

БЕССИМПТОМНАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА: СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ДОКАЗАННЫМ, НЕДОКАЗАННЫМ

Орлов В.А., Урусбиева Д.М.

Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва

Ишемия миокарда - надежный показатель физиологически значимой ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В течение последних двух десятилетий, по данным эпидемиологических исследований и проспективных наблюдений, было установлено, что ишемия миокарда является неблагоприятным прогностическим фактором как у лиц без симптомов ИБС [2, 3], так и у пациентов с доказанной ИБС [4, 5]. Результаты этих работ выявили настолько высокую прогностическую значимость ишемии миокарда у бессимптомных пациентов, что Американская ассоциация сердца (American Heart Association) и Американская коллегия спортивной медицины (American College of Sports Medicine) рекомендовали до начала программ интенсивных физических тренировок у мужчин 45 лет и женщин >55 лет без явных заболеваний сердца и даже без факторов риска их развития проводить максимальный тест с физической нагрузкой на тредмиле [6].

Несмотря на эти рекомендации, вопрос о целесообразности проведения рутинных скрининговых исследований у практически здоровых лиц с целью выявления ишемии миокарда остается дискуссионным. Это связано с тем, что у практически здоровых лиц ишемия миокарда нередко диагностируется во время нагрузочного теста только по изменению сегмента ST, но без сопутствующих болей в грудной клетке. Отсутствие симптоматики явилось основанием для предположения о том, что изменения сегмента ST во время теста с физической нагрузкой, не сопровождающиеся болями в грудной клетке, не всегда отражают ишемические изменения миокарда и могут быть источником ложноположительных данных. Подобные сомнения возникли вследствие неправильного отбора пациентов для стресс-теста, при котором большинство обследованных исходно имели низкую вероятность диагноза ИБС. В то же время, при правильном отборе на исследование (то есть, лиц с высокой вероятностью ИБС) безболевая депрессия сегмента ST при нагрузке позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти [7].

Таким образом, одной из важных проблем является отбор пациентов для дополнительного обследования с целью выявления безболевой ишемии миокарда. Прежде чем перейти к разделу обзора, в котором

будут обсуждаться эти вопросы, остановимся на вопросах диагностики и патогенезе безболевой ишемии миокарда.

Диагностика безболевой ишемии миокарда.

Преходящая ишемия миокарда наиболее часто бывает субэндокардиальной. Эпизоды субэндокардиальной ишемии обычно диагностируются с помощью ЭКГ мониторингирования по горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST >1 мм на расстоянии 0,06-0,08 с от точки J продолжительностью не менее 1 минуты [8].

Преодолев первоначальные технические трудности правильного воспроизведения низкочастотных ЭКГ сигналов, современная технология позволяет достоверно воспроизводить положение ST сегмента с помощью устройств для ЭКГ мониторингирования. Возможность выявления ишемии миокарда с помощью ЭКГ мониторингирования увеличилась за счет использования двухполюсных грудных отведений. При этом одним из отведений обязательно должно быть модифицированное отведение V5 - CM-V5, так как оно обладает наибольшей чувствительностью для выявления депрессии сегмента ST, независимо от локализации ишемии. В настоящее время появились ЭКГ мониторы, позволяющие делать запись от трех и даже двенадцати отведений. Однако вопрос о целесообразности использования более двух отведений для улучшения диагностики субэндокардиальной ишемии пока не решен. Так, Lanza G.A. et al. [9] показали, что добавление третьего отведения увеличивает чувствительность ЭКГ мониторингирования для выявления субэндокардиальной ишемии с 94% до 96%, то есть, только на 2%.

Причины отсутствия болевого синдрома при ишемии миокарда.

Отсутствие стенокардии во время ишемии миокарда в некоторых случаях, по-видимому, можно объяснить небольшой продолжительностью и/или небольшой выраженностью ишемии [10]. Когда же ишемия имеет значительную выраженность и продолжительность, несколько механизмов могут обуславливать отсутствие болевого синдрома. Вероятно, причины отсутствия стенокардии различны (1) у больных с сочетанием болевых и безболевых приступов, (2) у больных с преимущественно безболевыми приступами и (3) у больных сахарным диабетом [11].

Причины отсутствия стенокардии у пациентов с сочетанием болевых и безболевых приступов ишемии миокарда

У большинства пациентов со стенокардией эпизоды болевой ишемии миокарда могут чередоваться с безболевыми эпизодами. Импульсы, проводимые по кардиальным афферентным нервным волокнам, модулируются в ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки (афферентные волокна сердца, проходящие в симпатических нервах) или в ядрах tractus solitarius (афферентные волокна сердца, проходящие в парасимпатических нервах). Затем модуляция импульсов осуществляется в сером веществе головного мозга, расположенном около сильвиева водопровода, в гипоталамуме и таламусе. После этого импульсы билатерально подходят к различным участкам коры головного мозга. Только после достижения этих участков коры головного мозга импульсы, генерируемые за счет ишемии миокарда, могут трансформироваться в болевые ощущения [11].

Реакция внутренних ганглиев сердца изменяется в возбуждающих и тормозящих синапсах. Местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны таких веществ, как субстанция Р, брадикинин, окситоцин, ацетилхолин, никотин, аденозин и АТФ приводит к изменению активности внутренних нейронов сердца [12]. Воздействие субстанции Р и аденозина на эпикардальную область сердца изменяет активность нейронов. Было установлено, что аппликация субстанции Р, брадикинина, аденозина и АТФ на эпикардальную поверхность сердца изменяет активность нейронов узловых ганглиев в течение 45 минут после воздействия. Инфузия очень низких доз аденозина может уменьшить выраженность стенокардии, вызванной физической нагрузкой [13]. Обобщая эти данные, можно сделать вывод о том, что восприятие ишемических болей в грудной клетке зависит не только от выработки сигналов, инициируемых ишемией миокарда, но и от модуляции их во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки.

Дальнейшее изменение импульсов, вызванных ишемией и идущих по афферентным нервным волокнам сердца, может происходить в ЦНС на спинальном или супраспинальном уровне. Однако после достижения ЦНС афферентные импульсы, вызванные ишемией миокарда, проводятся в спиноталамическом тракте совместно с другими висцеральными и соматическими афферентными нервными импульсами. Следовательно, маловероятно, что на этом уровне возможно избирательное подавление ишемических болей в грудной клетке, имеющих одинаковую продолжительность и выраженность [11]. Таким образом, точный механизм отсутствия болевого синдрома у пациентов с сочетанием болевых и безболевых приступов ишемии остается неизвестным.

Причина отсутствия стенокардии у пациентов с преобладанием безболевой ишемии миокарда

У больных, которые никогда не испытывают ангинозных болей даже при развитии выраженной, продолжительной ишемии или у которых возникают преимущественно безболевые приступы, отсутствие болей может быть обусловлено психологическими факторами, которые стойко подавляют восприятие боли. Это предположение подтверждается генерализованным нарушением восприятия боли у этих пациентов. Действительно, у больных, у которых все или большинство эпизодов ишемии миокарда безболевые, имеют достоверно более высокий порог и толерантность к болевым стимулам по сравнению с пациентами, у которых большая часть эпизодов ишемии болевые. Эти данные подтверждаются при использовании следующих типов стимуляции: ишемия предплечья, холодовая вазопрессорная стимуляция, электрическая стимуляция кожи, внутривенное введение аденозина и стимуляция зубной пульпы. Кроме того, изучение личностных особенностей у пациентов с бессимптомной ишемией выявляет достоверно более низкие показатели "нервности" и "возбудимости", а также более высокие показатели "мужественности" и меньшую предрасположенность к жалобам [14].

Существует предположение о роли эндогенных опиоидов в патогенезе безболевой ишемии миокарда. Существует три группы эндогенных опиоидов, происходящих от трех разных молекул-предшественников: (1) эндорфины, которые секретируются, в основном, гипофизом; (2) энкефалины, которые секретируются, в основном, надпочечниками; (3) динарфины, источник которых пока неизвестен. Эндогенные опиоиды действуют центрально, вызывая селективное подавление ноцицептивных нейронов [15].

На возможную роль опиоидов в патогенезе бессимптомной ишемии указывает исследование Van Rijn J. и Rabkin S.W. [16], в котором было установлено, что налоксон (мощный антагонист эндорфинергических рецепторов) приводит к появлению раннего болевого синдрома в грудной клетке при ишемии миокарда, вызванной ТТФН на тредмиле у пациентов со стабильной стенокардией. В то же время, ряд других исследований не подтвердил влияния налоксона на возможность провокации стенокардии у пациентов с бессимптомной ишемией миокарда [17; 18]. Противоречивы также данные исследований, в которых сравнивали уровни эндорфинов у пациентов с преобладанием болевых или безболевых приступов ишемии миокарда [19].

Общий механизм, который обуславливает преобладание безболевых эпизодов ишемии миокарда, может состоять в избирательном нарушении передачи в кору головного мозга нервных импульсов, ге-

нерируемых вследствие ишемии миокарда. Исследование с использованием позитронной эмиссионной томографии показало значительно меньшую активацию коры головного мозга во время ишемии миокарда у пациентов с бессимптомной ишемией миокарда, по сравнению с пациентами со стенокардией [20].

Клиническая и прогностическая значимость безболе- вой ишемии миокарда при стабильном течении коронар- ной болезни сердца

Оценка суточного ритма эпизодов ишемии миокарда при стабильном течении ИБС выявляет пик их возникновения в утренние часы, особенно в течение первых часов после пробуждения и начала трудовой активности, то есть в период, которому соответствует максимальная симпатическая активация с соответствующим повышением потребности миокарда в кислороде и тонуса коронарных артерий.

У пациентов со стабильным течением ИБС наличие бессимптомных эпизодов ишемии миокарда, по данным амбулаторного ЭКГ мониторингирования (АЭКГМ) в течение обычной повседневной активности, может указывать на неблагоприятный прогноз. Так, в исследовании Tzivoni D. et al. [21] при исследовании 224 больных со стабильным течением ИБС после инфаркта миокарда у 33% выявлялись эпизоды безболевой ишемии миокарда при 24 ч. ЭКГ мониторингировании. В течение 28 мес. наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (кардиальная смерть, повторный инфаркт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, выполнение баллонной ангиопластики или АКШ) составила 51% среди больных с эпизодами ишемии по данным 24 ч. ЭКГ мониторингирования, по сравнению с 12% среди пациентов без подобных изменений ($p < 0,0001$). Ишемия миокарда, по данным суточного ЭКГ мониторингирования, оказалась достоверно более высоким неблагоприятным прогностическим фактором, по сравнению с ишемией, выявляемой при тесте с физической нагрузкой ($p < 0,001$) [21].

Данные о более высокой прогностической значимости выявления ишемии миокарда при АЭКГМ, по сравнению с тестом толерантности к физической нагрузке (ТТФН), были подтверждены в исследовании Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study [22].

Были установлены достоверные прямые корреляции между индексами ишемии по данным ТТФН (число отведений ЭКГ с депрессией сегмента ST, время нагрузки до развития депрессии сегмента ST, сохранение депрессии сегмента ST в восстановительном периоде, максимальная глубина депрессии сегмента ST) и наличием и частотой бессимптомной ишемии по данным АЭКГМ. Несмотря на наличие корреляций между ТТФН и АЭКГМ в установлении факта ишемии, корреляции между индексами выраженнос-

ти ишемии во время ТТФН и АЭКГМ оказались низкими [22].

В исследовании Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS) [23] не было получено достоверных корреляций между числом эпизодов ишемии миокарда при АЭКГМ и продолжительностью нагрузки до появления депрессии сегмента ST. Таким образом, хотя ТТФН оказался полезен для выявления больных с высокой вероятностью ишемии миокарда при АЭКГМ, частота ишемических эпизодов, выявляемых при АЭКГМ, не отражала выраженность ишемии по данным ТТФН. Поскольку прогноз больных со стабильной стенокардией может определяться не только тяжестью ишемии миокарда при ТТФН, но наличием и частотой бессимптомных эпизодов ишемии при АЭКГМ, мониторингирование представляет дополнительную и независимую прогностическую информацию [22].

Амбулаторное ЭКГ мониторингирование оказывает существенную диагностическую помощь в оценке больных с так называемым "кардиологическим" синдромом X (ангинозные боли, положительный ТТФН, нормальные коронарные артерии при коронароангиографии), который считают проявлением микрососудистой коронарной болезни. Анализ эпизодов депрессии сегмента ST у этих пациентов выявил их сходство с таковыми у больных со стабильным течением ИБС [24]. Было также показано, что АЭКГМ выявляет эпизоды депрессии сегмента ST у части больных (до 50%) со стенокардией и нормальными коронарными артериями, но отрицательным ТТФН, что может указывать на преимущественно вазомоторные микроциркуляторные нарушения в генезе болевого синдрома и у этой категории больных, так же, как при классическом синдроме X [25].

У больных ИБС, которым проводится оперативное лечение (не кардиохирургическое), наличие эпизодов ишемии миокарда в послеоперационном периоде (97% из них — безболевые) высоко коррелирует с неблагоприятным исходом вследствие кардиальных осложнений [26].

Клиническая и прогностическая значимость безболе- вой ишемии миокарда при острых коронарных синдро- мах

Острый коронарный синдром, включающий нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без зубца Q, характеризуется очень высоким риском развития инфаркта миокарда с зубцом Q или смерти. Важным прогностическим признаком при острых коронарных синдромах считается преходящая ишемия миокарда, определяемая по изменению сегмента ST при длительном мониторингировании ЭКГ [27].

Еще в 1986 г. Gottlieb S.O. et al. [28] на основании анализа 24 ч. ЭКГ мониторингирования у больных, госпитализированных по поводу нестабильной стено-

кардии, установили, что инфаркт миокарда развивается у 16% пациентов с эпизодами преходящей ишемии, но только у 3% — без них ($p=0,005$). В этом же исследовании было установлено, что увеличение общего времени ишемии >60 минут за 24 ч. повышало предсказательную ценность в отношении коронарных событий, включая процедуры реваскуляризации [28].

В более позднем исследовании Rebuzzi A. et al. [29] при обследовании 102 больных с нестабильной стенокардией выявили еще более высокую прогностическую значимость эпизодов депрессии сегмента ST при 24 ч. ЭКГ мониторинговании. Острый инфаркт миокарда развился у 36% больных с депрессиями сегмента ST при суточном мониторинговании и только у 4% пациентов — без депрессий ($p<0,001$). При мультивариационном анализе преходящая ишемия миокарда по данным 24 ч. ЭКГ мониторингования оказалась наиболее сильным предиктором неблагоприятных кардиальных событий.

Прогностическая ценность выявляемой при суточном мониторинговании ЭКГ депрессии сегмента ST у больных с нестабильной стенокардией увеличивается при одновременном изучении частотных показателей вариабельности ритма сердца. Так, при сочетании ишемических депрессий сегмента ST во время 24 ч. ЭКГ мониторингования с соотношением низкочастотных и высокочастотных составляющих спектра (low frequency to high frequency (LF/HF) ratio) $>1,3$ риск осложнений возрастал в 4 раза по сравнению с пациентами, у которых выявляли депрессии сегмента ST, но при соотношении LF/HF $<1,3$ [24].

Подробный анализ особенностей ишемии миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом был проведен в исследовании Patel D.J. et al. [30] у 256 больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q проводилось 48 ч. ЭКГ мониторингование на фоне максимальной медикаментозной терапии. В течение 10 629 часов мониторингования у 44 пациентов (17,2%) развилось 176 эпизодов преходящей ишемии. Средняя ЧСС в момент развития ишемии составляла 68 12,8 ударов в минуту, причем ЧСС во время бессимптомной ишемии миокарда достоверно не отличалась от ЧСС во время болевой ишемии. Более половины эпизодов ишемии миокарда развивались без предшествующего повышения ЧСС. Большая часть эпизодов ишемии (64%) развивалась в период с 22 ч. до 8 ч. Время возникновения и характер эпизодов ишемии не различались у больных с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, но при инфаркте миокарда эпизоды ишемии возникали чаще по сравнению с нестабильной стенокардией (27,3% и 15,1%, соответственно) и были более длительными (в среднем, 20,0 и 13,5 минут, соответственно, $p<0,01$).

Таким образом, при острых коронарных синдромах имеется низкий порог возникновения преходящей ишемии, которая возникает без повышения потребности миокарда в кислороде, чаще — в ночной период, а не в утренние часы. Это отличает ишемию миокарда при острых коронарных синдромах от ишемии, возникающей при стабильном течении ИБС [30].

Прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда при остром инфаркте миокарда и в различные сроки после него

В нескольких исследованиях было показано прогностическое значение безболевой ишемии миокарда во время ЭКГ мониторингования перед выпиской из стационара больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Так, Gill J.B. et al. [31] на основании исследования 406 пациентов установили, что 1-годичная летальность составляет 11,6% среди пациентов с признаками преходящей ишемии при 48 ч. ЭКГ мониторинговании и только 3,9% среди пациентов без ишемических эпизодов ($p=0,009$). Такая же тенденция отмечена и в отношении комбинированной конечной точки смерти или повторного инфаркта: 23,2% и 9,6%, соответственно, в группе больных с эпизодами ишемии и без них ($p=0,001$).

При длительном наблюдении в течение 28 мес. за 239 пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, было установлено, что среди больных, имевших признаки безболевой ишемии миокарда при ЭКГ мониторинговании перед выпиской, у 29% отмечалась смерть или повторный инфаркт, в то время как среди больных без ишемии за тот же период лишь у 8% произошли эти события ($p<0,01$). Причем, при мультивариационном анализе безболевая ишемия оказалась единственным независимым предиктором повторного инфаркта (отношение шансов — 8,7; $p=0,006$).

Считается, что безболевая ишемия миокарда как прогностический фактор приобретает дополнительную ценность в подгруппе пациентов высокого риска, включая тех, у кого проведение ТТФН противопоказано и у больных с низкой ФИ ЛЖ.

По-видимому, прогностическое значение бессимптомной ишемии миокарда снижается, по мере увеличения срока после перенесенного инфаркта. Moss A.J. et al. [32] изучали роль ТТФН, стресс-теста с оценкой перфузии миокарда с помощью ^{201}Tl и АЭКГМ у 966 больных через 1-6 мес. после острого инфаркта миокарда и не выявили прогностического значения бессимптомной ишемии миокарда по данным АЭКГМ в отношении повторных ишемических событий. Положительный стресс-тест с ^{201}Tl имел только пограничную статистическую значимость в отношении прогноза этих событий.

В исследовании Casella G. et al. [33], включавшем 766 больных пациентов со стабильным течением ИБС после инфаркта миокарда (средний срок после

инфаркта составлял $2,8 \pm 0,75$ лет), было установлено, что безболевого ишемия во время ТТФН указывала на менее выраженную ишемию миокарда. Так, у пациентов с безболевого ишемией была выше продолжительность выполнения нагрузки, выше ишемический порог и короче период до нормализации сегмента ST, по сравнению с пациентами, имеющими болевую ишемию миокарда ($p < 0,001$ для всех показателей). На основании полученных данных, авторы делают заключение о том, что пациенты со стабильным течением ИБС после перенесенного инфаркта миокарда представляют собой категорию низкого риска, а бессимптомный характер ишемии миокарда у этих больных не является неблагоприятным прогностическим фактором.

Клиническая значимость выявления безболевого ишемии миокарда у больных сахарным диабетом

Больные сахарным диабетом имеют достоверно повышенный риск развития коронарного атеросклероза и могут переносить "бессимптомный" инфаркт миокарда, не сопровождающийся болями в грудной клетке. Исходя из этих предпосылок, можно было бы ожидать более высокую частоту выявления бессимптомной ишемии миокарда у пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета, по сравнению с больными ИБС без диабета.

Бессимптомное течение ИБС у больных сахарным диабетом некоторые авторы объясняют наличием автономной нейропатии с вовлечением афферентных нервов сердца. Нейропатия может быть подтверждена с помощью гистологических и физиологических методов исследования. Fearman I. et al. [34] при исследовании сердца 5 больных с сахарным диабетом, умерших от безболевого инфаркта миокарда, установили, что симпатические и парасимпатические интрамиокардиальные нервы имеют морфологические изменения, характерные для диабетической нейропатии (четкообразное утолщение нервных волокон, их веретенообразное изменение, фрагментация волокон, снижение количества нейронов).

В исследовании Niakan E. et al. [35] у 73 пациентов изучали зависимость между наличием периферической нейропатии и частотой развития безболевого инфаркта миокарда. Установили, что у больных с признаками нейропатии безболевого инфаркт миокарда развился в 20% случаев, в то время как у больных без признаков автономной дисфункции — только в 4% случаев.

Однако данные о распространенности безболевого ишемии миокарда (по данным ТТФН и АЭКГМ) среди больных с сахарным диабетом и ИБС, по сравнению с больными ИБС, но без диабета, неоднозначны. Одни авторы указывают на большую частоту бессимптомной ишемии миокарда у больных сахарным диабетом по данным ТТФН и АЭКГМ, другие не отме-

чают достоверных различий в распространенности бессимптомной ишемии миокарда во время ТТФН, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Попытки ответить на вопрос о распространенности безболевого ишемии миокарда были предприняты с помощью анализа данных уже упоминавшегося выше исследования Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Сравнивали частоту возникновения и характеристики ишемии миокарда во время ТТФН и 48 ч. ЭКГ мониторингирования у 77 пациентов с ИБС и сахарным диабетом, контролируемым гипогликемическими препаратами или инсулином, и у 481 пациента с ИБС, но без диабета. Многососудистое поражение коронарных артерий чаще встречалось у больных с сахарным диабетом, по сравнению с пациентами без диабета (87% и 74% соответственно, $p = 0,01$). Процент больных без стенокардии во время ТТФН был почти одинаков в группе пациентов с диабетом и без диабета (36% и 39%, соответственно). Время до появления депрессии сегмента ST 1 мм и время до развития приступа стенокардии достоверно не различалось между группами. Доля пациентов, которые имели только бессимптомные депрессии сегмента ST при 48 ч. АЭКГМ также была почти одинакова в группе пациентов с диабетом и без диабета (94% и 88%, соответственно). В то же время, в группе больных с диабетом, по сравнению с пациентами без диабета, отмечена меньшая общая продолжительность ишемии за 24 ч. ($15,0 \pm 21,4$ и $23,6 \pm 31,1$ минуты, соответственно, $p = 0,02$), меньшая средняя продолжительность одного эпизода ишемии ($6,3 \pm 4,6$ и $9,0 \pm 8,7$ минут, соответственно, $p < 0,01$), а также меньшая глубина депрессии сегмента ST. Таким образом, исследование ACIP установило одинаковую частоту возникновения бессимптомной ишемии миокарда по данным ТТФН и 48 ч. АЭКГМ у больных с ИБС на фоне сахарного диабета и пациентов с ИБС, но без диабета, несмотря на более выраженное и диффузное поражение коронарных артерий у больных с диабетом. Некоторые авторы оспаривают правомочность выводов исследования ACIP об отсутствии достоверных различий в распространенности безболевого ишемии миокарда у больных ИБС на фоне сахарного диабета и больных ИБС без диабета, подчеркивая отсутствие данных о частоте автономной дисфункции среди обследованных пациентов с сахарным диабетом.

Таким образом, несмотря на теоретические предпосылки, данные о том, что диабетическая автономная нейропатия является основной причиной бессимптомного течения ИБС у многих пациентов с сахарным диабетом, пока не нашли строгих доказательств в клинических или эпидемиологических исследованиях. Большую частоту бессимптомного течения ИБС у пациентов с сахарным диабетом в настоящее

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования бессимптомной ишемии миокарда

Название исследования	Автор и год публикации	Изучаемые препараты	Количество больных	Результат
Atenolol Silent Ischemia Study Trial (ASIST)	Pepine C.J., 1994	Атенолол vs Плацебо	306	Преимущество атенолола по сравнению с плацебо: уменьшение ишемии и улучшение выживаемости без кардиальных событий
Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE) trial	Deanfield J.E., 1994	Амлодипин vs Плацебо	315	Преимущество амлодипина по сравнению с плацебо: уменьшение ишемии
Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS)	Davies R.F., 1995	Амлодипин, Атенолол или их комбинация	100	Оба препарата лучше, чем плацебо; комбинация лучше, чем монотерапия
Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS)	von Arnim T., 1995	Бисопролол vs Нифедипин	330	Оба препарата эффективны для уменьшения ишемии, но бисопролол лучше, чем нифедипин
Total Ischemic Burden European Trial (TIBET)	Dargie H.J., 1996	Атенолол, Нифедипин или их комбинация	682	Оба препарата эффективны для уменьшения ишемии, но комбинация лучше, чем монотерапия

время чаще всего объясняют более высокой распространенностью ИБС среди этих больных и более выраженным у них коронарным атеросклерозом, при котором возрастает частота выявления ишемии миокарда, включая и бессимптомную, по сравнению с лицами без диабета.

Подходы к лечению безболевого ишемии миокарда

Общей терапевтической стратегией у пациентов с установленным диагнозом ИБС является модификация факторов риска и использование дезагрегантов. Этот подход рекомендуется применять у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия бессимптомной ишемии.

Получены данные о том, что снижение уровня холестерина плазмы может уменьшить выраженность безболевого ишемии миокарда у больных с доказанной ИБС. Так, в небольшом рандомизированном исследовании [36], включавшем 40 пациентов с доказанной ИБС и эпизодами депрессии сегмента ST при АЭКГМ, на фоне диеты и терапии ловастатином через 4-6 мес. терапии отмечено полное исчезновение эпизодов ишемии миокарда у 65% больных, в то время как в контрольной группе — только у 10%. Снижение выраженности ишемии в группе лечения, по сравнению с контрольной, оказалось статистически достоверным ($p < 0,001$). Уменьшение выраженности безболевого ишемии миокарда на фоне терапии статинами связывают с улучшением функции эндотелия.

Методы лечения, непосредственно направленные на уменьшение ишемии миокарда, включают фармакологические (терапия бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами) и инвазивные (ангиопластика коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование).

В табл. 1 суммированы данные рандомизирован-

ных исследований эффективности медикаментозной терапии при бессимптомной ишемии миокарда.

Исследование Atenolol Silent Ischemia Study Trial (ASIST) было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором была доказана способность бета-адреноблокаторов уменьшать частоту возникновения эпизодов бессимптомной ишемии миокарда и улучшать клинические исходы пациентов. В этом исследовании 306 больных с доказанной ИБС и признаками ишемии миокарда при АЭКГМ рандомизировались в группу лечения атенололом в дозе 100 мг/сут или плацебо. После 4-х недель терапии атенололом уменьшилось количество эпизодов ишемии (в среднем, с $3,6 \pm 4,4$ до $1,7 \pm 4,6$; $p < 0,001$) и их продолжительность (с $30 \pm 3,3$ до $16,4 \pm 6,7$ минут) по данным 48 ч. ЭКГ мониторинга. Выживаемость без кардиальных событий в группе атенолола оказалась выше по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0066$). Наиболее сильным предиктором выживаемости без кардиальных событий оказалось отсутствие ишемии при АЭКГМ через 4 недели от начала лечения.

В исследовании Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE) 315 больных со стабильным течением ИБС и наличием более 4-х эпизодов ишемии миокарда при 48 ч. ЭКГ мониторинга рандомизировали в группы приема амлодипина или плацебо. Две трети больных в каждой группе получали бета-адреноблокаторы. По сравнению с плацебо, амлодипин достоверно снижал частоту возникновения и продолжительность эпизодов ишемии ($p = 0,025$).

В исследовании Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) у 100 пациентов со стабильным течением ИБС и ишемией миокарда при ТТФН на тредмиле и АЭКГМ сравнивали терапию амлодипином с плацебо, терапию атенололом с пла-

Таблица 2

Частота достижения конечных точек в Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study

Событие	Группа стенокардии	Группа лечения стенокардии и ишемии	Группа реваскуляризации
Смерть	4,4%	1,6%	0*
Смерть или инфаркт миокарда	8,8%	6,0%	2,6%†
Комбинированная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация или госпитализация)	32,0%	31,0%	18,0%**††

* $p=0,003$, группа лечения стенокардии по сравнению с группой реваскуляризации† $p=0,01$, группа лечения стенокардии по сравнению с группой реваскуляризации** $p=0,002$, группа лечения стенокардии по сравнению с группой реваскуляризации†† $p=0,004$, группа лечения стенокардии и ишемии по сравнению с группой реваскуляризации

цебо, а также оценивали комбинированную терапию атиенололом и амлодипином. Амлодипин был более эффективен для уменьшения ишемии, вызванной физической нагрузкой, в то время как атиенолол оказался эффективнее для предупреждения ишемии, выявляемой при АЭКГМ. Комбинированная терапия амлодипином и атиенололом оказывала более выраженное антиишемическое действие по сравнению с монотерапией каждым из препаратов.

Исследование Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) включало 330 больных со стабильной стенокардией, положительным ТТФН и при наличии более 2-х эпизодов ишемии миокарда при суточном ЭКГ мониторинговании. В группу лечения бисопрололом был включен 161 пациент, в группу лечения длительно действующей формой нифедипина - 169 больных. Бисопролол и нифедипин достоверно уменьшали среднее количество эпизодов ишемии. Однако бисопролол оказался эффективнее нифедипина в отношении уменьшения частоты и продолжительности ишемии.

В исследовании Total Ischemic Burden European Trial (TIBET) 682 больных со стабильной стенокардией рандомизировались в группы лечения атиенололом, нифедипином или их комбинацией. До рандомизации и на фоне лечения больным проводили ТТФН и АЭКГМ. Уменьшение ишемии было отмечено во всех трех группах. В группе комбинированной терапии степень уменьшения ишемии была выражена больше, чем в каждой из групп монотерапии. Ежегодная частота возникновения первичной конечной точки (смерти или нефатального сердечно-сосудистого события) не различалась между двумя группами.

Одним из наиболее значимых исследований бессимптомной ишемии миокарда является Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. Это пока единственное исследование, в котором сравнивали различные стратегии лечения больных с ИБС и бессимптомной ишемией миокарда. В ACIP study было включено 558 больных с ангиографически доказанной ИБС и коронарной анатомией, допускающей

реваскуляризацию. Рандомизация осуществлялась в одну из трех групп: (1) лечение стенокардии с титрованием доз антиангинальных препаратов до исчезновения стенокардии ($n=183$), (2) лечение стенокардии и ишемии под контролем АЭКГМ ($n=183$), (3) реваскуляризация с помощью ангиопластики или аортокоронарного шунтирования ($n=192$; из них 49% проведена ангиопластика, 41% — аортокоронарное шунтирование и 10% не проводилось вмешательство). Медикаментозная терапия в двух группах медикаментозной терапии проводилась атиенололом или комбинацией атиенолола с нифедипином, или дилтиаземом, или комбинацией дилтиазема с изосорбидом динитратом. Ишемия миокарда при АЭКГМ через 12 недель от начала лечения не регистрировалась у 39% группы лечения стенокардии, у 41% больных группы лечения стенокардии и ишемии и у 55% группы реваскуляризации. Все три стратегии лечения приводили к уменьшению среднего количества эпизодов ишемии и общей продолжительности периодов депрессии сегмента ST при АЭКГМ. Однако самым важным результатом исследования ACIP считают более благоприятный показатель выживаемости без кардиальных событий в группе реваскуляризации, по сравнению с группами медикаментозной терапии через 1 год наблюдения (табл.2). При этом 65% больных в группе реваскуляризации не нуждались в медикаментозной терапии. Сравнение медикаментозной терапии выявило более эффективное подавление ишемии миокарда в подгруппе лечения атиенололом и/или нифедипином по сравнению с подгруппой лечения дилтиаземом и/или изосорбидом динитратом.

Нитраты в виде пероральных или чрескожных форм часто применяются для лечения больных со стабильным течением ИБС. Быстрое развитие толерантности ограничивает эффективность применения длительно действующих нитратов. Для уменьшения толерантности рекомендуется делать 8-12 часовые перерывы в приеме нитратов, но в течение этого периода пациенты остаются без медикаментозной защиты.

Freeman S.B. et al. [37] в рандомизированном пла-

цебо — контролируемом перекрестном исследовании у 52 больных со стабильной стенокардией сравнивали эффективность бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и пластырей с нитроглицерином. Для оценки ишемии миокарда использовали АЭКГМ. В течение 1 недели пластыри с нитроглицерином или плацебо накладывали в 8 ч. и снимали в 22 ч., так что период, свободный от нитратов, составлял 10 ч. в сутки. В течение последних 48 ч. каждого периода проводили ЭКГ мониторинг для оценки ишемии. Средняя продолжительность ишемии в течение 48 ч. оказалась одинаковой на фоне активного лечения и плацебо. Большая часть (88%) ишемических эпизодов были бессимптомными. В период, свободный от применения пластыря с нитроглицерином, происходило увеличение продолжительности периодов ишемии, по сравнению с периодом, свободным от применения пластыря без активного препарата (46,9 17,9 мин за 24 ч., на фоне и 22,5 9,2 мин за 24 ч., соответственно). Обратная закономерность была выявлена в период, соответствующий воздействию пластыря с нитроглицерином или плацебо (продолжительность эпизодов ишемии на фоне действия нитроглицерина или плацебо составила 27,5 14,0 мин за 24 ч. и 34,5 11,0 мин. за 24 ч., соответственно). Хотя различия в продолжительности ишемии на фоне отмены нитроглицерина или плацебо не достигали статистической значимости, выявленные тенденции могут указывать на развитие синдрома отмены в виде увеличения периодов ишемии при интермиттирующей терапии трансдермальными формами нитроглицерина.

Данные об увеличении эпизодов ишемии, по данным АЭКГМ, в период отмены пластырей с нитроглицерином, по сравнению с отменой плацебо-пластырей, были подтверждены в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании Second Transdermal Intermittent Dosing Evaluation Study (TIDES-II), включавшем 72 пациента со стабильной стенокардией. Исследование проводилось на фоне терапии бета-блокаторами, антагонистами кальция или комбинацией бета-блокаторов и антагонистов кальция. Частота возникновения эпизодов ишемии была ниже в период после отмены плацебо-пластырей, по сравнению с периодом после отмены пластырей с нитроглицерином ($0,05 \pm 0,09$ и $0,08 \pm 0,20$ эпизодов в час, соответственно, $p=0,08$), в то время как в период аппликации пластырей частота ишемии была ниже в группе нитроглицерина, по сравнению с плацебо ($0,07 \pm 0,15$ и $0,12 \pm 0,19$ эпизодов в час, соответственно, $p=0,11$). Таким образом, действительно, синдром отмены ограничивает эффективность использования длительно-действующих нитратов для лечения пациентов с бессимптомной ишемией миокарда.

Несмотря на популярность метаболического цитопротективного препарата триметазидина и официальную регистрацию препарата для лечения ИБС, до настоящего времени не получены доказательства его эффективности при лечении бессимптомной ишемии миокарда. В частности, Ulgen M.S. et al. [38], оценивавшие эффективность триметазидина у 64 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не выявили достоверного влияния триметазидина на бессимптомную ишемию миокарда по данным ЭКГ мониторинга.

Таким образом, несмотря на результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, указывающих на важность лечения бессимптомной ишемии миокарда, ограничения этих исследований затрудняют выработку единой стратегии лечения. Опубликованные данные основаны на исследованиях с участием относительно небольшого числа больных. Исследования включали только пациентов с доказанной ИБС. Следовательно, результаты этих исследований не могут быть применены у пациентов без четких доказательств поражения коронарных артерий. Лишь небольшую часть пациентов, включенных в исследования, составляли женщины (например, в исследовании ACIP женщины составляли всего 15%). Ограничены также данные для пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета. Отсутствуют данные о "пороговом" уменьшении бессимптомной ишемии миокарда, при котором возможно улучшение прогноза. Так, в исследовании ACIP даже на фоне реваскуляризации удавалось полностью подавить ишемию только у 55% больных, но прогноз после реваскуляризации через 12 мес. оказался существенно лучше по сравнению с медикаментозной терапией (см. табл. 2).

К сожалению, в работах, посвященных оценке лечения пациентов с бессимптомной ишемией миокарда, отсутствуют данные об экономической эффективности вмешательств. Хотя общепризнанной считается целесообразность ЭКГ мониторинга для выявления бессимптомной ишемии у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, вопрос о роли скринингового ЭКГ мониторинга у больных со стабильным течением ИБС или после процедур реваскуляризации пока не решен.

Появились сообщения о том, что скрининговое исследование с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии (ЭЛКТ) среди лиц без клинических проявлений ИБС позволяет выявлять пациентов с высоким риском бессимптомной ишемии миокарда. Преимуществом ЭЛКТ является высокая чувствительность, достигаемая за счет выявления коронарного атеросклероза на ранних стадиях путем оценки наличия и выраженности кальциноза коронарных артерий. Данные ЭЛКТ коррелируют с результатами коронароангиографии.

Так, в исследовании Zuo-Xiang He et al. [39] в течение 2,5 лет проспективно обследовали 3895 лиц, не имеющих клинических проявлений ИБС. У всех лиц, включенных в исследование, проводили ЭЛКТ, а у 411 лиц выполнялся стресс-тест с перфузионной томографией миокарда (stress myocardial perfusion tomography) и тредмил стресс-тест. Данные перфузионной томографии и тредмил стресс-теста совпадали с данными шкалы кальциноза коронарных артерий, основанной на данных ЭЛКТ. Бессимптомная ишемия миокарда выявлялась у 22% лиц с признаками патологии коронарных артерий по данным ЭЛКТ. Среди лиц со значением шкалы кальциноза коронарных артерий <10 ишемия миокарда не выявлялась, среди лиц со значением шкалы от 11 до 100 она выявлялась в 2,6% случаев, от 101 до 399 - в 11,3%, и при значении шкалы 400 ишемия миокарда регистрировалась в 46% случаев ($p < 0,0001$). Показатели шкалы

кальциноза коронарных артерий предсказывали риск выявления бессимптомной ишемии миокарда, независимо от возраста и пола пациентов. Считается, что скрининговое исследование с помощью ЭЛКТ среди бессимптомных лиц с высоким риском ИБС является экономически эффективным [40].

Заключение

Бессимптомная ишемия миокарда - достаточно распространенный феномен, причины которого пока изучены недостаточно. Установлено высокое прогностическое значение бессимптомной ишемии миокарда у больных с острыми коронарными синдромами и острым крупноочаговым инфарктом миокарда. Во всех других клинических ситуациях данные о роли безболевого ишемии миокарда в стратификации риска пациентов с ИБС противоречивы и, по-видимому, нуждаются в уточнении.

Литература

1. Wilson R.F., Marcus M.L., Christensen B.V. et al. Accuracy of exercise electrocardiography in detecting physiologically significant coronary arterial lesions// *Circulation* 1991;83:412-421
2. Ellestad M.H., Wan MCK. Predictive implications of stress testing: follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing// *Circulation* 1975;51:363-368
3. Bruce R.A., DeRouen T.A., Hossack K.F. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men: five years' experience of the Seattle Heart Watch Study // *Am. J. Cardiol.* 1980; 46:371-378
4. Erikssen J., Thaulow E., Cohn P.F. Long-term prognosis of fifty totally asymptomatic middle-aged men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease//*Circulation* 1987;76: (Suppl 4) 77
5. Miranda C.P., Lehmann K.G., Lachterman B. et al. Comparison of silent and symptomatic ischemia during exercise testing in men// *Ann. Intern. Med.* 1991;114:649-656
6. Balady G.J., Chaitman B., Driscoll D. et al. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities// *Circulation* 1998;97:2283-2293
7. Deedwania PC. Silent ischemia predicts poor outcome in high risk healthy men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38(1):80-83
8. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia// *Ann. Intern. Med.* 1988; 109(4): 312-317
9. Lanza G.A., Mascellanti M., Placentino M. et al. Usefulness of a third Holter lead in the detection of myocardial ischemia// *Am. J. Cardiol.* 1994;74:1216-1219
10. Chierchia S., Lazzari M., Freedman B. et al. Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983;1:924-930
11. Crea F., Gaspardone A. New Look to an Old Symptom: Angina Pectoris// *Circulation* 1997;96:3766-3773
12. Armour J.A., Hopkins D.A. Activity of in vivo canine ventricular neurons// *Am. J. Physiol.* 1990;258:H326-H336
13. Sylven C., Eriksson B., Jenson J. et al. Analgesic effects of adenosine during exercise-provoked myocardial ischemia//*Neuroreport.* 1996;7:1-5
14. Droste C., Roskamm H. Experimental pain measurements in patients with asymptomatic myocardial ischemia// *J. Am. Coll. Cardiol* 1983;1:940-945
15. Basbaum A., Fields H. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry// *Annu. Rev. Neurosci.* 1984;7:309-338
16. Van Rijn J., Rabkin S.W. Effect of naloxone on exercise-induced angina pectoris: a randomized double blind crossover trial//*Life Sci.* 1981;38:609-615
17. Ellestad M.H., Kuan P. Naloxone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing// *Am. J. Cardiol.* 1984;54:982-984
18. Droste C., Meyer-Blankenburg H., Greenlee M.W. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia// *Eur. Heart. J.* 1988;9(suppl N):25-33
19. Falcone C., Specchia G., Rondanelli R., Guasti L. et al. Correlation between beta-endorphin plasma levels and anginal symptoms in patients with coronary artery disease// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988;11:719-723
20. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia// *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 939-949
21. Tzivoni D., Gavish A., Zin D. et al. Prognostic significance of ischemia episodes in patients with previous myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.* 1988;62:661-664
22. Stone P.H., Chaitman B.R., McMahon R.P. et al. for the ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Relationship Between Exercise-Induced and Ambulatory Ischemia in Patients With Stable Coronary Disease// *Circulation* 1996;94:1537-1544
23. Borzak S., Fenton T., Glasser S.P. et al. for the Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). Discordance between effects of anti-ischemic therapy on ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms in patients with stable angina pectoris// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;21:1605-1611
24. Lanza G.A., Manzoli A., Pasceri V. et al. Ischemic-like ST-segment changes during Holter monitoring in patients with angina pectoris and normal coronary arteries but negative exercise testing//*Am. J. Cardiol.* 1997;79:1-6
25. Mulcahy D., Keegan J., Sparrow J., et al. Ischemia in the ambulatory setting. The total ischemic burden: relation to exercise testing and investigative and therapeutic implications// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;14:1166-1172
26. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., et al: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery// *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:1781-1788
27. Langer A.L., Freeman M.R., Armstrong P.W. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;13:1495-1502
28. Gottlieb S.O., Weisfeldt M.L., Ouyang P. et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina// *N. Engl. J. Med.* 1986;314:1214-1219

29. Rebuzzi A., Quaranta G., Lanza G.A. et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris// Am. J. Cardiol. 1998; 82:715-719
30. Patel D.J., Knight C.J., Holdright D.R., et al. Pathophysiology of Transient Myocardial Ischemia in Acute Coronary Syndromes// Circulation 1997;95:1185-1192
31. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction// N. Engl. J. Med. 1996;334:65-70
32. Moss A.J., Goldstein R.E., Hall J., et al. for the Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event// JAMA. 1993;269:2379-2385
33. Casella G., Pavesi P.C., Medda M. et al. Long-Term Prognosis of Painless Exercise-Induced Ischemia in Stable Patients With Previous Myocardial Infarction// Am. Heart J. 1998;136(5):894-904
34. Fearman I., Faccio E., Melei J. et al. Rappaport M. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationships//Diabetes. 1977;26:1147-1158
35. Niakan E., Harati Y., Rolak L., et al. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy// Arch. Intern. Med. 1986;146:2222-2230
36. Andrews T.C., Raby K., Barry J. et al.. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease// Circulation 1997;95(2):324-328
37. Freedman SB, Daxini BV, Noyce D, Kelly DT. Intermittent transdermal nitrates do not improve ischemia in patients taking beta-blockers or calcium antagonists: potential role of rebound ischemia during the nitrate free period// J. Am. Coll. Cardiol. 1995;25(2):349-355
38. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction// Intern. J. Cardiol. 2001;77(2-3):255-262
39. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia// Circulation 2000;101(3):244-251
40. Rumberger JA. Cost effectiveness of coronary calcification scanning using electron beam tomography in intermediate and high risk asymptomatic individuals //J. Cardiovasc. Risk. 2000;7(2):113-119

Поступила 22/11-2001