

ГЛАВА 14

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Николас Л.Депейс (Nicholas L.Derace), Стивен К.Довински (Stephen K.Dowinsky)

ВВЕДЕНИЕ

За последние 25 лет АКШ стало рутинным методом лечения стенотических заболеваний коронарных артерий. В 1967 г. Favaloro и Effler (1) выполнили первое шунтирование подкожной веной. Спустя год Green (2) соединил анастомозом внутреннюю грудную артерию с левой передней нисходящей коронарной артерией. В 1971 г. Flemmar, Johnson и Lепley (3) ввели в практику последовательное шунтирование. В последующие 20 лет стало ясно, что шунтирование не является излечивающей процедурой. Шунты из подкожной вены со временем подвергаются тому же самому атеросклеротическому процессу, что и собственные коронарные артерии больного. Спустя 10 лет после операции окклюзия поражает более половины венозных шунтов. В собственных коронарных артериях больных также продолжает прогрессировать коронарная болезнь, особенно в шунтированных сосудах, в которых к моменту операции стеноз достигал не более 50%.

Естественное развитие коронарной болезни зависит не только от протяженности обструктивных поражений коронарных артерий и состояния функции левого желудочка, но и от прогрессирующего стенозирующего заболевания коронарных артерий. Развитие коронарной болезни непредсказуемо. При выраженной симптоматике новые поражения коронарных артерий появляются в течение 2 лет после операции примерно в половине случаев (5). Тенденция к развитию кажется особенно выраженной при стенозе свыше 95% (6).

Известно также, что болезнь прогрессирует сильнее у больных с усиливающейся стенокардией (5), в более молодом возрасте - скорее, чем в более

пожилом (7), у тучных больных- быстрее, чем у не тучных(5). С развитием атеросклероза связано много факторов. Может быть, наиболее важным и изученным из них является липидный фактор (8). Недавно получены данные, свидетельствующие о роли диеты, нагрузки, эмоциональных стрессов и курения в ускорении развития атеросклероза (9). Контроль за этими факторами может затормозить развитие атеросклероза, а в ряде случаев даже придать процессу обратный характер. Это имеет критическое значение у больных, перенесших АКШ, т.к. от открытости шунтов зависит выживание.

В этой главе изложена практическая программа, следование которой будет благоприятным для больного, перенесшего АКШ. Мы стремимся следовать ей после всех операций хирургической реваскуляризации и отмечаем, что благодаря этой программе не только достигается защита созданных шунтов и обеспечивается относительная свобода от образования бляшек, но и снижается развитие стеноза в собственных сосудах больного. Если обеспечить такую защиту созданным шунтам и собственным артериям, то процедуру АКШ можно будет считать не просто паллиативной, но и действительно излечивающей. Мы не считаем, что достаточно просто выписать больного после шунтирования, рекомендовав ему принимать аспирин и употреблять поменьше жиров в пищу, чтобы достичь действительно хороших отдаленных результатов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз - это процесс, поражающий в первую очередь артерии. Существует три типа атеросклеротических бляшек. Жировые бляшки являются скоплениями клеток миоинтимы, нагруженных жирами. Они могут начать развиваться в молодом возрасте и часто откладываются в месте разветвления сосуда. Они, вероятно, являются предшественниками развитых атеросклеротических поражений. Фиброзные бляшки представляют собой белые атеросклеротические скопления, которые также состоят из нагруженных жирами клеток миоинтимы, но содержат преимущественно фиброзную ткань. Они появляются на более поздней стадии атеросклероза и часто приводят к

выраженному сужению просвета сосуда. Этот тип бляшек является пролиферирующим поражением, затрагивающим клетки гладких мышц. Самой поздней стадией развития бляшек являются так называемые сложные бляшки. Помимо фиброзной ткани, они содержат кальций, некротические материалы и тромбы. У них отмечается тенденция к разрыву или кровоточивости, а на их поверхности может образовываться тромбоцитарный тромб, который полностью перекрывает просвет сосуда.

Существует три главных теории, объясняющих образование атеросклеротических бляшек: липогенная, тромбогенная и моноклональная. Эти теории не исключают друг друга. Каждая из них предполагает отложение жиров, образование тромбов и развитие клеточного пролиферирующего компонента в качестве основных действующих факторов, соответственно. В любом случае считается, что атеросклероз проходит в своем развитии 4 этапа.

1 ЭТАП

Первичное поражение слоя интимы

Начало поражению интимального слоя может быть положено целым рядом факторов, связанных с атеросклерозом, таких, как гипертензия, курение, повышение уровня липидов в крови и выбросы катехоламинов во время стрессов. Могут действовать и другие факторы, менее изученные в настоящее время. Сейчас появляются сведения о том, что диета, богатая насыщенными жирами, сама по себе является достаточной для "нанесения первого удара" по слою интимы, причем уровень липидов в крови при этом не обязательно будет повышенным.

2 ЭТАП

В субэндотелиальной области макроциты начинают переваривать жировые частицы. Моноциты инфильтрируют эту область и забирают липиды из крови.

3 ЭТАП

Клетки гладких мышц мигрируют вверх из-под эластичной пластины. Они также пролиферируют. На этой стадии начинают действовать факторы, происходящие от тромбоцитов. Клетки гладких мышц мигрируют наверх, особенно в случае разрыва интимы. Они производят коллаген и эластин. Факторы роста, связанные с тромбоцитами, дают стимулы к пролиферации клеток гладких мышц. На этой стадии атерома может быть весьма обширной и может сужать просвет сосуда.

4 ЭТАП

Основным компонентом процесса на этой стадии являются тромбы. Сгустки крови инкорпорируются в бляшку и становятся фиброзными и фиксированными. На 4 стадии атерома может прорваться, что приведет к дальнейшему образованию сгустков и к кровотечению по мере развития агрегаций тромбоцитов на пораженной поверхности сосуда. На этой стадии может наступить полная окклюзия сосуда. Это - наиболее выраженная фаза атеросклероза.

Разумеется, на любом этапе можно предпринять ряд мер, направленных на ограничение прогрессирования атеросклероза. Благоприятное воздействие может оказать простое влияние на основные факторы риска, способствующие развитию поражения интимы на первом этапе атеросклероза. Это особенно важно сразу после процедуры шунтирования. Склонность к развитию тромбозов, проявляющаяся позднее, может быть снижена с помощью различных фармакологических и нефармакологических мер. При наложении шунтов возможно повлиять на развитие атеросклероза с самого начала. Соответственно можно помешать и развитию атеросклероза в собственной кровеносной системе больного.

АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

В последние десятилетия благодаря улучшению методик кардиоopleгии и самой операции резко сократились летальность и число операционных инфарктов (10). Улучшение методов операции привело к более полной реваскуляризации и к лучшему сохранению миокарда. В дальнейшем прогноз будет определяться ходом атеросклеротического процесса. Подкожные вены, имплантированные в систему артериального кровотока, подвергаются более высокому системному давлению и действию других факторов, способствующих развитию атеросклероза. Половина из этих имплантированных сосудов будут закупорены в течение 10 лет (11). Хронические изменения, происходящие в шунтах из подкожных вен в течение 6 месяцев - 10 лет после операции являются по своей природе чисто атеросклеротическими (12). Осложненные атеромы, состоящие из тех же веществ (липидов и фиброзных бляшек), а также их потенциальная возможность способствовать острому тромбозу идентичны изменениям, происходящим при атеросклерозе в собственных коронарных артериях (13).

Обычно в большинстве шунтов после имплантации отмечается потеря эндотелиального слоя и развитие отложений фибрина и тромбоцитов. У некоторых больных образуются бляшки на интимае, которые пролиферируют в течение нескольких месяцев. В других случаях процесс тянется годами. В интимае этих шунтов развиваются бляшки, которые морфологически неотличимы от фиброзных атеросклеротических бляшек. Через 10 лет атеросклеротические изменения разовьются в большинстве венозных шунтов. Наиболее частой причиной закрытия шунтов в отдаленном периоде является ускоренный атеросклеротический процесс. Самреан и соавт. (11) отмечают, что спустя 10 лет суммарная частота открытия шунтов составляет 45%.

Одним из местных факторов, влияющих на риск закрытия шунтов, является маленький диаметр коронарной артерии. Среди других факторов риска отмечают гиперхолестеролемию, гипертензию и курение (9, 10, 14).

От 50 до 95% значительных стенозов коронарных артерий вблизи от венозного шунта становятся еще более выраженными или полностью

закупориваются в течение 5 лет после операции (15). Стенозы, расположенные дистально от анастомоза, также имеют тенденцию закупориваться в течение 5 лет. Значительные стенозы нешунтированных сосудов также развиваются с такой же скоростью, как при естественном ходе развития коронарной болезни. Хотя существуют противоречия относительно утверждения о прогрессирующем характере стенозов вблизи от шунтов, имеются достаточно веские доказательства его правоты. Менее выраженные стенозы и стенозы в нешунтированных артериях прогрессируют реже, чем более выраженные стенозы. Но и в этом случае в течение 5 лет отмечается дальнейшее развитие 25-50% поражений (16). В артериях, которые на первый взгляд не были поражены и не шунтировались, появляются новые стенозы. По данным Palas (17), изучавшего больных, подвергавшихся хирургическому или медикаментозному лечению, новые поражения обнаруживались в течение 5 лет примерно в 15% случаев в обеих группах.

При использовании внутренней грудной артерии отмечается более высокая частота ранних и отдаленных открытий шунтов, чем при использовании подкожной вены. Частично это связано с тем, что артерия не меняется или не подвергается прогрессирующему сужению вследствие гиперплазии интимы. Даже спустя 10 лет после операции атеросклероз в шунтах из внутренней грудной артерии наблюдается редко. Grondin (18) отметил атеросклеротические изменения всего в 1 открытом шунте из внутренней грудной артерии спустя 10 лет после операции. Однако существует определенный риск в связи с использованием внутренней грудной артерии в этих целях. Частота повторных операций по поводу послеоперационных кровотечений составляет примерно 12%. Заживление грудины идет медленнее, чаще наблюдается медиастинит. Не всегда возможно использовать обе внутренние грудные артерии. Если больной находится в критическом состоянии, операция часто носит экстренный характер, и в такой ситуации подкожная вена представляется лучшим кондуитом.

Итак, при атеросклерозе шунтов из подкожной вены действуют те же самые факторы риска, что и при атеросклерозе в собственных коронарных артериях больного. Этот факт подчеркивался в выводах Исследования Роли Холестерола в

Снижении Частоты Атеросклерозов (CLAS), где указывалось, что снижение уровня липидов тормозит развитие атеросклероза в шунтах (19).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И РЕГРЕСС КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Становится все более очевидным, что процесс развития коронарного атеросклероза можно затормозить и даже повернуть вспять. Изучение методов первичной и вторичной профилактики показали, что эта цель может быть достигнута различными путями. Большинство исследований были контролируемы. Это очень важно, т.к. в ряде исследований было показано, что регресс коронарного атеросклероза может происходить спонтанно, в отсутствие изменений стиля жизни или лекарственного лечения, и это придает особое значение контролируемым клиническим исследованиям.

Возможность остановить развитие атеросклероза и даже добиться регресса была впервые показана на основании посмертных исследований и экспериментов на животных (20-27). Первые доказательства обратного развития коронарных поражений были получены в ходе вскрытия истощенных жертв плохого питания во время войны, эпидемий туберкулеза или рака. Было отмечено, что снижение размеров бляшечных поражений связано с продолжительностью периодов недостаточного питания.

Эксперименты на животных помогли заполнить многие пробелы наших знаний о развитии атеросклероза. Русский исследователь Аничков, работавший в начале века, заметил, что при кормлении кроликов мясом в стенках их артерий накапливался жир. Чтобы добиться дальнейшего отложения атероматозного материала требовалось постоянное потребление холестерина. Однако ученого заинтересовало, окажет ли возврат к нормальному питанию какое-то влияние на уже развившиеся поражения.

К его удивлению, спустя 2 года нормальной диеты размеры бляшек и содержание жира в них уменьшились. Так родилась мысль о возможной обратимости характера атеросклероза. Были проведены и другие эксперименты, в том числе по изучению наследственной гиперлипидемии на кроликах Watanabe, на

цыплятах, белых голубях Carneau, собаках и свиньях (28-31). Было отмечено, что у собак уровень холестерина нужно было снизить до менее, чем 200 мг/дл до того, как мог начаться регресс коронарных бляшек. Однако наиболее ценными были эксперименты на обезьянах Старого Света. Гиперхолестеролемиа вызывала у них поражение нескольких коронарных артерий, похожее по характеру и распределению на то, которое наблюдается у людей. Это происходило потому, что более 90% ДНК этих обезьян аналогичны ДНК человека. Характеристики холестерина у мартышек и макак-резус также аналогичны характеристика холестерина у человека (32-35). В ходе исследования на макаках-резус Armstrong (36) показал, что 40-месячная диета с низким содержанием холестерина способствовала уменьшению коронарной обструкции до 20% от исходной величины. Средний уровень холестерина в конце этого периода достигал 140 мг/дл. Другие исследователи подтвердили эти результаты, доказав, что при уровнях холестерина 130-160 мг/дл жировые и фиброзные бляшки уменьшаются. Аналогичные успехи были получены у обезьян при использовании веществ, о которых известно, что они влияют на поглощение холестерина в кишечнике. К ним относятся холестерамин, кормовая люцерна и мыльнянка (21, 32, 36).

Экспериментальные данные навели нас на мысль о необходимости изучения процессов, происходящих в бляшках человека при понижении уровня холестерина. Во время регресса бляшек структура эндотелия становится более нормальной. Число клеток интимы снижается, и они уже неинкорпорируют жиры. Исчезают макрофаги и другие лейкоциты. Снижается жировое содержание поражений. Частью бляшек является рубцовая ткань со значительным содержанием соединительной ткани. Часть этой соединительной ткани, в свою очередь, частично состоит не из фиброзного протеина, а из протеогликанов, и при регрессе бляшек размеры этой части уменьшаются. Кроме того, в стабилизировавшихся бляшечных поражениях происходят значительные функциональные изменения. Исчезновение аномалий эпителиального слоя дает коронарному кровотоку больше возможностей оставаться ненарушенным. Происходит регресс преувеличенных вазоконстрикторных рефлексов и тромбогенных тенденций в сосудах, связанных с

аномалиями эндотелиальной поверхности. Эти изменения благотворны с точки зрения предупреждения спазматических эпизодов как для собственных коронарных артерий, так и для шунтов из подкожной вены. Какова роль сосудистого спазма при коронарном шунтировании, неизвестно.

ПЕРВИЧНОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Исследования возможности первичного предупреждения коронарной болезни дали важные результаты. Мы применяли эти результаты в исследованиях, посвященных изучению методов вторичного предупреждения этой болезни у больных, перенесших коронарное шунтирование. Исследование Влияния на Несколько Факторов Риска (Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT) было направлено на определение возможности снижения летальности от заболеваний сердца при влиянии на несколько факторов риска (37). Речь шла о снижении уровня холестерина в крови, прекращении курения и контроле за кровяным давлением.

Спустя примерно 10,5 лет наблюдения было отмечено, что у больных, включенных в программу агрессивного воздействия на факторы риска, летальность снизилась на 24% по сравнению с теми, кто был рандомизированно включен в контрольную группу (обычный образ жизни). В исследовании ВОЗ использовался клофибрат для демонстрации сокращения числа случаев нефатального инфаркта миокарда у леченных больных (38).

Однако среди этих больных было отмечено общее увеличение летальности на 25%. В ходе другого исследования методов первичного предупреждения коронарной болезни, Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial, проведенного в 1984 г., было показано, что холестерамин снижает число случаев конечной стадии сердечно-сосудистых заболеваний на 19% (39). Результаты были лучше среди больных, получавших более высокие дозы холестерамина.

Роль снижения уровня холестерина в первичном предупреждении коронарной болезни изучалась в ходе Helsinki Heart Study (40). В этом исследовании уровень общего липопротеина и липопротеина с низкой плотностью

был снижен на 8-10%, а уровень липопротеина высокой плотности повышен. Это привело к снижению числа случаев сердечно-сосудистых поражений на 34%.

Еще одним важным исследованием методов первичного предупреждения болезни стало Исследование Здоровья Врачей (Physicians Health Study), в ходе которого больным давали по 325 мг аспирина через день. Врачи были рандомизированно разделены на две группы, одна из которых получала аспирин, а другая - плацебо (41). Интересно отметить, что хотя число инфарктов среди врачей, получавших аспирин, было меньше, в группе, получавшей плацебо, инфарктов тоже было очень немного. Это происходило потому, что врачи существенно сократили воздействие других факторов риска. В группе, получавшей аспирин, произошло 139 инфарктов, а в группе, получавшей плацебо - 239. Кроме того, число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в обеих группах было одинаковым. Следует подчеркнуть, что у этих врачей не было симптомов заболевания и никаких признаков коронарной болезни. Результаты исследования не следует экстраполировать на людей с зафиксированной коронарной болезнью. Главным вопросом остается достаточность изменения диеты для достижения желаемого эффекта.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ ВТОРИЧНОГО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БОЛЕЗНИ

Было проведено множество исследований методов вторичного предупреждения болезни, которые показали снижение числа случаев новых поражений сердца или летальных исходов у больных с установленной коронарной болезнью (19, 37, 40, 42-48). Наличие коронарной болезни было подтверждено ангиографически или на основании явного инфаркта миокарда. В этом разделе главы мы даем обзор изучения методов вторичного предупреждения болезни и останавливаемся более подробно на Исследовании Роли Холестерола в Снижении Частоты Атеросклерозов (CLAS), проведенном среди больных, перенесших ранее операцию коронарного шунтирования.

Лейденское Исследование (Leiden Intervention Trial) анализировало связь между диетой, уровнем липидов и протеинов в сыворотке и развитием коронарного

атеросклероза (42), Больные с по меньшей мере 50%-ным стенозом коронарной артерии, подтвержденным с помощью коронарной ангиографии, были посажены на 2 года на вегетарианскую диету. Это исследование не было контролируемым, и для измерения влияния понижения уровня холестерина на развитие коронарных поражений использовалась ангиография. В исследовании участвовали 35 мужчин и 4 женщины. Вегетарианская диета состояла в соотношении полиненасыщенных/насыщенных жиров по меньшей мере 2:1. В день больные получали менее 100 мг холестерина. Спустя 24 месяца была выполнена повторная коронарная ангиография. Отмечено значительное развитие заболевания у больных с показателями соотношения общего холестерина: холестерина с ЛПВП выше среднего уровня 6,9 на протяжении всего периода исследования. Ангиография выявила развитие болезни у 21 из 39 больных, тогда как у 18 больных поражения не увеличились. У больных, у которых соотношение общего холестерина: холестерина с ЛПВП было ниже среднего на протяжении всего исследования или у которых исходные показатели этого соотношения были выше, а благодаря диете снизились, коронарные поражения не увеличились. К сожалению, как указано выше, в этом исследовании не было контрольной группы, снижение холестерина не превышало 10%, и у больных не происходили другие изменения в образе жизни. Все-таки удалось продемонстрировать наличие связи между снижением уровня жиров, благоприятным соотношением общего холестерина : холестерина с ЛПВП и развитием коронарного атеросклероза у больных с доказанной коронарной болезнью.

Исследование Проекта Коронарных Препаратов (Coronary Drug Project) проводилось в США в 1966-1975 гг. В ходе этого контролируемого исследования с применением плацебо сравнивалась безопасность 5 различных холестерол-понижающих препаратов у более, чем 5000 мужчин, перенесших ранее инфаркт миокарда (43). Три режима (две различные дозировки эстрогена и тиреоидный гормон) были прекращены из-за побочных эффектов. Кроме этих препаратов, применялись ниацин и клофибрат. Различий спустя 6 лет исследования не выявлено. Однако спустя 15 лет после начала исследования, в групп, получавшей

ниацин, общая летальность была на 11% ниже, чем в группе, получавшей плацебо. В настоящее время это исследование является единственным, в котором было доказано, что снижение уровня холестерина может спасти жизнь больных. Хотя в большинстве исследований было показано, что снижение холестерина может снизить инвалидизацию, снизить частоту заболеваний сердца, замедлить или остановить развитие коронарной болезни и даже спровоцировать ее регресс, для выявления влияния на летальность нужны более длительные исследования. Исследование коронарных препаратов шло на протяжении 15 лет, и это, вероятно, является единственной причиной, по которой удалось установить влияние этих препаратов на уровень летальности.

Исследование Вмешательства на Коронарных Артериях II типа (Type II Coronary Intervention Study), проводимое Национальным Институтом Сердца, легких и Крови, включало 117 мужчин и женщин в возрасте от 21 г. до 55 лет с гиперхолестеремией II типа и доказанной коронарной болезнью при наличии одного или нескольких коронарных поражений, выявленных в ходе зондирования (44). Это было двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с использованием плацебо, в ходе которого одна группа больных получала питание с низким содержанием холестерина, а другая - аналогичную диету + 24 г холестерамина в день. В начале исследования была выполнена ангиография. Спустя 5 лет лечения ангиография показала уменьшение размеров поражений коронарных артерий. Если стеноз превышал 50%, отмечалось значительное замедление его развития. Было отмечено, что у больных с наибольшим повышением уровня холестерина с высокоплотными липопротеинами и с наибольшим снижением уровня холестерина с низкоплотными липопротеинами спустя 5 лет протяженность коронарных поражений уменьшалась примерно на 1/3 по сравнению с группой, в которой не происходило никаких изменений в уровнях липидов. Таким образом, это исследование показало, что наиболее важным фактором, свидетельствующим о прекращении развития коронарной болезни, является степень снижения уровня холестерина. Может быть, наиболее важным исследованием методов вторичного предупреждения болезни было Исследование

Роли Холестерола в Снижении Частоты Атеросклерозов (CLAS) (19). Это было первое ангиографическое исследование, показавшее, что интенсивная терапия с медикаментозным понижением уровня холестерина и умеренным изменением образа жизни может повлиять на развитие коронарного атеросклероза у больных примерно за 4 года. Это исследование носило двойной слепой характер, и в него были включены 188 больных. Они были рандомизированно разделены на 2 группы, одна из которых получала на фоне диеты лекарства, а вторая - плацебо. Ранее все больные перенесли коронарное шунтирование. Все они были мужчины, в возрасте от 40 до 59 лет, некурящие. Уровень общего холестерина в плазме колебался от 185 до 350 мг/дл. Коронарные ангиограммы изучались опытными экспертами и обрабатывались на компьютерах. Через 2 года после начала исследования в группе, получавшей лекарственные препараты, отмечалось значительное снижение уровня липидов и 16%-ное снижение размеров атеросклеротических поражений, а в группе, получавшей плацебо - всего 2%-ное. Наблюдение за больными велось на протяжении еще 2 лет, и результаты спустя 4 года свидетельствовали о примерно 18%-ном уменьшении поражений в леченной группе по сравнению с 6,8%-ным - в группе плацебо. Больные первой группы получали большие дозы желчно-кислотной смолы колестипола и ниацин.

Лечение явно замедляло развитие атеросклеротического процесса в собственных коронарных артериях больных. Среднее число прогрессирующих поражений у одного больного и процент больных с новыми атеромами значительно снизились.

Аналогичные изменения были отмечены и в шунтах. Среднее количество шунтов в обеих группах составляло 2,7 на одного больного. Среди больных, получавших колестипол и ниацин, усиление стеноза или неровности краев одного или нескольких шунтов отмечено в 245 случаях. В группе, получавшей плацебо, такого рода изменения отмечены в 39% случаев. Только у 14 из 80 больных, получавших лекарственные препараты (18%) развились новые поражения шунтов по сравнению с 25 (305) из 82 больных, получавших плацебо. Следует отметить, что все больные, включенные в это исследование, были некурящими, и у них

проводился тщательный контроль кровяного давления. Таким образом, помимо уменьшения стресса, единственным значимым фактором риска, который можно было изменить, было снижение уровня липидов. Интересно, что возможность исследования CLAS определить терапевтические изменения была выше, чем аналогичная возможность других ангиографических исследований, потому что две ангиограммы были получены у значительного числа больных. Ранее такие большие группы больных не обследовались. Важно также отметить, что статистически значительная разница сохранялась и при разделении больных в зависимости от исходных уровней холестерина. Результаты у больных с исходным уровнем холестерина выше и ниже 240 мг/дл. На основании этого исследования можно заключить, что лечение, направленное на снижение уровня липидов, у больных с уровнями холестерина в сыворотке от 185 до 350 мг/дл одинаково эффективно.

Возможности применения результатов исследования CLAS в клинике спорны. У всех больных после операции коронарного шунтирования следует регулярно проверять уровень липидов в крови и при необходимости проводить агрессивную терапию. При использовании современных медикаментов повторная операция будет нужна 44% больных с шунтами из подкожной вены спустя 10 лет. Агрессивные попытки предупреждения развития атеросклероза и обеспечения его регресса могут значительно снизить этот показатель. Этот подход увеличит также ожидаемую продолжительность жизни и снизит частоту инфарктов миокарда и необходимость в повторном АКШ. Еще одним высоко оцененным исследованием на ту же тему было Исследование Влияния Стиля Жизни на Заболевания Сердца (Lifestyle Heart Trial), проведенное др. Dean Ornish (54). Др. Ornish, директор научно-исследовательского института профилактической медицины Калифорнийского университета, провел два предварительных исследования в 1977 и в 1980 гг., чтобы оценить влияние изменения образа жизни на коронарную болезнь. В этих исследованиях он использовал неинвазивные конечные точки. Ангиография не применялась.

Для Lifestyle Heart Trial была разработана методика контролируемого клинического исследования в амбулаторных условиях. В ходе этого исследования

ангиография проводилась. Исследование проводилось в два этапа. Первый продолжался 1 год, второй - 4 года. Недавно были опубликованы результаты первого этапа (45). Во время этого этапа проводилось влияние на несколько факторов риска. Мужчины и женщины с положительными результатами ангиографии, большинство из которых перенесли инфаркт миокарда, были рандомизированно разделены на две группы, одна из которых получала медикаменты, а другая - плацебо. В первой группе больные получали вегетарианскую диету с очень низким содержанием жиров, в которой жиры давали менее 10% калорий, и которая по большей части не содержала холестерол. Были разработаны специальные режимы и рецепты питания. Помимо этого, проводилась программа умеренных аэробных упражнений, состоявшая в 30-минутной ходьбе каждый день или по 1 часу ходьбы 3 раза в неделю. В результате этих упражнений у больных должна была развиваться скорость сокращений сердца, составлявшая 50-80% от максимальной скорости сокращений для данного возраста. В случаях, когда во время тестирования с физической нагрузкой происходило снижение зубца ST на 1 мм, верхним пределом скорости сокращений считалась скорость, при которой отмечалось это явление. Упражнения по снижению стрессовых нагрузок продолжались по 3 часа в неделю. Прекращение курения не было важной частью программы, поскольку в исследовании участвовал всего один курящий больной. Дважды в неделю группа собиралась для проведения поддержки. В исследовании были заняты всего 48 человек, 28 получали медикаменты, и 20 - плацебо. При повторном зондировании было выявлено среднее уменьшение диаметра стеноза на 2,2% в группе, получавшей медикаменты, и увеличение его на 3,1 % в контрольной группе. Больные контрольной группы получали диету, в которую входили 29,5% жиров и 190 мг/день диетического холестерола, согласно рекомендациям Диеты 2 степени, выработанной Американской Сердечной Ассоциацией. В контрольной группе больные выполняли упражнения по 20 минут в день, а упражнения по снижению стрессовых нагрузок - только по 4,5 минут в день. В отличие от них, больные в экспериментальной группе выполняли антистрессовые упражнения, включавшие растягивание,

дыхательные упражнения, медитацию и прогрессирующую релаксацию, по 1 часу ежедневно. При наибольшем соответствии поведения больных предложенной программе достигалось наибольшее процентное уменьшение диаметра стеноза. В экспериментальной группе уровень общего холестерина упал с 227 до 172 мг/дл по сравнению с 245-232 мг/дл в контрольной группе. В общем у 82% больных экспериментальной группы отмечались изменения, свидетельствующие о регрессе заболевания. В этом исследовании было впервые показано, что нефармакологическое вмешательство может привести к значительному снижению поражений коронарных артерий (регрессу).

Недавно сообщалось еще об одном исследовании - Программе Хирургического Контроля за Гиперлипидемией (Program on the Surgical Control of Hyperlipidemia, POSCH), проводившемся в университете Миннесоты (46). В этом исследовании использовалось частичное подвздошное шунтирование для снижения уровня липидов в сыворотке до показателей, наблюдаемых при использовании желчной смолы. Были рандомизированно отобраны 838 больных. Все они перенесли инфаркт миокарда, у всех был повышен уровень холестерина. У больных с подвздошным шунтированием и фракцией выброса больше 50% летальность была на 36% ниже, в группе хирургически леченных контрольных больных ($p=0,02$). Однако хирургическая процедура была связана с рядом побочных эффектов, включая диарею, камни в почках и в желчном пузыре, обструкции кишечника и, конечно, инвалидизацией вследствие самой операции. Авторы считают, что с появлением более эффективных препаратов для понижения уровня холестерина удастся избежать хирургических вмешательств. Однако это исследование не доказывает преимуществ понижения уровня холестерина с помощью хирургического вмешательства и сокращения конечных точек, связанных с сердцем. Исследование Лечения Семейного Атеросклероза (Familial Atherosclerosis Treatment Study, FATS), проведенное Brown и соавт. (47) было очень важным; в нем сравнивались три методики снижения уровня липидов. В исследование было включено 146 мужчин среднего возраста с повышенным уровнем главных белковых компонентов липопротеинов высокой и низкой

плотности (выше 125 мг/дл). У больных, получавших желчно-кислотную смолу колестипол и ниацин, было отмечено среднее уменьшение поражений на 0,9% по данным количественной коронарной ангиографии. Такие явления, связанные с сердцем, как смерть, инфаркт миокарда или необходимость АКШ в виде усиления симптомов, наблюдались у 10 из 52 больных, не принимавших лекарств по сравнению с 3 из 46, принимавших ловастатин и колестипол и с 2 из 48, принимавшими ниацин и колестипол. В этом исследовании впервые была предпринята попытка доказать возможность уменьшения числа сердечных осложнений с помощью ловастатина. Еще важнее тот факт, что регресс коронарной болезни может быть достигнут с помощью нескольких препаратов. Регресс может наступить независимо от типа применяемого препарата.

Недавно Kane и соавт. (48) опубликовали данные первого рандомизированного инструментального исследования, на основании которых можно сделать вывод о регрессе коронарной болезни у женщин, получавших препараты, понижающие уровень холестерина. Наблюдение велось на протяжении 26 месяцев после начала лечения. Среднее процентное изменение стеноза в контрольной группе составило + 0,80%, что указывает на прогресс заболевания, а среднее изменение в экспериментальной группе было -1,53, что свидетельствует о регрессе ($p=0,039$). В этом исследовании интенсивная терапия колестиполом, ниацином и ловастатином в различных сочетаниях применялось в сравнении с обычным лечением диетой и низкими дозами колестипола.

Бесспорно, результаты исследований возможности вторичного предупреждения коронарной болезни свидетельствуют о большой пользе снижения уровня холестерина и свидетельствуют в пользу вмешательств для снижения холестерина с помощью имеющихся препаратов. Дополнительная польза снижения массы тела, изменений стиля жизни, выполнения упражнений, понижения кровяного давления, применения аспирина и других антитромбоцитарных препаратов носит синергический характер. Поэтому при диагностированной коронарной болезни и особенно при наличии шунтов необходим агрессивный подход к изменению факторов риска и снижению риска. В последующих разделах

мы вкратце остановимся на шестиступенчатой программе, предназначенной для предупреждения атеросклероза у больных, перенесших коронарное шунтирование. Во-первых, мы обсудим липидный фактор и применение диеты и специальных фармакологических препаратов для понижения уровня липидов в сыворотке. Мы определим конечные точки, при которых контроль уровня липидов в сыворотке обеспечит защиту больным с диагностированной коронарной болезнью и коронарными шунтами. Затем мы обсудим фактор свертывания крови и применение аспирина и других антитромбоцитарных препаратов, а также достоинства рыбьего жира. После этого речь пойдет о факторах физических упражнений, уменьшения стрессовых нагрузок, прекращения курения и других факторов, которые могут быть включены в специфическую или многоплановую программу. Мы стремимся ограничить любое развитие атеросклеротического процесса и предупредить образование новых атером в шунтах. Можно ожидать, что у больных, включенных в такую программу, снизится необходимость в повторных операциях спустя 10 лет (в настоящее время она составляет 44% , а также частота закрытия шунтов (достигающая сегодня 50%) в это же время.

1 СТУПЕНЬ

ЛИПИДНЫЙ ФАКТОР

Никто не сомневается всерьез в существовании связи между холестерином и летальностью или заболеванием коронарных артерий. Например, в ходе исследования Влияния на Несколько Факторов Риска (MRFIT), отмечалось, что у мужчин с высокими уровнями холестерина (выше 260 мг/дл) риск смерти от болезни сердца в 4 раза превышал аналогичный риск при низком уровне холестерина (менее 182 мг/дл).(49).

В 1987 г. были опубликованы данные и рекомендации по лечению, полученные в рамках Национальной программы по Изучению проблем, связанных с холестерином, у взрослых (National Cholesterol Education Program, NCEP). Более строгие, чем любые из рекомендовавшихся ранее, инструкции NCEP должны

пересматриваться при констатации регресса атеросклероза или отсутствия развития атеросклероза. Согласно этим инструкциям, желательным считается уровень холестерина в сыворотке ниже 200 мг/дл, уровень от 200 до 239 мг/дл считается предельно допустимым, а свыше 240 мг/дл - высоким. Однако при диагностированной коронарной болезни и после шунтирования необходимо добиваться более низких уровней холестерина. Мы полагаем, что желательным является уровень менее 160 мг/дл, предельно допустимым - от 160 до 200, а высоким - более 200 мг/дл. Мы пытались снизить концентрацию холестерина с ЛПНП до уровней ниже 100 мг/дл, считая уровни 100-130 мг/дл предельно допустимыми, а выше 130 мг/дл - высокими.

Если у больного, перенесшего АКШ, уровень холестерина с будет не меньше 100 мг/дл, следует посадить его на диету I степени. Согласно требованиям этой диеты потребление холестерина сводится до 300 мг в день (средний американец употребляет в день 350-450 мг). Жиры должны давать менее 30% общего количества калорий (диета среднего американца включает 35-40% жиров), а насыщенные жиры - менее 10% (в диете среднего американца - 15-20%). Кроме того, следует выбирать продукты питания, богатые сложными углеводами (волокна, крахмал). Следует регулировать потребление калорий в зависимости от желаемой массы тела. После начала диеты I степени следует проверять уровень общего холестерина и холестерина с ЛПНП через 6 недель, а затем через 3 месяца. Если не удастся достичь желаемого уровня холестерина с ЛПНП, необходимо проконсультироваться с диетологом и перейти к диете II степени. Эта диета отличается от диеты I степени тем, что количество насыщенных жиров сводится к менее, чем 7% от общего количества потребляемых калорий, а количество холестерина, поглощаемого ежедневно с пищей, составляет менее 200 мг (вместо 300 мг). Если достигнут желаемый уровень, т.е. концентрация холестерина с ЛПНП будет ниже 100 мг/дл, нужно производить измерение каждые 3 месяца в течение первого года и затем дважды в год. Для поддержания нужных показателей уровня холестерина с ЛПНП может быть полезным дополнительное употребление волокон. Если с помощью диеты не удастся добиться нужной степени понижения

уровня холестерина с ЛПНП, необходимо назначить медикаменты, чтобы привести уровень холестерина к необходимым для стабилизации или регресса атеросклероза показателям.

Анализ холестерина с ЛПВП проводится отдельно. Холестерол с высокоплотными липопротеинами и холестерол с низкоплотными липопротеинами не связаны друг с другом генетически, и это делает их независимыми факторами риска при коронарной болезни. При повышении уровня холестерина с ЛПВП с 25 до 85 мг/дл относительный риск коронарной болезни снижается на 10 порядков. Повышение уровня холестерина с ЛПВП оказывает благоприятное воздействие. По данным Хельсинского исследования, повышение уровня холестерина с высокоплотными липопротеинами с помощью препарата гемфиброзила связано со снижением частоты коронарной болезни, независимо от эффекта, отмечаемого при снижении уровня холестерина с низкоплотными липопротеинами (40). На уровень холестерина с ЛПВП влияют многие факторы (табл. I). Мы пытались добиться повышения этого уровня до более, чем 50 мг/дл у больных с диагностированной коронарной болезнью, перенесших коронарное шунтирование.

ДИЕТА

В ходе исследования, проводившегося одновременно в 7 странах, оценивался состав диеты и частота коронарной болезни у мужчин (51). Отмечена высокая корреляция между процентом общего количества калорий, получаемых с насыщенными жирами и развитием коронарной болезни.

АЛГОРИТМ

Анализ липидов	
ЛПНП > 100 Диета 1 степени 6 недель + 3 месяца	ЛПНП < 100 продолжать пред- писанную диету
Анализ липидов	
ЛПНП > 100 Диета 2 степени 6 недель	ЛПНП < 100 продолжать диету 1 степени
Анализ липидов	
ЛПНП > 100 Добавить 10 г псиллиума в день	ЛПНП < 100 продолжать диету 2 степени

6 недель	Анализ липидов	
ЛПНП > 100		ЛПНП < 100
начать медикаментозную терапию		продолжать диету 2 степени и добавить псиллиум
3 месяца	Анализ липидов	
	+ соответствующие анализы крови	
ЛПНП > 100		ЛПНП < 100
увеличить дозу медикаментов		продолжать медикаментозную терапию
3 месяца	Анализ липидов	
	+ соответствующие анализы крови	
ЛПНП > 100		ЛПНП < 100
добавить новый препарат		продолжать медикаментозную терапию
6 недель	Анализ липидов	
	+ соответствующие анализы крови	
ЛПНП > 100		ЛПНП < 100
увеличить дозу второго препарата		продолжать медикаментозную терапию
6 недель	Анализ липидов	
	+ соответствующие анализы крови	
ЛПНП > 100		ЛПНП < 100
рассмотреть возможность назначения третьего препарата или изменения режима		продолжать медикаментозную терапию

В этом же исследовании было показана связь между составом диеты и летальностью от коронарной болезни в группе из примерно 2000 мужчин среднего возраста. Это было перспективное исследование, в котором оценивалось потребление насыщенных жиров, ненасыщенных жиров, холестерина и уровень холестерина в сыворотке в связи с летального исхода от коронарной болезни на протяжении 20 лет. Недавно было показано, что не только уровень холестерина в сыворотке, но и количество насыщенных жиров в пище коррелирует с частотой коронарной болезни. Полагают, что потребление насыщенных жиров, независимо от их влияния на уровень холестерина в сыворотке, может оказывать отрицательное воздействие на развитие атеросклероза.

Рекомендации относительно диеты были даны в Национальной Программе по Изучению проблем, связанных с холестерином, а также Генеральным Хирургом США. Средний американец получает примерно 40% калорий с жирами.

Насыщенные жиры дают примерно 15% от общего количества калорий. Согласно современным рекомендациям, жиры должны поставлять организму менее 30% от общего количества калорий, причем эти проценты должны распределяться поровну (примерно по 10%) на насыщенные, полиненасыщенные и мононенасыщенные жиры. Кроме того, поскольку калорийная плотность жиров вдвое превышает калорийную плотность углеводов или протеинов, их употребление способствует ожирению. Насыщенные жиры в целом повышают уровень холестерина в сыворотке. Из шести насыщенных жирных кислот, обнаруживаемых в нашей диете, три способствуют повышению уровня холестерина. Это - лауриновая, миристиновая и пальмитиновая кислоты.

Наиболее распространенными источниками насыщенных жиров в питании американцев являются красное мясо, такое как говядина, свинина и телятина, цельномолочные продукты и сыры. Так называемые скрытые жиры содержатся в продуктах типа орехов и выпечки. Хотя в основном насыщенные жиры содержатся в животных жирах и в молочных продуктах, в диете американцев существует еще один источник этих жиров - тропические масла (кокосовое и пальмовое). Поэтому важно обращать внимание на этикетки продуктов питания. Следует избегать применения этих тропических масел. Механизм повышения уровня холестерина в сыворотке или ускорения атеросклеротического процесса под влиянием насыщенных жиров понят не до конца. Полагают, что насыщенные жиры могут снижать активность рецепторов низкоплотных липопротеинов.

Полиненасыщенные жиры

Было показано, что при замене полиненасыщенных жиров насыщенными уровень холестерина в сыворотке понижается. К сожалению, понижая уровень холестерина с ЛПНП, насыщенные жиры снижают также и уровень холестерина с ЛПВП.

К другой группе полиненасыщенных жиров относятся так называемые Омега III жирные кислоты, содержащиеся в рыбе, особенно пресноводных породах. Поскольку рыба бедна насыщенными жирами и холестерином, она является

хорошим заменителем мясных продуктов. Было доказано, что двухразовое употребление рыбы в пищу в течение недели оказывает защитное воздействие на сердце. Однако не было доказано благоприятное воздействие дополнительного количества рыбьего жира в виде капсул. В настоящее время проводятся исследования, особенно у больных, перенесших АКШ, с целью выяснить, может ли рыбий жир снизить частоту атеросклероза в шунтах. Полагают, что этот эффект может быть получен за счет предупреждения тромбогенеза при стимулировании противовоспалительного механизма.

Мононенасыщенные жиры

В странах, где основным пищевым источником жиров являются мононенасыщенные жиры, такие, как оливковое масло, частота коронарной болезни ниже. Олеиновая кислота, содержащаяся в ореховом и в рапсовом масле, также является распространенным источником мононенасыщенных жиров. Недавно было доказано, что олеиновая кислота не только способствует понижению уровня холестерина с ЛПНП, но и не понижает уровень холестерина с ЛПВП. В этом состоит ее преимущество по сравнению с полиненасыщенными жирами, которые, понижая уровень холестерина с ЛПНП, снижают также и уровень полезного холестерина с ЛПВП. Поэтому мононенасыщенные жиры должны быть основным источником жировых калорий в диете.

Существуют определенные меры, которые следует принимать для снижения потребления насыщенных жирных кислот. Нужно уменьшить ежедневное потребление мяса, и отдавать предпочтение постным сортам. Следует избегать колбасных изделий. Кожу с кур снимают. Рекомендуется есть нежирные сорта сыра, белки яиц и блюда, где используются взбитые яйца. Важно избегать продукты, содержащими пальмовое и кокосовое масло. Следует как можно чаще заменять мясные блюда рыбными. Обычно больным советуют есть не более 3,5 унций мяса в день (кусочек, равный по размеру примерно карточной колоде). В основную диету I ступени входят 30% жировых калорий, а 10% из них поступают от насыщенных жиров. Следует употреблять не более 300 мг холестерина в день. У

больных с шунтами уровень холестерина с ЛПНП должен быть не выше 100 мг/дл. После начала диеты I степени следует проверять уровень общего холестерина и холестерина с ЛПНП через 6 недель, а затем - через 3 месяца. Если не удастся достичь желаемого уровня холестерина с ЛПНП, необходимо проконсультироваться с диетологом и перейти к диете II степени. Эта диета строже, чем диета I степени. При этой диете примерно 22% калорий получаются из жиров, а количество холестерина, поглощаемого ежедневно с пищей, составляет менее 200 мг. Следует вновь проверить уровень холестерина с ЛПНП через 6 недель, а затем - через 3 месяца. Если после 3 месяцев соблюдения диеты II степени (после 3 месяцев диеты I степени или 6 месяцев диетотерапии) не удастся добиться нужной степени понижения уровня холестерина с ЛПНП (менее 100 мг/дл), необходимо назначить медикаменты, чтобы привести уровень холестерина к необходимым для стабилизации или регресса атеросклероза показателям.

Таблица I. Факторы, оказывающие благоприятное воздействие на уровень холестерина с ЛПНП.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Принадлежность к женскому полу2. Преобладание рыбы над мясом в рационе питания3. Употребление пищи, содержащей некоторые волокна4. Умеренное употребление или неупотребление алкоголя5. Физические нагрузки6. Отказ от курения7. Отказ от крепкого кофе8. Снижение массы тела9. Отказ от сидячего образа жизни10. Снижение высокого уровня триглицеридов11. Отказ от некоторых медикаментов, например, прогестинов, анаболических стероидов и бета-блокаторов12. Повышение уровня, связанное с воздействием медикаментов, таких как никотиновая кислота, гемфиброзил или ловастатин. |
|--|

МЕДИКАМЕНТЫ

Препараты первой линии

Было показано, что вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты (холестерамин и колестипол) снижают холестерола с ЛПНП на 15-30%. Оба препарата безопасны при длительном применении. Они также слегка повышают уровень холестерола с ЛПВП. После начала применения медикаментов следует проверять уровень общего холестерола и холестерола с ЛПНП через 6 недель, а затем - через 3 месяца. Если реакция на медикаменты адекватна, следует осматривать больного по меньшей мере раз в 4 месяца. Если уровень триглицерида в сыворотке будет выше 280 мг/ дл, мы не рекомендуем использовать желчно-кислотную смолу в качестве препарата первой линии.

Колестипол и холестерамин относятся к категории препаратов, усиливающих экскрецию желчной кислоты. Следует начать их применение с очень низких доз, которые увеличивают очень медленно. Вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты, могут повысить синтез холестерола с ЛПНП, и у некоторых больных, особенно при гипертриглицеридемии типа 2В и 4 состояние может ухудшиться. По этой причине мы обычно не начинаем применение веществ, усиливающих экскрецию желчной кислоты, у больных с уровнем триглицерида в сыворотке выше 280 мг/ дл, пока на протяжении 6 месяцев они не будут сидеть на соответствующей диете.

Желчно-кислотные смолы усиливают выделение желчной кислоты с фекалиями, снижая тем самым запасы желчной кислоты и способствуя превращению холестерола в желчные кислоты. Это истощает запасы холестерола в печени. Происходит увеличение активности рецепторов низкоплотных липопротеинов и к усилению выведения холестерола с ЛПНП. Есть ряд предположений о том, что применение этих препаратов связано с усиленным образованием камней в желчных протоках.

В ходе двух крупных исследований были показаны отличные результаты применения высоких доз желчно-кислотных смол для предупреждения развития коронарной болезни. Например, в ходе Lipid Research Clinics Coronary Prevention

Trial применялись 6 24-граммовых упаковок холестерамина (39). Было показано что снижение уровня холестерина на 1% с помощью этого препарата влекло за собой снижение частоты коронарной болезни на 2%. В ходе исследования CLAS применялся колестипол (30г) в сочетании с ниацином. Ангиография показала уменьшение атеросклеротических поражений и в собственных сосудах больного и в шунтах. При этом отмечалось значительное снижение уровня холестерина на протяжении длительного времени. Благоприятные эффекты наблюдались и спустя 4 года.

Вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты, могут очень быстро снижать уровень общего холестерина более, чем на 2-05 в первую неделю приема. Это помогает убедить больных придерживаться диеты и вести здоровый образ жизни. Диета с низким содержанием холестерина будет способствовать повышению активности рецепторов низкоплотных липопротеинов в печени, так что холестерол будет выводиться из кровотока. Холестерамин также способствует повышению активности рецепторов низкоплотных липопротеинов в печени. Механизм повышения уровня высокоплотных липопротеинов неясен. Соотношение уровней общего холестерина и холестерина с высокоплотными липопротеинами также улучшается. Основными проблемами при использовании веществ, усиливающих экскрецию желчной кислоты, являются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, вздутие живота, боли в животе и колики). Смолы могут также влиять на усвоение некоторых препаратов, например, дигоксина, кумадина, тиреоидных препаратов и диуретиков. Многие из этих препаратов следует принимать за час до приема смол. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта можно свести к минимуму путем медленного увеличения доз медикаментов. Важно повысить эти дозы до уровня, при котором больные могут переносить их без побочных эффектов. Часто мы добавляем в рацион дополнительное количество волокон в виде псиллиума (Metamucil), который не только уменьшает колики и побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, но и сам способствует снижению уровня холестерина. В ряде исследований указывается на понижение уровня холестерина с помощью

псиллиума на 14%. Мы отмечаем 5-10%-ное снижение уровня холестерина у многих больных и после приема псиллиума рекомендуем перейти к диете II ступени с дополнительными волокнами (10 г, т.е. 2-3 чайных ложки псиллиума) до того, как начать применять медикаменты для снижения уровня холестерина.

Безопасность применения веществ, усиливающих экскрецию желчной кислоты, доказана на протяжении 20 лет. Они применялись во многих широкомасштабных исследованиях. В ходе Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial, в котором участвовали 4000 мужчин среднего возраста без симптомов заболевания, было отмечено явное снижение частоты коронарной болезни, приписанное холестерол-понижающему эффекту холестерамина (39). Вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты, можно спокойно применять у детей и у беременных женщин, потому что они не абсорбируются в организме. Поэтому эти вещества считаются препаратами первоочередного выбора, если 6-месячная диетотерапия и добавление в пищу дополнительных волокон в виде псиллиума не помогает достичь желаемую концентрацию низкоплотных липопротеинов (менее 100 мг/дл).

Препараты второй линии

Никотиновая кислота (ниацин) считается препаратом второй линии у больных с повышенным уровнем низкоплотных липопротеинов и общего холестерина, которые нуждаются в медикаментозном лечении. Он представляет собой растворимый в воде витамин В и понижает уровень холестерина в сыворотке, но одновременно и уровень холестерина с ЛПВП. Исследования, проводившиеся в течение 15 лет, показали, что применение никотиновой кислоты сокращает число повторных сердечных приступов и летальность в отдаленном периоде (43). Этот препарат является наиболее дешевым из всех имеющихся в настоящее время. Никотиновая кислота действует в печени, снижая производство липопротеинов с крайне низкой плотностью и понижая уровень холестерина. Механизм повышения уровня холестерина с высокоплотными липопротеинами неясен. Никотиновую кислоту можно приобрести без рецепта. Препарат

выпускается в виде таблеток по 50 мг, 100 мг, или 500 мг. Сейчас появились таблетки с продленным действием по 3=250 и 500 мг. Всего в день желательно принимать по 1,5 - 2 г ниацина, поскольку именно при этих дозировках достигается наибольшее понижение уровня холестерина с ЛПНП. В исключительных случаях может применяться до 4-6 г в день и более.

Безопасность никотиновой кислоты доказана ее многолетним применением. Следует начинать с небольших доз, принимаемых вместе с пищей, а затем дозы должны постепенно увеличиваться. В первые 2 недели обычно наблюдаются приливы крови к лицу и зуд, впоследствии эти проблемы проходят. Аспирин, принимаемый перед каждой порцией ниацина, помогает снизить остроту симптомов. Уровень холестерина с ЛПНП обычно снижается на 20-25%, а уровень холестерина с ЛПВП может повыситься на 40%. Кроме того, уровень триглицеридов может снизиться примерно на 20-25%. У незначительного числа больных могут развиваться аномалии функции печени, которые исчезнут после прекращения приема ниацина. Обычно функцию печени проверяют каждые 3-4 месяца в течение первого года приема ниацина, а затем - каждые 6 месяцев. Из более чем наших 1000 больных, получавших ниацин, только одному пришлось прервать прием препарата по этой причине. При лечении ниацином может наступить ухудшение состояния больных с активной стадией пептической язвенной болезни, с тяжелыми желудочковыми аритмиями и сахарным диабетом. Кроме того, может иметь место повышение уровня мочевой кислоты и учащение приступов подагры.

Если вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты, не окажут значительного эффекта через 3 месяца после начала их приема (т.е. если уровень холестерина с ЛПНП не будет ниже 100 мг/дл), к этому виду терапии можно добавить ниацин. Следует назначать ниацин в качестве препарата первой линии, если уровень триглицеридов в сыворотке превышает 280 мг/дл при явно повышенном уровне холестерина с ЛПНП. Поэтому ниацин может быть очень полезным медикаментом при сочетании повышенного уровня триглицеридов и общего холестерина.

Препараты третьей линии

Результаты Хельсинского исследования показали, что производное фибриновой кислоты, гемфиброзил, может снизить частоту сердечных приступов (40). Этот препарат эффективно повышает уровень холестерина с ЛПВП и несколько снижает уровень холестерина с ЛПНП. Он снижает также уровень триглицеридов. В настоящее время препарат выпускается в капсулах по 300 мг, и обычная дозировка составляет 600 мг два раза в день. Обычно препарат хорошо переносится, но иногда вызывает тошноту, диарею и сыпь на коже. При приеме гемфиброзила необходимо проводить повторные анализы крови и тестирование функции печени. Гемфиброзил может снижать концентрацию триглицеридов на 23-74% в зависимости от фенотипа липопротеинов. Препарат активизирует липазу лоипопротеинов и, следовательно, катаболическое выведение ЛПНП, но, судя по всему, оказывает незначительное влияние на синтез ЛПНП. Общее сокращение концентрации ЛПНП невелико и составляет, вероятно, менее 10%. У некоторых больных концентрация ЛПНП может даже повыситься, особенно при гиперлипидемии 4 типа. Как правило, если уровень холестерина с ЛПНП до начала лечения повышен, после приема гемфиброзила он снижается, но если концентрация ЛПНП нормальная или ниже нормы, то она может повыситься.

У некоторых больных развиваются желудочно-кишечные осложнения при приеме гемфиброзила, а вопрос о предрасположенности некоторых больных к развитию камней в желчных протоках, проявляющейся при приеме гемфиброзила, еще не решен. Следует рассматривать гемфиброзил, как препарат третьей линии. Некоторые авторы рекомендуют применять этот препарат для лечения больных с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина с ЛПВП (ниже 35 мг/дл), но при нормальном уровне холестерина с ЛПНП.

Вторым препаратом третьей линии, который может снижать уровень холестерина с ЛПНП на 10%, является пробукол. Клинические исследования показали, что он, так же как и вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты, ниацин и гемфиброзил, снижает риск развития коронарной болезни. Хотя

в ряде экспериментальных работ отмечалось, что при приеме этого препарата регресс атеросклероза может происходить в результате выведения из бляшек "окисленного холестерина", у людей этот эффект не доказан (52, 53). Отмечались аномалии ЭКГ и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Препарат можно применять в сочетании с другими медикаментами у больных с резистентными высокими уровнями холестерина, но его не следует считать приоритетным препаратом третьей линии.

Еще один препарат третьей линии - это ловастатин. Этот препарат наиболее выраженно снижает уровень холестерина в сыворотке. Он принадлежит к классу медикаментов, известных как ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы. Эти относительно новые препараты блокируют ферменты, ограничивающие скорость синтеза холестерина. В печени повышается активность рецепторов ЛПНП. На 3/4 сокращение холестерина с ЛПНП связано с повышением скорости катаболизма и на 1/4 - со снижением синтеза холестерина. Ловастатин обеспечивает сокращение концентрации холестерина в сыворотке до 50%. Уровень ЛПВП слегка повышается, а уровни триглицеридов с ЛОНП сокращаются на 20-30%. Эти препараты переносятся хорошо, побочных эффектов мало. Ловастатин очень эффективен при тяжелой гетерозиготной гиперхолестеремии I типа. Обычно его принимают в виде таблеток по 20 мг с вечерней едой; затем дозировка может повышаться. Важно то, что при приеме этого препарата может повышаться уровень функциональных ферментов в печени. На протяжении первого года приема следует проверять функцию печени каждые 3 месяца, а затем - 2 раза в год. Отмечались аномалии мышц и повышение уровня креатин фосфокиназы с явным рабдомиолизом. Если больной принимает ниацин или гемфиброзил в сочетании с ловастатином, следует уделять особое внимание развитию миозита и повышению уровня креатин фосфокиназы. Если больной жалуется на мышечные боли или другие необычные симптомы, следует сразу обратиться на это внимание.

В США ловастатин принимали более 1,2 млн. человек. У нас было несколько сот больных, принимавших его без осложнений на протяжении 3 лет и более. Только двум больным пришлось отказаться от препарата ввиду незначительного,

но все же аномального повышения показателей функциональных тестов печени. Если больной принимает иммуносупрессанты, максимальная доза ловастатина должна быть 20 мг/день.

Отличным сочетанием препаратов для понижения уровня холестерина является сочетание ловастатина и веществ, усиливающих экскрецию желчной кислоты. Оба препарат снижают уровень холестерина различными путями.

Распространившиеся с самого начала опасения относительно развития аномалий функций печени заставили многих врачей отказываться от назначения ловастатина. Однако повышение уровня трансаминазы в сыворотке отмечается только у 1-2% больных. Обычно это повышение не так велико, чтобы отказываться от приема препарата. Ранее существовали опасения, что ловастатин может вызвать помутнение хрусталика. Судя по нашему опыту, эта проблема не представляет большой опасности. В табл II суммируются сведения о препаратах, понижающих уровень холестерина.

Сочетания медикаментов

В некоторых случаях необходимо применять сочетания медикаментов. Вначале мы обычно назначаем холестерамин, если диетотерапия оказывается неэффективной. Если спустя 3 месяца уровень холестерина с ЛПНП не становится ниже 100 мг/дл, добавляют препарат второй или третьей линии. Очень эффективными оказались сочетания холестерамина и ниацина или холестерамина и ловастатина.

Таблица II. Препараты, применяемые для лечения дислипидемии

<p>1 линия: Холестерамин (Кестран) - снижает риск коронарной болезни, безопасен при длительном применении. Стоимость годового курса: 576\$ (12 г в день). Дозировка - 4-24 г/день. Следить за дозировкой других медикаментов. Возможные побочные явления - запоры, метеоризм, ощущение тяжести в животе.</p>
--

<p>Колестипол (Колестид) - снижает риск коронарной болезни, безопасен при длительном применении. Стоимость годового курса: 792\$ (15 г в день). Дозировка - 5-30 г/день. Следить за дозировкой других медикаментов. Возможные побочные явления - запоры, метеоризм, ощущение тяжести в животе.</p>

2 линия: Никотиновая кислота (Ниацин) - снижает риск коронарной болезни, безопасен при длительном применении. **Стоимость годового курса:** 60\$. **Дозировка** - 1,5 -2,0 г (начать с 50-100 мкг, постепенно увеличить дозу). Следить за уровнем мочевой кислоты, глюкозы, функцией печени. **Возможные побочные явления** - приливы крови к голове, зуд, высокие уровни мочевой кислоты и глюкозы, подагра, гепатит.

3 линия: Гемфиброзил (Лопид) - снижает риск коронарной болезни, безопасен при длительном применении. **Стоимость годового курса:** 660\$ (1200 мг/день). **Дозировка:** 600 мг 2 раза в день. Следить за анализами крови, функцией печени. **Побочные явления:** желудочно-кишечные симптомы, мышечные боли, развитие камней в желчном пузыре.

Пробукол (Лорелко) - не снижает риск развития коронарной болезни, сведений о безопасности нет. **Стоимость годового курса:** 720\$ (1 г /день). **Дозировка:** 500 мг 2 раза в день. Следить за ЭКГ, показателями высокоплотных липидов.

Побочные явления: диаррея, боли в животе, аномалии ЭКГ.

Ловастатин (Мевакор) - снижает риск развития коронарной болезни (влияет на жиры), сведений о безопасности нет. **Стоимость годового курса:** 660-1150 \$ (20-40 мг/день). **Дозировка:** 20-80 мг/день. Следить за функцией печени, уровнем ферментов в крови, проверять зрение. **Побочные явления:** гепатит (2%), мышечные боли, сыпь на коже, головная боль.

ФАКТОР СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Новые исследования в области коронарного тромбоза пробудили новый интерес к факторам свертывающей системы крови и снижению фибринолиза, как к факторам риска развития коронарной болезни и атеросклероза. В атеросклеротических поражениях часто содержится большое количество фибриногена и фибрина. Тромбоциты участвуют главным образом в производстве микротромбов, которые инкорпорируются в бляшечные поражения. Поскольку микротромбы имеют большое значение для роста бляшек, необходимо назначать режимы для контроля этого роста. Это особенно важно для шунтов из подкожной вены, в которых развиваются признаки атеросклероза после АКШ. Хорошо известно, что при контакте крови с поврежденными поверхностями сосудов происходит целая цепь тромботических процессов, стимулирующих активность тромбоцитов и активизирующих систему коагуляции. Это является важным компонентом роста бляшек и даже их разрыва, т.е. симптомов, характерных для более поздних стадий атеросклероза.

Давно известна анальгетические и противовоспалительные свойства аспирина. Способность аспирина тормозить функцию тромбоцитов была открыта

только в конце 60-х гг. Аспирин предотвращает образование тромбосана А₂, способствующего агрегации тромбоцитов. Было отмечено, что аспирин эффективен для лечения острых коронарных синдромов коронарной болезни (54-58). Кроме того, недавно сообщалось о роли аспирина в первичной профилактике инфаркта миокарда (41).

Дипиридамолом, как полагают, тормозит функции тромбоцитов путем подавления тромбоцитарной фосфодиэстеразы. Этот фермент участвует в распаде циклической АМФ, и при подавлении его уровни циклической АМФ повышаются. Это затормозит процесс прилипания и агрегации тромбоцитов. Исследователи из клиники Мейо вначале рекомендовали применять аспирин и дипиридамолом (Persantine [Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, USA]) для обеспечения открытия подкожных вен. (59). Вначале назначают 100 мг дипиридамола 4 раза в день начиная за 2 дня до операции, в день операции утром дают 100 мг морально. Затем через час после операции еще 100 мг вводят через носоглоточную трубку. Впоследствии через носоглоточную трубку вводят 75 мг дипиридамола и 325 мг аспирина через 7 часов после АКШ, потом переходят на оральный прием. В исследовании, проведенном Администрацией по делам Ветеранов, сравнивалась эффективность аспирина и различных сочетаний антитромбоцитарных препаратов с аспирином или без него. При использовании аспирина изолированно или в сочетании с другими антитромбоцитарными препаратами частота открытий шунтов увеличивалась (60,61). При использовании только аспирина начинают с дозы 325 мг через 12 часов после операции.

Предупреждение закрытия шунтов из подкожных вен с помощью аспирина основано, вероятно, на действии различных механизмов и помимо торможения функции тромбоцитов (62) и производства тромбосана. Было показано, что аспирин подавляет способность катехоламинов тормозить сужение сосудов, действуя на них изнутри, а также положительно влияет на распад жиров. Было также показано, что аспирин может ускорять производство интерферона, антивирусной субстанции естественного происхождения. Некоторые

исследователи высказывали предположение, что развитию атеросклероза способствует вирусные процессы, и аспирин может повлиять на этот механизм.

РЫБИЙ ЖИР

В Японии было проведено интересное исследование влияния рыбных продуктов, в ходе которого сравнивались различные показатели, полученные в рыбацких и в земледельческих поселениях (63). Среди рыбаков среднее потребление рыбы составляло 250 г в день, а среди фермеров 90 г. Летальность от болезней сердца в обоих случаях была ниже, чем в США, но среди рыбаков - гораздо ниже, чем среди фермеров. Разумеется, это исследование ни в коей мере нельзя рассматривать как изолированное изучение влияния преимущественно рыбного рациона на понижение риска заболеваний сердца. Например, данные эпидемиологических исследований, проведенных в 70-х гг. среди эскимосов Гренландии, показали, что частота заболеваний сердца у них в 10 раз ниже, чем среди североамериканцев или датчан, где показатели частоты атеросклероза весьма значительны (63). Таким образом, можно заключить, что регулярное питание рыбой оказывает защитный эффект на сердце(64). Это повысило интерес к жирным кислотам Омега III, обнаруживаемых в тех типах рыб, которыми питаются эскимосы. Жирные кислоты Омега III представляют собой длинные цепочки полиненасыщенных кислот, переходящих в пищевую цепочку, когда рыбы, водящиеся в холодных водах, поедают морские водоросли, а эта рыба, в свою очередь, служит пищей тюленям, моржам и китам.

Было обнаружено, что жирные кислоты Омега III блокируют производство тромбосана и увеличивают образование простациклина. Полагают, что жирные кислоты Омега III обладают некоторым защитным эффектом и тормозят атеросклероз путем воздействия на антитромботический механизм. Кроме того, атеросклеротический процесс влияет на рост гладких мышц и бляшек. Гладкие мышцы пролиферируют под влиянием некоторых факторов роста, некоторые из которых выделяются тромбоцитами. В некоторых исследованиях было показано, что рыбий жир может помешать тромбоцитам выделять эти факторы роста, а это

может затормозить развитие атеросклероза. В настоящее время ведутся исследования с использованием рыбьего жира для торможения атеросклероза у больных коронарной болезнью с шунтами из подкожных вен и без них. Данные о частоте рестенозов после ангиопластики при использовании рыбьего жира противоречивы. В двух исследованиях было показано, что рыбий жир может замедлить или затормозить рестеноз, а в других исследованиях это не подтверждается (63). В любом случае, рестеноз после ангиопластики не является типичным атеросклеротическим процессом, который развивается в собственных коронарных артериях больного или в шунтах из подкожной вены на протяжении длительного времени.

В настоящее время больным после АКШ рекомендуется ежедневный прием 325 мг аспирина. Рекомендуется также есть побольше рыбы. Пока еще нельзя дать никаких советов относительно введения в рацион дополнительного количества жирных кислот Омега III.

Нагрузка

В ряде исследований была подтверждена гипотеза о том, что физическая нагрузка предохраняет от развития заболеваний сердца. Существует отрицательная связь между уровнем физической активности и основными факторами риска, такими, как курение, величина кровяного давления и уровень холестерина в сыворотке. В недавней работе Slayytery и Jacobs (65), охватывавшей более 3000 мужчин железнодорожников среднего возраста, у которых расход энергии достаточно велик, отмечался более низкий уровень летальности от коронарной болезни. При сравнении людей, тратящих разное количество энергии, выясняется, что летальность среди тех, кто расходует ее больше, уменьшается на 30%.

В других исследованиях было подтверждено, что физическая нагрузка предохраняет от коронарной болезни. Подобные результаты были получены в таких разных группах, как лондонские водители автобусов, портовые грузчики из Сан Франциско, активные студенты Гарвардского университета и почтальоны (65-

69). Согласно полученным данным, чем выше уровень физической активности, тем ниже уровень летальности, связанной с сердцем.

Было проведено множество исследований, посвященных возможности вторичного предупреждения коронарной болезни с помощью физической нагрузки. В большинстве работ было доказано, что среди людей, тратящих больше энергии, инвалидизация и летальность бывают ниже, однако изучавшиеся группы были невелики, поэтому статистические различия обнаружить трудно (64, 70-75).

Таблица III. Программа ходьбы

Неделя	Активность	Расстояние (мили)	Время (Желаемое) (минуты)	Скорость (миль в час)
1	Ходьба	2,00	60	2,00
2	Ходьба	2,25	60	2,25
3	Ходьба	2,50	60	2,50
4	Ходьба	2,75	60	2,75
5	Ходьба	3,00	60	3,00
6	Ходьба	3,25	60	3,25
7	Ходьба	3,50	60	3,50
8	Быстрая ходьба	3,75	60	3,75
9	Быстрая ходьба	4,00	60	4,00

Мета-аналитические исследования показывают, что при большей физической нагрузке имеется явная тенденция к улучшению прогноза, но к результатам таких исследований следует подходить с осторожностью, поскольку не все больные изученных групп сравнимы между собой. В ряде работ высказывалось предположение, что после АКШ улучшается работоспособность больных, участвовавших в контролируемых программах физической реабилитации (73, 76, 77). Froelicher, Jensen и Sullivan (77) сообщают о результатах рандомизированного контролируемого исследования и доказывают, что функциональные способности больных, участвовавших в контролируемых программах физической реабилитации после операции АКШ, увеличились на 15-20% через 1 год тренировок, по сравнению с контрольными больными. Этот

уровень улучшения аналогичен отмечавшемуся у других больных с коронарной болезнью.

Таблица IV. Программа ходьбы - бега трусцой

Неделя	Активность	Расстояние (мили)	Время (Желаемое) (минуты)	Скорость (миль в час)
1	Ходьба	2,00	45	2,67
2	Ходьба	2,00	40	3,00
3	Ходьба	2,00	35	3,45
4	Ходьба	2,50	42	3,57
5	Быстрая ходьба	3,00	50	3,61
6	Ходьба-бег трусцой	3,00	45	4,00
7	Бег трусцой	2,00	28	4,26
8	Бег трусцой	2,00	26	4,65
9	Бег трусцой	2,00	23	5,26
10	Бег трусцой	"650	27	5,26

Предписание физической нагрузки в целях вторичного предупреждения коронарной болезни, например, после операции АКШ, должно основываться на строго индивидуальном подходе. Мы обычно проводим тестирование с физической нагрузкой через 6-8 недель после операции и доводим скорость сокращения сердца до 70-80% от наивысшей скорости, которую можно безопасно достичь при выполнении физических упражнений. Обычно больные начинают с упражнений для растягивания и разогревания, затем переходят к более интенсивным упражнениям, чтобы достичь заданной скорости сокращений сердца за 30 минут. Это происходит 3 раза в неделю. После упражнений дается время, чтобы прийти в себя. Обычно в большинстве случаев нагрузка увеличивается постепенно и достаточно медленно. Скорость увеличения нагрузки зависит от возраста больных, их уровня подготовки и т.д. Обычно на первом занятии нагрузка достигает 50 ккал, а затем на протяжении нескольких недель или месяцев доводится до 300 ккал за занятие. (У здоровых взрослых людей обычно тренировки начинаются со 150 ккал за занятие за 10 недель уровень доводится до 800 ккал).

В первые 6 недель реабилитационного периода после АКШ нужно соблюдать особую осторожность. В это время рубцовая ткань уже достаточно развита и должно зажить место разреза грудины. В первые 10 недель тренировки увеличение нагрузки достигается главным образом за счет увеличения продолжительности и частоты занятий, а не за счет увеличения интенсивности. Было показано, что развитие сердечных осложнений связано скорее с повышенной интенсивностью тренировок, нежели с их частотой.

После завершения стадии сердечной реабилитации под наблюдением врача больные могут продолжать занятия дома. Больные должны активно разогреваться с помощью несложных гимнастических упражнений. Чтобы избежать мышечных судорог и боли в мышцах необходимо прекращать занятия постепенно. Любая внезапная остановка упражнений может привести к застою крови в нижних конечностях и к внезапному падению кровяного давления. В зависимости от уровня физической подготовки больного, их функциональных способностей, полноты реваскуляризации, состояния левого желудочка и возраста можно подобрать специфическую программу для домашних занятий. К наиболее распространенным относятся бег трусцой, сочетание бега и ходьбы и плавание. В табл. III показана примерная программа для занятий ходьбой, в табл. IV - бегом трусцой и ходьбой, а в табл. V - программа упражнений на велоэргометре, которую мы обычно применяем в клинической практике.

Физические упражнения играют существенную роль в прекращении атеросклероза и предупреждении его развития у больных после шунтирования. Мы полагаем, что можно повлиять на состояние коронарных артерий и шунтов, расходуя по меньшей мере 1500 калорий в неделю на физическую нагрузку. В табл. VI перечислены различные виды деятельности и количество калорий, расходуемых в час при этой деятельности.

Регулярные физические упражнения тормозят развитие атеросклероза, расширяя просвет артерий. Эксперименты с большой физической нагрузкой, проведенные на обезьянах, показали уменьшение утолщения стенок артерий. Накопление коллагена сводится к минимуму. Это улучшение можно наблюдать

даже при незначительном изменении уровня ЛПВП. Физическая нагрузка способствует также снижению свертываемости крови и уменьшает тенденцию к агрегации тромбоцитов. Кроме этого, даже если у больного была предрасположенность к развитию коронарного тромбоза, хроническая физическая нагрузка может стимулировать эндогенную тромболитическую систему организма.

Таблица V. Программа нагрузки: упражнения на велоэргометре

Уровень	Скорость	Желаемое время (мин.)	Скорость пульса после упражнений
1	15	4	заданная скорость
2	15	7	заданная скорость
3	15	10	заданная скорость
4	15	13	заданная скорость
5	17,5/65	16	заданная скорость
6	17,5/65	19	заданная скорость
7	17,5/65	22	заданная скорость
8	20/25	23	заданная скорость
9	20/25	24	заданная скорость
10	25/90	25	заданная скорость

Следует подбирать нагрузку таким образом, чтобы скорость пульса, определяемая на протяжении 15 секунд сразу после завершения упражнения, и умноженная на 4, была в пределах заданной скорости сокращений сердца

Физическая нагрузка благоприятна для:

- (1) Понижения систолического и диастолического кровяного давления. У больных с гипертонией можно ожидать снижения показателей на 10 пунктов
- (2) Повышения уровня ЛПВП. При менее интенсивной тренировке можно ожидать 10%-ного увеличения уровня ЛПВП без потери веса или изменений диеты. При интенсивной нагрузке можно ожидать 50%-ного снижения уровня ЛПВП
- (3) Снижения содержания жиров в теле, что способствует понижению уровня холестерина с ЛПНП и триглицеридов
- (4) Улучшения контроля диабета

(5) Облегчения отказа от курения. Люди, занимающиеся аэробикой или динамическими упражнениями, например, бегом или плаванием, легче бросают курить, чем люди, ведущие сидячий образ жизни.

Таблица VI. Эффективность и риск различных типов физической нагрузки

Тип нагрузки	Затраты килокалорий в час	Аэробный эффект нагрузки	Потенциальный риск
Велосипед (начальный уровень)			
5 миль / час	250	+	падения, аварии
10 миль / час	450	++	
Зарядка	150-600	+++	минимален при адекватном разогревании
Танцы	250-700	+++	минимален
Упражнения со скакалкой	600-900	++++	минимален
Бег/бег трусцой 5 миль / час	500-600	+++	растяжения, уличное движение
Лыжный спорт	400-900	+++	растяжения
Плавание	300-750	++++	гипотермия, риск утонуть
Волейбол	300-500	+++	растяжения, ушибы
Прогулки пешком			
2 мили / час	150	+	минимален
3 мили / час	250	++	минимален
4 мили / час	400-500	+++	минимален

(6) Уменьшения стресса.

(7) Снижения массы тела.

(8) Ускорения метаболических процессов в организме и создания условий для постоянного сжигания калорий на протяжении нескольких часов после прекращения занятий. Особенно это относится к аэробным упражнениям.

Кроме того, отмечается значительный положительный эффект физических упражнений на психологическое состояние больных. Это особенно важно после

операций АКШ. Больные после этой операции часто находятся в подавленном состоянии, а занятия способствуют уменьшению беспокойства и напряжения, что оказывает антидепрессивный эффект.

Фактор курения

В большинстве случаев причиной смерти, связанной с курением, является коронарная болезнь. На деле из более, чем полумиллиона ежегодных смертей от коронарной болезни, в 30-40% случаев можно прямо указать на курение, как на основной фактор риска (78, 79). Курение ускоряет процесс атеросклероза и увеличивает риск внезапной смерти и инфаркта миокарда, способствуя образованию и разрыву бляшек (80). Отказ от курения оказывает благоприятное воздействие. Спустя 3 года после отказа от курения риск заболеваний сердца почти выравнивается с риском, наблюдающимся у некурящих. Вероятность смерти от коронарной болезни у курильщиков в 2 раза выше, чем у некурящих, и риск увеличивается пропорционально росту числа выкуриваемых сигарет. Фильтры не обеспечивают защиты, а количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, имеет большее значение, чем продолжительность курения в годах. Сигареты с низким содержанием никотина не менее опасны.

По данным Исследования Хирургии Коронарных Артерий (Coronary Artery Surgery Survey, CASS), в случае диагностированной коронарной болезни прекращение курения увеличивает вероятность выживания (81), независимо от того, подвергаются больные хирургическому или медикаментозному лечению. Результаты CASS показывают, что больные, которые бросили курить после АКШ, живут дольше. По данным Фрэмлингэмского Исследования, в первый год после отказа от курения риск снижается наполовину.

Неблагоприятное воздействие курения при коронарном атеросклерозе идет по нескольким направлениям. Никотин вызывает выделение катехоламинов, увеличивающих скорость сокращений сердца и повышающих кровяное давление. Монокись углерода замещает кислород в эритроцитах. Курение приводит к росту уровня простациклина и, следовательно, создает предрасположенность к

дальнейшим коронарным спазмам. Стимулируется также гиперагрегация тромбоцитов, что ведет к укорочению жизни. Обнаруживаются высокие концентрации фибриногена. Кроме этого, курение снижает уровень полезного холестерина с ЛПВП. В экспериментах на животных было показано, что курение усиливает фатальные аритмии.

Курильщикам очень трудно отказаться от своих привычек. Важнейшим первым шагом является появление мотивации. Никотин вызывает привыкание в 8 раз сильнее, чем алкоголь. Очень важно твердо наметить дату отказа от курения. Существует несколько хороших программ, которыми могут воспользоваться курильщики, решившие бросить курить.

Важно объяснить больным, как будет протекать период отвыкания. Чем больше зависимость от курения, тем более пристально следует наблюдать за больным. Часто рекомендуется пользоваться никотиновой жевательной резинкой, чтобы подавить симптомы отвыкания. Больных, которые не переносят такую резинку и которые уже не впервые пытаются бросить курить, следует считать кандидатами на лечение клонидином. Важно перетерпеть критические первые 7-10 дней с помощью этих средств. Обычно мы объясняем нашим больным, что симптомы отказа от курения могут проявляться в виде коротких, по несколько минут, приступов, и сила их снижается в течение нескольких дней. Если курильщики верят, что их ощущения находятся в пределах нормы, они не впадут в панику и не потянутся за сигаретой. Примерно у 80% курильщиков наблюдаются такие симптомы, как беспокойство, тревога и раздражительность. Иногда развивается сонливость. В период отвыкания больные постоянно хотят курить. Усиливается аппетит и больные прибавляют в весе. Часто оказывается необходимо установить программу физических упражнений для больных после АКШ, чтобы противодействовать тенденции к прибавке веса.

Мы считаем, что использование групп поддержки и помощи друзей и родственников очень помогает отказаться от курения. Важны также наблюдение и советы врача.

Врач должен знать о возможности использования никотиновой жевательной резинки (Nicorette [Marion Merrell Dow Inc., Kansas City, MO, USA]) (82). До того, как начать пользоваться резинкой, нужно прекратить курение. Сейчас доступны также никотиновые аппликации и аэрозоли (83-85). Больному нужно объяснить, что резинку следует жевать очень медленно, чтобы во рту появилось ощущение легкого покалывания. У некоторых людей может развиться пристрастие к никотиновой резинке. Поэтому мы настоятельно советуем больным отказаться от нее через 4 месяца. После недавних сердечных приступов, при нестабильной стенокардии или тяжелых желудочковых аритмий употребление Nicorette не рекомендуется. В период отвыкания от курения успешно применялся клонидин (86-88). Он также выпускается в виде наклеек на кожу и может помочь снизить тревогу, раздражительность и беспокойство, связанные с отказом от сигарет. Поскольку клонидин понижает кровяное давление, у больных с систолическим давлением ниже 100 мм.рт.ст. его следует применять с осторожностью.

Иногда при отказе от курения можно назначать антидепрессанты. Очень важно, чтобы курильщики, перенесшие АКШ, отказались от своей дурной привычки. Тот же самый атеросклеротический процесс, который может ускориться под влиянием курения в собственных коронарных артериях, может происходить и в шунтах из подкожной вены. Отказ от курения - важная составная часть любой программы борьбы с атеросклерозом.

Фактор стресса

В последнее время появилось множество работ, посвященных изучению роли психологических факторов в развитии коронарной болезни. Считается, что стресс играет важнейшую роль в усилении атеросклероза. Так называемый стресс типа А уже не считается одним из основных факторов риска. Скорее, влияние могут оказывать некоторые компоненты стресса этого типа, например, проявления враждебности и злости (89-94). Трудно дать количественную оценку влияния стресса на сердечно-сосудистую систему. В то время как другие факторы риска можно измерить (например, уровень холестерина или глюкозы, повышение

кровенного давления, число выкуренных сигарет, степень повышения кровяного давления), стресс не поддается количественной оценке.

Существует много причин того, почему стресс может отрицательно влиять на процесс атеросклероза. При стрессе может повышаться уровень холестерина в сыворотке. В ходе одного интересного исследования, в котором пригласили участвовать работников финансовых организаций, было установлено, что в период сбора налогов уровень холестерина у них мог повыситься на 100 мг/дл, даже при неизменном рационе питания. Кроме того, хронический стресс может вызвать повышение уровня катехоламинов (95-103). Такие повышения уровней при коронарной болезни связаны с атеросклерозом. Эмоциональный стресс связан с усиленным развитием тромбозов и более частыми сосудистыми спазмами(104-106).

В ряде исследований было показано, что острый и хронический стресс связаны с усилением коронарной ишемии и атеросклеротического процесса. Сейчас ведутся исследования, целью которых является доказательство благоприятного влияния изменений образа жизни на атеросклеротический процесс, вплоть до его регресса. В исследовании образа жизни, проведенном Dean Ornish (45), было показано, что методики уменьшения стресса, например, медитация, могут благоприятно повлиять на состояние коронарных артерий.

В некоторых работах описывалось увеличение коронарной ишемии во время стресса (107, 108). С помощью неинвазивных методов исследования (эхокардиографии, радионуклидной ангиографии, спектроскопии с таллием и холтеровского мониторинга) было показано, что в стрессовых ситуациях, например, при проведении сложных математических вычислений, развивается скрытая ишемия.

Известно, что одним из наиболее важных факторов, оказывающих отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, является хронический стресс, связанный с работой (109-116). Такой стресс не только способствует развитию сердечных приступов и внезапной смерти, но он связан и с развитием атеросклероза. Люди, которые не следят за своей рабочей обстановкой, могут испытывать значительный психологический стресс без соответствующего расхода

физической энергии. Это может вызвать реакцию по типу "борьба или побег", при которой выделяются катехоламины, и вследствие этого повышается кровяное давление, уровень липидов и фибриногена. Кровь свертывается быстрее.

Так называемая работа с высокими требованиями и с недостаточным контролем связана с увеличением числа атеросклеротических симптомов. Важно распознавать рабочие стрессы, потому что избежав их, можно обеспечить защиту сердца. Когда наши больные после АКШ полностью поправляются и готовы вернуться к нормальной работе, мы стремимся проверить, не связана ли их работа со стрессами, которые могут дать новый толчок к прогрессированию атеросклероза. Мы обычно пользуемся методиками для снижения стресса у больных, подвергающихся шунтированию. Важно обучить этих больных приемам расслабления. Расслабление - это произвольный рефлекс, противодействующий отрицательному воздействию симпатической нервной системы. Существует много методов, которые могут обеспечить такое же физиологическое состояние, что и расслабление. С помощью антистрессовых методик можно добиться снижения кровяного давления, напряжения мышц, повышения активности гамма-волны мозга. Мы пользовались различными методиками, такими, как биологическая обратная связь, медитация, прогрессивное расслабление, групповая терапия и даже массаж. Физические упражнения могут дать отличные результаты. Мы стараемся избегать лечения слабыми транквилизаторами, но в отдельных случаях охотно применяем бета-блокаторы или антидепрессант буспирон (BuSpar [Mead Johnson Pharmaceuticals, Evansville, IN, USA]). В списке литературы к этой главе указаны работы, где описаны самые различные антистрессовые методики (117-128).

Ниже приводится формула для определения степени риска, которой мы пользуемся в нашей клинической практике. Таким образом мы даем больным возможность попытаться снизить степень риска, определив количество "очков" для каждого фактора.

ПРОВЕРЬ СЕБЯ САМ

**ЗАПОЛНИТЕ СЛЕДУЮЩИЕ ГРАФЫ И ОПРЕДЕЛИТЕ СВОИ ОЧКИ ДЛЯ
КАЖДОГО ФАКТОРА**

СТРЕСС _____

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ _____

(СИСТ. АД - 130) : 20 =

ХОЛЕСТЕРОЛ

ЛПНП : 10 = _____

ЛПВП : 5 = _____

КОЛИЧЕСТВО ПАЧЕК СИГАРЕТ, ВЫКУРЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ ДНЯ
_____ x 2 = _____

ФОРМУЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ОЧКОВ РИСКА

(ЛПНП - ЛПВП) + СИГАРЕТЫ + ФИЗ.НАГРУЗКА + СТРЕСС +
ДАВЛЕНИЕ =

Больной должен знать показатели холестерина с ЛПНП и ЛПВП, подсчитать количество выкуренных за день пачек сигарет и величину систолического кровяного давления. Очки для физических упражнений высчитываются в зависимости от количества калорий, затраченных в течение дня. Очки стресса оцениваются на основании ответов на 9 вопросов соответствующей анкеты. Уровень холестерина с ЛПНП делится на 10 и полученное частное вычитают из показателя уровня холестерина с ЛПВП, деленного на 5. К этому числу прибавляют число выкуренных за день пачек сигарет. Очки, полученные за выполнение физических упражнений, можно подсчитать следующим образом:

СКОЛЬКО КАЛОРИЙ ВЫ СЖИГАЕТЕ В ТЕЧЕНИЕ НЕДЕЛИ?

Это можно определить по следующей таблице:

_____ 0 _____ 1500 калорий или больше

_____ 1 _____ 1000 - 1499

_____ 2 _____ 500 - 999

_____ 3 _____ МЕНЕЕ 500 КАЛОРИЙ В НЕДЕЛЮ

ОЧКИ ЗА ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ _____

Например, если вы ходите с умеренной скоростью 2 часа в неделю, вы сжигаете $(250 \times 2) = 500$ калорий. Вас можно отнести к третьей категории.

Очки кровяного давления подсчитываются следующим образом:

ОЧКИ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ

(ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ВРАЧОМ ИЛИ МЕДСЕСТРОЙ)

СИСТОЛИЧЕСКОЕ КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ - 130 =

Если систолическое кровяное давление меньше 130, числитель будет равен 0 и количество очков тоже будет равно 0. Очки стресса вычисляются путем деления общего числа положительных ответов на вопросы анкеты на 3. Очки складываются вместе, чтобы получить числовое значение. Чем ближе оно будет к 0, тем лучше :

ЕСЛИ К ВАМ ЭТО ОТНОСИТСЯ, ПОСТАВЬТЕ X

_____ 1. Серьезные изменения в семье: смерть, болезнь, брак, беременность, развод, сепарация, уход за больным

_____ 2. Потеря работы или изменение положения на работе

_____ 3. Изменения в привычках, относящихся к сну или к еде.

_____ 4. Можно ли назвать вас азартным работником: вы не берете отпуск, не отдыхаете, не имеете никаких увлечений помимо работы

_____ 5. Вас беспокоят финансовые проблемы?

_____ 6. Испытываете ли вы враждебность по отношению к окружающим вас людям дома или на работе?

_____ 7. Были ли в вашей жизни недавно крупные удачи (переезд в новый дом, выигрыш в лотерею, и т.д.)?

_____ 8. Переживали ли вы какой-то инцидент или почти безвыходную ситуацию, которые все еще влияют на вас?

_____ 9. Есть ли у вас хронические проблемы со здоровьем?

_____ ОБЩЕЕ ЧИСЛО/3 = _____ ОЧКОВ СТРЕССА

Возьмем для примера г-на Брауна, мужчину 63 лет, которому недавно было выполнено шунтирование 3 коронарных сосудов. Показатель холестерина с ЛПНП

был у г-на Брауна 130 мг/дл, что примерно на 30 пунктов выше желаемого конечного результата. Показатель холестерина с ЛПВП был 30 мг/дл, т.е. примерно на 20 пунктов ниже желаемого. Разделив 130 на 10, мы получим 13 - это количество очков по холестеролу с ЛПВП. Для холестерина с ЛПНП количество очков будет 6 ($30 : 5$). Отняв очки ЛПВП от очков ЛПНП, получим 7 ($13 - 6$). Г-н Браун выкуривает в день одну пачку сигарет. Поэтому мы добавляем к формуле риска еще одно очко за эту пачку сигарет. По таблице IV можно вычислить количество калорий, расходуемых в течение недели. Г-н Браун гуляет пешком примерно по 5 часов в неделю, со скоростью около 3 миль в час. Следовательно, он тратит приблизительно 1250 калорий в неделю. За физическую нагрузку он получает 1 очко. Отвечая на вопросы анкеты, г-н Браун отметил крупные изменения в себе, изменение сна, беспокойство по поводу финансов. Следовательно, он положительно ответил на вопросы 1, 2 и 5. Это дает ему 3 очка за анкету. Разделив 3 на 3, получим 1 очко стресса, которое также следует прибавить к формуле. Систолическое давление у г-на Брауна - 160 мм рт.ст. Следовательно, количество очков давления будет $160 - 130/20 = 1,5$. Подставив в формулу все полученные цифры, получим общее количество очков по липидам 7, плюс 1 за курение, плюс 1 за физическую нагрузку, плюс 1 за стресс, плюс 1,5 за кровяное давление - итого 11,5. В этом случае целью будет принятие программы для уменьшения каждого фактора риска, чтобы общее количество очков максимально приблизилось к 0.

В недавнем исследовании Tofler (129) было отмечено, что эмоциональное расстройство или физическое недомогание могут ускорять развитие инфаркта миокарда. Поэтому рекомендуется стремиться избегать острых стрессовых ситуаций.

Эмоциональный стресс играет главную роль в развитии коронарной болезни. У больных, перенесших АКШ, с помощью методик снижения стресса можно добиться снижения уровня холестерина, кровяного давления и замедления атеросклеротического процесса. Поскольку мы считаем борьбу со стрессами

важнейшей частью любой программы прекращения атеросклероза, мы включаем ее в разработанные нами программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый больной, перенесший АКШ, должен следовать специально разработанной программе, чтобы снизить вероятность повторной операции по поводу закрытия шунта из подкожной вены, частота которых достигает примерно 50% через 10 лет. Стараясь поддерживать уровень холестерина с ЛПНП ниже 100 мг/дл, повышая уровень холестерина с ЛПВП, тратя не менее 1500 калорий в неделю на физические упражнения, избегая курения, соблюдая правильно подобранную диету, бедную жирами и холестерином, пользуясь методиками для снижения стресса и принимая антитромбоцитарные препараты, можно предупредить развитие атеросклеротического процесса в шунтах из подкожной вены и даже добиться регресса атеросклеротических поражений в собственных сосудах больного.

