

Sol Ventrikül Disfonksiyonu Olan Stabil Anjina Pektorisli Hastalarda İvabradin, Nebivolol, Trimetazidin ve Ranolazinin Tedavi Etkinlik Karşılaştırması

Comparison of the Safety and Efficacy of Ivabradine, Nebivolol, Trimetazidine and Ranolazine Therapies in the Treatment of Stable Angina Pectoris Patients with Left Ventricular Dysfunction

Rasim KUTLU,^a
 Mehmet Erdem MEMETOĞLU,^b
 Murataliev Tolkun MURATALIEV^c

^aKardiyoloji AD,
 Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Giresun

^bKalp ve Damar Cerrahisi AD,
 Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve
 Damar Cerrahisi Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 İstanbul

^cKardiyoloji AD,
 Kırgızistan Devlet Tıp Akademisi,
 Ulusal Kardiyoloji Tıp Enstitüsü,
 Bişkek, Kırgızistan

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2016
 Kabul Tarihi/Accepted: 04.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
 Rasim KUTLU
 Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Kardiyoloji AD, Giresun,
 TÜRKİYE/TURKEY
 dr.rasim@mail.ru

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <40% sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan stabil anjina pektoris (SAP)'li hastalarda, ivabradin, nebivolol, trimetazidin ve ranolazinin tedavide etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Kardiyoloji polikliniğimizde başvuran toplam 140 hastada; ivabradin, nebivolol, trimetazidin ve ranolazinin antianjinal, antiiskemik, antiataşikardik, LVEF, metabolik eş değer (MET), diyastolik parametreler üzerine etkinlik karşılaştırmaları yapıldı. Ayrıca bu hastaların tedavi sonrası Seattle SAP anketi ile yaşam kaliteleri ölçüldü. Hastaların tedavi süresince hastaneye yatış oranları hesaplandı. Ayrıca ivabradin, nebivolol, trimetazidin ve ranolazinin ilaç etkileşimi, güvenliliği ve yan etki profili incelendi. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil ettığımız 138 (%99) hasta miyokard infarktüsü geçirmiş, 138 (%99) hastanın koroner anjiyografileri yapılmış, 137 (%98) hastaya koroner arter baypas cerrahisi önerilmiş ve 131 (%94) hastaya koroner arter baypas cerrahisi uygulanmıştır. Edindiğimiz sonuçlara göre, her grup semptomatik olarak yaşam kalitesinde düzelmeler göstermekle beraber, ilaçlar arasında tedavi etkinliği açısından gruplar arası değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların tedavi öncesi ve altı aylık takip sürecinde LVEF karşılaştırması yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da nebivolol (%3), ivabradin (%3), trimetazidin (%1), ranolazin gruplarında (%2) olarak düzelmeye gözlemlendi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin bir artış olmadı (p<0,05). Hastaların, gruplar arası hastaneye yatış oranları karşılaştırıldı; nebivolol, ivabradin kullanan hastalarda anlamlı; trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arası yapılan karşılaştırmada, mevcut diyastolik indekslerde; nebivolol, ivabradin kullanan hastalarda anlamlı; trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Efor testi sonucuna göre yapılan MET analizi sonucuna göre; nebivolol, ivabradin, ranolazin ve trimetazidin kullanan hastalarda MET değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi öncesi ve altı aylık periyodik takip sonucuna göre; nebivolol ve ivabradin kullanan hastalarda anlamlı, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda anlamsız değişiklikler gözlemlendi. **Sonuç:** Nebivolol, ivabradinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan SAP'li hastalarda antiiskemik, antianjinal, antiataşikardik etkinlik açısından değerlendirilebilir. Trimetazidin ve ranolazin, sol ventrikül sistolik-diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalarda antiiskemik ve antianjinal ilaç olarak güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Nebivolol; ivabradin; trimetazidin; ranolazin; koroner arter hastalığı; anjina, stabil; kalp yetersizliği, sistolik; kalp yetersizliği, diyastolik

ABSTRACT Objective: The goal of this study is to examine the mono effects of ivabradine, nebivolol, trimetazidine and ranolazine in those patients with stable angina pectoris, whose left ventricular ejection fraction (LVEF) is 40% and below. **Material and Methods:** The comparative effects of ivabradine, nebivolol, trimetazidine and ranolazine on anti-anginal, anti-ischemic, anti-tachycardiac, LVEF, metabolic equivalent task (MET), and diastolic function parameters is performed. Moreover, the life quality of these patients was measured using Seattle SAP (SAQ) survey. The ratio of hospital admission during their treatment was calculated. The drug interaction, reliability and side effect profile of ivabradine, nebivolol, trimetazidine and ranolazine were examined. **Results:** According to the data, 138 (99%) patients post myocardial infarction and apply coronary angiographies, recommended 137 (98%) patients in coronary artery bypass surgery and 131 (94%) patients applied. While each group displayed symptomatic improvements in life quality, there was no comparative advantage among the groups in terms of drug interaction. The patients were compared in terms of their LVEF before and 6 months after the treatment. The following measures were acquired; nebivolol (3%), ivabradine (3%), trimetazidine (1%), ranolazine (2%). Improvement in LVEF is not significant at (p<0.05). The admission of the patients into hospital was compared intra group. Each group displayed reduced number of hospital admission. This change was significant with patients who use nebivolol, ivabradine and was insignificant with patients who used trimetazidine and ranolazine. In comparing the pre and posttreatment groups a meaningful improvement in existing diastolic indexes was observed. According to this, those patients who have used nebivolol, ivabradine it was found significant at and those who have used trimetazidine and ranolazine it was found insignificant at. Those groups, which we included in the study based on effort tests-analysis of MET, showed improvement. This change in MET level was found statistically significant at in groups that used nebivolol ivabradine ranolazine and trimetazidine. In pretreatment patients that we observed in six month periods the effects of groups on patients' cardiac rhythm was looked to. According to this, the change in patients who used nebivolol and ivabradine was found significant at and in those patients who used trimetazidine and ranolazine the change in cardiac rhythm was found statistically insignificant. **Conclusion:** It can be assumed that nebivolol, ivabradine, trimetazidine and ranolazine are safe agents in terms of their anti-anginal effects in patients with SAP, who has left ventricle systolic and diastolic dysfunction and nebivolol, ivabradine can safely be used to drop the cardiac rhythm.

Key Words: Nebivolol; ivabradine; trimetazidine; ranolazine; coronary artery disease; angina, stable; heart failure, systolic; heart failure, diastolic

doi: 10.5336/cardiosci.2016-51984

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2016;28(2):49-60

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH), ömür boyu sinsi ilerleyen ve belirtiler ortaya çıktığında genellikle ileri bir aşamaya gelmiş olan kronik bir hastalıktır. KAH çoğu zaman akut koroner sendrom gibi mortaliteyi tetikleyen komplike bir hâl almış olabilir. Birçok Avrupa ülkesinde, son zamanlarda KAH mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır, fakat günümüzde tüm KAH ölümlerinin >%80'ini geliştirmekte olan ülkeler oluşturmaktadır.¹

Stabil anjina pektoris (SAP), KAH içinde sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Bu hastalarda tanı ve prognoza yönelik değerlendirme için yeni gereçler geliştirilmektedir. Bunun yanı sıra, SAP tedavi stratejilerine ilişkin veri tabanlarında sürekli bir evrim söz konusudur. Bu durum tedavi stratejilerinin güncelleştirilmesini zorunlu kılmaktadır.¹ Mortalitenin yüksek kalp hızına bağlı artabileceği “Systolic Heart Failure Treatment with the if Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT)” çalışması ile gösterilmiştir.^{2,3} Buna göre, kronik kalp yetmezliği (KKY) ile ilgili mortalite açısından kalp hızının dk'da 1 vuru artmasının mortalite riskini %3, dk'da 5 vuru artmasının %16 artırdığı gözlenmiştir.^{2,3}

İvabradin, sinoatriyal nod hücrelerinde doz bağımlı olarak diastolik depolarizasyon eğimini yavaşlatarak “pacemaker” If akımı inhibe eder.⁴ İvabradin ile ilgili elimizdeki verilere bakıldığında, ivabradin kullanımının aterosklerozun yavaşlamasına, iskeminin düzelmesine, anjina atak sıklığının, ölümcül veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü görülme sıklığının ve bu nedenle hastaneye yatışların azalmasına yol açabileceği görülmüştür.²⁻⁴ “morbidity-mortality evaluation of the if inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL)” çalışması sonuçlarına göre ivabradinin, antianjinal ve antiiskemik tedavi için iyi bir seçenek olduğu ve miyokard infarktüsü insidansını, koroner revascularizasyon ihtiyacını azalttığı ve diğer ilaçlarla birlikte kombine kullanıldığında da iyi bir tolerabilite profiline sahip olduğu gösterilmiştir.⁴ Yine bu çalışmada, kalp hızları dk'da ≥ 70 vurdan fazla olan SAP hastalarının tedavisinde, ivabradin kullanımının bir ileri adımı oluşturmakta olduğu, ivabradin

nin sağladığı izole kalp hızı azalmasının hâlihazırda optimal kardiyovasküler koruyucu tedavi alan hastalarda bile koroner olayları azalttığı gösterilmiştir.⁴

KAH, SAP hastalarında beta bloker (BB) tedavi etkinliği kılavuzlarda sabittir.^{5,6} Nebivolol, BB'ler içerisinde uzun etkinliğe sahip kardiyoselektif bir ajandır.

KAH ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda BB kullanımı ile ilgili literatürde net bir veri yoktur.^{7,8} Bununla beraber kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)'nda hastaların %34-36'sında KAH görülmekte olup, bu durumun hastaneye yatışı ve mortaliteyi ikiye katladığı ise yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ Trimetazidin enerji metabolizmasını yağ asitlerinden glukoz metabolizmasına kaydırarak antianjinal ve antiiskemik etki gösterdiği ve kalp yetmezliği tedavisinde; klinik semptomları, hospitalizasyonu ve serum beyin natriüretik peptid (BNP) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini azalttığı, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir.¹²

Ranolazin, kardiyak hücrelerde bulunan geç sodyum akışının inhibisyonu yoluyla bazı antianjinal etkiler gösterir. Bu intraselüler sodyum akümüülasyonunu azaltır ve sonuç olarak intraselüler kalsiyum aşırı yüklenmesini düşürür. Ranolazinin geç sodyum akışını azaltma etkisi sayesinde iskemi sırasında intraselüler iyon dengesizliklerini azalttığı kabul edilmektedir. Selüler kalsiyum aşırı yüklemesindeki bu düşüşle miyokardiyal relaksasyonun iyileşmesi ve dolayısıyla sol ventrikül diastolik sertlikte azalma etkisi yapmaktadır.¹³ Bunun yanı sıra yakın zamanda yapılmış deneysel bir hayvan çalışmasında, ranolazinin sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiği, antiiskemik etki gösterdiği ve miyokard infarktüs sahasını azalttığı gösterilmiştir.¹⁴

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [left ventricular ejection fraction (LVEF)] ≤ 40 'ın altında olan SAP'lı hastalarda ivabradin, nebivolol, trimetazidin ve ranolazinin mono tedavi ile erken ve altı aylık geç dönem etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk çalışmadır.

TABLO 1: Hastaların risk faktörleri dağılımı.

Risk faktörleri (n=140)	Nebivolol (n=35)	İvabradin (n=34)	Trimetazidin (n=35)	Ranolazin (n=36)	p
Erkek (n=71)	17 (%12)	14 (%10)	20 (%14)	20 (%14)	>0,05
Kadın (n=69)	18 (%13)	20 (%14)	15 (%11)	16 (%11)	>0,05
Tip 2 diyabet (n=73)	20 (%14)	17 (%12)	19 (%14)	17 (%12)	>0,05
Genetik yatkınlık (n=54)	14 (%10)	16 (%11)	14 (%10)	10 (%7)	>0,05
Sigara (n=67)	17 (%12)	20 (%14)	10 (%7)	20 (%14)	>0,05
Stres (n=119)	31 (%22)	28 (%20)	32 (%23)	28 (%20)	>0,05
Dislipidemi (n=110)	28 (%20)	27 (%19)	31 (%22)	24 (%17)	>0,05
Obezite (n=125)	38 (%27)	34 (%24)	30 (%21)	23 (%16)	>0,05
Abdominal obezite (n=134)	41 (%29)	35 (%25)	32 (%23)	26 (%19)	>0,05
Hipertansiyon (n=131)	34 (%24)	38 (%27)	31 (%22)	32 (%23)	>0,05

TABLO 2: Gruplar arası ilaç tedavisi.

İlaçlar (n=140)	Nebivolol (n=35)	İvabradin (n=34)	Trimetazidin (n=35)	Ranolazin (n=36)	p
Aspirin (n=140)	35 (%25)	34 (%24)	35 (%25)	36 (%26)	>0,05
Nitrat (n=48)	14 (%10)	12 (%9)	11 (%8)	11 (%8)	>0,05
Statin (n=110)	28 (%20)	27 (%19)	31 (%22)	24 (%17)	>0,05
Diüretik (n=77)	18 (%13)	21 (%15)	17 (%12)	21 (%15)	>0,05
Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (n=76)	9 (%6)	10 (%7)	11 (%8)	8 (%6)	>0,05
ACE inhibitörleri (n=79)	21 (%15)	23 (%16)	17 (%12)	18 (%13)	>0,05
Antidiyabetikler (n=73)	20 (%14)	17 (%12)	19 (%14)	17 (%12)	>0,05
Kalsiyum kanal blokörleri (n=18)	4 (%3)	5 (%4)	3 (%2)	6 (%4)	>0,05
Klopidogrel (n=138)	35 (%25)	33 (%24)	35 (%25)	35 (%25)	>0,05

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Gümüşhane ve Denizli devlet hastanelerinin, Kardiyoloji Poliklinikleri tarafından takip edilen; LVEF \leq %40 olan toplam 140 (%100) SAP'lı hasta dâhil edildi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı; 71 (%51) erkek, 69 (%49) kadın ve yaş ortalaması $58 \pm 2,1$ yıl olarak saptandı. Hastaların risk faktörleri ve gruplar arası dağılımı Tablo 1'de ve gruplar arası ilaç kullanımı Tablo 2'de görülmektedir.

Çalışmaya dâhil ettiğimiz 138 (%99) hasta miyokard infarktüsü geçirmiş olup, bu hastalara bizler tarafından veya daha öncesinden koroner anjiyografi yapılmış ve koroner anatomileri görülmüştür. Buna göre 2 (%1) hasta koroner anjiyografi olmayı kabul etmemiştir. Koroner anjiyografi yapılan hastaların ayrıca koroner arter tutulumu adet ortalamaları ve hastaların gruplar arası klinik ve ka-

rakteristik özellikleri Tablo 3'de görülmektedir. Koroner anjiyografi sonucuna göre 137 (%98) hastaya koroner arter baypas cerrahisi önerilmiş ve 131 (%94) hastaya koroner arter baypas cerrahisi uygulanmış, 6 (%4) hasta ise cerrahiyi kabul etmemiştir (Tablo 3).

Hastalar 4 grupta (ivabradin, nebivolol, trimetazidin ve ranolazin grubu) incelendi; nebivolol grubundaki 35 (%25) hastaya sadece nebivolol verildi, Nebivolölü tolere edemeyen (KOA, bronkospazm, bronşiyal astım, erektil disfonksiyon, hâlsizlik, uyku bozukluğu, koroner vazokonstriksiyon, hipotansiyon, etken moleküle allerjik reaksiyon gelişen) 34 (%24) hastaya ise sadece ivabradin başlandı ve bu grup hastalar ivabradin grubu olarak adlandırıldı. Trimetazidin grubundaki 35 (%25) hastaya trimetazidin, ranolazin grubuna dâhil ettiğimiz 36 (%26) hastanın tedavisine ise ranolazin eklendi. İvabradin, nebivolol ve ranolazin tedavi-

TABLO 3: Hastaların gruplar arası klinik ve karakteristik özellikleri.

Klinik (n=140)	Nebivolol (n=35)	İvabradin (n=34)	Trimetazidin (n=35)	Ranolazin (n=36)	p
Nabız (ort./dk.)	88±2,1	86±11,7	85±3,2	85±3,2	>0,05
EF (%)	37±1,1	36±2,1	39±2,4	38±2,3	>0,05
DDF Sınıf I (n=13)	6 (%4)	3 (%2)	4 (%3)	-	-
DDF Sınıf II (n=36)	8 (%6)	6 (%4)	13 (%9)	9 (%6)	>0,05
DDF Sınıf III (n=86)	21 (%15)	23 (%16)	18 (%13)	24 (%17)	>0,05
DDF Sınıf IV (n=5)	-	2 (%1)	-	3 (%2)	-
Duke treadmill skoru	-5±1,2	-5±3,1	-4±2,4	-4±2,4	>0,05
Anjina atakları (aylık)	16±3,1	15±4,1	16±2,1	17±2,4	>0,05
SAP Kanada Sınıf I (n=7)	3 (%2)	1 (%1)	1 (%1)	2 (%1)	>0,05
SAP Kanada Sınıf II (n=43)	11 (%8)	7 (%5)	15 (%11)	10 (%7)	>0,05
SAP Kanada Sınıf III (n=87)	21 (%15)	24 (%17)	19 (%14)	23 (%16)	>0,05
SAP Kanada Sınıf IV (n=3)	-	2 (%1)	-	1 (%1)	-
DSÖ-HT Evre I (n=1)	-	1 (%1)	-	-	-
DSÖ-HT Evre II (n=29)	7 (%5)	7 (%5)	7 (%5)	8 (%6)	>0,05
DSÖ-HT Evre III (n=102)	25 (%18)	24 (%18)	27 (%19)	26 (%19)	>0,05
DSÖ-HT Evre IV (n=8)	3 (%2)	2 (%1)	1 (%1)	2 (%1)	>0,05
NYHA Sınıf I (n=10)	5 (%4)	2 (%1)	3 (%2)	-	-
NYHA Sınıf II (n=38)	9 (%6)	7 (%5)	14 (%10)	8 (%6)	>0,05
NYHA Sınıf III (n=88)	21 (%15)	24 (%17)	18 (%13)	25 (%18)	>0,05
NYHA Sınıf IV (n=4)	-	1 (%1)	-	3 (%2)	-
Koroner anjiyografi yapılan hastalar (n=138)	35 (%25)	33 (%24)	35 (%25)	35 (%25)	>0,05
Koroner anjiyografi kabul etmeyen hastalar (n=2)	-	1 (%1)	-	1 (%1)	>0,05
Koroner arter baypas cerrahisi (n=131)	32 (%23)	33 (%24)	32 (%23)	34 (%24)	>0,05
Miyokard infarktüsü (n=138)	34 (%24)	33 (%24)	35 (%25)	36 (%26)	>0,05
Koroner anjiyografide arter tutulumu (ortalama adet)	2,8±3,1	2,6±1,7	2,8±3,1	2,9±3,2	>0,05
Cerrahi girişimi kabul etmeyen hastalar (n=6)	2 (%1)	-	3 (%2)	1 (%1)	>0,05
Koroner anjiyoplasti ve stent uygulamaları (n=126)	31 (%22)	30 (%21)	32 (%23)	33 (%24)	>0,05

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; DDF: Diyastolik disfonksiyon; SAP: Stabil anjina pektoris; DSÖ-HT: Dünya Sağlık Örgütü Hipertansiyon Cemiyeti; NYHA: "New York Heart Association".

sinde günlük başlangıç doz alımı titrasyonla yapıldı. İvabradin başlangıç dozu günde 2 kez olmak üzere 5 mg/gün, sonrasında ortalama 10 mg/gün ve tedavi etkinliğine ulaşamayan hastalarda doz maksimum 15 mg/gün olarak belirlendi. Nebivolol tedavisi başlangıç dozu günde bir kez olmak kaydı ile 2,5 mg/gün olarak başlandı ve ortalama 5 mg/gün olarak devam edildi. Trimetazidin günlük tedavi dozu titrasyon yapılmadan günde 2 kez almak kaydı ile 70 mg/gün olarak başlandı. Ranolazin tedavisine titrasyonla başlandı. Günlük 2 kez almak kaydı ile 700 mg/gün, 2 hafta sonra 1000 mg/gün ve tedavi etkinliğine ulaşamadığımız hastalarda ise günlük doz 1.500 mg/gün'e kadar yükseltildi. Optimal tedavi etkinliğine ulaşamayan nebivolol grubuna dâhil edilen 1 (%1) hastada doz

maksimum 10 mg/gün'e kadar yükseltildi, ayrıca nebivolol kullanan hastaların günlük doz ortalaması 6±1,6 mg/gün olarak belirlendi; ivabradin grubu doz ortalaması 12±2,5 mg/gün; trimetazidin grubu hastalarda doz ortalaması 35±0,0 mg/gün, ranolazin grubu hastalarda doz ortalaması 570±22,2 mg/gün olarak kayıt edildi.

SAP tanısı, Avrupa Kardiyoloji Derneği [European Society of Cardiology (ESC)] ve Amerikan Kardiyoloji Koleji [American Collage of Cardiology (ACC)/Amerikan Kalp Derneği [American Heart Association (AHA)] kardiyoloji kılavuzlarına göre konuldu.^{7,8} Çalışma kriterlerine göre LVEF %40'ın altında olan hastalar, çalışmaya dâhil edildi. Dünya Sağlık Örgütü Hipertansiyon Cemiyeti (DSÖ-HT) sınıflamasına göre 131 (%94) hastaya hipertansiyon

tanısı konuldu. 21 (%15) hastaya ise Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2009)] kriterleri ile KOAH tanısı konuldu. SAP tanısı konulan hastaların tedavi öncesi klinik ve karakteristik özellikleri ve gruplara göre dağılımı, hastaların DSÖ-HT sınıflar arası dağılım ve KOAH'lı hastaların dağılımı Tablo 3'de görülmektedir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşam kalitelerini ölçmek için Seattle SAP Yaşam Kalitesi [Seattle Angina Questionnaire (SAQ)] bu ölçüm anketi kullanıldı.¹⁴ Beş kategoriden oluşan anket sırasıyla tedavi öncesinde ve dinamik eğimi ölçmek açısından 6 ay sonrasında hastalar tarafından iki kez olmak kaydı ile dolduruldu. Anket içeriği sırasıyla; efor limiti [physical limitation (PL)], anjina kararlılığı [Angina stability (AS)], anjina atakları [Angina frequency (AF)], tedavi memnuniyeti [Treatment satisfaction (TS)], hasta-hastalık ilişkisi [Disease perception (DP)] şeklinde incelendi. Her soru için 1-6 arası puana sahip olan anket, aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

$$PL=100\% \times (Q1+Q2+Q3+Q4+Q5+Q6+Q7+Q8+Q9-9)/45.$$

$$AS=100\% \times (Q10-1)/4. AF=100\% \times (Q11+Q12-2)/10.$$

$$TS=25\% \times (Q13-1)/5+75\% \times (Q14+Q15+Q16-3)/12.$$

$$DP=100\% \times (Q17+Q18+Q19-3)/12.$$

Her bölüm yüzde (%) bazından hesaplandı ve sonuç olarak ortalama %0 "kötü", %50 "orta", %100 "iyi" olarak değerlendirildi. Altı ay süre ile takip edilen hastaların her ay poliklinik kontrolleri yapıldı.

Bunun yanı sıra ilaç etkinliğini ölçmek açısından çalışmaya dâhil edilen hastaların gruplar arası hastaneye yatış ortalamaları hesaplandı.

Polikliniğe gelen tüm hastaların, her vizitelerinde tansiyon (DSÖ-HT değerleri referans alındı), nabız, beden kitle indeksi (BKİ) (kg/m^2) ölçüldü, BKİ referans değeri olarak; <18,5 "zayıf kilo", 18,5-24,9 arası "normal (sağlıklı)", 25-29,9 arası "kilo fazlası", ≥ 30 ve üzeri "obez" olarak kabul edildi. Hastaların bel çevresi ölçüldü. Bel çevresi referans değerleri; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak baz alındı. Tüm hastaların

kontrol muayenelerinde, tam kan ve idrar tahlili, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), lipid değerleri, açlık kan şekerleri ve elektrolit değerlerine bakıldı. Tetkikler: Elektrokardiyografi (EKG, standart 12 derivasyonlu) baktığımız hastaların hepsi sinüs ritminde olan hastalardı. Transtorasik ekokardiyografi (EKO) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) Simpson metodu ile ölçüldü (EF=sol ventrikül diyastol sonu çapı-sol ventrikül sistol sonu çapı/sol ventrikül diyastol sonu çapı x%100). Diyastolik fonksiyon ölçümünde; normal diyastolik indeks parametreleri: E/A: $1,32 \pm 0,42$, İVRT: $63 \pm 1,4$ m/s, Desel zamanı: 150-200 ms, P.ven Ar-A: 28 ± 6 ms, Em/Am: $2,1 \pm 0,9$ ortalaması referans alındı. Bunun yanı sıra sol ventrikül diyastolik disfonksiyon: I, II, III, IV olarak evrelendirildi. Efor testi yapılan hastaların Duke treadmill skoru (DTS) ölçüldü. DTS formülü: [egzersiz süresi (dk)-15x ST deviasyonu)-(4x anjina indeksi (anjina indeksi; 0: anjina yok; 1: sınırlayıcı anjina; 2: testi durdurtan anjina)]. Referans değerleri: -11 "yüksek risk", -10 ve +4 "orta risk", +5 ve üzeri "düşük risk" olarak kabul edildi. Hastaların New York Kalp Cemiyeti [New York Heart Association (NHYA)] sınıflamasına göre, metabolik eş değer (MET); ≥ 7 MET sınıf I, ≤ 5 MET sınıf II, ≤ 2 MET sınıf III, ≤ 1 MET sınıf IV'e göre kategorize edildi.

Pulmoner fonksiyonu ölçmek için spirometre ve "peak flow meter" monitörizasyon testleri yapıldı. Hastaların renal fonksiyonlarını ölçmek için tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonunda proteinüri (mg/g), mikroalbuminüri (mg/g), kreatinin ve glomerüler filtrasyon değerleri (GFD) kaydedildi. GFD ölçümü için böbrek hastalığında diyet modifikasyonu [modification of diet in renal disease (MDRD)] formülü: $GFD (\text{mL}/\text{dk}) = 1,86 \times (\text{serum kreatinin})^{-1,154} \times (\text{yaş})^{-0,203} \times (0,742 \text{ kadın})$ kullanıldı.

Transtorasik EKO, Philips HD11XE (Philips Medical Systems, Bothell, WA, ABD) cihazıyla, efor testi Tapa Tm-Pro-2000 (TM-PRO 2000, Tapa, Türkiye) cihazıyla yapıldı. Çalışma için kurumdan etik kurul onayı alınmış olup, ayrıca dâhil edilen bütün hastalara katılım onay formu doldurtulmuş ve imzalar alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen tüm istatistiksel veriler “Microsoft Office Excel 2013” ve “Statistica 10” programları ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmalar için nonparametrik kriterler kullanılmış; gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı Wilcoxon eşlemeli çiftli işaretli sıralı testi ile, bağımsız değerler için Mann-Whitney U t-testi, korelasyon katsayısı ölçümü için Pearson (r) çarpım-moment kriteri kullanılmıştır. p değeri dağılımı >0,05 anlamsız; <0,05 anlamlı; <0,01 çok anlamlı olarak kategorize edilmiştir.

BULGULAR

Hastalara hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperlipidemi için diyet uygulandı. Tedavi sürecinde ve sonrasında obezite, abdominal obezite seviyesinde bir değişiklik olmadı. Sigara içen 67 (%48) hastadan ancak 11 (%8) hasta sigarayı bıraktığını beyan etti. Hipertansiyonu olan hastaların tansiyon değerleri tedavi sürecinde ve sonunda normal seviyelere indirildi. Tedavi sonrası gruplar arası tansiyon değer ortalaması; nebivolol grubunda $121 \pm 1,8$ mmHg, ivabradin grubu $122 \pm 2,3$ mmHg, trimetazidin grubunda $124 \pm 1,2$ mmHg ve ranolazin grubunda $119 \pm 1,4$ mmHg olarak ölçüldü. Tip 2 diyabeti olan hasta sayısı 73 (%52), tedavi sonrası HbA1c ortalaması $6,3 \pm 2,2$ olarak ölçüldü. Dislipidemi olan hasta sayısı 110 (%79), tedavi sonrası düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] ortalaması $105 \pm 1,3$ mg/dL olarak saptandı. Bilindiği üzere risk faktörleri hastanın ve hastalığın prognozuna doğrudan etki sağladıkları için, altı aylık takip sürecinde bağımsız tedavi etkinliğini ölçmek adına gruplar arası cinsiyet ve diğer risk faktörleri dağılımını eşit tutmaya çalıştık. Zaten istatistiksel olarak da gruplar arası dağılımın anlamsız olduğu Tablo 2’de görülmektedir.

Hastaların tedavi sürecinde kullandıkları ilaçların karşılaştırmalı tablosu ve ilaçların gruplar arası dağılımı Tablo 2’de görülmektedir. Risk faktörleri gruplar arası dağılımını eşit tuttuğumuz için bu risk faktörlerini modifiye etmek adına uyguladığımız ilaç tedavisinde eşit tutmaya çalıştık (Tablo 1). Tablo 2’de görüldüğü üzere, gruplar arası medi-

kal tedavi farkı istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu sayede ilaçların gruplar arası tedavi etkinliğini ölçmenin daha sağlıklı olanağı doğdu. Hastalara uyguladığımız medikal tedavinin gruplar arası dağılım farkının istatistiksel açıdan anlamsız bulunduğu Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 3’te hastaların tedavi öncesi klinik değerleri karşılaştırıldı. Buna göre; gruplar arası kalp ritim ortalaması $88 \pm 1,1$ atım/dk, LVEF ortalaması $36 \pm 3,1$, aylık anjina atakları ortalaması $16 \pm 1,2$ olarak saptandı. DTS gruplar arası ortalaması $-5 \pm 2,2$ olarak kaydedildi. Diyastolik disfonksiyon evre dağılımını, Kanada sınıflandırmasına göre SAP dağılımını, DSÖ HT hastalarının gruplar arası sınıf dağılımını ve NYHA KKY gruplar arası sınıf dağılımını Tablo 3’te görüldüğü üzere eşit tutmaya çalıştık. Gruplar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmaya dâhil ettiğimiz 138 (%99) hastaya bizler tarafından veya daha öncesinden koroner anjiyografi yapılmış olup, koroner anatomileri görülmüştür. 2 (%1) hasta koroner anjiyo olmayı kabul etmemiş ve bu hastalar sadece medikal tedavi almışlardır. Koroner anjiyoplasti ve stent uygulananlar ise 126 (%86) hastadır. Koroner anjiyografi yapılan hastaların ayrıca koroner arter tutulumu adet ortalamaları Tablo 3’te görülmektedir. Miyokard infarktüsü geçiren hasta sayısı 138 (%99) olup, bunlardan 131 (%94) hastaya koroner arter baypas cerrahisi uygulanmış ve 6 (%4) hasta ise koroner arter baypas cerrahisi olmayı kabul etmemiştir (Tablo 3).

Tablo 4’te çalışmaya dâhil ettiğimiz hastaların yaşam kalitesini ölçmek adına kullandığımız Seattle SAP yaşam kalitesi anketi (SAQ) veri sonuç karşılaştırması görülmektedir. Bu veriler hastaların tedavi öncesi başlangıç ve altı ay sonrası sonuçlarıdır. Yaşam kalitesinde anket sonuçlarına göre her grupta yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeler olduğu gözlenmekle beraber, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Veri sonuçlarına göre her grup semptomatik olarak yaşam kalitesinde düzelmeler göstermekle beraber, ilaçlar arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak bir grup diğerine üstünlük göstermedi. Efor kapasitesinde tedavi memnuniyetinde ve hasta-hastalık bilinci parametrelerindeki düzelmeler

TABLO 4: Tedavi öncesi ve sonrası Seattle Anjina Yaşam Kalitesi Ölçüm Skalası gruplar arası dağılımı.

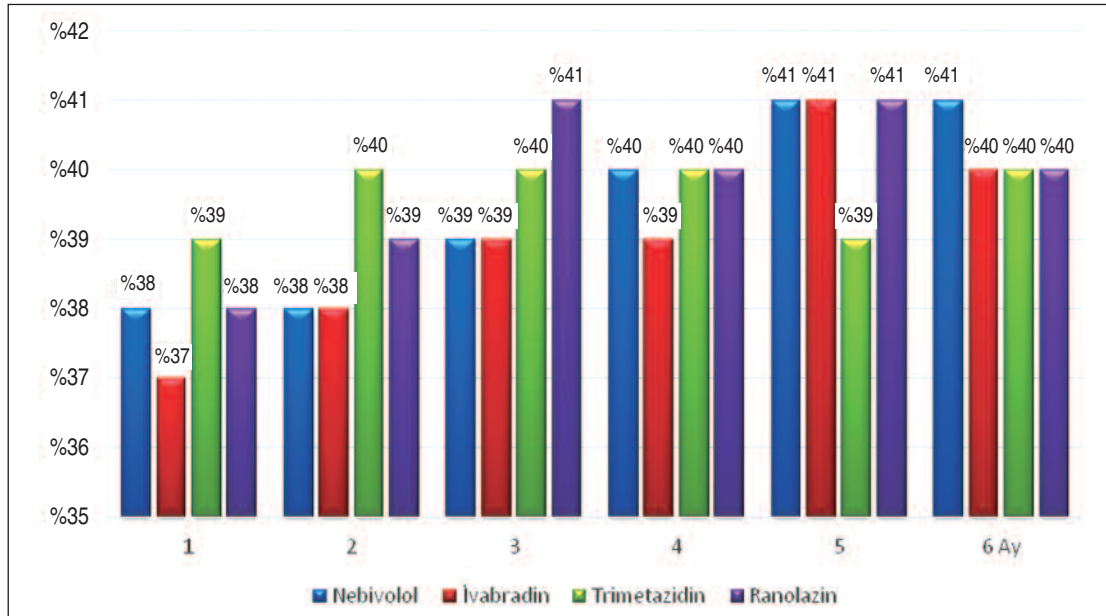
Seattle anjina skalası (n=140)	Nebivolol (n=35)		İvabradin (n=34)		Trimetazidin (n=35)		Ranolazin (n=36)	
	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)
Efor kapasitesi	66±2,1	80±2,1 p< 0,05	66±1,1	80±1,1 p< 0,05	65±5,7	80±0,2 p< 0,05	66±4,7	81±0,2 p< 0,05
Anjina stabilitesi	67±1,2	84±3,3 p< 0,01	66±2,2	81±3,1 p< 0,01	66±2,5	83±1,0 p< 0,01	67±3,6	84±1,4 p< 0,01
Anjina atakları	68±3,3	80±1,1 p< 0,01	66±2,1	79±1,0 p< 0,01	68±4,0	81±2,1 p< 0,01	68±4,1	83±2,1 p< 0,01
Tedavi memnuniyeti	68±3,3	79±1,0 p< 0,05	64±3,0	80±1,2 p< 0,05	67±4,1	82±0,3 p< 0,05	67±5,1	81±0,6 p< 0,05
Hasta-hastalık bilinci	66±4,4	80±2,0 p< 0,05	67±0,4	79±1,0 p< 0,05	66±5,2	83±1,1 p< 0,05	66±4,2	80±1,1 p< 0,05

ler istatistiksel olarak anlamsız, anjina stabilitesi ve anjina atakları kriterlerinde ise her grup için geçerli istatistiksel anlamlı düzelme gözlemlenmiştir. Yine bu anket sonucuna göre, hastaların kendi hastalıkları konusunda fazla bilgi sahibi olmadıkları gözlemlenmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve altı ay sonrasında LVEF karşılaştırması yapıldı (Şekil 1). Bütün gruplarda LVEF düzelmeye saptandı ve bu düzelme nebivolol grubunda %3, ivabradin grubunda %3, trimetazidin grubunda %1, ranolazin grubunda %2 olarak gözlemlendi. LVEF’de görülen bu düzelmeye istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p<0,05). LVEF’de görülen bu anlamsız düzelme doğrudan ilacın etkisine mi, hastaların tedavilerini düzenli almalarına mı, yoksa risk faktörlerinin

modifiye edilmesine veya yaşam kalitesindeki artışa mı bağlı olduğu (semptomatik) ya da hemodinaminin düzenlenmesi veya tüm bu faktörlerin kombinasyonu neticesinde mi geliştiği bizim için tartışma konusu olmuştur. Nebivolol kullanan hastalarda LVEF %2 (%38-40), ivabradin kullanan hastalarda %3 (%37-40), trimetazidin kullanan hastalarda %1 (%39-40) ve ranolazin kullanan hastalarda ise %2 (%38-40) düzelmeye gözlemlenmiştir.

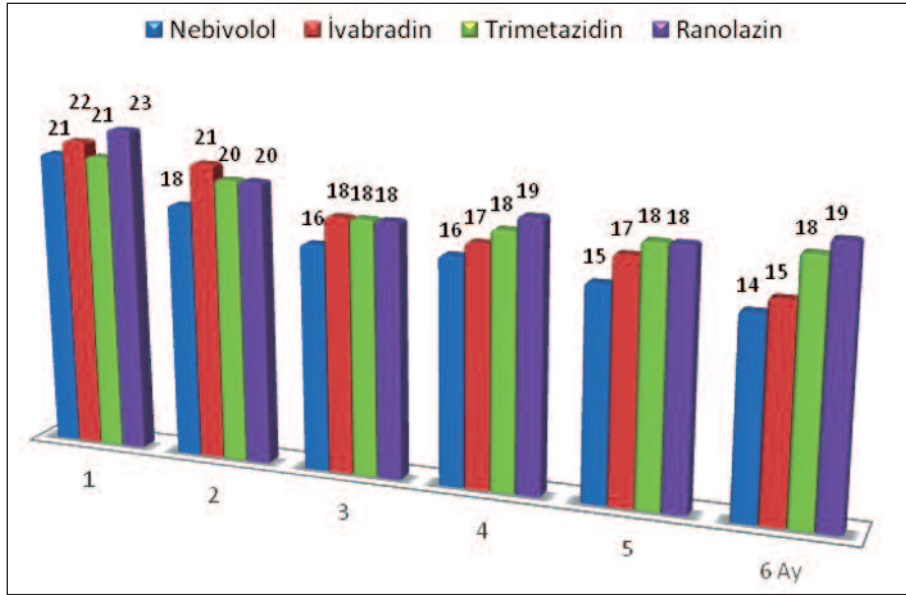
Hastaların, gruplar arası hastaneye yatış oranları karşılaştırıldı. Her grup için hastaneye yatışta azalma gözlemlendi. Bu değişim, nebivolol kullanan hastalarda (p<0,01) anlamlı, ivabradin kullanan hastalarda (p<0,01) anlamlı, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda (p<0,05) ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Nebivolol kullanan hastalarda

**ŞEKİL 1:** Hastaların altı aylık takip esnasındaki ejeksiyon fraksiyon değişimi.

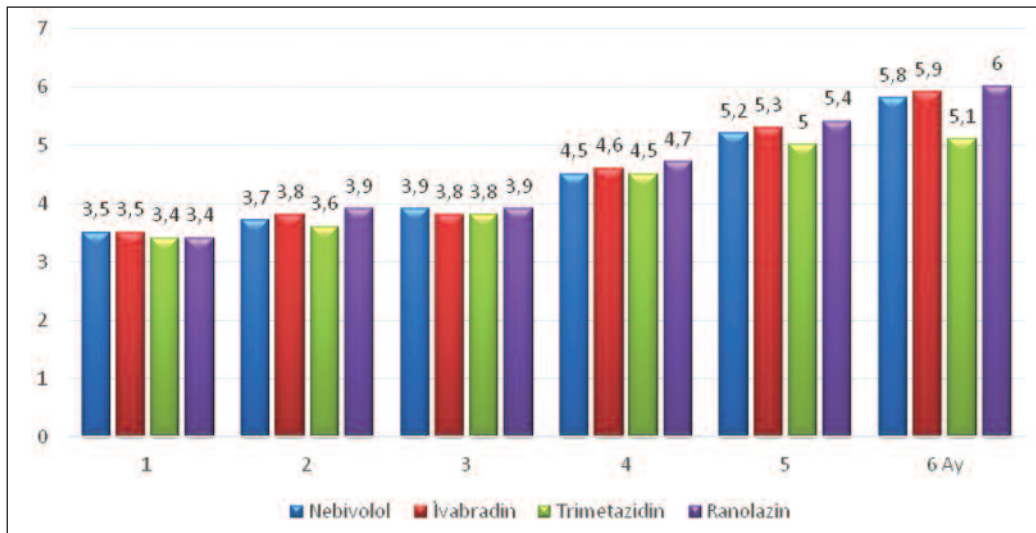
hastaneye yatış 7 (%5) (21-14) azalma, ivabradin kullanan hastalarda 7 (%5) (22-15), trimetazidin kullanan hastalarda 3 (%2) (21-18) ve ranolazin kullanan hastalarda ise 4 (%3) (23-19) düşüş gözlemlendi (Şekil 2). Hastaların gruplar arası MET skorlarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı ortalamaları Şekil 3'te görülmektedir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların diyastolik parametreleri değerlendirildi (Tablo 5). Tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arası yapılan karşılaştır-

mada mevcut diyastolik indekslerde anlamlı düzelme olduğu gözlemlendi. Buna göre, nebivolol kullanan hastalarda ($p < 0,01$) anlamlı, ivabradin kullanan hastalarda ($p < 0,01$) anlamlı, trimetazidin kullanan hastalarda ($p < 0,05$) ve ranolazin kullanan hastalarda ($p < 0,05$) ise diyastolik parametrelere olan etkinlik istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Buna göre, nebivolol ve ivabradin SAP yanında diyastolik disfonksiyonu olan hastalara, tedavide öncelik verilmesi diyastolik parametrelerin düzelmesi



ŞEKİL 2: Tedavi ile birlikte aylık hastaneye yatış oranları.



ŞEKİL 3: Altı aylık tedavi ve periyodik MET değerleri değişimi.

TABLO 5: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası diyastolik parametre değişimleri.

Diyastolik indeks	Nebivolol (n=35)		İvabradin (n=34)		Trimetazidin (n=35)		Ranolazin (n=36)	
	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)	Tedavi öncesi (%)	Tedavi sonrası (%)
E/A	1,7±0,3	0,8±0,1 p< 0,01	1,8±1,2	0,7±1,4 p< 0,01	1,3±1,2	1,0±4,4 p< 0,05	1,7±1,2	0,7±2,4 p< 0,05
Izovolümetrik relaksasyon zamanı	60±1,1	90±2,3 p< 0,01	70±1,4	98±2,1 p< 0,01	88±1,3	91±3,1 p< 0,05	69±1,2	92±3,2 p< 0,05
Yavaşlama zamanı	140±1,2	205±3,6 p< 0,01	139±0,1	212±1,4 p< 0,01	167±2,2	198±2,3 p< 0,05	165±0,2	203±3,3 p< 0,05
Pulmoner ven Ar-A	13±2,2	7±0,1 p< 0,01	12±4,1	6±4,1 p< 0,01	12,0±1,2	9±0,1 p< 0,05	13±1,2	8±0,1 p< 0,05
Em/Am	0,8±0,1	1±5,5 p< 0,01	0,9±1,1	1±7,7 p< 0,01	0,8±1,1	1±2,6 p< 0,05	0,9±1,1	1±7,6 p< 0,05

açısından önem taşımaktadır. Trimetazidin ve ranolazin, sistolik-diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalarda semptomatik tedavi açısından güvenle tercih edilmelidir (Tablo 5).

Efor testi sonucuna göre yapılan MET analizinde, çalışmaya dâhil ettiğimiz bütün gruplarda düzelme izlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalara göre nebivolol kullanan hastalarda ($p<0,01$) anlamlı, ivabradin kullanan hastalarda ($p<0,01$) anlamlı, trimetazidin kullanan hastalarda ($p<0,01$) anlamlı, ranolazin kullanan hastalarda ($p<0,01$) ise MET değerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bütün gruplar için geçerli olan efor kapasitesindeki gelişme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Nebivolol kullanan hastalarda MET değerinde 2,3 (3,5-5,8)'lük yükselme, ivabradin kullanan hastalarda 2,4 (3,5-5,9)'lük yükselme, trimetazidin kullanan hastalarda 1,7 (3,4-5,1)'lik yükselme, ranolazin kullanan hastalarda ise 2,6 (3,4-6)'lık bir yükselme gözlenmiştir. Çalışma sonucuna göre MET değeri ve efor kapasitesi düşük hastalarda nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin güvenle tercih edilebilecek ajanlar arasına girmiştir (Şekil 3).

Tedavi öncesi ve altı aylık periyotta takip ettiğimiz hastalarda grupların kardiyak ritme olan etkinliklerine bakıldı. Buna göre; nebivolol kullanan hastalardaki değişim ($p<0,01$) anlamlı, ivabradin kullanan hastalarda ($p<0,01$) anlamlı, trimetazidin kullanan hastalarda ($p<0,05$) anlamsız, Ranolazin kullanan hastalarda ($p<0,05$) ise kardiyak ritimdeki değişiklik istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Şekil 4). Yüksek nabız oranı KAH'da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmaya dâhil ettiğimiz hastaların tedavi öncesi nabız ortalamalarının yüksek olduğu saptandı ve tedavi ile nabız oranları

istenilen seviyelere çekildi. Çalışma sonucuna göre yüksek nabızlı SAP'lı hastalarda; nebivolol kullanan hastalarda 27/dk (90-63/dk)'lık düşüş ve ivabradin kullanan hastalarda 25/dk (87-62/dk)'lık düşüş gözlenmiştir. Bu grup ajanlar antitaşikardik etkinlikleri açısından öncelikli tercih edilmelidir. Trimetazidin grubunda 1/dk (80-79/dk)'lık düşüş ve ranolazin 9/dk (85-76/dk)'lık düşüş gözlenmiştir.

İlaç etkileşimi, güvenilirliği ve yan etkileri:

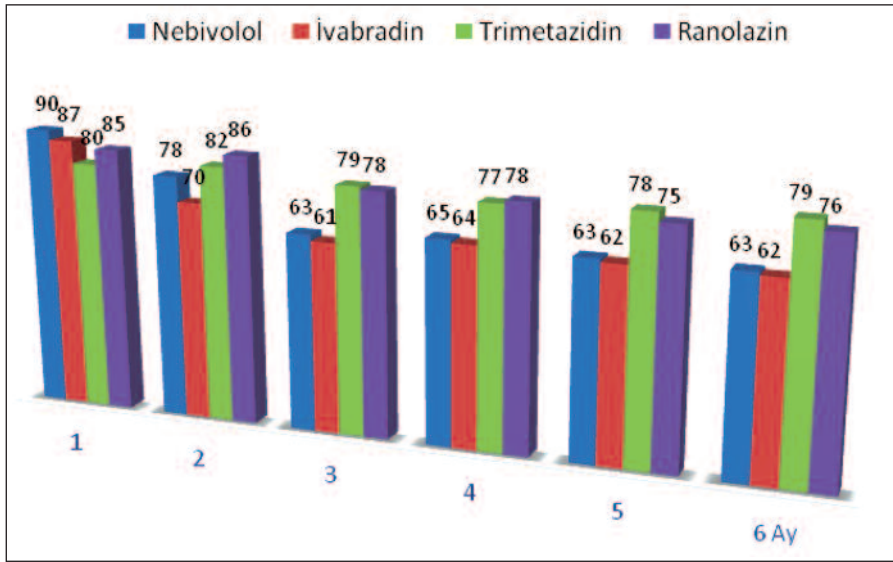
Nebivolol kullanan 2 (%1) hastada, doza bağlı sinüs bradikardisi gelişti. Preparat dozunun düşürülmesini takiben, hastada kalp ritmi normal seviyelere yükseldi.

İvabradin kullanan hastalarda ilaca veya ilaç dozuna bağlı yan etki ve 3 (%2) hastada tedavi başlangıç evresinde geçici, fotopsiye bağlı oftalmik fosfen görüldü, ancak ilaç tedavisi kesilmedi. Yirmi dört saat sonra yan etki kendiliğinden düzeldi.

Trimetazidin kullanan hastalarda ilaca veya ilaç dozuna bağlı herhangi bir yan etki ve ilaç intoleransı gözlenmedi.

Ranolazin kullanan 1 (%1) hastada tedavinin birinci haftasında ilaca bağlı baş dönmesi ve 1 (%1) hastada kabızlık gözlendi, ancak tedavi sonlandırılmadı. Takip edilen hastaların bu şikâyetleri ikinci haftada düzeldi.

Çalışmamızda; nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazinin laboratuvar tetkikleri üzerine etkinliği araştırıldı. Buna göre; karaciğer enzimleri (ALT, AST) üzerine negatif bir etki gözlenmedi. Nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda, renal fonksiyon değerlendirilmesi için glomerüler filtrasyon değerleri (GFR) ölçüldü. Ölçüm için MDRD formülü kullanıldı. GFR



ŞEKİL 4: Altı aylık takip ve nabız oranlarındaki periyodik değişimler.

değerleri normal seviyelerde seyretti. Ayrıca nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda proteinüri, mikroalbuminüri, kreatinin değerleri izlendi. Bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda, pulmoner fonksiyon ölçümleri yapıldı. Ölçümler, spirometre ve “peak flow meter” ile yapıldı. Bu ölçümlerde KOAH, bronkospazm, bronşiyal astım ve respiratör sistem hastalıklarının seyrini değiştirecek, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyecek negatif ilaç etkisi sadece nebivololde gözlemlendi.

Nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazinin; lipit ve glisemik profiller, periferik arter hastalığı üzerine etkinlik karşılaştırmaları yapıldı. Tedavi süresince ve altı ay sonunda, nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan diyabet hastalarında, düşük kan şekeri belirtilerini (çarpıntı, taşikardi) gölgeleyici etkinlik sadece nebivolol ve ivabradin kullanan hastalarda gözlemlendi.

Nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastaların lipit profilleri üzerine hiçbir ilaç negatif etki göstermedi.

Nebivololun aksine ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda, erektil disfonksiyon, halsizlik, uyku bozukluğu, koroner vazokonstriksiyon ve hipotansiyon görülmedi.

Ayrıca, tedavi sürecinde çalışmaya dâhil ettiğimiz hiçbir hastada kardiyak veya başka nedenli ölüm gözlenmedi.

TARTIŞMA

Nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin sol ventriküler sistolik-diyastolik disfonksiyonu olan (LVEF \leq %40) SAP’lı hastalar, monoterapi ile altı ay takip edilmiş ve bu takip sürecinde gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Tedavi sonrasında, nebivolol %3, ivabradin %3, trimetazidin %1 ve ranolazinde %2 oranında yükseliş gözlemlenmiş fakat bu yükseliş istatistiksel açıdan bütün gruplarda anlamlı bulunmamıştır (Şekil 1) ($p < 0,05$).

İvabradin ile ilgili yapılmış olan SHIFT, BEAUTIFUL, ASSOCIATE (evaluation of the Anti-anginal efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a beTablockEr) çalışmalarında, hayvan deneylerinde, ilacın sol ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyonu üzerine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu bağlamda bizim çalışmamızda trimetazidin ve ranolazin dışında diğer gruplardaki (nebivolol, ivabradin) hastalarda diyastolik parametrelere olan etkinlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız bu bağlamda yukarıdaki çalışmalarla örtüşmektedir; örtüşmeyen yönü ise sadece ivabradinde olduğu gibi diğer üç

grupta da sistolik disfonksiyonlar üzerine olan etkinliğin ne yazık ki bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı görülmemiş olmasıdır, fakat bütün gruplar için geçerli olan negatif bir etkinlik de gözlenmemiştir.

Yapılan diğer bir çalışmada ise trimetazidin ve ranolazinin, iskemik veya noniskemik kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirici, ayrıca antiaritmik etkinliğinden söz edilmiştir.¹²⁻¹⁴ Bizim çalışmamız bu bağlamda destekleyici nitelikte değildir. Çalışmamızda trimetazidin ve ranolazinin hem sistolik hem diyastolik hem de antiaritmik etkinlik göstermemiştir.

Nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazinin LVEF üzerine istatistiksel olarak anlamsız bu yükselişini sadece ilaç tedavisine bağlamanın biz araştırmacılar olarak doğru olmayacağı kanaatindeyiz. Çünkü bu grup hastalar tedavi sürecinde yakın takibe alınmış, düzenli aylık kontrolleri yapılmıştır, hastalar çalışma konumuz dışındaki diğer ilaç tedavilerini de düzenli olarak kullanmışlardır. Medikal tedavinin yanı sıra nonmedikal tedavi de uygulanan hastalara risk faktörleri monitörizasyonu ve modifikasyonları yapılmış, sekonder profilaksi uygulanmış ve bütün bu gelişmeler yakından izlenmiştir. Bu yöntemin başlı başına semptomatik etkinlik açısından hastaların yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası hastaların yaşam (SAQ) kalitesi ölçülmüş ve bu altı aylık sonuçlar gruplar arası karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, anket ile elde edilen sonuçlara göre, yaşam kalitesinin önemli ölçüde bütün gruplarda arttığı gözlenmiştir. Anket sonucuna göre, hiçbir grup istatistiksel olarak tedavi etkinliği açısından başka bir gruba üstünlük sağlamamıştır. İstatistiksel olarak iyileşme her grupta anjina ataklarında ve anjina stabilizasyonunda gözlenmiştir. Bu tabloya göre, nebivolol ivabradin, trimetazidin ve ranolazinin antianjinal etkinliklerinin tatmin edici düzeyde yaşam kalitesini iyileştirdiği gözlenmiştir. Yine bu tablo sonucuna bakarak söyleyebiliriz ki, bütün bu etkinlikler prognostik değil, sadece semptomatik düzeydedir.

Kalp nedenleri ile hastaneye yatış hem tıbbi maliyetler açısından hem de prognoz ve mortalite açısından olumsuz sonuçları beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda çalışmada, hastaneye yatış oranları karşılaştırılmıştır. Hastaneye yatış oranında bir azalma istatistiksel açıdan anlamlı olarak sadece nebivolol ve ivabradin ($p<0,01$) tedavisi alan hastalarda gözlenmiş, fakat trimetazidin ve ranolazinin tedavisi gören hastalarda düşüş gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Bizler bu sonucu şu şekilde analiz etmek istiyoruz; hastaneye yatış nedenimiz tabii ki kardiyak nedenli yatışlar olsa da bu nedenlere mercek tutmak gerekmektedir. Çalışmanın başında da belirttiğimiz gibi, çalışmaya dâhil ettiğimiz hastalar düşük EF'li diyastolik disfonksiyonu olan SAP'lı hastalardır. Yani hastaneye yatışlar öncelikle sistolik-diyastolik kalp yetmezliğinden kaynaklı nedenlerden dolayıdır. Trimetazidin ve ranolazinin bu kriterlere etkinliği olmadığından yukarıda bahsetmiştik. Araştırmacılar olarak, nebivolol ve ivabradinin sistolik parametrelere olan etkinlikleri anlamsız olsa da diyastolik parametrelere olan etkinliklerinin anlamlı olmasından kaynaklı hastane yatış oranlarında düşüşler gözlenmiştir.

Günümüzde, kalp hızı sadece bir gösterge değil, aynı zamanda KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu kardiyak değerlerin kontrol altına alınmasının aynı zamanda mortalite üzerine faydalar sağladığı kanıtlanmıştır. Deneysel ve klinik veriler nabız basıncının, kalp yetersizliği olan hastalarda mortalitenin belirlenmesinde ve ileri evre kalp yetersizliğini öngörmede başvurulabilecek kolay ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermiştir.⁵ İsveç Doppler Ekokardiyografi [Swedish Doppler-Echocardiographic (SWEDIC)] çalışmasında; nabız düşürmenin fonksiyonel olarak diyastolik dolumu artırdığı, diyastolik parametreleri düzelttiği ve prognozu önemli anlamda iyileştirdiğinden söz edilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamıza göre; ranolazinin ve trimetazidin alan hastalarda kardiyak nabız düşüklüğünde ($p<0,05$) anlamsız, nebivolol ve ivabradin alan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,01$). Nebivolol ve ivabradin, kalp yetmezliği ve/veya iskemik kalp hastalığı olanlarda kalp hızını

düşürmek için kullanılabilir güvenli ajanlar olarak kabul edilebilir.

MET egzersiz testi koroner anatomiden bağımsız prognoz belirlemede mükemmel bir gösterge olmuştur. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki <5 MET değeri, >10 MET değerine oranla hastalarda mortalite riskinin daha yüksek ve prognoz daha kötü olduğu anlaşılmıştır.¹⁶ MET değeri, anjiyografik olarak değerlendirilen KAH'a fonksiyonel önemini değerlendirme açısından kılavuzluk etmektedir. MET değerleri anjiyografik değerlerle de örtüşmektedir. Normal egzersiz kapasitesi ölçümü her zaman ciddi kalp hastalığı ve prognoz açısından aydınlatıcı kriter olamamıştır.^{17,18} Efor testi sonucuna göre yapılan MET analizinde, çalışmaya dâhil edilen bütün gruplarda düzelme izlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalara göre, nebivolol, ivabradin, trimetazidin ve ranolazin kullanan hastalarda MET değerindeki değişim istatistiksel olarak an-

lamalı bulunmuştur (Şekil 3) ($p<0,01$). Çalışmada kardiyak nedenli mortalite oranlarına bakılmadığı ve hastalar sadece 6 ay takip edildiği için ilaçların uzun dönem mortaliteye olan etkilerini söylemek mümkün değildir. Her grup kendi içerisinde erken dönemde ve altı ayık periyotta MET değerinde düzelme göstermiştir. Hastalığın uzun dönem etkinliğini görmek adına bu ve buna benzer çalışmaların yapılması gerektiğinin altını çizmek isteriz.

SONUÇ

Nebivolol, ivabradinin sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonu olan SAP'lı hastalarda antiiskemik, antianjinal, antitaşikardik etkinlik açısından değerlendirilebilir. Trimetazidin ve ranolazinin, sol ventrikül sistolik-diastolik disfonksiyondan bağımsız sadece antiiskemik ve antianjinal etkinlik açısından güvenle kullanılabilir ajanlar olabilecekleri düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al; European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012; 223(1):1-68.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012;33(22):2813-20.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641): 807-16.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30(5):540-8.
- Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, Rudenko U, Ceconi C, Ferrari R. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25(6):531-7.
- Ashrafian H, Violaris AG. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. *Prim Care Respir J* 2005;14(5):236-41.
- Camsari A, Arkan S, Avan C, Kaya D, Pekdemir H, Çiçek D, et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Vessels* 2003;18(4):188-92.
- Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canadacardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16(1): 63-70.
- Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD* 2005;2(1):35-41.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128(4):2068-75.
- Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One* 2014;9(5):e94660.
- Hale SL, Kloner RA. Ranolazine treatment for myocardial infarction? Effects on the development of necrosis, left ventricular function and arrhythmias in experimental models. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28(5):469-75.
- Williams S, Pourrier M, McAfee D, Lin S, Fedida D. Ranolazine improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306(6):H867-81.
- Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):453-61.
- Weber KT. What can we learn from exercise testing beyond the detection of myocardial ischemia? *Clin Cardiol* 1997;20(8):684-96.
- Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* 1987;76(6 Pt 2):VI29-39.
- McConnell TR, Laubach CA, Clark BA. Value of gas exchange analysis in heart disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1995;15(4):257-61.