

# Sessiz Miyokard İskemisi: Aysbergin Görünmeyen Kısmı

Dr. Hakan KARPUZ

Centre de Cardiologie, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, 1211 Genève-14, İsviçre

## ÖZET

Koroner yetersizliğinde, sessiz miyokard iskemisi sık olarak görülen bir durumdur. Nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Tanıst, ambulatuvar 24 saatlik elektrokardi-yografi (Holter), efor testi veya radyonükleid yöntemler (örneğin Talyum-201 miyokard sintigrafisi) ile konabilir. Sessiz miyokard iskemisinin, miyokard perfüzyonu ve ventrikül fonksiyonuna etkileri, semptomatik miyokard iskemisindeki gibi olup, yapılan çalışmalar her iki grup iskemide, prognozun, benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bundan dolayı klinisyen, sadece angoru değil, her tür miyokard iskemisini tedavi etmelidir. Koroner risk faktörlerinin düzeltilmesi, betablokerler velveya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması, koroner anjiyoplasti ve özellikle yüksek riskli hastalarda koroner bypass uygulaması gibi birçok değişik tedavi yöntemleri bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Sessiz miyokard iskemisi, angina pectoris

Sessiz miyokard iskemisi (SMİ) tanım olarak klinik semptom göstermez <sup>(1)</sup>. Bu özelliğinden dolayı SMİ'nin bazı karakteristik özellikleri hakkında tam ve kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Buna karşın, bu alanda yapılan çalışmalar, son derece önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. Yine de, M.E. Bertrand'ın bir önsözde belirttiği gibi, "koroner patolojide çok az konu, bu kadar coşkulu tartışmaya, SMİ kadar neden olmuştur" <sup>(2)</sup>.

*SMİ ile ilgili, cevaplar aranan belli başlı sorular şunlardır:*

- SMİ'deki fizyopatoloji nedir? SMİ'yi teşhis edecek en iyi invaziv olmayan, metod hangisidir? SMİ'nin prognozu nedir? SMİ şayet edilecekse, ne şekilde tedavi edilmelidir?

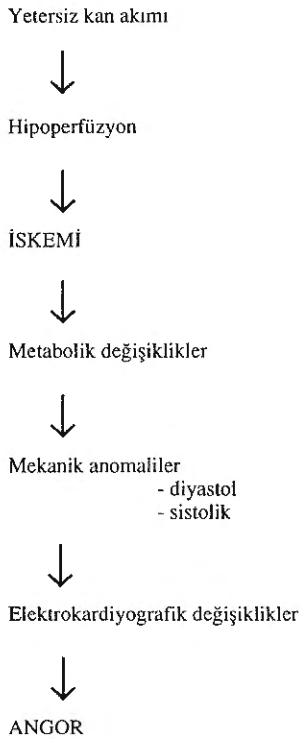
Bu sorular, 1980'li yılların başından beri sorulmuş olmasına rağmen <sup>(3,4)</sup> halen cevaplarında hemfikirlik sağlanmış değildir. Bu sorulara, yazımızda literatür taraması ve kliniğimizin tecrübesi de eklenerek, açıklık getirilmeye çalışılacaktır.

## TANIM ve FİZYOPATOLOJİ

SMİ, angor veya angor eşdeğeri belirtilerin klinik olarak gözlenmediği bir miyokard iskemisi olarak tanımlanabilir <sup>(5)</sup>. Burada "iskemi" terimini biraz daha açıklamak, daha doğrusu hatırlatmak, SMİ'yi anlamak için faydalı olacaktır.

Bilindiği gibi, miyokard iskemisi, miyokardın geçici olarak ihtiyacı olan oksijen ile kendisine gelen oksijen arasındaki dengesizlikten doğmaktadır. Bu dengesizlik kendisini bir takım biyokimyasal, elektriksel, fonksiyonel ve klinik değişiklikler ile gösterir. Bu değişiklikler zinciri Şekil 1'de özetlenmiştir <sup>(6)</sup>. Görüldüğü gibi angor, bu iskemik değişiklikler zincirinin son halkasını oluşturmaktadır. SMİ'de bu halka yoktur, yani ağrı eksiktir. Bunun nedeni ile ilgili hipotezleri görmeden önce, iskemik değişikliklerin oluşumu ile ilgili zamanlamayı görmek yerinde olacaktır.

Sigwart ve ark.'nın Lozan'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada <sup>(7)</sup>, koroner arterin geçici olarak tıkanmasında, angor 20-30 saniye sonra ortaya çıkmaktadır (Şekil 2). Bu verilere göre, iskeminin kısa sürmesi, SMİ nedeni olarak düşünülebilir. Başka bir deyişle, bu tipteki iskemi metabolik, hemodinamik ve elektriksel değişikliklere neden olmaya yeterli olmasına karşın, ağrı oluşturabilmek için yani iskemik zincirin son halkasına ulaşabilmek için yetersiz şiddettedir.



Şekil 1. Miyokard iskemisinde gelişen olaylar zinciri.

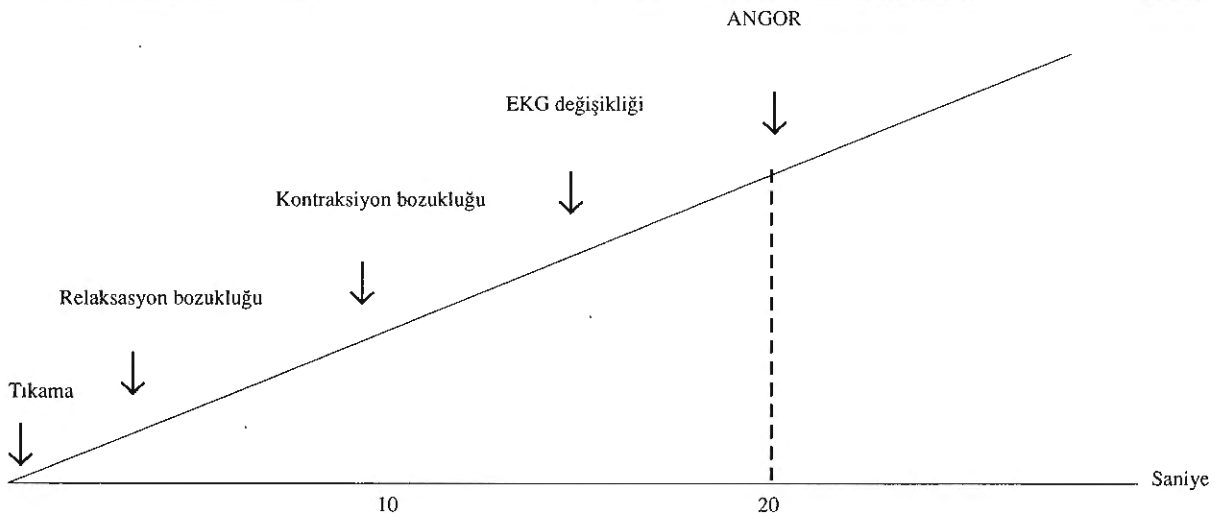
Başka bir hipotez, iskeminin tüm değişiklikleri oluşturabilmesine karşın, ağrı duyumunun ulaşımını ve/veya algılanmasını sağlayan sistemin organik veya fonksiyonel olarak bozulmasıdır. Örnek olarak periferik nöropatili diyabetik hastalar gösterilebilir. Ayrıca kalp transplantasyonu yapılmış olan hastalarda, koroner darlık ve miyokardda iske mi ortaya kon-

masına rağmen, angor gelişmemesi bu hipotezi desteklemektedir<sup>(5)</sup>. Tüm bu hipotezlerden başka "endorfinlerin" varlığı SMİ'yi açıklamak için ortaya atılmış<sup>(8)</sup>, fakat tam olarak doğrulanmamıştır. Çünkü örneğin naloxone ile antagonize edilmiş hastalara uygulanan egzersiz testinde, ağrı eşiği değişmemiştir<sup>(9)</sup>. Bütün bu hipotezlerden çıkan sonuç, farklı SMİ'li hastalarda farklı mekanizmaların devreye girebileceğidir.

## SEMİYOLOJİ

SMİ'nin semiyolojik karakteristikleri, koroner hastalarında Holter ile açıkça ortaya konmuştur<sup>(10)</sup>. ST segmenti çökme epizodlarının %72'si sabah saatlerinde (6-12 arası) görülmektedir. Bu zaman dilimi, aynı şekilde miyokard infarktüsü ve ani ölümler için de geçerlidir. Aynı zamanda, arteriyel kan basıncının ve kalp hızının bu zaman diliminde özellikle yüksek olduğu bilinmekte ve de dolayısı ile SMİ epizodları ile direkt olarak ilgili olduğu düşünülmektedir.

Buna karşılık, spazma bağlı iskemik epizodların özellikle gece (0-6 arası) ortaya çıktığını hatırlatmak gerekir<sup>(11)</sup>. Ayrıca SMİ'nin gün içerisinde, istirahatte veya Deanfield ve ark.<sup>(12)</sup> sintigrafik metodlar ile çok güzel bir şekilde ortaya koyduğu gibi, yoğun entellektüel çalışmalar sırasında da ortaya çıkabilmesi sözkonusudur.



Şekil 2. Koroner arterin tıkanması ile ortaya çıkan olaylar zincirinin zamanlaması.

## SINIFLAMA ve PREVALANS

Bugün için geçerli olan sınıflama, bu alanda çok yoğun çalışmaları bulunan, P. Cohn tarafından önerilen sınıflamadır <sup>(13)</sup>:

Tip 1- Asemptomatik hastalar

Tip 2- Miyokard infarktüsü geçirmiş asemptomatik hastalar

Tip 3- Sessiz ile semptomatik iskemik epizodlarının beraber görüldüğü hastalar.

**Tip 1:** Kesin verilerin en zor bulunduğu tip budur. Çünkü bazı tesadüflerin (örneğin başka bir patoloji nedeni ile hastaneye yatırılmış kişiler) dışında, "semptomsuz" bir kişide, SMİ'yi ortaya çıkaracak araştırmaları uygulamak çok zordur. Bu nedenle değişik çalışmalar, değişik araştırma yöntemlerine dayanarak prevalans ile ilgili rakamlar vermektedir. Bunlardan biri, öldükleri zaman herhangi bir koroner rahatsızlığı-klinik olarak bilinmeyen kişilerde yapılan otopsi sonuçlarına dayanmaktadır. Diamond ve Forester 24.000 kişiyi kapsayan araştırmalarında <sup>(14)</sup> otopside koroner hastalığın prevalansını %4.5 civarında bulmuşlardır.

Tabii, doğal olarak otopsi tekniğinin getirdiği değerlendirme hataları bu rakama yansımıştır. Bir başka yöntem, retrospektif olarak koroner anjiyografi geçirmiş kişileri incelemektir. Yine Diamond ve Forester <sup>(14)</sup>, bu yöntem ile SMİ oranını %4 civarında bulmuşlardır. Diğer bir yaklaşım ise, asemptomatik bireylere, efor testi uygulaması ve pozitif vakalarda koroner anjiyografisi yapmaktır. Gerek Norveç'de Erikssen ve Thaulow'un <sup>(15)</sup> 2014 büro elemanında, gerekse Amerikan Hava Kuvvetlerinde <sup>(16)</sup> 1390 kişinin üzerinde yapılan çalışmalarda, SMİ prevalansı %3 civarında bulunmuştur.

Genelde SMİ prevalansı yaş ile artış göstermektedir. Fleg ve ark. <sup>(17)</sup> sağlıklı görünen kişilerde yaptığı araştırmada 59 yaşın altındaki kişilerde SMİ prevalansı %5'in altında iken, 79 yaş üstü kişilerde bu oran %15 civarına ulaşmaktadır.

**Tip 2:** Bu grupta infarktüs sonrasındaki 30 gün içerisinde uygulanan efor testinin (egzersiz yapamayanlar için Holter) sonuçlarına göre SMİ frekansı %30-42 arasında değişmektedir <sup>(18)</sup>. Ayrıca

Bolognese ve ark. <sup>(29)</sup>, infarktüs sonrasında uyguladıkları stres ekokardiyografisinde (dipridamol ile) angorsuz, ventrikül duvar hareketleri anomalilerini %43 oranında bulmuşlardır.

**Tip 3:** Bu sınıfta prevalans yüksek olmasına karşın, tam ve kesin rakamlar bilinmemektedir. Genel olarak angorlu (stabil veya stabil olmayan) hastaların yarıya yakını Holter'de SMİ epizodları göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu rakam daha da yüksek bulunmuştur <sup>(20)</sup>.

## TANI

Gerek tanı için seçilecek metodun güvenilirliği, gerekse hangi popülasyonda hangi testin tanı için uygulanacağı halen tartışma konusudur <sup>(21)</sup>.

Bugün geçerli olan yaklaşım tarzı, efor testi ve diğer tanı metodlarından önce herhangi bir semptomatik koroner arter hastalığı olan kişilerdeki gibi öncelikle klinik bir yaklaşım tarzıdır. Başka bir deyimle; anamnez, fizik muayene, kan testleri, EKG gibi teşhis değerleri SMİ için sınırlı fakat özellikle koroner risk faktörlerini saptamak için oldukça önemli olan, rutin tanı metodlarıdır. Böylece SMİ araştırılacak popülasyonun seçimi daha bilinçli yapılmaktadır. Bu nokta özellikle sağlık harcamaları sınırlı olan ülkeler için önem taşımaktadır.

İkinci basamak olarak modern tanı metodları diye nitelendirebilecek testler vardır ki, bunlardan pratikte, belli başlı olarak 3 tanı metodu kullanılmaktadır.

- **Eforlu EKG** <sup>(11)</sup>: Duyarlılığı %70, özgüllüğü %80 civarında olan, egzersiz testinde en büyük avantaj, belirli bir efor derecesinde oluşan iskeminin "yeniden meydana getirilebilir" olmasıdır. Miyokardın hangi bölgesinin iskemik olduğunu tam olarak göstermez. Ayrıca hatırlatmak gerekir ki, test sırasında görülen her ST segmenti çökmesi, miyokard iskemisi ile sinonim değildir.

- **24 saatlik ambulatuvar EKG (Holter)** <sup>(9)</sup>: Duyarlılığı %60 (kayıt zamanı uzadıkça duyarlılık artar), özgüllüğü %90 civarındadır. En büyük avantajı kontrendikasyonu olmayışıdır. Eforlu EKG'de olduğu gibi tam olarak miyokardın hangi bölgesinin

iskemik olduğunu göstermez. Buna karşılık iskemik epizodların hangi şartlar altında oluştuğunu göstermek açısından, çok önemli bir tanı metodudur.

Burada, pratikte iskemik epizodların tanısında kullanılan "1x1x1" kuralından bahsetmekte fayda vardır. ST segmenti çökmesinin en az 1 mm (0.1 mV) olması, en az 1 dakika sürmesi ve diğer epizodlardan en az 1 dakika süre ile ayrılmış olması, iskemik epizodların Holterde değerlendirilmesi için kabaca yeterlidir<sup>(22)</sup>.

- **Miyokard sintigrafisi (Thallium-201 ile)**<sup>(23)</sup>: Duyarlılığı %80, özgüllüğü %90 civarında olan, eforlu EKG ile birleştirilmiş miyokard sintigrafisinin en büyük avantajı, iskemik miyokard bölgesinin belirlenmesidir. Ayrıca, çeşitli nedenler ile eforlu EKG uygulanamayan hastalarda, bazı farmakolojik ajanlar yardımı ile (örneğin dipiridamol) rahatlıkla gerçekleştirilebilir. Yukarıda sayılan tanı yöntemlerinden başka, ekokardiyografi (özellikle dobutamin perfüzyonu ile) ve gerekirse koroner anjiyografi, kullanılan diğer tanı yöntemlerindedir<sup>(24)</sup>.

Tanı yöntemlerinin seçimi, SMİ'nin tipine göre yapılmalıdır<sup>(25)</sup>. Örneğin asemptomatik hastaların (Tip 1) taramasında eforlu EKG testi tercih edilirken, semptomatik iskemi ile nöbetleşen SMİ'li hastalar için (Tip 3) Holter uygun bir tanı yöntemidir. Miyokard infarktüsü geçirmiş asemptomatik hastalarda (Tip 2) mümkünse miyokard sintigrafisi, tanı için tercih edilmelidir.

## PROGNOZ

Özellikle 80'li yıllarda SMİ'nin prognozunu belirlemek, dolayısıyla teşhis ve tedavi olanaklarını kullanmak için, birçok çalışma yapılmıştır. SMİ'nin prognozunu belirlemek için yapılan çalışmalarda sonuçların farklılığı, genellikle çalışmanın yapıldığı grupların tam olarak belirlenmemesinden ileri gelmektedir. Bundan dolayı prognozu incelemek için, SMİ'nin 3 tipinin ayrı ayrı ele alınması gerekir.

**Tip 1**, yani asemptomatik hastalar ile ilgili yapılan çalışmalara örnek olarak, Hickman ve ark.nın<sup>(26)</sup> "Amerikan Hava Kuvvetlerindeki 78 asemptomatik koroner arter hastalığı bulunan (Froelicher ve ark.<sup>(16)</sup> tarafından ortaya konmuş) havacıları takibi" ve

rilebilir. 78 olgudan 22'sinde 4-90 aylık izleme süresi içerisinde, angor, miyokard infarktüsü ve ölüm gibi kardiyak olaylara rastlanmıştır. Bir diğer çalışmada, Erikssen ve Thaulow<sup>(15)</sup> Norveç'te 1-3 koroner damarı tutulmuş, 40-50 yaş arasındaki 50 asemptomatik koroner problemi olan erkek hastayı uzun yıllar takip etmişlerdir. 8-10 yıl arasında 3 hastada kardiyak nedenli ölüm ve 7 hastada (beşi sessiz) miyokard infarktüsü görülmüştür. Ayrıca 16 erkek hastada angor epizodları semptomatik olarak zaman zaman ortaya çıkmıştır. Bu kardiyak olaylar özellikle birden çok koroneri tutulmuş hastalarda görülmüştür.

Fleg ve ark.<sup>(17)</sup> eforlu test ve talyum sintigrafisi patolojik olan asemptomatik olgularda kardiyak olay gelişmesini %48 olarak bulurken, aynı çalışmada her iki testin normal olduğu olgularda bu oran %7'de kalmıştır. Yine Fleg ve ark.<sup>(27)</sup> gönüllüler arasında gerçekleştirdikleri bir çalışmada 98 kişiden sadece 5'inde Holter'de ST çökmesi görülmüş olup, 10 yıllık takip sırasında bu 5 hastadan ikisi kardiyak olaylara maruz kalmışlardır. Buna karşılık Holter'i normal olan 93 kişiden sadece 8'inde (%8) kardiyak olay görülmüştür.

Bu sonuçlar özellikle asemptomatik koroner hastalarının takiplerinin uzun süreler boyunca yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. SMİ'nin bir diğer tipi olan, miyokard infarktüsü geçirmiş olan asemptomatik hastalarda (**Tip II**) prognoz, Tip I'deki gibi birçok çalışmada incelenmiştir. Theroux ve ark.nın<sup>(28)</sup> 210 hasta üzerinde yaptığı araştırmada, 1 yıllık ölüm oranı, efor testi sırasında ST çökmesi gösteren, infarktüs geçirmiş asemptomatik hastalarda %27, efor testi normal olan infarktüs geçirmiş hastalarda ise %2.1 olarak bulunmuştur.

Aynı şekilde De Belder ve ark.<sup>(29)</sup> infarktüs sonrası 7. günde, 262 hastaya efor testi uygulanmış ve test sonuçları 104 hastada pozitif çıkmış olup, 67'si SMİ göstermiştir. 1 yıl sonra kardiyak ölüm oranı, bu grupta, efor testi negatif olanlara göre 3 misli fazla bulunmuştur. Benzer sonuçlar Gibson ve Beller'in<sup>(30)</sup> çalışmalarında da gözlenmiştir. Efor testinin dışında infarktüs geçirmiş hastalara Holter uygulamasının yapıldığı çalışmalarda, yukarıdaki verilere benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Duyang ve ark. (31), hastalara hastanede iken Holter uygulamışlar ve SMİ'nin sık olarak gözleendiğini ve bu hastalarda kardiyak olayların gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Semptomatik iskemi ile nöbetleşe görülen SMİ'li hastalara gelince (**Tip III**), bazen çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Falcone ve ark. (32), Callahan ve ark. (33) ve Dagenais ve ark. (34), prognostik açıdan SMİ ile semptomatik iskemili hastalar arasında bir fark görmemelerine karşın, negatif olan olgular ile SMİ'li hastaların prognozunu ayrı bulmuşlardır. Radyonüklid yöntemlerin kullanıldığı çalışmaların büyük çoğunluğu ise, SMİ'li hastaların prognozunu semptomatik hastalarinki ile aynı (36,37) ve hatta bazen daha da kötü olarak (38) bulmuşlardır (39).

Yukarıda bahsedilen SMİ ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda sonuçların, her zaman konverjan olmasının nedeni, görüldüğü gibi, seçilen popülasyonun ve kullanılan yöntemlerin farklılığından ileri gelmektedir. Örneğin, bizim yaptığımız yaşlı hastalar ile ilgili çalışmada (40), SMİ'nin prognozu, semptomatik iskemiye göre çok daha iyi bulunmuştur.

Yine de tüm çalışmalar değerlendirilecek olursa, genel kanı SMİ'nin prognozunun semptomatik iskemi ile benzerlik gösterdiği şeklindedir. Özellikle belirtilmesi gereken, prognozun angorun varlığına veya yokluğuna değil, koroner lezyonların derecesine bağlı olmasıdır. Başka bir deyimle, ana problem koroner lezyonların derecesine bağlı olarak iskemik krizlerin sıklığı ve de bu krizlerin tekrarı sonucu, miyokarda nekroza kadar giden, fonksiyonel ve anatomik bozuklukların oluşmasıdır. SMİ'nin özelliği, "ağrı" gibi bir alarm sisteminin bulunmamasından dolayı, iskemik krizlerin çoğu zaman farkına varılmaksızın oluşudur.

## TEDAVİ

SMİ'nin tedavisi prensip olarak semptomatik iskemi ile aynıdır. Tıbbi tedaviye başlamadan önce, özellikle risk faktörlerinin kontrolü esastır. MRFIT (41) araştırmasında, efor testi pozitif olan bir alt grupta yapılan çalışmada, risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla, ölüm riski %57 oranında azalmıştır.

Tıbbi tedavide ilk sırada beta-blokerler yer almaktadır (42). Özellikle SMİ'nin kalp hızı ve arter basıncında artma ile doğru orantılı olduğu gözönüne alınırsa, bu grup ilaçların önemi daha iyi anlaşılır. Ruberman ve ark. (43), Holter'de infarktüs sonrasında, ST segmenti çökmesinin sık gözlenmesinin ölüm riskini arttırdığını ve bu riskin, propranolol ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilenlere göre daha az olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, sessiz ile semptomatik iskemi epizodlarının beraber görüldüğü hastalarda (Tip 3), değişik beta-blokerler ile yapılan çalışmalarda, bu grup ilaçların en etkili ilaçlar olduğu ortaya konulmuştur (44-46). Bu anti-iskemik etkilerinin yanında antiaritmik etkileri de unutulmamalıdır.

Tıbbi tedavide kullanılan ikinci grup ilaçlar, kalsiyum antagonistlerdir (47). Bu grup ilaçlar özellikle istirahatte gelen ve spazmlı fenomenlere bağlı olduğu düşünülen iskemilerde kullanılmalıdır. Johnson ve ark. (48) ile Parodi ve ark. (49), verapamil ile, iskemik epizodların azaldığını göstermiştir. Frishman ve ark. (50) ve Theroux ve ark. (51) aynı etkiyi diltiazem ile ortaya koymuşlardır. Bu grup ilaçların beta-blokerler ile kombinasyonu sonucu, TİBET (52) çalışmasının da gösterdiği gibi, maksimal terapötik etki elde edilmiştir.

Nitratlar açısından konu ele alındığında, ST segmenti çökmesinin sık görüldüğü durumlarda Holter'de bu epizodları %60'a kadar azalttıkları bildirilmekte ve aralıklı olarak kullanımı önerilmektedir (53-56). Tüm tıbbi tedavi yöntemlerinde verilecek dozların, özellikle iskeminin daha fazla görüldüğü sabah saatleri (6<sup>00</sup>-12<sup>00</sup>) süresince dağıtılmasına dikkat edilmelidir.

Şayet tıbbi tedaviye rağmen iskeminin varlığı devam ediyorsa ve de özellikle birden çok koroner damar tutulmuş (ve/veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunuyor) ise, koroner anjiyoplasti veya koroner bypass tedavi olarak uygulanabilir (1,57). Bu alanda yapılan çalışmalar semptomatik iskemide olduğu kadar fazla değildir. Yüksek riskli hastalarda (sol ana koroner darlığı, 2-3 veya daha fazla koroner lezyonları, sol ventrikül disfonksiyonu), koroner bypassın daha faydalı neticeler verdiği kabul edilmektedir (58).

Anjiyoplasti ile cerrahi metodlar arasındaki seçim, semptomatik iskemide olduğu gibi, lezyonların anatomik durumlarına ve uygulayacak merkezlerin tecrübesine bağlı olarak değişmektedir. Bu konuda kliniğimizin tercihi, mümkün olduğunca anjiyoplasti uygulanmasıdır. Bunun iki ana nedeni vardır:

Ağrı semptomunun olmamasının:

- 1) Tıbbi tedaviye uyumu azaltması,
- 2) Hastalarda, cerrahi tedaviyi reddetmeye yönelik bir eğilim gözlenmesi. Tıbbi tedavi altındaki hastalarımız ise sık aralıklarla, Talyum 201 sintigrafisi gibi özgülüğü ve duyarlılığı yüksek, invazif olmayan metodlar ile kontrol edilmektedir.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz: İskemide ağrı, aysbergin sadece su üstünde görünen kısmıdır. Gerek sıklığı, gerekse miyokard perfüzyonu ve de ventrikül fonksiyonlarına olan etkisi dolayısıyla, sessiz miyokard iskemisi "aysbergin görünmeyen kısmını" oluşturmaktadır. Bundan dolayı tedavinin amacı, sadece ağrıyı değil, iskemiyi azaltmaya yönelik olmalıdır<sup>(59)</sup>. Son olarak tekrar hatırlatmak gerekir ki, miyokard iskemisinde prognoz, iskeminin semptomatik olup olmamasına değil, iskemiyi oluşturan koroner lezyonların önem derecesine bağlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO: Myocardial ischemia: silent or symptomatic. *New Eng J Med* 318, 1988
2. Bertrand ME: Editorial. *Arch Mal Coeur* 86:7, 1993
3. Cohn PF: Asymptomatic coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Cardiovasc Dis* 50:55, 1981
4. Iskandrian AS, Segal BL, Anderson GS: Asymptomatic myocardial ischemia. *Arch Int Med* 141:95, 1981
5. Parmley W: Prevalence and clinical significance of silent myocardial ischemia. *Circulation* 80(Suppl IV):68, 1989
6. Heller GF, Ahmed I, Tihemeier PL, et al: Comparison of chest pain, electrocardiographic changes and thallium-201 scintigraphy during varying exercise intensities in men with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 68:569, 1991
7. Sigwart U, Gorbic M, Payot M, et al: Ischemic events during coronary artery balloon obstruction. In: Rutishauser W, Roskamm H (eds). *Silent myocardial ischemia*. Springer & Verlag, Berlin, 29, 1984
8. Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A, et al: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59:523, 1987
9. Ellestad MH, Kuan P: Naloxone and asymptomatic ischemia: Failure to induce angina during exercise testing.

*Am J Cardiol* 54:982, 1984

10. Vacheron A, Lefeure C: Enregistrement Holter et ischémie silencieuse. *Arch Mal Coeur* 82, 121, 1989
11. Tabone X, Mounier C, Vacheron A: Ischémie myocardique silencieuse. *J Mal Vasc* 18:99, 1993
12. Deanfield JE, Kensett M, Wilson RA: Silent myocardial ischemia in coronary disease. *Lancet* II:1001, 1984
13. Cohn PF: Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 109:312, 1988
14. Diamond GA, Forrester JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 300:1350, 1979
15. Erikssen J, Thaulow E: Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: W Rutishauser, H Roshamm (eds). *Silent myocardial ischemia*. Springer Verlag, Berlin, 1984. p.156
16. Froelicher VF, Thompson AJ, Longo MR, et al: Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 16:256, 1976
17. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, et al: Prevalence and prognostic significance of exercise, induced silent myocardial ischemia detected by thallium-scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 81:428, 1990
18. Petretta M, Bonaduce D, Bianchi V, et al: Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on predischARGE electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 69:579, 1992
19. Bolognese L, Rossi L, Sarasso G, et al: Silent versus symptomatic dipyridamole-induced ischemia after myocardial infarction: Clinical and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 19:953, 1992
20. Cohn P: Prevalence of silent myocardial ischemia. In: PF Cohn (eds). *Silent myocardial ischemia and infarction*. Marcel Dekker, Inc, New York, 1993. p.73
21. Berman DS, Rozanski A, Koebel SM: The detection of silent ischemia: Cautions and precautions. *Circulation* 75:101, 1987
22. Cohn P, Kannel WB (eds): Recognition, pathogenesis, and management options in silent coronary artery disease. *Circulation* 75(Suppl II):1, 1987
23. Bounhoure JP: Ischemia myocardique silencieuse. *Ann Cardiol Angeiol* 35:617, 1986
24. Sellier P, Lorona P, Prunier L, et al: Detection et valeur pronostique de l'ischémie myocardique silencieuse. *Arch Mal Coeur*, 86:19, 1993
25. Rozanski A, Diamond GA, Forrester JS, et al: Should the intent of testing influence its interpretation. *J Am Coll Cardiol* 7:17, 1986
26. Hickman JR, Uhl GS, Cook RL, et al: A natural history study of asymptomatic coronary disease. *Am J Cardiol (Abstr.)* 45:422, 1980
27. Fleg JL, Kennedy HL: Prognostic significance of holter monitoring in apparently healthy older subjects. *J Am Coll Cardiol (Abstr.)* 17:330, 1991
28. Theroux P, Waters DD, Halphen C, et al: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 301:341, 1979
29. De Belder M, Skehan D, Pumphrey C, et al: Identification of a high risk subgroup of patients with silent ischemia after myocardial infarction: A group for early

therapeutic revascularisation? *Br Heart J* 63:145, 1990

30. **Gibson RS, Beller GA:** Prevalence and clinical significance of painless ST segment depression during early post infarction exercise testing. *Circulation* 75 (Suppl II):36, 1987
31. **Duyang P, Chandra NC, Gottlieb SO:** Frequency and importance of silent myocardial ischemia identified with ambulatory electrocardiographic monitoring in the early in-hospital period after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 65:267, 1990
32. **Falcone C, de Servi S, Poma E, et al:** Clinical significance of exercise, induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 9:295, 1987
33. **Callahan PR, Froelicher VF, Klein J, et al:** Exercise-induced silent ischemia: age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. *J Am Coll Card* 14:1175, 1989
34. **Dagenais G, Rouleau JR, Hochart P, et al:** Survival with painless strongly positive exercise electrocardiogram. *Am J Cardiol* 62:892, 1988
35. **Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al:** Painless exercise ST deviation on the treadmill: Long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 14:885, 1989
36. **Heller LJ, Tresgallo M, Sciacca et al:** Prognostic significance of silent myocardial ischemia on a thallium stress test. *Am J Cardiol* 65:718, 1990
37. **Breitenbucher A, Pfisterer M, Hofmann A, et al:** Long-term follow-up of patients with silent ischemia during exercise radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 15:999, 1990
38. **Assay ME, Walters GL, Hendrix GH, et al:** Incidence of acute myocardial infarction in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 59:497, 1987
39. **Marmur JD, Freeman MR, Langer A, et al:** Prognosis in medically-stabilized unstable angina: Early Holter ST-segment monitoring compared with predischARGE exercise thallium tomography. *Ann Int Med* 113:575, 1990
40. **Karpuz H, Doat M, Righetti A:** Prognostic significance of silent myocardial ischemia versus symptomatic ischemia in elderly patients. 35th World Congress International College of Angiology, Copenhagen, 1993 (Abstr.)
41. **Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group:** Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 55:16, 1985
42. **Egstrup K:** Silent ischemia and beta-blockers. *Circulation* 84:84, 1991
43. **Ruberman W, Crow R, Rosenberg CR, et al:** Intermittent ST depression and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85:1440, 1992
44. **Egstrup K:** Randomized double-blind comparison of metoprolol, nifedipine, and their combination in chronic stable angina effects on total ischemic activity and heart rate at onset of ischemia. *Am Heart J* 116:971, 1988
45. **Kawanishi DT, Reid CL, Simsarian G, et al:** Effect of pharmacologic therapy on angina frequency, ST segment depression during ambulatory ECG monitoring and treadmill performance in patients with chronic stable mild angina. *Am Heart J* 115:220, 1988
46. **Quyyumi AA, Crake T, Wright CM, et al:** Medical treatment of patients with severe exertional and rest angina; double blind comparison of beta-blocker, calcium antagonist, and nitrate. *Br Heart J* 57:505, 1987
47. **Cohn PF, Vetovec GW, Nestor R, et al:** The Nifedipine Total Ischemia Awareness Program: a national survey of painful and painless myocardial ischemia including results of antiischemic therapy. *Am J Cardiol* 63:534, 1989
48. **Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, et al:** A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med* 304:826, 1981
49. **Parodi O, Simoreti I, Michelassi C, et al:** Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: A randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 570:899, 1986
50. **Frishman W, Charlap S, Kimmel B, et al:** Diltiazem, nifedipine and their combination in patients with stable angina pectoris: Effects on angina, exercise tolerance and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 77:774, 1988
51. **Theroux P, Baird M, Junean M, et al:** Effect of diltiazem on symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life and during exercise. *Circulation* 84:15, 1991
52. **TIBET study group. Total Ischemic Burden European Trial:** Effect of treatment on exercise and Holter ECG in angina. *Eur Heart J (Abstr.)* 13:98, 1992
53. **Schang JJ, Pepine CJ:** Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 39:396, 1977
54. **Chatterjee K:** Role of nitrates in silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 60:H18, 1987
55. **Shell WE, Kovowitz CF, Rubins SB, et al:** Mechanisms and therapy of silent myocardial ischemia: The effect of transdermal nitroglycerin. *Am Heart J* 112:212, 1986
56. **Von Arnim T, Erath A:** Nitrates and calcium antagonists for silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 61:15A, 1988
57. **Kent KM, Rosing DR, Ewels CJ, et al:** Prognosis of asymptomatic or mildly symptomatic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 49:1823, 1982
58. **Bounhure JP, Galinier M, Albenque JA:** Choix thérapeutiques dans l'ischémie silencieuse. *Arch Mal Coeur* 86(III):45, 1993
59. **Cohn PF:** Time for a new approach to the management of patients with both symptomatic and asymptomatic episodes of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 54:1357, 1984