

## Kalp yetersizliği olan hastalarda beta-bloker tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına ve fonksiyonel kapasiteye etkisi: Metoprolol süksinat ile karvedilolün karşılaştırılması

The effect of beta-blocker therapy on left ventricular systolic functions and functional capacity in patients with heart failure: a comparison between metoprolol succinate and carvedilol

Dr. Şakir Arslan,<sup>1</sup> Dr. Mustafa Kemal Erol,<sup>1</sup> Dr. Engin Bozkurt,<sup>2</sup> Dr. Fuat Gündoğdu,<sup>1</sup>  
Dr. Hanifi Yekta Gürlertop,<sup>1</sup> Dr. Hüseyin Şenocak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum; <sup>2</sup>Atatürk Eğitim Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

**Amaç:** Kalp yetersizliği olan hastalarda konvansiyonel tedaviye ek olarak uygulanan metoprolol süksinat veya karvedilol tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına ve efor kapasitesine etkisi değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Çalışmaya hafif-orta dereceli kalp yetersizliği (NYHA sınıf II-III) olan 33 hasta (6 kadın, 27 erkek; ort. yaş 60±10) alındı. Altı hafta süreyle standart tedavi uygulandıktan sonra hastalar iki gruba (karvedilol ve metoprolol) ayrıldı. Karvedilol ve metoprololün başlangıç dozları sırasıyla günde iki kez 3.125 mg ve günde bir kez 25 mg idi ve haftalık artışlarla sırasıyla 50 mg/gün ve 100 mg/gün hedef doza ulaşılmaya çalışıldı. Tüm hastalara başlangıçta ve beta-bloker tedavisinin üçüncü ayında 6 dakika yürüme testi ve transtorasik ekokardiyografi uygulandı.

**Bulgular:** Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, istirahat kalp hızı ve sistolik kan basıncı tedavi sonrasında iki grupta da anlamlı düşüş gösterdi (karvedilol,  $p<0.001$ ; metoprolol,  $p<0.05$ ). Diyastolik kan basıncındaki düşüş ise sadece metoprolol grubunda anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Her iki grupta da sistolik çap ve sistol sonu volümü, diyastolik çap ve diyastol sonu volümünde belirgin azalma, ejeksiyon fraksiyonunda belirgin artış saptandı. Yürüme testinde iki grupta da yürüme mesafeleri belirgin derecede arttı ( $p<0.001$ ). Test sonunda, kalp hızında ve kalp yetersizliği semptom skorunda karvedilol grubunda daha fazla olmak üzere anlamlı düşme görüldü. Bununla birlikte, beta-bloker tedavisiyle sağlanan iyileşmelerin hiçbirini iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız, metoprolol süksinat ve karvedilolün sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ve hastaların efor kapasitelerinde benzer, ancak anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Adrenerjik beta-antagonisti; karbazol/terapötik kullanım; egzersiz testi; kalp yetersizliği, konjestif/ilaç tedavisi; metoprolol/terapötik kullanım; ventrikül fonksiyonu, sol

**Objectives:** We evaluated the effect of metoprolol succinate or carvedilol given in addition to conventional treatment on left ventricular systolic functions and effort capacity in patients with heart failure.

**Study design:** The study included 33 patients (6 females, 27 males; mean age 60±10 years) with mild to moderate heart failure (NYHA functional class II-III). Following six weeks of standard treatment, the patients were randomized to receive carvedilol or metoprolol succinate, whose initial doses were 3.125 mg twice daily and 25 mg daily, with weekly increments to target doses of 50 mg/day and 100 mg/day, respectively. The patients were assessed by the six-minute walk test and transthoracic echocardiography prior to, and after three months of, beta-blocker treatment.

**Results:** Compared with pretreatment values, resting heart rate and systolic blood pressure showed significant decreases after beta-blocker treatment (carvedilol,  $p<0.001$ ; metoprolol,  $p<0.05$ ). Decrease in diastolic pressure was significant only in the metoprolol group ( $p<0.01$ ). In both groups, systolic and diastolic diameters and end volumes showed significant decreases, and ejection fraction showed a significant increase. There was a dramatic increase in the walking distance in both groups ( $p<0.001$ ) associated with significantly decreased heart rate and symptom scores which were more notable in the carvedilol group. However, none of the improvements obtained by beta-blocker treatment differed significantly between the two groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings show that metoprolol succinate and carvedilol provide similar but significant improvements in left ventricular systolic functions and effort capacity of patients with mild to moderate heart failure.

**Key words:** Adrenergic beta-antagonists; carbazoles/therapeutic use; exercise test; heart failure, congestive/drug therapy; metoprolol/therapeutic use; ventricular function, left.

Bu çalışma Heart Failure 2006 kongresinde poster olarak sunulmuştur (17-20 Haziran 2006, Helsinki, Finlandiya).

Geliş tarihi: 11.02.2006 Kabul tarihi: 13.04.2006

Yazışma adresi: Dr. Şakir Arslan, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 25240 Erzurum.

Tel: 0442 - 316 63 33 / 1456 Faks: 0442 - 316 63 40 e-posta: sarslan@atauni.edu.tr

Son yıllarda kronik kalp yetersizliği bulunan hastalarda beta-bloker kullanımı standart tedavi haline gelmiştir. Çok sayıdaki büyük ölçekli, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada standart tedaviye eklenen beta-blokerin kardiyak performansı artırdığı, mortaliteyi ve morbititeyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>[1-5]</sup>

Kalp yetersizliği olan hastalarda ilk kullanılan beta-blokerlerden biri metoprololdür. Metoprolol ikinci kuşak, selektif bir beta-1 reseptör blokeridir. Üçüncü kuşak non-spesifik bir beta-bloker olan karvedilolün ise ayrıca alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı, antioksidatif ve antiproliferatif özellikleri vardır.<sup>[6,7]</sup>

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede maksimal ve submaksimal egzersiz testleri kullanılmaktadır. Standart maksimal egzersiz protokolleri, beta-bloker kullanan hastalarda egzersiz toleransındaki değişiklikleri değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, bir submaksimal egzersiz testi olan 6 dakika yürüme testi, kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin güvenli ve ekonomik bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.<sup>[8]</sup>

Bu çalışmada, hafif ve orta dereceli kalp yetersizliği olan hastalarda konvansiyonel tedaviye ek olarak uygulanan metoprolol veya karvedilol tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına ve efor kapasitesine etkisi değerlendirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya etyolojik açıdan iskemiye bağlı kalp yetersizliği gelişen veya idiyopatik dilate kardiyomyopatisi olan, daha önce beta-bloker kullanmayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında bulunan, hafif-orta dereceli kalp yetersizliği olan (NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasite sınıf II-III) 33 hasta (6 kadın, 27 erkek; ort. yaş 60±10) alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmak için kendilerinden yazılı onay alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı ve çalışma için yerel etik kurul onayı alındı. Son altı hafta içinde diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü dahil olmak üzere standart kalp yetersizliği tedavisine başlanmamış hastalarda önce altı hafta süreyle standart tedavi uygulandı.

İskemik kalp yetersizliği olan hastalardan son iki ay içinde akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatırılmış olan, hafif dereceden daha fazla kapak yetersizliği ve kapak darlığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar ardışık olarak iki gruba (karvedilol, n=17; metoprolol, n=16) randomize edildi. Tüm has-

talara başlangıçta ve beta-bloker tedavisinin üçüncü ayında 6 dakika yürüme testi ve transtorasik ekokardiyografi uygulandı.

Altı dakika yürüme testi, Guyatt ve ark.nın tanımladığı protokole göre yapıldı.<sup>[9]</sup> Test öncesi ve test sonrasında kalp hızı, kan basıncı ve pulse oksimetreyle oksijen saturasyonu kaydedildi. Ayrıca, nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarına göre testten sonra skorlama yapıldı. Skorlamada Amerikan Toraks Derneği'nin kabul ettiği Borg skalası kullanıldı. Nefes darlığı ve yorgunluğun olmaması seviye 0, çok şiddetli nefes darlığı veya yorgunluğun olması seviye 10 olarak kabul edildi.<sup>[10]</sup>

Ekokardiyografik ölçümler Vingmed System 5 ekokardiyografi cihazı ve 2.5 MHz FPA proba yapıldı. Sol yan pozisyonda parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluk görüntüleri kaydedildi. Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu volümleri apikal dört boşluk görüntüde ölçülerek, ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı.<sup>[11]</sup> Tüm ekokardiyografik kayıtlar ve ölçümler aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Tüm ölçümler ardışık üç kalp atımı sırasında tekrarlanarak ortalamaları alındı. Karvedilol ve metoprolol süksinat gruplarında başlangıç dozları sırasıyla günde iki kez 3.125 mg ve günde bir kez 25 mg olarak seçildi ve haftalık doz artırımlarıyla hedef doz olarak sırasıyla 50 mg/güne ve 100 mg/güne ulaşılmaya çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler ortalama ± standart sapma, kategorik değerler yüzde olarak verildi. Gruplar arasında başlangıç ve üçüncü aydaki parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi; grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların tamamı çalışmayı tamamladı. NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasite, karvedilol grubunda 12 hastada sınıf II, beş hastada sınıf III; metoprolol grubunda dokuz hastada sınıf II, yedi hastada sınıf III idi. Karvedilol grubunda altı hastada, metoprolol grubunda ise beş hastada kalp yetersizliği iskemiye bağlıydı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, iskemik etyoloji, fonksiyonel kapasite, vücut yüzey alanı, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Grupların başlangıç özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

İstirahat kalp hızı karvedilol grubunda başlangıçta ortalama 88±18 atım/dk iken tedavi sonrasında 73±9

**Tablo 1. Grupların başlangıçtaki klinik özellikleri**

	Metoprolol (n=16)			Karvedilol (n=17)		
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Yaş			61.6±6.5			58.7±12.2
Cinsiyet						
Erkek	13	81.3		11	64.7	
Kadın	3	18.8				
Etyoloji						
İskemi	5	31.3		6	35.3	
İdiyopatik kardiyomiyopati	11	68.8		11	64.7	
Kalp yetersizliğinin süresi (yıl)			2.9±1.8			3.2±2.1
Fonksiyonel kapasite						
NYHA sınıf II	9	56.3		12	70.6	
NYHA sınıf III	7	43.8		5	29.4	
Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> )			1.49±0.2			1.45±0.2
Diyabetes mellitus	4	25.0		3	17.7	
Hipertansiyon	5	31.3		8	47.1	
Sigara kullanımı	6	37.5		6	35.3	

atım/dakikaya ( $p<0.001$ ); metoprolol grubunda  $80\pm12$  atım/dakikadan  $75\pm11$  atım/dakikaya ( $p<0.05$ ) geriledi. Ancak, iki grup arasında tedavi sonrası istirahat kalp hızları açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Başlangıçtaki ve tedavi sonrasındaki sistolik kan basınçları karvedilol grubunda sırasıyla ortalama  $122\pm16$  mmHg ve  $108\pm14$  mmHg ( $p<0.001$ ); metoprolol grubunda  $124\pm6$  mmHg ve  $115\pm13$  mmHg ( $p<0.05$ ) ölçüldü. Tedavi sonrası istirahatteki sistolik kan basınçları ise iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Diyastolik kan basıncındaki gerileme karvedilol grubunda tedavi öncesine göre anlamlı değilken ( $67\pm2$  mmHg ve  $64\pm7$  mmHg,  $p>0.05$ ) metoprolol grubundaki gerileme anlamlıydı ( $71\pm12$  mmHg ve  $64\pm7$  mmHg;  $p<0.01$ ). Gruplar arasında ise bu açıdan fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hastaların tümü standart tedavi kapsamında ACE inhibitörü ve diüretik, iskemik kalp yetersizliği olan hastalar ise ek olarak anti-iskemik (nitrat) ve antiagregan (aspirin) alıyordu. Ortalama karvedilol dozu  $29\pm17$  mg, ortalama metoprolol dozu  $64\pm34$  mg idi. Maksimal doza ( $50$  mg/gün) karvedilol grubunda

hastaların %35.3'ünde, metoprolol grubunda ( $100$  mg/gün) ise %37.5'inde çıkılabildi.

Her iki grupta da başlangıca göre, beta-bloker tedavisinin üçüncü ayının sonunda sistolik çap ve sistol sonu volümü, diyastolik çap ve diyastol sonu volümünde belirgin azalma, ejeksiyon fraksiyonunda belirgin artış saptandı. Atım volümü her iki grupta da artış gösterdi; ancak, bu artış anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Sol ventrikül çapları, volümleri ve ejeksiyon fraksiyonundaki değişim iki grupta da benzer bulundu ( $p>0.05$ , Tablo 2).

Bütün hastalar 6 dakika yürüme testini tamamladı. Yürüme mesafeleri açısından iki grupta da başlangıca göre belirgin artış gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Test sonundaki kalp hızlarında karvedilol grubunda daha fazla olmak üzere bir düşme görüldü (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ). Test sonundaki kalp yetersizliği semptom skoru karvedilol grubunda daha fazla olmak üzere anlamlı düşme gösterdi (karvedilol,  $p<0.001$ ; metoprolol,  $p<0.05$ ). Test sonunda iki grupta da oksijen saturasyonunda artma gözlemlendi; ancak, bu artış sadece karvedilol grubunda anlamlıydı

**Tablo 2. Beta-bloker tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi**

	Metoprolol (n=16)			Karvedilol (n=17)		
	Başlangıç	Tedavi sonrası	<i>p</i>	Başlangıç	Tedavi sonrası	<i>p</i>
Diyastolik çap (mm)	6.1±0.4	5.8±0.3	<0.001	6.1±0.7	5.8±0.7	<0.01
Sistolik çap (mm)	4.9±0.4	4.5±0.3	<0.001	5.1±0.8	4.7±0.8	<0.001
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	38.4±4.9	44.4±6.6	<0.01	34.7±6.1	40.8±8.5	<0.01
Diyastol sonu volümü (ml)	181±30	163±2	<0.05	193±54	172±42	<0.05
Sistol sonu volümü (ml)	116±21	89±15	<0.001	126±44	104±40	<0.001
Atım volümü (ml)	70±14	73±16	>0.05	66±18	70±17	>0.05
Fraksiyonel kısalma (%)	18.5±3.6	23.0±4.1	<0.01	16.9±3.6	20.9±6.4	<0.01

**Tablo 3. Beta-bloker tedavisinin 6 dakika yürüme testi parametrelerine etkisi**

	Metoprolol (n=16)			Karvedilol (n=17)		
	Başlangıç	Tedavi sonrası	p	Başlangıç	Tedavi sonrası	p
Yürüme mesafesi (m)	375±119	418±117	<0.001	440±87	485±96***	<0.001
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	103±14	91±14	<0.01	112±19	91±16	<0.001
Borg skalası	4.3±0.9	3.8±0.8	<0.05	4.5±1.2	3.4±0.9	<0.001
Oksijen satürasyonu (%)	92.9±4.3	93.5±4.3	>0.05	90.9±5.5	93.8±4.2	<0.01

( $p < 0.01$ ). Gruplar arasında 6 dakika yürüme testi parametreleri açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ; Tablo 3).

Üçüncü ayın sonunda, karvedilol grubunda iki hastanın, metoprolol grubunda bir hastanın fonksiyonel kapasitesi sınıf III'ten II'ye geriledi. Diğer hastaların fonksiyonel kapasitesinde bir değişiklik olmadı.

### TARTIŞMA

Kalp yetersizliği bulunan hastalarda standart tedaviye eklenen beta-blokerlerin kardiyak performansı artırdığı, mortalite ve morbititeyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>[1-5]</sup> Kalp yetersizliği olan hastalarda ilk olarak kullanıma giren beta-blokerlerden biri metoprololdür. Metoprolol ikinci kuşak, beta-1 selektif bir ajandır. Kısa etkili metoprolol tartarat ve uzun etkili metoprolol süksinat olmak üzere iki formu vardır. Üçüncü kuşak non-spesifik bir beta-bloker olan karvedilolün ise ayrıca alfa-1 adrenerejik reseptör blokajı, antioksidatif ve antiproliferatif özellikleri de vardır.<sup>[6,7]</sup> Yapılan çalışmalarda metoprololün kısa etkili tartarat formu kullanılmıştır. Çalışmamızda ise karvedilol ile metoprololün yavaş salınımlı, uzun etkili süksinat formu karşılaştırılmıştır.

Beta-blokerlerin önemli etkilerinden biri kalp hızını ve kan basıncını düşürmesidir. Çalışmamızda beta-bloker tedavi ile istirahat kalp hızı ve sistolik kan basıncı anlamlı derecede azalmış, bu azalma karvedilol grubunda daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık oluşmamıştır. Tedavi sonrası diyastolik kan basıncındaki düşüş sadece metoprolol grubunda anlamlı bulunmuş, iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuçlar iki beta-blokerin istirahat kalp hızı ve kan basıncına etkisinin benzer olduğunu göstermektedir.

Kalp yetersizliğinde kullanılan beta-blokerlerin sol ventrikül fonksiyonlarına etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Metra ve ark.<sup>[4]</sup> iskemik veya idiyopatik kardiyomyopati 150 hastanın bir yıllık takibi sonunda karvedilol tedavisinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu metoprolol tartarata göre daha fazla artırdığını, ancak her iki beta-blokerin sol ventrikül volümlerinde benzer azal-

maya yol açtığını göstermişlerdir. Kukin ve ark.<sup>[12]</sup> iskemik, idiyopatik veya primer kapak hastalığına bağlı kronik kalp yetersizliği gelişen 67 hastada, altı aylık takip sonunda karvedilol veya metoprolol tartarat tedavisinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu anlamlı derecede artırdığını ve bu artışın iki grupta benzer olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da, her iki beta-bloker tedavisi ile sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı düzelme olduğu ve bu düzelmelerin iki grupta benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızı anılan çalışmalardan ayıran temel nokta, metoprololün kısa etkili tartarat formunun değil, uzun etkili, yavaş salınımlı süksinat formunun kullanılmış olmasıdır. Hasta sayısının az, takip süresinin nispeten kısa olmasına karşın, çalışmamızın sonuçları metoprolol süksinatın karvedilole benzer şekilde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düzelttiğini göstermektedir.

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede maksimal ve submaksimal egzersiz testleri kullanılmaktadır. Standart maksimal egzersiz protokollerinde pik oksijen tüketimi ( $VO_2$ ) ölçümü, kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin non-invaziv olarak değerlendirilmesinde güvenilir ve objektif bilgiler sağlar. Ancak, pahalı ekipman ve uzman operatör gerektirmesi ve her merkezde bulunmaması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Ayrıca, maksimal egzersiz testleri beta-bloker tedavisi gören hastalarda egzersiz toleransındaki değişiklikleri değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, bir submaksimal egzersiz testi olan 6 dakika yürüme testi, kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasitenin güvenli ve ucuz bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.<sup>[8]</sup>

Kalp yetersizliği olan hastalarda beta-bloker tedavisinin egzersiz kapasitesine etkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda beta-bloker tedavisinin egzersiz süresinde veya pik oksijen tüketiminde düzelme sağladığı gösterilirken,<sup>[12-15]</sup> bazı çalışmalarda etkisinin olmadığı,<sup>[16-18]</sup> hatta plasebo ile karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesinde azalma görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[19,20]</sup> Ancak, bu çalışmalarda egzersiz kapasitesini değer-

lendirmede farklı testler ve farklı protokoller kullanılmıştır. Sonuçların çelişkili çıkmasının bir nedeni de bu farklılıklar olabilir.

İskemik kardiyomyopati 415 hastada yapılan bir çalışmada, standart kalp yetersizliği tedavisine eklenen karvedilolün plasebo ile karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %5.5 artış sağlanmasına karşın, yürüyüş bandı egzersiz testinde maksimal egzersiz kapasitesi ve 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesine anlamlı katkı sağlamadığı bildirilmiştir.<sup>[17]</sup> Anılan çalışmada maksimal egzersiz kapasitesi, yürüyüş bandı egzersiz testinde maksimal egzersiz süresi hesaplanarak bulunmuş ve maksimal egzersiz kalp hızında belirgin azalma olmasına karşın maksimal egzersiz kapasitesinin korunmuş olduğu gösterilmiştir. Bu durum, düşük kalp hızlarında egzersiz performansının artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile sağlandığını göstermektedir. Anılan çalışma sadece iskemik kökenli kardiyomyopati hastalarda yapılmıştır. Çalışma grubumuz ise iskemik ve idiyopatik kardiyomyopati hastalardan oluşmuştur.

Gullestad ve ark.<sup>[21]</sup> İskemik ve iskemik olmayan kardiyomyopati 94 hastada yapılan bir çalışmada, standart kalp yetersizliği tedavisine eklenen metoprolol tartaratın plasebo ile karşılaştırıldığında bisiklet egzersiz testinde maksimal egzersiz kapasitesi ve semptom skorunda anlamlı bir değişiklik yapmadığı görülmüştür. Anılan çalışmada maksimal egzersiz kapasitesi, bisiklet egzersiz testi ile VO<sub>2</sub> hesaplanarak bulunmuştur. Maksimal egzersiz kapasitesi kalp hızına bağlı olduğu için, kalp yetersizliğinde efor kapasitesinin düzeldiğini VO<sub>2</sub> ile değerlendirmek yeterli olmayabilir.

Kukin ve ark.<sup>[12]</sup> çalışmasında, metoprolol tartarat veya karvedilol tedavisi sonrası hastalar dördüncü ve altıncı aylarda 6 dakika yürüme testiyle değerlendirilmiş; her iki grupta da yürüme mesafelerinin arttığı ve semptom skorlarının düzeldiği gözlenirken, gruplar arasında fark görülmemiştir. Metra ve ark.<sup>[4]</sup> çalışmasında da, metoprolol tartarat veya karvedilol tedavisi sonrası efor kapasitesi 6 dakika yürüme testiyle değerlendirilmiş ve her iki grupta yürüme mesafesinin arttığı, yaşam kalitesi skorunun düzeldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada da gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu iki çalışmanın sonuçları bulgularımızla uyumludur. Çalışmamızda da, beta-bloker tedavisi sonrasında hastaların efor kapasitesinde artış ve kalp yetersizliği semptom skorunda düzelme saptanmıştır. Bu durum, metoprololün uzun etkili süksinat formunun, karvedilole benzer şekilde

hastaların efor kapasitesini düzeltmede etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması olgu sayımızın az olmasıdır. Bu da çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları, beta-bloker tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ve efor kapasitesinde iyileşme sağladığını ve bu açıdan metoprolol süksinat ile karvedilol arasında anlamlı fark olmadığını göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:1349-55.
2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
3. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA 2000; 283:1295-302.
4. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. Circulation 2000;102: 546-51.
5. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7-13.
6. Ruffolo RR Jr, Gellai M, Hieble JP, Willette RN, Nichols AJ. The pharmacology of carvedilol. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:S82-8.
7. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. J Pharmacol Exp Ther 1992;263:92-8.
8. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S; RESOLVD Pilot Study Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. Am Heart J 2001;142: 698-703.
9. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new

- measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
10. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
  11. Schiller NB, Shab PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2: 358-67.
  12. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999;99:2645-51.
  13. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985;72:536-46.
  14. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-6.
  15. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:943-50.
  16. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24: 1678-87.
  17. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Circulation* 1995;92: 212-8.
  18. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1225-31.
  19. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, O'Connell JB, Deitchman D, Yanowitz FG, et al. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84:2426-41.
  20. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation* 1994;89:1632-42.
  21. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, Skardal R, Fagertun H, Wikstrand J, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure - a substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2001;3:463-8.