

Dr. Zámolyi Károly

A korszerű nitrátkezelés

Bevezető

Az organikus nitrátok a coronária betegségben széles körben használt gyógyszerek. Nemcsak stabil angina pectorisban, hanem instabil anginában, myocardialis infarctusban és szívelégtelenségben is használatosak. Régóta tudott, hogy ezen betegségek kezelésében effektívek, azonban a terápiás értéküket a tartós kezelés során kialakuló tolerancia negatív értelemben befolyásolja.

1879-ben Murrell közölte először, hogy a nitroglycerin 1%-os oldata orálisan megszünteti az anginát és megelőzi a következő attackokat.¹ Hamarosan felismerték azonban, hogy a folyamatos kezelés tolerancia kialakulásához vezet.² Állatkísérletekben igazolták az organikus nitrátok akut haemodinamikai hatását, ami gyorsan csökken a tartós adás során.³

Organikus nitrátok farmakológiája

A leggyakrabban használt organikus nitrát a nitroglycerin (glyceryl trinitrate), isosorbid dinitrate és az isosorbid mononitrate. Ezen kívül az erythrityl tetranitrate és a pentaerythritol tetranitrate is széles körben használatosak. Ezek a szerek változatos formulációban vannak forgalomban, és a bevitel módja is különböző.⁴

A nitrátok gyorsan felszívódnak a gastrointestinalis traktusból, a bőrrel és a nyálkahártyákról. Az orálisan adott isosorbide dinitrate és a nitroglycerin kifejezett first-pass hepaticus metabolismuson megy át.⁵ A nitroglycerin plazma felezési ideje körülbelül 1-4 perc. A hepaticus és intravasculáris metabolismus során biológiailag aktív dinitrate metabolitok kelet-

keznek, amelyek felezési ideje körülbelül 40 perc.

Állatkísérletek igazolták, hogy a véna portae-n keresztül adott isosorbid nem mutat haemodinamikai hatást. Ezek az eredmények felvetik azt a kérdést, hogy az orálisan adott isosorbid egyáltalán mutat-e terápiás hatást, mivel a first-pass metabolizmus során teljesen lebomlik a májban. Ezeket a megfigyeléseket coronaria betegségben szenvedő betegeknek adott orális isosorbid dinitráttal megcáfolták, mert tisztán kimutatható volt a szer haemodinamikai és antianginás hatása. Az isosorbid dinitrate a kimutatható hatás ellenére gyorsan metabolizálódik, a plazma felezési ideje körülbelül 40 perc. Két fő metabolitja van, az isosorbid - 2 - mononitrate és az isosorbid - 5 - mononitrate. Mindkettő biológiailag aktív, megközelítően 2-4 órás felezési idővel. Az isosorbid - 5 - mononitrate nem megy át a hepaticus first-pass metabolizmuson és a biológiai hasznosulása teljes.

Nitrátok hatásmechanizmusa

Az organikus nitrátok prodrug -k és biodegradáció révén válnak hatásos szerekké. A biotransformáció lényege a nitrát denitrációja, amelynek során NO szabadul fel. A NO stimulálja a guanylyl cyclaset, amely a guanosine triphosphatot (GTP) guanosine monophosphattá (GMP) konvertálja, amely a vasodilatációt okozza.⁶ A denitráció pontos mechanizmusa vitatott.^{7,8} Az eredeti koncepció szerint a redukált sulfhydryl csoportok lennének a bioconversio substrátumai, mások szerint viszont csak cofaktorként szerepelnek.⁷

A NO az endothel által derivált relaxáló faktorról (EDRF) azonos.⁹ A nitric oxide a vasodilatáló hatás mellett csökkenti a trombocyták adhesióját és aggregációját. A nitrátoknak hasonló hatásuk igazolódott. A NO szerepet játszik az endothel funkció, a vasculáris nö-

vekedés és a myocardialis contractilitás szabályozásában.¹⁰ Mivel a NO kedvező hatása a különböző állapotokban észlelt endothel dysfunctioban csökken, lehetséges, hogy az organikus nitrátok, mint a NO exogén donorai fejtenek ki kedvező hatást ezekben az állapotokban. Ezt a hipotézist emberen még nem tesztelték.

Az organikus nitrátok haemodinamikai és antianginás hatása a vénák és artériák vasodilatációján keresztül érvényesül. A vénák dilatációja csökkenti a kamrák előterhelését és volumenét, így csökkenti a myocardialis oxigén szükséglet és javul a subendocardialis véráramlás. Az artériák dilatációja a kamrák utóterhelését csökkenti, ami a másik meghatározója a szív oxigén igényének. A nitrátok dilatálják az epicardialis coronaria artériákat, beleértve a stenotikus szegmentumot is. Emellett dilatálják a kollaterális ereket is, ezáltal megnövekedik az áramlás az ischemiás szívizom terület felé. A szokásos dózisban a nitrátok az arteriolákra nem hatnak, ezért a coronaria steal okozta myocardialis ischemia rizikóját csökkentik, szemben a dipyridamol és a rövidhatású dihydropyridinek arteriola dilatációt és steal-t okozó hatásával. A nitrátoknak tehát a vasculáris hatása kedvező kombinációt mutat, mivel a myocardialis oxigén igényt és ellátást egyaránt kedvezően befolyásolják.

Organikus nitrátok az angina kezelésében

Angina epizód kezelése

Nitroglycerin használható erre a célra elsősorban. Sublingualis tabletta vagy spray formájában használjuk. A spray-t kell előnybe részesíteni, mert a tabletta levegőn nedvességet kap és minden három hónapban cserélni kell, míg a spray stabil marad legalább három évig. Isosorbid dinitrate szintén használható sublingualis tabletta formájában, de a hatáskezdet lassúbb, mint a nitroglycerin készítmények esetében.

Dr. Zámolyi Károly
Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
Kardiológiai Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

Angina prevenciója nitroglycerinnel**Sublingualis nitroglycerin**

Gyakran megfelelnek arról, hogy a sublingualis nitroglycerin az angina pectoris megelőzésére jól használható. A betegek többsége kitapasztalja, hogy milyen tevékenység okoz anginát, amit az aktivitás előtt 2-5 perccel adott sublingualis nitroglycerinnel meg lehet előzni. Természetesen legtöbbször más antianginás kezelésre is szükség van.

Oralis nitroglycerin

A nitroglycerin orális tabletta formájában is adható minden 8-12 órában. A reggeli dózis bevétele után négy óráig a terhelési tolerancia nő, de nincs olyan vizsgálat, amely jól demonstrálta volna az egész dózis intervallum alatt a szer hatását. Mivel a tartós kezelés során mutatott aktivitásról kevés adat áll rendelkezésre, az orális nitroglycerin adás megkérdőjelezhető.

Nitroglycerin kenőcs

Az egyszeri nitroglycerin kenőcsnek klinikailag fontos antianginás hatása van, de csak egy study dokumentálta a tartós kezelés hatékonyságát. Intermittáló kezelés formájában 12 órás szünettel alkalmazható.

Nitroglycerin transdermalis tapaszok

A nitroglycerin tapaszokat a 80-as évek elején vezették be az Egyesült Államokban arra alapozva, hogy alkalmazásukkal az egyenletes plasma nitroglycerin koncentráció 24 óráig fenntartható.

A transdermalis gyógyszerforma kiküszöböli a szájon át történő gyógyszerbevitel esetén felmerülő felszívódási problémákat, megkeveri a máj first pass metabolizmusát.

A transdermalis hatóanyag bevitel alkalmazásánál elengedhetetlen a bőrhez való tökéletes tapadás az alkalmazás teljes időtartama alatt.

A folyamatos és stabil plasma koncentráció és ebből fakadóan az antianginás védelem egyedül így biztosítható. Az adhéziós kíváncságnak a legjobban az adhézív matrix rendszer felel meg, ahol a

ható és a ragasztóanyag egyenletes mikrovékony polimer matrix szerkezetben oszlik meg a tapasz teljes felületén.

A nitráttolerancia kialakulása 12 órás intermittáló alkalmazással elérhető.

Az angina megelőzése isosorbid dinitráttal**Sublingualis isosorbid dinitrate**

A sublingualis isosorbid dinitrate szintén hasznos az angina megelőzésében. A hosszabb felezési idő miatt az effektív angina profilaxis egy óráig is eltarthat.

Isosorbid dinitrate standard formulációja

Széles dózis határok mellett a standard formulációjú isosorbid dinitrate klinikailag jelentős antianginás aktivitást mutat, ha a kezelést rövid ideig folytatjuk. Gyorsan felszívódik, ezért minden 4-6 órában kell adni ahhoz, hogy a terápiás plasma koncentráció fennmaradjon. Tartós kezelés során az isosorbid dinitrátot négyszer kell adni naponta, az utolsó adagot lefekvéskor kell bevenni. Részleges haemodinamikai és antianginás tolerancia fejlődik ki. A szer és aktív metabolitjainak magas plasma koncentrációja ellenére tolerancia alakul ki tartós szedéskor. Study során igazolták, hogy a naponta háromszor adott isosorbid dinitráttal – 14 órás tabletta mentes periódussal – tolerancia nem alakul ki.¹³ Ebben a vizsgálatban terhelést csak a reggeli dózis bevétele után végeztek, a második és harmadik dózis bevétele után nem. Egy másik vizsgálatban hasonló dózis mellett az antianginás hatás progresszíven csökkent a második és harmadik napi dózis bevétele után. Továbbra is tisztázatlan, hogy isosorbid dinitrate kezelés során az antianginás hatás fennmarad-e az egész nap folyamán.

Sustained – release isosorbid dinitrate

A sustained – release isosorbid dinitrate lassabban szívódik fel és emiatt a terápiás plasma koncentráció 12 órán keresztül fennmarad. Minden 12 órában adott 80 mg

isosorbid dinitrate tolerancia kialakulását eredményezi. Ha egyszer adják naponta vagy kétszer, de a két bevétel között kevesebb, mint 12 óra telik el (eccentricus adás), akkor az antiischemiás hatás megmarad. 20 – 80 mg közötti napi dózisban eccentricus elosztásban érdemes ezt a formulát adni, de nincs kontrollált klinikai vizsgálat az aktivitás dokumentálására.

Angina megelőzése isosorbid mononitráttal**Standard – formulációjú isosorbid mononitrate**

Klinikai vizsgálatban igazolták, hogy angina pectoris miatt egy héttig minden 12 órában adott 20-40 mg standard formulációjú isosorbid mononitrate toleranciát indukál.¹⁴ Ezzel ellentétben, eccentricus formában adva – naponta kétszer 7 órás dózis intervallummal – az antianginás hatás 12 óráig fenntartható.¹⁵

Sustained – release isosorbid mononitrate

A sustained – release formulációjú isosorbid mononitrate esetén a gyógyszer plasma koncentrációja 12 óráig fennmarad és alacsonyabb koncentráció észlelhető a nap többi részében. Újabb multicentrikus vizsgálatban igazolták, hogy nagy dózissal (120-240 mg) tartós kezeléssel az aktivitás minden nap 12 óráig fenntartható.

A nitrátok effektívek a stabil angina betegek kezelésében. Biztonságosan adhatók, kevés mellékhatással – fejfájás, posturalis hypotensio, syncope, hányinger, bőr erythema – bírnak, ezért monoterápiában adhatók. Különböző angina küszöbrel rendelkező betegeken használhatók, mert megelőzik az intermittáló coronaria constrictiot. A nitrátok jól alkalmazhatók bal kamra dysfunkció vagy mitralis insufficiencia esetén is, mert csökkentik a töltőnyomást és a mitralis regurgitációt. Ezzel szemben, ha a betegnek hypertóniája is van, vagy átesett myocardialis infarctuson, akkor nitrát adása első szerként nem ajánlott, mert a hypertonia kezelésében és a myocardialis infarctus utáni szekunder prevencióban nem hatáso-

sak. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a nitrátok jobbák a béta blokkolóknál vagy calcium – antagonistáknál, de többen úgy gondolják, hogy az angina kezelésében első szerként indokolt a nitrátok adása.

Fontos tudni, hogy a rendelkezésre álló nitrátkészítményekkel minden nap 12 órás antianginás hatást lehet elérni. Nincs arra vonatkozó adat, hogy valamelyik nitrát készítmény felülmúlná a másikat. A mellékhatás profiljuk hasonló, ezért lehetőleg a napi egyszer adható készítményt érdemes adni.

A nitrátokat legtöbbször más antianginás szerekekkel kombináltan alkalmazzuk, ha a beteg anginái nem jól befolyásolhatók, illetve a nitrátmentes intervallum miatt. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a kombinált kezelésnek nagyobb haszna lenne, mint a monoterápiának. Kis study-k eredményei, amelyek a kombinált nitrát és béta blokkoló kezelés hatékonyságát határozták meg, ellentmondásosak. Több új nagy klinikai trial-ban az orális és transdermalis nitrátokat béta-blokkolókkal kombinálták – a betegek 50% – a kombinált kezelést kapott – és a hosszú hatású nitrátok egyértelműen kedvező hatásának bizonyultak. Mivel a kísérő béta-blokkoló kezelés optimalizálása ezekben a vizsgálatokban nem történt meg, az változatlanul tisztázatlan, hogy a kombinált terápia sokkal effektívebb-e, mint az optimális nitrát vagy béta-blokkoló kezelés egyedül. Még kevesebb adat áll rendelkezésre a nitrát és calcium-csatorna antagonisták kombinációjára vonatkozóan.

Csak kevésszámú vizsgálat áll rendelkezésre a hármas kombinációra vonatkozóan, amikor calcium-csatorna blokkolót, béta-blokkolót és nitrátok kombináltak. Többnyire pozitív eredményeket közöltek. Az tűnik a legjobb megoldásnak, hogy a kombináció előtt a monoterápiát maximalizáljuk. Sokszor érdemes hatástalanság esetén egy másik antianginás szerre váltani a rutinszerű kombináció alkalmazása előtt.

Nitrátok alkalmazása acut ischemiás szindrómában és szívelégtelenségben

Instabil angina pectorisban az intermittáló nitrátkezelés nem javasolt a nitrátelvonáskor jelentkező rebound effektus miatt. Intravénás nitroglycerin adása javasolt az anginás epizódok és a myocardialis ischemia kezelésére az instabil angina acut fázisában. A klinikai szituációtól függően gyors fel – és letitrlást kell végezni, bár tolerancia gyorsan kialakul. Ezt át lehet törni a dózis ismételt növelésével és ez a kezelési stratégia nem szokott problémát okozni 24 – 72 órán keresztül. Az instabil angina stabilizálása után lehet átterni a már ismertetett orális nitrát kezelésre.

A 70-es évek elején acut myocardialis infarctusban kontraindikált volt a nitrátok adása. Később az álláspont jelentősen megváltozott és hypotóniás betegek kivételével acut ischemiás szindrómában minden beteg már prehospitálisan kap sublingualis nitroglycerint. Nemcsak az ischemiás fájdalmat csökkenti, hanem dilatálja a coronáriákat, a perifériás artériákat és vénákat. Jelentősebb (<90 Hgmm systolés érték) hypotonia ronthatja a szívizom ischemiát, ezért ilyenkor tartózkodni kell a nitroglycerin adásától, ugyanúgy, mint <50/perc bradycardia vagy tachycardia esetén. Jobb kamrai infarctus esetén a nitrát jelentős tensio esést okozhat, mert a betegnek adekvát jobb kamrai preload-ra van szüksége a perctérfogat fenntartásához. Transdermalis nitroglycerin használható, de az infúzióban történő adás pumpa segítségével precízebb adagolást biztosít. Haemodinamikai monitorozásra nincs szükség, de vérnyomás monitorozásra igen.

Az intravénás nitroglycerin titrlást 12,5-25 µg bolus injectio után 10 – 20 µg/min dózissal kezdjük és a dózist minden 5-10 percben 5-10 µg-mal emeljük. Bár nincs abszolút felső dózis határ, >200 µg/perc a tensio csökkenés nagyobb rizikójával jár. A titrlást addig kell végezni, amíg a klinikai tünetek megszűnnek, vagy a közép vérnyomás

normotenzív betegeken 10%-kal, hypertóniások esetében 30%-kal csökkent, a szívfrekvencia >10 ütés/perccel nő (de nem haladja meg a 110/percet).

Intravénás nitroglycerin adásának indikációja AMI – ban¹⁶

I.

1. Első 24-48 óra szívelégtelenség, nagy mellsőfali infarctus, perzisztáló ischemia vagy hypertensio esetén

2. >48 óráig folyamatos infúzió recurráló angina vagy perzisztáló pulmonális pangás esetén

II/a – Nincs

II/b

1. Első 24-48 órában minden betegnek, ha nincs hypotensio, bradycardia vagy tachycardia

2. >48 óráig nagy vagy komplikációval járó infarctus esetén

III.

1. <90 Hgmm-es systolés vérnyomás vagy súlyos (<50/perc) bradycardia

Nitrát adása szívelégtelenségben¹⁷

Acut bal szívfél elégtelenségben (pulmonális oedema) először sublingualis nitroglycerint (0,4-0,6 mg, minden 5-10 percben négyszer ismételtető) adunk. Ha a tensio lehetővé teszi, akkor intravénás infúzió formájában adjuk (kezdő dózis: 0,3-0,5 µg/kg/perc).

Krónikus szívelégtelenségben systolés dysfunctio esetén ACE gátló intolerancia esetén annak helyettesítésére, vagy refrakter állapotban ACE gátló mellé adhatunk hydralazint isosorbid dinitráttal kombinálva. A hydralazint 4x10 mg/nap, az isosorbid dinitrátot 3x10 mg/nap dózissal kezdjük, ha a beteg tolerálja, akkor a hydralazin dózisát napi 300-400 mg-ra, az isosorbid dinitrátét napi 160 mg-ra emelhetjük.

A krónikus szívelégtelenség azon formájában, amikor tisztán diastolés dysfunctio áll fenn, akkor a diureticum mellett választandó másik szer lehet a nitrát. Óvatos dózis titrlásra van szükség a töltőnyomás jelentős csökkentése ugyanis a perctérfogat szempontjából kedvezőtlen lehet.

Nitrát tolerancia

A nitrátkezelés fő hátrányát a tolerancia kialakulása jelenti, ami alatt a haemodynamikai és anti-anginás hatás elvesztését értjük tartós kezelés során. Bár a nitrát tolerancia oka tisztázatlan, nem a megváltozott pharmacokinetikával magyarázható, mert a plasma koncentráció azonos, vagy magasabb, mint a terápia kezdetén. Korábban azt gondolták, hogy a tolerancia a vasculáris hatás elvesztését jelenti, mert *in vitro* kísérletekben nitrát adása után a vasodilatációs hatás gyorsan elveszett. Nem kétséges, hogy a haemodynamikai hatás is elveszik, de újabban azt találták, hogy bizonyos vasculáris hatások a tartós kezelés során is magmaradnak. A megnövekedett plasma volumen tartósan fennáll, annak ellenére, hogy a tolerancia kialakulásával az iniciális hypotensios hatás is elveszik. Nitroglycerin megvonásával a terhelhetőség csökken, holott a tolerancia már a megvonás előtt kialakult. A nitrát tolerancia mechanizmusa a mai napig nem teljesen tisztázott, négy fő hipotézis jön szóba.^{18,19,20}

Sulphhydryl – depléciós hipotézis

Ez a legszélesebben vizsgált hipotézis azon alapul, hogy a redukált sulphhydryl csoportok – amelyek a nitrát nitric oxiddá történő biotransformációjához szükségesek – felhasználódnak. A thiol csoportok pontos szerepe az organikus nitrátok biotransformációjában vitatott. *In vitro* sulphhydryl csoportokkal a toleranciát nem lehet megelőzni és az újabb *in vivo* vizsgálatok sem erősítették meg a szövetek sulphhydryl raktárainak kiürülését. Bár a sulphhydryl donorok a nitrát hatást helyreállítják nitroglycerin tolerancia esetén. A sulphhydryl tartalmú gyógyszerek, mint az acetylcysteine potenciálni tudják a nitroglycerin vasculáris hatásait akkor, ha nem áll fenn tolerancia. Ezekkel a szerekkel tehát nem biztos, hogy a toleranciát fordítjuk vissza, mert a nitrátok vasculáris hatásának megnövelése független lehet a toleran-

ciától. Ezért a szöveti sulphhydryl csoportok eltűnése feltehetően nem oka a toleranciának.

Neurohormonális hipotézis

A neurohormonális hipotézis azon alapul, hogy a nitrát tartós adásakor reflexesen több vasoconstrictor hormon szabadul fel, amely csökkenti a nitrátok vasodilatációs hatását. Nitroglycerin adásakor megnő a catecholamin, renin és más vasoaktiv hormonok plasma koncentrációja. Ez nem konzisztens megfigyelés, mert más vizsgálatokban nem dokumentáltak neurohormonális aktivitást. Egyesek azt találták, hogy a tolerancia kivédhető ACE gátlók adásával, mások ezt nem erősítették meg. Újabb adatok megerősítik, hogy vasculáris szövetek szintjén ellenregulációs mechanizmus érvényesülhet, mert nitrát adására megnő a superoxid anionok és a vasopressor tulajdonságú endothelin vasculáris termelődése. Ilyen lokális biokémiai változások fontos szerepet játszhatnak a nitrát hatások elvesztésében és a klinikai tolerancia jelenség kialakulásában.

Plasma volumen expanzió hipotézise

A plasma volumen nitroglycerin terápia során megnő. A hipotézis azon alapul, hogy a plasma volumen expanzió megfordítja a nitrátok kamrai előterhelésre történő hatását. A plasma volumen megnövekedésének az oka tisztázatlan, de nem a nátrium retencióval hozható összefüggésbe. Az expanzió több napon keresztül perzisztál, amely megmagyarázza a folyamatos nitrát hatást a haemodynamikai tolerancia ellenére. A plasma volumen expanzió szerepe a nitrát tolerancia kialakulásában nem tisztázott. A tolerancia kivédése diureticus kezeléssel ellentmondásos. Kettős vak, randomizált vizsgálatban a transdermalis nitroglycerin anti-anginás hatására vonatkozó tolerancia kialakulását hydrochlorothiazid adásával nem lehetett kivédeni.

Szabad-gyök hipotézis

Állatkísérletben megfigyelték, hogy a nitroglycerin kezelés során

kialakult tolerancia együtt járt a superoxid anionok fokozott termelődésével, és a tolerancia visszafordítható volt antioxidáns adásával. Ezek a megfigyelések vezettek ahhoz az elképzeléshez, hogy a nitrát tolerancia okai az endothelium által fokozottan termelt szabad-gyökök lennének. Ezt az oxidatív hipotézist támasztotta alá az a kísérlet, amelyben a nitrát tolerancia megelőzhető volt nyúl aorta szövetben antioxidáns adásával. Egy újabb vizsgálatban E vitamin adásával a nitroglycerin artériás hatására vonatkozó tolerancia kialakulása kivédhető volt. Az a mechanizmus, amellyel a nitrátok fokozott superoxide anionok produkcióját okozzák, ismeretlen, de az angiotensin II specifikus szerepe újabban bizonyítottá vált. A hydralazin gátolni tudja a membránhoz kötődő oxidase működését, ami szerepet játszhat a nitrát indukált fokozott superoxid anion termelődésben. Ez a tény azért fontos, mert szívelégtelenségben a hydralazint együtt adjuk isosorbid dinitráttal és a kialakuló nitrát tolerancia ellenére mortalitást csökkentő hatás igazolódott. Ellentmondóak az adatok, de a hydralazin kivédheti a nitroglycerin haemodynamikai hatására vonatkozó tolerancia kialakulását úgy állatokban, mint emberben.

A nitrát tolerancia kialakulásának újabb koncepciója szerint reaktív oxigén speciesek a NO inaktivációjával játszanak szerepet a nitrát hatás elvesztésében. A lokális ellenregulációs mechanizmusok révén a nitrátok NO képzésére irányuló stimuláló hatása a lokális degradáció miatt lecsökken. Ez azt is megmagyarázza, hogy az acetylcystein miért potenciálja a nitrátok hatását, ugyanis nem mint thiol donor, hanem mint szabadgyök fogó anyag játszik szerepet. Az angiotensin II szerepet játszik a membránhoz kötődő oxidase-k regulációjában, de az nem ismert, hogy a nitrát terápia hogyan triggereli az angiotensin II hatásokat. A nitrátkezelés során megnövekedett endothelin termelődésért egyértelműen az angiotensin II a felelős.

A nitrát tolerancia kialakulása-

nak más hipotézisei is vannak, mint a nitrátok csökkent szöveti felvétele, csökkent érzékenység a guanylyl cyclase iránt és a növekedett phosphodiesterase aktivitás.

Nitrát tolerancia kivédése

Bár a mechanizmus tisztázatlan, több módszert vizsgáltak. Számos pharmacológiai intervenciót teszteltek, mint az ACE gátlók, diureticumok, sulphydryl tartalmú gyógyszerek, de egyik sem mutatkozott effektívnek. A legelfogadottabb módszer a tolerancia kivédésére az intermittáló nitrát adás. Ennek a racionalitása azon a megfigyelésen alapul, hogy a tolerancia ugyan gyorsan kialakul, de gyorsan vissza is fordul a nitrát mentes intervallum alatt.

Nehézségek az intermittáló nitrát-kezeléssel

Robbanó anyagot gyártó üzemekben dolgozó munkások között megnőtt az akut myocardialis infarctus előfordulása, amikor a munkahely megszűnésével a nitrát-hatás megszűnt. Ámbár az intermittáló nitrát kezelés jobb, mint a folyamatos, az intermittáló kezelés során a nitrát mentes periódusban a myocardialis ischemia rebound-ja figyelhető meg. Az intermittáló nitroglycerin kezelést kapó betegeken megnőhet a nyugalmi angina előfordulása és fatális myocardialis infarctus is felléphet. Ennek ellenére az újabb nagy vizsgálatokban ezeket a rebound hatásokat nem erősítették meg. Bár az intermittáló nitrát kezelés alatti fokozott akut ischemia rizikót nem lehetett egyértelműen meg erősíteni, az óvatosság fontos.

Intermittáló transdermalis nitroglycerin kezelés során a nitrát-mentes időszakban a terhelhetőség is csökken. 215 betegen végzett vizsgálatban nitroglycerint vagy placebo tartalmazó tapaszt alkalmaztak, és futószőnyeg terhelést végeztek. A terhelési idő a placebo tartalmazó tapasz felhelyezése előtt reggel végzett terhelés során nőtt, de a nitroglycerin csoportban nem. A

nitroglycerin megvonás a terhelhetőségre kedvezőtlen hatású. Ezt nevezzük „zéró-óra hatás”-nak. Ezt a hatást más hosszú hatású egyszer vagy eccentricusan adott nitrát készítményekkel nem figyelték meg.

A transdermalis nitroglycerin terápia során a nitrát mentes intervallum alatt kialakult kedvezőtlen hatások mechanizmusa nem tisztázott. Feltehetően a vasoconstrictorok iránti fokozott érzékenység játszik szerepet. Nitrátkezelés során megnő az endothelin lokális termelődése. Állatkísérletben a nitrát terápia megvonása együtt járt az epicardialis coronaria artériák átmérőjének a csökkenésével, amely kivédhető volt nagy dózisú enalapril adásával. A nitrát megvonása után jelentkező klinikai események mennyiben függnék össze ezekkel a jelenségekkel, nem tisztázott. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy az eccentricusan adott isosorbid dinitrate ilyen kedvezőtlen hatásokat eredményezne. Isosorbid mononitráttal kapcsolatban nem figyeltek meg sem ischemiás rebound hatást, sem a terhelhetőségre vonatkozó kedvezőtlen hatást.

Összefoglalás

Az organikus nitrátok nélkülözhetetlen gyógyszerek elsősorban az ischemiás szívbetegség kezelésében, de a hatásukat illetően sok még a megválaszolatlan kérdés. A sublingualis nitroglycerin és isosorbid dinitrate az angina epizódok akut szüntetésének szinte egyedülálló gyógyszerei. Az aktivitás előtti profilaktikus adásuk is hasznos, mert ezzel az angina jelentkezése megelőzhető. A nitroglycerin infúzió formájában gyakran alkalmazott szer akut coronaria szindrómákban és pulmonalis oedema esetén. A hosszúhatású nitrát készítmények szintén effektívek, de a tartós kezelés során tolerancia alakul ki. A gyakorló orvosnak nemcsak a különböző nitrátkészítményeket, azok farmakokinetikáját kell ismernie, hanem az adagolás módját is. A korszerű nitrátkezelést

intermittálóan, vagy eccentricus elosztásban kell alkalmazni.

Irodalomjegyzék:

1. Murell W: Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet 1879; 1:80-1.
2. Stewart DD: Remarkable tolerance to nitroglycerine. Polyclinic 1888; 6:43.
3. Bogaert MG, De Schaepestryver AF: Tolerance towards glyceryl trinitrate (trinitrin) in dogs. Arc Int Pharmacodyn Ther 1968; 171: 221-4.
4. Tofgard KE, Ahlner J: Mechanisms of action of nitrates. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 8: 701-17.
5. Bogaert MG: Pharmacokinetics of organic nitrates in man: an overview. Eur Heart J 1988; Suppl.A: 33-7.
6. Axelsson KL, Wikberg JES, Andersson RGG: Relationship between nitroglycerin, cyclic GMP and relaxation of vascular smooth muscle. Life Sci 1979; 24: 1779-86.
7. Fung HL, Chung SJ et al: Biochemical mechanism of organic nitrate action. Am J Cardiol 1992; 70: 4B-10B.
8. Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. Circulation 1993; 87: 1461-7.
9. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002-12.
10. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW: Nitric oxide and cardiac function. Circ Res 1996; 79: 363-80.
11. Parker JO, Fung HL: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. Am J Cardiol 1984; 54: 471-6.
12. DeMots H, Glasser SP: Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 786-95.
13. Parker JO, Farrel B et al: Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. N Eng J Med 1987; 316: 1440-4.
14. Kohli RS, Rodrigues EA et al: Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1986; 58: 727-31.
15. Parker JO: Eccentric dosing with isosorbide 5-mononitrate in angina pectoris. Am J Cardiol 1993; 72: 871-6.
16. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. At <http://www.acc.org/clinical/guidelines> (1999. Web Version)
17. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. JACC 1995; 26: 1376-98.
18. Packer M: What causes tolerance to nitroglycerin? The 100 year old mystery continues. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 932-5.
19. Abrams J: Clinical aspects of nitrate tolerance. Eur Heart J 1991; 12: Suppl E: 42-52.
20. Fung HL, Bauer JA: Mechanisms of nitrate tolerance. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8: 489-99.