

Nitrat toleransının noninvaziv olarak gösterilmesi*Noninvasive assessment of nitrate intolerance*Rifat Eralp Ulusoy,¹ Nezih Küçükarslan,² Fethi Kılıçarslan,¹ Ata Kırılmaz,¹ Özcan Keskin,³
Bekir Sıtkı Cebeci,¹ Ergün Demiralp¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, ¹Kardiyoloji Kliniği,²Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, ³İlkyardım Kliniği, İstanbul

Amaç: Nitrat toleransı gelişimi antianginal tedaviyi sınırlayan önemli bir nedendir. Tolerans gelişiminin belirlenmesinde genellikle subjektif kriterler kullanılır. Bu çalışmada, nitrat toleransının, doku Doppler ve önkol brakial arter çapı ölçümü kullanılarak objektif olarak değerlendirilebileceğini savunan hipotez test edildi.

Çalışma planı: Fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda dahili hastalığı saptanmayan ve endotel fonksiyonu sağlam olarak kabul edilen sekiz sağlıklı gönüllü (5 erkek, 3 kadın; ort. yaş 29±5; dağılım 23-34 yıl) çalışmaya alındı. Hastalara yedi gün süreyle her gün, transdermal nitroglicerinin ve hastanemizce hazırlanan transdermal plasebo peçleri uygulandı. Birinci gün üçüncü ve dokuzuncu saatlerde, üçüncü ve yedinci günlerde peç uygulama sonrası herhangi bir zamanda dil altı nitroglicerinin sprej uygulanarak hastalarda nitrat toleransı yaratıldı. Yedinci gün sonunda uygulamaya 10 günlük ara verildi, daha sonra plasebo peçleri ve nitroglicerinin sprej aynı şekilde yeniden uygulandı. Her nitroglicerinin sprej uygulamasından önce ve sonrası üçüncü dakikada doku Doppler ekokardiyografi değerlendirildi ve brakial arter sistolik çap ölçümü yapıldı. Plasebo peç kullanıldığı yedi günlük dönemde elde edilen doku Doppler bulguları ve brakial arter sistolik çapları ile nitroglicerinin peç kullanılan ve tolerans geliştirilen dönemde elde edilen bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Mitral annuler bölgeden ölçülen doku Doppler mitral E dalgası ve brakial arter sistolik çapı transdermal nitrat grubunda üç ve dokuzuncu saatlerde sprej öncesi ortaya çıktı (sırasıyla 0.85±0.13, 0.72±0.12 m/sn, p=0.04; 4.1±0.2 ve 4.9±0.2 mm, p=0.03). Birinci günde uygulanan dil altı nitroglicerine doku Doppler ve brakial arter sistolik çapı cevabına anlamlı katkı saptanırken (sırasıyla 0.75±0.11, 0.77±0.21 m/sn, p=0.04; 4.7±0.1 ve 5.1±0.1 mm, p=0.04), üçüncü ve yedinci günlerde transdermal nitrat peçi grubunda dil altı nitroglicerinin uygulamasına ek cevap saptanmadı (tolerans gelişimi).

Sonuç: Doku Doppler ekokardiyografi ve brakial arter çapı ölçümü venöz ve arteriyel nitrat toleransının gösterilmesinde güvenle kullanılabilecek bir laboratuvar parametresi olup tıbbi tedavi seçimi ve takibinde faydalı bir gösterge olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Brakial arter/ultrasonografi; ilaç toleransı; mitral kapak/ultrasonografi; nitrat/uygulama ve dozaj; Doppler ultrasonografi.

Background: Development of nitrate tolerance is a major problem which limits antianginal therapy. Subjective criterias are generally utilized to demonstrate the development of nitrate tolerance. The hypothesis that nitrate tolerance can be objectively demonstrated by tissue Doppler and forearm brachial artery diameter changes, was tested in the present study.

Methods: Eight healthy volunteers (5 men, 3 women; mean age 29±5; range 23 to 34 years) which were assessed with physical and laboratory examinations and concluded to be free of disease, in terms of internal disease and endothelial function were included in this study. Transdermal nitroglycerine, and transdermal placebo patches, which were prepared by our pharmacy were applied to all cases every day on 7 consecutive days. Nitrate tolerance was developed in the transdermal nitroglycerin group by the application of sublingual nitroglycerin spray on the first day, and anytime after patch application on the third and seventh days. After a 10-day nitrate free interval following the seventh day, patches and sublingual nitroglycerin spray were applied again in the same manner. Tissue Doppler echocardiographic and brachial artery diameter measurements were obtained before and 3 minutes after every sublingual nitroglycerin spray. Tissue Doppler and brachial artery diameter changes were compared both in the placebo patch applied nitrate tolerance free interval and nitroglycerin patch and spray utilized nitrate tolerance positive interval of seven days.

Results: The tissue Doppler of mitral annulus E wave and brachial artery systolic diameter changes were most evident on the 1st day at 3rd and 9th hours before nitroglycerin spray (0.85±0.13, 0.72±0.12 m/sn, p=0.04; 4.1±0.2 ve 4.9±0.2 mm, p=0.03, respectively). There was a clear impact of sublingual nitroglycerin with respect to tissue Doppler and brachial artery diameter changes on the 1st day (0.75±0.11, 0.77±0.21 m/sn, p=0.04; 4.7±0.1 and 5.1±0.1 mm, p=0.04, respectively) but no hemodynamic response to additional sublingual nitroglycerin on the 3rd and 7th days in transdermal nitrate patch group (development of nitrate tolerance).

Conclusion: Tissue Doppler echocardiography and brachial artery diameter measurements, are safe and helpful laboratory parameters which can be utilized in the assessment of venous and arterial nitrate tolerance are also suitable for the selection and monitoring of the medical therapy.

Key words: Brachial artery/ultrasonography; drug tolerance; mitral valve/ultrasonography; nitrates/administration & dosage; ultrasonography, Doppler.

Geliş tarihi: 18 Temmuz 2005 Kabul tarihi: 1 Kasım 2005

Yazışma adresi: Dr. Nezih Küçükarslan, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34668 Üsküdar, İstanbul. Tel: 0312 - 304 52 42 e-posta: nkucukarslan@gata.edu.tr

Nitratların kronik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan tolerans, bu ilaçların hemodinamik ve antianjinal etkilerini göstermesini engelleyen önemli bir klinik durumdur. Nitratlara karşı gelişen bu tolerans, aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatörlere karşı da direnç gelişmesine katkıda bulunur. Bu etki özellikle koroner arter hastalarında zaten bozulmuş olan endotel disfonksiyonunu daha da artıracaktır.^[1,2] Nitratlar hemodinamik etkilerini, venodilatasyon sonucu venöz dönüşü ve dolayısıyla kalbin ön yükünü azaltarak ortaya koyarlar.^[3] Nitratların ön yük azaltıcı bu etkisini ortaya koyan noninvaziv yöntemler, özellikle ekokardiyografi, nitratların mitral içe akımdan hesaplanan E dalga hızında bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir.^[4] Nitrat dozunun artırılmasıyla venodilatasyona arteriyel dilatasyon eklenir ve bunu takiben de ard yükte bir azalma ortaya çıkar.^[5]

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Tüm denekler, detaylı bir öykü ve fizik muayeneyi takiben biyokimyasal değerlendirmeye alındı. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda, dahili bir patolojisi olmadığı saptanan ve endotel fonksiyonu sağlam olarak kabul edilen sekiz sağlıklı gönüllü (5 erkek, 3 kadın; ort. yaş 29±5; dağılım 23-34 yıl) çalışmaya alındı. Tüm deneklere çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak izinleri alındıktan sonra, hepsine transdermal nitroglicerinin peçi (Nitroderm TTS 5 mg® Novartis) uygulandı. Nitrat temizlenmesini sağlayabilmek için 10 günlük bir aradan sonra tüm deneklere hastanemizce hazırlanan transdermal plasebo peçleri nitrat peçleri yerine uygulandı. Bütün transdermal uygulamalar sağ omuz üzerine yapıldı. Sağ omuzda irritasyonunu önlemek için peçlerinin lokalizasyonu, her 12 saatte bir değiştirilerek devam edildi. Her iki uygulama periyodu sırasında tüm deneklere, (Nitrolingual sprej-0.4 mg, devamlı salım 0.75 mg/cm²) birinci gün (3. ve 9. saatlerde), üçüncü ve yedinci günlerde peç uygulama sonrası herhangi bir zamanda dil altı nitroglicerinin sprej uygulandı. Böylece deneklerde nitrat toleransı yaratıldı. Yedinci gün sonunda 10 günlük ara verildi, sonrasında plasebo peçleri ve nitroglicerinin sprej aynı şekilde uygulandı. Doku Doppler ekokardiyografik incelemesi ve brakiyal arter sistolik çap ölçümü, her nitroglicerinin sprej uygulaması önce ve sonrası üçüncü dakikada yapıldı.

Nitrata bağlı ön yük azalması cevabı mitral annuler seviyeden yapılan doku Doppler (Em) ve ard yük azalması ise brakiyal arter çapı değişimine bakılarak üç kez ölçüldü, ortalaması alınarak değerlendirildi. Ekokardiyografik ölçümler için Vingmed Sistem V (GE, Horten, Norveç) ve 2.5-5 MHz prob ile standard apikal dört oda görüntüsü sırasında mitral annuler seviyede ve lateral anulus üzerine puls doku Doppler kürsörü gelecek şekilde, mitral doku Doppler kaydı yazdırılarak gerçek-

leştirildi. Brakiyal arter çapı ölçümleri ise, yüksek çözünürlüklü bir ultrason cihazı (ESAOTE AU 105, İspanya) ve 7 MHz lineer prob kullanılarak hesaplandı. Hastaların sırtüstü yatar pozisyonda ve sağ kol altına destek olarak bir masa gelecek şekilde kolu hareketsiz tutulduktan sonra, kübital bölge 3-4 cm üzerinden brakiyal arterin en iyi görüntülediği noktada nitroglicerinin sprej uygulaması öncesi ve 3 dk sonrasında çapları hesaplandı. Çap ölçümü intima-media arası zonların birbirine olan uzaklığı şeklinde hesaplandı. Bu ölçümler üç kez tekrarlandı ve aritmetik ortalamaları alındı.

İstatistiksel değerlendirme. Nitroglicerinin ve plasebo peçi uygulaması sırasındaki transmitral doku Doppler Em ve brakiyal arter çapı ölçümlerindeki değişimler tekrarlayan ölçümler varyans analizi ve Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemleriyle analiz edildi. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak bildirildi. P<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

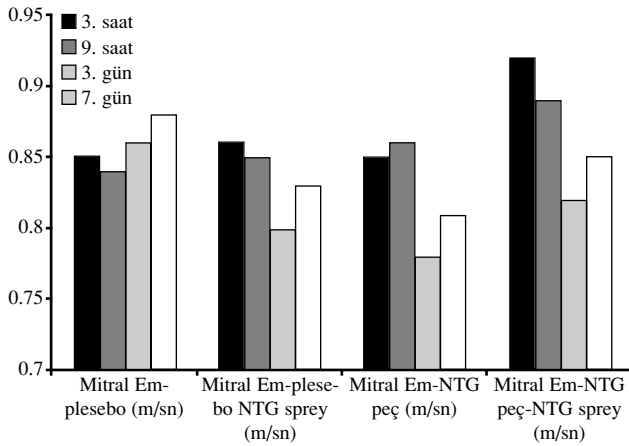
Mitral annuler bölgeden ölçülen Em ve brakiyal arter çapı değişimi transdermal nitrat grubunda en belirgin olarak 1. gün, 3. ve 9. saatlerde ortaya çıktı (sırasıyla 0.85±0.13, 0.72±0.12 m/sn, p=0.04; 4.1±0.2 ve 4.9±0.2 mm, p=0.03), dil altı nitroglicerinin cevabındaki değişim belirgin olarak saptandı (sırasıyla 0.75±0.11, 0.77±0.21 m/sn, p=0.04; 4.7±0.1 ve 5.1±0.1 mm, p=0.04). Üçüncü ve yedinci günlerde transdermal nitrat peçi grubunda dil altı nitroglicerinin uygulamasına ultrasonografik cevap saptanmadı (p>0.05). Tüm ultrasonografik ve Doppler inceleme bulguları Şekil 1 ve 2'de görülmektedir. Üçüncü ve yedinci günlerde nitroglicerinin sprej dil altı uygulamasına karşı istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir mitral Em ve brakiyal arter çapı değişikliği saptanmadı. Nitroglicerinin peçi uygulanan grupta 1. gün, 3.ve 9. saatlerde mitral S dalgası hızında hafif bir artma saptandı, ancak tüm zamanlar için incelendiğinde bu artışın istatistiksel açıdan bir önem taşımadığı saptandı (sırasıyla 0.9±0.2, 0.89±0.1, 0.83±0.2, 0.85±0.4, p>0.05).

Deneklerde dil altı nitrat spreji ve nitrat peçi uygulaması esnasında belirgin hipotansif klinik bir durum veya ortostatik klinik bir yakınma görülmedi ve başlangıca göre sistolik kan basıncında ortalama %18, diyastolik kan basıncında ise %10'luk bir düşüş saptandı.

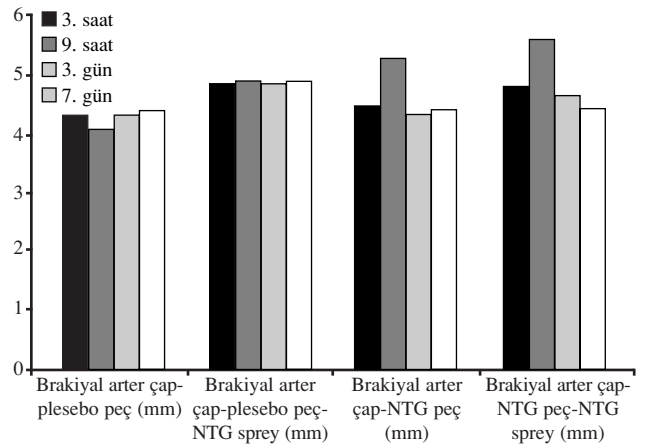
Tüm deneklerde toplam yedi günlük nitrat peçi uygulaması sırasında herhangi bir cilt reaksiyonu saptanmadı. Üç denekte ikinci günden itibaren ortaya çıkıp beşinci günde kaybolan yoğun bir baş ağrısı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Nitrat uygulamasına karşı gelişen tolerans, venöz seviyede transmitral doku Doppler akım hızındaki azal-



Şekil 1. Transmitral doku Doppler Em değişimi incelemesi. NTG: Nitrogliserin



Şekil 2. Brakiyal arter çapı değişimi incelemesi. NTG: Nitrogliserin

ma, arteriyel seviyede ise brakiyal arter çapı değişikliklerine bakılarak saptanmış olup, bu değişiklikler özellikle birinci gün (9. saatten itibaren) ortaya çıkmış ve ek dil altı nitrogliserin sprej uygulamasıyla daha da belirginleşmiştir. Devamlı nitrat uygulanması sonucu bu hemodinamik ve ultrasonografik değişiklikler üçüncü günden itibaren ortadan kaybolmuş ve dil altı nitrat sprej uygulamasına karşın ek hemodinamik ve ultrasonografik değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum nitrat toleransı ile açıklanabilir. Doku Doppleri ile hesaplanan transmitral erken diyastolik akım hızı Em, erken diyastolik fazda sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basınç farkı sonucu ortaya çıkar. Nitrogliserin uygulaması sonucunda ortaya çıkan Em'deki azalma özellikle nitrate bağlı ortaya çıkan venodilatasyon (ön yük azalması) ve buna bağlı kalbe venöz dönüşün azalması sonucu, hem sağ hem de sol ventrikül doluş basınçlarının azalmasına yol açar.^[5] Bu literatürde belirtilen sonuç, bizim çalışmamız ile uyumludur.

Bu çalışma, literatür bilgilerimiz dahilinde, nitrat uygulanmasına bağlı venöz ve arteriyel cevabın ortaya net olarak koyulduğu, nitrat toleransının gelişimi ve nitrat cevabı bozulmasının üçüncü ve yedinci günlerden sonra ortaya çıktığının açık bir şekilde (doku Doppleri ve iki boyutlu arteriyel ultrasonografi ile) gösterildiği klinik bir çalışmadır. Venöz dolaşımında nitrat toleransı gelişimi doku Doppleri ile net bir şekilde ortaya konulmuştur. Daha önce yapılmış bir çalışmada İV nitrogliserin uygulanmasına bağlı hemodinamik etkinin 48 saatten daha fazla olduğu bildirilmesine karşın, çalışmamızda bu etkinin venöz sistem açısından üçüncü günden itibaren bozulduğunu gözlemledik.^[5] Bu farklı sonucun, her iki çalışmanın metodolojisiyle ilgili olduğu kanaatindeyiz. Yapılan bir başka çalışmada, 48 saatlik nitrogliserin uygulamasında radyal arter segmentlerindeki nitrate bağlı vazodilatasyonun azaldığı, ancak kay-

bolmadığı bildirilmiştir, bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur.^[6,7] Çalışmamızda, nitrat toleransı sonucu venöz sistemde oluşan hemodinamik cevabın, arteriyel sistemdeki vazodilatasyon cevabına göre daha fazla olduğunu belirledik. Nitrogliserin peçi ve ek nitrogliserin sprej uygulamasına bağlı Em'deki azalma üçüncü ve yedinci günlerde bozulmuş, brakiyal arter çapındaki değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen bu günlerde de yüksek kalmış ve başlangıca göre artma göstermiştir. Bu bulgumuz, daha önce insanlarda pletismografi cihazı kullanılarak yapılmış olan venöz sistemin arter sistemine göre nitrate daha hassas olduğunu belirten çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.^[8]

Nitrat toleransı daha önceleri, sıklıkla venöz oklüziv pletismografi yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Ancak bu yöntem, uzun zaman alması ve invaziv olması nedeniyle hastalar tarafından rahatsız edici bulunmuş ve terkedilmiştir. Artık nitrat toleransının geliştiğini göstermek için, noninvaziv, basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan doku Doppleri ve brakiyal arter çapı ölçümleri kullanılmaktadır. Klinik uygulamada, nitrat tedavisi uygulanan hastalarda, nitrat verilmeyen minimum sekiz saatlik bir periyodun, nitrat toleransı gelişmesini önlemekte ne kadar önemli olduğu açıktır. Kliniğimizde nitrat tedavisi bu çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre sürdürülmektedir.

Doku Doppler eko-kardiyografi ve brakiyal arter çapı ölçümü standart ultrason teknikleri olup, kullanılması ucuz ve basittir. Venöz ve arteriyel sistemde gelişebilecek nitrat toleransının gösterilmesinde güvenle kullanılabilir. Nitrat tedavisi alan hastaların tedavi takibinde yön gösterir.

KAYNAKLAR

1. Gori T, Mak SS, Kelly S, Parker JD. Evidence supporting abnormalities in nitric oxide synthase function induced by

- nitroglycerin in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1096-101.
2. Azevedo ER, Schofield AM, Kelly S, Parker JD. Nitroglycerin withdrawal increases endothelium-dependent vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:505-9.
 3. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1996;77:31C-7C.
 4. Humen DP, Kostuk WJ. Clinical response and effects on left ventricular function of isosorbide dinitrate added to propranolol or diltiazem monotherapy in patients with chronic stable angina. *Can J Cardiol* 1991;7:74-80.
 5. Jeserich M, Munzel T, Pape L, Fischer C, Drexler H, Just H. Absence of vascular tolerance in conductance vessels after 48 hours of intravenous nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:50-6.
 6. Schulz E, Tsilimingas N, Rinze R, Reiter B, Wendt M, Oelze M, et al. Functional and biochemical analysis of endothelial (dys)function and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment. *Circulation* 2002;105:1170-5.
 7. Munk KM, Mortensen UM, Nielsen-Kudsk JE, Sorensen KE. Noninvasive assessment of nitrate tolerance using mitral Doppler and brachial artery ultrasonography. *Am J Cardiol* 2003;91:111-3.
 8. Ghio S, de Servi S, Perotti R, Eleuteri E, Montemartini C, Specchia G. Different susceptibility to the development of nitroglycerin tolerance in the arterial and venous circulation in humans. Effects of N-acetylcysteine administration. *Circulation* 1992;86:798-802.