

Nitrat Toleransının Geliştiği ve Gelişmediği Olgularda Sublingual İsosorbit Dinitrat'ın Epikardiyal Koroner Çap ve İntrakoroner Kan Akımı Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF ISOSORBITE DINITRATES ON EPICARDIAL CORONARY DIAMETER AND CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WHO HAD NITRATES TOLERANCE AND WHO HAD NOT

İlgın K A R A C A * , Erdoğan İLKAY** , Feridun ÖZDEMİR* , Nadı ARSLAN*** , Cemal LÜLECİ

* Uz.Ur.,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr.,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

***Prof.Dr.,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ELAZIĞ

Özet

Atrosklerotik koroner kalp hastalıklarında sıkça kullanılan nitrat preparatlarının, intrakoroner kan akımı ve epikardiyal koroner çap üzerine etkilerini daha önce nitrat tedavisi almayan (grup 1) ve nitrat tedavisi alan (grup 2), iki grup vakada inceledik. 10 mg sublingual isosorbit dinitrat verilmesinden 5 dakika sonra, grup 1 'de ortalama nabız sayısında KH-2 artış, kan basıncında 101 ± 16 mmHg'dan $>5 \pm 15$ mmHg'a düşme oluştu ($p < 0.05$). Epikardiyal koroner arter çapında %13.29 ve intrakoroner kan akımında ise %24.15'lik artış bulundu ($p < 0.05$). Grup 2'ile ise sublingual olarak verilen isosorbit dinitrat istatistiksel olarak anlamlı nabız ve kan basıncı değişiklikleri oluşturmazken, epikardiyal koroner arter çapında %1.17'lik azalma, intrakoroner kan akımında ise %0.06'lık azalmaya neden oldu. Grup 2'de yüzde, değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Nitrat, Tolerans, Epikardiyal çap.
Koroner kan akımı

T Kim Kardiyoloji 1998, 11:39-42

Koroner arter hastalıkları toplumdaki yaygınlığı, neden oldukları mortalite ve morbitide ile yüzyılımızın üzerinde en fazla konuşulan hastalıktır. Anjina pectorisin prognozu, hastalığın fizyopatolojisinin önemli ölçüde anlaşılması ve

Geliş Tarihi: 06.08.1997

Yazışma Adresi: Dr.Erdoğan İLKAY
Fırat Üniversitesi Araştırma ve
Uygulama Hastanesi Kardiyoloji AD
ELAZIĞ

T Kim J Cardiol P»iH, 11

Summary

We evaluated the effect of nitrates which are widely used in atherosclerotic coronary heart diseases on coronary blood flow and on epicardial coronary artery diameter in two groups. In these two groups, group 1 consisted of patients who were not using nitrates anymore whereas patients in group 2 were using nitrates. There was a 10 ± 2 increase in mean \pm SD heart rate, and a significant decrease in mean \pm SD in blood pressure (from 101 ± 16 mmHg to 95 ± 15 mmHg, $p < 0.05$) in group 1 after 10 mg sublingual nitrate administration. There was 13.29% increase in epicardial coronary artery diameter and a 24.15% increase in coronary blood flow ($p < 0.05$). In group 2 there was statistically significant changes in the pulse and blood pressure whereas there was a 1.17% decrease in epicardial coronary artery diameter, and a 0.06% decrease in coronary blood flow ($p > 0.05$). All of the changes in group 2 were not significant statistically ($p > 0.05$).

Key Words: Nitrates, Tolerance, Epicardial diameter.
Coronary artery blood flow

T Klin J Cardiol 1998, 11:39-42

efektif farmakolojik tedavi yöntemlerinin uygulanması ile büyük ölçüde düzelmiştir (1). İskemik kalp hastalığında prognozun düzeltilmesi için, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi veya yavaşlatılması ve böylelikle koroner damarlarda daralma artışının ve/veya miyokard infarktüsünün engellenmesinin gereği açıktır. Bu nedenle birçok invaziv, noninvaziv yada cerrahi tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar içinde medikal tedavinin yeri büyüktür. Nitratlar uzun zamandır güvenle ve yaygın olarak koroner arter hastalığının

medikal tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Etkisine karşı gelişen tolerans ise nitrat tedavisindeki en önemli problemdir. Biz çalışmamızda, nitrat tedavisi alan ve almayan vaka gruplarında, sublingual isosorbit dinitrat koroner arter çap ve akımına etkilerini inceledik. Verileri birbirleri ile karşılaştırarak nitrat toleransının boyutlarını gösterdik.

Materyel ve Metod

Çalışmaya 15 Kasım 1994 / 15 Aralık 1994 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Kateter Laboratuvarında koroner anjiyografi uygulanan, daha önce nitrat tedavisi almamış olan 19 hasta (16 Erkek, 3 Kadın) ve 2 ay veya daha uzun süreli olarak düzenli nitrat tedavisi alan 14 hasta (12 Erkek, 2 Kadın) alındı. Vakaların hiçbirisinde aterosklerotik lezyon bulunmamakta idi.

Hastalara uygulanan rutin ventrikülografi işleminden sonra, Judkins metoduyla sağ femoral arterden, 6 F Mallincrodt marka sol koroner kateter, daha önceden yerleştirilen arteriyel sheat aracılığıyla sol ana koroner ağzına yerleştirildi. Tüm hastalarda radyopak madde olarak İopamidol 370 (İopamiro 370/100) kullanıldı. Opak madde 2 saniye içinde 4 cc intrakoroner bolus verildi. 30 derece sağ ön oblik pozisyonda, Phillips marka uniplanc koroner anjiyografi cihazıyla, saniyede 25 frame hızında sine film çekilerek koroner arter görüntülemesi yapıldı. Sözü geçen sağ ön oblik pozisyonda, Diyagonal arterle superpoze olan proksimal LAD segmentlerindeki superpozisyon ortadan kalkana kadar kranial açılma verildi. Buna rağmen superpozisyonun devam ettiği hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu görüntülerden Sol Ön İnen Arter (LAD) proksimali ve Sirkumfleks Arter (Cx) proksimalinden, dansimetrik metoda dayalı olarak, tüm diyastol boyunca koroner akım ölçümleri ml/sn, sözü geçen koroner segmentlerin çaplanırsa mm cinsinden ölçülerek kaydedildi. Ölçümler cihazın otomatik koroner analiz fonksiyonundan, bilgisayar bağımlı olarak alındı.

İkinci etapta hastaların tümüne 10 mg İsosorbit dinitrat (İsordil 5 mg 1x2) sublingual olarak verildi. 5 dakika bekleme süresinden sonra, 2 saniye içinde 4 cc İopamidol intrakoroner verilerek aynı pozisyonda çekim yapıldı. Tekrar hastaların LAD ve Cx arter proksimallerinden dansimetrik metoda bağlı olarak, ml/sn cinsinden kan akımları ve mm cinsinden çap ölçümleri cihazın otomatik koroner

analiz fonksiyonuyla, el ölçümünden bağımsız olarak hesaplandı. 5 dakika bekleme süresinin sonunda hastaların ortalama arteriyel basınçlarında ve nabız sayılarındaki değişiklikler kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda, koroner anjiyografi komplikasyonlarından her hangi biriyle karşılaşılmadı. Sonuçların yorumlanmasında Student t istatistiksel testi kullanıldı.

Sonuçlar

Daha önce herhangi bir nitrat prepratu kullanmayan 19 hastanın, 27 normal koroner arter segmentinde (15 Cx, 12 LAD) geçerli ölçüm yapıldı. Sublingual verilen 10 mg İsosorbit dinitrat, hastaların ortalama arteriyel basınçlarında 102 ± 16 mmHg'dan 95 ± 15 mmHg'a hafif düşmeye neden oldu ($p < 0.05$). Nabız sayısında 10 ± 2 /dk artış saptandı ($p < 0.05$). Fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu.

Dansimetrik metoda dayalı olarak ölçülen epikardiyal koroner çapta 13.29% luk (4.51 ± 0.19 'dan 5.09 ± 0.19 'a) artış saptandı. Belirlenen segmentlerden geçen intrakoroner kan akımında da 24.15% 'lik artış (3.35 ± 0.27 'den $4.11-0.31$) gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Yüzde olarak değişiklikler Tablo 1'de verilmiştir.

İki ay veya daha uzun süreli olarak düzenli nitrat tedavisi alan 14 vakanın (Grup 2), 23 koroner segmentinde geçerli ölçüm yapıldı (13'ü Cx arter proksimali, 10'u LAD proksimali). Vakaların hiçbirine nitrat toleransının önlenmesinde en geçerli metod olarak kabul edilen, gün içi nitratsız dönem içeren doz-tedavi protokolleri uygulanmamakta idi. İsosorbit dinitrat sonrası vakaların nabız hızında 2 ± 2 'lik artış, ortalama arteriyel kan basınçlarında 100 ± 15 'den 102 ± 15 mmHg'a minimal oynama saptandı ($p > 0.05$). Ölçülen segmentteki kan akımında 3.53 ± 0.38 'den 3.53 ± 0.36 'ya, 0.06% 'hk düşme saptandı ($p > 0.05$). Epikardiyal koroner damar çapında ise 4.73 ± 0.3 i'den 4.66 ± 0.29 'a ortalama 1.17% 'c varan azalma bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi ($p > 0.05$). Yüzde olarak değişimler Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Dijital anjiyografi, yeni gelişen bir teknolojidir. Girişimsel kardiyoloji için çok önemli olan alan incelenmesini mümkün kılar. Koroner akım ve

Tablo 1. Daha öncesinde nitrat tedavisi almamış olan vaka grubunda sublingual isosorbit dinitrat sonrası epikardiyal koroner çap ve intrakoroner kan akımındaki yüzde olarak değişiklikler ve bunların koroner arter segmentlerine dağılımları

	LAD (n=12)	Cx (n=15)	Ortalama
Akım değişikliği (%)	22.4	25.9	24.15
Çap değişikliği (%)	11.68	14.9	13.29

LAD: Sol Ön İnen Arter, Cx: Sirlaınfleks arter ($p<0.05$)

Tablo 2. 2 ay ve daha uzun süreli olarak nitrat tedavisi alan hastalarda sublingual isosorbit dinitrat sonrası epikardiyal koroner çap ve intrakoroner kan akım değişiklikleri ve bunların koroner arter segmentlerinde dağılımları

	LAD (n=10)	CA (n=13)	Ortalama
Akım değişikliği (%)	-3.69	3.57	-0.06
Çap değişikliği (%)	-3.32	0.9	-1.17

LAD: Sol Ön İnen Arter. Cx: Sirkumjleks Arter ($p>0.<.5$)

Koroner Akım Yedeğini doğru olarak göstermekte, koroner morfoloji ve ventrikül fonksiyonlarına uygun tedavi imkanı sağlamaktadır. Bu yöntemle sağlanan veriler anjiyoskopi ve intraluminal ekokardiyografi gibi yeni yaklaşımlarla, korelasyon sağlamaktadır (2). Klinikte, koroner anjiyoplasti ve mitral valvüloplasti gibi girişimlerde, haritalama ve yolların gösterilmesinde önemli veriler sağlamaktadır. Cusma ve arkadaşları (3), Elektromanyetik akım problemleriyle, dansimetrik olarak ölçülen koroner akım yedeklerini karşılaştırmışlar ve aralarında güçlü korelasyon bildirmişlerdir ($p<0.0001$). Aynı araştırmacı, miyokard perfüzyonun gösterilmesinde de dijital metodu başarılı bulmuştur ($p<0.000T$). Cohen ve ark (4), 20 hastanın LAD proksimalinden intrakoroner Dopplerle alınan koroner akım yedeği ölçümlerini, dansimetrik dijital anjiyografi ölçümleriyle karşılaştırmışlar, sonuçta, koroner kan akımlarının ölçülmesinde iki yöntem arasında güçlü korelasyon bildirmişlerdir. Bu çalışmaların ışığında, kullandığımız dijital anjiyografiye bağımlı dansimetrik metodun, koroner çap ve kan akımlarının ölçülmesinde yüksek güvenilirlikte olduğu söylenebilir.

Nitratlar, yüzyılın başından beri anjina pektoriste, son 20 yılda da miyokard infarktüsü, unstable anjina pektoriste ve kronik kalp yetmezliğinde kullanılmaktadır (4). Nitratların, venlerde ve arteriyollerde dilatasyon yaptığı gösterilmiştir. Maksimum venodilatasyon düşük plazma konsantrasyonlarında gözlenir (0.2 ng/ml) (5). Venodilatasyon sağ kalbe dönen kan volümünü azaltır. Sıklıkla intrakardiyak volümü düşürür, sonuçta da sol ventrikül preloadım azaltır. Bu durum atım volümü ve kardiyak outputu düşürür, sol ventrikül dolma basıncını düşürür. Arterlere etki doz bağımlıdır. Düşük dozlarda iletkenlik artar, yüksek dozlarda vazodilatasyon oluşur. Özellikle normal sol ventrikül fonksiyonu olanlarda, oksijen ihtiyacını faydalı yönde etkiler (5). Miyokard oksijen ihtiyacını arttırmadan kardiyak outputu artırır (4). Hayvan deneyleri, İV nitrogliserin verildiğinde, iskemik zonda kanlanma artışı ve subendokardiyal / subepikardiyal kan akım oranının nitrat sonrasında düzeldiği görülmüştür (6). Nitratın antianjinal etkinliğinde, koroner vazodilatatör etkinin de önemi büyüktür. Epikardiyal ve endomiyokardiyal damarlarda spazm ve stenozu dilate ederler (özellikle epikardiyal yüzde). Anjinada efektif bir vazodilatatördür (7). Çalışmamızda da, 10 mg sublingual İsosorbit dinitrat LAD ve Cx proksimalindeki segmentlerde, epikardiyal koroner çapta %13.29, intrakoroner kan akımında da %24.15'e varan artışa neden olmuştur.

Kaski ve arkadaşları (8), Sendrom X tanılı, aterosklerotik koroner arter hastalıklı ve sağlıklı kontrol grubuna, 1 mg intrakoroner nitrat vererek, çap değişikliklerini proksimal ve distal segmentlerde ayrı ayrı ölçmüşler. Sonuçta, proksimal segmentlerde sırasıyla %10±2, %8±2, %11±2'lik artışlar kaydetmişler, distal segmentlerdeyse sırasıyla, %11±3, %13±2 ve %15±2Tık artış saptamışlardır. Kaski ve ark nm proksimal segmentlerdeki epikardiyal çap değişiklikleriyle, çalışmamızdaki sublingual İsosorbit dinitrat ile oluşan LAD ve Cx proksimalindeki epikardiyal koroner arter dilatasyonlan uyumluuydu.

Nitratların bu etkilerine karşı hızlı bir tolerans gelişimi söz konusudur. Nitrat toleransından 5 mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar nitrik oksite değişim için gerekli sülfidril grubunun azalması, sitokrom p450 etkinliğinde azalma, refleks nörohumoral mekanizmalar, plazma hacminin artması ve guanilat siklazm desensitizasyonudur

(9,10). Nitrat toleransının işareti, kan basıncındaki ve kalp hızındaki değişikliklerin azalması ile fark edilebilir (11,12). Çalışmamızda da uzun süreli nitrat preparatı kullanan grupta 10 mg isosorbit dinitrat sonrasında, kalp hızında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (2±2). Ortalama arter basınçlarında da nitrat öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı hasta grubunun intrakoronar akım ölçümlerinde ve epikardiyal koroner çap ölçümlerinde, bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (p>0.05). Daha önce nitrat tedavisi almayan grupta ise, verilen sublingual isosorbit dinitrat nabız sayısında 10±2/dk artış, ortalama arteriyel basınçta 101=tl6'dan 95±15'e düşüşe neden oldu. Bulgularımız literatürdeki, nitrat etkisine karşı tolerans gelişen vakalardaki nabız ve ortalama arteriyel basınç değişiklikleri ile uyumlu idi (11).

Nitrat preparatlarma karşı gelişen tolerans, preparatlar arasında çapraz reaksiyon gösterdiği için (11,12), çalışmamızda grup 2'deki vakaların daha önceden kullandıkları preparatların içeriği dikkate alınmamıştır. Nitratların antianjmal etkinliğinde primer rol oynayan miyokardın after ve preloadında yaptığı değişiklikler ile sağladıkları oksijen sarfiyatındaki düşüş, çalışmamızda takip edilmemiştir. Fakat, literatür verileri nitratların arteriyel ve venöz sisteme değişik dozlarda etki ettiğini ve kullanılan tedavi dozlarında, hem arteriyel hem de venöz sisteme etki ederek, eş zamanda sistemlerin ikisinde de toleransın geliştiğini göstermiştir (5,11). Buna dayanarak grup 2'de saptadığımız arteriyel sisteme ait nitrat toleransının benzerinin, venöz sistemde de bulunduğunu söyleyebiliriz. Dolayısı ile tolerans, nitratın antianjmal etkinliğindeki, hem primer (venöz dilatasyon ve arteriyel dilatasyon ile kalbin preload ve after loadmda düşmeye neden olarak, kalbin oksijen sarfiyatında düşme), hem de sekonder etkisine (koroner vazodilatasyon) karşı eş zamanda gelişmektedir. Ve antianjmal etkideki azalma saptadığımızdan daha yüksek boyutlarda olmaktadır.

Atrosklerotik kalp hastalıklarında kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinden Nisoldipin ve Diltiazem ile yapılan bir çalışmada (13), Nisoldipinin epikardiyal koroner kan akımında %47, epikardiyal koroner arter çapmdaysa %19 artışa neden olduğu gösterilmiş. Aynı çalışmada Diltiazem'le, koroner kan akımında %30, koroner çaptaysa % 10'hık artış sağlanmıştır. İşlem öncesi

hastalara nitrat tedavisi uygulanırsa, Diltiazem ile saptanan koroner çap ve akım artışlarının oluşmadığı gösterilmiştir (13). Bu veriler, nitratların koroner vasküler rezistansı düşürerek epikardiyal koroner damarlarda dilatasyona neden olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki veriler nitratların atrosklerotik koroner kalp hastalıklarında etkili bir ilaç olduğunu onaylamakla birlikte, tedavi sırasında gelişen toleransın endişe verici boyutlarını göstermektedir. Nitrat tedavisi alan hastaların gün içi nitratsız dönem içeren tedavi doz şemalarına titizlik ile uyularak nitrat toleransının minimale indirilmesinin gereği açıktır. Tolerans önleyici yaklaşımların ve bu arada gün içi nitratsız dönem içeren doz-tedavi protokollerinin etkinlikleri ileriki çalışmaların konusu olabilir. Nitrat toleransı geliştiği hızla kaybolabilmektedir. Bu nedenle, tedavi müddeti boyunca zaman zaman nitrat preparatlarını keserek diğer grup antiiskemikler ile tedaviye devam edilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gök H. Klinik Kardiyoloji: Nobel Tıp Kitabevi, 19%: 126.
2. John Mancini GB. Digital Coronary Angiography in the Evaluation of Interventional Techniques. In: Topal EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 11: 1045-48.
3. Cusma JT, Toggrt EJ, Foits JD. Digital substi action angiographic imaging of coronary flow reserve. Circ 1987; 75: 46 i.
4. Cohen MD, Fields WR, Hodgson JB. Correlation of digital angiographic with Doppler estimation of coronary flow reserve. JACC 1987; 9, 2, 101-A.
5. Braunwald E, Sobel BE. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Braunwald E ed. Heart Disease 1991; 38: 1161-61.
6. Peter FLU, Koon KT, Salim Y. Effects of Beta-Blockers, Calcium Channel Blockers, Nitrates, and Magnesium in Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris. In: Topoi EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 1: 53,
7. Gregor M. Pathogenesis of angina pectoris and role of nitrates in relief of myocardial ischemia. Am J Med 1983; 74:21
8. Kaski JC, Tausouli CD, Glassi AR, Mc Fadden E, Deroiraw I, Crea F, et al. Epicardial coronary artery tone and reactivity in patient with normal coronary arteriograms and reduce coronary flow reserve (Syndrom X). J Am Coll Cardiol 1991; 18: 50-4.
9. Needleman P, Johnson EM Mechanism of tolerance development to organic nitrates. J Pharm Exp Ther 1973; 184:709.
10. Munzel T, Holtz J, Mülsch A, et al. Nitrates tolerance in epicardial arteries or in the venous system 'is not rescived by an acetyl system in vivo.but tolerance in dependent interactions exist. Circulation 1989; 79:188.
11. Abrains J. Koroner kalp hastalıklarında nitratların rolü. İç hastalıkları arşivi 1995; 19:19,
12. Thadani U, Opie L.H. Nitrates. In Opie L if ed. Drugs for the heart. Philadelphia: WB Saunders Company. 1991, S: 26-38.
13. Vrolix M, Piessens J. Spesific coronary hemodynamic effects of nisoldipine and other vasactive drugs, J. Cnrdivasc. Pharmacol 1992; 5: 43-9,