

Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego a nadciśnienie tętnicze

Silent Ischemia and Hypertension

Summary

Hypertension is one of the most serious risk factors for the development of coronary heart disease. Symptomatic and asymptomatic forms of cardiac ischemia exist. About 54% of hypertensive people have silent ischaemia. Changes of the macrovascular level can not be the only underlying cause, as about 50% hypertensive patients with normal coronary angiogram have silent ischemia. There is no relationship between silent ischemia and cardiac hypertrophy. Humoral factors like elevated level of endorfin or neurological factors like elevated threshold of pain take place in the pathophysiology of silent ischemia.

Coronary microcirculation defect is considered the main reason of this phenomenon. It is caused by reduced coronary reserve and endothelium dysfunction.

Elementary method of diagnosis silent ischemia is ECG-24h, but the most sensitive is myocardial scintigraphy.

key words: hypertension, coronary disease, silent ischemia, asymptomatic ST depression, coronary microcirculatory defect

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 3, pages 159–169.

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Podejrzanie choroby wieńcowej wysuwane jest najczęściej, gdy pojawiają się objawy kliniczne — charakterystyczne bóle w klatce piersiowej. Obok klasycznej, jawnej klinicznie choroby wieńcowej istnieje też jej bezobjawowa forma, która może przebiegać pod postacią niemej niedokrwienia mięśnia sercowego,

a nawet bezbólowego zawału serca. Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego jest to stan, w którym pacjent nie odczuwa bólów w klatce piersiowej ani innych dolegliwości, które stanowiłyby ich ekwiwalent, a badanie elektrokardiograficzne wykazuje cechy niedokrwienia. Epizody niedokrwienia mają charakter przemijający, są trudne do uchwycenia w jednorazowym, spoczynkowym elektrokardiogramie. Najbardziej skuteczną metodą rozpoznawania jest 24-godzinne EKG lub elektrokardiograficzny test wysiłkowy. U podłoża niemej niedokrwienia najczęściej leżą zmiany miażdżycowe zawężające światło tętnic wieńcowych. Uważa się jednak, że u osób z nadciśnieniem tętniczym nieme niedokrwienie może zależeć nie tylko od zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, ale też od zaburzeń w obrębie mikrokrążenia wieńcowego.

Występowanie niemej choroby wieńcowej

Na zjawisko niemej choroby wieńcowej zwrócono uwagę w latach 60. Master i Geller w 1969 roku opublikowali pracę poświęconą bezobjawowej chorobie wieńcowej i zagrożeniom zawałem serca u osób, u których wcześniej nie występowały żadne objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Autorzy zwrócili uwagę na wcześniejsze obserwacje wskazujące, że w badaniach autopsyjnych żołnierzy amerykańskich w średnim wieku 22 lat, poległych w wojnie koreańskiej, w ok. 15% przypadków stwierdzono obecność zmian miażdżycowych zwężających o $\geq 50\%$ światło co najmniej jednej tętnicy wieńcowej. Podobne zmiany opisano u brytyjskich pilotów w średnim wieku 27 lat, którzy zginęli w wypadkach — u 20% z nich wykazano zwężenia tętnic wieńcowych przekraczające 50% światła. W badaniach amerykańskich przeprowadzonych w ramach *Public Health Service* w latach 1960–1962 stwierdzono, że spośród 2 mln osób, które przeżyły zawał serca, ok. 30%, tj. ok. 600 tys.

Adres do korespondencji: Elżbieta Florczak
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Instytutu Kardiologii w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: 815–44–09

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

osób, charakteryzowało się bezobjawowym przebiegiem choroby przed zawałem. Jednocześnie oszacowano, że ok. 3–5 mln osób powyżej 35 rż. mogło mieć bezobjawową chorobę wieńcową bez zawału serca [1–4].

Zainteresowanie problemem niemego niedokrwienia wzrosło w latach 70., kiedy podczas elektrokardiograficznych testów wysiłkowych oraz 24-godzinnych EKG zaobserwowano przemijające zmiany odcinka ST charakterystyczne dla niedokrwienia mięśnia sercowego, przebiegające bez towarzyszących objawów klinicznych.

Froelicher i wsp. przedstawili wyniki badań przeprowadzonych w grupie zdrowych lotników, u których w elektrokardiograficznym teście wysiłkowym stwierdzono zmiany sugerujące niedokrwienie mięśnia sercowego. Na podstawie koronarografii u 53% tych osób wykazano zmiany miażdżycowe przekraczające 50% światła tętnicy wieńcowej [5].

Stern i Tzivoni przedstawili wyniki badań u osób z podejrzeniem choroby wieńcowej, ale bez zmian niedokrwiennych w elektrokardiogramie spoczynkowym czy wysiłkowym. Natomiast 24-godzinny EKG wykazało, że u 65% badanych występowały epizody niedokrwienia przebiegające zarówno z dolegliwościami bólowymi, jak i bez bólów, natomiast u 35% pozostałych osób niedokrwienie mięśnia sercowego miało przebieg całkowicie bezbólowy [6].

Również inni autorzy stwierdzili, że 39% pacjentów z dodatnim elektrokardiograficznym testem wysiłkowym oraz obecnością istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (zwężenia światła naczyń w koronarografii > 75%) nie odczuwało dolegliwości dławicowych [7].

Z kolei inne badania dotyczyły pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, u których zarówno w wysiłkowym elektrokardiogramie, jak i w 24-godzinnej rejestracji stwierdzano cechy niedokrwienia mięśnia sercowego bez towarzyszących dolegliwości dławicowych [8–10].

Na początku lat 80. Cohn zaproponował podział niemego niedokrwienia na 3 typy: typ 1 — u osób „zdrowych”, bez objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego; typ 2 — u osób po przebytych bezbólowym zawałe serca oraz z utrzymującymi się epizodami niemego niedokrwienia; typ 3 — u pacjentów z objawową chorobą wieńcową i jednocześnie występującymi incydentami niemego niedokrwienia mięśnia sercowego [11].

Badacz norweski Eriksen i wsp. przeprowadzili badania w grupie 2000 zdrowych osób (typ 1), z których po wykonaniu diagnostyki u 105 osób ustalono wskazania do koronarografii. W grupie tej u 67 osób stwierdzono istotne zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, w tym u 51 osób — chorobę wie-

lonaczeniową. Zatem bezobjawowi pacjenci z udokumentowaną chorobą wieńcową stanowili 3,5% badanej grupy [12]. Ocenia się, że w populacji osób dorosłych u około 2–4% osób występuje bezobjawowa choroba wieńcowa, a według Quyyumi i wsp. odsetek ten sięga nawet 10% [13]. Typ 2 niemego niedokrwienia rozpoznawano u osób po przebytych bezbólowym zawałe serca, u których pomimo braku dolegliwości bólowych elektrokardiograficzny test wysiłkowy wykazywał cechy niedokrwienia mięśnia sercowego. Na podstawie badań Theroux i wsp. 18% pacjentów po bezbólowym zawałe serca nadal miało incydenty niemego niedokrwienia [14], zaś według Kurpesa i wsp. — aż 58% [15]. Typ 3 niemego niedokrwienia, czyli występowanie niemego niedokrwienia u osób z jawną klinicznie chorobą wieńcową, ocenia się na około 50% [8].

Nieme niedokrwienie może występować również u osób z chorobą niedokrwienią serca w przebiegu kurczu tętnic wieńcowych. Aoki i wsp. wykazali występowanie niemego niedokrwienia u 32% pacjentów z anginą Prinzmetalą [16]. Należy podkreślić, że incydenty niemego niedokrwienia opisano też u osób z kardiomiopatią przerostową [17].

W latach 90. zwrócono uwagę na występowanie niemego niedokrwienia u osób z naciśnieniem tętniczym bez współistniejących klinicznych objawów choroby wieńcowej.

Na podstawie badań różnych autorów ocenia się, że częstość niemego niedokrwienia u chorych z naciśnieniem tętniczym wynosi 15–54%, czyli jest zbliżona do częstości niemego niedokrwienia w chorobie wieńcowej [5–8, 14, 15, 18–20]. Nieme niedokrwienie w naciśnieniu tętniczym jest zagadnieniem o dużym znaczeniu epidemiologicznym, klinicznym oraz prognostycznym.

Metody rozpoznawania

Niedokrwienie mięśnia sercowego powoduje zmiany elektrofizjologiczne i hemodynamiczne w sercu. Zabiegi angioplastyki wieńcowej, wywołujące krótkotrwałe epizody niedokrwienia mięśnia sercowego, pozwoliły zaobserwować kolejność zjawisk w czasie incydentu niedokrwienia. Pierwszym objawem jest zmniejszenie przepływu wieńcowego, potem ujawniają się zaburzenia relaksacji komory wraz ze wzrostem ciśnienia końcowo rozkurczowego, nieco później zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego. Następnie pojawiają się zmiany elektrokardiograficzne i występuje ból [9, 21–23]. Objawy przejściowego niedokrwienia mięśnia sercowego mogą występować pod różnymi postaciami i dlatego w ich diagnostyce,

obok EKG, znajdują zastosowanie badania echokardiograficzne oraz badania izotopowe serca. Podstawową i najbardziej dostępną metodą oceny ukrwienia mięśnia sercowego pozostaje nadal EKG. Charakterystycznym objawem niedokrwienia jest horyzontalne lub zstępujące obniżenie zespołu ST-T. W elektrokardiogramie spoczynkowym, jak i w czasie elektrokardiograficznego testu wysiłkowego za kryterium rozpoznania niedokrwienia przyjmuje się obniżenie zespołu ST-T co najmniej o 0,1 mV. Szczególne znaczenie w diagnostyce krótkotrwałych, przemijających epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego ma 24-godzinne EKG, umożliwiające wielogodzinną, ciągłą analizę obrazu ukrwienia mięśnia sercowego. W badaniu standardowym stosuje się rejestrację 3-odprowadzeniową. Badania porównujące rejestrację 3-odprowadzeniową z 12-odprowadzeniową wykazały znacznie większą czułość metody 12-odprowadzeniowej [24], która jednak nie znalazła zastosowania w badaniach klinicznych. Za kryterium rozpoznania niedokrwienia w 24-godzinnym EKG przyjmowano obniżenie odcinka ST-T co najmniej o 0,1 mV, trwające co najmniej 60 s i rozpoczynające się w odstępie 80 ms od punktu J [25–31]. Kolejny epizod niedokrwienia rozpoznawano, gdy ponowne obniżenie odcinka ST-T występowało w odstępie co najmniej 60 s od poprzedniego [18]. U osób z przerostem lewej komory serca (LVH — *left ventricular hypertrophy*) stosowano kryteria zmodyfikowane: obniżenie zespołu ST-T co najmniej o 0,15 mV lub nawet 0,2 mV [27, 28]. Aby ocenić stopień niedokrwienia mięśnia sercowego, obliczano maksymalne obniżenie zespołu ST-T, liczbę epizodów niedokrwienia oraz łączny czas ich trwania [32].

Obok spoczynkowej i całodobowej rejestracji elektrokardiogramu ważne miejsce w diagnostyce niedokrwienia mięśnia sercowego znajduje elektrokardiograficzny test wysiłkowy. Podobnie jak w poprzednich badaniach kryterium rozpoznania niedokrwienia jest obniżenie zespołu ST-T o 0,1 mV w czasie wysiłku w porównaniu z obrazem spoczynkowym, lub w przypadku obecności przerostu mięśnia sercowego — o 0,2 mV [25, 27].

Inne metody badań stosowane do oceny ukrwienia mięśnia sercowego z zastosowaniem czynnika prowokującego, to echokardiograficzny test wysiłkowy oraz echokardiograficzny test z dobutaminą [23, 33–36]. W tych badaniach ocenie podlegają zaburzenia kurczliwości lewej komory w wyniku niedokrwienia mięśnia sercowego wywołanego wysiłkiem lub dożylnym wlewem dobutaminy. Czułość echokardiograficznego testu wysiłkowego oraz echokardiograficznego testu z dobutaminą w wykrywaniu niedokrwienia szacuje się na 85–95% [33, 34].

W ocenie ukrwienia mięśnia sercowego zastosowanie mają także badania izotopowe serca. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego pozwala na obrazowanie ubytków ukrwienia mięśnia sercowego. Jeśli mają one charakter przejściowy, ujawniający się podczas wysiłku — z dużym prawdopodobieństwem mogą świadczyć o obecności zmian upośledzających drożność tętnic wieńcowych [27, 34, 36–38]. W badaniach Chin i wsp. przeprowadzonych u osób bez objawów klinicznych, ale z dodatnim wynikiem badania izotopowego mięśnia sercowego, koronarografia potwierdziła obecność istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w 94% przypadków. Czułość badania izotopowego mięśnia sercowego była znacznie wyższa niż czułość elektrokardiograficznego testu wysiłkowego, którego dodatni wynik potwierdzono angiograficznie tylko u 60% osób [37]. Pringle i wsp., wykonując koronarografię u osób bez objawów klinicznych, ale z dodatnim elektrokardiograficznym testem wysiłkowym lub dodatnim wynikiem badania izotopowego mięśnia sercowego, wykazali czułość badania izotopowego mięśnia sercowego w rozpoznawaniu niedokrwienia mięśnia sercowego i miażdżycy tętnic wieńcowych (89%) w porównaniu z czułością elektrokardiograficznego testu wysiłkowego (50%) oraz 24-godzinnym EKG (33%) [27]. Metaanaliza przeprowadzona przez Fleischmana i wsp. miała na celu porównanie czułości badań izotopowych z czułością echokardiograficznego testu wysiłkowego w wykrywaniu niedokrwienia. Wykazano, że czułość echokardiograficznego testu wysiłkowego jest tylko nieznacznie niższa od czułości badania izotopowego mięśnia sercowego, odpowiednio 85% i 87% [34]. Obok badań izotopowych mięśnia sercowego zastosowanie w diagnostyce niedokrwienia ma również angiokardiografia radioizotopowa. Umożliwia ona ocenę dynamiki napełniania i opróżniania lewej komory, która podczas niedotlenienia mięśnia sercowego ulega upośledzeniu [10, 39].

Patofizjologia niemego niedokrwienia

Zarówno nieme niedokrwienie, jak i niedokrwienie przebiegające z bólem jest wywołane zachwianiem równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Taki stan może być wywołany między innymi przyspieszeniem czynności serca lub wzrostem ciśnienia krwi w czasie wysiłku, emocji czy stresu, co prowadzi do wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Rzadziej może być spowodowany zmniejszeniem dostarczania tlenu na skutek kurczu niezmięnionej czy też wykazującej zmiany miażdżycowe tętnicy wieńcowej.

Patomechanizm niemego niedokrwienia pozostaje nie w pełni wyjaśniony, postuluje się związek z czasem trwania i stopniem niedokrwienia mięśnia sercowego, obecnością jego przerostu, wpływem czynników humoralnych lub dysfunkcją układu współczulnego.

Cecchi i wsp. zaobserwowali, że epizody niedokrwienia przebiegające bez bólu trwają krócej niż epizody przebiegające z bólem [8, 9, 40].

Badania dotyczące związku między niemyim niedokrwieniem a grubością mięśnia sercowego nie dostarczyły jednoznacznych wyników. Pojedyncze prace przeprowadzone u osób z nadciśnieniem tętniczym, z klinicznymi objawami choroby wieńcowej, ale z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii wskazywały na obecność związku między przerostem mięśnia sercowego a obniżeniem rezerwy wieńcowej [36]. Większość badaczy nie potwierdziła jednak zależności między występowaniem niemego niedokrwienia a przerostem lewej komory [25, 29, 30, 41].

Chierchia i wsp. badali zależność między stopniem upośledzenia czynności lewej komory a niemyim niedokrwieniem oraz niedokrwieniem objawowym. W czasie niemego niedokrwienia stwierdzili mniej wyrażone zaburzenia czynności niż w niedokrwieniu objawiającym się bólem [9]. Inni autorzy przy zastosowaniu angiokardiografii radioizotopowej nie stwierdzili istotnych różnic w pogorszeniu czynności lewej komory u osób z niemyim niedokrwieniem w porównaniu z pacjentami z niedokrwieniem objawowym [10].

Przypuszcza się, że o wystąpieniu bólu lub braku jego obecności może decydować stopień upośledzenia przepływu wieńcowego [4, 36]. Przeprowadzone były jednak badania, które wskazywały, że podobne ograniczenie przepływu krwi podczas angioplastyki tętnicy wieńcowej u tego samego pacjenta może wywołać zarówno nieme, jak i objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego [23].

Wyrażany jest pogląd, że u podłoża niemego niedokrwienia mogą leżeć zmiany neurologiczne lub humoralne. Bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego może być związane z dysfunkcją obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącą do obniżonej percepcji bólu [22, 42].

Interesujące badania na ten temat przeprowadzili Droste i Roskamm. Opisali oni grupę mężczyzn z chorobą wieńcową udokumentowaną angiograficznie, którą zależnie od występowania bólu wieńcowego w trakcie testu wysiłkowego podzielili na dwie podgrupy: objawową i bezobjawową. Następnie przeprowadzili badania progu bólowego 3 metodami: stymulacji prądem mięśni uda z oceną natężenia

prądu wywołującego uczucie bólu; testu oziębiania do oceny czasu, po którym pojawiał się ból ręki; ucisku mięśni ramienia mankietem w celu wywołania niedokrwienia i oceny czasu, jaki upłynął do momentu pojawienia się bólu. Wykazano, że grupa bezobjawowa charakteryzowała się znacznie wyższym progiem bólu niż grupa objawowa oraz osoby zdrowe. W czasie stymulacji mięśnia dla wywołania bólu konieczne było zastosowanie 2-krotnie wyższego natężenia prądu. W czasie testu zimna ból pojawił się znacznie później i był 2-krotnie dłużej tolerowany. Również w czasie ucisku i niedokrwienia mięśni ramienia ból pojawił się u osób z tej grupy znacznie później [43].

Przyczyny podwyższonego progu bólowego tłumaczono zwiększonym wydzielaniem β -endorfiny uznanej za endogenny czynnik modulujący odczuwanie bólu. Sheps i wsp. wykazali dodatnią korelację między wzrostem stężenia β -endorfin we krwi w reakcji na stres psychologiczny a wysokością progu bólowego [44]. Hikita i wsp. przeprowadzili badania stężenia β -endorfin we krwi u osób z chorobą wieńcową w czasie niedokrwienia wywołanego angioplastyką tętnic wieńcowych oraz w czasie niedokrwienia stwierdzanego podczas elektrokardiograficznego testu wysiłkowego w 3 grupach: grupa 1 — z bezbólowym niedokrwieniem w czasie angioplastyki wieńcowej oraz w czasie testu wysiłkowego; grupa 2 — z bólowym niedokrwieniem w czasie angioplastyki wieńcowej i bezbólowym w czasie testu wysiłkowego; grupa 3 — z bólowym niedokrwieniem zarówno w czasie angioplastyki wieńcowej, jak i w czasie testu wysiłkowego.

W grupie 1 stężenie β -endorfin było znacznie wyższe niż w grupie 2 i 3, w czasie angioplastyki tętnic wieńcowych (większy stopień niedokrwienia mięśnia sercowego) było także znacząco wyższe niż w czasie elektrokardiograficznego testu wysiłkowego. Autorzy sugerują, że zjawisko niemego niedokrwienia zależy od odpowiednio wysokiego, proporcjonalnego do stopnia niedokrwienia, wzrostu stężenia β -endorfin [45].

Również inni autorzy wykazali związek między stężeniem β -endorfin we krwi a występowaniem objawów klinicznych [20, 46, 47].

Rola β -endorfin w odczuwaniu bólu nie jest jednak w pełni wyjaśniona. Wynika to z faktu, że niektórzy badacze stwierdzili brak korelacji między stężeniem β -endorfin we krwi a stopniem niedokrwienia czy intensywnością bólu [11, 48].

Zwrócono uwagę na częstsze występowanie niemego niedokrwienia u chorych na cukrzycę. W przebiegu tej choroby dochodzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych, a jednocześnie do rozwoju neuropatii wegetatywnej i czuciowej, która zmienia odczuwanie bólu [49]. Na uwagę za-

sługują rodzime badania Lubaszewskiego i wsp., którzy wykazali częstsze występowanie zjawiska niemeo niedokrwienia u chorych na cukrzycę i osób z nadciśnieniem tętniczym, niż w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy typu 2 [50].

Nieme niedokrwienie w nadciśnieniu tętniczym

U części chorych z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, stwierdza się zwiększoną aktywność układu współczulnego prowadzącą do przyspieszenia czynności serca. Badania oparte na analizie 24-godzinowego EKG potwierdziły, że epizody niemeo niedokrwienia najczęściej były poprzedzone przyspieszeniem czynności serca lub wzrostem ciśnienia krwi [28, 31, 32]. Potwierdzono również związek między tymi zmianami a wzrostem stężenia katecholamin we krwi w czasie niemeo niedokrwienia [31].

W miarę trwania nadciśnienia tętniczego dochodzi do przeciążenia i przebudowy mięśnia sercowego, a następnie do jego przerostu. Zmiany te zwiększają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i pogarszają jego bilans tlenowy. Nadciśnienie jest jednym z najważniejszych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Zmiany w tętnicach wieńcowych powodują ograniczenie dopływu krwi do mięśnia sercowego. Narasta dysproporcja między zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen a zmniejszoną jego podażą. Należy zapytać, jak często i w jakim okresie zaawansowania nadciśnienia tętniczego występuje niemeo niedokrwienie mięśnia sercowego i jakie posiada znaczenie prognostyczne.

Hedbald i Janzon przeprowadzili badania u 341 mężczyzn w wieku 68 lat, bez wcześniejszych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, z których u połowy stwierdzano nadciśnienie tętnicze. Występowanie niemeo niedokrwienia obserwowano u 19% osób zdrowych, u 28% pacjentów z nadciśnieniem skutecznie leczonym oraz u 41% chorych z nadciśnieniem, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia tętniczego [18]. Badania innych autorów potwierdzają, że częstość niemeo niedokrwienia wykazuje związek ze skutecznością leczenia nadciśnienia tętniczego. Z dotychczasowych doniesień wynika, że zjawisko niemeo niedokrwienia stwierdzono u 26% chorych z nadciśnieniem, u których w toku leczenia hipotensyjnego uzyskano trwałą normalizację ciśnienia tętniczego. Natomiast odsetek występowania niemeo niedokrwienia u chorych z niewłaściwie leczonym lub nieleczonym nadciśnieniem tętniczym wynosił odpowiednio 52% i 40% [19].

Badania Stramba-Badiale i wsp. wykazały obecność epizodów niemeo niedokrwienia w 24-godzinowym EKG lub elektrokardiograficznym teście wysiłkowym u 15% pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem bez współistniejących objawów choroby wieńcowej. Obniżenie odcinka ST częściej występowało u kobiet (17%) niż u mężczyzn (5%). Nie stwierdzono przy tym związku między występowaniem niemeo niedokrwienia a stopniem zaawansowania nadciśnienia ani czynnikami ryzyka choroby wieńcowej [20]. Siegel i wsp. stwierdzili obecność niemeo niedokrwienia u 27% badanych osób z nadciśnieniem tętniczym i wykazał istnienie jego dobowego rytmu. Szczyt występowania niemeo niedokrwienia przypadał na godziny poranne i na okres przebudzenia [51].

W innych badaniach również stwierdzono dobowy rytm występowania niemeo niedokrwienia. Najczęściej epizody miały miejsce w godzinach po przebudzeniu i zwiększonej aktywności ruchowej między godziną 6.00 a 8.00 oraz w późnych godzinach popołudniowych między 18.00 a 20.00. Wykazano związek tych epizodów z rytmem dobowym ciśnienia krwi, a także z jego zwyczajami. Podczas epizodów niemeo niedokrwienia obserwowano wzrost ciśnienia skurczowego średnio o 9 mm Hg oraz wzrost ciśnienia rozkurczowego o 7 mm Hg, stwierdzano też przyspieszenie tętna średnio o 5 uderzeń/min. [32, 52]. Postuluje się zależność tego zjawiska od wzrostu ciśnienia krwi, wzrostu stężenia katecholamin i kortyzolu we krwi, zwiększonej agregacji płytek oraz zwiększonej aktywności plazminogenu płytkowego charakterystycznych dla tej części doby [53, 54].

Szczególnie interesujące jest zagadnienie LVH, zjawiska typowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego, i jego związku z występowaniem niemeo niedokrwienia. Uznany i stosowany kryterium przerostu jest indeks masy lewej komory (LVMI — *left ventricular mass index*) wynoszący $\geq 134 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn oraz $\geq 110 \text{ g/m}^2$ u kobiet [55]. Asmar i wsp. obserwowali tendencję do występowania epizodów przemijającego, cichego niedokrwienia mięśnia sercowego u osób z wyższym LVMI [52]. Pringle stwierdził częstsze występowanie epizodów obniżania odcinka ST u osób z nadciśnieniem i obecnością LVH [27]. Inni autorzy nie stwierdzili takiego związku. Stramba-Badiale wykazał jednakowo częste (57%) występowanie niemeo niedokrwienia zarówno u osób z LVH, jak i u osób bez LVH. Występowanie niemeo niedokrwienia było też niezależne od geometrii lewej komory — jej koncentrycznego czy ekscentrycznego przerostu [20]. Podobnie Lee i wsp. stwierdzili cechy przerostu u tego samego odsetka osób (69%) z nadciśnieniem tętniczym i epizodami nie-

mego niedokrwienia oraz u pacjentów z naciśnieniem tętniczym bez epizodów niemego niedokrwienia. Według Schroedera LVMI u osób z utrwalonym naciśnieniem i epizodami przemijającego obniżenia odcinka ST wynosił średnio 151 g/m^2 , podczas gdy u osób z utrwalonym naciśnieniem i bez epizodów przemijającego obniżenia odcinek ST wynosił 139 g/m^2 . Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie między wskaźnikami.

Należy jednak zaznaczyć, że ocena rzeczywistej częstości niemego niedokrwienia u chorych z naciśnieniem tętniczym i współistniejącym LVH napotyka na trudności. Wynika to między innymi z faktu, że do części przeprowadzonych badań dotyczących zjawiska niemego niedokrwienia w przebiegu naciśnienia tętniczego włączono chorych bez współistniejącego LVH i wynikających z jego obecności zmian odcinka ST. Z kolei uważa się, że w grupie osób z naciśnieniem tętniczym i LVH klasyczne kryteria rozpoznawania niemego niedokrwienia w badaniach EKG mogą być zbyt ogólne i dlatego powinno się stosować kryteria bardziej rygorystyczne.

Naciśnienie tętnicze jest uznanym czynnikiem ryzyka nagłych incydentów sercowych, w związku z czym badano też zależność między niemy niedokrwieniem a występowaniem arytmii komorowej u chorych z naciśnieniem. Fariello i wsp., porównując grupę osób zdrowych z grupą łagodnego, niepowikłanego naciśnienia tętniczego, wykazali częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu pod postacią pojedynczej ekstrasystolii komorowej oraz bigemunii i trigemunii w grupie osób z naciśnieniem niż u osób zdrowych. Nie stwierdzono przy tym jednoczesnego występowania zmian odcinka ST ani epizodów niemego niedokrwienia [56].

Szlachcic i wsp. w grupie 183 pacjentów z łagodnym naciśnieniem bez objawów choroby wieńcowej wykazali obecność pojedynczej ekstrasystolii komorowej u 21%, a częstoskurcze komorowe u 6% osób. Przy tym arytmie komorową stwierdzono u 33% chorych z przejściowymi zaburzeniami ukrwienia oraz u 18% pacjentów bez przemijających zaburzeń ukrwienia mięśnia sercowego w scyntygrafii perfuzyjnej oraz u 29% osób z LVH w porównaniu z 15% osób bez LVH. Autorzy postulowali, że nieme niedokrwienie i LVH wykazują ścisły związek z arytmia komorową [38].

Zehender i wsp. przeprowadzili badania u 150 chorych z naciśnieniem tętniczym, bez objawów choroby wieńcowej. U 86% osób stwierdzili obecność komorowych zaburzeń rytmu serca, przy czym u 15% odnotowali obecność par, a u 13% badanych — częstoskurcze komorowe. Przemijające obniżenie odcinka ST rozpoznano u 33% osób, w czasie tych epizodów występowało komorowych zaburzeń rytmu

wzrastało 4,6 razy. Zarówno arytmia, jak i niedokrwienie miały charakterystyczny rytm dobowy — ich nasilenie występowało we wczesnych godzinach porannych oraz późnym popołudniem [28].

Badania Siegel i wsp. również dotyczyły występowania niemego niedokrwienia oraz arytmii komorowej u osób z naciśnieniem tętniczym. Obecność niemego niedokrwienia stwierdzono u 27% osób z naciśnieniem. Komorowe zaburzenia rytmu serca występowały u 46% osób z niemy niedokrwieniem oraz u 48% osób bez niemego niedokrwienia. Wyniki nie potwierdziły związku między niemy niedokrwieniem a arytmia. Stwierdzono jednak określony rytm dobowy występowania niemego niedokrwienia, a także komorowych zaburzeń rytmu serca. Rytm obu zjawisk był zgodny, ich szczyt przypadał na godziny porannego przebudzenia [51].

Wiele badań dotyczących występowania epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego niezależnych od zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych chorych z naciśnieniem tętniczym sugerowało obecność zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego jako przyczyny niemego niedokrwienia.

Scheler i wsp. przeprowadzili badania u chorych z utrwalonym naciśnieniem tętniczym, z dodatnim testem wysiłkowym lub z bólami zamostkowymi, ale z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii. Stwierdzili, że u 50% badanych występowały cechy przejściowego niedokrwienia mięśnia sercowego w 24-godzinnym EKG. Epizody występowały średnio 13 razy na dobę, łącznie przez około 48 min, z maksymalnym obniżeniem ST-T o 1,9 mm. Chorzy z cechami niemego niedokrwienia oraz bez nich nie różnili się istotnie wiekiem, płcią ani stopniem zaawansowania naciśnienia. Występowanie niemego niedokrwienia nie wykazywało związku z grubością przegrody międzykomorowej ani grubością ściany tylnej lewej komory [30].

W badaniach Chin i wsp. u 30 osób z naciśnieniem tętniczym, bez objawów klinicznych i z dodatnim elektrokardiograficznym testem wysiłkowym lub dodatnim wynikiem scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego, wykonano koronarografię. Spośród 25 osób tylko u 15 potwierdzono obecność istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, a u 10 z nich nie potwierdzono, podczas gdy w tej samej grupie w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego przejściowe zaburzenia ukrwienia stwierdzono u 17 spośród 18 pacjentów [37].

Yrenev przebadął grupę 61 pacjentów z naciśnieniem tętniczym utrwalonym, wśród których 34 osoby (54%) w 24-godzinnym EKG miały epizody niemego niedokrwienia — 21 z nich poddano badaniom, u 15 osób występowało przejściowe zaburzenia

ukrwienia mięśnia sercowego w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego, przy czym u 7 były one całkowicie odwracalne (grupa I), a u 8 tylko częściowo odwracalne (grupa II). Koronarografia wykazała obecność istotnych zmian w tętnicach wieńcowych tylko u 1 osoby z grupy I, natomiast u 7 osób z grupy II. Dokładna analiza wykazała, że osoby z grupy I krócej chorowały na nadciśnienie, a miażdżycza tętnic wieńcowych była mniej zaawansowana, ale jednocześnie chorzy charakteryzowali się znacznie zwiększoną agregacją płytek i wzrostem stężenia β -endorfin we krwi w czasie niedokrwienia w porównaniu z grupą II, w której stwierdzono dłużej trwające nadciśnienie, bardziej zaawansowaną miażdżycę tętnic wieńcowych oraz stały wzrost wydzielania β -endorfin. Wyniki badań potwierdzają, że przejściowe zaburzenia ukrwienia mięśnia sercowego u osób z nadciśnieniem tętniczym mogą być spowodowane nie tylko zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych (grupa II), ale też zaburzeniami mikrokrążenia wieńcowego i względnej niewydolności wieńcowej (grupa I). W obu grupach bezbólowy przebieg zaburzeń ukrwienia wiązano ze zwiększonym wydzielaniem β -endorfiny, które w przypadkach zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego było zgodne z rytmem występowania epizodów niemeo niedokrwienia, a u osób z miażdżycą tętnic wieńcowych pojawiały się stale [32].

Wyrażono pogląd, że zmiany mikrokrążenia w przebiegu nadciśnienia tętniczego mogą być pierwotne i niezależne od LVH [25]. Wskazują na to badania, w których wykazano zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego u osób z nadciśnieniem tętniczym bez LVH [57].

Hughton i wsp. przeprowadzili badania u 48 osób z nadciśnieniem i klinicznymi objawami choroby wieńcowej, ale z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii. Rezerwę przepływu wieńcowego oceniano metodą Dopplera, a ocenę ukrwienia mięśnia sercowego — metodą scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego. Umiarkowane obniżenie rezerwy przepływu wieńcowego (wskaźnik $< 3:1$) stwierdzono u 50%, a istotne obniżenie (wskaźnik $< 2:1$) u 27% badanych. Wykazano, że istotne obniżenie rezerwy przepływu wieńcowego występowało u osób z przejściowymi zaburzeniami ukrwienia mięśnia sercowego w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego oraz ze znacznie podwyższonym LVMI do $152 \pm 42 \text{ g/m}^2$. Zauważono, że rezerwa przepływu wieńcowego była tym bardziej obniżona, im bardziej podwyższony był spoczynkowy przepływ wieńcowy, jako wyraz wzmożonego metabolizmu mięśnia lewej komory wykazującego cechy przerostu [36].

Gimelli i wsp. badali rezerwę przepływu wieńcowego metodą emisyjnej tomografii pozytonowej

u osób z nadciśnieniem i z prawidłowym obrazem koronarografii. Wykazali oni, że o ile spoczynkowy przepływ wieńcowy był podobny u pacjentów z nadciśnieniem oraz u osób zdrowych, o tyle po zastosowaniu wazodylatacji dipirydamolem u pacjentów z nadciśnieniem stwierdzono obniżenie rezerwy przepływu wieńcowego (wskaźnik 2,2:1) w porównaniu z osobami zdrowymi (wskaźnik 2,5:1), ale nie miało to związku z LVH [41].

Obniżenie rezerwy przepływu wieńcowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niezależne od zmian miażdżycowych, pozwalało przypuszczać, że zjawisko niedokrwienia mięśnia sercowego u tych osób może być spowodowane zaburzeniami funkcji drobnych naczyń wieńcowych [19]. Rezultaty innych badań eksperymentalnych i klinicznych wykazały, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do rozwoju dysfunkcji śródbłonna. Wysłunięto hipotezę, że u pacjentów z nadciśnieniem przyczyną zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego może być upośledzenie funkcji śródbłonna prowadzące do zmniejszonej zdolności naczyń do rozkurczu.

Brush i wsp. przeprowadzili badania przepływu wieńcowego po podaniu acetylocholin (czynnik naczyniorozszerzający zależny od śródbłonna) oraz po podaniu nitrogliceryny (czynnik naczyniorozszerzający niezależny od śródbłonna) u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz u osób zdrowych. U pacjentów z nadciśnieniem po podaniu acetylocholin stwierdzono spadek przepływu wieńcowego o 59%, podczas gdy u osób zdrowych stwierdzono jego wzrost o 3%. Po podaniu nitrogliceryny przepływ wieńcowy w obydwu grupach zwiększył się w podobnym stopniu. Wyniki świadczyły o naczyniokurczącej reakcji na acetylocholinę, przy zachowanej reakcji naczyniorozszerzającej na nitroglicerynę, czyli o istotnym zaburzeniu mechanizmów śródbłonkowych regulujących stan napięcia ścian drobnych naczyń mikrokrążenia wieńcowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano też ujemną korelację między wielkością przepływu wieńcowego po podaniu acetylocholin a wysokością średniego ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem badań [59].

Treasure i wsp. przeprowadzili badania reakcji mikrokrążenia wieńcowego na wlew acetylocholin oraz adenozy — jeszcze innego czynnika naczyniorozszerzającego niezależnego od śródbłonna. U chorych z nadciśnieniem tętniczym po podaniu acetylocholin stwierdzili wzrost przepływu wieńcowego tylko o 32%, podczas gdy u osób zdrowych o 192%. Po adenozy stwierdzono znaczny wzrost przepływu wieńcowego o około 450% podobny w obu grupach. Wyniki badań potwierdziły istnienie upo-

śledzonej funkcji rozkurczowej ściany naczyniowej u chorych z nadciśnieniem. Wnioskowano, że upośledzenie zdolności rozkurczowej śródbłonna może być przyczyną zaburzeń regulacji przepływu wieńcowego i niedokrwienia mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego [59].

Nasuwa się pytanie, jakie może być znaczenie prognostyczne tego zjawiska. Hedbald i Janzon podczas ponad 4-letniej obserwacji osób z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, u których rejestrowano epizody niemego niedokrwienia w 24-godzinym EKG, wykazali występowanie nagłych incydentów sercowych u 25% osób. W tym samym czasie nagłe incydenty sercowe wystąpiły u 4,6% osób zdrowych, u 6,6% osób z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem oraz u 14% osób nieskutecznie leczonych na nadciśnienie, ale bez cech niemego niedokrwienia [18]. W badaniach Zehender i wsp. po 3 latach obserwacji stwierdzili, że w grupie 150 osób z nadciśnieniem, bez cech choroby wieńcowej, 5% pacjentów przeżyło zawał serca, 3% zmarło, w tym u 2% wystąpił nagły zgon. Stwierdzono, iż dla rozwoju nagłych incydentów sercowo-naczyniowych najpoważniejszym czynnikiem ryzyka obok LVH jest nieme niedokrwienie oraz arytmia komorowa [28].

Wyniki badań wskazują, że ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i epizodami niemego niedokrwienia jest podobne jak u pacjentów z chorobą wieńcową jawną klinicznie.

Leczenie chorych z niemyim niedokrwieniem

Przeprowadzono kilka dużych badań klinicznych, które wykazały korzystny wpływ leczenia farmakologicznego na nieme niedokrwienie u osób ze stabilną chorobą wieńcową.

Badanie znane pod akronimem CAPE (*Circadian Anti-Ischemia Program in Europe*) z amlodypiną wykazało zmniejszenie częstości zarówno bezobjawowych, jak i objawowych epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego o 60% oraz łącznego czasu ich trwania o 56% [60]. W badaniach ASIST (*Atenolol Silent Ischemia Study*) z atenolem oraz w innych badaniach znanych jako TIBET (*Total Ischaemic Burden European Trial*), oceniających wpływ atenolu lub nifedypiny SR lub obu tych leków razem, uzyskano również istotne zmniejszenie częstości niemego niedokrwienia. Badanie TIBET nie wykazało istotnych różnic między skutecznością atenolu a skutecznością nifedypiny SR w zmniejszaniu częstości niemego niedokrwienia [39, 61]. W badaniu TIBBS (*Total*

Ischemic Burden Bisoprolol Study) wykazano, że bisoprolol znacznie skuteczniej (o 41%) niż nifedypina SR (o 15%) zmniejsza liczbę epizodów niemego niedokrwienia. W badaniu tym stwierdzono również, że bisoprolol ograniczał poranny szczyt niemego niedokrwienia [62]. Badanie znane pod akronimem ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study*), dotyczące pacjentów z obecnością istotnych zmian miażdżycowych przynajmniej w jednej tętnicy wieńcowej, obok leczenia farmakologicznego lekami β -adrenolitycznymi (atenolol) i blokerem kanału wapniowego (diltiazem), uwzględniło leczenie inwazyjne. Wykazano, iż rewaskularyzacja częściej powodowała zmniejszenie incydentów niemego niedokrwienia — o 55% — niż leczenie farmakologiczne — o 39%. Stwierdzono skuteczniejsze działanie atenolu (zmniejszenie incydentów niemego niedokrwienia o 47%) w porównaniu z diltiazemem (zmniejszenie niemego niedokrwienia o 32%) [63].

Brak jest dotychczas badań klinicznych dotyczących leczenia niemego niedokrwienia u osób z nadciśnieniem tętniczym, bez współistniejących objawów choroby wieńcowej. Biorąc pod uwagę, że w leczeniu przeciwnadciśnieniowym często stosuje się leki z tych samych grup farmakologicznych co w leczeniu choroby wieńcowej, można przypuszczać, że ich wpływ może być podobny i pozwala za zmniejszenie częstości epizodów niemego niedokrwienia.

Podsumowanie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z czynników ryzyka choroby wieńcowej, która może mieć postać niemy klinicznie lub objawową. Nieme niedokrwienie u osób z nadciśnieniem tętniczym jest zjawiskiem częstym. U jego podłoża leżą nie tylko zmiany miażdżycowe tętnic wieńcowych, ale też zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu niemego niedokrwienia u osób z nadciśnieniem jest podobne jak w klasycznej postaci choroby wieńcowej. W związku z tym nieme niedokrwienie odgrywa ważną rolę zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Obok objawowej postaci choroby istnieje forma bezbólowej, niemego niedokrwienia mięśnia serco-

wego, która według badaczy występuje nawet u 54% osób z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że nie-
nie niedokrwienie występuje nie tylko w przebiegu
miażdżycy tętnic wieńcowych — jego obecność
stwierdzono u około 50% osób z nadciśnieniem tętni-
czym i prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych
w koronarografii. Nie obserwowano też wyraźnego
związku między występowaniem niemego niedo-
krwienia a obecnością przerostu mięśnia sercowego.
W patofizjologii niemego niedokrwienia bierze się-
pod uwagę czynniki humoralne — wzmożone wy-
dzielanie endorfin — oraz czynniki neurologiczne-
pod postacią podwyższonego progu bólowego. Uwa-
ża się jednak, że podstawową przyczyną zjawiska są
zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego, spowodo-
wane najprawdopodobniej obniżeniem rezerwy prze-
pływu wieńcowego oraz zaburzeniami funkcji śród-
błonka. Podstawową metodą rozpoznawania niemego
niedokrwienia jest 24-godzinne EKG, przy czym
najwyższą czułość w rozpoznawaniu ma scyntygra-
fia perfuzyjna mięśnia sercowego.

**słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, choroba
wieńcowa, nieme niedokrwienie, bezobjawowe
obniżenie odcinka ST, zaburzenia mikrokrążenia
wieńcowego**

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 3, strony 159–169.

Piśmiennictwo

- Enos W.F., Holmes R.H., Beyer J.: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953, 152, 1090–1093.
- Mason J.K.: Asymptomatic disease of coronary arteries in young men. *Br. Med. J.* 1963, 2, 1234–1237.
- National Center for Health Statistics. Coronary Heart Disease in Adults, United States 1960–62. *Vital Health Statistics*. Publ. No. 1000, Series 11, No. 10, Public Health Service, Washington D.C., 1965, U.S. Government Printing Office.
- Master A.M., Geller A.J.: The extent of completely asymptomatic coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1969, 23, 173–179.
- Froelicher V.F., Yanowitz F.G., Thompson A.J., Lancaster M.C.: The correlation of coronary angiography and the electrocardiographic response to maximal treadmill testing in 76 asymptomatic men. *Circulation* 1973 48, 597–604.
- Stern S., Tzivoni D.: Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br. Heart J.* 1974, 36, 481–486.
- Lindsey H.E., Cohn P.F.: Silent ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1975, 51 (supl II), 177.
- Cecchi A.C., Dovellini E.V., Marchi F., Pucci P., Santoro G.M., Fazzini P.F.: Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983, 1, 934–939.
- Chierchia S., Lazzari M., Freedman S.B., Brunelli C., Maseri A.: Impairment of myocardial perfusion and function, during painless myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983, 1, 924–930.
- Cohn P.F., Brown E.J., Wynne J., Holman B.L., Atkins H.L.: Global and regional left ventricular ejection fraction abnormalities during exercise in patients with silent myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983, 1, 931–933.
- Cohn P.F.: Asymptomatic coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 1981, 50, 55–60.
- Erikssen J., Enge I., Forfang R., Storstein D.: False-positive diagnosis tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation* 1976, 54, 371–376.
- Quyyumi A.A., Wright C., Fox K.: Ambulatory electrocardiographic ST segment changes in healthy volunteers. *Br. Heart J.* 1983, 50, 460–464.
- Theroux P., Waters D.D., Halphen C., Debaisieux J.C., Mizgala H.F.: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1979, 301, 341–345.
- Kurpesa M., Krzemińska-Pakuła M., Bednarkiewicz Z., Trzos E., Peruga J.Z., Kośmider M.: Ischaemic episodes detected by early exercise test and Holter monitoring after myocardial infarction: which are of most prognostic value? *Coron. Artery Dis.* 1996, 7, 789–796.
- Aoki M., Koyanagi S., Sakai K. i wsp.: Exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *Am. Heart J.* 1990, 119, 551–556.
- Cannon R.O., Rosing D.R., Maron B.J. i wsp.: Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985, 71, 234–243.
- Hedblad B., Janzon L.: Hypertension and ST segment depression during ambulatory electrocardiographic recording. *Hypertension* 1992, 20, 32–37.
- Boon D., Piek J., Montfrans G.A. van: Silent ischaemia and hypertension. *J. Hypertens.* 2000, 18, 1355–1364.
- Stramba-Badiale M., Bonazzi O., Casadei G. i wsp.: Prevalence of episodes of ST-segment depression among mild-to-moderate hypertensive patients in northern Italy. *J. Hypertens.* 1998, 16, 681–688.
- Schroeder A.P., Brysting B., Sogaard P., Pedersen O.L.: Silent myocardial ischaemia in untreated essential hypertensives. *Blood Pressure.* 1995, 4, 97–104.
- Cohn P.: Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am. J. Cardiol.* 1980, 45, 697–702.
- Hauser A.M., Gangadharan V., Ramos R.G., Gordon S., Timmis G.C.: Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985, 5, 193–197.
- Klootwijk P., Meij S., Mullert E.J., Es G.A. van, Umans V.A., Lenderink T., Simoons M.L.: Comparison of usefulness of computer assisted continuous 48-h 3-lead 12-lead ECG ischaemia monitoring for detection and quantitation of ischaemia in patients with unstable angina. *Eur. Heart J.* 1997, 18, 931–940.
- Scheler S., Motz W., Strauer B.E.: Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal, epicardial arteries by arteriogram. *Am. J. Cardiol.* 1994, 73, 478–482.
- Lauer M.S., Okin P.M., Anderson K.M., Levy D.: Impact of echocardiographic left ventricular mass on mechanistic implications of exercise testing parameters. *Am. J. Cardiol.* 1995, 76, 952–956.
- Pringle S.D., Dunn F.G., Tweddel A.C. i wsp.: Symptomatic and silent myocardial ischemia in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Br. Heart J.* 1992, 67, 377–382.

28. Zehender M., Meineretz T., Hohnloser S. i wsp.: Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992, 85, 1808–1815.
29. Yurenev A.P., DeQuattro V., Devereux R.B.: Hypertensive heart disease: relationship of silent ischemia to coronary artery disease and left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 1990, 120, 928–933.
30. Scheler S., Motz W., Vester J., Strauer B.E.: Transient myocardial ischemia in hypertensive heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1990, 65, 51G–55G.
31. Lee D.P., Rigonan K., DeQuattro V.: Increased blood pressure and neural tone in the silent ischemia of hypertension: disparate effects of immediate release nifedipine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22, 1438–1445.
32. Yurenev A.P., DeQuattro V., Dubov P.B. i wsp.: Silent myocardial ischemia in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1992, 5, 169S–174S.
33. Pasiński T., Grodzicki T.: Naciśnieniowa choroba serca. *Medycyna Praktyczna Kraków* 1999.
34. Fleischmann K.E., Hunink M.G.M., Kuntz K.M., Douglas P.S.: Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging. *JAMA* 1998, 280, 913–920.
35. Pasiński T.: Trudności związane z rozpoznawaniem choroby wieńcowej serca u chorych z naciśnieniem tętniczym. *Terapia* 2000, 9, 48–51.
36. Houghton J.L., Frank M.J., Carr A.A., Dohlen T.W., von Prisant L.M.: Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 15, 43–51.
37. Chin W.L., O'Kelly B., Tubau J.F. i wsp.: Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 scintigraphy in men with asymptomatic essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1992, 5, 465–472.
38. Massie B.M., Szlachcic J., Tubau J.F., O'Kelly B.F., Ammon S., Chin W.: Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension: a case-control study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22, 1598–1606.
39. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. i wsp.: The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur. Heart J.* 1996, 17, 96–103.
40. Gettes L.S.: Painless myocardial ischaemia. *Chest* 1974, 66, 612–613.
41. Gimelli A., Schneider-Eicke J., Neglia D. i wsp.: Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 31, 366–373.
42. Cohn F.P.: Nieme niedokrwienie i zawał serca. *BEL CORP, Warszawa* 1996, 17–24.
43. Droste C., Roskamm H.: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983, 1, 940–945.
44. Sheps D.S., Ballenger M.N., Gent G.E. i wsp.: Psychological responses to a speech stressor: correlation of plasma beta-endorphin levels at rest and after psychological stress with thermally measured pain threshold in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 25, 1499–1503.
45. Hikita H., Etsuda H., Takase B., Satomura K., Kurita A., Nakamura H.: Extent of ischemic stimulus and plasma beta-endorphin levels in silent myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1998, 135, 813–818.
46. Falcone C., Uasti L., Ochan M. i wsp.: Anginal pain and beta-endorphin variations during PTCA. *Circulation* 1991, 84, 293.
47. Kurita A., Takase B., Uehata A. i wsp.: Differences in plasma beta-endorphin and bradykinin levels between patients with painless or with painful myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1992, 123, 304–309.
48. Ellestad M.H., Kuan P.: Naloxone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing. *Am. J. Cardiol.* 1984, 54, 982–984.
49. Hikita H., Kurita A., Takase B. i wsp.: Usefulness of plasma beta-endorphin level, pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial ischemia in patients with and without diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1993, 72, 140–143.
50. Lubaszewski W., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Rajzer M., Stochmal A.: Silent myocardial ischaemia in patients with essential arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Human Hypertens.* 1999, 13, 309–313.
51. Siegel D., Cheitlin M.D., Seeley D.G., Black D.M., Hulley S.B.: Silent myocardial ischemia in men with systemic hypertension and without clinical evidence of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1992, 70, 86–90.
52. Asmar R., Benetos A., Pannier B. i wsp.: Prevalence and circadian variations of ST-segment depression and its concomitant blood pressure changes in asymptomatic systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77, 384–390.
53. Muller J.E., Toffler G.H., Stone P.H.: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989, 79, 733–743.
54. Siegel D., Black D.M., Seeley D.G., Hulley S.B.: Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. *Am. J. Cardiol.* 1992, 69, 344–347.
55. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas A.M. i wsp.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy — comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986, 57, 450–458.
56. Fariello R., Crippa M., Damiani G. i wsp.: Ventricular arrhythmias in normotensive subjects and in mild hypertensive patients. *Angiology* 1998, 49, 99–103.
57. Antony I., Nitenberg A., Foults J.M., Aptekar E.: Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22, 514–520.
58. Brush J.E., Faxon D.P., Salomon S., Jacobs A.K., Ryan T.J.: Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992, 19, 809–815.
59. Treasure C.B., Klein J.L., Vita J.A. i wsp.: Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993, 87, 86–93.
60. Deanfield J.E., Detry J.R.G., Lichtlen P.R. i wsp.: Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, 24, 1460–1467.

61. Pepine C.J., Cohn P.F., Deedwania P.C. i wsp.: Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994, 90, 762–768.

62. Arnim T.: Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS),

a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 25, 231–238.

63. Knatterud G.L., Bourassa M.G., Pepine C.J. i wsp.: Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, 24, 11–20.