Распространенность симптомов стенокардии и ишемии миокарда, а также их влияние на риск развития неблагоприятных клинических исходов у амбулаторных больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: результаты международного обсервационного исследования CLARIFY (prospeCtive observational LongitudinAl RegIstry oF patients with stable coronary arterY disease)

Источник: *Steg P.G., Greenlaw N., Tendera M., et al.* Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Data From the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med 2014 174 (10): 1651—1659.

АГ — артериальная гипертония
КА — коронарные артерии
ЗСН — застойная сердечная недостаточность
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КОССС3 — Канадское общество специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Предпосылки к проведению исследования

В подходе к лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в последние годы произошли большие изменения, связанные прежде всего с увеличением частоты выполнения вмешательств, направленных на реваскуляризацию миокарда [1], и применением терапии с доказанной эффективностью с целью вторичной профилактики, включая вмешательства по изменению образа жизни, применение статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антиагрегантов, а также возможностью использования новых противоишемических средств. Применение такой тактики существенно изменило клинические проявления заболевания, подходы к лечению и прогноз у больных со стабильным течением ИБС [2].

Однако оставалась неопределенность по поводу того, какие факторы определяют прогноз больных со стабильным течением ИБС (т.е. у больных с подтвержденной ИБС, но в отсутствие недавно перенесенного инфаркта миокарда — ИМ) на современном этапе, который характеризуется частым выполнением вмешательств, направленных на реваскуляризацию миокарда, и применением эффективной лекарственной терапии. Более того, вследствие усовершенствования лечения таких больных распространенность и тяжесть клинических проявлений стенокардии и ишемии миокарда могут уменьшаться.

Цель исследования

В ходе выполнения крупного проспективного обсервационного исследования, основанного на данных регистра амбулаторных больных со стабильным течением ИБС, оценить распространенность клинических проявлений стенокардии и ишемии миокарда у больных со стабильным течением ИБС и связь этих проявлений с риском развития неблагоприятных клинических исходов.

Структура исследования

Международное проспективное обсервационное исследование, основанное на данных регистра амбулаторных больных со стабильным течением ИБС; медиана продолжительности наблюдения 24,1 мес (диапазон от 1 дня до 3 лет).

Материал и методы исследования

В регистр CLARIFY были включены 33 283 амбулаторных больных со стабильным течением ИБС. На основании данных об участниках регистра было выполнено только обсервационное исследование в отсутствие вмешательства в лечение больных, а в ходе его выполнения не предполагалось использование определенного теста, вмешательства или типа терапии. В исследование включали больных, проживающих в 45 странах мира, расположенных в Африке, Азии, Австралии, Европе, Средней Азии, а также в Северной и Южной Америке, но не в США.

Для включения в исследование характеристики больного должны были удовлетворять хотя бы одному из следующих критериев: наличие подтвержденной более чем за 3 мес до включения в исследование ишемии миокарда; ангиографические признаки стеноза коронарной артерии (КА) более чем на 50%; наличие болей в грудной клетке в сочетании с признаками ишемии миокарда (по данным нагрузочной пробы с регистрацией электрокардиограммы); выполненное более чем за 3 мес до включения в исследование коронарное шунтирование или чрескожное вмешательство на КА. В исследование не включали больных, которые в течение предшествующих 3 мес госпитализировались по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями — ССЗ (включая госпитализации для выполнения реваскуляризации); у которых предполагалась реваскуляризация; при наличии факторов, которые могли препятствовать участию в исследовании или наблюдению в течение 5 лет (например, ограниченные способности к сотрудничеству; ограниченная дееспособность; наличие тяжелых заболеваний, не связанных с ССЗ, или наличие факторов, которые могли влиять на продолжительность жизни (например, рак или наркомании), а также наличие других тяжелых ССЗ (например, тяжелой сердечной недостаточности, тяжелого клапанного порока сердца или наличие в анамнезе пластики или протезирования клапанов сердца).

В исследовании участвовали кардиологи, а также врачи первичного звена здравоохранения, работающие в медицинских учреждениях, и врачи, работающие в стационарах, имеющих поликлиническое отделение. Врачей для участия в исследовании отбирали на основании географического распределения исследовательских центров, их расположения (т.е. в городе, пригороде или сельской местности), а также их специальности для того, чтобы в каждой стране полученные в ходе исследования данные были репрезентативными с эпидемиологической точки зрения. Каждый врач должен был включить в исследование 10—15 последовательно обратившихся амбулаторных больных. Для каждой страны было заранее определено число больных, которых следовало включить в исследование с целью достижения целевого числа больных, достигающего 25 человек на 1 млн жителей страны (диапазон от 12,5 до 50 больных на 1 млн человек, за исключением Китая). С целью обеспечения включения в исследование максимального числа последовательно обратившихся больных продолжительность периода включения была ограниченной. Первый больной был включен в исследование в ноябре 2009 г., а набор был завершен в июне 2010 г. Исследование было выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, а его протокол был одобрен локальными этическими комитетами до начала набора больных. Все больные до включения в исследование подписывали информированное согласие.

Полученные в ходе исследования данные заносили в стандартизованные электронные карты больного, которые заполняли при включении в исследование, а затем при каждом посещении больным исследовательского центра 1 раз в год. В случае, если больной не посетил исследовательский центр в назначенный срок, предпринимались попытки контакта с ним по телефону, а также с его родственниками или представителями. Если было приемлемо, информацию о том, жив ли больной, получали с помощью данных регистров.

Для подтверждения качества получаемой в ходе исследования информации 1 раз в год в 1% случайно отобранных центров проводили аудиторскую проверку всех данных. Кроме того, регулярно связывались с исследователями по телефону, а электронные карты больного централизованно проверялись с целью оценки полноты информации, ее последовательности и точности. При включении в исследование получали данные о характеристиках больных, факторах риска, образе жизни, а также о наличии в анамнезе определенных заболеваний, физическом состоянии, основных показателях жизнедеятельности, имеющихся симптомах и применяемой терапии. Наличие у больного приступов стенокардии или ее эквивалентов устанавливал каждый врач на основании потребности в редком или длительном применении противоишемических препаратов. Тяжесть стенокардии оценивали с помощью классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям (КОССС3): I класс стенокардии указывает на развитие стенокардии только при интенсивной или длительной физической активности; II класс — на небольшие ограничения физической активности с развитием стенокардии только при выраженной физической активности; III класс — на развитие симптомов стенокардии при повседневной активности; IV класс — на невозможность любой физической активности без развития стенокардии или наличие приступов стенокардии в покое [3]. Наличие застойной сердечной недостаточности (ЗСН) оценивали по клиническим признакам и симптомам право- и/или левожелудочковой недостаточности и подтверждали с помощью неинвазивных методов или измерения показателей гемодинамики, а тяжесть определяли в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Наличие ЗСН, относящейся к I классу, указывает на наличие заболевания сердца в отсутствие обусловленных им ограничений физической активности; при этом обычная физическая активность не приводит к развитию повышенной утомляемости, сердцебиениям, одышки или стенокардии. При ЗСН, соответствующей II классу, имеющееся заболевание сердца приводит к небольшому ограничению физической активности; в таких случаях больные не испытывают дискомфорт в покое, но обычная физическая активность вызывает развитие повышенной утомляемости, сердцебиений, одышки или стенокардии. При ЗСН, относящейся к III классу, у больного с заболеванием сердца имеется выраженное ограничение физической активности; такие больные не испытывают дискомфорта в покое, но физическая активность меньше обычной приводит к развитию повышенной утомляемости, сердцебиениям, одышки или стенокардии. При ЗСН, относящейся к IV классу, любая физическая активность невозможна без развития дискомфорта; в таких случаях симптомы сердечной недостаточности или приступы стенокардии могут быть даже в покое, и при любой физической активности дискомфорт может увеличиваться. Больных с ЗСН, относящейся к IV функциональному классу по классификации NYHA, не включали в исследование. В ходе выполнения исследования получали доступную информацию о результатах инвазивных и неинвазивных тестов, при этом обязательное выполнение каких-либо тестов не требовалось, а при измерении фракции выброса левого желудочка не использовали стандартизованные методы. При каждом посещении больным исследовательского центра оценивали неблагоприятные клинические исходы, которые развились в течение предшествующих 12 мес. Учитывали также результаты выполненных неинвазивных тестов для выявления ишемии миокарда в течение предшествующих 12 мес, включая результаты нагрузочной пробы с регистрацией электрокардиограммы или результаты радиоизотопных визуализирующих исследований, независимо от применяемого протокола теста. Кроме того, при наличии любых положительных результатов нагрузочного теста, которые не стали основанием для выполнения реваскуляризации, считали, что у больного получено подтверждение ишемии миокарда по данным неинвазивного теста (независимо от распространенности и тяжести ишемии, а также достигнутого уровня нагрузки или стимула, провоцирующего ишемию). В анализ не включали положительные результаты теста для выявления ишемии миокарда, которые были основанием для реваскуляризации миокарда до включения в регистр.

В ходе выполнения анализа использовали основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ. Дополнительные показатели включали трехкомпонентный комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоту развития ИМ или инсульта, а также отдельные компоненты такого комбинированного показателя, общую смертность и частоту развития тяжелых кровотечений (которые опреде-

ляли как кровотечения, при которых требовались госпитализация или переливание крови). Неблагоприятные исходы учитывали на основании сообщения врачей и документально не подтверждали. Следует, однако, отметить, что в ходе выполнения аудиторской проверки требовалось предоставление документации, подтверждающей развитие неблагоприятных исходов.

Исходные характеристики включенных в исследовании больных представлены в **таблице**. Такие характеристики представляли с помощью описательной статистики с указанием среднего± стандартное отклонение или медианы и 25-го и 75-го процентилей для непрерывных данных в зависимости от их распределения, а также в виде числа и процентов для качественных признаков. Сравнения между группами по исходным характеристикам выполняли с помощью одностороннего дисперсионного анализа или критерия Крускала—Уоллиса для непрерывных данных в зависимости от их распределения и с помощью критерия χ^2 для качественных признаков. Частоту развития отдельных клинических исходов и комбинированных показателей частоты развития таких исходов анализировали на основании оценки времени до развития первого неблагоприятного исхода. Данные анализировали с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса для расчета отношения рисков и соответствующих 95% ДИ и значений p. Вначале такой анализ выполняли для сравнения данных о больных, у которых выполняли нагрузочные пробы с целью выявления ишемии миокарда, сравнивали с данными больных, у которых такие пробы не выполняли. Затем в группе больных, которым выполняли нагрузочные пробы, сравнивали данные о больных, у которых выявляли признаки ишемии в отсутствие стенокардии, а также данные о больных, у которых в ходе выполнения нагрузочной пробы развивалась стенокардия в отсутствие признаков ишемии миокарда или развивались как стенокардия, так и ишемия, с данными о больных, у которых не развивалась ни стенокардия, ни ишемия. Выполняли также анализ с учетом таких исходных характеристик больных, как возраст, пол, географический район, курение, артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД) и дислипидемия. При выполнении дополнительного анализа учитывали и другие данные анамнеза, а также оценку по шкале Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) для определения риска развития повторных осложнений, связанных с атеросклерозом и тромбозом. В ходе выполнения анализа чувствительности оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов в подгруппах больных с СД, а затем расширяли модель для выполнения формального теста на взаимодействие между СД и комбинированным показателем наличия стенокардии и ишемии. Результаты анализа, выполненного с помощью нестандартизованной модели, проверяли также в подгруппах мужчин и женщин, и такое сравнение включали в анализ, проведенный для проверки взаимодействия между полом и комбинированным показателем наличия стенокардии и ишемии в общей популяции больных с помощью дополнительной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, в которую включали также такие показатели, как основные эффекты. Все виды статистического анализа выполнялись в центре биостатистики Robertson университета Глазго с помощью коммерческого пакета программ SAS, версия 9.2 (SAS Institute, Inc).

Результаты

Из 32 954 больных, включенных в исследование, 196 досрочно прекратили участие в исследовании, а у 653 по другим причинам не были доступны данные, полученные в ходе наблюдения, так что в целом в анализ были включены данные о 32 105 больных. Медиана продолжительности наблюдения достигала 24,1 мес (диапазон от 1 дня до 3 лет; в среднем 23,6 мес). Из 32 105 больных, данные о которых были включены в анализ, у 20 291 в течение 12 мес до включения в исследование была выполнена нагрузочная проба для выявления ишемии миокарда. Больные, у которых не выполнялась нагрузочная проба, существенно отличались от больных, у которых нагрузочная проба выполнялась, почти по всем исходным характеристикам: такие больные были моложе, имели женский пол, у них была меньше продолжительность периода между установлением диагноза ИБС и включением в исследование, чаще в анамнезе был перенесенный ИМ, а также чаще имелись стенокардия и клинические проявления ЗСН. Кроме того, больные, у которых не выполнялась нагрузочная проба, чаще принимали аспирин, тиенопиридиновые производные и β-блокаторы, но реже применяли гиполипидемические препараты, включая статины. Частота использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II была сходной независимо от выполнения нагрузочной пробы.

Через 2 года основной показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ был меньше в группе больных, у которых до включения в исследование была выполнена неинвазивная нагрузочная проба для выявления ишемии миокарда, по сравнению с больными, у которых такая проба не выполнялась (стандартизованное отношение риска 0,70 при 95% ДИ от 0,60 до 0,82; p<0,001). Кроме того, в группе больных, у которых была выполнена нагрузочная проба, были ниже такие показатели, как смертность от осложнений ССЗ, общая смертность и частота развития ИМ.

Больные, у которых выполнялась нагрузочная проба для выявления ишемии миокарда, были разделены на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия ишемии миокарда по данным неинвазивного теста и наличия или отсутствия стенокардии (т.е. при классе стенокардии по классификации КОССС3 более 0). Наиболее многочисленной оказалась группа больных, у которых не было ни стенокардии, ни ишемии. В целом у 4056 (20%) больных имелись симптомы стенокардии (как при наличии ишемии, так и в ее отсутствие) и у 5242 (25,8%) больных — признаки ишемии миокарда по данным неинвазивной нагрузочной пробы (как при наличии стенокардии, так и в ее отсутствие).

Исходные характеристики больных 4 групп представлены в **таблице**. Между группами были отмечены существенные различия. В частности, по сравнению с больными без стенокардии больные со стенокардией были несколько моложе, чаще имели женский пол, а также имели несколько большую массу тела, а в анамнезе у них отмечались реже указания на выполненные чрескожные вмешательства на КА и коронарное шунтирование, но чаще — указания на перенесенный инсульт, бронхиальную астму и/или хроническую обструктивную болезнь легких, леченую АГ и заболевание периферических артерий. Кроме того, у больных со стенокардией по сравнению с больными без стенокардии чаще возникали симптомы сердечной

недостаточности, был выше уровень систолического и диастолического артериального давления, выше концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, а также реже выполнялась коронарография. Учитывая, что группа больных без стенокардии и ишемии была многочисленнее по сравнению с другими группами, 58,2% всех неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ, отмечено в этой группе, в то время как в группах изолированной ишемии, изолированной стенокардии и сочетания стенокардии и ишемии такие исходы составили 12,4, 12, и 17,3% от общего числа таких исходов в целом у всех больных, включенных в исследование. Таким образом, 70,4% всех неблагоприятных исходов развилось у больных, не имеющих ишемии миокарда. Результаты анализа, выполненного с использованием группы больных без стенокардии и ишемии в качестве контрольной, а также с учетом таких факторов, как возраст, пол, географический регион, курение, наличие АГ, СД и дислипидемии, свидетельствовали о том, что в группе больных с изолированной ишемией частота развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от осложнений ССЗ, и несмертельных ИМ была не выше, чем в группе больных без ишемии и стенокардии (стандартизованное отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,68 до 1,20; p=0,47). Напротив, риск развития таких исходов был выше в группе больных со стенокардией в отсутствие ишемии (стандартизованное отношение риска 1,45 при 95% ДИ от 1,08 до 1,95; p=0,01) и в группе больных со стенокардией и ишемией (стандартизованное отношение риска 1,75 при 95% ДИ от 1,34 до 2,29; p<0,001). Показатель наличия или отсутствия стенокардии и/или ишемии, который мог иметь одно из четырех значений, был высокостатистически значимым прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель (p<0,001 после учета таких факторов, как возраст, пол, географический регион, курение, наличие АГ, СД и дислипидемии). Сходные результаты были получены и для различных дополнительных показателей (включая трехкомпонентный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта), кроме инсульта и тяжелых кровотечений, для которых не отмечалось статистически значимых различий между группами.

Был также выполнен анализ чувствительности для подтверждения надежности полученных результатов. Результаты такого анализа свидетельствовали, во-первых, об отсутствии статистически значимого взаимодействия с полом каждого из анализируемых исходов. Так, значения p, полученные в ходе выполнения тестов на взаимодействие и выполнения анализа с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, не указывали на какие-либо статистически значимые различия между мужчинами и женщинами. Во-вторых, влияние стенокардии и ишемии на смертность от осложнений ССЗ и частоту развития ИМ по сравнению с группой больных без стенокардии и ишемии анализировали с использованием разных методов стандартизации. Результаты такого анализа оказались сходными, независимо от того, была ли частота развития исходов нестандартизованной или стандартизованной с учетом возраста, пола, географического региона и курения, а также от дополнительной стандартизации с учетом наличия АГ, перенесенного ИМ, наличия бронхиальной астмы/хронической обструктивной болезни легких, перенесенного инсульта, наличия заболевания периферических артерий и СД и даже от дальнейшей стандартизации с учетом типа медицинской практики (основанной на стационарном лечении или нет, а также на оказании помощи в учреждениях первичного звена здравоохранения или нет), а также в зависимости от оценки риска развития повторных осложнений по шкале REACH. Наконец, был выполнен анализ чувствительности для основного показателя в подгруппе больных с СД (n=5901); причем результаты такого анализа по направлению совпадали с результатами анализа в целом, несмотря на то что в этой подгруппе не было выявлено статистически значимого увеличения риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, у больных с изолированной стенокардией. Результаты формального теста на взаимодействие между наличием СД и комбинированным показателем наличия как стенокардии, так и ишемии, свидетельствовали об отсутствии какого-либо статистически значимого взаимодействия.

Поскольку симптомы стенокардии были важным фактором, определяющим риск смерти от осложнений ССЗ и развития ИМ, оценивали связь между классом стенокардии по классификации КОССС3 и риском развития неблагоприятных исходов. По сравнению с больными без стенокардии (n=16 235; 80%) больные со стенокардией, относящейся к I классу по классификации КОССС3 (n=1251; 6,2%), имели более высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель (стандартизованное отношение риска 1,85 при 95% ДИ от 1,36 до 2,53; p<0,001; для больных стенокардией, относящейся ко II классу (n=2151; 10,6%), стандартизованное отношение риска составляло 1,47 при 95% ДИ от 1,11 до 1,95; p=0,008, а для больных со стенокардией, относящейся к III или IV классу (n=651; 3,2%), — 1,76 при 95% ДИ от 1,15 до 2,69; p=0,01 (для некоторых показателей данные были пропущены).

Выводы

У амбулаторных больных со стабильным течением ИБС наличие симптомов стенокардии (как в сочетании с ишемией миокарда, так и в ее отсутствие, по данным неинвазивной нагрузочной пробы), но не ишемия миокарда в отсутствие клинических проявлений связано с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, обусловленных осложнениями ССЗ. Большая часть неблагоприятных клинических исходов, обусловленных осложнениями ССЗ, развивалась у больных, не имевших ни стенокардии, ни ишемии.

Комментарий

По мнению авторов, наиболее важный результат выполненного анализа состоит в том, что у больных со стабильным течением ИБС отсутствуют симптомы стенокардии и признаки ишемии миокарда. Среди больных, у которых выполнялась нагрузочная проба для выявления ишемии миокарда, симптомы стенокардии и признаки

ишемии миокарда имелись у 20 и 25,8% соответственно. В ходе наблюдения за больными в течение 2 лет было установлено, что наличие симптомов стенокардии сопровождалось увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов независимо от наличия ишемии миокарда по данным неинвазивных тестов, в то время как наличие изолированной ишемии миокарда не сопровождалось увеличением риска развития таких исходов по сравнению с отсутствием как стенокардии, так и ишемии миокарда.

Полученные данные, по мнению авторов исследования, по нескольким причинами имеют большое клиническое значение. Во-первых, наличие симптомов стенокардии даже в отсутствие признаков ишемии миокарда сопровождалось высокой частотой развития неблагоприятных исходов, на основании чего среди больных со стабильным течением удалось выявить группу с высоким риском смерти от осложнений ССЗ или несмертельного ИМ. Следует отметить, что данные о возможном несоответствии симптомов стенокардии и признаков ишемии миокарда хорошо известны [4]. В то же время полученные в ходе выполнения исследования CLARIFY результаты, как подчеркивают авторы, не следует интерпретировать как основание для недооценки роли противоишемической терапии, так как такую терапию получали почти все участники исследования, а также учитывая ранее полученные свидетельства того, что наличие и тяжесть ишемии миокарда имеют сильную связь с прогнозом больных со стабильным течением ИБС [5—8] и, возможно, такую же связь с преимуществами выполнения реваскуляризации [9—12]. В настоящее время продолжается крупное международное исследование International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (clinicaltrials.gov identifier NCT01471522), цель которого состоит в проверке гипотезы о том, что тактика ведения больных с ишемией миокарда, включающая выполнение коронарографии для решения вопроса о возможности выполнения реваскуляризации, будет иметь преимущества по сравнению с тактикой, состоящей только в применении оптимальной лекарственной терапии. Наконец, наибольшее число смертей, обусловленных осложнениями ССЗ, и число случаев развития несмертельного ИМ отмечалось в группе больных, у которых не было ни стенокардии, ни ишемии. Это подчеркивает важность применения оптимальной лекарственной терапии и вмешательств, направленных на профилактику таких исходов, независимо от клинических проявлений заболевания или ишемии миокарда. Действительно, примерно 70% неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, развивалось у больных, не имевших признаков ишемии миокарда по данным неинвазивных нагрузочных проб. Следовательно, тактика лечения больных со стабильным течением ИБС, которая направлена только на профилактику ишемии миокарда или ее устранение, может не влиять на риск развития неблагоприятных исходов у таких больных.

Некоторые из результатов исследования можно было предполагать. Во-первых, данные о том, то ишемия миокарда имеется у 25,8% больных со стабильным течением ИБС, у которых выполнялись нагрузочные пробы, т.е. доля таких больных оказалась сходной с таковой в ранее выполненных исследованиях [13]. Кроме того, больные с клиническими проявлениями ишемии имели более высокий риск развития неблагоприятных исходов по сравнению с больными, у которых не было стенокардии или ишемии, а также по сравнению с больными, у которых ишемия не проявлялась клинически. Стенокардия чаще отмечалась у женщин и была связана с увеличением риска развития осложнений ССЗ, что соответствует большому числу данных, подтверждающих прогностическое значение стенокардии у широкого круга больных [14], включая амбулаторных больных [15], а также как мужчин, так и женщин [16, 17]. Однако несколько неожиданными оказались результаты исследования, свидетельствующие о том, что риск развития неблагоприятных исходов был выше у больных с симптомами стенокардии в повседневной жизни, но в отсутствие ишемии миокарда при выполнении нагрузочных проб, по сравнению с больными, у которых имелась бессимптомная ишемия миокарда. Такие данные не совпадают с результатами исследования Heart and Soul Study [13], в ходе выполнения которого основным фактором, влияющим на прогноз, была ишемия миокарда, а не симптомы стенокардии, а также с результатами исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) с участием больных с СД [18] — его результаты позволяли предположить, что наличие стенокардии или ее тяжесть не влияли на смертность или частоту развития осложнений ССЗ; это могло стать основанием для заключения о том, что «ишемия миокарда определяет риск развития неблагоприятных исходов, а не симптомы стенокардии» [19]. Следует отметить, что распространенность симптомов стенокардии была очень высокой у больных, включенных в исследование BARI 2D [18]: наличие стенокардии или ее эквивалентов отмечалось у 82% больных (по сравнению с 20% в данном исследовании). Авторы выделяют несколько причин, по которым риск развития неблагоприятных исходов при наличии стенокардии в отсутствие ишемии миокарда по данным неинвазивного нагрузочного теста был выше, чем при ишемии миокарда, которая не проявлялась клинически. Во-первых, поскольку симптомы стенокардии могут существенно ограничивать переносимость физических нагрузок, больные стенокардией могут не достигать такого же уровня физической активности, какой достигают больные с ишемией миокарда, не проявляющейся клинически. Таким образом, симптомы стенокардии могут препятствовать выполнению теста с физической нагрузкой достаточно высокой степени, а, следовательно, и выявлению ишемии миокарда в ходе выполнения такой неинвазивной пробы. К сожалению, в ходе выполнения регистра CLARIFY не собирали информацию об уровне переносимости физической нагрузки в ходе выполнения теста. Другое объяснение может состоять в том, что у существенно большего числа больных с симптомами стенокардии в отсутствие признаков ишемии миокарда по сравнению с больными с изолированной ишемией при включении в исследование имелись клинические проявления сердечной недостаточности. Можно предположить, что симптомы, которые трактовались больными и врачами как стенокардия, на самом деле могли быть проявлениями сердечной недостаточности. Следует, однако, отметить, что несмотря на существенные различия между больными 4 групп по исходным характеристикам в исследовании CLARIFY, результаты анализа, выполненного с учетом оценки риска по шкале REACH, не изменяли результатов основного анализа. Наконец, не все ранее полученные данные свидетельствовали о прогностическом значении бессимптомной ишемии

миокарда [20]; это соответствует представлениям о том, что острый коронарный синдром часто развивается вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки, размер которой до разрыва или эрозии не был достаточным для того, чтобы обусловливать развитие ишемии миокарда [21, 22].

Следует отметить, что анализ данных, полученных в ходе выполнения исследования CLARIFY, имеет ряд недостатков. Во-первых, клинические исходы не подтверждались, а включенные в анализ данные о таких исходах основывались на сообщениях врачей. Наличие стенокардии оценивалось лечащими врачами, а не определялось на основании результатов опроса больных с помощью стандартизованных анкет [23] или на основании данных, полученных с помощью нагрузочной пробы, в ходе которой измерялась переносимая нагрузка. В то же время это соответствует реальной клинической практике, где такие анкеты используются редко или вообще не применяются. Нагрузочные пробы для оценки наличия или отсутствия ишемии миокарда выполнялись у больных до включения в исследование и не были стандартизованы по применяемой базовой терапии, типу применяемого теста, а также его протокола или продолжительности периода между выполнением теста и включением в исследование. В то же время, по мнению авторов, такая нестандартизованная оценка обеспечивала клиническую применимость полученных результатов, поскольку они указывали на наличие ишемии миокарда, независимо от типа применяемой нагрузочной пробы, времени ее выполнения и применяемого протокола. Кроме того, в ходе выполнения регистра CLARIFY не собирали информацию о распространенности ишемии миокарда и ее тяжести, т.е. о показателях, которые могут иметь сильную связь с прогнозом [24]. В изучаемой когорте больных отмечалась существенная вариабельность как продолжительности наблюдения, медиана которого составляла 2 года, так и периода между установлением диагноза ИБС и включением в исследование, медиана которого составляла 5 лет. Большинству больных с симптомами стенокардии и признаками ишемии миокарда реваскуляризация миокарда могла предлагаться до включения в регистр, а, следовательно, участники исследования CLARIFY, у которых была стенокардия, могли иметь противопоказания к выполнению реваскуляризации вследствие диффузного или тяжелого поражения КА, а также из-за наличия сопутствующих заболеваний. Следовательно, больные со стенокардией представляли собой группу отобранных больных с высоким риском развития осложнений, несмотря на то что в ходе выполнения анализа учитывали факторы риска, которые отмечались при включении в исследование. Наконец, хотя изученная когорта была большой, а больные включались в исследование в разных регионах мира, в него не включали жителей США.

Следует отметить преимущества данного анализа: достаточно большая и современная когорта; высокая частота использования терапии, основанной на доказательствах; надежность и устойчивость результатов как в ходе выполнения анализов с учетом разных факторов с использованием несколько методов, так и в процессе нескольких анализов чувствительности.

Таким образом, результаты выполненного анализа свидетельствовали о том, что у большинства амбулаторных больных со стабильным течением ИБС отсутствует как стенокардия, так и ишемия миокарда. Полученные данные позволяют предположить наличие более сильной связи между симптомами стенокардии в повседневной жизни и высоким риском смерти от осложнений ССЗ или развития ИМ по сравнению с изолированной ишемией миокарда. Причем наличие стенокардии и ишемии сопровождалось наиболее неблагоприятным прогнозом.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование, у которых в течение 12 мес до включения в исследование была выполнена нагрузочная проба для выявления ишемии миокарда (*n*=20 291), в зависимости от наличия или отсутствия стенокардии и ишемии миокарда***

Характеристика	Группа больных				*p***
	без стенокардии или ишемии (*n*=13 207)	с ишемией, но без стенокардии (*n*=3028)	со стенокардией, но без ишемии (*n*=1842)	со стенокардией и ишемией (*n*=2214)	
Возраст, годы	64,8±10,3	64,9±10,1	64,4±10,0	63,3±10,3	<0,001
Мужской пол, число больных (в %)	80,9	79,3	71,9	71,2	<0,001
Индекс массы тела, кг/м^2	27,5 (25,1; 30,4)	27,7 (25,1; 30,6)	28,4 (25,7; 31,6)	28,1 (25,6; 31,2)	<0,001
Масса тела, кг	80 (70; 89)	80 (70; 89)	82 (72; 92)	80 (71; 90)	<0,001
Расовая или этническая принадлежность, число больных (в %):					
европеоидная	68,6	69,9	82,5	76,9	<0,001
выходцы из Южной Азии	4,9	186 (6,1)	110 (6,0)	163 (7,4)	
китайцы	1,1	2,7	1,3	2,9	
японцы и корейцы	1,8	1,6	0,3	0,2	
испанцы	5,5	6,8	2,0	3,8	
негроидная раса (афроамериканцы)	1	1	1,8	0,8	
другая	17,1	11,8	6,2	8	
Продолжительность периода после установления диагноза ИБС, годы	5 (2; 10)	5 (2; 10)	6 (3; 12)	5 (2; 10)	<0,001
Наличие в анамнезе определенных заболеваний или вмешательств, число больных (в %):					
ИМ	56,3	54,8	56,5	52,3	0,003
ЧВКА	63	56,4	50,4	38,1	<0,001
КШ	27,8	26,6	24,1	19,8	<0,001

Таблица. *Продолжение.*

Характеристика	Группа больных				*p***
	без стенокардии или ишемии (*n*=13 207)	с ишемией, но без стенокардии (*n*=3028)	со стенокардией, но без ишемии (*n*=1842)	со стенокардией и ишемией (*n*=2214)	
госпитализация по поводу утяжеления ЗСН	2,9	5,9	5,9	7,5	<0,001
инсульт	2,9	3,5	4,2	5,4	<0,001
бронхиальная астма/ХОБЛ	7,2	8,5	10,4	10,7	<0,001
семейный анамнез преждевременного развития ИБС	29,2	31,1	37,7	38,8	<0,001
леченая АГ	68,4	74,6	77,9	80,5	<0,001
СД	27,5	33	29,3	32,7	<0,001
дислипидемия	78,1	81,2	82,5	82,2	<0,001
ЗПА	9,6	11,6	12,6	15,9	<0,001
Курение, число больных (в %):					
в настоящее время	10,3	11,1	13,3	13,7	<0,001
в анамнезе	49,9	45,2	46,9	39,7	
не курящие	39,9	43,7	39,9	46,6	
Наличие клинических проявлений ЗСН, включая определенный ФК по классификации NYHA, число больных (в %):					
отсутствие ЗСН	93,9	90	73,8	65,7	<0,001
ЗСН II ФК NYHA	5,5	8,3	21,7	27,7	
ЗСН III ФК NYHA	0,7	1,8	4,5	6,6	
HbA_{Ic}, %	2,1	1,3	3,9	1,4	0,002
Концентрация креатинина в крови, мкмоль/л	88,4 (79,6; 97,2)	88,4 (79,6; 106,1)	88,4 (70,7; 97,2)	88,4 (79,6; 106,1)	<0,001
Концентрация общего ХС в крови, ммоль/л	4,2 (3,6; 4,8)	4,3 (3,6; 5,0)	4,5 (3,8; 5,3)	4,8 (4,0; 5,6)	<0,001
Концентрация ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	0,17
Концентрация ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3 (1,9; 108)	2,3 (1,9; 2,9)	2,5 (2,0; 3,2)	2,6 (2,0; 3,3)	<0,001
Концентрация ТГ натощак, ммоль/л	1,3 (1,0; 1,8)	1,4 (1,0; 1,9)	1,5 (1,1; 2,0)	1,5 (1,1; 2,1)	<0,001
ЧСС (по данным пальпации), уд/мин	66,5±10,2	68,1±10,4	68,1±10,6	70,2±11,2	<0,001
ЧСС (по данным ЭКГ), уд/мин	65,5±10,9	67,3±11,3	67,2±11,4	69,7±12,0	<0,001
Уровень АД, мм рт.ст.:					
систолического	130,5±16,0	130,4±16,1	132,8±17,3	134,3±17,2	<0,001
диастолического	76,6±9,4	76,6±9,6	77,8±10,6	79,7±10,8	<0,001
ФВ ЛЖ, %	57,4±10,8	55,8±11,4	56,1±10,3	55,8±10,4	<0,001
Выполнение коронарографии или ее определенные результаты, число больных (в %):					
не выполнена	7,8	12,7	19	33,5	<0,001
минимальные изменения КА	3,1	3,2	5,5	4,3	
поражение 1 КА	37,8	28,6	29,5	20,4	<0,001
поражение нескольких КА	51,2	55,5	45,9	41,7	
Применение определенных лекарственных средств при включении в исследование, число больных (в %):					
аспирин	86,4	87,2	87,5	88,7	0,02
тиенопиридины	26,1	24,8	21,7	23,1	<0,001
β-блокаторы	74,3	74,2	76,5	76,4	0,04
ингибиторы АПФ и/или БРА	74,6	77,6	78,1	80,7	<0,001
гиполипидемические средства	93,8	91,4	93	91,5	<0,001
статины	84,3	81,1	85,2	81,8	<0,001
Средняя оценка по шкале REACH, баллы	10,8±3,1	11,2±3,2	11,3±3,1	11,5±3,3	<0,001

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль), если не указано другое. ** — относится к сравнениям между 4 группами в целом. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях; КШ — коронарное шунтирование; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертония; СД — сахарный диабет; ЗПА — заболевания периферических артерий; ФК — функциональный класс; NYHA — New York Heart Association; HbA_{Ic} — гликированный гемоглобин; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма; АД — артериальное давление; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КА — коронарные артерии; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Calvert P.A., Steg P.G.* Towards evidence-based percutaneous coronary intervention: the René Laënnec lecture in clinical cardiology. Eur Heart J 2012;33:1878—1885.
2. *Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al.*; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012;60:e44—e164.
3. *Campeau L.* Grading of angina pectoris [letter]. Circulation 1976;54:522—523.
4. *Gehi A.K., Rumsfeld J.S., Liu H., et al.* Relation of self-reported angina pectoris to inducible myocardial ischemia in patients with known coronary artery disease: the Heart and Soul Study. Am J Cardiol 2003;92:705—707.
5. *Beller G.A., Zaret B.L.* Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. Circulation 2000;101:1465—1478.
6. *Machecourt J., Longère P., Fagret D., et al.* Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect: study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. J Am Coll Cardiol 1994;23:1096—1106.
7. *Vanzetto G., Ormezzano O., Fagret D., et al.* Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. Circulation 1999;100:1521—1527.
8. *Ladenheim M.L., Pollock B.H., Rozanski A., et al.* Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1986;7:464—471.
9. *Hachamovitch R., Rozanski A., Hayes S.W., et al.* Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? J Nucl Cardiol 2006;13:768—778.
10. *Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105—2111.
11. *DeBruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., et al.*; FAME2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease [published correction appears in N Engl J Med 2012;367(18):1768]. N Engl J Med 2012;367:991—1001.
12. *Fassa A.A., WijnsW., Kolh P., Steg P.G.* Benefit of revascularization for stable ischaemic heart disease: the jury is still out. Eur Heart J 2013;34:1534—1538.
13. *Gehi A.K., Ali S., Na B., et al.* Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. Arch Intern Med 2008;168:1423—1428.
14. *Cohn P.F., Harris P., Barry W.H., et al.* Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. Am J Cardiol 1981;47:233—237.
15. *Mozaffarian D., Bryson C.L., Spertus J.A., et al.* Anginal symptoms consistently predict total mortality among outpatients with coronary artery disease. Am Heart J 2003;146:1015—1022.
16. *Berecki-Gisolf J., Humphreyes-Reid L., Wilson A., Dobson A.* Angina symptoms are associated with mortality in older women with ischemic heart disease. Circulation 2009;120:2330—2336.
17. *Hemingway H., McCallum A., Shipley M., et al.* Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. JAMA 2006;295:1404—1411.
18. *Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., et al.*; BARI 2D Study Group. Prognostic impact of the presence and absence of angina on mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: results from the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) trial. J Am Coll Cardiol 2013;61:702—711.
19. *Stone P.H.* Ischemia dictates outcome, not symptoms. J Am Coll Cardiol 2013;61:712—713.
20. *Mulcahy D., Husain S., Zalos G., et al.* Ischemia during ambulatory monitoring as a prognostic indicator in patients with stable coronary artery disease. JAMA 1997;277:318—324.
21. *Mulcahy D.A.* The return of silent ischaemia? Not really. Heart 2005;91:1249—1250.
22. *Falk E., Shah P.K., Fuster V.* Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657—671.
23. *Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., et al.* Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995;25:333—341.
24. *Zellweger M.J., Hachamovitch R., Kang X., et al.* Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2009;16:193—200.