

Anginası olan koroner arter hastalarında dilaltı nitrogliserin reçete edilme sıklığının ve hastaların etkin ilaç kullanım ömrü hakkında bilgilerinin değerlendirilmesi

Frequency of sublingual nitroglycerin prescription in patients with coronary artery disease and angina and awareness of patients about the shelf life of the drug

Dr. Ömer Çağlar Yılmaz,[#] Dr. Gökhan Keskin,[†] Dr. Bilal Çuğlan,[§] Dr. Yusuf Selçoki,[#]
Dr. Ayla Temizkan,[#] Dr. Beyhan Eryonucu,[#] Dr. Özlem Soran[¶]

[#]Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara;

[†]Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara;

[§]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya;

[¶]Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü, Pittsburgh, ABD

ÖZET

Amaç: Kararlı anginası olan koroner arter hastalarında ACC/AHA/ESC kılavuzları dilaltı nitrogliserin kullanımını önermektedir. Ancak, dilaltı nitrogliserin tablet ve spreyle-
rinin açıldıktan sonra kullanım ömürleri tablet için altı ay, sprey için iki yıldır. Bu çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) tanısı konmuş, anginası olan hastalarda dilaltı tablet/sprey reçetelenme sıklığı ve hastaların doğru ilaç kullanımıyla ilgili bilgileri araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya KAH tanısı konmuş, kararlı anginası olan 300 hasta (201 erkek, 99 kadın; ort. yaş 61.7±10.8) alındı. Hastalarda angina sınıflamasında Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflaması kullanıldı. Hastaların kardiyovasküler özgeçmişleri, risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar ve dilaltı nitrogliserin kullanımı ile ilgili bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların %96'sında en az bir risk faktörü vardı. Hastaların sadece %46'sına dilaltı nitrogliserin reçete edilmişti. Dilaltı tablet reçetelenen hastaların %91.8'i, sprey reçetelenenlerin %84.4'ü ilacın kullanım ömrünü doğru olarak bilmiyordu. Yanlarında devamlı dilaltı nitrogliserin bulunduran hastaların %35.6'sı zamanı geçmiş ilaç taşıyordu. Dilaltı nitrogliserin reçetelenmiş olan hastaların sadece %65.9'u ilaç kullanımını hakkında hekim tarafından bilgilendirilmişti.

Sonuç: Bulgularımız, kılavuzların önerilerine rağmen, angina yakınması olan KAH hastalarına dilaltı nitrogliserinin yeteri kadar reçete edilmediğini, ilaç reçetelenen hastaların yanlarında süresi geçmiş ilaç bulduğunu ve hekimlerin ilaç kullanımı konusunda hastaları yeterince bilgilendirmediklerini göstermektedir. Bu durum KAH'nin uygun tedavisini ve etkinliğini önemli ölçüde etkileyecektir.

ABSTRACT

Objectives: ACC/AHA/ESC guidelines recommend sublingual nitroglycerin (SNG) in patients with stable angina pectoris and coronary artery disease (CAD). However, the shelf life of SNG following first use is six months for SNG tablets and two years for SNG sprays. We investigated the frequency of prescription of SNG tablets/sprays in patients having anginal symptoms and documented CAD and the awareness levels of patients about appropriate use of SNG.

Study design: Three hundred patients (201 men, 99 women; mean age 61.7±10.8 years) with documented CAD and angina were enrolled into this study. Angina pectoris was categorized according to the functional classification system of the Canadian Cardiovascular Society. Data on cardiovascular past histories, risk factors, medications, and the use of SNG were recorded.

Results: At least one risk factor was present in 96% of the patients. Only 46% of the patients had a prescription for SNG. Of those with a prescription of SNG tablet and spray, 91.8% and 84.4% did not know the shelf life of the product, respectively. Of those who were routinely carrying SNG, 35.6% had an expired product. Of those with a prescription of SNG, only 65.9% were informed by the physician on the proper use of SNG.

Conclusion: Our results show that, despite recommendations of the guidelines, SNG is not prescribed to a substantial percentage of patients with CAD and angina, a considerable fraction of patients carry an expired product, and that patients are not adequately informed by the physicians on the use of SNG. These problems will certainly affect the optimal medical management of CAD and its efficacy.

Geliş tarihi: 26.04.2011 Kabul tarihi: 29.06.2011

Yazışma adresi: Özlem Soran, M.D. 200 Lothrop Street, Presbyterian Hospital, F-748 15213 Pittsburgh, PA, USA.
Tel: 001 412 337 5613 e-posta: soranzo@upmc.edu

Koroner arter hastalığı bulunan birçok olgunun hastaneye başvurma nedenini oluşturan ana bulgulardan biri, miyokart iskemisine bağlı gelişen, hasta yaşam kalitesini bozan ve işgücü kaybına neden olabilen kararlı angina pektoristir. Kararlı AP tipik olarak eforla veya duygusal stres ile ortaya çıkan, göğüs, çene, omuz, sırt ya da kollarda rahatsızlık hissi uyandıran ve istirahat ya da nitrogliserinle geçen klinik sendromdur. Kararlı AP'li hastalarda tedavinin birincil hedefi miyokart enfarktüsü ve ölüm riskinin azaltılması, prognozun iyileştirilmesi iken, ikincil düzeyde hedef ise, anginal semptomların şiddetinin ve sıklığının azaltılması ile bireyin yaşam kalitesinin artırılmasıdır.^[1]

ACC/AHA/ESC kılavuzları akut koroner sendrom ve miyokart enfarktüsü saptanan, kararlı AP olan koroner arter hastalarında uzun ve kısa etkili nitrogliserin kullanımını önermektedir.^[2,3] Hastanın iskemik tipteki yakınmaları başladıktan sonra beşer dakika ara ile alınan 0.3-0.6 mgr doz dilaltı nitrogliserin ile genellikle etkili sonuç alınmakta,^[4] tablet veya sprej kullanımı miyokart iskemisinin akut semptomlarına yönelik tedavide etkili olmaktadır. Ancak, dilaltı nitrogliserin tablet ve sprejlerinin açıldıktan sonra kullanım ömürleri tablet için altı ay, sprej için iki yıldır. Bu çalışmada, KAH bulunan, angina gelişen hastalarda dilaltı tablet/sprej reçete edilme sıklığı, hastaların ilaçların etkin kullanım ömrünü bilip bilmediği, taşıdıkları ilacın kullanım ömrünün geçip geçmediği araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Kesitsel, çokmerkezli olarak planlanan çalışmaya kardiyoloji polikliniklerine başvuran, KAH tanısı kon-

Tablo 1. Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) angina sınıflaması

Sınıf	Açıklama
Sınıf I	Yürüme, merdiven çıkma gibi günlük sıradan fiziksel aktiviteler anginaya neden olmaz. Ağır aktivitelerde angina ortaya çıkar.
Sınıf II	Günlük aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüyüş veya merdiven çıkma, yokuş çıkma, yemek sonrası, rüzgar veya soğukta yürüme veya yokuş çıkma, duygusal durumlarda veya sadece uykudan uyandıktan sonraki birkaç saat içindeki günlük etkinliklerde ağrı oluşmaktadır.
Sınıf III	Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve normal koşullarda 100-200 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkışta semptom oluşmaktadır.
Sınıf IV	En ufak fiziksel etkinlikte veya istirahatte semptom ortaya çıkabilmektedir.

muş, kararlı AP olan 300 hasta (201 erkek, 99 kadın; ort. yaş 61.7±10.8) alındı.

Koroner arter hastalığı tanısına karşın anginası olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda angina sınıflamasında Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflaması kullanıldı (Tablo 1) ve hazırlanan çalışma formlarına kardiyovasküler özgeçmişleri, risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, dilaltı nitrogliserin kullanımı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Çalışmanın yürütülmesi için etik kurul onayı alındı ve uygulama Helsinki Anlaşması'na uygun olarak yapıldı.

Kısaltmalar:

AP Angina pektoris
KAH Koroner arter hastalığı

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de verildi. Hastaların %48.3'ü miyokart enfarktüsü geçirmiş, %24.7'si baypas olmuş, %56'sına stent uygu-

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet (n=300)		
Erkek	201	67.0
Kadın	99	33.0
Hipertansiyon	209	69.7
Sigara	108	36.0
Diabetes mellitus	130	43.3
Hiperlipidemi	214	71.3
Obezite	30	10.0
Aile öyküsü	75	25.0
Koroner arter hastalığı öyküsü		
Geçirilmiş miyokart enfarktüsü	145	48.3
Baypas	74	24.7
Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti	6	2.0
Stent	168	56.0
Baypas + Stent	34	11.3
Koroner arter hastalığı		
Tek damar	68	22.7
İki damar	86	28.7
Üç damar	92	30.7
Üçten fazla	54	18.0
Kanada Kalp Derneği angina sınıflaması		
Sınıf I	134	44.7
Sınıf II	114	38.0
Sınıf III	50	16.7
Sınıf IV	2	0.7

Tablo 3. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar

	Sayı	Yüzde
Aspirin	195	65.0
Klopidogrel	45	15.0
Beta-bloker	255	85.0
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	159	53.0
Anjiyotensin reseptör blokleri	69	23.0
Kalsiyum kanal blokleri	48	16.0
Statin	102	34.0
Diüretik	90	30.0
Trimetazidin	15	5.0
Varfarin	3	1.0
Antiaritmik	3	1.0
Digoksin	21	7.0
Fibrat	3	1.0
Uzun etkili nitrat	54	18.0
Dilaltı nitrogliserin		
Reçetelenmeyen hasta	162	54.0
Reçetelenen hasta	138	46.0
Tablet	97	70.3
Sprey	32	23.2
Bilmiyor	9	6.5

lanmış, %11.3'üne baypas ve stent işlemi uygulanmıştır; %96'sında en az bir risk faktörü vardı.

Hastaların kullandıkları ilaçlar Tablo 3'te gösterildi. En çok kullanılan ilaçlar, aspirin (%65), beta-blokerler (%85) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriydi (%53). Hiperlipidemisi olan hastaların sadece %44.4'ü antihiperlipidemik tedavi görüyordu.

Daha önce tanı konmuş KAH ve kararlı AP olmasına rağmen, hastaların sadece %46'sına dilaltı nitrogliserin reçete edilmişti (Tablo 3). Bu hastaların %70.3'üne dilaltı tablet, %23.2'sine dilaltı sprej reçete edilmişti, %6.5'i ise en son hangi türün reçetelendiğini hatırlamıyordu. Doksan hasta (%65.2) ilacını devamlı yanında bulundururken, 48 hasta (%34.8) yanında taşımamaktaydı.

Hastaların %12.3'ü (n=17) dilaltı nitrogliserini her gün, %26.1'i (n=36) haftada en az bir kez, %31.2'si (n=43) ayda en az bir kez, %14.5'i (n=20) ise yılda en az bir kez kullanmakta idi. Angina olmasına ve daha önce dilaltı nitrogliserin reçete edilmesine rağmen 22 hastanın (%15.9) ilacını hiç kullanmadığı görüldü.

Daha önce dilaltı nitrogliserin reçetelendirilmiş olan hastaların sadece %65.9'u ilaç kullanımı hak-

kında hekim tarafından bilgilendirilmişti. Dilaltı tablet reçetelenen hastaların %91.8'i, sprej reçetelenenlerin %84.4'ü ilacın kullanım ömrünü doğru olarak bilmiyordu. Yanlarında devamlı dilaltı nitrogliserin bulunduran hastaların %35.6'sı zamanı geçmiş ilaç taşıyordu. Son bir hafta içinde angina olması nedeniyle dilaltı nitrogliserin kullanan hastaların %27'si zamanı geçmiş ilaç kullanmıştı.

TARTIŞMA

Antianginal ilaçlar aterosklerotik hastalarda, perkütan koroner girişimlerle beraber veya seçilmiş hasta gruplarında perkütan koroner girişimlere seçenek olarak, statinler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve aspirinle birlikte tedavinin bir parçası olarak görülmelidir.^[5]

Rutin olarak uygulanan antiiskemik tedavi üç genelleksel antianginal ajan kullanımını içerir: bunlar beta-blokerler, kalsiyum kanal blokleri ve nitratlardır. Nitratlar kararlı AP tedavisinde kullanılan eski antianginal ajanlardır. Etkilerini vasküler düz kaslarda genişleme yaparak gösterirler;^[6] bu genişleme için kullanılan ana mekanizma nitrik oksit üzerinden guanilat siklazın aktive edilmesidir.^[7] Nitratlar meydana getirdikleri bu vazodilatasyon etkisi ile artmış vazomotor tonusu azaltarak, darlıklar dahil olmak üzere epikardiyal arterleri genişletebilirler;^[8] yine venodilatasyon etkileri ile önyükü azaltarak sol ventrikül duvar gerilimini ve miyokardın oksijen ihtiyacını azaltırlar.^[9] Bu etkilerin yanı sıra, koroner arter hastalarında egzersiz kapasitesinde artış sağlamları,^[10] endotel fonksiyonlarını nitrik oksit aracılı iyileştirmeleri,^[11,12] normal koroner kan akımı olan bölgelerden iskemik alanlara yeniden dağılım sağlamları^[13,14] gibi ek avantajları vardır. Uzun etkili nitratlar düzenli olarak alındıkları zaman etkinliklerini yitirirler ve klinik sorunlara neden olabilecek nitrat toleransı gelişebilir.^[6] Meydana gelen nitrat toleransı nedeniyle serbest radikal düzeylerinde artış ve endotel disfonksiyonunun kötüleşmesi, uzun etkili nitratların kaçınılması gereken potansiyel komplikasyonlarıdır.^[15] Bu yüzden, anginası olan hastalara rutin olarak uzun etkili nitratların reçete edilmesi önerilmemektedir.^[16] Kısa etkili nitratlar ise, tolerans geliştirme potansiyellerinin düşük olması, akut atakların tedavisinde hızlı etkinlik göstermesi ve anginaya neden olması beklenen aktiviteye girmeden kısa süre önce profilaktik olarak alındığında 40 dakikaya kadar koruyucu etki göstermesi bakımından daha fazla avantajlı gözükmektedir.^[3]

Nitratların değişik formları bulunmaktadır. Bunlardan dilaltı nitrogliserin mukoza yoluyla kolaylıkla emilir, güvenilirdir, etkisi 1-3 dakikada başlar ve diğer formlarından daha etkilidir.^[17] Dilaltı uygulandığında karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalmayacağından, geçici, fakat etkin ilaç konsantrasyonuna hızla ulaşır. Kontrendikasyon olmadığı sürece, anginası olan tüm hastalara akut atakların başlaması ile birlikte veya angina atağını tetikleyeceği beklenen aktiviteye girmeden önce 0.3-0.6 mgr (15 dakikada en fazla 1.2 mgr) dozunda kullanılması önerilmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, tüm bu verilerin varlığı ve kılavuzların önerisine rağmen, kararlı AP yakınması olan hastalara dilaltı nitrogliserinin yeteri kadar reçete edilmediğini, ilaç reçetelenen hastaların çoğunun ilacın kullanım ömrünü doğru bilmediğini ve yanlarında süresi geçmiş ilaç bulundurduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların angina şikayetleri olmasına rağmen üçte birinin ilaçlarını yanlarında buldurmaması, azımsanmayacak bir kısmının ise dilaltı nitrogliserini angina olmasına rağmen hiç kullanmamış olması, hastaların hekimler tarafından yeterince bilgilendirilmediklerinin bir göstergesidir.

Kararlı AP olan hastalar için birincil tedavi hedefi değerlendirildiğinde, hastaların KAH için gereken tedaviyi tam olarak almadığı izlendi; özellikle hiperlipidemik olan hastaların yarısından fazlasının değişik nedenlerle antihiperlipidemik tedavi almıyor olmaları dikkat çekiciydi.

Birincil ve ikincil tedavi hedefleri değerlendirildiğinde, elde ettiğimiz veriler, KAH'de planlanması gereken uygun tedavi bütünlüğünün ve etkinliğinin, hekimlerin hastalarına yeterli eğitimi vermemesinden dolayı önemli derecede aksadığını göstermektedir.

Son bir haftada angina nedeniyle dilaltı nitrogliserin kullananların dörtte birinin zamanı geçmiş ilaç kullanmış olmaları, yine KAH tanısı konmuş olan hastalarımızın yarısından fazlasına dilaltı nitrogliserinin hiç reçetelenmemiş olması biz hekimlere, dilaltı nitrogliserine ihtiyacı olan hastalara ilacı reçeteleme konusunda ve hastaları ilacın kullanım şekli ve son kullanma ömrü ile ilgili bilgilendirmede daha fazla görev düşüğünü göstermektedir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:635-56.
2. Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264-74.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
4. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1353-418.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
6. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338:520-31.
7. Anderson TJ, Meredith IT, Ganz P, Selwyn AP, Yeung AC. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences and potential interactions. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:555-66.
8. Brown BG, Bolson E, Petersen RB, Pierce CD, Dodge HT. The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation* 1981;64:1089-97.
9. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1996;77:31C-7C.
10. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249-56.
11. Schiffrin EL. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase: a matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. *Hypertension* 2008;51:31-2.
12. Berges A, Van Nassauw L, Timmermans JP, Vrints C. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Pharmacol* 2005;516:60-70.
13. Bøttcher M, Madsen MM, Randsbaek F, Refsgaard J, Dørup I, Sørensen K, et al. Effect of oral nitroglycerin and cold stress on myocardial perfusion in areas subtended by stenosed and nonstenosed coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002;89:1019-24.

14. Tadamura E, Mamede M, Kubo S, Toyoda H, Yamamuro M, Iida H, et al. The effect of nitroglycerin on myocardial blood flow in various segments characterized by rest-redistribution thallium SPECT. *J Nucl Med* 2003;44:745-51.
 15. 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;49:1289-95.
 16. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
 17. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:749-74.
-
- Anahtar sözcükler:** Angina pectoris/ilaç tedavisi; koroner arter hastalığı; nitrogliserin/terapötik kullanım; uygulama kılavuzu; damar genişletici ilaç.
- Key words:** Angina pectoris/drug therapy; coronary artery disease; nitroglycerin/therapeutic use; practice guidelines as topic; vasodilator agents.