

Sessiz Miyokard İskemisinde Tanı ve Tedavi

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA

Dr. Erdal AKTÜRK,^a Dr. İsa DİNÇER,^a Dr. Yüksel AKSOY,^a Dr. Ertan YETKİN^a

^aKardiyoloji AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, MALATYA

Özet

Asemptomatik miyokard iskemisi, göğüs ağrısı veya diğer angina eşdeğeri semptomlar olmaksızın, egzersiz testi veya ambulatuar elektrokardiyografik monitörizasyon (AEM) ile miyokard iskemisinin varlığının ortaya konması olarak tanımlanmaktadır. Semptomların olmaması nedeni ile toplumda asemptomatik iskeminin gerçek sıklığını belirlemek zordur. Ancak koroner arter hastalığı (KAH) varlığında veya KAH tanısı konmamış kişilerde, sessiz iskemi varlığının bilinmesi ve bu yönden değerlendirilmesi gerekmektedir. Asemptomatik iskemik atakların oluşumundan sorumlu fizyopatolojik süreç iyi anlaşılacakla birlikte, bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Altta yatan mekanizma ne olursa olsun, anginal uyarı ileti bozukluğu nedeni ile kardiyak iskeminin asemptomatik olabileceği kabul görmüştür. Hem semptomatik hem de asemptomatik iskeminin sirkadiyen bir seyir gösterdiği, sabah saatlerinde arttığı ortaya konmuştur. Sessiz iskeminin kesin tanı yöntemi olmamakla birlikte, egzersiz testi ve AEM klinik pratikte en sık kullanılan, tedavi ve takibinin yapılmasında en faydalı yöntemlerdir. Tedavi yöntemleri net olmayıp, tedavide semptomlara bakılmaksızın tüm iskemik atakların ortadan kaldırılması amaçlanmalıdır. Beta blokerler sessiz iskeminin tedavisinde en etkili ilaç kabul edilmekte olup, optimal dozda verilmesi ve diğer anti-iskemik ilaçlarla, özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlarla kombine edilmesi önerilmektedir. İskeminin baskılanmasında revaskülarizasyon medikal tedaviye üstün olup, bypass cerrahisi perkütan koroner girişimlerden daha iyi sonuçlar vermektedir. KAH olanlarda ve KAH için risk faktörü olanlarda sessiz miyokard iskemisinin olabileceği hatırlanmalıdır. Asemptomatik miyokard iskemisinin tedavi prensipleri, koroner risk faktörlerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi, başta beta blokerler olmak üzere optimal dozda anti-iskemik ilaçların verilmesi ve lipid düşürücü ilaçların, özellikle pleotropik etkileri olan statinlerin tedaviye eklenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard iskemisi, angina pectoris, prognoz

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:47-55

Abstract

Asymptomatic myocardial ischemia has been defined as the documentation of myocardial ischemia by exercise stress testing and ambulatory electrocardiographic monitorization (AEM) in the absence of chest pain and symptoms equivalent of angina. It is difficult to detect the prevalence of asymptomatic ischemia in general population. However, it is important to document the presence of the silent ischemia in patients with or without established coronary artery disease (CAD). Although pathophysiological mechanisms underlying asymptomatic ischemic attacks, is not clearly understood, some hypotheses have been proposed. It has been documented that both symptomatic and asymptomatic ischemia show a circadian model rhythm increasing in the morning hours. Although there is no definitive diagnostic method of silent ischemia, exercise stress testing and AEM are mostly used in clinical practice and beneficial methods both in treatment and follow-up. Irrespective of the symptoms, the aim of treatment should be to eradicate all ischemic attacks, despite the fact that definitive treatment is not clear. Beta-blockers have been accepted as the most effective drugs in treatment of silent ischemia. Calcium-channel blockers or nitrates can also be used in combination with beta blockers. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary interventions are superior to medical treatment for suppression of silent ischemic attacks. It should be remembered that patients with CAD and its risk factors may have silent myocardial ischemia. Principles of asymptomatic myocardial ischemia treatment constitute determining and correction of risk factors, optimal anti-ischemics principally beta-blockers, anti-lipidemics, and statins use due to their pleiotropic effects.

Key Words: Myocardial ischemia, angina pectoris, prognosis

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Erdal AKTÜRK
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD,
MALATYA
erdalturk@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Asemptomatik Miyokard İskemisi
semptomatik miyokard iskemisi, klinik olarak göğüs ağrısı ve diğer angina eşdeğeri semptomlar olmaksızın, geçici ST-segment değişiklikleri, miyokard perfüzyon defektleri ve

geçici bölgesel duvar hareket bozukluğu gibi miyokard iskemisinin objektif bulgularının ortaya konması olarak tanımlanır.

Daha önce hiçbir semptomu olmadığı halde ani ölüm gelişen bazı hastaların miyokardında infarktüs veya skar dokusu olduğu ilk kez 1912 yılında Herrich tarafından belirtilmiştir.¹ 1930 yıllarında angina pectoris olmaksızın egzersiz elektrokardiyografi (EKG)'sinde ST-segment çökmesi olduğu anlaşılmıştır, 1961 yılında ambulatuvar EKG kayıtları sırasında spontan ST-segment çökmesi ile seyreden sessiz iske mi tanımlanmıştır.²

Angina pectoris miyokard iskemisinin temel semptomu olarak kabul edilir. Bununla birlikte yeni yapılan çalışmalar, anginanın koroner arter hastalığının (KAH) nisbeten duyarsız ve özgül olmayan bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir.^{3,4} Ayrıca anginal semptomların bulunmaması ciddi ve potansiyel olarak ölümcül koroner darlığın yokluğunu ekarte ettirmez.⁵ Anginal semptomların şiddeti KAH derecesi ve uzun dönem prognozu ile tam ilişkili değildir.⁶ Angina pectorisi olan stabil KAH'lı hastalarda günlük yaşam esnasında sık asemptomatik iskemik atakların olduğu ortaya konulmuştur.^{7,8} Yeni çalışmalarda KAH'da asemptomatik iske minin semptomlar kontrol edilmesine rağmen sık olduğu ve bu rezidüel sessiz iske mi varlığının olumsuz klinik sonuç ve ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir.^{9,10} Ciddi KAH olan hastalarda minimal semptom varlığında veya semptom olmaksızın hastalık hızla ilerleyerek, miyokard infarktüsü (Mİ) ve ölüme neden olabilir.^{11,12} KAH'ın ilk belirtisi %18 olguda ani ölüm şeklinde kendini göstermektedir.¹² Egzersiz testinde iske mi saptanan ancak asemptomatik olan KAH'lı hastaların takibinde koroner olay ve ölüm riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.^{13,14}

Asemptomatik İskeminin Klinik Önemi

Semptomların olmaması nedeni ile toplumda asemptomatik iske minin gerçek sıklığını belirlemek zordur. Egzersiz testi ile taranan orta yaşlı asemptomatik kişilerde egzersiz esnasında asemptomatik olan ve anjiyografik olarak ciddi KAH saptanan olgu oranı %2.5 bulunmuştur.^{15,16}

Ortalama yaşı 46 olan bir populasyonda floroskopi ile koroner arter kalsifikasyonu araştırılmış ve bu hastaların %9'da ciddi KAH saptanmıştır.¹⁷ Asemptomatik olan ve yaşları 40 ile 59 arasında değişen erkeklerin alındığı bir gruba 3 evreden oluşan bir tarama uygulanmış. Sonuç olarak %0.89'da önemli KAH saptanmıştır.¹⁸

Akut Mİ geçiren hastalarda infarktüs sonrası egzersiz testi ile, kararsız anginası olan hastalarda sürekli EKG takibiyle ve stabil KAH olan hastalar ise ambulatuvar EKG monitörizasyonu (AEM) ve egzersiz testi ile yapılan takiplerinde, bu üç hasta grubunda sessiz iske mi tespit edilen kişilerde koroner olaylarda ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir.^{3,19,20} İki veya fazla risk faktörü olan orta yaşlı asemptomatik erkeklerin egzersiz testi ile değerlendirildiği MRFIT (Multipl Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında, test sırasında iske misi olanlar olmayanlar ile karşılaştırıldığında, kardiyak ölüm iske misi olanlarda 3.4 kat fazla idi.¹³ LRCPT (Lipid Reserarch Clinic Prevention) çalışmasında, daha önce KAH olmayan 3.600 kişi submaksimal egzersiz testi ile tarandı. Egzersiz ile iske misi olan erkeklerde kardiyovasküler mortalite önemli oranda yüksekti (ortalama takip 8.4 yıl).²¹

Framingham çalışmasında 5.127 semptomsuz kişinin 30 yıllık takiplerinde kadınların %35'inde EKG'de miyokard iske misi bulgusu saptanmıştır.³ Bu veriler ışığında, sağlıklı orta yaşlı erkeklerin yaklaşık %2-4'de ciddi KAH olduğu belirlenmiştir, KAH için risk faktörü olanlarda bu oran %10'a yaklaşır ancak kadınlarda yalancı pozitiflik yüksek olduğu için bir sonuca varmak zordur.^{22,23}

Tüm klinik çalışmaların çoklu regresyon analizinde, AEM ile belirlenen asemptomatik iske minin klinik sonuç ve kardiyak mortalite açısından güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Sessiz iske mide olumsuz prognozun nedeni bilinmemektedir.

Hayvan modellerinde geçici iskemik atakların küçük ama belirgin subendokardiyal nekroz alanları ile ilişkili olduğu ve bu asemptomatik atakların da ilerleyici fibrozis ve sol ventrikül disfonksiyonuna yol açabildiği gösterilmiştir.²⁴ Ayrıca miyokardın elektrofizyolojik özelliklerini

bozarak yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere eğilimi arttırdığı da gösterilmiştir.²⁴

Fizyopatoloji

Miyokardiyal iskemi koroner kan akımı ve oksijen sunumu arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Koroner arterlerde sabit plak varlığında koroner kan akımında yetersiz artış olabilir veya sınırlı akım rezervine bağlı olarak gereksinimin arttığı dönemlerde kan akımı yetersiz kalabilir. Aterosklerotik bir koroner arter segmenti eşlik eden endotelial disfonksiyon ve vazomotor uyarılara yanıt olarak nitrik oksit biyoyararlanımında azalma nedeni ile vazospazma karşı özellikle duyarlıdır. Asemptomatik iskemik atakların oluşturmaktan sorumlu fizyopatolojik süreç iyi anlaşılacakla birlikte, daha önceki çalışmalarda asemptomatik iskemik atakların hemen öncesinde kalp hızında küçük artışlar olduğunun gösterilmesi, koroner kan akımında azalmanın önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.^{25,26}

Yapılan bir çalışmada, asemptomatik iskemik atakların sıklığında sabah saatlerinde artış olduğu, günlük aktivite esnasında oluşan asemptomatik iskemik atakların başlamasında önce kan basıncında ve kalp hızında önemli derecede artışlar olduğu gösterilmiştir.²⁷ Bazı çalışmalarda, AMİ, ani kardiyak ölüm ve serebrovasküler olayın sirkadiyen bir özellik gösterdiği ve sabah saatlerinde daha sık izlendiği gösterilmiştir.²⁷ Hem semptomatik hem asemptomatik iskeminin bu sirkadiyen modeli, sabah saatlerinde sistolik arteriyel basıncında artış, koroner vazomotor tonusta artış, trombosit agregasyonunda artış ve fibrinolitik aktivitede azalma, plazma katekolamin ve kortizol artışı, tüm bu değişiklikler sonucunda koroner arterlerde plak rüptürünü, trombus oluşumunu ve spazmı artırmaktadır.^{28,29}

Sessiz iskemi esnasında göğüs ağrısı olmamasının kesin mekanizması bilinmemekle beraber, bu konuda bazı hipotezler ortaya atılmıştır;

1. Nöral ileti yollarında bozukluk olması (nöropati)

*Kalp transplantasyonu olanlarda bütün nöral yollar kesildiği için anginal ağrı oluşmaz.

*Diyabetiklerde görülen periferik nöropati sessiz iskemiye katkıda bulunabilir. Fakat yapılan bir çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayanlarda sessiz iskemi sıklığı aynı bulunmuştur.³⁰

*AMİ'de miyokard nekrozunun nöral ileti yollarının hasarına neden olarak, iskemik alana yakın canlı dokunun ağrısının algılanmamasına neden olabilir.

2. Ağrı eşliğinin farklı olması;

*Çalışmalar, asemptomatik iskemisi olan hastaların ağrı eşiklerinin daha yüksek olduğu ve ağrı algılamasında genel bir bozukluk olabileceğini göstermektedir.^{31,32}

*Ağrı algılanması psikolojik faktörler ve kültürel alt yapı ile değişebilir.

*Endojen endorfinler gibi ağrıyı hafifleten maddelerin artışı yetersiz olabilir.³³

3. Ağrı eşliğine ulaşmada iskeminin sonlanması. PTCA uygulanan hastalarda balon oklüzyonu sırasında oluşan değişiklikler sırası ile ilk olarak relaksasyon bozukluğu, birkaç saniye sonra kontraksiyon azalması, 15 saniye sonra sol ventrikül doluş basıncında artış ve 20 saniye EKG değişikliği, oklüzyonun 25-30 saniyesinde angina oluşur. Asemptomatik bir atak esnasında miyokard iskemisi EKG değişikliği oluşuncaya kadar ilerler ve ağrı eşliğine ulaşmadan sonlanabilir.³⁴ Bu bulgular ışığında değişik hastalarda değişik mekanizmalar sorumlu olabilir, ancak bir hastada hangi mekanizmanın ne kadar katkıda bulunabileceğini belirlemek zordur. Altta yatan mekanizma ne olursa olsun, bozuk bir anginal uyarı nedeni ile kardiyak iskeminin asemptomatik olabileceği kabul görmüştür.

Sessiz miyokard iskemisi tipleri

Tip 1- Ciddi KAH ve pozitif egzersiz testi olduğu halde herhangi bir kardiyak belirtisi bulunmayan hastalar. Bu hastaların bir kısmı MI geçirirken bile ağrı duymazlar.

Tip 2- Miyokard infarktüsü geçirdikten sonra spontan veya egzersiz testi ile ağrısız iskemi bulguları olan hastalar.

Tip 3- Genellikle kronik stabil angina, anstabil angina veya Prinzmetal angina gibi bilinen şekil-

lerde anginası olan hastalarda saptanan ve daha sık görülen sessiz iskemi atakları.³³ Bu hastalarda ağrı ile seyreden iskemik atakların yanı sıra sessiz iskemik ataklar da olmaktadır. Bu grup için “Toplam İskemik Yük” ifadesi kullanılır. Toplam iskemik yük semptomatik ve asemptomatik bütün iskemik epizodların toplam sayısı ve süresini içerir.³⁵

Tanı

Egzersiz testi ve AEM sessiz miyokard iskemisinin tanısında kullanılan başlıca yöntemlerdir. Diğer tanı yöntemleri, iskeminin metabolik bulgularının ortaya konması, nükleer görüntüleme teknikleri ve floroskopidir.

Egzersiz Testi

Klinik pratikte en sık kullanılan ve çoğu hasta için ilk tercih edilecek yöntemdir. Mevcut verilere bakıldığında, asemptomatik KAH’da ve KAH olmayan hasta taramasında en uygun ve kullanımı en kolay başlangıç tanı testidir. Normal EKG’si olan hastalarda standart bir egzersiz testi esnasında 1mm’lik veya daha fazla horizontal veya aşağı doğru ST-segment depresyonu gelişmesi egzersize bağlı iskeminin yaygın olarak kabul edilmiş bir bulgusudur. Yaşları 35 ile 70 arasında çoklu koroner risk faktörü olan (266 hipertansiyon, 216 sigara, 80 diyabetik ve 135 hiperlipidemi) asemptomatik kişiler egzersiz testi ile değerlendirilmiş, bu kişilerde %12 oranında anlamlı düzeyde KAH tespit edilmiş.³⁶ Epstein ve ark., asemptomatik 10.000 kişiyi egzersiz testi ile değerlendirdiler, bu kişilerde %5 oranında %50 ve üzerinde darlığı olan koroner arter hastalığı tespit ettiler.³⁷

Ambulatuvar EKG Monitörizasyonu

Son yıllarda asemptomatik iskeminin saptanması için sık olarak kullanılmaktadır. Hastane dışında iskemik ve aritmik olayların uzun süreli EKG kaydını sağlama avantajı vardır. Asemptomatik iskemi atak, en az bir dakika süren yavaş başlangıç ve bitiş ile birlikte en az 1 mm’lik down sloping veya horizontal ST-depresyonu içeren EKG değişikliği olarak tanımlanır. Geçici iskemik atak tespitinde kullanılan 3 çeşit ambulatuvar EKG kayıt edicisi vardır.

*Amplitüd-modülasyonlu

*Frekans-modülasyonlu

*Transistörlü dijital kaydediciler

Frekans modülasyonlu kayıt ediciler miyokard iskemisinin değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilir. Dijital kayıt ediciler EKG’yi daha ayrıntılı olarak kayıt etmekte, artefakt ve yalancı pozitif ST-segment değişiklikleri ile gerçek iskeminin ayrımını kolaylaştırmaktadır. Ambulatuvar EKG değerlendirirken, hiperventilasyon, sempatik tonus değişiklikleri, çeşitli ilaç kullanımı ve elektrolit bozuklukları gibi birçok faktör EKG kaydını etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. Düşük KAH riski bulunan kişilerde testi yorumlamak için büyük dikkat gerektirir. Sessiz iskeminin belirlenmesi için optimal monitörizasyon 48-72 saattir, bunun sebebi iskeminin günler içerisinde sıklık ve süre bakımından değişiklikler göstermesidir.

Ambulatuvar EKG kaydı ile stabil koroner arter hastalıklı, varyant ve kararsız anginalı kişilerde sessiz iskemi başarılı bir şekilde tespit edilmiş, bu hastalar medikal tedavi altındayken de iskemik atakların takibinde kullanılmıştır.³⁸

Görüntüleme Teknikleri

Yürüyüş bandı üzerinde egzersiz esnasında veya adenozin ve dipiridamol ile farmakolojik stres esnasında çekilen miyokard sintigrafisi, egzersiz radyonüklid ventrikülografi ve stres ekokardiyografi yapılabilir. Görüntüleme tekniklerinin duyarlılığı daha fazla olup, bu testler esnasında bildirilen asemptomatik iskemi sıklığı genellikle EKG takibi ile bildirilenden daha yüksektir. Ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanan asemptomatik iskeminin prognostik önemi ile ilgili kontrollü, geniş kapsamlı, prospektif çalışmaların sağladığı bilgi az miktardadır. Yeterli bilgi elde edilinceye kadar sessiz iskeminin rutin değerlendirmesinde önerilemez. Pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, nükleer magnetik rezonans spektroskopisi ve floroskopisi (asemptomatik KAH’ın bir bulgusu olan koroner arter kalsifikasyonu araştırmak için) tanı amacıyla kullanılabilir.

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda, darlık şiddetinin belirlenmesinde

tomografi ile anjiyografi arasında iyi bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.³⁹ Ancak şu anda anjiyografi ve intravasküler ultrasonografinin yerini alacak kadar klinik güvenilirliğe sahip değildir.

Manyetik rezonans görüntüleme proksimal koroner lezyonları göstermede %72 oranında başarılı iken distal lezyonların belirlenmesinde başarısızdır.⁴⁰

Tedavi

Koroner arter hastalığında geleneksel tedavi yaklaşımı semptomların kontrolü için verilen tedaviden oluşur, ancak yeni çalışmalar bu yöntemin tüm iskemik olayları ortadan kaldırmadığını gösterilmiştir. Bir veya daha fazla antianginal ilaç ile tedavi edilen bu hastaların %40'ında günlük yaşamaları esnasında asemptomatik iskemik atakların olduğu gösterilmiştir.^{9,10} Angina iskemi ile eşdeğer tutulmasına rağmen, sessiz iskeminin olabileceğini bilmek önemlidir. Ambulatuvar EKG takibi uygulanan hastalarda, geçici iskemik atakların %25-30'u semptomatiktir.⁵ Stres testi sırasında indüklenen iskeminin çoğu sessizdir. Birçok AMİ klinik olarak sessizdir, bu durum özellikle yaşlılarda, hipertansif ve diyabetik olanlarda sıktır. Koroner arter hastalarında tedavi rejimleri çoğunlukla angina pectoris varlığına göre ayarlanır ancak bu semptomlardan ziyade miyokard iskemisinin varlığı prognozu belirler.

Tedavide semptomlara bakılmaksızın tüm iskemik atakların ortadan kaldırılması önerilir. Antianginal ilaçların çoğu, anginal atakların sıklığı ve şiddetini azaltmak açısından etkili görünmesine rağmen, asemptomatik iskemiyi baskılamak açısından etkileri değişkendir.

Akut koroner sendromlu ve stabil anginası olan hastalarla yapılan çalışmalarda, semptomların kontrolüne yönelik tedavi, ambulatuvar EKG ile yapılan takibide sessiz iskemiyi yeterince baskılamadığı veya ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir. Semptomlardan ziyade rezidüel iskemi varlığı prognoz ve klinik sonuçları belirler. Bu bilgiler ışığında tedavinin amacı, semptomatik ve asemptomatik tüm iskemik atakların ortadan kaldırılması olmalıdır.

Nitratlar

İskemik atakların sıklığı ve süresini azaltmada etkili olmasına rağmen, asemptomatik hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında sessiz iskemiyi baskılamada göreceli olarak etkisiz olduğu gösterilmiştir.^{41,42} Özellikle uzun etkili nitratlar kullanıldığında bu durum kısmen nitrat toleransına bağlı olabilir.

Beta Blokerler

Bu ilaçların akut iskemik sendromlarda ve stabil angina tedavisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Miyokardın oksijen ihtiyacını birkaç mekanizma ile azaltırlar, istirahat kalp hızının azaltılması, egzersize yanıt olarak kalp hızının azaltılması, kan basıncının düşürülmesi ve ventrikül kasılma gücünün azaltılmasıdır. Kalp kasında spesifik reseptörlere bağlanarak katekolaminler ile yarışır ve sonuçta sempatik uyarıya karşı kardiyak yanıt azalır. Özellikle sabah saatlerinde artan katekolaminlerin etkisini azaltarak miyokard iskemisini, ani ölümü ve sessiz iskemideki artışı baskılar. Mevcut çalışmalar ışığında, KAH olanlarda beta bloker tedavinin günlük aktivite esnasında asemptomatik iskemi sıklığında %59 oranında azalma ve süresinde %70 azalma sağladığı gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁵ Bu sonuçlara göre beta blokerler sessiz iskeminin tedavisinde en etkili ilaçlar olarak kabul edilmektedir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Asemptomatik iskeminin sıklığında % 46 ve süresinde %36'lık bir azalma yaptığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu ilaçların miyokard iskemisinin tam olarak baskılanmasında yetersiz olduğu belirlenmiştir.^{44,46} Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri ile tedavide, özellikle kısa etkili dihidropiridinlerde periferik vazodilatasyona sekonder hipotansiyon gelişimi sonucu katekolaminlerde artış ile refleks taşikardi oluşmaktadır. Ancak amlodipin ve felodipin gibi vazoselektif ve uzun etkili ilaçlarla bu yan etki görülmemektedir.⁴⁷

Statin Tedavisi

Statin kullanımı ile tüm KAH olgularında mortalite ve diğer kardiyak olaylarda azalma saptanmıştır. İskemiyi azaltma mekanizması tam ola-

rak bilinmemesine rağmen, lipid düşürücü, antiinflamatuvar ve endotel fonksiyonlarını düzeltici etkileriyle katkıda bulunabilir. Statin tedavisinin ambulatuvar EKG kayıtlarında geçici iskemik atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸

Kombine İlaç Tedavisi

Bu tedavi her ilacın daha düşük dozda kullanılmasına olanak sağlamak ve yan etkisi azalıp hasta uyumunu artırmasına yardımcı olmaktadır.^{44,46} Çalışmalar en uygun kombinasyonun bir nitrat preparatı (nitratsız süre 10-12 saat olmalı) ve uzun etkili bir beta bloker kombinasyonu olduğunu göstermiştir.^{49,50} Diğer bir seçenek, kalsiyum kanal blokeri (diltiazem)-nitrat veya kalsiyum kanal blokeri-beta bloker kombinasyonudur. Bu kombinasyonların kullanımı tek başına kullanımında daha fazla yarar sağlamıştır.^{49,50}

Revaskülarizasyon

Antiiskemik ilaçlar ile yapılan birçok klinik çalışma olmasına rağmen, PTCA veya bypassın asemptomatik iskemili hastalarda etkilerini değerlendiren çok az çalışma mevcuttur.

CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında, cerrahi öncesi ve sonrası egzersiz testi ile asemptomatik iskemik görülme oranları benzer bulunmuştur (%29.8'a karşı %29.3).⁵¹ Bypass öncesi ve sonrası asemptomatik iskemik sıklığının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da revaskülarizasyon sonrası iskemik sıklığında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir.⁵²

PTCA'nın etkisini değerlendiren çalışmalarda egzersiz testi bulguları üzerinde durulmuştur, PTCA prosedüründen hemen sonra uygulanan test ile sessiz iskemik %60-70 oranında baskılanmıştır. Ancak bu çalışmalar tek damar hastalarında yapılmış retrospektif ve randomize olmayan çalışmalardır. Genel olarak bypass ile revaskülarizasyonun günlük yaşamda iskemiyi baskılamak açısından PTCA'dan daha etkili olduğuna inanılır.⁵³⁻⁵⁵

Revaskülarizasyon ile İlaç Tedavisinin Karşılaştırılması

ACIP (US National Institutes of Health Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) çalışması

geniş, randomize ve prospektif bir çalışma olup kombine ilaç tedavisi ile revaskülarizasyon tedavisini AEM ve egzersiz testi ile karşılaştırılmıştır.⁵⁶ İlaç tedavisi semptomları kontrol ve iskemiyi baskılamak üzere gruplara ayrıldı, revaskülarizasyon grubu ise PTCA ve bypass şeklinde oluşturuldu. Sonuç olarak revaskülarizasyonun iskemik olay sıklığı ve süresini azaltmak açısından angina kontrollü veya iskemik kontrollü ilaç tedavisine göre daha etkili olduğu gösterdi. PTCA ve bypassın iskemik üzerine etkileri 12 hafta sonra AEM ile değerlendirildi, PTCA %70 iken bypass %46 iskemik oluştu. Bu hastalar egzersiz testi ile değerlendirildiğinde revaskülarizasyon grubunda %69, angina-kontrollü grupta %85, iskemik-kontrollü grupta %88 iskemik yanıt saptandı. Egzersiz testi kullanılarak PTCA ile bypass grubu karşılaştırıldığında, iskemik sıklığı bypass kolunda %54, PTCA kolunda %77 olarak saptandı.^{57,58} İskemik başlangıcı için geçen süre bypass kolunda 7.6 dakika ve PTCA kolunda 6.5 dakika olarak saptandı. Test sırasında angina görülme sıklığı ise bypass kolunda %10, PTCA kolunda %30 olarak tespit edildi.^{49,50} Bu sonuçlarla, bypass ile tedavinin asemptomatik iskemik hastalarda antiiskemik etkinliğin daha fazla olduğu kanaatine varılmıştır.⁵⁷ Asemptomatik iskemik için ilaç tedavisi ile revaskülarizasyonu karşılaştıran veriler az sayıdadır. Ancak ilaç tedavi kolunda optimal dozda beta bloker veya beta bloker ile birlikte kalsiyum kanal blokeri etkinliğini değerlendiren çalışma yapılmamıştır.

ASIST (Atenolol Silent Ischemia Trials) çalışmasında stabil KAH'ı olan hastalarda iskemik-kontrolünün klinik sonuçlar üzerine etkisi değerlendirilmiştir, bir yıllık takipte plasebo ile karşılaştırıldığında atenolol ile tedavi edilen hastalarda daha az koroner olay gözlenmiştir. Olaysız süre ise atenolol kolunda 120 gün ve plasebo kolunda ise 79 gün olarak saptanmıştır.⁴³ Asemptomatik iskemik için medikal tedavisi için hazırlanmış bir kılavuz yoktur. Ancak geleneksel ilaç tedavisi ile revaskülarizasyon tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı yeni bir çalışmada, AMI geçiren 1000 hastanın %56'sında egzersiz testi ile asemptomatik

Tablo 1. Sessiz miyokardiyal iskemi ile ilgili yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların klinik sonuçları verilmiştir.

Çalışmalar	Takip süresi	Test	Hasta grupları	İlaç	PTCA	CABG	İskemi
MSMI	1-6 ay	Egzersiz T. Thallium sintigrafisi	MI geçiren hasta	-	-	-	Sonuçlar benzer
TIBBS	1 yıl	AEM	Egzersiz T. angina, AEKG 2 iskemik epizot	Bisoprolol Nifedipine	-	-	Bisoprolol üstündü
ASIST	1 yıl	Thallium-201, egzersiz T. DES	KAH, post MI, stres t. ile iskemi varlığı	Atenolol Plasebo	-	-	Atenolol kolunda daha az koroner olay
ACIP	22 ay	AEM Egzersiz testi		Kombinasyon	+	+	Cerrahi revaskülerizasyon üstün
CASS	10 yıl	Klinik takip	KAH	-	-	+	Sonuçlar benzer
APSS	40 ay	AEM	Stabil KAH	Atenolol	-	-	Diyabet, hipertansiyon, MI olanlarda fazla
TIBET	2 yıl	Egzersiz testi	Egzersiz ile angina olanlar	Atenolol, Nifedipin, Kombinasyon	-	-	Kombinasyon kolu daha üstün

MSMI: Multicenter Study of Myocardial Ischemia
TIBBS: The Total Ischemic Burden Bisoprolol Study
APSS: Angina Pectoris Study In Stockholm
TIBET: Total Ischemic Burden European Trial.

iskemi saptanmış olup, 2.4 yıl takipte genel mortalite her iki grupta aynı olmasına karşın revaskülerizasyon ile tedavi edilen grupta reinfarktüs ve kararsız angina ile hastaneye yatış daha az bulunmuştur.⁵⁹ Ancak bu çalışmada da ACIP çalışmasında olduğu gibi ilaç tedavisi optimize edilmemiştir. Tablo 1’de sessiz miyokardiyal iskemi ile ilgili yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların klinik sonuçları verilmiştir.⁶⁰

Sonuç olarak, sessiz miyokard iskemisi klinik olarak sessiz seyretmesine rağmen akut koroner olaylarla ilişkili olabilen bir sendromdur. KAH olanlarda ve KAH için risk faktörü olanlarda sessiz miyokard iskemisinin olabileceği unutulmamalıdır. Sessiz iskemiye belirlemek için kesin bir tanı yöntemi olmamasına rağmen egzersiz testi ve AEM tanı için güvenilir yöntemlerdir. Sessiz miyokard iskemisinin tedavisinde, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin düzeltilmesi ve başta beta blokerler olmak üzere optimal dozda anti-iskemik ilaç tedavisi tedavinin esaslarını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912;59:2015-20.
- Homage to James B. Herrick: A Contemporary look at myocardial infarction and at Sickle-Cell Heart Disease 2000 American Heart Association, Inc. Circulation 2000; 101:1874.
- Kannel WB, Abbot RD, Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an up data on the Framingham study. N Engl J Med 1984;311:1144-7.
- Reeves T. Relation and independence of angina pectoris and sudden death in persons with coronary atherosclerotic heart disease. J Am Coll Cardiol 1985;5:167B.174B.
- Cohn PF, Haris P, Barry WH, Rosati RA, Rosenbaum P, Waternaux C. Prognostic importance of angina symptoms in angiographic ally defined coronary artery disease. Am J Cardiol 1981;47:233-7.
- Hultgeren H, Peduzzi P. Participants of the veterans administration cooperative study of surgery for coronary artery occlusive disease. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1984; 54:988-93.
- Schang S, Pepine C. Transient asymptomatic S-T segment depression during daily activity. Am J Cardiol 1977; 39:396-402.
- Deanfield J, Shea M, Ribiero P, et al. Transient S-T segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life: a physiological validation in patients with angina and coronary disease. Am J Cardiol 1984;54:1195-200.

9. Deedwania P, Carbajal E. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during dial life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am J Cardiol* 1990;65:1090-6.
10. Chon P, Vetrovect G, Nesto R, Gerber F. The Nifedipine total ischemia awareness program: a national survey of painful and painless myocardial ischemia including result of ant ischemic therapy. *Am J Cardiol* 1989;63:534-9.
11. Warnes CA, Roberts WC. Sudden coronary death: relation of amount and distribution of coronary narrowing at necropsy to previous symptoms of myocardial ischemia, left ventricular scarring and heart weight. *Am J Cardiol* 1984;54:1206-11.
12. Kannel W. Prevalence and clinical aspects of myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987;75 (supl II): 4-5.
13. Multiple Risk factor Intervention Trial Research Group. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk factor Interventions Trial. *Am J Cardiol* 1985;55:16-24.
14. Weiner D, Ryan T, McCabe C, et al. Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia A report from the Coronary Artery Surgery Study Registry. *Am J Cardiol* 1988;62:1155-61.
15. Erikssen J, Thaulow E. Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Rutishauser W, Roskamm H, eds. *Silent myocardial ischemia*. Berlin: Springer-verlag;1984. p.165-4.
16. Froelicher V, Yanowitz F, Thompson A, Lancaster MC. The correlation of coronary anjigography and the electrocardiography response to maximal treadmill testing in 76 asymptomatic men. *Circulation* 1973;48:597-604.
17. Langou R, Huang E, Kelley M, Cohen LS. Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. *Circulation* 1980;62:1196-203.
18. Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F, et al. Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle aged men. *Am J Cardiol* 1993;72:1383-8.
19. Pepie C. Is silent ischemia a treatable risk factor in patients with angina pectoris? *Circulation* 1990;82(suppl II):II-135.
20. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcome in a patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;314:1214-19.
21. Gordon D, Eklund L, Karon J, et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: the lipid research clinics mortality follow-up study. *Circulation* 1986;74:252-61.
22. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
23. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC, et al. Silent ischemia on Helter monitoring predicts mortality in high-risk post infarction patients. *JAMA* 1988;259:1030-5.
24. Geft I, Fischbein M, Ninomiya K. Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation* 1982; 66:1150-3.
25. Deanfield J, Maseri A, Selwyn A, et al. Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-8.
26. Chierchia S, Gallino A, Smith G, et al. Role of heart rate in path physiology of chronic stable angina. *Lancet* 1984;2:1353-7.
27. Pepine C. Is silent ischemia a treatable risk factor in patients with angina pectoris? *Circulation* 1990;82 (supl II): II-135.
28. Muller JE, Tofler GI, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:793-43.
29. Deedwana PC. Hemodynamic changes as triggers of cardiovascular event. *Cardiol Clin* 1996;14:229-38.
30. Cohn P. Silent myocardial ischemia: dimensions of the problem in patients with and without angina. *Am J Med* 1987;80 (supl 4c):3-8.
31. Droste C, Roskamm H. Experimental pain measurement in patient with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983;1940-5.
32. Pedersen F, Pieterston A, Madsen J, Ballegaard S, Meyer C, Trojaborg W. Elevated pain treshold in patind with effort-induced angina pectoris and asymptomatic myocardial ischemic during exercise test. *Clin Cardiol* 1989;12:639-42.
33. Sheps D, Adams K, Hinderliter A, et al. Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:523-7.
34. Cohn PF. Rationale for the use of calcium antagonistic in the treatment myocardial ischemia. *Clin Ther* 1997;19:74-91.
35. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-77.
36. Ilic S, Deljanin Ilic M, Petrovic D, Tasic I, Djordjevic D, Ilic B. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors. *The Scientific Journal Facta Universitatis Series Medicine and Biology* 2004;11:107-12.
37. Epstein S, Quyyumi A, Bonow R. Myocardial ischemia: Silent and symptomatic. *N Engl J Med* 1988;318:1038-43.
38. Lanza GA, Sestito A. Silent ischemia detection by long-term ECG recording. *International Journal of Bioelectromagnetism (IJBEM)* 2000;2:
39. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography for with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2002;106:2051-4.
40. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-9.
41. Dubiel J, Maczurat K, Brynarski L. Efficacy of a single dose of slow release isosorbide dinitrat in the treatment of silent or painful myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;69:1156-60.
42. Rossetti E, Luca C, Bonetti F, et al. Transdermal nitroglyceri reduces the frequency of angina attacks but fails to prevent silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:337-42.

43. Pepine C, Cohn P, Deedwan P, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the Atenolol silent Ischemia Study. *Circulation* 1994;90:762-8.
44. Stone P, Gibson R, Glasser S, et al. Comparison of propranolol, diltiazem and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 1990;82:1962-72.
45. von Arnim T for the TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemia burden: burden bisoprolol study a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231-8.
46. Siu S, Jacoby R, Phillips R, et al. Comparative efficacy of nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus diltiazem when added to beta blockers in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;71:887-92.
47. Deanfield J, Detry J, Lichtlen P, et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Euro pen (CAPE trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1460-7.
48. Van Boven AJ, Jukema W, Zwinderman AH, Crijin HJ, Lie KI, Bruschke AV. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996;94:1503-5.
49. El Tamini H, Davies G. Optimal control of myocardial ischemia: the benefit of a fixed combination of atenolol and nifedipine in patients with chronic stable angina. *Br Heart J* 1992;68:291-5.
50. Kawanishi D, Reid C, Morrison E, et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patient with stable angina: double-blind randomized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409-17.
51. Weiner D, Ryan T, Parsons L, et al. Prevalence and prognostic significance of silent and symptomatic ischemia after coronary bypass surgery: report from CASS randomized population. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:343-8.
52. Egstrup K. Asymptomatic myocardial ischemia as a predictor of cordial event after coronary artery bypasses grafting for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988;61:248-52.
53. Kennedy H, Seiler S, Sprague M, et al. Relation of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting to angiographic completeness of revascularization and long-term prognosis. *Am J Cardiol* 1990;65:14-22.
54. Tuzcu M, Nisançi Y, Simpfendorger C, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in silent ischemia. *Am Heart J* 1990;119:797-801.
55. Johansson S, Sanz M, Emanuelsson H. Transient myocardial ischemia during holter registration before and after coronary angioplasty. *Angiology* 1991;42:429-40.
56. Knatterud G, Bourassa M, Pepine C, et al. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the asymptomatic cardiac ischemia (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:11-20.
57. Deedwania P. Is there evidence in support of the ischemia suppression hypothesis? *J Am Coll Cardiol* 1994;24:21-4.
58. Rogers W, Bourassa M, Andrews T, et al. Asymptomatic cardiac ischemia pilot study: outcome at 1 year for patients with ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:594-605.
59. Madsen JK, Grande P, Suanamaki K, et al. On behalf of the DANAMI Study Group. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997;96:748-55.
60. Peter FC, Kim MF. With the Assistance of Caroline Daly, MD. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation* 2003;108:1263.