

Kararlı Angina Pektoriste Trimetazidine'in Klinik Etkinliği: Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma

Doç. Dr. Serdar AKSÖYEK, Uz. Dr. Mehmet KABUKÇU, Doç. Dr. Kenan ÖVÜNÇ,
Doç. Dr. Giray KABAKCI, Dr. Kudret AYTEMİR, Prof. Dr. Ali OTO
Hacettepe Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Trimetazidine'in efor anginası olan ve egzersiz testi pozitif bulunan koroner arter hastalarında tıbbi tedavinin optimize edilmesine katkısının araştırılması için yapılan bu çalışmaya en az iki haftadan beri kalsiyum kanal blokeri, mononitrat ve asetil salisilik asit tedavisi almasına rağmen efor anginası olan ve egzersiz testi pozitif bulunan 21 hasta alındı. Hastalara iki hafta süre ile randomize olarak aldıkları tıbbi tedaviye ek olarak trimetazidine 3x20 mgr veya plasebo 3x1 kapsül çift kör olarak verildi. İki hafta sonra hastalar klinik olarak değerlendirildi ve egzersiz testleri tekrarlandı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı varlığı gösterildi. Trimetazidine verilen 10 hastalık I.grupta (9 E11 K, ort. yaş 51±8 yıl) çalışma sonrası haftalık angina sayısı (3.0±2.1) çalışma öncesine göre (7.2±3.4) anlamlı oranda düşerken (P<0.05), plasebo verilen 11 hastalık II. grupta (10E11K, ort.yaş 54±7 yıl) çalışma sonrası haftalık angina sayısı (5.5±3.5) çalışma öncesine göre (7.6±3.1) anlamlı oranda düşme göstermedi (p>0.05). Hastaların çalışma öncesi ve sonrası maksimal egzersiz süresi, maksimal hızda çift ürün ve 1 mm ST çökmesi için gerekli süre I.grupta sırası ile 7.1±1.8 dak. ve 9.0±2.5 dak. (p<0.07); 24962±3459 ve 26180±2630 (p>0.05); 4.3±1.5 dak. ve 7.9±3.3 dak (p<0.01), II.grupta ise aynı değerler sırası ile 7.6±3.0 dak. ve 7.7±2.1 dak. (p>0.05); 24615±4415 ve 25238±3012 (p>0.05); 4.9±1.9 dak. ve 5.6±2.2 dak. (p>0.05) bulundu.

Bu bulgular trimetazidine'nin diğer antianginal ajanlarla kombine edildiğinde ek fayda sağlayan bir ajan olacağı görünümünü vermektedir.

Anahtar kelimeler: Kararlı angina pektoris, egzersiz testi, trimetazidine

Kararlı angina pektorisde ilaç tedavisinin hedefi miyokarda oksijen sunumunu arttırmak ve/veya kardiyak işi sınırlayarak oksijen gereksinimini azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan beta adrenerjik blokeri, kal-

siyum kanal blokeri, nitrat gibi ilaçlar hastaların semptomlarını azaltmakta, egzersiz toleranslarını arttırmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliği sık sık yan etkilerle ve özellikle iki nedenle engellenmektedir. Bunlar: 1- Koroner kan akışındaki artış, tercihen zaten iskemik olan bölgenin zararına sağlıklı bölgelerde kullanılır (coronary steal) 2- Sol ventrikül fonksiyonlarında ve kardiyak işteki azalma hastanın fiziksel aktivite kapasitesini sınırlar.

Trimetazidine (1(2,3,4 trimethoxybenzyl)-piperazine, dihydrochloride)'in yukarıda sayılan ajanların dışında yeni bir yaklaşımla antianginal etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Farmakolojik çalışmalar trimetazidine'in hücresele anti iskemik aktivitesini ve iskemiye karşı miyokardiyumu koruyucu etkisinin varlığını destekler niteliktedir (1,2).

Bu farklı etki mekanizması nedeniyle trimetazidine tedavisi klasik antianginal tedavi ile birleştiğinde bundan ek bir terapötik yarar beklemek mantıklıdır (3,4). Bu çalışmanın amacı trimetazidine'nin efor anginası ve egzersiz testi pozitif olan koroner arter hastalarında tıbbi tedavinin (kalsiyum kanal blokeri, nitrat ve asetil salisilik asite ek) optimize edilmesine katkısının değerlendirilmesidir.

HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya en az iki haftadan beri diltiazem 3x60 mgr/gün, mononitrat 2x40 mgr/gün ve asetil salisilik asit 100 mgr/gün almasına rağmen efor anginası olan ve egzersiz testi pozitif bulunan 28 hasta alındı. Yanlış (+) egzersiz testine neden olabilecek durumlar, hipertansif hastalar, kararlı angina pektoris, akut miyokard infarktüsü, birlikte kapak hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilip onayları alındıktan sonra aldıkları tıbbi tedaviye ek randomize olarak trimetazidine 3x20 mgr/gün veya plasebo 3x1 kapsül/gün verildi. Verilen ilaç veya plasebo hasta ve çalışmayı yürüten tarafından bilin-

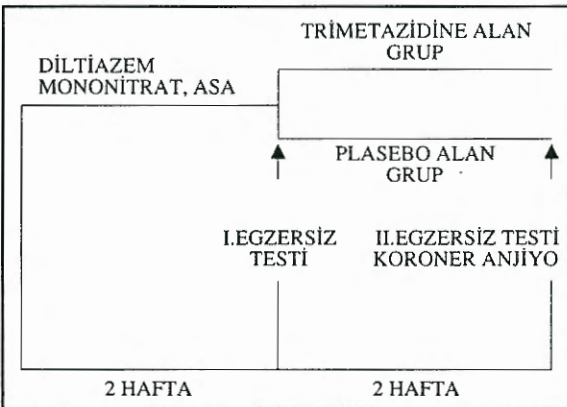
memekteydi. Randomizasyondan 2 hafta sonra hastalar klinik olarak değerlendirildi ve egzersiz testleri yinelendi (Şekil 1). Egzersiz testi Bruce protokolü uygulanarak yapıldı, her hastanın maksimal egzersiz süresi, maksimal kalp hızında çift ürün ve 1 mm ST çökmesi için geçen süre kaydedildi. Tüm hastalara koroner anjiyografi uygulanarak koroner arter hastalığının varlığı gösterildi.

Çalışmaya alınan 28 hastanın 14 (9 E/ 5 K, ort yaş 52±7 yıl)'ü trimetazidine, 14 (10 E/ 4 K, ort. yaş 53±8 yıl)'ü ise plasebo alan hastalardan oluşuyordu. Ancak trimetazidine alan hastalardan dördü (2 hasta kendi isteği ile, 2 hasta koroner anjiyoyu kabul etmediği için), plasebo alan hastalardan ise üçü (2 hasta kendi isteği ile, 1 hasta koroner anjiyoyu kabul etmediği için) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı bitiren 21 hastanın 10 (9E/1K, ort. yaş 51±8 yıl)'u trimetazidine (Grup I), 11 (10E/1K, ort. yaş 54±7 yıl)'i ise plasebo (Grup II) alan hastalardan oluştu. Koroner anjiyogramlarında tek, iki ve üç damar hastalığı olan hastalar Grup I'de sırasıyla 2,4,4 ve Grup II de sırasıyla 3,5,3 idi.

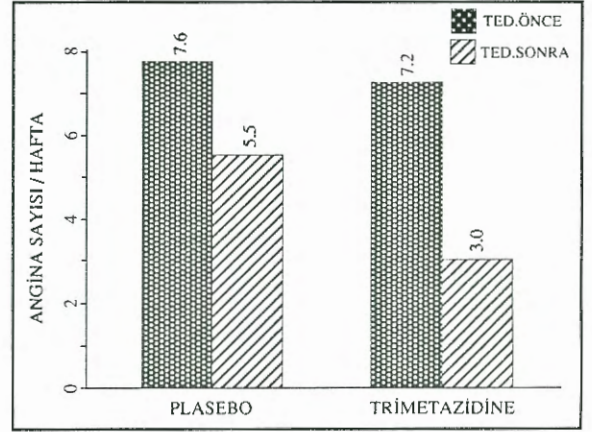
Değerler ortalaması±standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analizler için student-t test kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup I'de haftalık angina sayısı çalışma öncesi 7.2±3.4 iken çalışma sonrası 3.0±2.1 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Grup II'de ise haftalık angina sayısı çalışma öncesi 7.6±3.1, çalışma sonrası 5.5±3.5 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi (p>0.05) (Şekil 2). Grup I'de maksimal egzersiz süresi çalışma öncesi 7.1±1.8 dak iken çalışma sonrası 9.0±2.5 dak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0.07). Grup II'de ise bu süreler sırasıyla 7.6±3.0 dak ve 7.7±2.1 dak idi ve aradaki fark anlamlı değil-



Şekil 1. Kararlı angina pektorisinde trimetazidine'in klinik etkinliği için çalışma protokolü



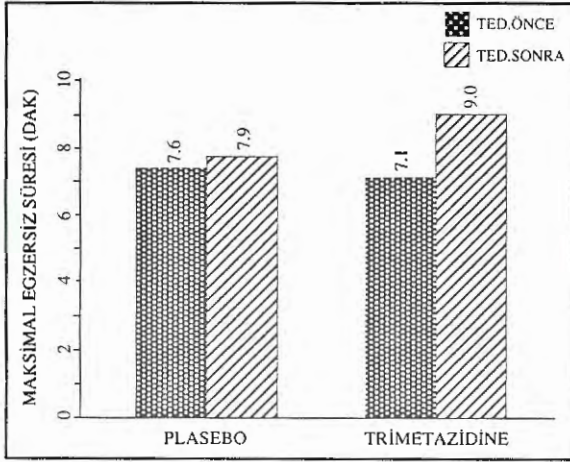
Şekil 2. Trimetazidine ve plasebo alan grupta tedavi öncesi ve sonrası haftalık angina sayısı.

di (p>0.05) (Şekil 3). Maksimal hızda çift ürün çalışma öncesi ve sonrası sırasıyla Grup I de 24962±3492 ve 26180±2630, Grup II de ise 24615±4415 ve 25238±3012 idi ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Şekil 4). Grup I de 1 mm ST çökmesi için gerekli süre çalışma öncesi 4.3±1.5 dak iken çalışma sonrası 7.9±3.3 dak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.01). Grup II de ise aynı değerler sırası ile 4.9±1.9 dak ve 5.6±2.2 dak idi ve aradaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Şekil 5).

Çalışma boyunca bir hastada çalışmayı terk etmeyi gerektirmeyen bulantı şikayeti oldu. Çalışma sonunda hastanın plasebo grubunda olduğu görüldü.

TARTIŞMA

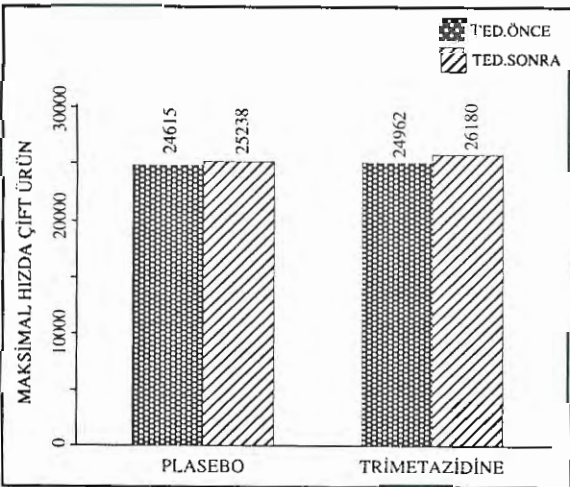
Trimetazidine'in iskemi sırasında hücre içi ATP seviyesinin düşmesini önleyerek transmembran iyon değişiminin devam etmesini sağladığı, böylece hücre içi potasyum kaybını ve kalsiyum, sodyum birikimini önleyerek hücre içi asidozu önlediği ileri sürülmektedir (5,6). Ayrıca hücre içi enerji üreten mekanizmayı korumasının oksijen sunumunu kolaylaştırdığı, kreatinin fosfokinaz salınımını azalttığı ve elektriksel aktivitede erken geri dönüş sağladığı bildirilmiştir (7). Bu etkilerin bir kısmının serbest oksijen radikallerinin kötü etkilerini önlemek yoluyla da olabileceği sanılmaktadır (8,9). Önemli olarak trimetazidine bu etkileri gösterirken hiçbir hemodinamik etki göstermemekte, kan basıncı ve kalp hızında değişiklik gözlenmemektedir (10). Plasebo ile kontrollü yapılan çalışmalarda trimetazidine'nin anginal atak



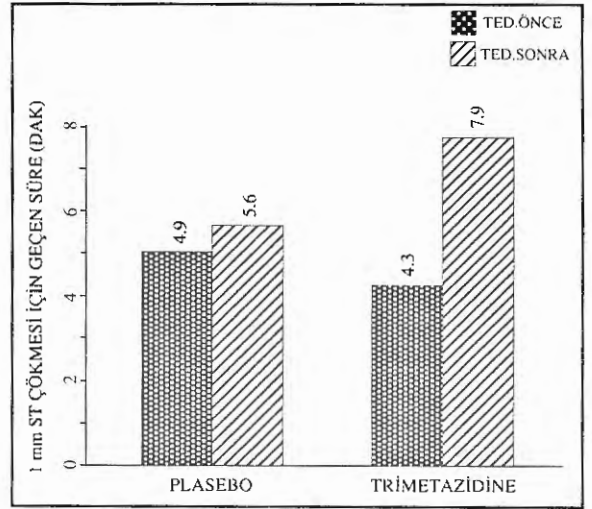
Şekil 3. Trimetazidine ve plasebo alan grupta tedavi öncesi ve sonrası maksimal egzersiz süresi.

sayısını azalttığı ve egzersiz toleransını iyileştirdiği bildirilmiş (10-12), nifedipine (13) ve propranolol (14) ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise etkinlikleri arasında fark bulunamamıştır (13). Ayrıca trimetazidine'nin kalsiyum kanal blokeri, beta adrenerjik blokeri ve nitratlarla kombine edildiğinde bu tedavilere ek fayda sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,15,16). Radionüklid anjiyografi ile yapılan bir çalışmada da koroner arter hastalarında trimetazidine'in egzersiz sonrası sistolik ve diyastolik parametrelerde düzelleme sağladığı gösterilmiştir (18).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, aldıkları antianginal tedaviye trimetazidine eklenen grupta haftalık angina sıklığının önemli oranda azaldığı gözlenmiştir. Klinik iyileşme yanında trimetazidine alan grubun egzersiz toleransının iyileştiği, istatistikî öneme



Şekil 4. Trimetazidine ve plasebo alan grupta tedavi öncesi ve sonrası maksimal hızda çift ürün.



Şekil 5. Trimetazidine ve plasebo alan grupta tedavi öncesi ve sonrası 1 mm ST çökmesi için geçen süre.

ulaşamamakla birlikte egzersiz süresinin uzadığı görülmüştür. Ayrıca efor testi esnasında 1 mm ST çökmesi için gerekli süre trimetazidine alan grupta önemli ölçüde uzamıştır. Bu bulgular hastaların iskemik eşiklerinde düzelleme olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da (10-13, 15-17) efor esnasında 1 mm ST çökmesi için gerekli sürenin trimetazidine alan hastalarda uzadığı gösterilmişse de bir çalışmada (19) trimetazidine'in ST segment düzelleme parametreleri üzerine anlamlı bir etkisi görülememiştir. Çalışmamızda trimetazidine alan grupta plasebo alan gruba göre maksimal hızda çift ürün değerlerinde bir fark bulunamamıştır. Bu trimetazidine'nin etki mekanizmasında hemodinamik bir değişikliğin rol oynamadığını desteklemektedir.

Sonuç olarak bu bulgular, trimetazidine'in diğer antianginal ajanlarla kombine edildiğinde ek fayda sağlayan bir ajan olduğu görünümünü vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP: Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drugs Rev* 1989;6:292-312
2. Leiris J, Boucher F: Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischemia-reperfusion syndrome. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl G): 34-40
3. Monpere C, Brochier M, Demange J, Ducloux G, Warin JF: Combination of trimetazidine with nifedipine in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:824-825
4. Drobinski G, Deroux A, Schutz D: Traitement de l'angor par Vastarel 20 mgr en pratique medicale quotidienne.

Etude multicentrique sur 420 coronariens. *Vie Med* 1985; 9(3): 441-448

5. Renaud JF: Internal pH, Na⁺, and Ca⁺⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 1:677-686

6. Rossi A, Lavanchy N, Martin J: Antiischemic effects of trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:812-813

7- Rochette L, Fitoussi M, Bralet J: Effets du pretraitement par la trimetazidine sur le metabolisme energetique du coeur isole de rat soumis a une ligature coronaire et perfusee en normoxie ou hypoxie. *Gaz Med Fr* 1984; 91 (suppl 26): 17-21

8. Guarnieri C, Muscari C: Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:814-815

9. Maupoil V, Rochette L, Tabard A, Clauser P, Harpey C: Evolution of free radical formation during low-flow ischemia and reperfusion in isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:791-796

10. Sellier P, Audouin P, Payen B, Corona P, Duong TC, Ourbak P: Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:205-207

11. Sellier P: Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:822-823

12. Passeron J: Efficacite de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a

double insu contre placebo. *Presse Med* 1986; 15:1775-1778

13. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, Vienna P, Desideri A: Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: A double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4:853-860

14. Detry JMR, Leclercq PJ, on behalf of the TEMS Steering Committee: Trimetazidine European multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995;76:8B-11B

15. Michaelides A.P, Vyssoulic G.P, Bonoris P.E, Psaros K, Papadopoulos P.D, Toutouzas PK: Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment. *Curr Ther Res* 1989;46:565-576

16. Brochier M, Demange J, Ducloux G, Monpere C, Warm J.F: Interet de l'association de la trimetazidine a un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique. *Ann Cardiol* 1986;35:49-56

17. Levy S and the Group of South of France Investigators: Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:12B-16B

18. Berkalp B, Kır M, Gürlek A, Dağalp Z, Erol Ç, Çağlar N: Koroner arter hastalığında trimetazidine'in sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerine etkileri. *MN Kardiyoloji* 1994;1:163-166

19. Sarıkamış Ç, Turan F, Bozat T, Kazazoğlu AR: İstikrarlı angina pektorisde diltiazem ve trimetazidinin etkilerinin efor testi ile araştırılması. X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı. Bildiri 100.