

## Kardiyoloji

## Nitratlar

*F.Vasfi ULUSOY\**

*Turhan AKYOL\**

Nitratlar angina pectoris tedavisinde kullanmakta olduğumuz en eski ve en popüler ilaç grubudur. Nitrogliserin ilk kez 1846 yılında Sobrero tarafından sentez edilmiştir. Brunton 1867 de amil nitriti ilk defa kendisinde kullanmış ve anjinal ağrıyı iyileştirdiğini gözlemiştir. Murrol ise nitrogliserinin amil nitrit ile aynı yan etkilere sahip olduğunu tespit ederek sublingual nitrogliserini angina! atak tedavi ve profilaksisinde kullanmıştır. 1939 da Krantz ve arkadaşları isosorbide dinitratı (ISDN) keşfetmişler ve böylece nitrat preparatları aterosklerotik kalp hastalığı (ASKI 1) tedavisinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (1,2,3).

Günümüzde farklı formüller içeren değişik kullanım yollarına göre hazırlanmış çok sayıda nitrat preparatı kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda nitrat toleransı gelişiminin saptanmasıyla, nitratların etkinlikleri ve uzun dönem tedavideki yerleri konusunda fikir ayrılıkları doğmuştur.

### NİTRATLARIN KİMYASI

Organik nitritlerin eitröz asit esterleri olmalarına karşın organik nitratlar nitrik asidin polyo esterleridir. Nitrat esterleri (C-0-N03) ve nitrit esterleri (C-0-N02) formüllerinde bulunan C,02: ve nitrojen dizisiyle özellik kazanırken vazodilatör olmayan nitro bileşiklerinde ise C-NÜ2 bağlan özellik taşımaktadır. Bu nedendirki nitro diye adlandırılan gliseril trinitrat bir nitro bileşiği olmayıp nitrogliserin (NTG) diye de adlandırılması yanlıştır (4).

\*A.Ü.Tıp Fak. Kardiyoloji Kliniği.

### NİTRATLARIN TEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

NTG ve organik nitrat esterlerinin primer fizyolojik etkileri vasküler düz adalenin direkt potent dilatasyonudur. Ancak NTG nin vazodilatasyon oluşturma yolu halâ kesin bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar damar düz adale hücrelerinde nitratlarla etkileşime giren reseptörlerin varlığına inanmaktadırlar. Ortamda nitrat bulunduğu zaman bu reseptörlerde bulunan sülfidril gruplarının oksidasyonu ile vazodilatasyon başlamaktadır (3). Yapılan bir çalışmada sülfidril gruplarının sayısını arttıran bir ajan olan N-asetil sisteinin ortama ilavesiyle NTG'in vazodilatör gücünün potansiyalize olduğu saptanmıştır (5). Nitratlar düz adale hücrelerine girdikten sonra sülfidril grupları ile etkileşerek Nitrosothiole çevrilmektedir. Nitrosothiol de intrasellüller guanilat siklazı aktive ederek sonuçta siklik guanozin monofosfat düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Bazı araştırmacılar düz adale rölaksasyonunu oluşturan asıl nedenin hücre içinde siklik guanozin monofosfat düzeyi artışı olduğunu iddia etmektedirler (3,5,6).

Bir grup araştırmacı ise nitratların vazodilatör etkinliğinin prostaglandin sistemiyle yakından ilişkili olduğunu inancındadır (7,8,9,10). Bu araştırmacılar, NTG'in prostasiklin sentezine yol açtığını göstermişlerdir. Prostasiklin düzeylerinin artması sonucunda tromboxan A2 inhibe olmaktadır. Ayrıca NTG'in plateletlerde tromboxan A2 yapımını direkt olarak inhibe edebildiği de gösterilmiştir (8). Ancak başka araştırmacılar

gruplarının elde ettiği sonuçlar bu bulguları desteklememektedir (3,11). Bu nedenle nitratların vazodilatör etkilerinin oluşumunda prostoglandinlerin önemi açıklığa kavuşturulamamış olup bu konuda tartışmalar devam etmektedir.

### NİTRATLARIN HEMODİNAMİK ETKİLERİ

NTG verilen olgularda arteriyel ve venöz dolaşım arasında önemli bir NTG gradientinin olduğu ve venöz sistemde NTG konsantrasyonlarının önemli derecede daha düşük bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgu venöz sistemin nitratların venöz dilatasyon yapıcı etkileri arteriyel sisteme oranla daha düşük plazma konsantrasyonlarında oluşabilmektedir (12,13). Belirli bir düzeye kadar venodilatasyon oluştuktan sonra nitrat dozajının artırılmasının venler üzerindeki etkisi çok sınırlı olmaktadır. Nitratlar rezistans damarlar üzerinde ancak yüksek plazma düzeylerinde dilatör etki oluşturabilmektedirler (3,4).

Nitratların oluşturdukları hemodinamik etkiler toplu bir şekilde Tablo 1 ve Tablo 2 de özetlenmiştir.

### ORGANİK NİTRAT ESTERLERİNİN METABOLİZMALARI

NTG ister oral, ister topikal, ister sublingual alınsın hızlı bir şekilde iki inaktif metabolite indirgenmektedir. Bu metabolitler gliseril dinitratın 1,2 ve 1,3 izomerleridir. NTG'in yarı ömrü çok kısa olup yaklaşık 5 dakikanın altındadır. Bu inaktif metabolitlerin dışarı atılmaları idrar yoluyla olmak-

tadır. NTG'in primer yıkım yeri karaciğerdir. Yıkım hepatik glutatyon organik nitrat redüktaz enzimi aracılığı ile olmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmaların sonuçları nitratların direkt olarak arter ve venlerde de metabolize edildiğini göstermiş bulunmaktadır (3,13).

ISDN'in da primer yıkım yeri karaciğerdir. Yıkım olayı yine hepatik glutatyon organik nitrat redüktaz enzimi aracılığı ile olmaktadır. ISDN'in denitrate edilmesi sonucunda iki metaboliti olmaktadır. Bu metabolitler 2- ve 5-isosorbid mononitrat (ISMN)dır (3,13). 5-ISMN'm potent bir vazodilatör olmasına karşın 2-ISMN daha zayıf bir vazodilatördür. ISDN'in metabolizması ve klirensi metabolitlerine oranla daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle plazma ISDN düzeyleri metabolitlerinden daha düşük tespit edilmektedir. ISDN'in metabolitleri değişikliğe uğramaksızın idrarla atılırlar. 5-ISMN'm yarı ömrü ana bileşikten daha uzun olup yaklaşık 4-4,5 saattir (13). Bazı araştırmacılara göre ISDN'in etkinliklerinin toplamından olmaktadır. ISDN alımından sonra gözlenen başlangıç etldnin ISDN'in kendisine daha sonra devam eden etkinin ise 5-ISMN'a ait olduğuna inanılmaktadır (3,13). 5-ISMN'ın asıl ilgi çeken özelliği hepatik yıkıma uğramayışı ve biyolojik mevcudiyetinin %90 civarında oluşudur. Ancak 5-ISMN'ın vazodilatasyon gücünün ana bileşiğe kıyasla hangi oranda olduğu saptanamamıştır (3). Diğer organik nitrat bileşiklerinden eritritil tetranitrat ve pentaeritritil tetranitratın metabolik yıkımı da aynı şekilde karaciğerde glutatyon organik nitrat redüktaz enzimi aracılığı ile olmaktadır.

**Tablo - 1**

#### Nitratların Etkileri

- I. Venöz dilatasyon
  - Sol ve sağ atriyum basınçlarında düşme
  - Atım hacminde azalma
  - Arteriyel kan basıncında azalma
  - Refleks taşikardi
- II: Hafif arteriyel dilatasyon
  - Arteriyel kan basıncında azalma
  - Atım hacminde artma
- III. Epikardiyal koroner arterlerin dilatasyonuu
- IV. Kollateral damarların dilatasyonu

**Tablo - 2**

#### Nitratların Hemodinamik Etkileri

- Kalp hızı: Refleks olarak artar
- Kan basıncı: Azalır
- Kontraktilite: Refleks olarak artar
- Kalp büyüklüğü: Azalır veya değişmez
- Venöz tonüs: Azalır
- Periferik direnç: Azalır
- Koroner direnç: Azalır
- Koroner kan akımı: Artar
- Kollateral kan akımı: Artar
- Duvar gerilimi: Azalır
- Sol Ventrikül hacmi: Azalır

## NİTRAT FARMAKOKİNETİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Klinik uygulamada nitratların etki sürelerine ve plazma düzeylerine tesir eden faktörler konusunda sahip olduğumuz bilgiler kısıtlıdır. Plazma nitrat düzeylerinin, etki sürelerinin ve nitratlara olan hassasiyetin bireyler arasında farklılık gösterebildiği bilinmektedir. Nitrat farmakokinetiğini etkilediği düşünülen faktörler şöyle sıralanabilir.

**1. Kullanım dozu:** Hernekadar akut kullanımda plazma nitrat düzeyleri kabaca doza bağımlılık eğilimi gösterir ise de uzun dönem kullanımda bu doz-plazma düzeyi ilişkisi ortadan kalkar gibi görünmektedir. Yapılan bir çalışmada uzun dönem kullanımda plazma ISND düzeylerinin akut kullanıma oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu uzun dönem kullanımda ISDN klirensinde oluşan azalmaya bağlanmaktadır (5,14).

**2. Beslenme ve sigara:** Yemek yeme ve sigara içmenin ISDN kinetiği ve plazma düzeyleri üzerinde önemli bir etki göstermediği saptanmıştır.

**3. Karaciğer ve böbrek hastalıkları:** Böbrek fonksiyonları ile plazma nitrat düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Sirozlu olgularda ise plazma nitrat düzeylerinin normallerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**4. Konjestif kalp yetmezlikli olgularda** hepatic kan akımı azalmasına rağmen bu olgularda nitrat kinetiğinde önemli değişiklik ortaya çıkmamaktadır.

**5. Beta blokörler ve simetidin:** Karaciğer enzimatik fonksiyonunda değişikliğe yol açabilen bu ilaçlar nitratların farmakokinetiğini etkilememektedirler.

## NİTRATLARIN YAN ETKİLERİ

Nitratların en iyi bilinen yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, ve bulantıya yol açmalarıdır. NTG tavsiye edilen hastalara baş ağrısının 3-10 gün içerisinde kaybolacağı ve analjeziklerle giderilebileceği hatırlatılmalıdır.

Baş dönmesi ve senkop nitratların yol açtığı hipotansiyona bağlı olarak nadiren gözlenmektedir. Bu yan etkilere genellikle ilk kullanım veya hızlı doz arttırmaları sırasında rastlanılmaktadır.

Yine nadir olarak AMİ seyrinde nitrat alımına bağlı olarak paradoksik bradikardi ve hipotansiyon oluşabilir (15).

Yüksek dozlarda nitrat tedavisi almakta olan olgularda sık olmayarak methemoglobin düzeylerinde artış oluşabilmektedir (3).

Topikal NTG kullanan bazı olgularda deri reaksiyonlarının oluşabildiği gözlenmiştir.

## KALP HASTALIKLARINDA NİTRATLARIN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

### AAngina Pectoris Tedavisinde Nitrat Etkisi

**I. Nitratların periferik etkileri:** Nitratların a.pectorisi önleyici veya iyileştirici tesirlerini periferik vasküler yapıları etkileyerek oluşturduğu bilinmektedir. Nitratların en önemli etkisi sistemik venöz ve arteryel dilatasyona yol açmasıdır (7). Nitrat kullanımıyla birlikte önemli bir venodilatasyon oluşur. Venodilatasyona bağlı olarak kalbe dönen kan miktarında azalma meydana gelir. Sonuçta sağ ve sol ventrikül doluş basınçlarında azalmayla birlikte kalp debisinde de bir miktar düşme oluşmaktadır. Bu olayların sonucunda dinlenimde ve özellikle egzersiz sırasında miyokardın oksijen isteminde azalmayla beraber angina pectorisli olguların egzersiz kapasitelerinde artış meydana gelir.

**II Nitratların santral etkileri:** İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçları nitratların periferik etkilerine ek olarak santral dolaşım ve koroner arterler üzerinde de yararlı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (16). Önceleri nitratların koroner arterler üzerindeki etkisini önemli olmadığına inanılmaktaydı. Ancak son yıllarda yapılan kantitatif koroner anjiyografi çalışmaları NTG in normal koroner arterlerin yanısıra küçük veya büyük koroner arterlerde stenoik bölgelerin luminal çaplarını da arttırdığı gösterilmiştir (16,17,18). Ayrıca nitratların kollateral damarları genişlettikleri ve kollateral kan akımını arttırdıkları saptanmıştır (19). NTG iskemik miyokarda gelen kan akımını arttırmaktadır. Nitratlar global olarak koroner kan akımını ya hiç değiştirmezler veya hafifçe azaltabilirler. Ancak bölgesel kan akımının

redistribüyonu sonucunda iskemik subendokardiyuma gelen kan miktarında artışa yol açabilmektedirler (20). Yapılan bazı çalışmalarda, koroner arterlerde oluşan vazospazmın tedavisinde nitratların kalsiyum kanal blokörleri kadar etkin oldukları gösterilmiştir (20,21).

Nitrat bileşikler klasik a.pectoris tedavisi yanısıra dengesiz a.pectoris tedavisinde de önemli yere sahiptirler. Dengesiz a.pectorisli olgular koroner bakım ünitesine kabul edildikten sonra hasta eğer daha önceden almakta ise kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokör tedavisine devam edilmelidir. Hasta eğer uzun etkili nitrat veya topikal nitrat tedavisi almakta ise bu preparatlar kesilmelidir. Hastaya NTG infüzyonuna başlanılmalıdır. Başlangıç dozu olarak sistolik arter basıncını %10 düşürecek titrasyon esas alınmalıdır. Daha sonra verilecek NTG dozu hastanın yakınmalarının devamına ve hemodinamik yanıtı göre ayarlanmalıdır (22). Yapılan bir çalışmada 35 dengesiz a.pectorisli olguya ortalama 140 mikrogram/dk dozunda NTG infüzyonu uygulanmış, sonuçta 25 olgunun dinlenim ağrılarının tümüyle kaybolduğu 8 olguda %50 azalma olduğu, 2 olgunun ise tedaviye yanıt vermediği saptanmıştır. Bu çalışmada uygulanan NTG dozunun hastaların verdiği hemodinamik ve klinik yanıtı göre 35 ile 350 mikrogram/d limitleri arasında ayarlandığı ve önemli bir yan etki oluşmadığı gözlenmiştir (23).

Nitratlar AMİ tedavinde ağrının dindirilmesi, infarkte alanının daraltılması, infarktla birlikte oluşan komplikasyonların tedavisi veya önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. NTG infüzyonunun AMİ geçirmekte olan olgularda infarkt alanını daralttığı öne sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada AMİ geçirmekte olan olgulara erken dönemde NTG infüzyonu başlatılmış ve sonuçta ST segment elevasyonunda ve R dalgası amplitüd kaybında önemli azalmalar olduğu gözlenmiştir (24). Başka bir çalışmada ise yine AMİ geçirmekte olan olgulara NTG infüzyonu yapılmış, sonuçta NTG tedavisi alan grupta plazma CK pik düzeylerinin ve CK salınım hızlarının plasebo grubuna oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, ayrıca NTG alan grupta infarkt alanlarının daha küçük olduğu da tespit edilmiştir (25). Hayvan deneylerinde nitratların total koroner arter diren-

cinde hafif bir azalmayla birlikte iskemik miyokardiyumda endokardiyal'epikardiyal kan akımı oranında artmaya yol açtıkları saptanmıştır. Ayrıca nitratların miyokartta laktat yapımını da azalttıkları gösterilmiştir (25). Ancak nitratların bu yararlı etkileri sistemik hipotansiyon ve refleks taşikardiye yol açmaları nedeniyle bozulabilmektedir. Nitroprussid gibi ajanların aksi ne nitratlar "coronary steal" sendromuna yol açmamaktadırlar. Deneysel çalışmalarda koroner arter oklüzyonu oluşturulan köpeklerde NTG'in spontan VF sıklığını azalttığı, fibrillasyon indüksiyon eşiğini yükselttiği ve ST segment yükselmesini azalttığı tespit edilmiştir. NTG ile birlikte alfa agonist methoxamine veya fenilefrine verilerek hipotansiyon ve refleks taşikardinin engellenmesiyle deneysel infarkt alanının daraltılabildiği ve ST segment yükselmesini azalttığı tespit edilmiştir. NTG ile birlikte alfa agonist methoxamine veya fenilefrine verilerek hipotansiyon ve refleks taşikardinin engellenmesiyle deneysel infarkt alanının daraltılabildiği ve ST segment yükselmesinin azaltılabildiği tespit edilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda AMİ seyrinde infarkt alanının daraltılmasında yalnızca NTG infüzyonu NTG + fenilefrine kombinasyonundan daha yararlı bulunmuştur (27,28).

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar küçük ve orta büyüklükte infarkt alanı olan olgularda NTG infüzyonu erken dönemde başlatıldığı takdirde iskemik miyokartın korunabildiğini göstermektedir. Ancak ventrikül doluş basıncı ve kan basıncı düşük olan olgularda NTG verilmesi ile birlikte bu basınçlarda düşme ve sonuç olarak refleks taşikardi oluşacaktır. Bu gibi durumlarda NTG kullanımı kontrendikedir. NTG yeni gelişmekte olan AMİ vakalarında çok yakın takip ve dikkatle titre edilen dozlarda güvenle kullanılabilir. Ancak absorpsiyon hızları kestirilemeyeceği, ani hipotansiyon ve refleks taşikardiye yol açarak infarkt alanını genişletebilecekleri düşüncesiyle AMİ seyrinde intravenöz yol dışında NTG kullanımını pek tavsiye edilmemektedir. AMİ seyrinde NTG özellikle konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve hipertansiyon saptanan olgularda ideal vazodilatör kabul edilmektedir. Ayrıca AMİ seyrinde gözlenen persistent ve tekrarlayan anginal yakınmaları olan olgularda da NTG infüzyonu en uygun seçenek olarak görülmek-

tedir. NTG'in intravenöz yolla verilmesinin en önemli avantajlı sabit plazma düzeylerinin sağlanabilmesi yanısıra etkin serum düzeylerine hızla ulaşabilmektedir. Burada etkin dozun anlamı dinlenimde oluşan göğüs ağrılarını ortadan kaldıran düzeydir. İntravenöz kullanım ek olarak istenmeyen etkilerin hızla düzeltilebilme imkanını sağlar. NTG polivinil klorid den yapılmış tüp setlerden verilmelidir. Çünkü polietilen materyaller NTG'i absorbe etmektedirler.

## **B.NİTRATLARIN KKY TEDAVİSİNDE KULLANIMI**

Nitratlar KKY tedavisinde etkin ilaçlardır. Bu etkinlikleri özellikle ventrikül doluş basınçlı ve kalp debisi düşük olan olgularda belirgindir (29). Seçilmiş olgularda nitratların sol ventrikül doluş basıncını kalp debisini düşürmeksizin azalttıkları ve hatta bazı olgularda atım hacmini de artırabildikleri saptanmıştır (30). KKY li olgularda nitrat tedavisini takiben pulmoner arter ve sağ atriyum basınçlarında azalma meydana gelir. Normal kalplerde NTG alımından sonra sol ventrikül boyutlarında belirgin bir azalma gözlenmesine karşın KKY'li olgularda bu bulgu gösterilememiştir. Uzun etkili nitrat preparatları olan NTG ointment, transdermal NTG diskleri, bukkal NTG ve oral nitrat preparatlarının KKY li olguların akut tedavisinde etkin oldukları gösterilmiştir (29,31).

Nitratlara cevap olarak normal olguların aksine KKY'li olgularda gözlenen atım hacmi artışı preload yanısıra afterload da oluşan azalmaya bağlıdır. Arter yatağının hafif dilatasyonu bile sol ventrikül boşalmasını iyileştirebilmektedir. Nitrat etkisiyle oluşan debi artışının sol ventrikül disfonksiyonunun derecesiyle doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (3,29,30). KKY tedavisinde uzun dönem nitrat tedavisinin rantabl olabilmesi için etkinliğinin devamı gereklidir. Nitrat toleransı gelişimi uzun dönem nitrat tedavisi alan olgularda tedavinin etkinliği konusunda tartışmalara yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada 40 mg/G ISDN tedavisiyle 3 ay süreyle takip edilen bir grup olguda nitrat toleransı gelişmediği tespit edilmiştir (31). KKY tedavisinde nitrat etkinliğinin en önemli göstergesi semptomların kaybolması ve egzersiz toleransının artmasıdır. Yapılan bir çalışmada digital ve diüretik tedavisi ile semptomları kontrol

altına alınamayan bir grup olguya plasebo kontrollü ve double blind olarak günde 40-60 mg dozunda oral ISDN verilmiş ve sonuçta 85 hafta ISDN alan grupta egzersiz toleransının oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ISDN alan grupta kardiyak morbidite plasebo grubuna oranla daha düşük saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada ise KKY li olgularda nitrat tedavisi ile sağlanan hemodinamik yanıtın istirahatte daha belirgin olup maksimal egzersiz sırasında kaybolduğu gözlenmiştir (33). Uzun dönem tedavide nitrat etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada olgulara 3 ay süreyle 160-240 mg dozunda oral ISDN plasebo kontrollü olarak verilmiş, sonuçta ISDN alan grupta egzersiz toleransının plasebo alan gruba oranla önemli derecede arttığı saptanmıştır (34). Elimizde olan verilere göre nitratların kronik KKY tedavisinde yararlı oldukları düşünülmektedir. Uzun dönem tedavide en uygun seçenek günde 40-80 mg ISDN in oral yolla alınmasıdır. Transdermal preparatlar çok yaygın kullanılmalarına karşın ne derece etkin olabildikleri kesin olarak saptanmamıştır (35).

## **C.PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE NİTRATLAR**

Vazodilatör ilaçların sistemik hipertansiyon ve KKY tedavisindeki yerleri kabul edilmiş ise de ventrikül fonksiyonları normal olan pulmoner hipertansiyonlu olgularda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (36). Mevcut vazodilatör ajanların bir çok dezavantajları bulunmaktadır. Bu Haçlar ancak intravenöz yolla veya direkt olarak pulmoner artere verildikleri zaman etkin olmaktadır (37). Etkileri kısa sürmekte ve primer olarak sistemik arteriyel dolaşıma etkin oldukları için hipotansiyona yol açmaktadırlar (38,39,40). Bazı vazodilatör ajanlar direkt veya indirekt pozitif inotropik etki, ayrıca sistemik venler üzerinde vazokonstriktör etki gösterebildikleri gibi bu iki etkinin birlikte oluşabilmesine karşın sağ ventrikül atım hacminin artmasına yanıt olarak pulmoner arteriyel dilatasyon oluşmadığından pulmoner arter basıncında artış bile oluşabilmektedir (41). Nitratlar ise sistemik vasküler direnci azaltıcı dozundan çok daha düşük dozlarda bile direkt pulmoner vazodilatasyon yapabilmektedirler. Ayrıca NTG in kalp kası üzerindeki etkisi minimal olup sistemik

venöz kapasitansları arttırdığı için sistematik vazodilatasyon sonucu oluşan refleks venokonstriksiyon nötralize olmaktadır. Nitratların oral, topikal vb. yollarla da kullanılabilmesi ayrı bir üstünlükleridir (43,44). NTG in pulmone' sisteme etkin dozu bilinmemektedir. NTG pulmoner damar direncini sol atriyum basıncını azaltarak düşürmektedir. NTG ayrıca belirgin sistemik etki oluşturduğu olgularda kalp debisini de artırarak pasif şekilde pulmoner damar direncini azaltabilir. Bu olgularda direnç azalımı direkt etkiden çok kullanılan pulmoner vasküler kanalların kullanıma açılması ile oluşur (44,45). Yapılan bir çalışmada NTG in pulmoner vasküler yapılar üzerinde direkt etki yaptığı gösterilmiştir (44). Hayvan deneylerinde NTG'in pulmoner kan akımını artırıp lobar pulmoner direnci azalttığı saptanmıştır (44). Başka bir çalışmada ise ventrikül doluş basıncı normal olan olgularda pulmoner damar direncini önemli derecede azaltan NTG dozlarında kalp debisi ve sistemik vasküler direncin önemli bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir (42,46). Bu verilere göre NTG sistemik dolaşım üzerinde minimal etkinlik gösterdiği dozlarda aktif pulmoner vazodilatasyona yol açabilmektedir. NTG küçük pulmoner arter ve venleri de dilate etmektedir. NTG bu etkilerini hücre içinde siklik guanozin monofosfat düzeylerini artırıp kalsiyumun hücre içine girişini engelleyerek yapmaktadır.

### NİTRAT TOLERANSI

Nitrat toleransı denilince yeterli antianginal ve hemodinamik etkiyi sağlayabilmek için giderek

artan miktarlarda nitrat gereksiniminin oluşması akla gelmektedir. Tolerans gelişimi farmakokinetik değişimlerin yanısıra hedef doku özellikle değişimlerine bağlı olabilir. Organik nitratlara tolerans gelişebildiği saptanmıştır (47,48). Örnek olarak verilecek olursa nitrat tedavisi alan olguların yanısıra harp sanayii işyerlerinde çalışan işçilerde nitratlara karşı tolerans geliştiği tespit edilmiştir. Hatta dinamit fabrikalarında çalışan işçilerde nitrat bağımlılığı olduğu hafta sonu tatillerinde cilt ve solunum yolu ile organik nitrat alamayan bu kişilerde "monday sendromu'diye adlandırılan göğüs ağrısı ve ani ölümün oluşabildiği yokluk sendromu kliniğinin gözlenebildiği öne sürülmüştür (49). Yapılan deneylerde nitratların kan basıncını düşürme yeteneğinin uzun dönemde azaldığı tespit edilmiştir (48). Ancak antianginal etkilerine tolerans gelişimi tartışma konusudur (50). Yapılan bir çalışmada, oral alınan ISDN'in etkinliğinin akut kullanımda 6 saat, uzun dönem tedavide ise 1-2 saat sürdüğü tespit edilmiştir (47). Transdermal nitratların uzun dönem etkinlikleri konusunda çelişkili yayınlar mevcut ise de bu konuda genel kanı tolerans geliştiği yönündedir (50,51,52). Yapılan çalışmalarda antianginal etkinliğe karşı toleransın 7-10 içinde geliştiği gözlenmiştir. Ancak tolerans gelişiminden sonra 24 saat süreyle nitrat alınmaz ise etkinliğin yeniden oluştuğu tespit edilmiştir (49). Oral nitratların aralıklarla verilmesinin tolerans gelişimini önleyeceği düşünülmektedir. Bu nedenle oral nitratların günde iki veya en fazla üç dozda verilmesinin, transdermal preparatların ise 12-16 saat ilaçsız intervallerle uygulanmasının en uygun seçenek olduğu kabul edilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Parker J.O: Nitrate therapy in stable angina pectoris. N.Engl. J. Med. 316: 1635-1641, 1987.
2. Rutherford J D, Braunwald E, Cohn P F.: Chronic ischemic heart disease: Nitrates. In: Braunwald, E., ed. Heart Disease. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1327-1330, 1988.
3. Abrains J: Pharmacology of nitroglycerin and long-acting nitrates. Am. J. Cardiol 56: 12A-17A, 1985.
4. Frishman W H: Pharmacology of the nitrates in angina pectoris. Am. J. Cardiol 56: 81-131, 1985.
5. Horowitz J D, Antman, EM, Lorecil BH, Smith WH: Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcystein. Circulation. 68: 1247-1253, 1983.
6. Fung HL: Pharmacokinetic determinants of nitrate action. Am. J. Med. 76: Suppl 6A: 22-26, 1984.
7. Wellis J., Moses JW., Borer, JS., Goldberg, HL., Fisher, J.: Nitroglycerin increases coronary blood prostacyclin levels in coronary artery disease. Circulation. 66: Suppl 11:11-26, 1982.
8. Schafer AI, Alexander RW, Handlin RI: Inhibition of platelet function by organic nitrate vasodilators. Blood. 55: 649-654, 1980.
9. Morcillio E, Reid PR, Dubin N., Ghodgaonkar, R. Pitt, B: Myocardial prostaglandin E release by nitroglycerin and modification by indomethacin. Am. J. Cardiol. 67:762-769, 1980.

10. Feldman RL., Conti CR; Relief of myocardial ischemia with nitroglycerin. What is the mechanism. *Circulation*. 64: 1098-1100, 1981.
11. Pazenbeck MI, Baez A Kaley G: Nitroglycerin and nitroprusside increase coronary blood flow in dogs by a mechanism independent of prostaglandin release. *Am. J. Cardiol*. 53: 936-940, 1984.
12. Armstrong PF, Moffitt JA, Marks GS : Arterial-venous nitroglycerin during intravenous infusion in men. *Circulation*. 66: 1273-1276, 1982.
13. Fung, ILL.: Pharmacokinetics of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am. J. Med*. 72:Suppl: 13-19, 1983.
14. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO: Oral ISDN in angina pectoris. *Am. J. Cardiol*. 49: 411-417, 1982.
15. Khan Ali. Carleton RA: Nitroglycerin induced hypotension and bradycardia. *Arch, intern. Med*. 141: 984-989, 1981.
18. Conti CR; Feldman RL, Pepine CJ., Hill JA, Conti JB: Effect of glyceryl trinitrate on coronary and systemic hemodynamics in men. *Am. J. Med*. 74: Suppl: 28-32, 1984.
19. Farn WM. McGregor M: Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res*. 15: 355-365, 1964.
20. Moir PW: Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effects of antianginal drugs. *Circ. Res*. 30: 621-627, 1964.
21. Hill JA. Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR: Randomized double blind comparison of nifedipine and ISDN therapy in patients with coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol* 49: 431-438, 1982.
22. Flaherty JT: Unstable angina pectoris; Rational approach to management. *Am. J. Med*. 76(6A): 52-58, 1984.
23. Kaplan K. Davison R, Parker M: Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am. J. Cardiol* 51: 694-698, 1983.
24. Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE.: Acute myocardial infarction: Control of cardiac pain. In: Braunwald, E., ed. *Heart Disease*. Philadelphia. W.B. Saunders co. 1247-1248, 1988.
25. Bussman W D Passek, D., Seidel W.: Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation*. 63: 615-622, 1981.
26. Borer JS, Redwood DR, Levitt B., Cagin N.: Reduction in myocardial ischemia with nitroglycerin or nitroglycerin plus phenylephrine administered during acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 13: 1008-1012, 1975.
27. Flaherty JT, Come PC, Baird M G, Rouleau, J.: Effects of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and ST segment changes in acute myocardial infarction. *Br. Heart. J*. 38:612-621, 1976.
28. Come PC, Flaherty JT, Baird MG, Rouleau JR, Weisfeld ML, Green L: Reversal by phenylephrine of the beneficial effects of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *N.Engl. J. Med*. 293: 1003-7, 1975.
29. Cohn JN, Franciosa JA.: Vasodilator therapy in cardiac failure. *N.Engt. J. Med*. 297: 27-31, 1977.
30. Packer M: New perspectives on therapeutic application of nitrates as vasodilator agents for severe chronic heart failure. *Am. J. Med*. 74: suppl: 61-68, 1983.
31. Franciosa JA, Cohn JN: Sustained hemodynamic effects without tolerance during longterm ISDN treatment in chronic left ventricular failure. *Am. J. Cardiol*. 45: 648-654, 1980.
32. Franciosa JA, Nordstrom LA, Cohn JN: Nitrate therapy for congestive heart failure. *JAMA* 240: 443-446, 1978.
33. Franciosa JA, Cohn JN: Effect of isosorbide dinitrate on response to submaximal and maximal exercise in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 43: 1009-1014, 1979.
34. Franciosa JA, Goldsmith SR, Cohn, JN : Contrasting immediate and longterm effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in congestive heart failure. *Am. J. Med*. 69: 559-566, 1980.
35. Cohn JN.: Nitrates for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 56: 19A-23A, 1985.
36. Cohn JN.: Vasodilator therapy for heart failure: The influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation* 48: 5-8, 1973.
37. Rao BNS, Mollber JH, Edwards, JE: Primary pulmonary hypertension in a child: Response to pharmacologic agents. *Circulation*. 40: 583-587, 1960.
38. Daoud FS., Reeves JT., Kelly DB.: Isoproterenol as a potential vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol*. 42: 817-822, 1978.
39. Buch J, Wennevold A.: Hazards of diazoxide in pulmonary hypertension. *Br. Heart. J*. 46: 401-403, 1981.
40. Packer M, Greenberg, B., Massie, B., Dash H.: Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N.Engl. J. Med*. 306: 1326-31, 1982.
41. Kronozon I, Cohen M.: Adverse effect of hydralazine in patients with primary pulmonary hypertension. *JAMA* 247: 3112-14, 1982.
42. Mooharjee, S., Fuleihan, D., Warner, RA.: Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamics in man. *Circulation* 57: 106-110, 1978.
43. Johnson JB, Groess JF, Hale E.: Effects of sublingual administration of nitroglycerin on pulmonary artery pressure in patients with failure of the left ventricle. *N.Engl. J. Med*. 257: 1114-17, 1967.
44. Packer M, Halperin JL., Brooks, KM., Rothlauf, EB.: Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. *Am. J. Med*. 76 (6A): 67-71, 1984.
45. Maseri A, Caldini P, Joshi RC: Determinants of pulmonary vascular volume-recruitment versus distensibility. *Circ. Res*. 31: 218-228, 1972.

46. Franciosa JA, Blank RC, Conn JN.: Nitrate effects on cardiac output and left ventricular outflow resistance in chronic heart failure. *Am J. Med.* 64: 207-213, 1978.
47. Dalai J J, Yao L, Parker JO.: Nitrate tolerance: Influence of isosorbide dinitrate on the hemodynamic and antianginal effects of nitroglycerin. *JACC.* 2: 115-120, 1983.
43. Leier CV, Huss P, Magorlin RD, Unverferth.: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic ISDN therapy for congestive heart failure. *Circulation* 67: 817-822, 1983.
49. Parker, JO.: Nitrate tolerance *Am. J. Cardiol.* 56: 281-311, 1985.
50. Dahany DT; Burwel DT; Aronow, WS.: Sustained hemodynamic and antianginal effects of high oral dose of isosorbide dinitrate. *Circulation* 55: 381-387, 1977.
51. Reichek N, Goldstein RE, Redwood DR, Epstein SR: Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris *circulation* 50: 348-352, 1974.
52. Parker JO, Fung HL: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 54: 471-476, 1984.