

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Сырцова М.В., Фомина И.Г.

Кафедра внутренних болезней № 3 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

Заболевания сердечно-сосудистой системы, включая ИБС, являются самой частой причиной смерти не только в индустриально развитых странах, но и в мире в целом [79] и составляют около 30% от общей смертности (по данным Американской ассоциации Сердца эта цифра достигает в США 50%). При этом отсутствует явная тенденция к снижению этих показателей. Более того, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 1999) к 2020 году в структуре общей смертности на долю сердечно-сосудистых заболеваний будет приходиться до 40%.

В США каждый год регистрируется около 5,4 млн вновь заболевших ИБС, причем приблизительно в 50% случаев первым клиническим проявлением заболевания является инфаркт миокарда или внезапная смерть [72]. Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что у большинства больных ИБС, вне зависимости от клинической формы, выявляются эпизоды безболевой ишемии миокарда (БИМ). Кроме того, установлено, что существует корреляция между наличием безболевой ишемии миокарда и безболевым инфарктом миокарда (ИМ), составляющим 50% от недиагностируемых инфарктов миокарда, на которые, в свою очередь, приходится 30-60% от общего числа ИМ [109, 99, 100]. Таким образом, БИМ, по всей видимости, имеет прямое отношение к уровню смертности от ИБС, что и определяет актуальность данной проблемы и повышенный интерес к ней кардиологов.

Предпосылкой к введению понятия «безболевая ишемия» стало заключение, сделанное в 1938 году S. Martin и L. Garham о том, что окклюзия коронарной артерии может не сопровождаться типичным болевым приступом. В 1950 Р. Wood обнаружил во время теста с физической нагрузкой на велоэргометре безболевое ишемическое снижение сегмента ST. В 1968 Kemp GL и Ellestad MN впервые применили термин «безболевая ишемия», а в 1974 году S. Stern впервые выявил безболевые эпизоды снижения сегмента ST при 24-часовом мониторингировании ЭКГ. На основании этих и других исследований в первой половине 80-х годов был сделан вывод о том, что безболевое снижение сегмента ST действительно является признаком ишемии миокарда.

Безболевая ишемия миокарда, согласно определению Р. Cohn (1988), - это преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функциональной или электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии или его эквивалентом.

Несмотря на относительно длительное существование проблемы, многие вопросы остаются неизученными. До сих пор неизвестна истинная распространенность БИМ, так как установить ее можно лишь с помощью «идеального», но неосуществимого исследования, в котором у всей репрезентативной неорганизованной попу-

ляции были бы выполнены повторные суточные мониторингирования ЭКГ и коронарография.

Распространенность

Распространенность БИМ среди практически здоровых мужчин среднего возраста, по данным холтеровского мониторингирования и нагрузочных функциональных проб составляет 0,5–1,9%, соответственно, и достигает при массовых обследованиях населения 2,5–10% [20], что, возможно, обусловлено скрыто протекающей ИБС. Среди «здоровых» лиц, у которых вероятность ИБС низка, безболевые эпизоды снижения сегмента ST отмечаются в 2,5–30% случаев [42]. У больных ишемической болезнью сердца и стенокардией БИМ выявляется у 40–100% [85]. При этом доля эпизодов БИМ доходит до 75–89% от общего числа случаев ишемии миокарда у этих больных [102]. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом эпизоды БИМ регистрируются, примерно, в 25–30% случаев [1], а у больных с острым коронарным синдромом наблюдаются почти в 50% [87].

Частота обнаружения эпизодов БИМ у больных с артериальной гипертензией колеблется от 23–27 до 68–75% [98, 24]. При этом, по данным Коняевой Е.Б. и соавторов [11], приблизительно у 39% больных ГБ регистрируются только безболевые эпизоды ишемии.

У больных сахарным диабетом БИМ встречается в 17–30% случаев [68, 81], причем чаще наблюдается у больных с инсулинзависимым диабетом и диабетической ретинопатией, а у больных с инсулиннезависимым диабетом частота обнаружения БИМ возрастает при наличии микроальбуминурии [95]. Однако некоторые авторы полагают, что, несмотря на повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом, распространенность и прогностическая значимость БИМ не отличаются от таковых у больных, не страдающих сахарным диабетом [34, 77].

Согласно проведенным исследованиям, большая часть БИМ возникает рано утром между 6–9 часами (Epstein и соавт., 1988) и около 10% - в ночное время (между 22–6 часами), что согласуется с суточными колебаниями артериального давления, ЧСС, изменениями гемодинамики и коронарного кровотока. При тяжелом течении заболевания количество и продолжительность ночных эпизодов БИМ возрастают. По данным, полученным Cesar L.A.M. и соавт. (2000), при нестабильной стенокардии пик БИМ приходится на период от 11 до 15 часов [36].

Факторы риска

БИМ может провоцироваться в течение дня такими факторами, как физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение (ежедневный стресс и негативные эмоции) и ку-

рение [51], холод и др; отмечается возрастание частоты БИМ при повышении функционального класса стенокардии.

Среди здоровых лиц к факторам риска возникновения БИМ были отнесены возраст (пожилой), пол (мужской), гиперлипидемия [63, 104].

Группы риска

В популяции существуют следующие группы риска по возникновению БИМ:

- ✓ пациенты, перенесшие инфаркт миокарда [69];
- ✓ лица с несколькими факторами риска возникновения ИБС, при этом суммарное время эпизодов БИМ у лиц со значительной гиперхолестеринемией в 2 раза больше, чем у лиц с нормальным его содержанием. При наличии 1-го фактора риска БИМ регистрировалась в 17,7%, при наличии 2х факторов - в 71% [17];
- ✓ больные с ИБС и гипертонической болезнью [7];
- ✓ больные сахарным диабетом, у которых эпизоды БИМ регистрируются чаще и имеют большую продолжительность, чаще возникает безболевой инфаркт миокарда [61];
- ✓ профессиональные группы высокого риска - это водители автобусов, пилоты, хирурги, анестезиологи, кардиологи и т.д.

Клиническая классификация

В 1981 г. Р.Cohn предложил клиническую классификацию больных с эпизодами БИМ, выделив среди них 3 группы. К 1 группе отнесены пациенты с БИМ и гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, не имевшие приступов стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушений сердечного ритма или застойной сердечной недостаточности. В рамках 2 группы рассматривались больные с БИМ и инфарктом миокарда в анамнезе, не имевшие приступов стенокардии. В свою очередь, в этой группе были больные в раннем и позднем постинфарктном периоде. К 3 группе отнесены пациенты с типичными признаками стенокардии или их эквивалентами и БИМ.

Прогностическая значимость

В настоящее время продолжаются исследования значения БИМ в оценке тяжести состояния и определении прогноза ИБС. Внимания заслуживает мнение некоторых авторов о протективной роли кратковременных эпизодов ишемии, индуцирующих развитие коллатералей в зоне ишемии [65]. Однако уже сейчас результаты большинства работ свидетельствуют о том, что больные с эпизодами ишемии миокарда (в том числе, безболевыми) представляют собой группу повышенного риска в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [39] по сравнению с больными, у которых эпизоды ишемии отсутствуют. Мартынов А.И. и соавт. отмечают, что риск внезапной смерти у больных, имеющих БИМ, повышается в 5-6 раз, аритмий - в 2 раза, развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности - в 1,5 раза [1].

С другой стороны, существуют различные мнения по поводу равноценности прогностической значимости болевой и безболевой ишемии. Одни авторы считают, что прогноз у больных обеих групп одинаков [106, 101, 33], а

другие исследователи сообщают о том, что БИМ имеет меньшую значимость [64]. Противоречивость суждений может быть объяснена, в том числе, и различиями в дизайне протоколов [49].

Следует помнить, что у пациентов с наличием безболевых эпизодов ишемии миокарда и, следовательно, отсутствием сигнала о возникшей ишемии, позволяющем адекватно регулировать уровень своей повседневной физической активности в соответствии с возможностями коронарного кровообращения, повышается вероятность того, что первым проявлением БИМ у больных 1 групп (по Р.Cohn) будет инфаркт миокарда или внезапная коронарная смерть.

Пшеничниковым И. и соавт. [19] эпизоды БИМ были выявлены у 90,6% больных с высоким клинико-коронарографическим риском, а по результатам исследования, проведенного Вгве и соавт. [31], в котором участвовало 10 тыс мужчин в возрасте 35-55 лет, смертность за период наблюдения в течение 5 лет составила 0,72% среди лиц с БИМ и гемодинамически значимыми стенозами коронарных сосудов, которая была в 12 раз выше, по сравнению с 0,06% в контрольной группе с исходно отрицательной нагрузочной пробой и гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий.

Лихачевой С.Б. и соавт. [14] была отмечена интересная связь между возникновением аритмии и ишемии миокарда: чем чаще регистрируется болевая депрессия сегмента ST, тем больше желудочковых нарушений ритма, особенно на высоте проявления ишемии; тогда как перед бессимптомными эпизодами ишемии в 37% случаев возникали преимущественно суправентрикулярные экстрасистолы, короткие пробежки предсердной тахикардии, синоаурикулярная блокада II степени.

В качестве примера бессимптомного течения БИМ, осложненной эпизодом желудочковой тахикардии, хотим привести наблюдение больного К., 42 лет, который в течение 20 лет занимается теннисом. При суточном мониторинге ЭКГ, проведенном в период диспансеризации, впервые были зарегистрированы БИМ, желудочковые экстрасистолы III-IV функционального класса по Lown и эпизод желудочковой тахикардии в 7ч 30 мин утра, который совпал с выполнением утренней зарядки (см. рис. 1). В связи с этим, больной был направлен на электронно-лучевую сонографию коронарных артерий и консультацию кардиохирурга. Это наблюдение показывает, как программа диспансерного обследования больных старше 35-40 лет должна предполагать по возможности проведение суточного мониторинга ЭКГ с целью выявления БИМ и бессимптомно протекающих опасных для жизни аритмий.

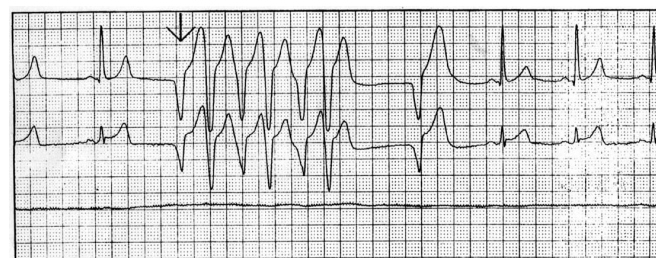


Рис. 1 ЭКГ больного К., 42 лет. ЧСС 186 в минуту

Роль БИМ в прогнозе больных со стабильной стенокардией была изучена в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) у 520 пациентов. При этом частота кардиальных осложнений - внезапная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия за 1-годовой период наблюдения составила 4,7% у пациентов с эпизодами БИМ и 12,1% у пациентов без эпизодов БИМ [22]. Такие же результаты были получены Deedwania P.C. и соавт. [13]. С другой стороны, по данным Casella и соавт., больные со стабильной стенокардией имеют лучший прогноз при наличии БИМ по сравнению с пациентами, у которых эпизоды ишемии носят болевой характер [35].

Имеются сообщения о том, что наличие депрессии сегмента ST, выявленной при госпитализации по поводу ухудшения состояния больных нестабильной стенокардией или по поводу не Q-инфаркта миокарда является прогностическим показателем неблагоприятного внутригоспитального клинического исхода [86] с развитием инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией [91], возникновением необходимости в проведении реваскуляризации или рецидивирующего инфаркта миокарда [32].

По результатам исследования, проведенного Gill и соавторами, в котором участвовало 406 пациентов после ОИМ, по истечении года смертность составила 11,6% среди больных с БИМ и 3,9% среди больных, у которых при 48-часовом ЭКГ-мониторировании эпизоды БИМ отсутствовали ($p < 0,009$); а частота реинфарктов - 23,2% и 9,6%, соответственно ($p < 0,001$) [53].

Прогностическая значимость БИМ при АГ была изучена при обследовании 407 больных в возрасте 40-96 лет. У больных с повышенным артериальным давлением и «нормальной» ЭКГ покоя, не предъявлявших жалоб и имевших положительные результаты нагрузочных проб на тредмиле и скинтиграфии, предсказательная ценность БИМ в развитии инфаркта миокарда или внезапной смерти достигала 67% [50].

В последние годы принято характеризовать БИМ, отмечая ее длительность и величину изменений сегмента ST по данным суточного мониторирования. В настоящее время считается, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют больные, у которых суммарная продолжительность эпизодов ишемии превышает 60 мин в течение суток, а максимальное смещение сегмента составляет более 3 мм при частоте сердечных сокращений в начале эпизодов ишемии менее 100 в минуту. По данным Gottlieb и соавт. у таких больных внутригоспитальные осложнения возникают в 48% случаев, а при суммарной продолжительности ишемии менее 60 мин - только в 20% [54]. В работе Pozzati A и соавторов было показано, что у данных больных риск развития коронарных осложнений может достигать 70% и показатели выживаемости значительно хуже [90]. Такие же результаты были получены другими исследователями [93, 21], поэтому при уточнении характера течения ИБС, по нашему мнению, следует указывать не только вид стенокардии и функциональные классы, но и характеристики БИМ.

Механизмы формирования БИМ

На сегодняшний день существует несколько теорий, объясняющих патогенез БИМ. Большинство авторов счита-

ют, что патогенетические механизмы болевой и безболевой ишемии миокарда едины, и единственным их различием является наличие/отсутствие болевых ощущений, а возникновение преходящей ишемии миокарда обусловлено относительным или абсолютным динамическим стенозом коронарной артерии, который, в свою очередь, может быть вызван:

1. Повышением потребности миокарда в кислороде при наличии коронаросклероза (аналогично стабильной стенокардии);
2. Вазоспазмом (аналогично вариантной стенокардии);
3. Тромбозом обычно в сочетании с физиологическим изменением ЧСС или спазмом, или и тем, и другим, как при нестабильной стенокардии.

Таким образом, условная классификация БИМ с учетом ее патогенетических механизмов и клинических аспектов может быть представлена в следующем виде: см. рис. 2.

Описанные патогенетические механизмы, однако, не дают ответа на принципиальный вопрос - почему в одних случаях ишемия миокарда воспринимается больными как ангинозный приступ, а в других - субъективно не ощущается. Были предложены следующие возможные причины отсутствия болевого синдрома при БИМ, формирование которой может происходить на субсегментарном, сегментарном и супрасегментарном уровнях.

1. На субсегментарном уровне возникновение БИМ объясняется, исходя из следующих гипотез:
 - ✓ «механической», согласно которой при ишемии миокарда болевой или безболевой характер эпизода определяется степенью растяжения миокарда желудочков [41].
 - ✓ «химической», объясняющей БИМ наличием в миокарде аллогенных субстратов, которыми могут быть специфические вещества (аденозин), локально высвобождающиеся при его ишемии [103]. При этом болевой или бессимптомный характер ишемического эпизода может определяться количеством и/или чувствительностью аденозиновых рецепторов миокарда [40].
 - ✓ у больных с полностью безболевым течением ИБС чаще

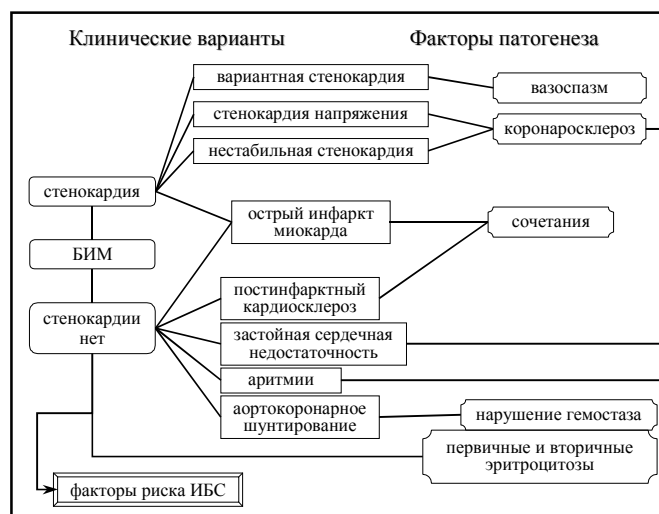


Рис. 2 Классификация безболевой ишемии миокарда (Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С., Мартынов А.И. и соавт., 1995)

встречается поражение правой коронарной артерии [76] и транзиторные нарушения кровообращения нижней локализации. Так как большая часть восходящих вагусных волокон находится в задней стенке левого желудочка [83], то возбуждение вагусных афферентных волокон может опосредованно влиять на ноцицепцию:

- ✓ вовлечение в патологический процесс меньшей массы кардиомиоцитов, чем при болевой ишемии [52].
- ✓ повреждение внутримиекардиальных афферентных нервных волокон вследствие перенесенного инфаркта миокарда или диабетической нейропатии [67, 84].
- 2. На сегментарном – нарушение формирования ноцицептивного потока импульсов от ишемизированного миокарда.
- 3. На супrasegmentарном уровне важную роль играют:
 - ✓ модулирующая способность эндогенных опиатов, среди которых особое значение придается изменению уровня β -эндорфина [48, 59], биогенных аминов (серотонина, гистамина, катехоламинов) и ГАМК [108];
 - ✓ социальный и культурный уровень пациента, его психологические особенности (феномен отрицания, когнитивные изменения, стиль восприятия и др.) [73, 9, 80, 47].

По данным позитронно-эмиссионной томографии у больных с БИМ наблюдается значительно меньшая активация коры головного мозга в ответ на ишемию миокарда, вызванную введением добутамина, чем у больных со стенокардией, на основании чего было сделано предположение о возможности «блокады» болевых сигналов на таламическом уровне [94], что, в свою очередь, может быть связано с высвобождением и воздействием β -эндорфинов.

Рядом исследователей установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием гидроперекисей липидов в крови и количеством эпизодов ишемии в сутки, величиной депрессии сегмента ST и обратная корреляционная связь между средней продолжительностью эпизода ишемии миокарда и содержанием в плазме ретинола и токоферола [2].

D. Lee и соавт. определена связь безболевых эпизодов ишемии миокарда у больных ГБ с повышенным уровнем в плазме крови норадреналина [71], что подтверждается работами других авторов [38].

По данным Mazzone и соавт. было обнаружено повышение экспрессии периферических бензодиазепиновых рецепторов у лиц с БИМ, что может определять безболевой характер ишемии за счет связывания диазепам-связывающего ингибитора, усиливающего продукцию ИЛ-1 и ФНО, которые, в свою очередь, повышают экспрессию селектинов, играющих важную роль в формировании воспалительной боли [78].

Отмечено значительное увеличение числа эпизодов БИМ у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе (особенно во время последнего часа его проведения) [82].

Противоречивые данные были получены при исследовании выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ и эпизодами БИМ: с одной стороны, в ряде работ отмечена корреляция между наличием эпизодов БИМ и степенью выраженности ГЛЖ [11, 89], с другой стороны – достоверной разницы в выраженности ГЛЖ между группа-

ми больных АГ с БИМ и без нее не найдено [96]. Так, по данным Пшеницина А.И. и соавт., среди обследованных 54 больных ГБ II без клинических проявлений ИБС такая зависимость прослеживалась только при значительном увеличении индекса массы миокарда ($> 100 \text{ г/м}^2$), и в этом случае эпизоды БИМ выявлялись у всех пациентов [18].

Методические подходы к диагностике БИМ

Прямых клинических проявлений БИМ не обнаружено, поэтому для диагностики БИМ требуется применение разнообразных инструментальных методов исследования.

По классификации, предложенной Berman (1987), методы диагностики БИМ делятся на 4 вида:

- ✦ электрокардиографические исследования;
- ✦ исследования коронарной перфузии;
- ✦ исследования сократимости миокарда;
- ✦ исследования метаболических изменений миокарда.

В настоящее время предложено выделять основные и дополнительные методы выявления БИМ.

К основным методам относятся:

- ✓ суточное холтеровское мониторирование ЭКГ;
- ✓ нагрузочные пробы, в том числе парные;
- ✓ электросенситометрия кожи.

К дополнительным:

- ✓ ангиография;
- ✓ эхокардиография, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография;
- ✓ сканирование миокарда с ^{201}Tl ;
- ✓ позитронная эмиссионная томография с ^{82}Rb ;
- ✓ непрерывная регистрация насыщения кислородом крови коронарного синуса.

В ряде случаев Сыркин А.Л., Дроздов Д.В. рекомендуют также проводить определение центральной гемодинамики в покое или при нагрузке [20].

ЭКГ-исследования были первыми методами выявления БИМ и в современной клинической практике они остаются основными.

Наиболее специфичным маркером ишемии миокарда у больных ИБС является горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0.08 с от точки j и длящееся более 1 минуты. При этом в случае отсутствия другой симптоматики некоторые исследователи предлагают использовать более жесткие критерии – отклонение ST на 2 мм продолжительностью не менее 1 минуты и расстоянием между эпизодами не менее 1 минуты [15]. Следует помнить, что при полной окклюзии коронарной артерии может наблюдаться безболевая элевация сегмента ST, являющаяся эквивалентом субэпикардальной ишемии; тогда как безболевые депрессии сегмента ST сопровождают только динамическое сужение коронарной артерии и являются отражением субэндокардиальной ишемии (Previtali, 1990).

В настоящее время наиболее доступным и распространенным методом диагностики БИМ, несомненно, является суточное (холтеровское) мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), которое позволяет не только обнаружить эпизоды БИМ, но и оценить эффективность проводимой терапии и широко используется как в клинике, так и при прове-

дении различных исследований. Данный метод дает информацию о времени начала эпизодов БИМ, их продолжительности и величине смещения сегмента ST; о характере сердечного ритма; позволяет выявлять эпизоды БИМ в условиях, которые трудно смоделировать в клинике.

С другой стороны, у больных с БИМ, индуцируемой возрастанием физической нагрузки, диагностическая ценность холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ достаточно низка. Так, при сравнении частоты выявления депрессии сегмента ST с помощью ХМ и функциональных нагрузочных проб (ФНП) были получены следующие результаты, где «+» выявлена, а «-» не выявлена:

ФНП/ХМ	ФНП/ХМ	ФНП/ХМ
++/+	++/-	- /++
60%	31%	3%

При этом следует учитывать, что ХМ может быть использовано в качестве метода диагностики БИМ у больных, которым нагрузочные пробы противопоказаны.

Кроме того, ЭКГ-диагностика затруднена в случае изменения конечной части желудочкового комплекса за счет гипертрофии миокарда или постинфарктного кардиосклероза. Все ЭКГ-методы выявления БИМ малоинформативны при нарушениях внутрижелудочковой проводимости. Нельзя исключить и возможность ложноположительного результата ЭКГ: так, по данным некоторых авторов, около 70% случаев бессимптомных изменений ЭКГ по типу «возможной» ИБС, регистрируемых при массовых обследованиях населения, связано с наличием различных органических поражений сердечных структур, которые выявляются при ЭхоКг [13].

В последние годы в качестве альтернативы холтеровскому мониторированию была предложена динамическая векторкардиография [44,60]. Однако, по мнению Lanza G.A. и соавт., вследствие отсутствия точных данных о чувствительности и специфичности этого метода, а также определенных ограничений, его преимущества по сравнению с ХМ недостаточно ясны [70].

Дополнительными критериями ишемии миокарда могут служить переходящая диссимметрия миокарда и снижение фракции выброса (ФВ) более чем на 6% в течение не менее 1 минуты. Однако следует помнить, что снижение ФВ не является абсолютным показателем, так как при длительной ишемии зависимость между степенью перфузии и сократительной функцией миокарда утрачивается и при возобновлении кровотока сократительная функция продолжает снижаться. Кроме того, при острой эмболизации сосудов коронарной микроциркуляции сократительная функция миокарда резко снижается на фоне неизмененного регионального кровотока, т.е. наблюдается так называемая перфузионно-сократительная диссинергия [58].

Представляют интерес данные о возможности применения электронно-лучевой компьютерной томографии в качестве скринингового метода для выявления лиц с высоким риском коронарных событий [56], поскольку этот метод позволяет оценить степень кальцификации коронар-

ных артерий, выявить атеросклеротические участки поражения и определить выраженность обструкции просвета сосуда [105].

Однако, наиболее точным методом диагностики переходящих нарушений кровоснабжения миокарда в настоящее время считается сцинтиграфия с хлоридом ^{201}Tl (см. табл. 1).

Вследствие того, что лица с преимущественно безболевым течением ИБС (1 группа по P.Cohn) неспособны адекватно оценивать свое состояние, а, следовательно, представляют группу высокого риска в отношении развития тяжелых, в том числе фатальных осложнений, первоочередное значение приобретает разработка способов их выявления. Бочкарева Е.В. и соавт. предложили использовать в качестве показателя характера безболевого и болевого течения ИБС соотношение времени появления приступа стенокардии и депрессии сегмента ST $\geq 1\text{ мм}$ [3]. Если стенокардия напряжения возникает после депрессии сегмента ST с запаздыванием на 60 сек и более, то велика вероятность преимущественно безболевого течения заболевания, что обуславливает необходимость углубленного обследования и динамического наблюдения.

В случае противопоказаний к проведению тестов с физической нагрузкой альтернативой им является метод электросенсометрии кожи, так как было установлено, что у лиц с высокими значениями тактильного и болевого порогов чувствительности безболевые эпизоды ишемии миокарда встречаются значительно чаще [4].

Sasaki A и соавт. был предложен метод SVECG (Spatial Velocity Electrocardiogram) с определением индекса симметричной/асимметричной волны Т, значение которого в этой группе значительно ниже по сравнению с контрольной, то есть в контрольной группе Т-зубец на ЭКГ был асимметричным, а в группе больных БИМ – симметричным [97].

Для выявления лиц с повышенным риском к стресс-индуцированной безболевого ишемии Gulette и соавт. рекомендуют комбинировать проведение суточного мониторинга ЭКГ и заполнение поведенческих опросников, основываясь на данных проведенного ими исследования, согласно которому у ряда больных наличие ежедневных стрессовых ситуаций и таких эмоций, как гнев, грусть, обида, склонность к депрессии увеличивали риск возникновения эпизодов БИМ в течение следующего часа более, чем в 2 раза, вне зависимости от физической нагрузки [55].

Имеются данные об использовании метода трансторакальной стресс-эхокардиографии с трансэзофагальной сти-

Таблица 1

Сравнение чувствительности и специфичности различных методов диагностики[1]

Методы	Чувствительность	Специфичность
ЭКГ	65%	80%
Эхокардиография	70%	80%
Сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl	80-90%	до 100%

муляцией предсердий для оценки степени индуцированной ишемии миокарда у больных с новым приступом болей в груди или с нестабильной стенокардией, находящихся на постельном режиме. В исследовании, проведенном Atar S и соавт. было показано, что этот метод достаточно легко осуществим, безопасен, а его результаты в высокой степени коррелируют с результатами стресс-сцинтиграфии [25].

Современные возможности лечения БИМ

При выявлении БИМ тактика лечения будет определяться суммарной продолжительностью эпизодов ишемии, толерантностью к физической нагрузке, степенью дефекта перфузии миокарда, для оценки которой предполагается проведение сцинтиграфии. В случае относительно хорошей переносимости физической нагрузки и незначительного количества эпизодов БИМ проводится консервативное лечение, при этом существенных отличий в терапии болевой и безболевой ишемии в настоящее время нет.

Однако при мониторингировании ЭКГ было установлено, что в ряде случаев антиангинальный и антиишемический эффекты некоторых, широко используемых, препаратов не совпадают: у отдельных больных на фоне регулярного приема производных нитроглицерина [6] и дигидропиридина [6, 46] одновременно с урежением приступов стенокардии было отмечено появление и/или увеличение числа, глубины и продолжительности эпизодов БИМ, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Бочкарева Е.В. и соавт. в своей работе показали, что некоторые кардиальные препараты являются потенциально опасными для больных со стенокардией, так как при их применении увеличивается риск развития БИМ. Так, нифедипин, значительно повышающий порог болевой и температурной чувствительности, при регулярном применении увеличивал число безболевых эпизодов ишемии [5]. По всей видимости, бета-адреноблокаторы не обладают такой способностью [107].

В ходе многочисленных исследований были получены данные, позволяющие объяснить механизмы противоболевого действия антиангинальных препаратов.

Так, было установлено, что комплекс NO-цГМФ оказывает прямое периферическое антиноцицептивное действие [45]. По всей видимости, нитроглицерин также обладает центральным противоболевым действием, увеличивая синтез и высвобождение норадреналина в тканях головного мозга [74], который стимулирует α_2 -адренорецепторы ЦНС и, таким образом, угнетает ноцицептивные ответы конвергентных нейронов заднего рога спинного мозга [75].

Отмена даже кратковременного лечения изосорбидом динитратом способна вызвать учащение эпизодов ишемии миокарда, в основном - за счет бессимптомных.

Антагонисты кальция, вероятно, оказывают собственное противоболевое действие (в экспериментах на животных введение кальция в желудочки мозга вызывает гипералгезию и ослабляет анальгетический эффект морфина, эндорфинов, а его внеклеточное связывание оказывает антиноцицептивное действие, ингибируемое введением кальциевых ионов). Кроме того, антагонисты кальция усиливают выраженность опиатной анальгезии и снижают так-

тельную чувствительность [28]. В исследовании, проведенном Vech и соавт., при использовании амлодипина число эпизодов БИМ, индуцированных физической нагрузкой, снизилось на 83 %, при этом систолическая функция левого желудочка была сохранена [27].

Установлено, что α -адреномиметики имеют выраженное обезболивающее действие, а α -адренолитики угнетают вызванную норадреналином анальгезию [8]. Бета-адреноблокаторы в экспериментах на животных значительно увеличивают порог болевого ощущения [12]. Отмечена способность пропранолола препятствовать снижению чувствительности опиатных рецепторов мозга.

Таким образом, можно предположить, что нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы способны оказывать модулирующее влияние на болевую импульсацию из ишемизированного миокарда. Основные точки приложения возможного антиноцицептивного действия антиангинальных препаратов находятся на сегментарном и супrasegmentарном уровнях ЦНС [10].

На сегодняшний день при лечении БИМ предпочтение отдается бета-адреноблокаторам, эффективность которых подтверждена в ряде исследований. По данным некоторых авторов, препаратом выбора из группы бета-адреноблокаторов является пропранолол в разовой дозе 40 мг, согласно другим источникам риск кардиальных событий значительно снижается при сочетанном назначении пропранолола в суточной дозе 240 мг и нифедипина (суточная доза - 30 мг).

Анализируя результаты ASIS (Atenolol Silent Ischemia Study), Pepine и соавт. отметили уменьшение числа эпизодов БИМ и их продолжительности через 1 месяц после лечения; а через год показатели смертности в группе больных, получавших атенолол, были достоверно ниже, по сравнению с группой плацебо [88].

Однако следует помнить о том, что после внезапной отмены бета-адреноблокаторов возрастает частота эпизодов ишемии миокарда, что, возможно, обусловлено увеличением потребности миокарда в кислороде.

В то же время, необходимо учитывать, что в случае стресс-индуцированной ишемии у лиц с предрасположенностью к депрессии, применение традиционной антиангинальной терапии не всегда давало положительный результат [26]. Имеются сообщения об эффективности немедикаментозных методов лечения БИМ (психотерапия). Так, в работе, проведенной в 1997 году Blumental и соавт., было показано уменьшение риска кардиальных событий в группе психотренинга по сравнению с группой, получавшей традиционное лечение (0,23 и 1,0, соответственно) [29].

Интересны данные об использовании в лечении БИМ такого препарата, как абсиксимаб, представляющего собой Fab-фрагмент антител к гликопротеиду IIb/IIIa - рецептору тромбоцитов, осуществляющему связывание фибриногена, что приводит к образованию тромба. По данным Klootejk P. и соавт., применение абсиксимаба у больных с нестабильной стенокардией предотвращает появление эпизодов БИМ и развитие неблагоприятных клинических исходов, что, вероятно, объясняется мощным антитромбоцитарным эффектом препарата, снижением риска тромбо-

за коронарных артерий [66].

При значительном учащении или нарастании продолжительности эпизодов БИМ, являющихся признаком неэффективности проводимой терапии, проводится не только коррекция тактики лечения, но и консультация кардиохирурга для решения вопроса о целесообразности проведения хирургического вмешательства - коронарной ангиопластики или аорто-коронарного шунтирования. Однако, даже после удачно проведенной операции существует возможность рецидива заболевания. Так, согласно исследованию, проведенному Kathirezan и соавт., частота новых случаев БИМ после проведенного коронарного шунтирования составила 33% [62], а по данным Маликова и соавт. - 10-12% [16]. После проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) ишемия определялась у 22% больных и в половине случаев была безболевой [23].

Существуют различные точки зрения по поводу предпочтительности проведения шунтирования и ангиопластики.

По результатам 5-летнего исследования BARI (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation), в котором проводилось сравнение клинических исходов после проведения шунтирования и ЧТКА, необходимость в повторной реваскуляризации возникала чаще в группе больных, которым была проведена ЧТКА. Среди больных с сахарным диабетом показатели выживаемости были значительно лучше после АКШ, по сравнению с ЧТКА, а в других группах пациентов различий выявлено не было.

По данным Bourassa и соавт., результаты также были значительно лучше после проведения АКШ, несмотря на то, что эта операция проводилась больным с более выраженным поражением коронарных сосудов [30].

В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardial Ischemia Pilot) изучалось влияние уменьшения эпизодов БИМ на клинический исход, было проведено сопоставление эффективности консервативного и хирургического лечения. В исследовании принимали участие 558 пациентов с ангиографически подтвержденным поражением коронарных со-

судов, отсутствием/уменьшением симптомов заболевания на фоне проводимой антиангинальной терапии, у которых при 48-часовом амбулаторном мониторинге ЭКГ был зарегистрирован, по крайней мере, 1 эпизод БИМ, а также обнаружены эпизоды ишемии при тредмил-тесте. Обследуемые были разделены на 3 группы, в соответствии с проводимым лечением: 1 группа получала антиангинальные препараты с целью уменьшения выраженности стенокардии (средняя доза атенолола – 61 мг, дилтиазема – 181 мг); 2 группа – антиишемические препараты с целью воздействия как на стенокардию, так и на БИМ (средняя доза атенолола – 134 мг, дилтиазема – 289 мг); в 3 группе была проведена реваскуляризация путем ангиопластики или шунтирования. Через 12 недель было отмечено снижение частоты и выраженности эпизодов ишемии миокарда (особенно в 3 группе) [37]. По результатам 1-летнего наблюдения суммарная частота возникновения кардиальных осложнений (смерть, инфаркт миокарда) была значительно меньше в группе, подвергшейся реваскуляризации, по сравнению с группой, получавшей антиангинальные препараты, тогда как различия между 2 и 3 группами были незначимы [92]. У пациентов с поражением 3-х сосудов и стенозом проксимальной левой передней нисходящей артерии более 50% лучший эффект отмечался при проведении реваскуляризации. Кроме того, показатели повторной госпитализации оказались также ниже в этой группе.

Таким образом, хирургические методы лечения БИМ считаются эффективными и предпочтительными по сравнению с консервативной терапией у лиц с повышенным риском развития кардиальных событий при наличии нескольких факторов риска ИБС, снижении функции левого желудочка и у работников с повышенной ответственностью (пилоты, водители автобусов и др.) [57].

Анализ представленного материала показывает, что достигнуты значительные теоретические и клинические достижения в изучении БИМ, которая имеет важное прогностическое значение и поэтому должна находить свое отражение в диагнозе.

Литература

1. Безболевая ишемия миокарда, М.- 1995. Вёрткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С., Мартынов А.И., Тополянский А.В., Круглов В.А.
2. Боев С.С. Безболевая ишемия миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом. 1998.
3. Бочкарева Е.В., Кондратьев В.В., Кокурина Е.В., Кучерявая Н.Г и др. Прогнозирование бессимптомной ишемии миокарда у больных со стабильной стенокардией по результатам теста с физической нагрузкой. Кардиология, 1997; 7, 24- 28.
4. Бочкарева Е.В., Кондратьев В.В., Кокурина Е.В. и др. Тактильная и болевая чувствительность кожи у больных со стенокардией с различной выраженностью проявлений безболевой ишемии миокарда. Кардиология 1997; 3: 12-6.
5. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Метелица В.И., Кондратьев В.В. и др. Влияние препаратов, применяемых в кардиологии, на болевую чувствительность у больных со стенокардией. Кардиология 2000; 7, том 40: 16-22.
6. Водопьянова Р.С. Метод суточного мониторинга ЭКГ в оценке эффективности длительного применения антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, М., 1992; 22.
7. Дубов П.Б., Коняева Е.Б., Остроумов Е.Н., Сергиенко В.Б. и др. Гипертоническая болезнь и «немая» ишемия миокарда. Сообщение. I. Результаты нагрузочной сцинтиграфии миокарда у больных гипертонической болезнью. Тер. архив, 1992; 9-12.
8. Зайцев А.А. Адренергические механизмы регуляции болевой чувствительности и болеутоляющего действия наркотических анальгетиков. Фармакодинамика болеутоляющих средств в эксперименте и клинике. Сборник научных трудов. Л.- 1991; 69-95.
9. Кондратьев В.В. Состояние тактильной и болевой чувствительности кожи у больных со стабильной стенокардией напряжения и эпизодами безболевой ишемии миокарда: Автореф. дисс... канд.мед. наук. М.- 1996; 28.

10. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. II. Механизмы формирования безболевого ишемии миокарда. Кардиология 1997; 2:90-97.
11. Коняева Е.Б., Косенко А.И., Дубов П.Б., Юренев А.П. Безболевое снижение сегмента ST при суточном мониторингировании ЭКГ у больных гипертонической болезнью. Тер. архив, 1991; 4: 40-4.
12. Кукушкин М.Л., Смирнова В.С., Горизонтова М.П. Влияние клофелина и пропранолола на развитие нейрогенного болевого синдрома у крыс. Пат. физиол. 1993; 4: 16-19.
13. Кукушкин С.К., Голожилов В.А., Маношкина С.М., Шашарин В.М. Сопоставление бессимптомных изменений ЭКГ с результатами ЭхоКГ при массовых обследованиях населения в условиях скрининг-диагностического комплекса.
14. Лихачева С.Б., Арасланова М.С., Загидуллин Ш.З. Секция 3. Холтеровское мониторирование ЭКГ. Взаимосвязь ишемии миокарда и вегетативного статуса больных ИБС по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.
15. Лякшиев А.А. Метод ХМ ЭКГ по оценке безболевого ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца.
16. Маликов В.Е. и др. Руководство по реабилитации больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. -М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 1999. - 106 с.
17. Мартынов И.В., Верткин А.Л., Жаров Е.И., Мартынов А.И. Безболевая ишемия миокарда глазами клинициста. Клин. медицина, 1991; 8: 22-6.
18. Пшеницин А.И., Глотов М.Н., Мазур Н.А. «Немая» ишемия миокарда у больных артериальной гипертензией и влияние на нее антигипертензивных препаратов. Русский медицинский журнал, 1997, май; том 5, номер 9.
19. Пшеничников И., Шипилова Т., Лаане П. Значение безболевого ишемии миокарда в определении ближайшего прогноза у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология, 1996; 7: 11-15.
20. Сыркин А.Л., Дроздов Д.В. Бессимптомная ишемия миокарда. Кардиология, 1992; 32, том 7-8, стр 106-12
21. Ardissino D., Merlini P.A., Gamba G. et al. Trombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. Circulation, 1996; 93: 1634-39.
22. Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of TIBBS follow-up. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28 (20-4).
23. Arnim T., Maseri A. Silent ischemia: current concepts and management. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1987: 140-146.
24. Asmar R., Benetos A., Pannier B. et al. Prevalence and circadian variations of ST-segment depression and its concomitant blood pressure changes in asymptomatic systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 1996; 77 (5): 384-90.
25. Atar S., Cercek B., Nagai T., Luo H. et al. Transthoracic stress echocardiography with transesophageal atrial pacing for bedside evaluation of inducible myocardial ischemia in patients with new-onset chest-pain. Am. J. Cardiol. 2000; 86: 12-16.
26. Bairey C.N., Krantz D.S., Dequattro V. et al. Effects of beta-blockade on low heart rate-related ischemia during mental stress. J Am. Coll. Cardiol. 1991; 17 (6): 1388-95.
27. Bech J., Madsen J.K., Kelbaek H. Amlodipine reduces myocardial ischaemia during exercise without compromising left ventricular function in patients with silent ischaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur.J.Heart Fail. 1999 Dec; 1 (4): 395-400.
28. Ben-Streti M., Gonzales J., Sewell R. Effects of elevated calcium and calcium antagonists in 6,7-benzomorphans induced analgesia. Eur. J. Pharmacol. 1983; 90: 385.
29. Blumenthal J.A., Jiang W., Babyak M.A. Stress management and exercise treatment in cardiac patients with myocardial ischemia: effects on prognosis and evaluation of mechanisms. Arch. Intern. Med. 1997; 157 (19): 2213-2223.
30. Bourassa M.G., Pepine C.J., Forman S.A., Rogers W.J. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ASIP) Study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26 (3): 606-14.
31. Brue R.A., DeRouen T.A., Waters D.D. et al. Circulation 1987; 75: 988-1006.
32. Bugiardini R., Conti R. Unstable angina: prognosis of the individual patient. Clin. Cardiol. 1998; 21: 706-710.
33. Candell-Riera J., Santana-Boado C., Bermejo B., Castell-Conesa J et al. Prognosis of "clandestine" myocardial ischemia, silent myocardial ischemia, and angina pectoris in medically treated patients. Am. J. Cardiol. 1998; 82: 1333-1338.
34. Caracciolo E.A., Chaitman B.R., Forman S.A., Stone P.H. et al. Diabetics with coronary disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients. Circulation 1996; 93: 2097-2105.
35. Casella G., Pavesi P., Medda M., diNiro M. et al. Long-term prognosis of painless exercise-induced ischemia in stable patients with previous myocardial infarction. Am. Heart J. 1998; 136: 894-904.
36. Cesar L.A.M., Ferreira J. F.M., Grupi C.J., Pamplona D. et al. Does a circadian variation occur in myocardial ischemia over 48 hours in patients with unstable angina? Arq. Bras. Cardiol. July 2000; Vol 75, Number 1.
37. Chaitman B.R., Stone P.H., Knatterud G.L., Forman S.A. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ASIP) Study: impact of anti-ischemia therapy on 12-week rest electrocardiogram and exercise test outcomes. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 585-93.
38. Cohen J.D. Abnormal electrocardiograms and cardiovascular risk: role of silent myocardial ischemia. Am.J.Cadiol.1992; 70: 14F-18F.
39. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia and infarction; Third Edition, New-York; Markel Decker Inc, 1993.
40. Crea F., Pupita G., Gallasi A. et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. Circulation 1990; 81: 164-172.
41. Davies E., Bencivelli W., Frasso G. et al. Sequence and magnitude of ventricular volume changes in painful and painless myocardial ischemia. Circulation 1988; 78: 310-319.
42. Deanfield J.E., Ribeiro P., Oakley K., Krikler S. et al. Analysis of ST-segment changes in normal subjects: implications for ambulatory monitoring in angina pectoris. Am J Cardiol 1984; 54:1321-1325.
43. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. Circulation 1990; 81: 748-756.
44. Dellborg M., Malmberg K., Ryden L., Sveinsson A. et al. Dynamic on-line vectorcardiography improves and simplifies in hospital ischemia monitoring of patients with unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 1501-1507.
45. Duarte I., dos Santos I., Lorenzetti B. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitisation involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. Eur. J. Pharmacol. 1992; 217: 225-227.
46. Egstrup K., Andersen P. Transient myocardial ischemia taking nifedipine therapy in stable angina pectoris and its relations to

- coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 177-183.
47. Falcone C., Sconocchia R., Guasti L., Codega S. et al. Dental pain threshold and angina pectoris in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 12: 348-52.
48. Falcone C., Specchi G., Rondanelli R. et al. Correlation between beta-endorphin plasma levels and anginal symptoms in patients coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 11: 719-23.
49. Fearon W.F., Lakshmi J., Atwood E., Froelicher V. Should only the squeaky wheel get the grease? The prognostic significance of silent ischemia detected by exercise treadmill testing. *Am. Heart J. Nov.* 1998; Vol 136, Number 5: 759-61.
50. Fleg J.L., Gersterblith C., Zonnerman A.B. et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and ECG in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990; 81: 428-36.
51. Gabbay F.H., Krantz D.S., Kop W.J. et al. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27 (3): 585-592.
52. Gettes L. Painless myocardial ischemia. *Chest* 1974; 66: 612-13.
53. Gill J.B., Cairns J.A., Roberts R. et al. Prognostic importance of MI detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 65-70.
54. Gottlieb S.O., Weisfeldt M.L., Quyang P., Mellits E.D. et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1214-1219.
55. Gullette E., Blumenthal J.A., Babyak M. Effects of stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997, 277 (20): 1521-26.
56. He et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000 Jan 25; 101: 244-251.
57. Hering D., Schulteiss H-P., Horstkotte D. Significance of silent myocardial ischemia for the identification and optimal therapy of patients with latent coronary artery disease. Does percutaneous transluminal coronary angioplasty improve prognosis? *Herz* 1999; 1: 72-84.
58. Heusch G., Schulz R. The relation of contractile function to myocardial perfusion. Perfusion-contraction match and mismatch. *Herz*, 1999; 24: 509-514.
59. Hikita H., Etsuda H., Takase B., Satomura K. et al. Extent of ischemic stimulus and plasma β -endorphin levels in silent myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1998; 135: 813-8.
60. Homvang L., Andersen K., Dellborg M., Clemmensen P. et al. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 667-674.
61. Kang X., Berman D.S., Lewin H., Miranda R. et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am. Heart J.* 1999; 137: 949-57.
62. Kathirezan S., Jordan M.J., Gimelli G., Lopez-Cuellar J. et al. Frequency of silent myocardial ischemia following coronary stenting. *Am. J. Cardiol.* Vol 84, Oct 15, 1999; 930-932.
63. Katzel L.I., Sorkin J.D., Colman E., Goldberg A.P. et al. Risk factors for exercise-induced silent myocardial ischemia in healthy volunteers. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 869-874.
64. Klein J., Chao S.Y., Berman D.S., Rozanski A. Is "silent" myocardial ischemia really as severe as symptomatic ischemia? The analytical effect of patient selection biases. *Circulation* 1994; 89: 1958-1966.
65. Kloner R.A., Yellon D. Does ischemic preconditioning occurs in patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24, 1133 - 42.
66. Klooteijk P., Meij S., Melkert R., Lenderink T. et al. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998; 98: 1358-64.
67. Kohya T., Tomita F., Iton K et al. Silent myocardial ischemia during Holter monitoring in ischemic heart disease. *Jpn. Circul. J.* 1989; 53: 1399-1406.
68. Langer A., Freeman M.R., Josse R.G., Steiner G. et al. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1073-1078.
69. Langer A., Minkowitz A., Dorian P. et al. Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST-segment depression after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1313-1317.
70. Lanza G.A. Silent ischemia detection by long-term ECG recording. *J. Intern. Soc. Bioelectromagn.* 2000, vol 2, N1
71. Lee D., Kimura S., DeQuattro V. *Lancet* 1989; 1: 403-406.
72. Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am. Heart J.* 1986; 111 (2): 383-390.
73. Levenson J., Mishra A., Hamer R., Hastillo A. Denial and medical outcome in unstable angina. *Psychosom. Med.* 1989; 51: 27-35.
74. Ma S., Long J. Central noradrenergic activity is responsible for nitroglycerin-induced cardiovascular effects in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res.* 1991; 559: 297-303.
75. Maciewicz R., Martin J. Pain: pathophysiology and management. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. New-York: McGraw Hill 1991; 93-98.
76. Maseri A., Crea F., Kaski J., Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1992; 35: 1-18.
77. May O., Arildsen H., Damsgaard E.M., Mickley H. Prevalence and prediction of silent ischemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 241-247.
78. Mazzone A., Mazzucchelli I., Vezzoli M., Ottini E. et al. Increased expression of peripheral benzodiazepine receptors on leukocytes in silent myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Sep; 36 (3): 746-50.
79. Murray G.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
80. Myrtek M., Fichtler A., Konig K et al. Differences between patients with symptomatic and asymptomatic myocardial infarction the relevance of psychological factors. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 311-317.
81. Naka M., Hiramatsu K., Aizawa T., Momose A. et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am. Heart J.* 1992; 123: 46-53.
82. Narula A.S., Jha V., Bali H.K., Sakhuja V. et al. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Ren. Fail* 2000 May; 22 (3): 355-68.
83. Ness T., Gebhart G. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 1990; 41: 167-234.
84. Nesto R., Phillips R., Kett K. et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by thallium scintigraphy. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 170-175.
85. Parmley W.W. Prevalence and clinical significance of silent

- myocardial ischaemia. *Circulation* 1989; 80:68-73.
86. Patel D.J., Knight C.J., Holdright D.R., Mulcahy D. et al. Long-term prognosis in unstable angina: the importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 240-249.
87. Patel D.J., Knight C.J., Holdright D.R., Mulcahy D. et al. Pathophysiology of transient myocardial ischemia in acute coronary syndromes. *Circulation* 1997; 95: 1185-92.
88. Pepine C.J., Cohn P.F., Deedwania P.C. et al. for the ASIST study group. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
89. Picaso E., Lucarini A.R., Lattanzi F., Marini C. ST-segment depression elicited by dipyridamole infusion in asymptomatic hypertensive patients. *Hypertension* 1990; 16: 19-25.
90. Pozzati A., Bugiardini R., Borghi A., Ottani F. et al. Transient ischaemia refractory to conventional medical treatment in unstable angina: angiographic correlates and prognostic implications. *Eur. Heart J.* 1992; 13:360-365.
91. Rebuszi A., Quaranta G., Lanza G.A., Liuzzo G. 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.
92. Rogers W.J., Bourassa M.G., Andrews T.C. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ASIP) Study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomised to medical therapy or revascularisation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 594-605.
93. Romeo F., Rosano G.M.C., Martuscelli E., Valente A. et al. Unstable angina: role of silent ischemia and total ischemic time (silent plus painful ischemia): a 6-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19:1173-1179.
94. Rosen S.D., Paulesu E., Nihoyannopoulos P., Tousoulis D. et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 939-49.
95. Rutter M.K., McComb J.M., Brady S., Marshall S.M. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 27-31.
96. Salcedo E.E., Marwick T.H., Korzick D.H. et al. Left ventricular hypertrophy sensitizes the myocardium to the development of ischemia. *Eur. Heart J.* 1990; 11 (Suppl G): 72-8.
97. Sasaki A., Arai T., Shigeta H., Ibukiyama C. Detection of silent myocardial ischemia patients by the spatial velocity electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 1999 Nov; Vol 84, Number 1: 1081-1083.
98. Schroeder A.P., Brysting B., Sogaard P., Pedersen O.L. Silent myocardial ischaemia in untreated essential hypertensives. *Blood Press* 1995; 4(2): 97-104.
99. Sigurdsson E., Thorgeirsson G., Sigvaldason H., Sigfusson N. Prevalence of coronary heart disease in Icelandic men 1968-1986. The Reykjavik Study. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 584-91.
100. Sigurdsson E., Thorgeirsson G., Sigvaldason H., Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. *Ann. Intern. Med.* 15 Jan 1995; 122: 103-106.
101. Silent myocardial ischemia. Edited by Shlomo Stern, 1998, 208pp.
102. Singh N., Langer A. Current status of silent myocardial ischemia. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11 (4): 286-289.
103. Subramanian V., Bowles M., Khurmi N. et al. Randomised double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50: 696-703.
104. Unzueta-Montoya A., de la Pena E.J., Rubio A.T.G., Unzueta A. et al. Risk factors related to the occurrence of silent myocardial ischemia in mexicans. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 248-252.
105. Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R. et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. *Circulation* 1996 Sep; Vol 94, 5:1175-1192.
106. Williams K.A., Taillon L.A., Carter J.E. Asymptomatic and electrically silent myocardial ischemia during upright leg cycle ergometry and treadmill exercise (clandestine myocardial ischemia). *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 114-1120.
107. Willich S., Pohjola-Sintonen S., Bhatia S. et al. Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1989; 73: 557-565.
108. Willis W. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Nociception and pain.* London: Roy Soc. 1985; 292-298.
109. Yano K., MacLean C.J. The incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction in the Honolulu, Hawaii, Heart Program. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149:1528-32.

Поступила 19/04-2001

* * *