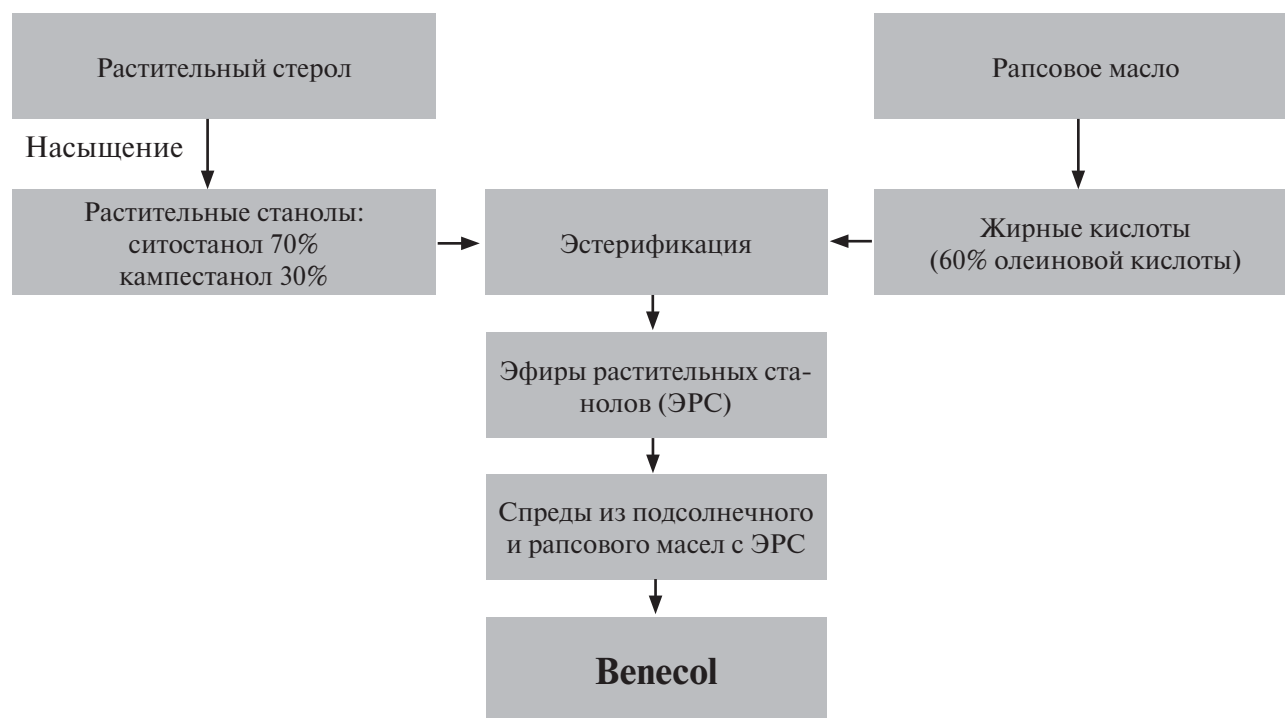


Рис. 2 Схема производства спреда Benecol (Raisio Group, Raisio, Finland)

Эффективность станолов в разных условиях

В ряде исследований было показано, что ЭРС, введенные в «функциональные» продукты питания, снижают уровни ОХС и ХС ЛНП в плазме крови как у лиц с ГХС, но без признаков ССЗ, связанных с атеросклерозом, так и у больных КБС, несмотря на то, что у последних были выявлены особенности в обмене стеролов. Показано, что женщины в менопаузе с КБС и без симптомов заболевания имели одинаковый уровень в плазме крови ланостерола, что служит маркером одинакового синтеза ХС, а также такое же отношение кампестерола и ситостерола к ХС, что является маркером одинаковой абсорбции ХС [21]. Но уровень ХС ЛВП был ниже у больных КБС, а отношение в сыворотке крови сквалена и ситостерола к ХС было у них значительно выше, что свидетельствовало о повышенном синтезе ХС у коронарных больных. В течение короткого периода приема ЭРС концентрация ХС сыворотки крови снизилась у больных КБС на 8,7% ($p < 0,001$) от исходного, а в группе без коронарного атеросклероза — на 11% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Эффект по снижению ХС у некоронарных пациентов оставался на одном уровне, несмотря на перевод с 3 г/сут. на 2 г/сут. станолов. Таким образом, ЭРС, включенные в спреды, эффективно снижали ХС плазме у женщин с и без признаков КБС, и это проявлялось как в короткое, так и длительное (до 1 года) время их потребления.

ХС-снижающая эффективность ЭР стеролов и ЭРС, которыми обогащают обычные спреды, описана во многих исследованиях, тогда как эффектив-

ность низкожировых продуктов, представляющих собой молоко или йогурт потребовало специальных работ. Было проведено слепое, перекрестное, рандомизированное исследование, в которое были включены лица с умеренной ГХС: ОХС — 5,0–7,5 ммоль/л [22]. Исследование имело 3 фазы 3-недельных периодов вмешательства. Пациенты I группы (группа плацебо) принимали ежедневно по 2 порции (150 г каждая) обычного йогурта, II группа потребляла йогурт, обогащенный ЭР стеролов, III — йогурт, обогащенный ЭРС (содержание стеролов и станолов — из расчета 1,8 г/сут.). В этом исследовании йогурты, обогащенные ЭР стеролов и ЭРС снижали ХС ЛНП значимо по сравнению с плацебо на $0,27 \pm 0,05$ ммоль/л (6%) и $0,23 \pm 0,05$ ммоль/л (5%), соответственно. Отсутствовали изменения в содержании триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Сделано заключение, что как стеролы, так и станола при потреблении в виде низкожирового молока и йогурта эффективны в снижении ХС ЛНП. В другом исследовании задачей работы было определить ХС-снижающий эффект сыра с низким содержанием жира, обогащенного ЭРС, у лиц с мягкой ГХС [23]. Исследование было рандомизированным, двойным слепым, состоящим из двух параллельных групп: всего 67 волонтеров (24 мужчины и 43 женщины) полностью закончили исследование. Пациенты были разделены на две группы, I получала ЭРС, II была контрольной. Во время 5 недель вмешательства пациенты I группы, потребляли сыр, обогащенный ЭРС (2 г/сут.), а пациенты контрольной группы — тот же сыр без

станолов. В результате, в I группе по сравнению с контрольной, уровень ОХС уменьшился на 5,8% ($\Delta = -0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$), а концентрация ХС ЛНП понизилась на 10,3% ($\Delta = -0,36$ ммоль/л, $p < 0,001$). Отсутствовали различия между группами по уровням ХС ЛВП, ТГ и апо В. Таким образом, сыр, обогащенный ЭРС из расчета их дозы 2 г/сут., значительно сокращает содержание ОХС, в основном за счет снижения ХС ЛНП.

Потребление спредов, обогащенных ЭРС в дозе 2 г/сут., привело к снижению ХС ЛНП на $8,9 \pm 6,6\%$ ($\text{mean} \pm \text{SD}$) в группе с изоформой Е3 и на $10,4 \pm 8,0\%$ в группе с изоформой Е4; разница в зависимости от изоформы апо В не достоверна. При этом снижался уровень апо В на $5,4 \pm 7,9\%$ в группе Е3 и на $8,9 \pm 7,0\%$ в группе Е4. Повышение дозы ЭРС до 3 г/сут. не увеличило описанных эффектов станолов [24].

Целью анализа результатов эпидемиологических исследований в Финляндии было определить степень использования спредов, обогащенных ЭРС и охарактеризовать пациентов, использующих и не использующих их [25]. Когорта была сформирована на основе 14 национальных эпидемиологических программ, выполненных Национальным Институтом Здоровья за период 1996-1999гг. Последующий письменный опрос был проведен для 1294 участников в 2000г. Популяция, принимавшая ЭРС, состояла из 1094 субъектов 18-84 лет (590 мужчин и 504 женщины). В исследуемой популяции 357 (33%) потребляли спреды с РС регулярно, 737 (67%) — потребляли нерегулярно. Лица, регулярно потреблявшие спреды с РС, были преимущественно мужчины и имели более высокий уровень жизни (доход), чем нерегулярно потреблявшие. Регулярно и нерегулярно потреблявшие контингенты были среднего возраста, придерживались здорового образа жизни, имели одинаковые показатели анамнеза ССЗ. Ощущение хорошего состояния здоровья было у 94% лиц, постоянно потреблявших спреды с РС и у 59% — непостоянно потреблявших их. Таким образом, среди популяции оказалось больше людей, непостоянно принимающих спреды с РС, чем постоянно. Важно исследовать показатели здоровья у пациентов, длительно и постоянно потребляющих спреды с ЭРС. В продолжение анализа этого исследования [26], прослеживалось отношение к продуктам, обогащенным ЭРС, когорты из 29 772 человек 35-84 лет, ранее участвовавших в 15 исследованиях, проведенных Национальным Институтом Здоровья Финляндии в 1996-2000гг. Оказалось, что после окончания исследований ЭРС продолжали потреблять 1332 человек (4,5% участвовавших в исследованиях). Почти половина лиц (46%), использовавших спреды с РС, имели в анамнезе ССЗ. Пациенты с признаками ССЗ имели большую приверженность к потреблению спредов с ЭРС (8%), чем лица без признаков ССЗ (3%). Больные и небольшие ССЗ, принимавшие РС, имели сходные характеристики.

Это были пожилые люди, которые придерживались здорового образа жизни и диеты. Среди лиц, потреблявших продукты, обогащенные ЭРС, было меньше курильщиков, они были физически более активны и имели меньшую массу тела, чем лица, не принимавшие ЭРС. Потреблявшие продукты с ЭРС не жаловались на плохое состояние здоровья и при необходимости принимали ХС-снижающие препараты. Было сделано заключение, что употребление спредов с включением ЭРС является интегральной частью мероприятий по уменьшению риска ССЗ.

Добавочные эффекты ЭРС на фоне лечения статинами

Поскольку РС и статины действуют на различные механизмы, определяющие уровень ХС и ХС ЛНП в плазме крови, вполне резонно было ожидать, что РС окажут добавочный эффект к ХС-снижающему действию статинов. Однако, вопрос не столь прост. Ведь при уменьшении абсорбции ХС энтероцитами из кишечника в них образуется меньше эфиров ХС, входящих в состав хиломикронов (ХМ), меньше эфиров ХС приносится ремнантами ХМ в печень и в печеночных клетках оказывается меньше ХС. Это является сигналом для увеличения синтеза ХС в печеночных клетках, образования ЛОНП, секрети их в кровотоки и после липопротеидлиполиза образования дополнительного количества плазменных ЛНП. Вопрос итоговых изменений уровней ОХС и ХС ЛНП решается преобладанием в этих взаимозависимых процессах сокращения процесса абсорбции ХС в кишечнике или увеличения процесса синтеза ХС преимущественно в печени. Так или иначе, требовались специальные исследования действия на уровень ХС в плазме крови статинов и РС при последовательном или одновременном применении.

Первые данные о добавочном на 6% снижении содержания ХС ЛНП к таковому, достигнутому при лечении правастатином больных СД-2 и добавлении к правастатину ЭРС в дозе 3 г/сут. были получены в 1996г [27].

Более выраженный эффект был выявлен в неконтролируемом, открытом исследовании у пациентов с семейной ГХС и КБС, которые длительное время получали симвастатин [28]. Добавление на фоне эффекта симвастатина ЭРС 2-3 г/сут. приводило к дополнительному снижению ХС ЛНП еще на 16-20% по сравнению с уровнем, достигнутым на одном симвастатине.

В двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [29,30] использовались дозы ЭРС 2-3 г/сут., которые назначали в течение 4-8 недель на фоне лечения различными статинами. Снижение ХС ЛНП составляло 7-10%, т.е. по степени снижения было таким же, как при назначении ЭРС лицам, не принимавшим статины. Иными сло-

вами, одновременное повышение синтеза ХС в ответ на уменьшение поступления ХС с ремнантами ХС при снижении абсорбции ХС не помешало падению ОХС и ХС ЛНП плазмы крови под влиянием ЭРС.

Показано, что если при удвоении дозы любого статина, эффект снижения ХС ЛНП, в среднем, составляет 6%, то добавление к разным статинам 10 мг/сут. медикаментозного препарата эзетимиба, который является ингибитором абсорбции ХС энтероцитами, увеличивает снижающий эффект на ХС ЛНП в большей степени, чем дважды двукратное увеличение дозы статина [31]. По степени уменьшения уровня ХС пищевой ингибитор абсорбции ХС энтероцитами — РС, близки к таковой эзетимиба. Однако требуются дальнейшие исследования специфики механизмов действия эзетимиба и ЭРС и, что особенно важно для клинической практики, исследования на фоне лечения ингибиторами синтеза ХС совместного применения медикаментозного ингибитора абсорбции ХС — эзетимиба и активных компонентов «функциональной» пищи — ЭРС, также обладающих способностью ингибировать абсорбцию ХС в кишечнике [32].

В ряде хорошо документированных клинических исследований было показано, что снижение ХС ЛНП на 25-35% может отсрочить прогрессирование атеросклероза. С целью достичь такого сокращения ХС ЛНП была испытана тройная терапия: комбинация сниженной абсорбции желчных кислот (ионообменные смолы), ингибирование синтеза (статины) и абсорбции ХС (спреды, обогащенные ЭРС). 11 больным КБС с ГХС, находившимся на низкожировой, низкохолестериновой диете, назначили симвастатин (20 мг/сут.), который они получали 3 месяца. Затем было добавлено ежедневное потребление спреда, обеспечивающего получение 2,25 г/сут. РС, в течение 8 недель; а следующие 8 недель пациентам добавляли к этому лечению ионообменную смолу — холестирамин. Результаты каждого периода лечения сравнивались с исходным содержанием соответствующего показателя, а также с уровнем, которым заканчивается предыдущий период. Лечение симвастатином снизило ХС ЛНП на 39% ($p < 0,001$), а добавление спреда с ЭРС еще на 13% ($p < 0,05$). Тройное лечение привело к 67% снижению ХС ЛНП от исходного уровня ($p < 0,001$), так что уровень ХС ЛНП у всех пациентов стал $< 2,6$ ммоль/л, а ХС ЛВП увеличился на 15% ($p < 0,01$). Значительное снижение ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП, обнаруженные при тройной терапии, показывают, что комбинация ЭРС с умеренными дозами статинов и ионообменными смолами сделали возможным осуществить эффективный контроль ХС ЛНП и изменить спектр липопротеидов в положительную сторону у больных КБС с ГХС [33].

Таким образом, можно считать доказанным значительный дополнительный эффект в снижении концентрации ХС ЛНП ЭРС и растительных стеролов, когда они использовались в составе «функциональной» пищи на фоне приема медикаментозных ингибиторов синтеза ХС статинов. Различия между эффектами ЭР стеролов и ЭРС заключаются в том, что при потреблении ЭРС не повышается их уровень в крови, более того, снижается содержание в плазме крови наряду с ХС и растительных стеролов. При потреблении растительных стеролов повышается их концентрация в плазме крови, что может быть нежелательным при атерогенной наследственной сидостеролемии, но следует заметить, что она встречается редко.

Продукты, способствующие снижению концентрации ХС и ХС ЛНП в плазме крови в связи с содержанием в них ЭРС (из расчета потребления их в количестве 1,5-2,0 г/сут.), уже в течение 10 лет широко используются в ряде стран Северной и Западной Европы; их потребление вошло в рекомендации Национальной программы по Холестерину США (Доклад III). Ожидается появление таких продуктов в России.

В заключение следует подчеркнуть очевидную приоритетность людей, кому требуется или желательно модифицировать питание в сторону его оздоровления с включением «функциональных» продуктов, способствующих снижению или профилактике повышения уровня ХС в плазме крови, в т.ч. продуктов, обогащенных ЭРС:

- Больные ИБС, ЦВБ и другими сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом или СД-2.
- Люди без проявлений ССЗ, но с несколькими ФР ССЗ, обусловленных атеросклерозом, т.е. с высоким суммарным риском, в частности, с метаболическим синдромом.
- Лица без проявлений ССЗ, но в семейном анамнезе которых близкие родственники имели ССЗ, и, особенно, раннюю смерть от ССЗ.
- Субъекты, имеющие хотя бы один изолированный высокий ФР КБС — например, высокий уровень ОХС плазмы крови (> 8 ммоль/л).
- Практически здоровые люди, желающие сохранить сердечно-сосудистую систему здоровой с молодого до пожилого возраста.

Опыт ряда научных и национальных профилактических программ доказал, что чем раньше начаты мероприятия по оздоровлению образа жизни, в т.ч. по использованию «функциональных» продуктов питания, тем более эффективен результат профилактических вмешательств. А «функциональные» продукты питания, обогащенные ЭРС, могут играть значительную роль в интегральной профилактике ССЗ [34].

Литература

- Fernandes – Britto JI, Wong R, Contreras D, et al. Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth: a multinational investigation of WHO/World Health Federation (1986-1996), using atheromic system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 210-9.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,622 men. *Lancet* 1986; 11: 933-6.
- Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience. *Zdrav Var* 2003; 43: 191-6.
- Grundy SM. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88(Suppl 2): 23J-7.
- Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 47D-50.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303(5661): 1201-4.
- Plat J, Mensink P. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 15d-22.
- Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(9): 671-7.
- Igel M, Giesa U, Lutjohann D, von Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *J Lipid Res* 2003; 44(3): 533-8.
- Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J* 2002; 16(10): 1248-53.
- Plat J, Mensink RP. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(4): 242-50.
- von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterols absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 10D.
- Field FJ, Born E, Mathur SN. Stanol esters decrease plasma cholesterol independently of intestinal ABC sterol transporters and Niemann-Pick C1-like protein gene expression. *J Lipid Res* 2004; 45: 2252-9.
- Sierksma A, Weststrate JA, Meijer GW. Spreads enriched with plant sterols, either esterified 4,4-dimethylsterols with plasma total and LDL-cholesterol concentrations. *Br J Nutr* 1999; 82: 273-82.
- Wester I. Dose responsiveness to plant stanol esters. *Eur Heart J* 1999; (Suppl S): S104-8.
- Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-12.
- Vanhanen HT, Blomquist S, Ehnholm C et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apo E phenotypes during dietary sitostanol treatment. *J Lipid Res* 1993; 34: 1535-44.
- Vanhanen HT, Hajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolemic subjects. *Clin Sci (Lond.)* 1994; 87: 61-7.
- Miettinen TA, Vanhanen HT. Dietary sitostanol related to absorption, Synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein phenotypes. *Atherosclerosis* 1994; 105: 217-26.
- Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005; (1A): 3D-9.
- Gylling H, Rajaratnam RA, Vartiainen E, et al. Changes in serum level and metabolism of cholesterol with plant stanol esters in postmenopausal women with and without coronary artery disease. *Menopause* 2006; 13(2): 286-93.
- Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA. Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2005; 44(4): 214-22.
- Jauhiainen T, Salo P, Niittynen L, et al. Effects of low-fat hard cheese enriched with plant stanol esters on serum lipids and apolipoprotein B in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; [Epub ahead of print].
- Ishiwata K, Homma Y, Ishikawa T et al. Influence of apolipoprotein E phenotype on metabolism of lipids and apolipoproteins after plant stanol ester ingestion in Japanese subjects. *Nutrition* 2002; 18(7-8): 561-5.
- Luoto R, Simojoki M, Uutela A, et al. Consistency of use of plant stanol ester margarine in Finland. *Public Health Nutr* 2004; 7(1): 63-8.
- Simojoki M, Luoto R, Uutela A, et al. Use of plant stanol ester margarine among persons with and without cardiovascular disease: early phases of the adoption of a functional food in Finland. *Nutr J* 2005; 4: 20-5.
- Gylling H, Miettinen TA. Effect of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *J Lipid Res* 1996; 37: 1776-85.
- Viorio AF, Gylling H, Turtola H, et al. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH – North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 86: 46-52.
- Blair SN, Capucci DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and LDL-cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46-52.
- O'Neil FH, Brynes A, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 133-42.
- Davidson MH, Ballantyne SM, Kerner B et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomized, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 746-55.
- Gylling H, Miettinen TA. Combination therapy with statins. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(9): 1318-23.
- Gylling H, Miettinen TA. LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12(1): 19-23.
- Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(6): 247-50.

Поступила 13/07-2006