

## Organik Nitratların Tedavide Kullanımı

Ali Aydınlar\*, Nedim Çobanoğlu\*\*

**ÖZET.** Nitratlar, periferik damar aktivitesi üzerine eşsiz etkileri sebebiyle, angina pectoris ve kalp yetersizliği tedavisinde önemli yerlerini muhafaza etmektedirler.

Organik nitratlar, etkilerini damar düz kaslarına; başlıca venöz yatak üzerine, pulmoner arteriyel ve daha az olarak sistemik arteriyel yatağa, gösteren vazodilatörlerdir. Pekçok yoldan verilebilirler. Kan basıncını akut olarak düşürmesi sebebiyle, intravenöz nitrogliserin, hipertansiyon krizinde tedavi edici role sahiptir.

**Anahtar Kelimeler .Organik Nitratlar.**

### Organic Nitrate Therapy

**SUMMARY.** Nitrates, owing to their unique peripheral vascular activity, continue to hold a major place in the treatment of angina pectoris and heart failure.

Organic nitrates are vasodilators that act on vascular smooth muscle, principally on the venous bed, the pulmonary arterial bed, and to a lesser extent on the systemic arteriolar bed. They can be administered by various routes. Owing to the acute lowering of the blood pressure, intravenous nitroglycerin has therapeutic role in hypertensive crisis.

**Key Words .Organic nitrates.**

Nitratlar 100 yıldan fazla bir zamandan beri tıp alanında kullanılmaktadır. Nitratların, angina pectoris yanısıra kalp yetersizliği tedavisinde de önemli yerleri vardır<sup>1-6</sup>. Organik nitratların endikasyon yerleri Tablo: I'de sunulmuştur. Organik nitratlar, kimyasal yapı bakımından gliserol ve benzeri polialkollerin nitrat esterleridir.

**Tablo: I- Organik nitratların endikasyonları**

A- KORONER KALP HASTALIĞI
1- Stabil angina pectoris
2- Stabil olmayan angina pectoris
3- Sessiz iskemi
4- Akut myokard infarktüsü
5- Variant angina
B- KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ
C- ARTERİYEL KAN BASINCININ KONTROLÜ
D- DİĞER DURUMLAR

### Organik Nitratların Etki Mekanizması

Organik nitratlar, düz kas hücreleri üzerine etki yaparak, büyük arter ve ven dallarının, arteriyollerinin, özellikle venüllerin genişlemelerine yol açarlar. Venöz tonustaki önemli volüm yükünün (preload) ve ventrikül boyutlarının düşmesini sağlar. Bu etki sonucu myokard duvar gerilimi, ventrikül diyastolik basıncı ve subendokardiyal kompresyon azalır<sup>7,8</sup>.

Pekçok araştırmacı koroner akımının değişmediğini yada azaldığını rapor etmişlerdir<sup>9-12</sup>. Oksijen ihtiyacı yine nitritlerin etkisi ile azaldığından, myokard oksijen dengesi sonuçta olumlu yönde etkilenir<sup>13,14</sup>. Nitratların volüm yükü (preload) ve basınç yükü (afterload) üzerine azaltıcı etkileri, kalp yetersizliği tedavisinde de kullanılmalarına yol açmıştır.

Düz kas hücrelerinde sülfidril grupları ihtiva eden nitrat reseptörleri bulunmaktadır. Organik nitratlar düz kas hücreleri içine girdikten sonra nitrat okside (NO) dönüşerek vasküler relaksasyonu başlatmak-

\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD

\*\* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD Bşk.

Geliş Tarihi: 13.7.1993

Kabul Tarihi: 15.6.1995

tadır. Sözkonusu dönüşüm organik nitratin hücre içindeki indirgenmiş sülfidril (-SH) grubu içeren organik maddelerle (sistein, asetil sistein gibi) reaksiyona girmesi ile olur.<sup>15,16</sup> Nitratlar muhtemelen prostoglandin sistemi üzerinden de etki göstermektedir. İn vitro ve in vivo yapılan deneysel çalışmalar nitrogliserinin prostasiklin sentezine yol açtığını ortaya koymuştur.<sup>17-19</sup> Prostrasiklin güçlü vazodilatör etkisi ve trombosit agregasyonunu inhibe etmesi ile tanınmaktadır.<sup>20</sup>

Son zamanlarda endotel kaynaklı gevşetici bir faktörün (EDRF) varlığından bahsedilmektedir. Bu maddenin damar düz kasını gevşetmesinin, bu hücrelerde siklik guanin monofosfat artmasına bağlı olabileceği saptanmıştır. Endotel kaynaklı gevşetici faktörün endojen oluşan nitrik oksid (NO) dan ibaret olduğu öne sürülmekte ise de bu nokta araştırılmaktadır.

Organik nitratlar liposolübl maddelerdir. Oral verilen nitratların miktarı, sublingual dozlarına göre yüksek tutularak biyoyararlanım düşüklüğünün olumsuz etkisi telafi edilir. Nitrogliserin vücutta iki inaktif metabolite çevrilir. Her ikisine de idrarda rastlanır. Karaciğer çok miktarda glutation redüktaz enzimine sahiptir. Diğer kan damarlarının nitratları direkt olarak metabolize ettiğine dair veriler mevcuttur.<sup>21-23</sup>

### Sınıflandırma

Nitratlar kısa etkili ve uzun etkili olmak üzere ikiye ayrılırlar. Sublingual uygulandıklarında kısa etkili olan nitrogliserin ve günümüzde kullanılmayan inhalasyon yolu ile verilen amilnitrit kısa etkili grubu teşkil eder. Nitrogliserinin flaster (TTS) şeklinde imal edilmesi, intravenöz infüzyon şeklinin kullanılması onun uzun etkili nitratlar gibi kullanılmasına imkan sağlamıştır. Uzun etkili nitratlar içinde isosorbiddinitrat, isosorbid mononitrat pentaeritritol tetranitrat sayılabilir. Isosorbid dinitrat akut profilaksi amacıyla da kullanılabilir.

### Nitrogliserin

Gliserolün 3 molekül nitrik asitle yaptığı esterdir. Stabilizatör madde kullanılarak sublingual tablet haline getirilir. Dilaltı uygulandığında ağız mukozasından süratle absorbe olur. Antianginal etkisi 2-2.5 dakikada başlar. Plazmadaki yarı ömrü 7 dakikadır. Etkisi 10-30 dakika devam eder. Sublingual 0.3-0.6 mg kullanılabilir.<sup>2</sup> Nitrogliserinin sublingual kullanılan sprey şeklide üretilmiştir. Spreyin valfine bir kez basıldığında 0.4 mg nitrogliserin ağız içine püskürür. Merhem şeklinde üretilen nitrogliserin geniş bir kullanım alanı bulmamıştır. Bunun yerine transdermal tedavi sistemi (TTS) çok yaygın kullanılmaktadır. Flasterin üzerine yerleştirilen 5-20 mg arasında değişen

nitrogliserin flasterin cilde yapıştırılması ile 24 saat kana salınmaktadır. Flaster uygulandıktan 3-4 saat sonra etkisi belirginleşir. Flaster kaldırıldığında ise etkisi süratle kaybolur. Transdermal nitrogliserin uygulandığında kısa sürede tolerans gelişmektedir. Tolerans gelişmesini önlemek için intermittan uygulanabilir. Nitrogliserinin intravenöz formu da vardır. Serum içerisinde karıştırılarak perfüzyon şeklinde kullanılır. Intravenöz nitrogliserin infüzyonunun kalp yetersizliğinde ve akut myokard infarktüsünün tedavisinde kullanıldığında yararları olduğu, mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.<sup>24-26</sup> Akut hipertansiyon tedavisinde nitrogliserin perfüzyonunun, sodyum nitroprussid perfüzyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Intravenöz nitrogliserin 10-200 µg/dakika dozda kullanılır.

### İsosorbid Dinitrat

Farmakolojik yapısı nitrogliserine benzer. Vücutta hidroliz yapan enzimlere nitrogliserinden daha dayanıklıdır. Eliminasyonu, yarılanma ömrü nitrogliserinden çok daha uzundur. Yarılanma ömrü dilaltı verildiğinde 60 dakika, oral verildiğinde 4 saattir. Dilaltı 5-15 mg verilebilir. Etkisi 3 dakikada başlar, bir saat kadar sürer.<sup>28</sup> Ağızdan günde 3 kez 20-40 mg kullanılabilir. Ağızdan alındığında etkisi 15-30 dakikada başlar, 45-120 dakikada maksimuma ulaşır. Ağızdan verildiğinde, kronik kullanımında kolaylıkla tolerans gelişir. İlacın kesilmesi ile de kısa sürede tolerans kaybolur.<sup>29,30</sup>

### İsosorbid Mononitrat

İsosorbid dinitrattan iki kez daha güçlüdür. Oral alındığında biyoyararlılığı tama yakındır. Günde 2-3 kez 20-40 mg verilir. İsosorbid dinitrat kullanıldığında vücutta onun metaboliti olarak meydana gelir. Nitratların angina pectoris tedavisindeki kullanım yolları, dozları ve etki süreleri Tablo II'de belirtilmiştir.

Tablo II- Angina pectoris tedavisinde kullanılan nitratlar ve özellikleri

İlaç	Doz ve Uygulama Yolu	Etki Başlangıcı	Süresi
Nitrogliserin	0.3-0.6 mg sl	2-5 dk	10-30 dk
	5-20 mg TTS	30-60 dk	24 sa.
	10-200 µg/dk iv	hemen	-
İsosorbid Dinitrat	2.5-10 mg sl	3-15 dk	1-2 sa.
	20-40 mg po.	15-30 dk	3-6 sa.
İsosorbid Mononitrat	10-40 mg po.	30 dk	8-21 sa.

Frishman W.H.: Pharmacology of the nitrates in angina pectoris, Am J Cardiol. 56:81, 1985 (Değiştirilerek alınmıştır).

## Nitratların Yan Etkileri

Nitratlar kan basıncında düşme, senkop, refleks taşikardi yapabilirler. Menej damarlarını ve koroid pleksusları genişleterek omurilik sıvısı (BOS) salgılanmasını artırıp, kafa içi basıncını yükseltirler. Bu şekilde zonklayıcı vasıfta baş ağrısı ortaya çıkar. Hümör aköz salgısını artırarak göz içi basıncını yükseltirler. Bunun sonucu glokom krizi ortaya çıkabilir. Nitrit iyonu hemoglobini methemoglobine oksitleyerek methemoglobinemiye yol açar. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatiye kalbe venöz dönüşü azaltarak kanın aortaya çıkışındaki tıkanıklığı artırabilirler (Tablo: III).

Tablo: III- Nitratların yan etkileri

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Kan basıncında düşme, senkop, taşikardi</li> <li>2- Beyin omurilik sıvı basıncının artması, baş ağrısı</li> <li>3- Göz içi basıncı yükselmesi, glokom krizi</li> <li>4- Methemoglobinemi</li> <li>5- Subaortik stenozda (IHSS) tablonun ağırlaşması</li> </ol> |
|--|

## Nitrat Kullanımında Tolerans Gelişmesi

Nitratların devamlı kullanılması, damar düz kaslarının nitratlara kesintisiz bir şekilde maruz kalması 24 saat gibi kısa bir zaman içinde bile tolerans geliştirebilir. Tolerans karşımıza vazodilatör ve antianginal etkinin azalması şeklinde çıkar. Tolerans gelişimini azaltmak için nitratlar etkili olan en düşük dozda verilmeli, günlük veriliş sıklığı mümkün olduğu kadar az olmalı, uygulanan dozlar arasında nitratsız intervaller bırakılmalıdır. Nitrat tedavisine zaman zaman ara verilmesi tolerans gelişimini ortadan kaldırabilir<sup>31-34</sup>.

Yrd. Doç. Dr. Ali AYDINLAR  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD  
Tel: 4428400  
16059 Görükle / BURSA

## Kaynaklar

1. Arondw WS: Treatment of angina pectoris pharmacologic approaches. *Postgrad Med.*, 60:100-106, 1976.
2. Braunwald DE: Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders., 1992, p. 1304-1307.
3. Goodman Gilman A: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York; Maxwel Macmillan International Editions, 1991, p. 764-773.
4. Franciose JA, Mikulic E: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 50:1020-1024, 1974.
5. Gold HK, Leinbach RC: Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. *Circulation*, 46:839-845, 1972.
6. Gorlin R, Brachfield N: Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. *Circulation*, 19:705-718, 1959.
7. Frishman WH: Pharmacology of the nitrates in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 56:81, 1985.
8. Williams JF, Glick G: Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man V. Effect of nitroglycerin. *Circulation*. 32:76, 1965.
9. Cowan C, Duran PVM: The effects of nitroglycerin on myocardial blood flow in man. Measured by coincidence counting and bolus injections of 84-rubidium. *Am J Cardiol*, 24:154, 1969.
10. Parker JO, West RO: The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 27:59, 1971.
11. Ganz W, Marcus HS: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation*, 46:880, 1972.
12. Bernstein L, Friesinger G: The effect of nitroglycerin on the systemic circulation in man and dog. *Circulation*, 33:107, 1966.
13. Goldstein RE, Stinson EB: Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive diseases. Nitroglycerin responsiveness and angiographic correlations. *Circulation*, 49:298, 1974.
14. Lee SJK, Sung YK: Effects of nitroglycerin on left ventricular volumes and wall tension in patients with ischemic heart disease. *Br Heart J*, 32:790, 1970.
15. Horowitz JD, Antman EM: Potentiation of the cardiovascular effect of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation*, 68:1247, 1983.
16. Ignarro LJ, Lippton H: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther*, 218:739, 1981.
17. Levin RI, Jaffe EA: Nitroglycerin stimulates synthesis of prostacyclin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*, 67:762, 1981.
18. Metha J, Metha P: Effects of nitroglycerin on human vascular prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> generation. *J Lab Clin Med*, 102:116, 1983.
19. Abrams J: Pharmacology of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am J Cardiol*, 56:12A, 1985.
20. Kayaalp SO: Tibbi Farmakoloji. Ankara, Feryal Matbaacılık, 1991, s. 1169-1180.
21. Happel LA, Hilmoe RJ: Metabolism of inorganic nitrate and nitrate esters. II. The enzymatic reduction of nitroglycerin and erythritol tetranitrate by glutathione. *J Biol Chem* 183:129-138, 1950.
22. Johnson EM, Harkey AB: Clearance and metabolism of organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther*, 182:56-62, 1972.
23. Needleman NP, Hunter FE: The transformation of glyceryl trinitrate and other nitrates by glutathione organic nitrate reductase. *Mol Pharmacol*, 1:77-86, 1965.
24. Flaherty JT, Reid PR: Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 51:132-139, 1975.
25. Roberts R: Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Am J Med*, 74:Suppl. 45-52, 1983.
26. Strauer BE, Scherpe A: Ventricular function and coronary hemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease. *Am Heart J*, 95:210-219, 1978.
27. Flaherty JT: Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 65:1072-1077, 1982.
28. Klaus AP, Zaret BL: Comparative evaluation of sublingual long acting nitrates. *Circulation*, 48:519-525, 1973.
29. Danahy DT, Aronow WS: Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation*, 56:205-212, 1977.

30. Danahy DT, Burwell DT: Sustained hemodynamic and antianginal effect of high dose oral isosorbide dinitrate. *Circulation*, 55:382-387, 1977.
31. Needleman P, Johnson EM: Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther*, 184:709-715, 1973.
32. Abrams J: Nitrate tolerance and dependence. *Am Heart J*, 99:113-123, 1980.
33. Parker JO, Vankoughnett KA: Comparison of buccal nitroglycerin and oral isosorbide dinitrate for nitrate tolerance in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 56:724, 1985.
34. Thadani U, Fung HL: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: Comparison of duration of action and dose response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol*, 49:411, 1982.