



Učestalost i prognostički značaj asimptomatske ishemije miokarda kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda

Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients after myocardial infarction

Marina Deljanin Ilić, Stevan Ilić

Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i kardiovaskularnih bolesti,
Niška Banja

Apstrakt

Uvod/Cilj. Asimptomatska ishemija miokarda (IM) može se otkriti kod osoba bez ikakvih simptoma, kod bolesnika koji su preležali infarkt miokarda i kod koronarnih bolesnika koji imaju kako epizode simptomatske tako i asimptomatske IM. Cilj rada bio je da se odredi učestalost, karaktersitike i prognostički značaj asimptomatske IM registrovane stres-ehokardiografskim testom kod bolesnika koji su preležali infarkt miokarda. **Metode.** Kod 210 bolesnika tokom tri meseca od akutnog infarkta miokarda urađen je test fizičkim opterećenjem. Kod bolesnika sa depresijom ST segmenta na elektrokardiogramu u testu opterećenja urađen je i stres-ehokardiografski test radi potvrde IM. Kod bolesnika je praćena pojava velikih kardiovaskularnih događaja u periodu od najmanje pet godina. **Rezultati.** Od 210 bolesnika kod 88 (42%) registrovana je IM u stres-ehokardiografskom testu. Simptomatska IM nađena je kod 54 od 88 bolesnika (61%), dok kod 34 (39%) bolesnika IM nije bila praćena simptomima (asimptomatska IM). Trajanje opterećenja bilo je duže kod bolesnika sa asimptomatskom ishemijom miokarda ($p < 0,05$). Indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore u stres-ehokardiografskom testu bio je veći kod bolesnika sa simptomatskom IM ($p < 0,05$). Nije bilo razlike u koronarografskom nalazu kod bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom IM. Tokom perioda praćenja nije nađena razlika u učestalosti velikih kardijalnih događaja između podgrupa bolesnika s IM. **Zaključak.** Asimptomatska IM registrovana je u više od trećine bolesnika sa preležanim infarktom miokarda i IM u stres-ehokardiografskom testu. Nije nađena razlika u koronarografskom nalazu kod bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom IM. Nađena je slična učestalost velikih kardijalnih događaja tokom petogodišnjeg praćenja kod bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom ishemijom miokarda.

Ključne reči:

koronarna bolest; infarkt miokarda; ishemija; ergometrija; ehokardiografija, stres; angiografija koronarnih arterija; prognoza.

Abstract

Background/Aim. Silent myocardial ischemia (MI) can be detected in subjects with any symptoms, in patients after myocardial infarction and in coronary patients who have episodes of symptomatic, as well as of silent MI. This study was carried out to evaluate the frequency, characteristics and prognostic significance of silent MI detected in stress echocardiography test in patients after myocardial infarction. **Methods.** In 210 patients within three months after myocardial infarction exercise test was performed. In those patients with ischemic ST depression on exercise electrocardiogram, in order to confirm MI stress echocardiography was additionally performed. To assess the incidence of major cardiovascular events, all the patients were followed at least five years after the first myocardial infarction. **Results.** Out of 210 patients 88 (42%) had ischemic response during stress echocardiography test. Out of 88 patients with MI 54 (61%) had anginal pain (patients with symptomatic MI), while 34 (39%) were free of symptoms (patients with silent MI). Level of exercise test, heart rate, time to the onset of ST segment depression, and the magnitude of ST segment depression were similar in both subgroups of the patients with MI. Duration of exercise test was longer in patients with silent MI ($p < 0.05$). Wall motion score index during stress echocardiography was higher in patients with symptomatic MI ($p < 0.05$). Coronary angiography findings were similar in patients with silent and those with symptomatic MI. During a five-years-follow-up period the occurrence of major cardiac events (cardiac mortality and recurrent myocardial infarction) was similar in both subgroups of the patients with MI. **Conclusion.** In more than one third of patients after myocardial infarction silent MI during stress echocardiography was detected. The patients with silent ischemia had longer duration of exercise test and smaller wall motion score index on stress echocardiography. There was no difference in coronary angiography finding between patients with silent and those with symptomatic MI. The incidence of major cardiac events during a five-years-follow-up was similar in the patients with silent and those with symptomatic MI.

Key words:

coronary disease; myocardial infarction; ischemia; ergometry; echocardiography, stress; coronary angiography; prognosis.

Uvod

Ishemija miokarda (IM) može se manifestovati anginoznim bolom, simptomima srčane insuficijencije ili poremećaja srčanog ritma. Međutim, IM nije uvek praćena simptomima i tada se govori o asimptomatskoj IM¹⁻³. Asimptomatska IM može se otkriti kod osoba bez ikakvih simptoma, bolesnika koji su preživeli infarkt miokarda, kao i kod koronarnih bolesnika koji imaju kako epizode simptomatske tako i asimptomatske IM⁴.

Postojanje asimptomatske IM najčešće se otkriva elektrokardiogramom u testu fizičkim opterećenjem^{5, 6} i 24-satnim elektrokardiogramom tokom dnevnih aktivnosti^{7, 8}. Poslednjih godina stres-ehokardiografski test češće se koristi u otkrivanju asimptomatske IM sa ciljem da se izbegne lažno pozitivan nalaz ishemije na elektrokardiogramu u testu fizičkim opterećenjem^{9,10}. Kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda stres-ehokardiografski test važna je metoda za određivanje rizika i sprovođenje dodatnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Cilj rada bio je da se odredi učestalost, karaktersitike i prognostički značaj asimptomatske IM registrovane u stres-ehokardiografskom testu, kod bolesnika koji su preležali infarkt miokarda.

Metode

U studiju je bilo uključeno 210 bolesnika sa preležanim infarktom miokarda, prosečne starosti 52,6±8,3 godine. Kriterijumi za uključenje u studiju bili su: pozitivni markeri nekroze miokarda u akutnom infarktu miokarda, postojanje Q zubaca na elektrokardiogramu, prvi infarkt miokarda i period od akutnog infarkta miokarda do testa kraći od tri meseca. Svi bolesnici dali su pristanak za ulazak u studiju, koja je bila odobrena od strane Etičkog odbora Instituta. U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa: srčanom insuficijencijom ili disfunkcijom leve komore miokarda, nestabilnom anginom pektoris, učestalim i kompleksnim poremećajima srčanog ritma, poremećajima sprovođenja i nemogućnošću izvođenja testa fizičkim opterećenjem.

Test fizičkim opterećenjem na ergometar biciklu u sedećem položaju urađen je kod svih bolesnika, posle najmanje 12 sati od poslednje doze antiishemijskih lekova, s početnim opterećenjem od 25 W i progresivnim povećanjem opterećenja za 25 W svaka četiri minuta. Pre, tokom opterećenja i u periodu odmora kontinuirano je registrovan elektrokardiogram. Vrednosti srčane frekvencije i krvnog pritiska merene su pre, na kraju svakog nivoa opterećenja i u periodu odmora. Izvođeni su testovi sa fizičkim opterećenjem submaksimalnog tipa. Test je ranije prekidano pri pojavi bola u grudima, kompleksnih ventrikulskih aritmija, visokog porasta krvnog pritiska (> 220/120 mmHg) ili pojavi depresije ST segmenta ≥ 0,2 mV. Kod svih bolesnika sa depresijom ST segmenta ishemijskog tipa (≥ 0,1 mV) tokom sledeća tri dana urađen je stres-ehokardiografski test naporom¹¹ u cilju potvrde IM. Za ehokardiografsku analizu segmentne pokretljivosti leva komora bila je podeljena na 11 segmenata¹². Segmentna pokretljivost zida je analizirana i numerički bodova-

na na sledeći način: 1 – normo/hiperkinezija, 2 – hipokinezija, 3 – akinezija i 4 – diskinezija. Indeks segmentne pokretljivosti zida (ISPZ) dobijan je podelom zbira bodova sa brojem segmenata leve komore. ISPZ je izračunavan pre i na kraju stres-ehokardiografskog testa. Kriterijum za IM bila je pojava poremećaja segmentne pokretljivosti zida leve komore.

Bolesnicima sa IM urađena je koronarna angiografija tokom šest meseci od infarkta miokarda. Bolesnici su praćeni na tri meseca, a po potrebi i češće, najmanje pet godina. Tokom petogodišnjeg perioda praćeni su kardijalni događaji (srčana smrt, ponovni infarkt miokarda, aortokoronarno premošćenje i perkutane koronarne intervencije).

Rezultati rada prikazani su kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom. Za procenu statističke značajnosti razlike između posmatranih parametara korišćen je Studentov *t* test.

Rezultati

Kliničke karakteritike ispitivanih bolesnika date su u tabeli 1. Većina bolesnika bila je muškog pola. Najzastupljeniji faktori rizika bili su pušenje, hiperlipidemija i arterijska hipertenzija. Infarkt inferiorne lokalizacije bio je češći od infarkta anteriorne lokalizacije.

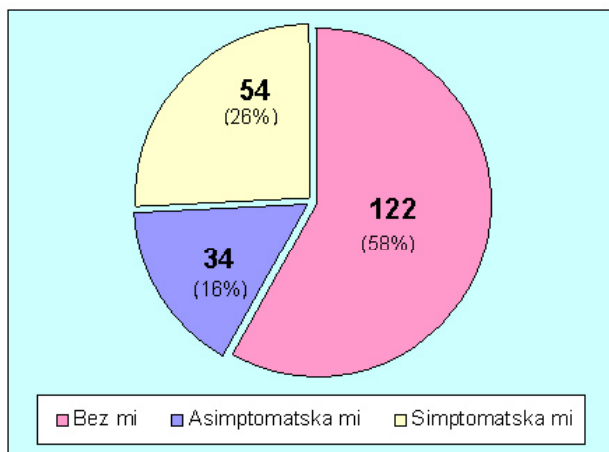
Tabela 1

Kliničke karakteristike bolesnika s preležanim infarktom miokarda

Karakteristike bolesnika	Bolesnici	
	Broj	%
Muški pol	158	75
Infarkt prednjeg zida	94	45
Infarkt donjeg zida	116	55
Pušenje	135	64
Arterijska hipertenzija	95	45
Hiperlipidemija	105	50
Dijabetes melitus	52	25

Kod 118 bolesnika (56%) tokom testa fizičkim opterećenjem nisu bile registrovane ishemijske promene na elektrokardiogramu, kao ni pojava anginoznih tegoba ili ekvivalenta anginoznog bola (grupa bolesnika bez IM). Iz grupe od 92 bolesnika sa pojavom IM u testu, kod 54 (26%) tokom opterećenja registrovana je depresija ST segmenta ishemijskog tipa praćena anginoznim tegobama. U ovoj podgrupi kod svih bolesnika je potvrđena miokardna ishemija i stres-ehokardiografskim testom (podgrupa sa simptomatskom IM). Kod 38 bolesnika (18%) registrovana je depresija ST segmenta na elektrokardiogramu u opterećenju bez simptoma IM. Od ovih 38 bolesnika sa asimptomatskom depresijom ST segmenta, kod 34 (16%) bolesnika IM potvrđena je u stres-ehokardiografskom testu (podgrupa sa asimptomatskom IM), dok kod četiri bolesnika (2%) nisu nađeni novi poremećaji segmenta pokretljivosti zida leve komore (bolesnici bez IM, tj. bolesnici sa lažno pozitivnim nalazom ishemije na elektrokardiogramu u naporu) (slika 1). Prema tome, od ukupno 88 bolesnika sa IM potvrđenom stres-ehokardiografskim te-

stom, asimptomatska IM registrovana je kod nešto više od trećine bolesnika (39%).

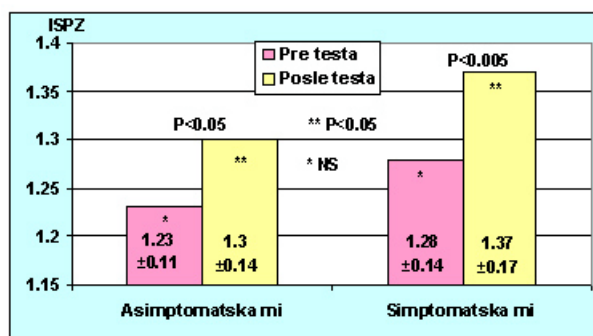


Sl. 1 – Učestalost asimptomatske i simptomatske ishemijske miokarda (IM) u stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika s preležanim infarktomiokarda

Nije nađena značajna razlika u polnoj i starosnoj strukturi, kao ni lokalizaciji infarkta miokarda između bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom IM, ali je asimptomatska IM češće registrovana kod bolesnika sa dijabetesom (tabela 2).

Nivo fizičkog napora, srčana frekvencija pri pojavi depresije ST segmenta $\geq 0,1$ mV, vreme do pojave depresije ST segmenta $\geq 0,1$ mV i prosečna vrednost depresije ST segmenta nisu se značajno razlikovali kod bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom IM, dok je trajanje testa fizičkim opterećenjem bilo značajno duže ($p < 0,05$) kod bolesnika sa asimptomatskom IM (tabela 3).

Tranzitorni poremećaji segmentne pokretljivosti zida leve komore tokom stres-ehokardiografskog testa bili su registrovani kod svih bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom IM. Indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore tokom stres-ehokardiografskog testa značajno se povećao kako kod bolesnika sa simptomatskom tako i kod bolesnika sa asimptomatskom IM ($p < 0,005$ i $p < 0,05$). Porast indeksa segmentne pokretljivosti procentno bio je veći kod bolesnika sa simptomatskom IM, tako da je na kraju stres-ehokardiografskog testa ISPZ bio značajno veći u ovoj podgrupi bolesnika (slika 2).



Sl. 2 – Vrednost indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore (ISPZ) pre i posle stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom ishemijskom miokarda (IM)

Kod svih bolesnika sa simptomatskom IM koronarnom angiografijom nađene su značajne stenozе koronarnih arterija. Od 34 bolesnika sa asimptomatskom IM koronarna angiografija urađena je kod 30 (četiri bolesnika nije prihvatilo predloženu dijagnostičku proceduru) i kod svih je nađena

Tabela 2
Kliničke karakteristike bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom ishemijskom miokarda

Karakteristike	Asimptomatska ishemijska miokarda (n = 34)	Simptomatska ishemijska miokarda (n = 54)
Starost (godine)	52,1 ± 9,2	51,8 ± 8,1
Pol: muški / ženski (n)	26 / 8	42 / 12
Infarkt prednjeg zida [n (%)]	15 (44)	22 (41)
Infarkt donjeg zida [n (%)]	19 (56)	32 (59)
Arterijska hipertenzija [n (%)]	20 (59)	22 (41)
Dijabetes melitus [n (%)]	16 (47)	7 (13)

Tabela 3
Ergometrijski parametri kod bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom ishemijskom miokarda

Ergometrijski parametri	Asimptomatska ishemijska miokarda (n = 34)	Simptomatska ishemijska miokarda (n = 54)	p
Nivo opterećenja (W)	80,1 ± 24,6	78,8 ± 18,9	0,05
Trajanje testa (min)	13,8 ± 2,4	12,6 ± 2,3	
Srčana frekvencija pri pojavi ST depresije od 0,1 mV (br. otkucaja/min)	119,3 ± 12,1	118,2 ± 13,4	
Vreme do pojave ST depresije od 0,1 mV (sek)	9,5 ± 3,5	8,9 ± 3,8	
Vrednost ST depresije na kraju testa (mm)	-2,4 ± 0,4	-2,3 ± 0,4	

značajna ateroskleroza koronarnih arterija. Broj zahvaćenih arterija i stepen stenoza koronarnih arterija nije se značajno razlikovao između bolesnika sa simptomatskom i bolesnika sa asimptomatskom IM (tabela 4).

Diskusija

Asimptomatska IM česta je kod bolesnika sa koronarnom bolešću tokom fizičkog napora ili tokom uobičajenih

Tabela 4
Angiografske karakteristike kod bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom ishemijom miokarda

Koronarne lezije	Asimptomatska ishemija miokarda	Simptomatska ishemija miokarda
Stenoza jednog krvnog suda \geq 70%	6 (20%)	10 (19%)
Stenoza dva krvna suda \geq 70%	14 (47%)	27 (50%)
Stenoza tri krvna suda \geq 70%	10 (33%)	17 (32%)
Okluzija infarktne arterije	18 (60%)	32 (59%)
Ukupno:	30 (100%)	54 (100%)

Tokom perioda praćenja od pet godina, od 210 bolesnika koji su bili uključeni u studiju, 58 (28%) je umrlo. Kod sedam bolesnika uzrok smrti bilo je vansrčano oboljenje (kod četiri maligno oboljenje i kod tri cerebrovaskularni insult), tako da je kardijalni mortalitet iznosio 24%. Kod bolesnika koji na početku studije nisu imali ishemiju tokom testa, kardijalni mortalitet bio je 11% (od 122 bolesnika, 13 je umrlo), dok je kod bolesnika sa IM bio značajno veći i iznosio je 43% (od 88 bolesnika, 38 je umrlo). Tokom petogodišnjeg perioda praćenja 14 (41%) od 34 bolesnika sa asimptomatskom ishemijom i 24 (44%) bolesnika sa simptomatskom IM umrlo je, što nije bilo statistički značajno. Ponovni infarkt miokarda registrovan je kod 25 bolesnika (20%) koji u testu nisu imali IM, a u grupi sa IM kod 16 bolesnika (47%) sa asimptomatskom i kod 25 bolesnika (46%) sa simptomatskom IM. Razlika u učestalosti reinfarkta kod bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom IM nije bila značajna. Kod bolesnika sa simptomatskom IM u testu na početku studije, pojava angine pektoris tokom petogodišnjeg perioda bila je znatno češća (96%) nego kod bolesnika sa asimptomatskom IM (59%) ili kod bolesnika bez ishemije u testu (42%). Aortokoronarno premošćenje ili perkutana koronarna intervencija bile su češće tokom petogodišnjeg perioda kod bolesnika sa IM. Takođe, navedene intervencije bile su češće kod bolesnika sa simptomatskom nego kod bolesnika sa asimptomatskom IM (tabela 5).

dnevni aktivnosti. Ehokardiogram u testu fizičkim opterećenjem ima veću dijagnostičku tačnost od elektrokardiograma u opterećenju u otkrivanju IM¹³. U našoj studiji stres ehokardiografskim testom, potvrdili smo postojanje asimptomatske IM kod 39% bolesnika s preležanim infarktom miokarda, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija^{14,15}. Većina studija pokazala je da je asimptomatska IM češća kod bolesnika sa dijabetesom i da je autonomna neuropatija odgovorna za ovu povećanu učestalost¹⁶⁻¹⁸. Kod naših bolesnika s dijabetesom učestalost asimptomatske ishemije bila je značajno češća nego kod onih bez dijabetesa. Ovaj nalaz ukazuje na značaj otkrivanja asimptomatske IM, radi pravovremene terapije i prevencije kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa dijabetesom.

Postoje još uvek kontradiktorni podaci o težini ishemije i pojavi simptoma kod koronarnih bolesnika. Neke studije pokazale su da je asimptomatska IM praćena jednakim stepenom hemodinamskih promena kao i simptomatska ishemija^{19,20}, dok druge ukazuju da je stepen hipoperfuzije manji kod bolesnika sa asimptomatskom IM^{21,22}. U ishemijskoj kaskadi događaja posle relaksacionih i poremećaja u kontrakciji miokarda nastaju elektrokardiografske promene i tek na kraju se javljaju simptomi IM i ukoliko stepen ishemije nije veliki, bol može da izostane. Kod naših bolesnika sa simptomatskom i asimptomatskom ishemijom većina ergometrijskih parametara bila je komparabilna, jedino je trajanje opterećenja bilo duže, a

Tabela 5
Kardiovaskularni događaji tokom petogodišnjeg praćenja bolesnika bez ishemije i bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom ishemijom miokarda u testu fizičkim opterećenjem

Petogodišnji događaji	Bez ishemije miokarda (n = 122)	Asimptomatska ishemija miokarda (n = 34)	Simptomatska ishemija miokarda (n = 54)
Srčana smrt	13 (11%)	14 (41%)	24 (44%)
Ponovni infarkt	25 (20%)	16 (47%)	25 (46%)
Pojava angine pektoris	51 (42%)	20 (59%)	52 (96%)
AKBP ili PCI	66 (54%)	23 (68%)	48 (89%)

AKBP – aortokoronarno premošćenje; PCI – perkutana koronarna intervencija

ISPZ leve komore u stres-ehokardiografskom testu manji kod bolesnika sa asimptomatskom IM. Ova dva nalaza idu u prilog stavu da je asimptomatska IM ishemija nešto manjeg stepena od simptomatske ishemije, mada su promene na koronarnim arterijama kod naših bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom IM bile sličnog stepena.

Klinički značaj oba tipa IM leži u uticaju ishemije na sledstvene neželjene kardiovaskularne događaje. Mnogobrojne studije pokazale su da asimptomatska i simptomatska IM imaju sličan uticaj na pojavu budućih kardiovaskularnih događaja²³⁻²⁵. U našoj studiji nije bilo razlike u petogodišnjoj učestalosti velikih kardijalnih događaja (srčani mortalitet i ponovni infarkt miokarda) kod bolesnika koji su na početku studije imali asimptomatsku i onih koji su imali simptomatsku IM u stres-ehokardiografskom testu. Pojava angine pectoris i potreba za revaskularizacijom miokarda, bila je češća kod bolesnika sa simptomatskom IM u stres-ehokardiografskom testu.

Otkrivanje IM kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda, bez obzira da li je ona praćena simptomima ili je asimptomatska, značajno je zbog njenog nepovoljnog uticaju na prognozu. Anginozni bol je važan simptom IM koji bolesnika dovodi lekaru, a asimptomatsku IM treba aktivno tražiti.

Zaključak

Asimptomatska IM registrovana je kod više od trećine bolesnika sa preležanim infarktom miokarda i IM u stres-ehokardiografskom testu. Duže trajanje testa i manji stepen poremećaja segmentne pokretljivosti zida leve komore u stres-ehokardiografskom testu registrovan je kod bolesnika sa asimptomatskom IM. Nije nađena razlika u koronarografskom nalazu kod bolesnika sa simptomatskom i onih sa asimptomatskom IM. Učestalost velikih kardijalnih događaja, tokom petogodišnjeg perioda, bila je slična kod bolesnika sa asimptomatskom i simptomatskom IM.

L I T E R A T U R A

1. *Cohn PF, Fox KM, Daly C.* Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108(10): 1263–77.
2. *Mulcahy D.A.* The return of silent ischaemia? Not really. *Heart* 2005; 91(10): 1249–50.
3. *Pepine CJ.* Silent myocardial ischemia: definition, magnitude, and scope of the problem. *Cardiol Clin* 1986; 4(4): 577–81.
4. *Cohn PF.* Silent myocardial ischemia and infarction. New York: Marcel Dekker; 1986.
5. *Ilić S, Hadžić Pešić LJ, Lović B, Deljanin Ilić M.* Silent myocardial ischemia in post-infarction patients recorded by exercise electrocardiogram and 24 hour ambulatory monitoring. *Kardiologija* 1989; 10 (suppl 3): 19–22. (Serbian)
6. *Forslund L, Hjendahl P, Held C, Bjorkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N.* Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. *Eur Heart J* 1998; 19(4): 578–87.
7. *Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF.* Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005; 26(14): 1402–9.
8. *Ilić S, Hadžić-Pešić LJ.* Holter monitoring in the evaluation of myocardial ischemia. *Srp Arh Celok Lek* 1987; 115(7): 781–8. (Serbian)
9. *Ilić S.* Silent myocardial ischemia. Niš: Prosveta; 1994. (Serbian)
10. *Deljanin Ilić M.* Stress echocardiography. *Acta medica Medianae* 1991; 3: 43–51. (Serbian)
11. *Ketteler T, Krahwinkel W, Godke J, Wolfertz J, Scheuble L, Hoffmeister T, et al.* Stress echocardiography: personnel and technical equipment. *Eur Heart J* 1997; 18 Suppl D: D43–8.
12. *Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM.* Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(6): 1203–11.
13. *Picano E, Lattanzij F, Sicari R, Silvestri O, Polimeno S, Pingitore A, et al.* Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction. EPIC (Echo Persantin International Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Groups. *Eur Heart J* 1997; 18 Suppl D: D78–85.
14. *Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF.* Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 301(7): 341–5.
15. *Nielsen WB, Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, Thaysen P, Kassis E, et al.* Exercise-Induced ST Depression as a Prognostic Indicator of Cardiac Morbidity in Thrombolytic-Treated Post-Myocardial Infarction Patients with Silent Ischemia. The Danish Trial in Acute Myocardial Infarction. *Heart Drug* 2002; 2 (3): 110–16.
16. *Janand-Deleone B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V.* Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1396–400.
17. *Faglia E, Favale F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, et al.* Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2032–6.
18. *Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1954–61.
19. *Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.* Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553–79.
20. *Cohn PF.* Rationale for the use of calcium antagonists in the treatment of silent myocardial ischemia. *Clin Ther* 1997; 19 Suppl A: 74–91.
21. *Marussa C, Galli M, Baroffio C, Campini R, Giannuzzi P.* Ischemic burden in silent and painful myocardial ischemia: a quantitative exercise sestamibi tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(5): 948–54.
22. *Mulcahy D, Gunning M, Knight C, Patel D, Davies M, Underwood R, et al.* Long-term (5 year) effects of transient (silent) ischaemia on left ventricular systolic function in stable angina. Clinical and radionuclide study. *Eur Heart J* 1998; 19(9): 1342–7.
23. *Biagini E, Schinkel AF, Bax JJ, Rizzeo V, van Domburg RT, Krenning BJ, et al.* Long term outcome in patients with silent versus symptomatic ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Heart* 2005; 91(6): 737–42.
24. *Gohlke H, Betz P, Roskamm H.* Prognostic importance of exercise-induced ST-segment depression in patients with documented coronary artery disease. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl G: 109–13.
25. *Dominguez H, Torp-Pedersen C, Koeber L, Rask-Madsen C.* Prognostic value of exercise testing in a cohort of patients followed for 15 years after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22(4): 300–6.

Rad je primljen 13. III 2007.