

Новые методы борьбы с дислипидемией

В.Т.Ивашкин, О.М.Драпкина, А.В.Клименков

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова, Москва, Россия

New methods for dyslipidemia correction

V.T.Ivashkin, O.M.Drapkina, A.V.Klimenkov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Атеросклероз является болезнью человека, генетически предназначенной каждому. Многочисленные средства и методы лечения атеросклероза имеют единственный предмет воздействия — липиды крови. При снижении их уровня на 10% риск ССЗ уменьшается на 18%, а риск смерти от сердечно-сосудистых причин — на 10%. Значение диетических рекомендаций в профилактике атеросклероза трудно переоценить. Применение растительных станолов, содержащихся в финских продуктах линии Benecol (Бенеколь), позволяет снизить общий холестерин (ОХС) плазмы крови на 10%, а в сочетании с диетой на 15%. В целом при применении продуктов Бенеколь адсорбция ХС понижается на 50-80%. Продукты с растительными станолами рекомендуют к регулярному употреблению больным с дислипидемией, пациентам с нормальным уровнем ХС, но высоким риском развития ССЗ и просто всем лицам, желающим сохранить здоровье и трудоспособность на долгие годы жизни.

Ключевые слова: атеросклероз, липидоснижающие препараты, диета, растительные станолы.

Atherosclerosis is the only human disease genetically “assigned” to everybody. Multiple agents and methods for atherosclerosis treatment have a single target — blood lipids. Decreasing their levels by 10% is associated with cardiovascular disease (CVD) risk reduction by 18%, and cardiovascular death risk reduction by 10%. Diet modification role in atherosclerosis prevention is hard to overestimate. Plant stanols, contained in Finnish Benecol products, reduce plasma total cholesterol (CH) by 10%, and in combination with diet — by 15%. Benecol products decrease CH adsorption by 50-80%. Regular intake of plant stanol products is recommended to patients with dyslipidemia, to individuals with normal CH level but high CBD risk, and to everybody eager to maintain good health and workability for years.

Key words: Atherosclerosis, lipid-lowering agents, diet, plant stanols.

Сегодня все человечество несет бремя болезней сердца и сосудов. Масштабные финансовые вливания в медицинскую науку, общественная озабоченность и развитие стратегии превентивной кардиологии привели к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на Западе. В России ситуация пока далека от стабилизации, и ССЗ приняли масштаб общенационального бедствия [1]. В этой связи для разрешения сложившегося кризиса врач любой специальности в своей практике должен активно влиять на модифицируемые факторы риска (ФР) ССЗ каждого пациента.

Из модифицируемых ФР наибольшее значение имеют дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, абдоминальное ожирение [2,3].

Атеросклероз, вероятно, является единственной

болезнью человека, генетически предназначенной каждому. Истоки ее относятся к первым часам рождения человека, а, возможно, и к внутриутробному периоду его развития. Известно, что у новорожденных в интима аорты и венечных артерий содержится значительное количество холестерина (ХС). По А.М.Вихерту первые липидные пятна появляются уже в детстве: в возрасте до 1 года их можно обнаружить у 50%, после 10 лет — у 100% детей [4].

Возникает вопрос. Что же такое атеросклероз: возрастная неизбежность или болезнь? Как отмечал Н.Н.Аничков в 1947г.: «Атеросклероз не есть выражение естественного старческого изнашивания артерий, а особое заболевание их, лишь достигающее в старости резкого развития, но начинающееся уже в гораздо раннем возрасте». После своих знаменитых опытов, выдающимися отечественными учеными

Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым была сформулирована инфильтрационная теория патогенеза атеросклероза, основанная на том, что «основным моментом в этом заболевании является первичная липоидная (холестериновая) инфильтрация внутренней оболочки артерий — липоидоз, с последующим развитием соединительной ткани (склероза)» [5].

А.Н. Климов, перефразируя Н.Н. Аничкова, «без холестерина нет атеросклероза», отмечает, что на современном уровне знаний правильное утверждение «без атерогенных липопротеинов не будет атеросклероза» [5].

Два основных ХС-переносящих липопротеинов (ЛП) плазмы крови — липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП) выполняют различные функции. «Атерогенные» ЛНП взаимодействуют со специфическими рецепторами, в результате чего происходит рецепторопосредованный захват ЛНП и транспорт ХС в клетки периферических тканей. Около 70% ХС крови находится в составе ЛНП. Следовательно, гиперхолестеринемия (ГХС) — главный ФР развития атеросклероза, как правило, связана с увеличением в крови содержания ЛНП и их предшественников — липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Поэтому более серьезным ФР следует считать не ГХС, а ДЛП — количественное преобладание ЛНП, ЛОНП и качественное изменение в структуре ЛНП. «Антиатерогенные» ЛВП, обладая ХС-акцепторными свойствами, при контакте с клеточными мембранами способны «забирать» из них избыточный ХС и осуществлять обратный транспорт его в печень, где происходит катаболизм ХС с образованием желчных кислот [2,3,5].

Зная точки приложения, можно назначать лечение. Многочисленные средства и методы лечения атеросклероза имеют единый объект воздействия — липиды крови [3,6]. Причем воздействие на липиды крови оказывается разностороннее: снижаются уровни атерогенных ЛНП и их апопротеинов (апо), повышается уровень ЛВП и апоА1, принимающих активное участие в обратном транспорте ХС, а также оказывается воздействие на так называемые модифицированные липиды, которые под влиянием свободных радикалов при перекисном окислении приобрели атерогенные свойства.

Пути снижения концентрации атерогенных липидов в крови могут быть различными: предотвращение поступления ХС и насыщенных жиров с пищей вследствие диетических мероприятий; искусственное создание условий для неусвоения жиров, поступающих с пищей; угнетение синтеза; удаление из кровотока; разрушение липидов с помощью специальных липаз; генная терапия.

Значение диетических рекомендаций в профилактике атеросклероза трудно переоценить [7,8]. Основные патофизиологические рычаги, посредством которых терапевтическая диета реализует благопри-

ятное действие на сердечно-сосудистую систему, следующие: обеспечение необходимыми субстратами и кофакторами; нормализация (как правило, снижение) массы тела (МТ); улучшение липидного спектра — снижение уровней ЛНП, промежуточной плотности (ЛПП) и ЛОНП, сочетающееся с повышением уровня ЛВП; снижение концентрации в крови Na^+ и во многом следующая из этого нормализация артериального давления (АД); улучшение углеводного обмена (особенно актуальное в случае нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарном диабете (СД)); антиокислительная защита; снижение содержания гомоцистеина; специфические эффекты растительных станолов, витаминов и микроэлементов.

Подобные эффекты имеют четкое клиническое выражение. Вполне достижимое с помощью диеты снижение АД на 5–6 мм рт.ст. приводит к уменьшению риска инсульта на 42% и риска смерти от сердечно-сосудистых причин — на 16%. При уменьшении МТ на 10 кг, общая смертность снижается на 20%, смертность, ассоциированная с СД, — на 30%, с раком — на 40% [9,10].

Особо следует подчеркнуть важность питания в профилактике атеросклероза и его осложнений, которая реализуется в первую очередь посредством понижения концентрации ХС в плазме крови. При снижении его уровня на 10% риск ССЗ уменьшается на 18%, а риск смерти от сердечно-сосудистых причин — на 10%. Правильное питание в сочетании с достаточной физической активностью и поддержанием идеальной МТ приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на ~50% [11,12].

Модификация образа жизни должна происходить как можно раньше, что связано с ранним возникновением атеросклеротических изменений в сосудах [13]. Стратегия по снижению уровня ХС продолжает оставаться очень эффективной после того, как липидное ядро бляшки оказывается сформированным, и в ряде работ при этом показан ангиографический регресс атером. Доказана возможность стабилизации бляшки и упрочнение ее фиброзной покрышки [14,15].

В связи с тем, что ~ 500 мг ХС организм человека получает из пищи, назначение ингибиторов синтеза эндогенного ХС — статинов, даже в высоких дозах без изменения стереотипов питания далеко не всегда оказывается эффективным. Учитывая наличие побочных эффектов у этого класса препаратов и необходимость относительно частого лабораторного контроля [3,16,17], у пациентов с умеренной ГХС вмешательством первой линии являются рекомендации по правильному питанию и введению в рацион растительных станолов.

Опыт и перспективы использования растительных станолов

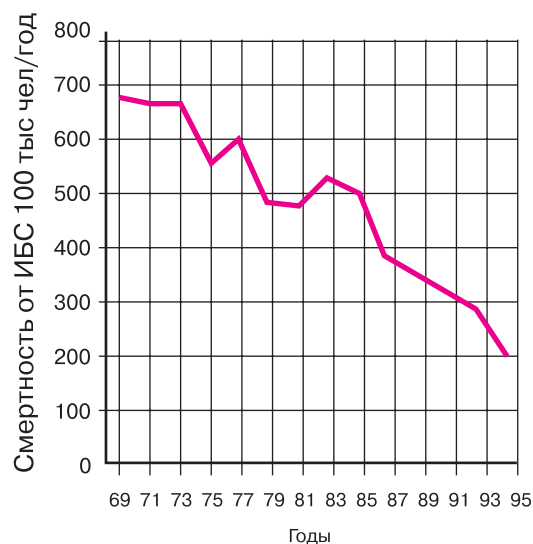
35 лет назад уровень смертности от ССЗ среди трудоспособных мужчин в Финляндии был самым

высоким в Европе [18]. В 1970г в Финляндии стартовала национальная программа по профилактике сердечно-сосудистых катастроф, которая базировалась на модификации таких ФР, как курение, повышенное АД и высокий уровень ХС. В отношении последнего особое внимание уделяли изменению стереотипов питания. Стратегия оказалась верной, и в настоящее время уровень смертности от сердечно-сосудистых причин в Финляндии на ~ 80% ниже, чем 30 лет назад [18]. (рисунок 1)

Большой вклад в это снижение внесли такие компоненты здорового питания, как продукты линии Benecol (Бенеколь), обогащенные растительными станолами. Применение продуктов Бенеколь позволяет снизить ОХС плазмы крови на 10%, а в сочетании с диетой — на 15%. Таким образом, употребление продуктов Бенеколь, содержащих растительные станолы, может быть первым шагом при повышенном уровне ХС, который в должной мере не корригируется диетой.

История применения растительных станолов как медицинского средства борьбы с ГХС связана с именем профессора Peterson DW 1951 [21]. Он доказал, что добавление в диету ситостерола предупреждает повышение уровня ХС у кроликов. Позже Sugano MF, et al. в своих исследованиях продемонстрировали высокую эффективность растительного станолы — ситостанолы в отношении снижения ХС плазмы [22]. По антиатеросклеротическим свойствам ситостанол превосходил стеролы. Начиная с 1980-х годов многочисленные клинические исследования доказали, что ежедневное употребление растительных станолов (1,5 г/сут.) не только снижает концентрацию ЛНП, но и предотвращает формирование атеросклеротических бляшек [23-26]. (таблица 1).

Привлекает натуральность растительных станолов. Они содержатся в злаковых, в зерновых растениях. Из этого свойства логично вытекает высокая безопасность этих продуктов. Все это делает растительные станолы незаменимыми компонентами пищи человека, ведущего здоровый образ жизни. Для желаяния быть здоровым и бодрым нет возрастных цензов, поэтому продукты линии Бенеколь показаны не только пациентам с высоким уровнем ХС, но и молодым, энергичным, трудос-



Примечание:

- Чрезвычайно высокие показатели смертности от ИБС
- Ведущий ФР ИБС — повышенный уровень ХС крови
- Образовательные программы для населения с разъяснением важности оздоровления питания со снижением потребления животных жиров и заменой их на растительные жиры, рыбу, борьба с курением, увеличение физической активности
- Результат — снижение смертности от ИБС на 65%

Рис. 1 Опыт Финляндии: снижение смертности от ИБС.

пособным лицам 25-30 лет. Известно, что предотвратить болезнь легче, чем ее лечить. В этой связи особенно актуальны слова классика русской медицинской школы Н.И. Пирогова: «Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесет несомненную пользу человечеству». К сожалению в ежедневном рационе россиян присутствует ничтожно малое количество растительных станолов. Это обусловлено, с одной стороны, низкой информированностью нашего населения в вопросах здорового питания, с другой стороны, отсутствием в продаже широкого выбора специальных продуктов, содержащих растительные станолы.

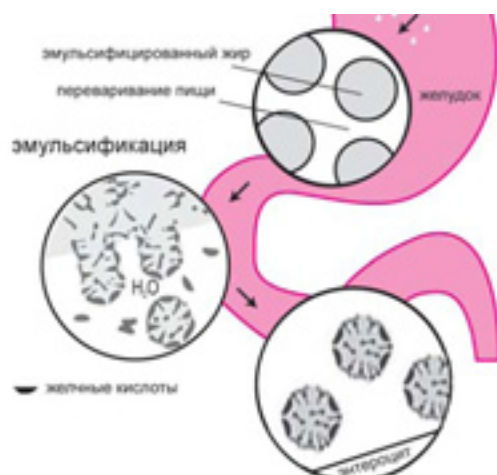
Каков же механизм действия этих не только вкусных, но и полезных продуктов?

Растительные станолы — молекулы, похожие по структуре на ХС, однако обладающие антиатерогенным действием за счет снижения всасывания ХС в кишечнике посредством двух основных механиз-

Таблица 1

Стеролы и станолы, сходные с ХС, но не атерогенные вещества растительного происхождения

	Холестерин	Фитостеролы	Фитостанолы
суточное потребление пищевые источники	300-500 мг яйца, масло, сливочное, молочные продукты, мясо	200-400 мг вегетарианцы растительные масла, орехи, зерновые семена	<50 мг кокосовое масло, экстракты хвойных масел, растительные масла (соевое, рапсовое)
эндогенный синтез	800-1200 мг /день	не синтезируется	не синтезируется
скорость абсорбции	40-60%	<5%	0,1 -2%
концентрация в плазме крови	140 -220 мг /дл	0,3-1,7 мг/дл	0,03-0,06 мг/дл
скорость экскреции	40-60%	>95%	>98%



Примечание: исследования *in vivo* и *in vitro*. Станол вытесняет ХС из мицелл в верхней части тонкого кишечника.

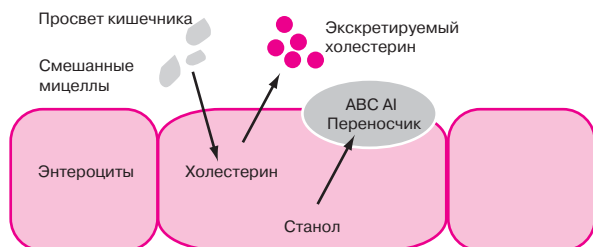
Рис.2 2-х ступенчатый механизм действия. Ступень 1-я – мицеллы.

мов, реализующихся как в просвете кишечника, так и на уровне эпителиоцитов [23–26]:

- выталкиванием станолами ХС мицелл, что приводит к формированию в просвете кишечника смешанных мицелл. При этом не встроившийся в них ХС не способен всасываться и удаляется из кишечника естественным образом (рисунок 2);
- активацией станолами ABC-транспортёров энтероцитов, выталкивающих всосавшийся ХС обратно в просвет кишечника (рисунок 3).

В целом при применении продуктов Бенеколь адсорбция ХС понижается на 50–80%. В этой ситуации печень начинает усиленно экспрессировать рецепторы к ЛНП, что приводит к понижению концентрации этих липопротеинов в плазме на 10–15% [20].

Эффективность продуктов Бенеколь в отношении снижения уровня ХС была подтверждена в рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях [27,28]. Для достижения эффекта продукты Бенеколь достаточно употреблять один раз в сутки вместе с пищей в дозе 1–3 грамма (рисунки 4,5). Важно подчеркнуть высокую безопасность растительных станолов: регулярное употребление продуктов Бенеколь хорошо перено-



Примечание: станолы посредством ABC AI – белка транспортера – выкачивают ХС из клеток.

Рис.3 2-х ступенчатый механизм действия. Ступень 2-я – энтероциты.

сится, т.к. станолы практически лишены побочных эффектов, а кроме того, практически не всасываются из просвета кишечника (адсорбируется всего 0,04%) [27,28].

В настоящее время консенсус относительно того, какую диету считать лучшей, отсутствует. Широкая доказательная база подведена под резкое снижение потребления жиров для предотвращения развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС). Однако многие интерпретируют эти рекомендации как необходимость придерживаться высокоуглеводной диеты, что опасно в отношении распространения СД и ожирения, в свою очередь повышающих и сердечно-сосудистый риск. С другой стороны, лица с избыточным весом и ожирением для того, чтобы быстрее похудеть зачастую прибегают к низкоуглеводным диетам. Такой подход неминуемо влечет за собой пропорциональный рост калорий, получаемых из белков, а также жиров, что также может увеличить сердечно-сосудистый риск.

Пациенты и врачи стоят перед непростой дилеммой. Жиры оказываются «плохими», т. к. они ведут к сердечно-сосудистым катастрофам. Потребление углеводов опасно в отношении развития СД и ожирения. Белок тоже «не идеален», т.к. при белковой диете существует риск поражения печени и почек.

В определенной мере безопасным является введение в диету дополнительных количеств растительных станолов и стеролов [19,20,23–25]. Какой же следует дать больному простой и вразумительный ответ на вопрос: «Что я должен есть, чтобы прожить дольше и уберечься от сердечного приступа?» Хорошим подспорьем здесь могут оказаться данные доказательной медицины.

Клинические исследования

В относительно небольшом количестве клинических исследований изучали влияние характера питания в целом и отдельных продуктов на развитие и течение ССЗ. В ранних работах (Wadsworth Veterans Affairs Hospital, Oslo Diet Heart, Finnish mental hospital study) изучались ХС-снижающие диеты, содержащие много полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), причем 30–40% калорийности покрывалось за счет липидов. Было показано снижение риска сердечно-сосудистых катастроф на 25–50% через 5–12 лет после начала диетотерапии, сочетающейся со снижением содержания ХС на 13–15% [29–32].

В 1995г были опубликованы результаты Северно-Карельского исследования станолов с участием 153 пациентов с умеренной ГХС; продолжалось исследование 12 месяцев. Пациенты замещали 24 г/сут жира маргарином на основе рапсового масла, обогащенного ситостанолом (1,8 или 2,6 г) или не содержащего его. У пациентов, получавших 2,6 г ситостанола к концу года отмечено снижение уровня

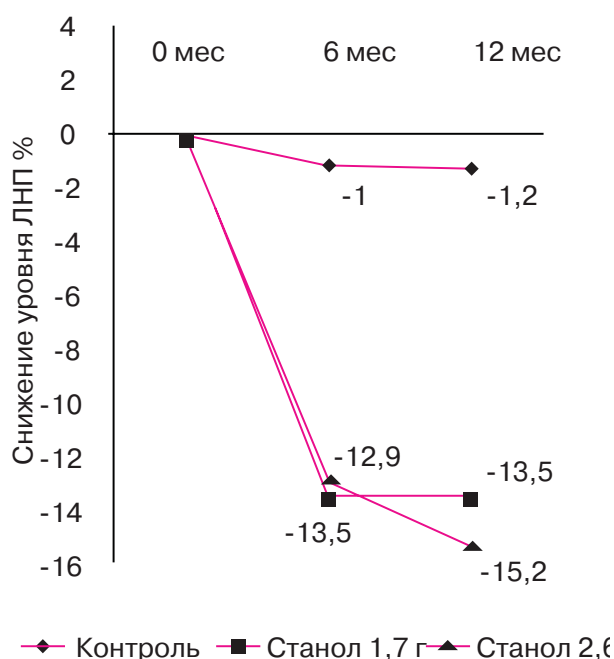


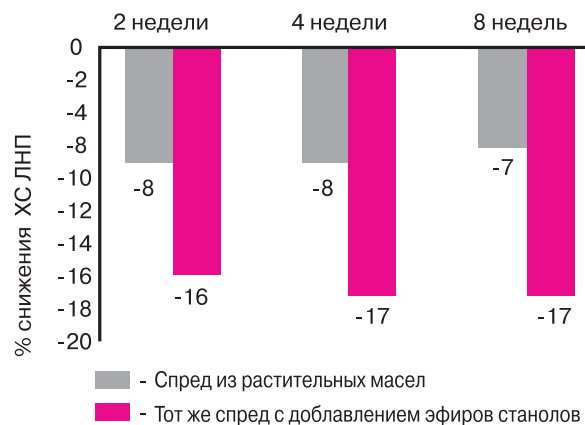
Рис. 4 12-месячное исследование влияния эфиров станолов на уровень ХС ЛНП (N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1308-12).

ХС ЛНП на 15,2%, в то время как в группе маргарина с плацебо наблюдалось снижение его уровня лишь на 1,2% [20].

Таким образом, были продемонстрированы возможность значительного уменьшения содержания ХС ЛНП при введении в диету дополнительных количеств растительных станолов, а также продолжительность достигнутого эффекта. В целом, при сочетании станолов с низкохолестериновой диетой можно снизить уровень ОХС на 18,3%, а ХС ЛНП — на 23,6% [33].

Особо следует подчеркнуть, что растительные станолы хорошо сочетаются с такими распространенными гипохолестеринемическими средствами, как статины [34]. Их эффект в отношении понижения уровня ХС является аддитивным. Это положение подтверждается рандомизированными, клиническими исследованиями, результаты которых отражены в графиках. (рисунок 5).

В Лионском исследовании диеты и болезней сердца на 423 больных ИБС изучалось влияние средиземноморской диеты на течение болезни. В сравнении с контрольной, экспериментальная диета содержала больше фруктов, овощей, бобовых, клетчатки и меньше — мяса, масла и сливок, но не сыра. Диета дополнительно содержала маргарин, обогащенный α -линоленовой кислотой, предшественником длинноцепочечных ω 3-ПНЖК. Общее содержание липидов в обеих диетах составляло ~ 31%. Несмотря на низкое содержание насыщенных ЖК, различий в липидах плазмы, уровнях ЛП и других биохимических ФР не отмечалось. Однако в группе средиземноморской диеты статистически достовер-



Примечание: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, в которое были включены 67 женщин и 100 мужчин, получавших стабильную дозу статина в течение 90 дней перед началом исследования. ХС ЛНП > 130 мг/дл во время лечения статином. В течение 8 недель участники исследования потребляли по 3 порции в день эфиров растительных станолов в виде спреда.

Рис. 5 Добавочный эффект станолов к статинам по снижению уровня в плазме крови ХС ЛПН (Am. J. Cardiol. 2000; 86:46-52).

но ($0,01 \leq p \leq 0,05$) общая смертность была ниже на 56%, смертность от ССЗ — на 65%, а частота нефатального ИМ — на 70%. Авторы пришли к заключению, что такие результаты во многом обусловлены высоким содержанием ω 3-ПНЖК [35].

Заключение

В большом количестве клинических исследований и наблюдений подтверждено положительное влияние на течение ССЗ низкокалорийного рациона питания, богатого овощами, фруктами, рыбой, злаками и орехами, а также растительных станолов, содержащихся в продуктах питания линии Вепесол. Постепенно открывается объяснение этого феномена на молекулярном уровне. Финский опыт по профилактике ССЗ, который базировался на изменении стереотипов питания и введении в рацион растительных станолов (продуктов Бенеколь), впечатляет.

Желающих вести здоровый образ жизни становится все больше. Первым шагом сохранения здоровья и привлекательной внешности служит правильное питание; недаром столь популярна в последнее время фраза: «Мы едим то, что мы едим». Консультирование пациентов по вопросам правильного питания с учетом данных доказательной медицины должно стать одной из важнейших задач интерниста XXI века. В решении этой комплексной проблемы незаменимым помощником врача выступают растительные станолы. Их можно рекомендовать как больным с ДЛП, пациентам с нормальным уровнем ХС, но высоким риском развития ССЗ, так и просто всем тем, кто желает сохранить здоровье и трудоспособность на долгие годы жизни.

Литература

1. Федеральная целевая программа “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации”. Министерство здравоохранения Российской Федерации. www.programs-gov.ru
2. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине/Ж практ врача— 1996— 5—34—8.
3. Аронов Д.М. Лечение и практика атеросклероза.— Москва: Триада-Х, 2000; 411с.
4. Жданов В. С., Вихерт А. М., Стернби Н. Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. — Москва: Триада-Х, 2002; 144с.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — СПб: Элби, 2000; 688с.
6. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— Санкт-Петербург: Питер, 1999; 505с.
7. Hjermann I, Holme I, Velve B K, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease . Report from the OSLO study group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 1981;II: 1303-10.
8. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and Cardiovascular Disease: An Evidence-Based Assessment. *JACC* 2005;45: 1379-87
9. Hennekens CH. Clinical and research challenges in risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2000;21:1917-21.
10. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32:280—9 cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89—95.
11. Thompson GR, Holyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDLcholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease.*Curr. Opinion Lipidol* 1995, 6:386-8.
12. Thompson GR. What targets should lipidmodulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary heart disease? *Atherosclerosis* 1997, 131:15.
13. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:2363—72.
14. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
15. Eidelman RS, Lamas GA, Hennekens CH. The New National Cholesterol Education Program Guidelines. Clinical Challenges for More Widespread Therapy of Lipids to Treat and Prevent Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 2002; 162:2033-6.
16. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Interventional Trial. *Circulation* 1994; 89(3):959-68.
17. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin vs Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
18. Аронов Д.М Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. /*Cons Med* 2001 1 (10).
19. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-4
20. 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.
21. Peterson DW. Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;78:143-7.
22. Sugano M, Morioka H, Ikeda I. A comparison of hypocholesterolemic activity of -sitosterol and -sitostanol in rats. *J Nutr* 1977; 107: 2011-9.
23. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96: 4226-31
24. Gylling H, Miettinen TA. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 773-80
25. Best MM, Duncan CH, Van Loon EJ, Wathen JD. Lowering of serum cholesterol by the administration of a plant sterol. *Circulation* 1954; 10: 201-6
26. Jones PJH, MacDougall DE, Ntanios F, Vanstone CA. Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 217-27
27. Heinemann T, Kullak-Ublick A, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(suppl 1): 59S -63.
28. Heinemann T, Pietruck B, Kullak-Ublick G, Von Bergmann K. Comparison of sitosterol and sitostanol on inhibition of intestinal cholesterol absorption. *Agents Actions Suppl* 1988; 26: 117-22
29. Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Acta Med. Scand*;1966. 466 (Suppl.): 1—92.
30. Dayton S, Pearce ML, Goldman H, et al. Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications. *Lancet*1968; 2: 1060—2.
31. Turpeinen O. Diet and coronary events. *J Am Diet Assoc* 1968; 52: 209—13.
32. Miettinen, M, Turpeinen O, Karvonen MJ, et al. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. A twelve-year clinical trial in men and women. *Lancet* 1972; 2 (7782): 835—8.
33. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69 (3): 403-10.
34. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:46—52.
35. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779—85.

Поступила 27/10-2006