



Kararlı Koroner Arter Hastalığında Güncel İlaç Tedavisi

Current Medical Treatment of Stable Coronary Artery Disease

Göknur Tekin¹, Abdullah Tekin¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Coronary artery disease is the leading cause of death in the world. Despite the increasing success of conventional medical therapies and the continued development and improvement of percutaneous coronary intervention, a significant number of patients with ischemic heart disease and angina pectoris cannot be successfully managed. There are two major purposes in the treatment of stable angina. The first is to prevent myocardial infarction and death and thereby, increase the quantity of life. The second is to reduce symptoms of angina and the frequency and severity of ischemia, which should improve the quality of life. Antiischemic agents, including beta-blockers, nitrates and calcium channel blockers, remain the mainstay in the prevention of angina. Also new pharmacological options for refractory angina, metabolic agents, and vasodilator therapies are adding to the armamentarium to prevent and treat angina. This review will summarize current recommended pharmacological approaches of stable coronary artery disease, with a focus on novel therapies.

Key words: Stable angina, antiischemic medications, coronary artery disease.

ÖZET

Koroner arter hastalığı tüm dünyadaki ölümlerin en yaygın sebebidir. Hem tıbbi tedavi, hem de perkütan koroner arter girişimdeki artan yeni gelişmelere rağmen, halen birçok iskemik kalp hastalığı olan hastanın semptomları yeterli düzeyde kontrol altına alınamamaktadır. Kararlı angina tedavisinin iki önemli amacı vardır. Birincisi, miyokard infarktüsü ve ölümü engelleyerek yaşam beklentisini uzatmak, ikincisi de anginanın sıklığını ve şiddetini azaltarak hayat kalitesini arttırmaktır. Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri ve nitratlar antiiskemik



tedavinin temelini oluştururken, refrakter angina için kullanılan yeni farmakolojik seçenekler, metabolik ajanlar ve vazodilatatör ilaçlar anginanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılan silahlar arasına katılmaktadırlar. Bu derlemede kararlı koroner arter hastalığının güncel medikal tedavisi yeni ajanlar ışığı altında özetlenecektir.

Anahtar kelimeler: Kararlı angina, antiiskemik ilaçlar, koroner arter hastalığı.

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde koroner arteriyel yatakta yağlı çizgilenmeler ile başlayıp, ilerleyen süreçte koroner kan akımında azalma ve miyokardiyal iskemi oluşturan, aterosklerozun neden olduğu patolojik bir süreçtir. Tüm dünyadaki ölümlerin en sık görülen sebebinin KAH olduğudur^{1,2}. Ülkemiz içinde aynı durum sözkonusudur. 1990 yılında başlatılan ve 18 yıllık sonuçlarının ele alındığı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2009 raporuna göre, hem erkeklerde hem de kadınlarda ölüm nedeni olarak KAH ilk sıradadır ve KAH'a bağlı ölümler tüm Avrupa ülkelerine göre daha yüksektir³. KAH'ın istenmeyen sonuçları sadece mortalite ile sınırlı olmayıp, neden olduğu morbiditeler açısından da önemli bir halk sağlığı problemidir.

KAH kararlı ve kararsız olmak üzere iki klinik grupta sınıflandırılır. Kararsız KAH, akut koroner sendromlar olarak adlandırılan, oluşum mekanizması oldukça farklı olan ve kısa dönem koroner olay riski yüksek olan klinik bir tanıdır. Kararlı KAH ise daha çok miyokard oksijen sunumu ve gereksinimindeki dengesizliklerden dolayı ortaya çıkan, özellikle de egzersiz veya stres ile tetiklenen angina ile karakterize klinik bir durumdur. İskemik kalp hastalığı ile ilgili güncel çalışmalarda, ağırlıklı olarak, akut koroner sendromlarda izlenecek stratejiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak tüm dünyada KAH yükü yalnızca akut koroner sendromlardan oluşmaz, koroner arter hastalığının sinsi, yaygın ve önemli bir güç kaybına neden olan kronik kararlı angina formunda bu yüke katkıda bulunur⁴. Revaskülarizasyon tekniklerinin artması ve bu alanda birçok yeniliklerin olmasına rağmen, halen iskemik kalp hastalığı olan çok fazla sayıda hastanın semptomları yeterli bir şekilde tedavi edilememektedir. Kararlı koroner hastalarının gerek prognozlarının iyileştirilmesi, gerekse de şikayetlerinin giderilmesi noktasında medikal tedavi kilit noktayı oluşturmaktadır.

Kararlı angina tedavisinde, angina ataklarının sıklığının azaltılması, anginasız yürüme mesafesinin uzatılması, geri dönüşümlü miyokard iskemisine bağlı nefes darlığı gibi semptomların giderilmesi ve miyokard infarktüsü (MI), kararsız angina veya iskemik ani ölüm

gibi ciddi klinik problemlerin önlenmesi istenmektedir⁵. Bu derlemede, angina tedavisinde yeri olan farmakolojik ajanlar üzerinde odaklanılacak ve yeni tıbbi tedavi seçeneklerinden söz edilecektir.

Tablo 1. Anti-iskemik ilaçların klinik özellikleri⁵

İlaç Sınıfı	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	İlaç Etkileşimleri	Güvenlik önlemleri
Kısa ve uzun etkili nitratlar	<ul style="list-style-type: none"> •Baş ağrısı •Ateş basması •Hipotansiyon •Senkop ve postural hipotansiyon •Refleks taşikardi •Methemoglobinemi 	<ul style="list-style-type: none"> •Hipertrofik obstruktif kardiyomyopati 	<ul style="list-style-type: none"> •PDES inhibitörler (sildenafil veya benzeri ajanlar) • alfa adrenerjik blokerler 	
Beta-blokerler	<ul style="list-style-type: none"> •Bitkinlik, depresyon •Bradikardi •Kalp bloğu •Bronkospazm • Periferik vazokonstriksiyon •Postural hipotansiyon •Empotans •Hipoglisemi/maskelenmiş hipoglisemi belirtileri 	<ul style="list-style-type: none"> •Düşük kalp hızı veya kalp ileti bozuklukları •Kardiyojenik şok, •Astım •KOAH dikkat; inhale steroidler ve uzun etkili betaagonistlerle tam tedavi altındaysa kardiyoselektif bblokerler kullanılabilir³³⁰ • Ciddi periferik arter hastalığı •Dekompanse kalp yetersizliği •Vazospastik anjina 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalp hızı düşürücü KKB • Sinüs nodu veya AV ileti baskılayıcılar 	<ul style="list-style-type: none"> •Diyabetikler • KOAH
KKB'ler: dihidropridin olmayanlar	<ul style="list-style-type: none"> •Bradikardi •Kalp ileti bozuklukları • Düşük ejeksiyon fraksiyonu •Konstipasyon •Gingiva hiperplazisi 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük kalp hızı veya kalp ritim bozukluğu •Hasta sinüs sendromu • Konjestif kalp yetersizliği •Düşük KB 	<ul style="list-style-type: none"> •Kardiyodepresanlar (b-blokerler, flekainid) •CYP3A4substratları 	
KKB'ler: Dihidropridinler	<ul style="list-style-type: none"> •Baş ağrısı •Ayak bileği şişliği •Bitkinlik 	<ul style="list-style-type: none"> •Kardiyojenik şok •Ciddi aort darlığı •Obstruktif 	<ul style="list-style-type: none"> •CYP3A4 substratları 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Ateş basması • Refleks taşikardi 	kardiyomiopati		
İvabradin	<ul style="list-style-type: none"> • Görsel rahatsızlıklar • Baş ağrısı, baş dönmesi • Bradikardi • Atrial fibrilasyon • Kalp bloğu 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük kalp hızı veya kalp ritim bozuklukları • Alerji • Ciddi karaciğer hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> • QTc uzatan ilaçlar • Makrolid antibiyotikler • Anti-HIV • Anti-fungal 	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş >75 • Ciddi böbrek yetersizliği
Nikorandil	<ul style="list-style-type: none"> • Baş ağrısı • Ateş basması • Baş dönmesi, güçsüzlük • Bulantı • Hipotansiyon • Oral, anal, gastrointestinal ülserasyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyojenik şok • Kalp yetersizliği • Düşük kan basıncı 	<ul style="list-style-type: none"> • PDE5 inhibitörleri (sildanafil veya benzeri ajanlar) 	
Trimetazidin	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrik rahatsızlık • Bulantı • Baş ağrısı • Hareket bozuklukları 	<ul style="list-style-type: none"> • Allerji • Parkinson hastalığı • Tremor ve hareket bozuklukları • Ciddi böbrek yetersizliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç raporlanmamış 	<ul style="list-style-type: none"> • Orta derece böbrek yetersizliği • Yaşlılar
Ranolazin	<ul style="list-style-type: none"> • Baş dönmesi • Konstipasyon • Bulantı • QT uzaması 	<ul style="list-style-type: none"> • Karaciğer sirozu 	<ul style="list-style-type: none"> • CYP450 substratları (digoksin, simvastatin, siklosporin) • QTc uzatan ilaçlar 	

AV = atriyoventriküler; HIV = insan immündeficiency virüsü; KKBler = kalsiyum kanal blokerleri; KKY = konjestif kalp yetersizliği; KOAH = kronik obstruktif akciğer hastalığı; PDE5 = fosfodiesteraz tip 5

Kararlı Angina Pektorisde Farmakolojik Tedavi

Kararlı angina pektorisin ilaçla tedavisinde iki önemli amaç bulunmaktadır. Birincisi Mİ ve ölümü azaltarak yaşam süresini uzatmak, ikinci olarak da anjinaya bağlı semptomları ve iskeminin ortaya çıkışını azaltarak hayat kalitesini artırmaktır^{5,6}. Bazı ilaçlar her iki amacada hizmet ederken bazılarının etkileri tek yönlüdür. Kararlı KAH medikal tedavisinde kullanım onayı almış ilaçların klinik özellikleri Tablo.1 de özetlenmiştir.

Semptom ve İskemi Tedavisinde İlaçlar

Kararlı angina pektoris, miyokarda oksijen sunumu ile miyokardın oksijen tüketimi arasındaki uyumsuzlukla ilişkili bir semptomdur⁷. Bu nedenle tedavideki amaç, miyokard oksijen tüketimini sınırlayarak veya koroner kan akımını artırarak, iskeminin azaltılmasını sağlamaktır. Klasik antianginal ilaçlar arasında yer alan nitratlar, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri anginanın önlenmesinde kullanılan temel farmakolojik ajanlardır^{5,6}. Bu üç grupta ilacın antiiskemik etkinlikleri farklıdır. Fiziksel egzersizle olduğu gibi, özellikle miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda ortaya çıkan iskemik atakların önlenmesinde miyokardın oksijen tüketimini azaltıcı ilaçların, miyokarda oksijen sunusunun azaldığı durumlarda ise koroner vazomotor tonusu azaltanların kullanılması uygundur^{8,9}. Angina oluşumuna her iki durumun da katkısının olduğu durumlarda iki mekanizmaya da etki edecek ilaçların birlikte kullanılması tercih edilmelidir. İlaç seçimi antiiskemik ilaçların diğer farmakolojik özellikleri, ilaç etkileşimleri, yan etkileri, kişilerde birlikte bulunan diğer hastalıklar dikkate alınarak yapılmalıdır.

Nitratlar

Nitratlar, klinik etkinliği 100 yılı aşkın süredir bilinen ve halen günümüzde angina tedavisinin temelini oluşturan ilaç grubudur. Etkilerini koronerler de dahil olmak üzere sistemik arterlerde ve venlerde dilatasyon yaparak gösterirler¹⁰. Venöz göllenmeye bağlı azalan ön yük, diyastol-sonu sol ventrikül hacmi ve diyastolik duvar gerilimini düşürerek miyokard oksijen ihtiyacını azaltır. Bu ajanlar aynı zamanda normal ve stenotik koroner damarlarda vazodilatasyona yol açarak koroner kan akımını da artırırlar. Koroner kollateral damarların direncini azaltarak, iskemik subendokardiyal bölgede kan akımı artırıcı özellikleri de vardır. Nitratların kısa ve uzun etkili formları mevcuttur. Sublingual nitratların etkileri birkaç dakikada başlar, kısa sürelidir ve 30-45 dakikada geçer. Bu nedenle kararlı angina yerleri atakların giderilmesi veya angina oluşumuna neden olan aktiviteler öncesi profilaktik kullanımla sınırlıdır¹¹. Uzun etkili nitratların, kararlı angina pektoris olan hastalarda egzersiz toleransını, anginanın başlangıcına kadar geçen zamanı ve yürüme testi sırasındaki ST-segment depresyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir¹². Kararlı KAH hastalarında nitratlarla yapılan prognozu araştıran uzun süreli bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece akut MI sonrası ISIS 4 ve GISSI 3 çalışmalarında mortalite ve morbiditeyi etkilemedikleri bildirilmiştir^{13,14}. Uzun etkili nitratların endotel fonksiyonları üzerindeki olası olumsuz etkileri nedeni ile ilk seçenek olarak tercih

edilmemesi beta bloker ya da nondihidropiridine kalsiyum kanal blokerlerin kullanılmadığı, tolere edilemediği ya da yeterli olmadığı hallerde tercih edilmesi önerilmektedir^{5,6,8}.

Uzun etkili ve yavaş salınımlı nitratlar tolerans nedeniyle 24 saatlik antianginal koruma sağlayamamaktadır. Bu yüzden tolerans gelişimini azaltmak amacıyla, bu ajanların kronik dönemdeki kullanımlarında kan düzeylerinde 8-10 saatlik nitratsız bir dönem bırakılmalıdır⁸. Nitrat kullanımı ile en sık karşılaşılan yan etki baş ağrısıdır. Bu istenmeyen etki bazı durumlarda hastanın tedaviye uyumunu önemli derecede bozmaktadır. Böyle durumlarda nitrat tedavisi düşük dozlarda başlanır ve baş ağrısı yapmaz duruma gelince doz giderek arttırılır. Uzun süreli IV kullananlarda nadiren methemoglobinemi gelişebilir. Ayrıca, nadiren sublingual nitrogliserin kullanımına bağlı olarak "Bezold-Jarish" refleksinin aktivasyonu ile bradikardi ve hipotansiyon izlenebilir. Erektile disfonksiyon ya da pulmoner hipertansiyon tedavisi için kullanılan seçici PDE5 inhibitörleri (sildenafil ve diğerleri) ile birlikte hipotansiyon olabileceğine dikkat edilmelidir. Yanlışlıkla yapılan PDE5 inhibitörü-nitrat kombinasyonu durumunda, acil olarak α -adrenerjik agonistleri ya da norepinefrine ihtiyaç duyulabilir.

Beta Blokerler

Beta-blokerler kalp hızını, miyokardiyal kontraktileti ve egzersizle indüklenmiş sistolik kan basıncındaki artışı düşürerek, miyokard oksijen gereksinimini azaltırken, diastolik dolu zamanını da uzatarak, koroner perfüzyonu artırır. Beta-blokerler anginal semptomları ve iskemi azaltmada bilinen en etkili ilaçlardır¹⁵. Beta blokerler arasında klinik açıdan önemli farklılıklar mevcuttur. Bu farklılığı yaratan ilacın kardiyoselektivitesi, intrinsik semptomimetik aktivitesi ve böbrek veya karaciğer yetersizliği durumunda yağdaki çözünebilirlikleridir. Ancak kararlı KAH hastalarında etkinlikleri benzerdir⁶. Beta-blokerler, ciddi bradikardi, yüksek dereceli atriyoventriküler blok, hasta sinüs sendromu ve ciddi dekompanse kalp yetersizliği gibi durumlarda kullanılmamalıdır. Astım, ciddi depresyon ve periferik vasküler hastalıklar, beta-bloker kullanımına göreceli kontraendikasyon oluşturan durumlardır. Çoğu diyabetik hasta beta-blokerleri tolere etmektedir, ancak insülin kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Yorgunluk, halsizlik, uykusuzluk, gece kabusları, kladikasyonun şiddetlenmesi ve impotans beta-bloker kullanımına bağlı olarak görülebilir. Nebivolol ve bisoprolol kısmen böbrek aracılığıyla atılmaktadır. Karvedilol ve metoprolol karaciğer tarafından metabolize edilmektedir ve bu yüzden böbrek bozukluğu olan hastalarda daha güvenli oldukları belirtilmektedir⁵.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, sistemik ve koroner arter yataklarındaki düz kasları gevşeterek vazodilatasyon, koroner kan akımında artış ve atım sonrası yükte azalmaya yol açarlar. Kalsiyum kanal blokerleri, özellikle dihidropiridin türünden olmayan diltiazem ve verapamil, negatif inotropik etki oluşturur ve kardiyak iş yükünü daha da azaltacak şekilde kalp atım hızını düşürürler¹⁶⁻¹⁸. Dihidropiridin türünden olan nifedipin, amlodipin ve felodipin, başlıca, damar düz kasında gevşemeye yol açarlar ve hipertansif ya da koroner vazospazmlı olgularda özellikle yararlı olurlar¹⁹.

Kronik anginalı hastalarda verapamil ile monoterapinin etkinliğini araştırmak amacı ile hastalara günde 480 mg verapamil verilerek ilacın bisiklet egzersizi üzerindeki etkisi incelendiği bir çalışmada, verapamilin egzersiz süresini ve ST segmentinde 1 mm çökme olana kadar geçen süreyi arttırdığı gözlenmiştir²⁰. CAMELOT çalışması iki yıllık izlem sırasında amlodipin tedavisinin antianginal etkilerinin plaseboya göre angina nedeniyle hastaneye yatış ve revaskularizasyon gereksinimini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir²¹. Enalapril tedavisinin, iskemiyle ilişkili sonlanımlarında benzer etkisi bulunamamıştır. CAPE çalışmasında 7 haftalık amlodipin tedavisi plaseboya göre holter monitorizasyonunda iskemi sıklığında daha fazla azalmayla neden olmuştur²². ACTION çalışmasında ise nifedipin tedavisi birincil son noktada (ölüm, akut MI, yanıtız angina, yeni aşikar kalp yetersizliği, inme ve periferik revaskularizasyon) bir azalmayla ilişkili bulunmamakla birlikte, koroner revaskularizasyon gereksiniminde azalmaya yol açmıştır²³. Sonuç olarak kalsiyum kanal blokerlerinin tüm sınıfları, anginayı azaltmada benzer etkinliktedir, bu nedenle ilaç seçimi yan etkileri ve ilaç etkileşimleri dikkate alınarak yapılmalıdır.

Kalsiyum kanal blokeri kullanan hastaların yaklaşık %15'inde sistemik vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, hipotansiyon ve flushing ile, kalp yetersizliği ile ilişkili olmayan periferik ödem gibi yan etkiler görülmektedir. Şiddetli sabit koroner stenozlu olgularda, tek tedavi ajanı olarak nifedipin kullanımı refleks taşikardiye ve anginanın artışına neden olabileceğinden beta bloker ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Dihidropiridin grubundan olmayan kalsiyum kanal antagonistleri, elektrofizyolojik olarak daha aktif olduklarından, P-R aralığının uzamasına ya da yüksek dereceli geçici atriyoventriküler bloğa neden olabilmektedirler.

İlaç Tedavileri Arasındaki Farklar

Beta blokerler, kalsiyum kanal antagonistleri, ve nitratların birbirleri ile karşılaştırdıkları bir metaanaliz çalışması, kardiyak ölüm ve Mİ sıklığı açısından beta blokerler ile kalsiyum kanal antagonistleri arasında fark olmadığını ve bir hafta içinde gözlenen anginal ağrı nöbetlerinin ve yan etkilerin, beta bloker kullananlarda, kalsiyum kanal blokeri alanlara göre daha az sıklıkta olduğunu ortaya koymuştur²⁴. IMAGE çalışmasında altı hafta süreyle metoprolol veya nifedipin ile tedavi edilen kararlı angina hastaları karşılaştırılmıştır. Hem metoprolol hem de nifedipin egzersiz toleransını uzatmış, metoprolol kullanan hastalarda daha fazla düzelme gözlenmiştir²⁵. TIBBS çalışması hem bisoprolol hem de nifedipinin antiiskemik ve antianginal etkilerini göstermekle birlikte, bisoprolol açık bir şekilde daha fazla etkili bulunmuştur²⁶. TIBET çalışmasında, çift kör, paralel guruplu bir tasarımla atenolol, nifedipin veya bunların kombinasyonunun egzersize bağlı iskemi üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Her iki ilaç, tek başına ve kombinasyon olarak plaseboya göre egzersiz parametrelerinde anlamlı düzelmeye neden olmakla birlikte guruplar arasında ölçülen iskemik parametreler açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır²⁷. Sonuç olarak, daha önce Mİ geçirmemiş hastalarda, mevcut veriler antianginal tedavi için beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri arasındaki seçimin kişisel toleransa ve eşzamanlı hastalıklara ya da kullanılan başka ilaçlara göre yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu faktörlerin ağırlığı eşitse, ilk seçenek olarak bir beta bloker tavsiye edilmektedir⁶. Uzun etkili nitratların antianginal ve antiiskemik etkilerini beta blokerler ya da kalsiyum kanal blokerlerle karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır ve nitratların kararlı angina pektoriste morbidite üzerindeki olası etkilerine ilişkin kanıt bulunmamaktadır²⁴. Nitratların beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerlerinin üzerinde genel terapötik avantajı söz konusu değildir.

Birçok çalışmada beta blokerlerin uzun etkili nitratlar veya kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanıldığında semptomları gidermede daha etkin olduğu gösterilmiştir^{5,6}. Ayrıca uygun kombinasyonla bir grup ilacın istenmeyen etkisi diğer ilaçla ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle monoterapi ile semptomların kontrol edilemediği durumlarda iki grup ilaç kombine edilmelidir. Optimal dozlar kullanılırsa üçüncü grup ilaç çoğu kez gereksiz olup bazen zararlı olabileceği de bildirilmiştir^{5,6}.

Nitrat + beta bloker: Primer olarak periferik vazodilatasyonla etki eden nitratlar ile başlıca etkilerini kalp hızı ve kontraktiletiyi azaltarak gösteren beta blokerlerin birlikte kullanımları

kombine tedavide ilk seçenektir. Sinerjik terapötik etkileri yanında birbirlerinin istenmeyen etkilerini de giderirler. Nitratlara bağlı vazodilatasyonun yapabileceği refleks taşikardi beta blokerlerle kaldırılabilir. Beta blokerlerin periferik damar direncini artırıcı etkileri de nitratların vazodilatatör etkisiyle engellenebilir. Toleransı engelleme amacıyla nitratların intermittan verilmesi nedeniyle nitratsız dönemlerdeki iskemi ve sabahın erken saatlerindeki ciddi kardiyak olay riski de beta bloker ilavesiyle önlenir.

Beta bloker + kalsiyum kanal blokleri: Verapamil, diltiazem gibi kalsiyum antagonistleri miyokard kontraksiyonu ve A-V iletiye etkileri nedeniyle zorunlu olmadıkça beta blokerlerle birlikte kullanılmamalıdır. Nifedipinin değişik beta blokerlerle, amlodipinin de atenolol ile kullanıldığında etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir. Bu nedenlerle kombinasyonda dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri, özellikle yavaş salınımlı formlar seçilmelidir.

Nitrat + kalsiyum kanal blokleri: Her iki grubun da başlıca etkileri vazodilatasyonla olmasına rağmen primer olarak venodilatasyon yapan nitratlar ile arter genişletici etkileri ön planda olan kalsiyum antagonistlerinin birlikte kullanılmaları mantıklıdır. Ancak refleks taşikardiden kaçınmak için dihidropiridinler yerine verapamil veya diltiazem seçilmesi daha uygundur.

Prognozu İyileştirmek İçin İlaç Tedavisi

Kararlı anginalı hastaların bir kısmında ölüm veya Mİ gelişebilmektedir. Kronik KAH'da bu tür akut olayların gelişimini engellemek için medikal tedavinin önemli bir yeri mevcuttur. Antitrombosit ajanlar, statinler, ADE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve beta blokerlerin koroner morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Antitrombosit Ajanlar

Antitrombosit ajanlar trombositlerin kümeleşmesini azaltarak koroner trombus oluşumunu engellerler. Arteriyel trombozdan farmakolojik korunmanın temel taşı aspirin oluşturmaktadır. Aspirin siklooksijenaz-1 reseptörünün geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek tromboksan ve prostaglandin üretimini azaltır. Bu inhibisyon aspirinin ≥ 75 mg/gün şeklinde kronik kullanımıyla sağlanabilmektedir²⁸. Antitrombosit etkilerinin tersine, aspirinin gastrointestinal yan etkileri doz yükseldikçe artmaktadır. Aspirinin optimal fayda zarar oranı 75-150 mg/gün dozlarında sağlandığı gösterilmiştir^{29,30}.

Klopidogrel ADP reseptör antagonisti olarak etki gösteren ve aspirine benzer antitrombositer özelliği olan bir tienopiridin grubu ilaçtır. Kararlı anginada klopidogrel kullanımını belgeleyen ana çalışma; Mİ, inme veya periferik arter hastalığı olan üç büyük hasta grubunun incelendiği CAPRIE'dir³¹. Günde 325 mg aspirine göre klopidogrel 75 mg/gün yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlemede hafifçe daha etkili bulunmuştur (P=0.043). CAPRIE'de kaydedilen üç hasta alt grubunda sonlanımlar karşılaştırıldığında, klopidogrel ile yarar yalnızca periferik arter hastalığı alt grubunda gözlenmiştir. Aspirin dozu göreceli yüksek olduğu halde, gastrointestinal kanama açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (1.9 yıllık tedavide %1.99'a karşı %2.66). Bu sonuçlar doğrultusunda günlük pratikte klopidogrel aspirinin yerini alamamıştır. Sadece kararlı KAH hastalarında aspirini tolere edemeyenlerde kullanım endikasyonu mevcuttur. Yeni antitrombosit ajanlardan prasugrel ve tikagrelorün de kararlı KAH hastalarında yapılmış çalışmaları olmadığı için kullanım endikasyonları bulunmamaktadır. İkili antitrombosit tedavi akut koroner sendrom veya perkütan girişim sonrasında standart tedavisini oluşturarak kararlı KAH hastalarında böyle bir yaklaşım söz konusu değildir. CHARISMA çalışmasında kararlı vasküler hastalığı olanlarda ikili antitrombosit tedavi vermenin ek yarar sağlamadığı gösterilmiştir³².

Statinler

Statin tedavisinin hem birincil hem de ikincil korunmada aterosklerotik kardiyovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Aterosklerotik vasküler hastalığı bulunan hastalarda simvastatin ve pravastatin ciddi kardiyovasküler komplikasyon sıklığını %30 azaltmaktadır^{33,35}. KAH tanısı olmayan diyabet hastalarında günde 40 mg simvastatin³⁶ ve günde 10 mg atorvastatin³⁷ major kardiyovasküler olayları engellemede benzer düzeyde koruma sağladığı gösterilmiştir. Total kolesterol düzeyleri ≤ 6.5 mmol/L olan hipertansif hastalarda koroner kalp hastalıklarından birincil korunmada atorvastatin tedavisinin değerlendirildiği, plasebo kontrollü ASCOT çalışmasının lipid düşürücü kolunda major kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmiştir³⁸. Kararlı angina pektorisli hastalarla özel bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, bu hastalar değinilen çalışmaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Günlük pratikte KAH tanısı alan tüm hastaları kardiyovasküler olaylar için yüksek riskli kabul etmek ve statin tedavisine gecikmeden başlamak önerilmektedir. Avrupa ve Amerikan Kalp Cemiyetleri bu hasta guruplarında tedavi hedef LDL düzeylerini < 70 mg/dl ya da başlangıç LDL değerinde > 50 'den fazla düşüş olarak belirlemişlerdir^{40,41}.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Bugüne kadar yapılmış, geniş randomize kontrollü çalışmalarda, ADE inhibitörlerinin kalp yetersizliği, bilinen vasküler hastalığı ya da diyabet tanısı olan hastalarda, mortalite, Mİ riski, inme ve kalp yetersizliği sıklığını azalttığı gösterilmiştir⁴²⁻⁴³. Bundan dolayı, kararlı KAH tanısı almış ve özellikle beraberinde diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ya da ejeksiyon fraksiyonu \leq %40 olan hastalarda kontraendikasyon olmadığı sürece ADE inhibitörü başlanması düşünülmelidir. Ancak sol ventrikül fonksiyonları korunmuş ateroskleroza olan hastalarda yapılmış çalışmaların hepsinde ADE inhibitörlerinin faydası gösterilememiştir. Ramiprilin kullanıldığı HOPE ve perindopril kullanıldığı EUROPA çalışmalarında birleşik birincil son noktaları için göreceli risk azalmaları %20'lerdeyken, trandoloprilin kullanıldığı PEACE çalışmasında ADE inhibitörleriyle riskte hiç azalma saptanmamıştır⁴⁴⁻⁴⁶. Bundan dolayı, kararlı angina pectoris ile eşzamanlı hipertansiyon, diyabet, kalp yetersizliği, asemptomatik sol ventrikül bozukluğu ve geçirilmiş Mİ olan hastaların tedavisinde ADE inhibitörlerinin düşünülmesi uygundur. ADE inhibitörü tedavisi için başka endikasyonu bulunmayan anginalı hastalarda tedaviden beklenen yararlar, maliyet ve yan etki riskleriyle karşılaştırılmalıdır. ADE inhibitörü endikasyonu olan ancak yan etkileri nedeni ile kullanamayan hastalarda anjiyotensin reseptör blokerleri verilebilir. Ancak kararlı KAH olanlarda bu ilaçların etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Beta Blokerler

Kararlı angina pectoriste beta bloker tedavisinin prognoz üzerindeki etkisini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Beta blokerlerin prognozu iyileştirdiğinin gösterildiği Mİ sonrası çalışmalarda, hastaların önemli bir bölümünü kararlı anginalı hastalar oluşturduğundan, Mİ geçirmemişlerde de prognozun beta blokerlerle olumlu yönde etkilenmesi beklenilebilir⁴⁷. Bununla birlikte kalp yetersizliği hastalarında beta blokerlerin mortaliteyi azalttığı da kanıtlanmıştır^{48,49}. Sonuç olarak, anginası olan ve daha önce Mİ geçirmiş veya kalp yetersizliği olan hastalarda beta-bloker kullanılmasının prognoz açısından yarar sağladığını gösteren kanıtlar bulunmakta ve ilk seçenek antianginal ilaç olarak tavsiye edilmektedir.

Kararlı Angina Pektoris Tedavisinde Yeni İlaçlar

Günümüzde, revaskülarizasyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen halen iskemik kalp hastalığı olan çok fazla sayıdaki hastanın semptomları yeterli bir şekilde kontrol altına alınamamaktadır. Klasik antianginal tedavi ile rahatlamayan birçok hasta için yeni geliştirilen ilaçlar alternatif oluşturmaya ve kılavuzlarda yer almaya başlamıştır. Ranolozine, trimetazidin, nicorandil ve ivabradin bu konuda en çok verisi olan ajanlardır.

Ranolozin

Ranolazin geç Na kanallarının seçici inhibasyonu ile hücre içi kalsiyum yükünü ve buna ikincil olarak diastolik gerilim azaltarak etki gösterir⁵⁰. Bu ilacın en önemli özelliği tedavi dozlarında normal miyositlerden ziyade sadece iskemik hücreler üzerinde etki yapmasıdır. Ranolozine FDA (Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 2006 yılında ve EMA (European Medicines Agency, Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı) tarafından da 2009 yılında kronik kararlı angina tedavisi için onay almıştır. Başlangıç dozu 500 mg günde iki kez olup, günde iki defa 1000 mg'a kadar çıkılabilir⁵¹. Kronik kararlı hastalarda ranolozinin etkinliği birçok randomize klinik çalışmada gösterilmiştir. MARISA çalışmasına katılan 191 hastaya 500 mg, 1000 mg ve 1500 mg ranolazin verildiğinde, plaseboya göre toplam egzersiz süresinin ve angina ortaya çıkana kadar geçen sürenin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir⁵².

CARISA çalışmasına ise haftalık anginal atak sayısı ortalama 4.5 olan, atenolol (günde 50 mg), amlodipin (günde 5 mg), veya diltiazem (günde 120 mg) kullanan kronik kararlı anginası olan 823 hasta katılmıştır. Hastalar, randomize şekilde, günde iki defa 750 mg veya 1000 mg ranolazin ve plasebo olarak ayrılmışlardır. Ranolazin, egzersiz süresi ile anginal ağrı oluşuncaya kadar olan süreyi, kan basıncı ve kalp atım hızı değişikliklerinden ve arka planda kullanılan tedavi metodundan bağımsız olarak anlamlı derecede arttırmış, haftalık anginal atak sayısını azaltmıştır⁵³.

ERICA çalışmasında ise maksimal amlodipin (günde 10 mg oral) tedavisine günde iki defa 1000 mg ranolazin eklenmesinin ek yarar getirip getirmediği incelenmiştir⁵⁴. Ranolozinin, angina sıklığını ve nitrat tüketimini anlamlı derecede azalttığı, kadın ve erkek hastalarda uzun etkili nitrat alan ve almayanlarda, 65 yaş üzeri ya da altındaki hastalarda aynı derecede etkili olduğu görülmüştür. İlacın etkinliği, angina nöbetleri en sık olan hastalarda en belirgin

olduğu gözlenmiştir. Ranolazinin yan etkileri arasında kabızlık, bulantı ve baş dönmesi sayılabilir. Yüksek dozlarda, alfa 1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı olarak postural hipotansiyon ya da senkop görülebilir. Ranolozine tedavisi ile QT aralığında uzama olabilir ancak çalışmalarda Torsades de pointes'e rastlanmamıştır. Sonuç olarak, ranolozin kronik kararlı angina hastalarında, özellikle kan basıncı ve kalp hızını etkilemeksizin angina sıklığını azaltmış ve egzersiz kapasitesini arttırmış ve güncel kılavuzlarda yerini almıştır.

Nicorandil

Nikorandil nikotinamid ester türevidir ve dual etki mekanizması bulunmaktadır. Bu ilaç en belirgin etkisini ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak, periferik ve koroner rezistans arteriyeleri dilate ederek gösterir. Nikorandil ayrıca nitrat benzeri etki göstererek sistemik venleri ve epikardiyal koroner arterleri de dilate eder. Sonuçta, bu ajan ile koroner kan akımı artar, ön yük ve ard yük azalır⁵⁵.

Nicorandilin kontraktilete ya da ileti sistemi üzerinde etkisi yoktur. Nikorandilin antianginal etkinlik ve güvenilirliği oral nitratlar, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerlerine benzerdir. Bununla birlikte iskemiye bağlı semptomları gidermenin yanında, bu ilacın kardiyoprotektif etkileri de bulunmaktadır. Klinik ve prelinik çalışmalarda, nicorandilin ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak iskemik ön koşullanmayı gerçekleştirdiği ortaya çıkarılmıştır. Bu ilaç egzersiz toleransında iyileşmeye de yol açmaktadır. Kararlı anginası olan standart antiiskemik tedavi alan 5126 hastanın günde iki kez 20 mg nicorandil ve plaseboya randomize edildiği IONA çalışmasında, aktif ilaç tedavisi ile 1.6 yıl izlem sonunda majör koroner olaylarda (kardiyak ölüm, MI ve anjina nedeniyle hastaneye yatış) %17'lik göreceli risk azalması tespit edilmiştir⁵⁶. Ancak IOANA bir sonuç çalışmasıdır, nicorandilin semptomlar üzerindeki etkisi hakkında bilgi sağlamamıştır. Nicorandil EMA tarafından onaylanmış, ancak FDA tarafından onay almamıştır. Nicorandil nadiren ağızda, bağırsaklarda ve perianal bölgede ülserlere neden olabilir.

İvabradin

İvabradin, fizyolojik olarak yalnızca sino-atrial düğümde aktif olan I(f) akımının inhibisyonu ile kalp hızını selektif olarak düzenler. Negatif inotropik etki oluşturmadan kalp hızının selektif olarak azaltılması, diyastolik miyokard perfüzyonu için daha fazla süre oluşturduğundan iskemiye azaltır. Bu ilacın egzersiz kapasitesini arttırdığı, angina sıklığını ise azalttığı

gösterilmiştir⁵⁷⁻⁵⁹. Randomize kontrollü bir çalışmasının post-hoc analizinde ise, kararlı KAH hastalarında ölüm, MI ve hastaneye yatış gibi kardiyovasküler olayları azaltabileceği tespit edilmiştir^{60,61}.

Fakat yakın zamanda yayınlanan SIGNIFY çalışmasının sonuçları bu bulguları desteklememektedir⁶². Bu çalışmada kalp yetersizliği olmayan, kalp hızı ortalaması >70 vuru/dk olan ve optimal medikal tedavi alan (aspirin, statin, ACE inhibitörü ve beta bloker) 19102 kararlı KAH hastası ivabradin ve plasebo tedavisine randomize edilmiştir. Hastaların büyük bölümünde CCS (Canadian Cardiovascular Society, Kanada Kardiyovasküler Birliği) sınıf II veya üzerinde anginası mevcut idi. İvabradine tedavisi alanlarda angina sıklığı azalırken, CCS sınıf II ve üzerinde olanlarda birincil sonlanım noktalarında bir hafif bir artış eğilimi tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda klinik olarak kalp yetersizliği olmayan kararlı KAH hastalarında ivabradine verilmesinde şüpheler ortaya çıkmıştır. EMA tarafından, sinüs ritminde, kalp hızı 60 atım/dak'yı geçen, beta-blokerlerle yeterli derecede kontrol edilemeyen ya da tolere edemeyen hastalarda kronik kararlı anjina pektoris tedavisi için onaylanmıştır.

Trimetazidin

Trimetazidin serbest yağ asidi metabolizmasını kısmen inhibe eden bir metabolik modülatördür. Miyokard iskemisi varlığında, glikoz oksidasyonu yağ asidi oksidasyonuna göre daha az oksijen kullanarak enerji üretmektedir. Yağ asidi oksidasyonun parsiyel inhibitörleri, miyokard enerji metabolizmasını daha az oksijenin kullanıldığı glikoz oksidasyonuna yönlendirmektedir. Trimetazidin gibi metabolik ajanlar yağ asidi oksidasyonunu inhibe ederek, hemodinami üzerine etki göstermeden, anjina sıklığını azaltmaktadır. Trimetazidin egzersiz toleransını artırmakta, iskemik semptomların ve elektrokardiyografik değişikliklerin ortaya çıkış sürelerini uzatmaktadır⁶³.

Monoterapi ve kombinasyon tedavilerinden oluşan 12 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, trimetazidin, koroner arter hastalarında haftalık anginal atakların sayısını anlamlı derecede düşürdüğünü, 1mm ST çökmesi olana kadar geçen süreyi artırdığını, maksimal egzersiz anındaki toplam iş miktarını iyileştirdiğini, maksimal egzersiz süresini ise artırma eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur⁶⁴. EMA tarafından 2012 Haziran ayında yeniden gözden geçirilmiş, beta-bloker tedavisine eklenen trimetazidin (günde 2 defa 35 mg), eforla ilişkili miyokard iskemisini iyileştirdiği kaydedilmiştir. Bu ilacın güvenilirliği ve hasta toleransı da oldukça iyi olduğu gözlenmiştir. Ancak bugüne kadar trimetazidin tedavisinin sonuçlarının

değerlendirilebileceği geniş kapsamlı, uzun takipli bir çalışma yapılmadığı için ilacın KAH hastalarındaki klinik rolü netlik kazanmamıştır. Trimetazidin, parkinson hastalığı ve hareket bozukluklarında (tremor kas sertliği ve yürüme bozuklukları ve huzursuz bacak sendromu gibi) kontraendikedir⁵.

Tablo2. ESC 2013 Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzunun Tedavi Önerileri⁵

Endikasyonlar	Sınıf	Düzy
Anjina/iskemi tedavisi		
Kısa etkili nitratlar önerilmektedir.	I	B
Kalp hızını ve semptomları kontrol etmek için tedavide ilk olarak beta blokerler ve/veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmelidir.	I	A
Kalp hızı, kan basıncı ve toleransa göre, ikinci sıra tedavide, uzun etkili nitratlar veya ivabradin veya nikorandil veya ranolazin eklenmesi önerilmektedir.	IIa	B
İkinci sıra tedavi için trimetazidin kullanılması düşünülebilir.	IIb	B
Komorbidite/toleransa göre seçilmiş hastalarda ikinci sıra tedavinin birinci sıra olarak kullanılması düşünülebilir.	I	C
Geniş iskemik alanı (>%10) olan asemptomatik hastalarda beta blokerlerin kullanılması düşünülebilir.	IIa	C
Vazospastik anjinası olan hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratların kullanılması düşünülebilir ve b-blokerlerden kaçınılmalıdır.	IIa	B
Olay önlenmesi		
Tüm KKAH hastalarına günlük düşük doz aspirin önerilmektedir.	I	A
Aspirine toleranssızlık durumunda alternatif olarak klopidogrel endikedir.	I	B
Tüm KKAH hastalarına statinler önerilmektedir.	I	A
Diğer durumların varlığında (ör: kalp yetersizliği, hipertansiyon veya diyabet) ADE inhibitörlerinin (veya ARBlar) kullanılması önerilmektedir.	I	A

ADE = anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: anjiyotensin reseptör blokeri; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

Molsidomin

Nitrik oksid donörü bir vazodilatatör ajan olan molsidomin, günde 2 defa oral yoldan 8 ya da 16 mg verildiğinde, 533 stabil anginalı hastalarda anginal atak sıklığını ve dil altı ISDN kullanımını, plaseboya göre azaltmıştır. 16 mg'lık dozların 24 saat içinde anginadan koruyucu etkisi daha fazla olmakla birlikte, yan etki olarak hipotansiyon geliştiği gözlenmiştir⁶⁵.

Kılavuz Önerileri

2013 yılında ESC (European Society of Cardiology, Avrupa Kalp Cemiyeti), 2012 yılında ACC/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Derneği) kararlı koroner arter hastalık tanı ve tedavi kılavuzları yayınlanmış ve en son 2014 yılında da ACC/AHA kılavuzda güncelleme yapmış ancak medikal tedavi ile ilgili farklı bir öneride bulunmamıştır. Her iki kılavuzda klasik anti-iskemik ve prognoz düzeltici tedaviler için yapılan öneriler arasında belirgin farklılık bulunmamaktadır. Sadece antianginal tedavide ilk seçenek olarak, ESC hem beta blokerleri hem de kalsiyum antagonistlerini önerirken, ACC/AHA kontraendikasyon olmadığı sürece beta blokerlerle tedaviye başlamayı tavsiye etmektedir. Her iki kılavuzda da beta blokerler arasında ayırım yapılmamış, sadece ESC de böbrek disfonksiyonu olanlarda nebivolol ve bisoprololün dikkatli kullanılması belirtilmiştir.

ESC 2006 yılındaki kararlı angina pectoris kılavuzunda beta blokerleri prognozu düzelten ilaçlar arasında yer verirken, son kılavuzda yeterli kanıt olmadığı için sadece antianginal ilaç olarak sınıflandırmıştır⁶⁷. Uzun etkili nitratlar her iki kılavuzda da tedavinin ikinci basamağına konulmuş, bunun da sebebini hem mortalite üzerinde kanıtlanmış olumlu etkilerinin olmaması, hem de potansiyel endotel disfonksiyonu yapmaları gösterilmiştir.

Her iki kılavuzun yeni ilaçlara yaklaşımlarında da ayrılıklar mevcuttur. ESC kılavuzunda angina semptomları klasik tedavilerle kontrol edilemediği durumlarda, sınıf 2a olarak ivabradin, nicorandil, ranolazine, 2b endikasyon olarak da trimetazidin eklenmesi önerilmekte, ancak bu yeni ajanların ayrı ayrı kullanım endikasyonlarından söz edilmemektedir. ACC/AHA kılavuzunda ise sadece sınıf 2a olarak ranolazine kullanımına yer verilmiştir. ESC'nin kararlı KAH hastalarının medikal yönetimi için önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir. İlk basamak tedavi olarak beta bloker ya da kalsiyum kanal blokerinin yanına kısa etkili nitratları ekleyerek başlanması, yeterli olmadığı durumlarda ise diğer seçenekler (kalsiyum kanal blokeri ya da beta bloker) ya da beta bloker ile dihidropidin kalsiyum antagonisti birlikteliği düşünülmesi önerilmiştir. Cevap alınamayan ya da kontraendikasyon olduğu durumlarda ise 2. basamakta yeni ajanlar kullanılabileceği belirtilmiş, prognozu düzeltmek için de aspirin ve statin tedavisinin yanı sıra uygun hastalarda ADE inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokeri kullanımı tavsiye edilmiştir.

Sonuç

Koroner ateroskleroza bağlı gelişen angina pectoris, sık görülen ve yeti kaybına yol açan bir hastalıktır. Uygun tedaviyle semptomlar genellikle kontrol altına alınabilir ve prognoz önemli ölçüde düzelir. Farmakolojik tedavinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri de mutlaka yer almalı ve medikal tedavi hem hastanın semptomlarını hem de prognozunu düzeltmek için gerekli ilaçları kapsmalıdır. Antianginal ilaç tedavisi, hastanın bireysel gereksinimlerine göre şekillendirilmeli yine bireysel olarak izlenmelidir. Dirençli anginası olanlarda kılavuzların önerileri doğrultusunda yeni farmakolojik ajanların kullanılması göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
2. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol*. 1972;29:154-63.
3. Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdemir Z et al. Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2009;37:155-60.
4. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404-11.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44-e164.
7. Ardehali A, Ports TA. Myocardial oxygen supply and demand. *Chest*. 1990;98:699-705.
8. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*. 2012;98:500-7.

9. Robert A. O'Rourke, MD. Alternative strategies for the management of chronic stable angina. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35:384-446.
10. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action an dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol.* 1982;49:411-9.
11. Parker J. Nitrates and angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;73:3C-6C.
12. Nordlander R, Walter M. Once- versus twice-daily administration of controlled-release isosorbide-5-mononitrate 60mg in the treatment of stable angina pectoris: A randomized, double-blind, cross-over study. *Eur Heart J.* 1994;15:108-13.
13. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1995;345:669-85.
14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1994;343:1115-22.
15. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et al. Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 2012;308:1340-1349.
16. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1999;341:1447-57.
17. Boman K, Saetre H, Karlsson LG, Ritter B, Marsell R, Wingman H et al. Antianginal effect of conventional and controlled release diltiazem in stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49:27-30.
18. Brogden RN, Benfield P. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. *Drugs.* 1996;51:792-819.
19. Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, Thadani U, Weidler DJ, Kostuk W et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J.* 1995;129:527-35.
20. Leon MB, Rosing DR, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1981;48:131-9.
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292:2217-25.
22. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian

- Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1460-7.
23. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849-57.
 24. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281:1927-36.
 25. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1516-21.
 26. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:231-8.
 27. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J*. 1996;17:96-103.
 28. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:234S-264S.
 29. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:81-106.
 30. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
 31. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
 32. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
 33. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1994;344:1383-9.
 34. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2000;102:1893-1900.
 35. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.

36. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16.
37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
38. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–58.
39. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769–1818.
40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
41. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Eng J Med*. 1991;325:293–302.
42. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669–77.
43. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575–81.
44. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–53.

45. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–8.
46. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058–68.
47. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:2088–93.
48. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet*. 1999;353:2001–7.
49. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
50. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:469–91.
51. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006;113:2462-72.
52. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J et al; MARISA Investigators. Antiischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-82.
53. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
54. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566-75.
55. Taira N. Similarity and dissimilarity in the mode and mechanism of action between nicorandil and classical nitrates: an overview. *J Cardiovasc Pharm*. 1987;10:1-9.
56. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1269-75.
57. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107:817-23.
58. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-36
59. 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;30:540-8.

60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807-16.
61. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2337-45.
62. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091-9.
63. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy: the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*. 2005;12:35-42.
64. Marzilli M, Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14:171-9.
65. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2005;98:79-89.
66. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-49.
67. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Göknur Tekin
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: goknurtek@yahoo.com