

# Stabil Angina Pektorisli Hastalarda İsosorbid 5-Mononitrat'ın Etkinliği: Akut Etki ve Orta Süreli Kullanımda Etkide Zayıflama

Uz. Dr. Vedat SANSOY, Uz. Dr. Mustafa ÖZCAN, Uz. Dr. İsmail EREN,  
Uz. Dr. Mefkure PLATİN, Prof. Dr. Nilgün GÜRSES, Prof. Dr. Deniz GÜZELSOY,  
Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU

*Istanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul*

## ÖZET

*İsosorbid dinitratın aktif bir metaboliti olan İsosorbid 5-Mononitrat (İS 5-MN) in antianginal olarak yaygın kullanımı vardır. Stabil angina pektorisli 8 hastada günde iki kez, 8 hastada da günde üç kez kullanılan 20 mg İS 5-MN'in akut ve subakut etkileri plasebo kontrollü, çift kör randomize protokollü bir çalışmada değerlendirildi. Çalışmada hastaların İS-5 MN veya plasebo aldıkları 10 günlük 2 dönem vardı. İlk treadmill egzersiz testi (TET) ilk dozdan 2 saat sonra, subakut TET'i de 10. günkü sabah dozundan 2 saat sonra yapıldı. İS 5-MN ilk dozdan 2 saat sonra yapılan TET'inde, plasebo alırken yapılan TET'lerine göre egzersiz süresinde ve 1 mm ST segment çökmesi oluşma süresinde anlamlı uzama ( $p<0.05$ ), maksimal ST segment çökmesi değerinde de anlamlı azalma ( $p<0.05$ ) saptandı. Ağrı oluşma süresi, istirahat ve maksimal kalp hızı ve sistolik kan basıncı ve egzersiz sonu "double product" değerlerinde anlamlı değişim olmadı. 10 günlük tedavi sonunda İS 5-MN'in egzersiz süresinde ve ST segment parametrelerindeki olumlu etkisinin kaybolduğu görüldü. Bu bulgular 10 günlük tedavi sonrasında ilaç etkisinde azalma olduğunu, bunun da gelişen toleransa bağlı olabileceğini düşündürdü.*

*Anahtar kelimeler: İsosorbid 5-mononitrat, stabil angina pektoris, tolerans gelişimi*

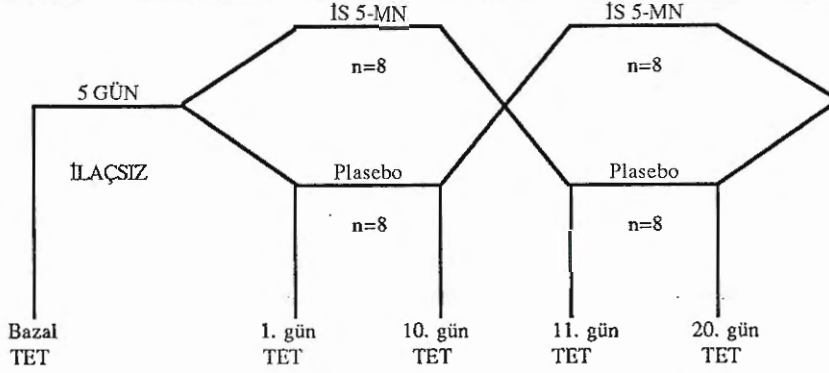
1981'den beri koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılmakta olan isosorbide 5-mononitrat (İS 5-MN) yurdumuzda da kullanılmaya başlanmıştır. İsosorbide dinitrat'ın karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması sonrasında oluşan aktif metabolitlerinden başta geleni olan İS 5-MN'in intravenöz ve pulmoner arter içine yapılan enjeksiyonları ve oral kullanımı sırasındaki antianginal etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1-6). İS 5-MN biyoyararlılığı yüksek, yarı ömrü 4-5 saat olan (isosorbide dinitratın 8 katı) bir ilaçtır (7).

Uzun yarı ömrü nedeniyle yavaş salınımlı bir preparata gerek kalmadan daha az sıklıkla verilebilmektedir. Çalışmamızda 16 stabil angina pektorisli hastada İS 5-MN'in akut ve subakut etkilerini araştırarak, ilaç etkisinde zamanla beliren değişimleri ortaya koymak istedik.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmaya yaşları 40 ile 62 arasında (ortalama:  $51.6\pm 6.9$ ) 15'i erkek, 1'i kadın, 3'ü miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş 16 stabil angina pektorisli hasta alındı. Hastaların tümünde çalışma öncesi yapılan treadmill egzersiz testinde (TET) tipik göğüs ağrısıyla birlikte en az 1.5 mm horizontal ST segment çökmesi mevcuttu, klinik olarak da tipik stabil angina pektoris tanımlıyorlardı. Hastaların koroner angiografi yapılan 4'ünden 2'sinde üç damar hastalığı, 2'sinde iki damar hastalığı mevcuttu. Kalan 12 hastada tanı egzersiz testiyle ve klinik olarak konmuş oldu. 65 yaşından büyük, 160/100 mmHg'dan yüksek hipertansiyonu, kalp kapak hastalığı, kardiyomiopatisi, ağır solunum yolu hastalığı, kalp yetersizliği olanlar ve efor kapasitesi çok kısıtlı olup plasebo kullanması tehlikeli olacak hastalar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma çift kör, plasebo kontrollü, randomize, çapraz karşılaştırmalı olarak yapıldı. Sublingual nitrit dışında hastaların kullandığı tüm ilaçlar çalışmadan 5 gün önce kesildi. Başlanan ilacın (aktif ilaç veya plasebo) ilk dozundan 2 saat sonra TET yapıldı. 8 hasta 12 saatte bir (günde 2 tablet), 8 hastada 8 saatte bir (günde 3) tablet ilacı 9 gün kullandıktan sonra 10. gün sabah dozundan 2 saat sonra TET tekrarlandı ve ilaç kesildi. 11. gün diğer ilaç



Şekil 1. Çalışma planı.

başlandı, sabah ilk dozdan 2 saat sonra ve 10. gün sabah dozundan 2 saat sonra TET'leri tekrarlandı. İlaçları günde 2 veya 3 kez kullanan her iki hasta grubunda da hastaların yarısı önce aktif ilaç sonra plasebo, diğer yarısı da önce plasebo sonra aktif ilaç kullandılar. Çalışma planı Şekil 1'de gösterilmiştir.

TET'leri sabahları aynı saatlerde, 3 saatlik açlık durumunda, semptomla sınırlı olarak, Bruce protokolü uygulanarak yapıldı. Hastaların test günü İS 5-MN veya plasebo dışında hiçbir ilaç kullanmamaları ve sigara içmemeleri istendi. Egzersiz testleri için Woodway treadmill cihazı, kayıt için Siemens Cardiosat 703 3 kanallı EKG cihazı, ritim izlemek için Siemens ergoskop tek kanallı monitör kullanıldı. Ekstremitte elektrodları her iki infraklaviküler ve inguinal bölgeye, göğüs elektrodları da V<sub>1-6</sub> pozisyonlarına yerleştirildi. Test öncesi istirahat döneminde ayakta EKG kaydedildi, indirekt oskültatuvar yöntemle arter basıncı ölçüldü. Egzersiz sonlandığında ve egzersiz sonrası 1., 3., 5., dakikalarda 12 derivasyonlu EKG çekildi, arter basıncı ölçüldü, 2. ve 4. dakikalarda V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>6</sub> derivasyonları kaydedildi. Kalp hızı değerleri EKG kayıtları üzerinde iki R dalgası arasındaki süre ölçülerek belirlendi.

Çalışma süresince hastalardan kısa etkili nitrit tablet almalarını gerektiren angina ataklarını kaydetmeleri istendi, tüm yan etkiler değerlendirildi. Egzersiz testlerinin değerlendirilmesinde ve karşılaştırmalarda egzersiz süresi, göğüs ağrısı oluşma süresi, V<sub>4</sub> de 1 mm ST segment çökmesi oluşma süresi, V<sub>4</sub> de maksimum ST segment çökme miktarı, istirahat ve egzersiz sonu kalp hızı ve sistolik kan basınçları, egzersiz sonu "double product" değerleri kullanıldı. Testler hastaların test sırasında aldığı ilaçları bilme-

yen çalışmacılar tarafından değerlendirildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Student's t testi kullanıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tüm hastalar çalışmayı planlandığı şekilde tamamladı. Hastalarda plasebo alırken ortalama 6.1±9.1 angina atağı, İS 5 -MN alırken ise 3.6±4.8 angina atağı oldu, aradaki fark anlamlı bulunmadı. 16 hastanın 6'sında İS 5-MN kullanırken başağrısı oldu, başka yan etki gözlenmedi.

Hastaların plasebo alırken 1. ve 10. gün ve İS 5-MN alırken 1. ve 10. gün yapılan TET'lerinde saptanan ortalama egzersiz süresi, göğüs ağrısı oluşma süresi, V<sub>4</sub> de 1 mm ST segment çökmesi oluşma süresi, V<sub>4</sub> de maksimum ST segment çökme miktarı, istirahat ve egzersiz sonu kalp hızı ve sistolik kan basınçları, egzersiz sonu "double product" değerleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Bu değerler karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar ise Tablo 2' de görülmektedir. Görüldüğü gibi İS 5-MN ilk doz sonrasında yapılan TET'lerinde ortalama egzersiz süresi ve V<sub>4</sub> de 1 mm ST segment çökmesi oluş süresi değerleri plasebo sonrası yapılan testlerdeki değerlere göre anlamlı olarak uzun, V<sub>4</sub> de maksimum ST segment çökme miktarı ise anlamlı olarak az bulunmuştur (p<0.05). İS 5-MN alırken 1. gün ile plasebo alırken 1. ve 10. gün yapılan testler arasında öteki parametreler yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

İS 5-MN alırken 10. gün yapılan TET'lerinde saptanan sonuçlar ile plasebo alırken 1. ve 10. gün yapılan TET'lerindeki sonuçlar arasında ise tüm parametreler yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. (Ta-

Tablo 1. İS5-MN ve plasebo kullanırken yapılan TET'lerinde elde edilen ortalama değerler

	Plasebo 1. gün	Plasebo 10. gün	İS5-MN 1. gün	İS5-MN 10. gün
Egzersiz süresi (dak.)	9.0±2.9	9.3±2.9	11.5±2.4	10.4±2.3
Ağrı oluşma süresi (dak.)	7.2±3.3	7.1±2.8	8.7±2.8	7.6±2.7
V4 1mm ST çök. oluş. süresi (dak.)	7.1±2.9	7.5±2.8	10.0±2.9	8.7±2.8
V4 maksimum ST çökmesi (mm)	1.7±0.2	1.7±0.2	1.5±0.8	1.4±0.2
İstirahat kalp hızı (dak.)	81±10	80±13	89±14	83±9
Maksimal kalp hızı (dak.)	131±18	129±14	138±16	136±18
İstirahat sist. kan bas. (mmHg)	126±21	126±18	123±17	132±15
Maksimal sist. kan bas. (mmHg)	166±20	164±20	171±19	171±17
Egzersiz sonu "double product"	218±45	213±44	237±44	233±63

Tablo 2. İS5-MN ve plasebo kullanırken yapılan TET'lerinde parametrelerin karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlar

	İS 5-MN 1. gün ile plasebo 1. gün	İS 5-MN 1. gün ile plasebo 10. gün	İS 5-MN 10. gün ile plasebo 1. gün	İS 5-MN 10. gün ile plasebo 10. gün
Egzersiz süresi (dak.)	*p<0.05	*p<0.05	AD	AD
Ağrı oluşma süresi (dak.)	AD	AD	AD	AD
V4 1mm ST çök. oluş. süresi (dak.)	*p<0.05	*p<0.05	AD	AD
V4 maksimum ST çökmesi (mm)	*p<0.05	*p<0.05	AD	AD
İstirahat kalp hızı (dak.)	AD	AD	AD	AD
Maksimal kalp hızı (dak.)	AD	AD	AD	AD
İstirahat sist. kan bas. (mmHg)	AD	AD	AD	AD
Maksimal sist. kan bas. (mmHg)	AD	AD	AD	AD
Egzersiz sonu "double product"	AD	AD	AD	AD

Tablo 3. İS5-MN ve plaseboyu 2x1 ve 3x1 kullanırken 10. gün yapılan TET'lerinde elde edilen bulgular ve karşılaştırmaları

	İS 5-MN2x1 10. gün n=8	Plasebo 2x1 10 gün n=8	Farkın Anlamlılığı	İS 5-MN3x1 10. gün n=8	Plasebo 3x1 10 gün n=8	Farkın Anlamlılığı
Egzersiz süresi (dk.)	11.0±2.7	11.0±2.7	AD	9.7±1.7	8.9±2.6	AD
Ağrı oluşma süre.(dk.)	8.7±2.7	7.7±3.5	AD	6.5±2.3	6.6±2.1	AD
V4 1mm ST çök. oluş. süre.(dk.)	8.5±3.5	8.0±3.4	AD	9.0±2.0	8.0±2.6	AD
V4 maksimum ST çök. (mm)	1.4±0.2	1.7±0.2	AD	1.5±0.2	1.5±0.2	AD
İstirahat kalp hızı (dk.)	83±11	79±15	AD	84±8	80±11	AD
Maksimal kalp hızı (dk.)	134±21	131±14	AD	138±16	128±15	AD
İstirahat sist.kan bas.(mmHg)	130±11	120±23	AD	135±12	132±10	AD
Maksimal sist.kan bas.(mmHg)	165.0±15.1	155.0±13.1	AD	176.2±16.9	173.7±25.6	AD
Egzersiz sonu "double product"	223±37	202±31	AD	243±38	224±55	AD

blo 2). İS 5-MN ve plaseboyu gerek günde iki kez gerekse günde üç kez kullanan hastalarda İS 5-MN alırken 10. gün yapılan TET'leri ile plasebo alırken 10. gün yapılan TET sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Nitratlar angina pektoris tedavisinde yüzyılı geçen bir süredir kullanılmaktadır. İsoorbid dinetrat (İSDN) angina pektoris tedavisinde en sık kullanılan

organik nitratdır. ISDN'in ana metaboliti olan İS 5-MN, farmakokinetiği ve oral alımı sonrası tam biyoyararlılığı nedeniyle çeşitli çalışmalara konu olmuştur.

İS 5-MN'in akut ve subakut antianginal etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çapraz karşılaştırmalı çalışmamızda İS 5-MN'in antianginal etkisi, İS 5-MN ilk dozdan sonra yapılan TET'lerindeki egzersiz süresi, V<sub>4</sub>' de 1 mm ST segment çökmesi oluş süresi ve V<sub>4</sub> de maksimum ST çökmesinin, plasebo alırken 1. ve 10. gün yapılan TET'lerindeki değerlere göre anlamlı olarak uzun bulunmasıyla gösterilmiştir. İS 5-MN'in değişik dozlarda ilk kez verildiğinde oluşan antianginal etkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (2-6,8-12). Jansen ve ark. (8) maksimal etkinin 20 mg dozla elde edildiğini, bu dozun üzerindeki miktarlarda egzersiz süresinde ve ortalama pulmoner arter basıncındaki olumlu etkilerde artma olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunda on günlük tedavi sonunda İS 5-MN'a tolerans oluştuğunu düşündüren bulgular elde ettik. İS 5-MN alırken 10. gün yapılan TET'leri ile plasebo alırken 1. ve 10. gün yapılan TET'leri arasında değerlendirilen tüm parametreler yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Schwarzer ve Mlczoch (9) İS 5-MN günde üç kez 20 mg ile 15 günlük tedavi sonunda egzersiz süresinde ve ST segment çökmesi oluş süresinde ilk doz etkisine göre bir fark saptamazken, Tauchert ve ark. (10) ile Schuster ve ark. (12) günde 3 kez 50 mg ile, Rennhak ve ark. (11) günde 2 kez 20 mg ile, 7-15 günlük tedaviler sonunda ilk dozda saptanan düzelmelerin sürdürülemediğini bildirmişlerdir. Jansen ve ark. (13) ise günde 3 kez 20 mg dozda tolerans gelişmezken, 50 mg günde 3 kez verildiğinde tolerans oluştuğunu gözlemişlerdir. Uzun süreli İS 5-MN tedavisinde tolerans oluştuğunu bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (14,16). Angina tedavisinde plasebo etkisinin belirgin oluşu, egzersiz süresi, iş yükü, ağrı oluşma süresi gibi parametrelerin tekrarlanabilirliklerinin zayıf olması, solunum gazları veya kompüterize ST segment analizi gibi yöntemlerin nadiren kullanılması, nitrat kan düzeyi ölçümünün zor olması ve bazı preparatların yeterli kan düzeyine erişememesi gibi faktörlerin uzun etkili nitratların antianginal etkilerini inceleyen çalışmalar arasındaki

farklara neden olduğu düşünülmektedir (17). Nitratlara toleransın ilacın metabolizmasındaki veya biotransformasyonundaki artışa bağlı olarak değil, organik nitratların nitrat reseptörü olarak adlandırılan etki bölgelerindeki sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girmesinin reseptör duyarlılığında azalmaya neden olarak geliştiği ileri sürülmektedir (18).

Çalışmamızda dozla tolerans oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 8 hastaya günde 2 kez, 8 hastaya da günde 3 kez İS 5-MN 20 mg verdik, ancak her iki grupta da İS 5-MN alırken 10. gün yapılan TET'inde elde edilen değerler ile plasebo alırken 1. ve 10. günkü değerler arasında anlamlı bir fark saptamadığımızdan toleransın doza bağımlılığı hakkında bir yargıya varamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda İS 5-MN'in ilk dozunda antianginal etkisi olduğu, ancak kullandığımız dozlarda 10 günlük tedavi sonunda bu etkinin azaldığına karar verdik.

## KAYNAKLAR

1. Michel D: Der Einfluss von Metaboliten des Isosorbid-dinitrats auf das Belastungs-EKG bei Koronarsuffizienz. Herz/Kreislauf 8:444, 1978
2. Isbary J, Doering W, Waner B, Greding H, König E: Haemodynamic changes at rest and during exercise after 20 mg isosorbide 5-mononitrate in patients with coronary heart disease. Med. Welt 32 (14a): 530, 1981
3. Jansen W, Tauchert M, Osterspey A, Hilger HH: Haemodynamics at rest and under loading after acute and chronic administration of 20 mg of isosorbide 5-mononitrate in patients with coronary insufficiency. Vascular Med 2:209, 1984
4. Nyberg G, Carlens P, Lendström E, et al: The effect of isosorbide 5 mononitrat during exercise tolerance in patients with exertional angina pectoris. A placebo controlled study. Eur Heart J 7:835, 1986
5. Yokota M, Tsunekawa A, Miyahara T, et al: Effects of isosorbide 5-mononitrate on exercise-induced hemodynamic changes in angina pectoris. Am J Cardiol 58:53, 1986
6. Kohli RS, Rodriguez EA, Kardash MM, Whittington JR, Raftery EB: Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. Am J Cardiol 58:727, 1986
7. Taylor T, Chasseaud FL, Major R, Doyle E, Darragh A: Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics in humans. Biopharmaceutics and Drug Disposition 2:255, 1981
8. Jansen W, Meyer L, Tauchert M: Acute effect of various doses of isosorbide 5-mononitrate on

hemodynamic and exercise performance in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 61:31E, 1988

9. Schwarzer C, Mlczoch J: Does isosorbide 5-mononitrate cause tolerance? *Herz/Kreislauf* 14:585, 1982

10. Tauchert M, Jansen W, Osterspey A, et al: Toleranzentwicklung bei Langzeittherapie mit 5-isosorbid mononitrate, Nifedipin und Molsidomin. *Z Kardiol* 71:166, 1982

11. Rennhak U, Riebesel T, Biaino G: A double-blind cross-over study on the effectiveness and possible development of tolerance during long term therapy with isosorbide 5-mononitrate or isosorbide dinitrate slow release in coronary artery disease. In: Cohn J, Rittinghausen R (eds.) *Mononitrates*. Berlin, Springer Verlag, 1985, p.277-287

12. Schuster P, Trieb G, Wiechman HW: Haemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate in acute and chronic treatment of coronary heart disease. *Z Kardiol* 72 (suppl 3):251, 1983

13. Jansen W, Tauchert M, Osterspey A,

Hilger HH: Comparison of haemodynamic effects of various doses of isosorbide 5-mononitrate following single dose and long term administration in patients with coronary heart disease. In Ref 11 p.171-187

14. Tauchert M, Jansen W, Osterspey A, Fuchs M, Hombach V, Hilger HH: Dose dependence of tolerance during treatment with mononitrates. *Z Kardiol* 72 (suppl 3):218, 1983

15. Armstrong PW, Maffet JA: Tolerance to organic nitrates, clinical and experimental perspectives. *Am J Med* 74 (suppl 6 B):73, 1983

16. Parker JO, Fung HL, Ruggirello D, Stow JA: Tolerance to isosorbide dinitrate, rate of development and reversal. *Circulation* 68:1074, 1983

17. Froehlicher VF: *Exercise and the Heart: Clinical Concepts*. Chicago, Year Book Med. Publ., 1987. p.180

18. Needleman P, Johnson EJ: Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 184:709, 1973