



ANTIANGİNAL TEDAVİDE NİTRATLAR

Emek EDİBOĞLU¹

GİRİŞ

İskemik kalp hastalığı, kardiyovasküler sistem hastalıklarının arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Angina pectoris, kalp dokusunun iskemisinden kaynaklanan ve tedavisinde vazodilatör ilaçların kullanıldığı sık görülen bir durumdur. Angina pectorisin öncelikli nedeni kalp dokusunun oksijen gereksinimi ile koroner damarlar vasıtasıyla sağlanan oksijen arasındaki dengenin bozulmasıdır. İskemi başlayan dokuda metabolik değişiklikler olur. Hücre içinde azalan potasyum, artan sodyum ve kalsiyum nedeniyle öncelikle diyastolik fonksiyon bozulur. Ardından sistolik fonksiyonda bozulma, elektrokardiyografi(EKG)de değişiklikler, nefes darlığı ve son olarak göğüs ağrısı başlar¹.

Organik nitratlar anginanın giderilmesinde temel tedavi olarak yer almakla birlikte, kalp yetersizliği ve akut pulmoner ödem tedavisinde de kullanılırlar.

NİTRATLARIN FARMAKOKİNETİĞİ

Karaciğerde bulunan nitrat redüktaz ile organik nitratlar metabolize edilirler. Bu nedenle bu ilaçların oral biyoyararlanımları düşüktür. Öte yandan ilk geçiş etkisi olmaması nedeniyle hızlı etki başlangıcı için dil altı nitrat uygulaması tercih edilen bir yoldur. Nitrogliserin ve isosorbid dinitrat bu şekilde kanda kısa sürede etkin seviyeye ulaşırlar. Isosorbid mononitrat ise karaciğerde metabolize olmadan etki gösterir ve yarı ömrü 4-6 saattir .

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.emek@gmail.com

DİĞER İLAÇLARLA NİTRATLARIN ETKİLEŞİMİ

Nitratların birçok etkileşimi farmakodinamik olarak gerçekleşmekte ve vazodilatasyon etkisi böylece daha fazla ortaya çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyonda ve erektil disfonksiyonda sık kullanılan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri(sildenafil, tadalafil,verdanafil vb) ile olan etkileşimi hayati tehlike yaratacak bir vazodilatasyona neden olabilmektedir. Benzer şekilde nitratların α -adrenerjik bloker ilaçlarla birlikte kullanılması uygun değildir. Ayrıca hipertrofik obstruktif kardiyomyopatiye kullanılması kontrendikedir.

NİTRATLARIN YAN ETKİLERİ

Nitratların başlıca yan etkileri vazodilatasyona bağlı olarak ortostatik hipotansiyon,senkop, taşikardi, flushing ve baş ağrısıdır. Daha önceleri nitratlar glokomda kontrendike kabul edilmelerine rağmen günümüzde artmış göz içi basıncı durumunda güvenle kullanılmaktadırlar. Ancak artmış kafa içi basıncında hala kontrendikedirler. Aşırı nitrat kullanımında ise ortaya daha zararlı metabolit olan peroksinitrit ortaya çıkar.⁵

TOLERANS GELİŞMESİ

Uzun etkili ilaç formları (oral-transdermal) veya kesintisiz birkaç saatten fazla verilen intravenöz(iv) form sürekli kullanıldığında sağlıklı bireylerde bile artan tolerans geliştirebilmektedir. Tolerans gelişim mekanizmaları tam anlaşılmamış olsa da azalmış biyoaktivasyona bağlı nitrik oksidin yetersiz salınımı bu toleranstan kısmen sorumludur. Sistemik kompanzasyon, sempatik etkilenme ve su-tuz tutulumunda artış olması nitratların etkilerini tersine çevirebilmektedir. Ayrıca uzamış nitrat kullanımına bağlı peroksinitrit oluşumu da endotelial nitrik oksit sentaz enzimini inhibe ederek tolerans gelişimine neden olabilmektedir.⁶

KAYNAKLAR

1. H.Opie L, Horowitz JD. Nitrates and Newer Antianginals. Drugs For The Heart: Elsevier Saunders; 2013. p. 38-60.
2. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev.* 2010;18(4):190-7.
3. Katzung BG. Vasodilators & The Threatment of Angina Pectoris. *Basic & Clinical Pharmacology: Mc Graw Hill;* 2012. p. 193-209.
4. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, et al. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J.* 1990;11(2):138-44.
5. Parker JD. Therapy with nitrates: increasing evidence of vascular toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(10):1835-7.
6. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1289-95.