

# A nitrátkezelés aktuális kérdései

Király Csaba, Czuriga István, Kristóf Éva, Édes István

A nitrátok az egyik legrégebben használt gyógyszer-csoport. Jelen összefoglaló áttekintést nyújt a nitrátok általános és cardiovascularis hatásairól, a nitráttolerancia kérdéséről, ennek kivédési lehetőségeiről, a myocardialis infarktusból és azt követően alkalmazott nitrátkezelés elméleti alapjairól és gyakorlati eredményeiről, a klinikai vizsgálatok tükrében. A szerzők összefoglalják a szer cardiac és extracardialis javallatait, különös tekintettel az akut kardiológiai kórképekre (akut szívelégtelenség, tüdőoedema), részletezik a mellékhatásokat, valamint a kontraindikációkat.

**nitrátok, myocardialis infarktus, posztinfarktusos állapot, szívelégtelenség, diasztolés diszfunkció**

## ACTUAL QUESTIONS OF NITRATE THERAPY

The nitrates are one of our oldest medicine. This article summarizes the general and the cardiovascular effect of the nitrates, the question of the nitrate tolerance and the ways of avoiding this. On the basis of the clinical studies the article describes the theoretical and practical results of the nitrate therapy in myocardial infarct and post-MI patients. It also summarizes the cardiac and extracardiac indications of the nitrates with special regard to acute cardiac conditions (acute heart failure, pulmonary edema) and analyses the side effects and the contraindications of the drug.

**nitrates, myocardial infarct, postmyocardial condition, heart failure, diastolic dysfunction**

dr. Király Csaba (levelező szerző/correspondent): Bács-Kiskun Megyei Kórház  
I. Sz. Belgyógyászat, Kardiológia, Kecskemét/County Hospital of Kecskemét,  
1st Department of Medicine, Cardiology;

dr. Czuriga István: Debreceni Városi Egészségügyi Szolgálat Járóbeteg-Kardiológiai Intézet/  
University of Debrecen, Out-patients Clinic;

dr. Kristóf Éva, dr. Édes István: Debreceni Orvostudományi Egyetem, Kardiológia Klinika,  
Debrecen/University of Debrecen, Faculty of Medicine, Cardiology Clinic

Érkezett: 2003. április 30. Elfogadva: 2003. május 12.

A nitrátkezelés a mellkasi fájdalom kezelésében és megelőzésében 140 éves múltra tekint vissza. 1867-ben *Sir Lauder Brunton* írta le, hogy az amid-nitrit belélegzése kedvezően befolyásolja a mellkasi diszkomfortérzést; 1879-ben *William Murrell* per os nitroglicerinnel már meg tudta az anginát szüntetni (1).

A nitrátok szenzitivitása a vénás rendszerhez nagyobb, mint az artériáshoz; így a preloadot erősebben csökkenti, mint az afterloadot. E mechanizmusok összehangolásával csökken a bal kamrai töltőnyomás, a kamra dilatációja és a szisztolés fal feszülés, ezáltal csökken a szívizom energia- és oxigénigénye, javul a subendocardialis véráramlás (2–6).

Összefoglalónkban áttekintjük a nitrátok általános és cardiovascularis hatásait, a nitrátkezelés kardiológiai

indikációit, a nitráttolerancia kérdését, valamint a nitrátoknak a balmra-funkcióra gyakorolt hatásait, echokardiográfiás mérések alapján.

## Általános és cardiovascularis hatások

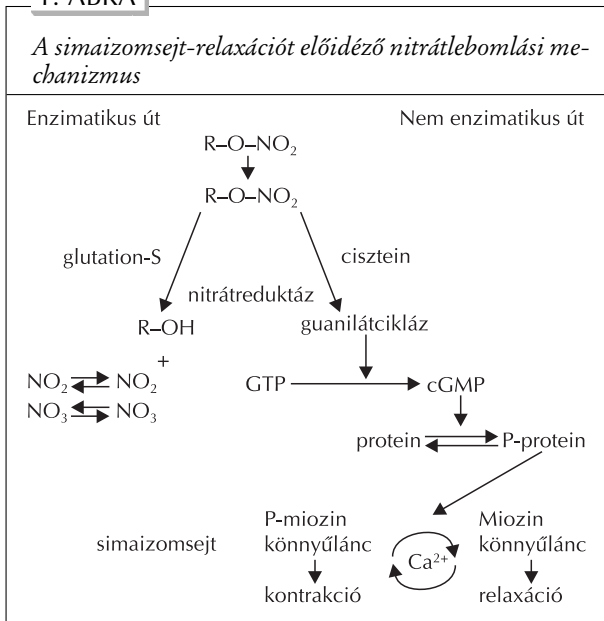
A klinikai gyakorlatban a nitrátoknak elsősorban a vascularis simaizomsejtekre kifejtett spasmolyticus hatását használjuk ki. Igazolt, hogy a vasodilatatio létrejöttéért elsősorban a szervezetben termelődő, az endotheliumból származó szubsztátum – EDRF, endothelium-derived relaxing factor, endothelből származó relaxálófaktor – felelős (7). *Ignarro* forradalmi felfedezése óta tudjuk, hogy az EDRF megfelel a nitrogén-monoxidnak (NO), ez a gliceril-trinitrát lebomlá-

sából is keletkezik (8). Ischaemiás szívbetegségben az atherosclerosis jelentősen károsítja az endotheliumot, csökken a nitrogén-monoxid termelése. A nitrát-terápiával valójában tehát szubsztitúciós kezelést végzünk.

Élettani körülmények között a nitrogén-monoxid az endothelsejtekben egy  $Ca^{++}$ -függő, konstitutív nitrogén-monoxid-szintetáz (cNOS) enzim hatására folyamatosan keletkezik L-argininből, oxigén és NADPH felhasználásával. A nitrogén-monoxid stimulálja a guanilát-cikláz, ezáltal ciklikus 3', 5'-guanozin-monofoszfát jön létre, és a cGMP-dependens kináz a miozin könnyűlánc-defoszforizálását eredményezi. Így a miozin-aktin kapcsolat blokkolódik, kialakul az erős simaizomsejt-relaxáció. A blokkolás előfeltétele a sarcoplasmás reticulumból a kalciumionok kiáramlásának gátlása (ezt a folyamatot szintén a cGMP katalizálja). Létezik egy másik típusú nitrogén-monoxid-szintézis is; ez patológiás körülmények között, kalciumfüggetlen, indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz (iNOS) enzim aktiválódásával jön létre. Interleukinek, bakteriális toxinok, a tumornekrózis-faktor (TNF) és az interferon is indukálhat iNOS-termelődést; ez nagy mennyiségű nitrogén-monoxid-szintézist és nitrogén-monoxid reaktív szabad gyökök képződését eredményezheti, amelyek szöveti károsodást okoznak (9).

A nitrátokat *prodrugnak* tekintjük: először metabolizálódniuk kell, hogy hatásukat kifejthessék. Az organikus nitrátok lebomlásának két útja ismeretes. Az enzimatis út során metabolizálódó nitrátból a glutation-S-transzferáz enzim segítségével glicerol-di- és -mononitráton át nitrit- és nitrátionok jönnek létre. A nem enzimatis lebomlásnál kulcsszerepet kapnak az intracelluláris tiolkészletek, amelyek cisztein vagy glutation formájában raktározódnak (10). Az így keletkezett nitrogén-monoxid indukálja a simaizomsejt-relaxációt eredményező folyamatot (1. ábra). A nitrát-hatás lényege a coronariadilatáció és a vénás rendszer tágítása. A nitrátok 35–45%-kal csökkentik a bal kamrai töltőnyomást, így mérsékelni tudják a fulladásos panaszokat és a pangásos tüneteket tüdőoedémában, akut myocardialis infarktuszban. Ugyanakkor nő a szív teljesítménye és csökken az artériás vérnyomás. Ismert tény, hogy a nitrátok intravénás, de sublingualis formában is lényeges (30-50 Hgmm-es) vérnyomáscsökkentést képesek elérni, 10 percen belül. Jól használhatók a koronarográfia és a PCI (percutan coronariaintervenció) közben fellépő coronariaspasmus oldására is, valamint újabban igazolták a stentbeültetés kapcsán jelentkező „minor szívizomsérülés”-t redukáló képességüket is (11). Görcsoldó hatásuk ismert az ureter- és epekölikák esetén, és alkalmazzák endoszkópos beavatkozások közben az Oddi-sphincter relaxációjához is. Leírták a nitrátok recidív vérzés-csökkentő hatását a nyelőcsővarixok scleroterápiája közben, valamint portalis hipertenzióban (12). További lényeges hatásuk, hogy gátolják a thrombocytáaggregációt és -adhaesiót, a neutrophyl granulocyták kitapadását az endotheliumhoz, valamint a simaizomsejt-proliferációt

1. ÁBRA



(13). Az organikus nitrátok legfontosabb hatásait az 1. táblázat foglalja össze.

## Kardiológiai indikációk

### Stabil effort angina, kevert angina pectoris

A nitrátkezelés alapvető szerepet játszik az akut anginás roham oldásában és a visszatérő angina megelőzésében egyaránt. A nitrátok kedvező hatása a myocardium oxigén-szükségletének csökkentése (döntően preload-, nagyobb dózisoknál afterloadcsökkenés) és/vagy oxigén-kínálatának növelése (coronariadilatáció, spasmusoldás, a kollaterális keringés javítása) révén valósul meg. Az anginás roham megszüntetésére rövid hatású nitrátkészítményeket alkalmazunk (sublingualis nitroglicerín tabletta vagy spray, illetve sublingualis izosorbid-dinitrát tabletta). E rövid hatású készítmények a mellkasi fájdalom megszüntéig ismételt (maximum 4-5 alkalommal) vagy a várható roham előtt 5-10 perccel alkalmazhatók. A visszatérő anginák profilaxisára hosszú hatású nitrátokat alkalmazunk különböző módon (orális, transdermalis formában). A tartós és folyamatos nitrátkezelés során a hosszú hatású nitrátok hatékonysága csökken vagy elvész, és nitrát-tolerancia alakul ki; ez megfelelő adagolási sémával védhető ki.

A nitrátok intravénás, de sublingualis formában is lényeges vérnyomáscsökkentést képesek 10 percen belül elérni.

### Instabil angina

Instabil anginában az intravénás nitroglicerinterápia a klinikai tapasztalatok alapján hatásosan megszünteti a

1. TÁBLÁZAT

<i>A nitrátok cardiovascularis hatásai</i>			
Vascularis (szisztémás)	Vascularis (coronaria)	Myocardium	Egyéb erek
<i>Artériás rendszer (dilatáció)</i> – csökken a perifériás vascularis rezisztencia – csökken a szisztolés és diasztolés vérnyomás	<i>Dilatáció</i> – csökken a coronariarezisztencia <i>A spasmus gátlása</i> – fokozódik a kollaterális keringés	Csökken az O <sub>2</sub> -igény Kontraktilitás? Perctérfogat nő	<i>Pulmonalis (dilatáció)</i> – erősen csökken a pulmonalis vascularis rezisztencia – jelentősen csökken a pulmonalis artériás nyomás <i>Cerebralis (dilatáció)</i> – nő a cerebralis véráramlás – fokozódik az intracranialis nyomás
<i>Vénás rendszer (venodilatáció)</i> – erősen csökken a preload – csökken a bal kamrai EDP – csökken a bal kamrai EDV – csökken a bal kamrai telődési nyomás – csökken a szív teljesítménye			
Gátolják a thrombocyták aggregációját, adhaesióját, a neutrophyl granulocyták kitapasztását és a simaizomsejtek proliferációját			
<i>EDP: végdiasztolés nyomás, EDV: végdiasztolés volumen</i>			

beteg mellkasi fájdalmát; erre vonatkozó bizonyító eredményű, randomizált vizsgálat adatai nem állnak rendelkezésre. Az intravénás nitroglicerint átlagos kezdő dózisa 5-10 µg/perc; ez – szükség szerint – 200 µg/perc dózissig is emelhető, a kezelés 24–48 órán át folytatható. A folyamatos infúziós kezelés mellett a tolerancia általában 24 órán belül kialakul, azonban – a dózis megfelelő titrálásával – áttörhető. Az anginának ebben a formájában az intermittáló kezelés – a rebound ischaemia veszélye miatt – nem javasolt.

**Akut myocardialis infarktus, posztinfarktusos állapot**

A nitrátokat, számos előnyös tulajdonságuk miatt, széleskörűen használjuk akut myocardialis infarktusban (2. táblázat). Az infarktus első óráiban elindított nitrátkezelés csökkenti az infarktus terjedését, a regionális diasztolés kiboltosulást (bulging), a kollagénmátrix felbomlását, a szívizomsejtek eltolódását (slippage) és a regionális tágulékonyt. A nitrátok a falfeszülés mértékének csökkentésével védik a kollagénszövetet, megakadályozzák a progresszív kamradilatáció által indukált fibrosis kialakulását (14, 15).

Több klinikai vizsgálatban tanulmányozták a nitrátok hatékonyságát a balkamra-funkcióra, akut infarktust követően (16). A trombolízis bevezetése előtti korszakban az első ez irányú vizsgálatban tanulmányozták a Q-hullámmal járó, anterior lokalizációjú infarktusban szenvedő betegeket, akik 48 órán át kis dózisban kaptak intravénás nitroglicerint, majd további hat hétig buccalis nitroglicerint vagy placebót. Excentrikus adagolási módot választottak, nyolcórás nitrátmentes időszakokkal. Placebóval összehasonlítva, a nitrátcsoportban megmaradt a bal kamra geometriája és – az echokardiográfiás adatok alapján – javult a működése. A nitrátkezelés balkamra-funkcióra gyakorolt

2. TÁBLÁZAT

<i>A nitrátok előnyös hatásai akut myocardialis infarktusban</i>
<i>Hemodinamikai hatások</i> Csökken a preload, nő a vénás kapacitás. Csökken az afterload.
<i>A coronariaáramlást befolyásoló hatások</i> Javul a collateralis keringés. Csökken az artériás spasmus. Nő a coronariák átmérője. Fokozódik az EDRF-aktivitás. Fokozódik a prosztaciklinaktivitás. Csökken a thrombocyták aggregációja. Javul a szív vénás és nyirokkeringése.
<i>A myocardium energetikáját befolyásoló hatások</i> Csökken az ischaemiás károsodás és az infarktus nagysága.
<i>A kamrai geometriát befolyásoló hatások (antiremodellings hatás)</i> Csökken a kamra nagysága, a falfeszülés és deformáció. Csökken a regionális tágulás mértéke. Csökken a globális tágulás mértéke. Gátolja az aneurysma kialakulását. <i>Szövődményeket csökkentő hatások</i> Csökken a kamrai thrombus nagysága. Csökken az infarktus kiterjedése. Csökken a korai mortalitás.

jóhatását izotóptechnikával is megerősítették; a klinikumban is tartós előnyöket észleltek, még 8,5 hónappal a kezelés felfüggesztése után is (17). Később a trombolízist követően is végeztek hasonló vizsgálatokat. Elsők között szerepelt *Jugdutt* tanulmánya: a captopril, a nitrát és a kettő kombinációját vizsgálta placebóval kontrolláltan, anterior lokalizációjú, Q-hullámmal járó myocardialis infarktusban. A tanulmányban mind a captopril, mind a nitrát hasonlóan elő-

nyösnek bizonyult az aszinergiára, az infarktus expansziójára, a bal kamrai térfogatokra, az infarktus elvékonyodására, az ejekciós frakcióra, az aneurysmák gyakoriságára és a morbiditási adatokra. A két szer együttes adása tovább javította az eredményeket (18).

A myocardialis infarktus első 24 órájában adott, intravénásan alkalmazott nitrátok 10 randomizált, kontrollcsoportos tanulmány több mint 2000 betegre vonatkozó összegyűjtött adatai alapján az első héten szignifikánsan – 30–35%-kal – csökkentik az össz-mortalitás rizikóját (19). A metaanalízis alapjául szolgáló tanulmányok még a trombolízis széles körű elterjedése előtt születtek – a betegek nagy része még acetilszalicilsavat és  $\beta$ -receptor-blokkolót sem szedett –, ezért ezek az adatok nem vonatkoztathatók teljes mértékben a mai komplex ellátásban részesülő betegekre.

A trombolízis mellett alkalmazott nitrátkezelés mortalitásra gyakorolt hatását posztinfarktusos betegek esetében két nagy multicentrikus tanulmány vizsgálta: a GISSI-3 és az ISIS-4 vizsgálat. Ez a két vizsgálat összesen csaknem 77 000 beteg adatait dolgozta fel. Azt tanulmányozták, hogy a nitrátok és az ACE-inhibitorok adása képes-e csökkenteni a posztinfarktusos halálozást. A GISSI-3 vizsgálatban az intravénás nitroglicerint adását hathetes transzdermalis nitrátkezelés követte; az ISIS-4 vizsgálatban öt héten át elhúzó hatású izosorbid-5-mononitrát tablettát alkalmaztak. A hathetes halálozásban a nitrátkezelés mellett mindkét vizsgálatban kismértékű csökkenést észleltek (ezer beteg esetében ez a csökkenés 2,1 volt az ISIS-4, és 3,9 a GISSI-3 tanulmányban); a csökkenés mértéke azonban nem érte el a szignifikancia határát. A GISSI-3 vizsgálatban a posztinfarktusos betegeknek az anginaszám és a kardiogén sokk előfordulása is jelentősen csökkent ( $p=0,03$ ,  $p=0,009$ ); a nitrát és a lisinopril kombinációja pedig 17%-kal csökkentette az összhálózást ( $p=0,02$ ), az ISIS-4-ben az első 48 órában a nitrátcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a mortalitás a placebohoz képest ( $p<0,0001$ ). Ezek az adatok a nitrátok előnyös hatásaira utalnak (20, 21).

Az ESPRIM tanulmányban 4017 beteg részvételével a nitrogén-oxid-donor molsidomin hatását vizsgálták a mortalitásra, öt héttel az akut myocardialis infarktus után. A kezelést az akut tüneteket követő első 24 órán belül kezdték (1 mg/óra iv. linsidomin 48 órán át, majd napi 16 mg molsidomin per os 12 napig, vagy placebo). A tanulmány primer végpontja a 35. napi mortalitás volt; ez a kezelt és a placebo csoportban nem különbözött szignifikánsan (8,4% vs. 8,8%;  $p=0,66$ ). A késői mortalitásban sem észleltek különbséget, 13 hónapos követés után (14,7% vs. 14,2%;  $p=0,67$ ). A mellékhatások gyakorisága a két csoportban nem különbözött, kivéve a fejfájást, ez a molsidomint szedők között gyakrabban jelentkezett (22).

A három nagy, posztinfarktusos betegek vizsgálat nitrát tanulmány együttes értékelése azt mutatja, hogy az akut myocardialis infarktus akut szakában kezdett és néhány héten át folytatott nitrátkezelés a mortalitást nem szignifikáns mértékben (3,7%-kal) csökkentette a kontrollcsoportéhoz képest (7,2% vs. 7,46%;  $2p=0,16$ ).

Az ISIS-4 és a GISSI-3 vizsgálatban viszont a 0–1. napi mortalitást elemezve erősen szignifikáns mortalitáscsökkenést észleltek a nitrátkezelésben részesülő betegek között (17%,  $2p<0,001$ ) a nitrátot nem kapó betegekhez képest. A kezelés további szakaszában azonban a nitrátkezelés a mortalitás szempontjából már nem mutatott előnyt.

Összefoglalva a nitrátkezelésnek az akut myocardialis infarktus kezelésében és szekunder prevenciójában betöltött szerepét, megállapítható, hogy az eddigi klinikai bizonyítékok alapján az akut szakban alkalmazott nitrátok csökkentik a korai mortalitást, azonban a hosszú távú kezelés további klinikai előnnyel már nem jár. Ezért a posztinfarktusos betegek rutinszerű, tartós nitrátkezelése szekunder prevenció céljából nem ajánlott. Akut myocardialis infarktus után hosszú távú nitrátkezelés csak egyéb indikáció – angina, szívelégtelenség, hypertonia – alapján javasolt (23).

Az akut szakban alkalmazott intravénás nitroglicerint-kezelés rutinszerűen javasolt az infarktus kezdetétől számított 24–48 óráig azoknál a betegeknél, akiknél kongesztív szívelégtelenség, nagy anterior lokalizációjú infarktus, perzisztáló ischaemia, hypertonia áll fenn. A 48 órán túli nitrátkezelés visszatérő angina pectoris, perzisztáló pulmonalis pangás esetén ajánlott (24).

## Szívelégtelenség

### *Akut szívelégtelenség, oedema pulmonum*

A heveny szívelégtelenség speciális farmakológiai terápiájában számos intravénásan alkalmazott gyógyszer-csoportot használunk; ezek közül általánosan alkalmazott két intravénásan adható vasodilatator a nitroglicerint és a nitroprusszid-nátrium.

A *nitroglicerint* ma is az egyik leghatékonyabb értágító; heveny szívelégtelenségben a pulmonalis pangás tüneteit – a bal kamrai töltőnyomás mérséklése révén – drámaian csökkenti. Terápiás dózisban fő hatása a posztkapillaris vénák tágítása, ennek következtében nő a vénás pool és csökken a szív előterhelése. Magasabb dózisban artériás dilatációt is okoz, ezáltal csökken a szisztémás vascularis rezisztencia és a vérnyomás. A nitroglicerint kedvező hatást fejt ki a coronariakeringésre és a myocardium oxigénegyensúlyára is. A coronariák vascularis rezisztenciájának csökkentése révén javítja a koszorúér-áramlást; a bal kamrai végdiasztolés nyomásra, a volumenre és a falfeszülésre kifejtett redukálható hatása miatt pedig csökkenti a szívizom oxigénigényét. A nitroglicerint-kezelést akut szívelégtelenségben azonnal el kell kezdeni, ha pulmonalis pangás észlelhető és kívánatos a preload csökkentése. Különösen előnyös a nitroglicerint annál a betegnél, akinél a pulmonalis pangás mellett aktív ischaemia is fennáll,

---

A nagy klinikai tanulmányok alapján a nitrátok nem szignifikáns mértékben mérséklik a mortalitást.

---

A nitroglicerint akut szívelégtelenségben azonnal el kell kezdeni, ha pulmonalis pangás észlelhető és kívánatos a preload csökkentése.

mivel a szer a coronariakeringés kedvező redistribúcióját okozza az ischaemiás területen. Amíg az intravénás kezelést elkezdik, sublingualisan alkalmazható 0,4-0,6 mg dózisban, 5-10 percenként ismételve. Hatása fél percen belül kezdődik; felezési ideje rövid, 5-7 perc. Akut szívelégtelenségben az intravénás adagolás kedvezőbb, mivel az aktuális klinikai és hemodinamikai viszonyok által indokolt dózismódosítás gyorsan kivihető. A kezdő dózis 0,2–0,5  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$ , ezt folyamatosan 1-2  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$  dózissal kell titrálni addig az optimális dózisig, amely mellett – a szisztémás vérnyomás jelentősebb esése nélkül – csökken a tüdőpangás, a bal kamrai töltőnyomás. Nagyobb dózisoknál az afterload-csökkentő hatása miatt a szisztémás vérnyomás is csökken. Az optimális dózist úgy kell beállítani, hogy a szisztémás vérnyomás 90 Hgmm felett, a bal kamrai töltőnyomás 20 Hgmm alatt, a szívindex 2 liter/perc/ $\text{m}^2$  felett legyen. Intravénás nitroglicerint adása kontraindikált olyan betegeknek, akiknél a pulmonalis kapilláris éknyomást 18 Hgmm alatt találják, vagy hypovolaemiásak, vagy jobb kamrai infarktus zajlik. Csak nagy óvatossággal adható kardiogén sokkal szövődött inferior infarktus esetén, mivel ilyenkor nagy a jobb kamrai infarktus valószínűsége. Folyamatos nitroglicerint-infúzió mellett nitráttolerancia kialakulásával kell számolni, ugyanakkor intermittáló kezeléssel a tolerancia kialakulása elkerülhető. Bizonyos esetekben nitrátrezisztencia is előfordulhat, különösen emelkedett jobb pitvari nyomás esetén. Ilyenkor diuretikus kezelés bevezetésével megszüntethető a rezisztencia. Előzetesen krónikus nitrátkezelésben részesülő betegeknek akut szívelégtelenségben magasabb nitrátdózisok jöhetnek szóba; ha azonban a megfelelő klinikai hatás körülbelül 5-6  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$  dózisonál sem érhető el, akkor egyéb értágító adása válhat szükségessé. Ebben az esetben elengedhetetlen a hemodinamikai paraméterek monitorozása.

A nitroprusszid-nátrium az artériákat és a vénákat egyaránt erőteljesen tágítja és gyors, kiegyensúlyozott hatása miatt még ma is a legjobb vasodilatatornak számít súlyos, alacsony perctérfogattal járó balkamra-elégtelenségben. Különösen hatékony akut myocardialis infarktushoz társuló súlyos pumpaelégtelenségben, az infarktus szövödményeként kialakuló akut mitralis insufficienciában (ínhúrruptura) vagy kamraiseptum-rupturában, súlyos aortainsufficienciához, disszekáló aneurysmához és hypertoniás krízishez társuló balkamra-elégtelenségben. A nitroprusszid-nátriumot gyakran alkalmazzák szívűtét után kialakuló keringési elégtelenség vagy hypertonia kezelésére is. A nitroglicerintől eltérően a preload mellett viszonylag erőteljesen csökkenti az afterloadot is, ennek következtében gyakran drámai módon fokozódik a verő- és a percvolumen, a bal kamrai töltőnyomás egyidejű

csökkenésével. A nitroprusszid-infúzió során a vasodilatatorhatás percekben belül kialakul, és ugyanilyen gyorsan meg is szűnik. A kezdő dózis 0,1  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{perc}$ , ezt gyorsan, körülbelül ötpercenként emelhetjük a kívánt klinikai és hemodinamikai hatás eléréséig vagy a mellékhatások megjelenéséig. Az infúzió cseppszámát óvatosan, a vérnyomás alapján kell beállítani; a jelentős hypotonia elkerülésére folyamatos monitorozás szükséges. Az infúziós oldatot fiziológiás só felhasználásával, frissen kell készíteni – kerüljük az alkalikus oldatot! –, a beadás alatt fénytől védeni kell. A nitroprusszid-nátrium leggyakoribb mellékhatása a hipotenzio, ez főleg hypovolaemia esetén válhat jelentőssé. A kezelés során a szisztémás vérnyomás szisztolés értéke a korábban normotenzív betegeknél legfeljebb 85-90 Hgmm-ig csökkenthető. A hipotenzio előjeleként az infúziós kezelés során megemelkedhet a szívfrekvencia. Hypotonia, súlyosbodó perifériás keringési elégtelenség esetén a nitroprusszid-nátrium adását fel kell függeszteni; alternatív lehetőségként dobutaminnal való kombinálása kísérhető meg, ez kedvező hemodinamikai hatást és a nitroprusszidinfúzió folytatását eredményezheti. Súlyosabb tenzióeséskor dopamin adása is szóba jöhet. A hipotenzio mellett a nitroprusszid-nátrium másik kedvezőtlen hatása a coronaria steal effektus – a coronariakeringés redistribúcióját az ischaemiás zóna felől a nem ischaemiás area felé –, emiatt szívelégtelenség nélküli akut myocardialis ischaemiában nem javasolt a nitroprusszid-nátrium adása; ilyenkor nitroglicerint alkalmazunk, mert az nem okoz steal-t. A nitroprusszid-nátrium-kezelés kedvezőtlen hatásai az infúzió felfüggesztése után rövid időn belül – körülbelül 10 perc alatt – megszűnnek. Az infúziót nem szabad hirtelen leállítani, mivel rebound hypertonia jelentkezhet. A nitroprusszid-nátrium metabolizmusa során tiocianáttá alakul, ezt a vesék választják ki, a felezési idő hét nap. A kezelés során súlyos mellékhatásként tiocianátmérgezés jelentkezhet, különösen tartós vagy nagy dózisú nitroprusszid-nátrium alkalmazásakor, vagy veseelégtelenség esetén. A tiocianátmérgezés laktacidózist okozhat; súlyos klinikai tünetekkel jár: hányinger, hasi fájdalom, izomgörcsök, konvulzió, pszichózis jelentkezhet. A mérgezés kivédhető a vér laktát- és tiocianátszintjének monitorozásával (a toxikus szint  $>6 \text{ mg}\%$ ) (25).

### *Krónikus pangásos szívelégtelenség*

A nitrátkészítményeknek számos olyan kedvező hatása ismert, amely hasznosítható a szívelégtelenség kezelésében (3. táblázat). Az önmagában adott nitrátok hatását a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélésére eddig nem vizsgálták. A V-HeFT-I tanulmány a nitrátok (ISDN) és a hidralazin együttes hatását elemezte a mérsékelt-középsúlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélésére. A vizsgálat első részében az orálisan alkalmazott, maximálisan 160 mg/nap dózisú ISDN és hidralazin (300 mg/nap) kombinációja a szívelégtelenségben szenvedő csoport halálozásának

szignifikáns csökkenését eredményezte, összehasonlítva a placebóval vagy a prazozinnal kezelt csoporttal (26). Az egyéves mortalitás az ISDN-hidralazin csoportban 32%-kal csökkent, szemben a placebo- és prazozincsoport 12,1 és 19,5%-os mortalitáscsökkenésével. A mortalitásban észlelt kedvező hatás három évig fennállt; ischaemiás eredetű szívelégtelenségben, valamint dilatatív cardiomyopathiában egyaránt megfigyelték, jóllehet a coronariabetegségben szenvedők halálzási aránya valamelyest meghaladta a nem koszorúér eredetű szívelégtelenségben szenvedők halálzási arányát. E vizsgálat egyenes folytatásaként végezték a V-HeFT-II tanulmányt: az ISDN-hidralazin csoportot az ACE-gátló enalaprillal (maximálisan 20 mg/nap) kezelt csoporttal hasonlították össze. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy mérsékelt-közepes fokú szívelégtelenségben az enalaprilnek kedvezőbb a hatása a túlélésre, mint az ISDN-hidralazin kombinációnak, elsősorban azért, mert az enalaprilcsoportban ritkábban fordult elő hirtelen haláleset. Ugyanakkor a szívelégtelenség progressziója miatti halálzási arányban a két kezelt csoport között különbség nem mutatkozott. Mindez arra utal, hogy az ISDN-hidralazin kombináció a NYHA II-III funkcionális stádiumú szívelégtelenségben hasznos alternatívája lehet az enalaprilkezelésnek; a betegek terhelési toleranciáját kedvezőbben befolyásolja, mint az ACE-gátló enalapril (27). Súlyos, NYHA III-IV. funkcionális osztályú szívelégtelenségben a neurohormonális antagonistákkal együtt adott nitrátok vagy a hidralazin-nitrát kombináció kedvező hatású lehet nemcsak a tünetekre és a hemodinamikai paraméterekre, hanem a túlélésre is (28).

#### Diasztolés diszfunkció

A diasztolés balkamra-diszfunkciót a késleltetett vagy inkomplett relaxáció és/vagy a fokozott kamrai diasztolés falfeszülés jellemzi. Az első tényező inkább a korai bal kamrai telődést, a második pedig főleg a késői telődést akadályozza.

Izolált nyúlszívvel végzett tanulmányok kimutatták, hogy a coronariaendothelből felszabaduló nitrogén-monoxid gyorsabb és korábbi bal kamrai relaxációt és mérsékelt bal kamrai nyomáscsökkenést okoz. A diasztolés nyomás akut csökkentéséért – a csökkent myofilamentális kalciumérzékenység következtében – a diasztolés „crossbridge cycling” lassulása felelős, ez megváltoztatja a sejtfelszíni proteinek tulajdonságát, csökkenti a myofibroblastok összehúzódnási képességét (29). A kamrai telődés károsodása sok más betegség (balkamra-hypertrophia, infiltratív cardiomyopathia, konstriktív pericarditis) mellett myocardialis ischaemiában is gyakori.

Saját tanulmányunkban – ahol 60 posztinfarktusos betegünkön vizsgáltuk a fél éves transdermalis nitrátkezelés hatását a balkamra-funkcióra – egyértelmű javulást észleltünk nemcsak a szisztolés (EF), hanem a diasztolés balkamra-funkcióval kapcsolatban is (30).

### 3. TÁBLÁZAT

#### A nitrátkezelés kedvező hatásai szívelégtelenségben

- Kedvező hemodinamikai hatások:
- preload?
  - afterload?
  - A mitralis regurgitáció csökkentése.
  - A terhelési tolerancia javítása.
  - A bal kamrai ejekciós frakció javítása.\*
  - A remodelling gátlása.\*
  - A túlélés javítása.\*

\* Hidralazinnal együtt adva.

## Mellékhatások, kontraindikációk

A kezelés leggyakrabban észlelt mellékhatása a fejfájás, ez mindenfajta alkalmazás esetén előfordulhat. A mellékhatás a dózis csökkentésével sok esetben megszűnik és ritkán kell emiatt a kezelést abbahagyni. Első alkalmazás esetén előfordulhat syncope, ezért a szert első alkalommal lehetőleg fekvő vagy ülő helyzetben célszerű alkalmazni. Hipotónia, bradycardia szintén előfordulhat, főleg infarktus során alkalmazott kezelésnél. Ilyenkor az infúzió leállítás, a beteg Trendelenburg-helyzetbe hozása után a panaszok és a tünetek néhány perc alatt megszűnhetnek. Tartós, nagy dózisos kezelés során methemoglobinaemia alakulhat ki, mivel a nitrátionok methemoglobinná képesek oxidálni a hemoglobint. Nagy dózisos iv. alkalmazás során heparinrezisztencia is kialakulhat.

A nitrátok nagy dózisos intravénás alkalmazása során heparinrezisztencia is kialakulhat.

A nitrátkezelés legfontosabb kontraindikációi közé tartozik a *hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia* (a kezelés fokozhatja a kiáramlási obstrukciót), a *jobb kamrai infarktussal szövődött akut myocardialis infarktus* (a töltőnyomás csökkenése az állapotot ronthatja), a *corpulmonale* (a nitrátok a vénás söntkeringés által csökkentik az arteriális O<sub>2</sub>-tenziót), a *szívtamponád*, a *konstriktív pericarditis* és a *szoros mitralis stenosis* (a csökkent diasztolés telődés tovább romolhat). A nitrátok és a sildenafil együttes alkalmazása súlyos hypotóniát okozhat (a simaizomsejtekben potenciózzák egymás hatását), ezért együtt adásuk kontraindikált (15, 31).

## Nitráttolerancia

A tartós és folyamatos nitrátkezelés egyetlen akadálya a nitráttolerancia. Stewart már 1888-ban megfigyelte, hogy a nitroglicerinnel folyamatos használata hatáscsökkenést okoz (32). A klinikai gyakorlatból ismert, hogy a tolerancia kialakulása független az adagolási formától. Elsősorban akkor merül fel a gyanúja, ha a panaszmentes betegnél hirtelen csökken a fizikai terhelhetőség, gyakoribbá válnak az anginás rohamok, fokozódik a

terhelés során kialakuló ST-depresszió, vagy ha silent ischaemiát tudunk igazolni úgy, hogy kizárható az alapbetegség progressziója. A tolerancia kimutatására *Opie* vezette be a nitroglicerinteszteket: ha a krónikus nitrátkezelésben részesülő betegnek 0,5 mg sublingualis nitrát adásakor a pulzus és vérnyomás nem változik, igazoltnak vehetjük a tolerancia tényét (33). Tény, hogy az organikus nitrátok a tolerancia kialakulása mellett is megőrzik thrombocytáaggregáció- és -adhaesio-gátló hatásukat. A nitráttolerancia kialakulására több feltevés is született. A nitrát→nitrogén-monoxid átalakuláshoz SH-gyökök szükségesek. Az SH-gyököket tartalmazó ciszteinraktárak normális táplálkozás mellett 8-12 óra alatt kiürülnek, és legalább 10-12 óra a feltöltődési idő. Logikusnak tűnik, hogy a tolerancia hátterében a ciszteinraktárak kimerülése áll. Ez a hipotézis vascularis okot tételez fel a folyamat mögött (34).

A vascularis mechanizmus mellett egyesek úgynevezett fiziológias mechanizmust tartanak valószínűnek, amelynek során neurohumoralis ellenreguláció alakul ki. A folyamatos nitrátkezelés mint tartós vasodilatatio váltja ki az ellenregulációt, amelynek során renin, angiotenzin, catecholaminok – vasoconstrictor anyagok – szabadulnak fel; ezek só- és vízretenciót okoznak, ezáltal nő a plazmavolumen. A vasoconstrictor anyagok felszaporodása magyarázhatja a rebound jelenséget is (35).

#### 4. TÁBLÁZAT

##### *A nitráttolerancia elkerülésének módjai*

- A folyamatos, tartós nitrátkezelés kerülése.
- A legkisebb hatásos dózis alkalmazása.
- A lehetséges legritkább napi alkalmazás.
- Nitrátmentes periódusok biztosítása (naponta  $\geq 10$  óra).

Napjainkban igazolódott, hogy nemcsak a neurohormonálisan aktív anyagok koncentrációjának emelkedésével érhető el ellenreguláció, hanem az egyes receptorok denzitásának és affinitásának változásával is. Két receptor jelenlétét tételezik fel a nitráttolerancia kialakulási mechanizmusában: egy magas affinitásúét, ez alacsony nitrogén-monoxid-koncentráció esetén okoz vasodilatatiót, és egy alacsony affinitásúét, amelynek vasodilatatiót okozó hatása magas nitrogén-monoxid-szintnél érvényesül. A tolerancia kialakulásáért a magas affinitású receptorok csökkenése a felelős, miután így a nitrogén-monoxid nem rendelkezik elég támadásponttal, amelyen keresztül relaxációt idéz elő. A nitrogén-monoxid antioxidáns szuperoxid-anionokon keresztül inaktíválódik. Ezek az endothelumban és az erek simaizomsejtjeiben képződnek. A nitrogén-monoxid az endothelból a simaizomsejtekbe átjutáskor inaktíválódik. A szuperoxid-anion megköti a nitrogén-monoxidot, így peroxinitrit (ONOO-) jön létre; ez rövid élettartamú és sokkal gyengébb guanilat-cikláz-aktivátor. E hipotézis hívei szerint az endothelben megnövekvő szuperoxid-anion-termelés okozza a nitrogén-monoxid fokozott inaktíválását, és végső soron a nitráttolerancia kialakulását (36). Vizsgálataik szerint a nitráttoleráns erekben többszörös szuperoxidszintet mutattak ki, illetve liposzomális szuperoxid-dizmutázzal előkezelt erekben sikerült csökkenteniük a tolerancia kialakulását.

A tolerancia kiküszöbölésére számtalan módszert tanulmányoztak. A nitráttolerancia kialakulási mechanizmusának ismeretében az ACE-inhibitorok szerepet játszhatnak a tolerancia kivédésében, mert csökkentik az angiotenzin okozta vasoconstrictiót. Nitrátokkal együtt adva számolhatunk azzal a jótékony additív hatással is, hogy a felszaporodó bradikinin fokozza a nitrogén-monoxid kiáramlását az endothelből (37). Egyesek a diuretikumokkal kapcsolatban is közöltek pre-

#### 5. TÁBLÁZAT

##### *A nitrátkészítmények javasolt alkalmazásai*

Készítmény	Dózis	Az alkalmazás gyakorisága
<i>Sublingualis</i>		
NTG (tabletta)	0,3–0,6 mg	1–3× (ötpercenként)
NTG (spray)	0,4–0,8 mg	1–3× (ötpercenként)
ISDN	2,5–10 mg	5–10 perccel a várható angina előtt
<i>Buccalis</i>		
NTG	1–3 mg	1×
<i>Orális</i>		
NTG–SR	2,6–10,4 mg	2× (16 óra nitrátmentes időszak)
ISDN	10–45 mg	2–3× (14 óra nitrátmentes időszak)
ISDN–SR	20–80 mg	1–2× (12 óra nitrátmentes időszak)
ISMN	10–20 mg	2× (7 óra a dózisok között)
ISMN–SR	10–20 mg	1×
<i>Transdermalis</i>		
NTG tapasz	10–25 mg (0,4–1,0 mg/óra)	1× (12 óra nitrátmentes időszak)
NTG kenőcs	1–10 cm	3–4× (12 óra nitrátmentes időszak)
<i>Intravénás</i>		
NTG	5–200 $\mu$ g/minimum 48 óra	Infúzióban

*NTG: nitroglicerín, ISMN: izosorbid-mononitrát, ISDN: izosorbid-dinitrát, SR (slow release): lassan felszabaduló hatóanyagú készítmény*

ventív hatást a nitráttoleranciával szemben, mivel a hátérben a tartós nitrátkezelés mellett fellépő plazmavolumen-expanszió és a következményes haemodilutio feltételezhető (38). Állatkísérletes adatok szerint a hidralazin a membránhoz kötött NADH-oxidáz aktivációjának gátlásával akadályozza a nitráttolerancia kialakulását (39). A V-HeFT I-II tanulmányban a hidralazint jó eredménnyel alkalmazták nitráttal kombinálva. Sok tanulmány foglalkozott az N-acetil-cisztein toleranciát gátló hatásával is, azonban egyértelmű bizonyítékkal nem szolgáltak (40–42). Ugyanakkor igazolódott, hogy az N-acetil-cisztein – valószínűleg a thrombocytá nitrogén-monoxid-felhasználásának fokozása révén – közvetlen antiaggregációs hatású (43). Napjainkban az intermittáló vagy excentrikus adagolással lényegében nagy biztonsággal kiküszöbölhető a tolerancia jelensége, és az ACEI együttes adása is hatékony megelőzési módszernek tekinthető. Az intermittáló kezelési sémában igyekszünk viszonylag gyorsan magas nitrátszintet elérni a vérben, megfelelő időt adva a ciszteinraktárak feltöltődésének (10–12 óra). Itt nem alakul ki rebound, viszont ez a kezelési mód nem véd meg az éjszakai és hajnali angináktól; ilyenkor szóba jön az esti adagolás, illetve az egyéb

antianginás szerek – kalciumcsatorna-gátlók,  $\beta$ -receptor-blokkolók – kombinációja. Átmeneti dózisemelés is hatékony módszer, de 24–72 órán túl vissza kell térnünk az eredeti adaghoz (44). A nitráttolerancia elkerülésének néhány gyakorlati lehetőségét a 4. táblázat, a különböző nitrátkészítmények dózisait és az alkalmazás gyakoriságát az 5. táblázat foglalja össze.

## Összefoglalás

A nitrátok gyógyszerként való alkalmazása évszázados múltra tekint vissza, s szerepüket napjainkig megőrizték a cardiovascularis betegség kezelésében. A nitrátok fő előnye, hogy a hatásmechanizmusuk fiziológias (a nitrogén-monoxid azonos az EDRF-fel), viszonylag kevés mellékhatásuk van, helyes terápiás alkalmazás mellett a betegek jelentős része a kezelésre jól reagál, és végül széles körű alkalmazásuk igen költséghatékony. A nitrátok ma is a leghatékonyabb antiischaemiás és antianginás gyógyszernek tekinthetők és az elmúlt száz év összegyűlt tapasztalatai alapján valószínűleg a következő évszázadban is fontos cardiovascularis gyógyszerek maradnak.

## IRODALOM

- Murrell W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879;1:80-81, 113-5, 151-2, 225-7.
- Király Cs, Kiss Z, Benczur B, Timar S. Clinical application of nitrolingual lingual spray. *Am J Ther* 1998;5:135-8.
- Abrams J. Nitrates. *Med Clin North Am* 1988;72:1-35.
- Armstrong PW, Armstrong JA, Marks GS. Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation* 1980;62:160-66.
- Bassenge E, Stewart DJ. Effects of nitrates in various vascular sections and regions. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl.3):1-7.
- Edwards JD, Grant PT, Plunkett P, Nightingale P. The haemodynamic effects of sublingual nitroglycerin spray in severe left ventricular failure. *Intensive Care Med* 1989;15:247-9.
- Bassenge E. Clinical relevance of endothelium derived relaxing factor (EDRF). *Br J Clin Pharmacol* 1992;34(Suppl.1):375-425.
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:181-9.
- Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9:1319.
- Shlevin HH. Animal pharmacology of nitroglycerin. *Life Sciences* 1982;30:1233-82.
- Kurz DJ, Naegeli B, Bertel O. A double-blind, randomised study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of post procedure chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. *Am Heart J* 2000;139(1Pt 1):35-43.
- Bertoni G, Sassatelli R, Fornaciari G. Oral isosorbide-5-mononitrate reduces the rebleeding rate during the course of injection sclerotherapy for esophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(4):363-70.
- Lopez LM, Lambert CR, Pepine CJ. Pharmacology and mechanism of action of nitroglycerin and long acting nitrates in nitrate therapy and nitrate tolerance. *London: Karger; 1995. p. 1-46.*
- Jugdutt BI. Effect of nitrates on myocardial remodelling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:17C-23C.
- Jugdutt BI, Khan MI. Effect of prolonged nitrate therapy on left ventricular remodelling after canine acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89(5):2297-307.
- Yusuf S, Mac Mahon S, Collins R, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;1:1088-92.
- Michorowski BL, Tymchak WJ, Jugdutt BI. Improved left ventricular function and topography by prolonged nitroglycerin therapy after acute myocardial infarction. (Abstr.) *Circulation* 1987;76(Suppl.IV):IV-128.
- Jugdutt BI, Tymchak WJ, Humen DP. Effect of thrombolysis and prolonged captopril and nitroglycerin on infarct size and remodelling in transmural myocardial infarction. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1992;19:205A.
- Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications: effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988;78:906-19. (Erratum. *Circulation* 1989;79:1151.)
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardico, GISSI 3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
- The ESPRIM Trial. Short-term treatment of acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;1:1088-92.
- Czuriga I. Szívinfarktus utáni szekunder prevenció. Klinikai bizonyítékok. *Budapest: Medicina Kiadó; 2003.*
- Ryan JT, Antman ME, Brooks HN. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations. *Circulation* 1999;100:1016-30.
- Czuriga I. A heveny szívelégtelenség kezelése. In: Heveny cardiovascularis kórképek (szerk.: Préda I.). *Budapest: Medicina Kiadó; 2001.*
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator activity on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration co-operative Study. *N Engl J Med* 1986;314:145-57.
- Cintron G, Johnson G, Francis G, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87(Suppl VI):17-23.
- Kardiológiai Szakmai Kollégium. A szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Útmutató, II. kötet. *Budapest: Medition Kiadó; 2003.*
- Paulus WJ, Shah AM. NO and cardiac diastolic function. *Card Vasc Res* 1999;43:595-606.
- Király Cs, Kiss A, Timar S, et al. Effects of long-term transdermal

- nitrate treatment on left ventricular function in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2003;26:120-26.
31. Szűk T, Édes I. A nitrátok és nitrátszerű vegyületek korszerű alkalmazása ischaemiás szívbetegségben. *Kórház* 1999;9:9-12.
  32. Stewart DD. Remarkable tolerance to nitroglycerin. Philadelphia Policlinic, 1888. 172-In Abrams J. *Eur Heart J* 1991;(SupplE):45-52.
  33. Opie LH. *Drugs for the Heart*. London: Saunders; 2001.
  34. Abrams J. Clinical aspects of nitrate tolerance. *Eur Heart J* 1991;12(E):42-52.
  35. Parker JO, Farrell B, Lahey KA. Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 1987;76(3): 572-6.
  36. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxid anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986;320:454-6.
  37. Meredith IT. Captopril potentiates the effects of nitroglycerin in the coronary vascular bed. *J Am Coll Cardiol* 1993;22.
  38. Parker JO. Effect of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1996;93:691-6.
  39. Munzel. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting vascular superoxid production. *J Clin Invest* 1996; 98(6):1465-70.
  40. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE. Preventive administration of intravenous N-acetyl-cysteine a development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 1992;85(1):143-9.
  41. Mehra A, Shotan A, Ostrzeaga E, Hsueh W. Potentiation of isosorbide dinitrate effects with N-acetylcysteine in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1994;89(6):2595-600.
  42. Parker JO, Parker JD. Neurohormonal activation during nitrate therapy: A possible mechanism for nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 1992;70:93B-97B.
  43. Anfossi G, Russo I, Massucco P. N-acetyl-L-cysteine exerts direct anti-aggregating effect on human platelets. *Eur J Clin Invest* 2001;31(5):452-61.
  44. Makhaul N. Nitrate tolerance in heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:J28-J32.



## Tudományos kvíz

1. A laktóz malabszorpció diagnosztikájában a legelterjedtebb módszer:
  - a) A széklet pH-jának mérése.
  - b) A kilégzési H<sub>2</sub> mérése.
  - c) D-xilóz teszt.
2. A laktóztolerancia kezelésében nem eredményes:
  - a) A Lactase® rágótabletta.
  - b) A savanyított tejtermékek.
  - c) A Lopedium® kapszula.
3. A lézer-Doppler-vizsgálat alkalmazható:
  - a) A bőrfelszín mikrokeringésének vizsgálatára.
  - b) Az alsó végtagi obliteratív érfolyamat fokának megállapítására.
  - c) A vizsgált szövet perfúziójának abszolút értékben történő mérésére.
4. A diabetes mellitusban kialakuló mikrocirkulációs zavar jellemzője:
  - a) Fekvő helyzetből történő felálláskor az alsó végtagon, a bőrfelszínen mért perfúzió értéke nem változik.
  - b) A lokális melegítés hatására jelentkező perfúzió-növekedés mértéke csökken.
  - c) Az endothelfunkciót jellemző acetyl-kolin iontoforézise során a lézer-Dopplerrel mért bőrperfúzió-növekedés fokozott.
5. Kutya vagy macska harapását követően infekció alakult ki. Melyik antibiotikumot választaná elsőként?
  - a) Doxycyclin.
  - b) Cefitibutren.
  - c) Amoxicillin/clavulansav.
  - d) Cefuroxim.
6. A beteg penicillinallergiás. Bizonyított angina streptococciga esetén melyik antibiotikumot írná fel neki?
  - a) Cefixim.
  - b) Trimethoprim/sulfamethoxazol.
  - c) Doxycyclin.
  - d) Erythromycin.
7. Milyen hatású az aldoszteronantagonista kezelés keringési elégtelenséggel szövődött infarktusban?
  - a) Nem bizonyított hatású.
  - b) A hyperkalaemia veszélyét némileg fokozza.
  - c) Csökkenti a halálozást.
  - d) A b) és a c) válasz együtt.
8. Melyik állapot nem tartozik a thrombolysis abszolút kontraindikáció közé akut myocardialis infarktusban?
  - a) Diabetezes proliferatív retinopathia.
  - b) Aktív gastrointestinalis vérzés.
  - c) Korábban elszennvedett agyvérzés.
9. A következő háromból csak egy állítás igaz. Melyik?
  - a) A női vizeletinkontinencia konzervatív kezelése módzatai közül az elektrostimulációval érhető el a legnagyobb arányban hosszú távon is értékelhető gyógyulás, javulás.
  - b) A sebészi kezelés eredményei a női vizeletinkontinencia kezelésében jobbak, mint a medencefenékizom-tréning eredményei.
  - c) A medencefenékizom-tréning mind stressz-, mind késztetéses és kevert inkontinencia esetén önmagában is hatásos terápiás módszer lenne, de a betegek rossz compliance-a miatt nem érhető el vele jó eredmény.

Tisztelt Olvasóink!

A Tudományos kvíz megfejtését telefaxon (316-9600), levélben (Literatura Medica Kiadó, 1539, Budapest, Pf. 603) vagy vevőszolgálatunk e-mail címére (lam@lam.hu) küldjék, nevük és címük pontos feltüntetésével.

Beküldési határidő: 2003. június 20. A helyes megfejtők között egy értékes könyvet sorsolunk ki. A nyertest értesítjük, a jutalomkönyvet postán küldjük el.

A megfejtéshez sok sikert kívánunk!

A 2003. áprilisi számunkban megjelent Tudományos kvíz helyes megfejtése: 1b, 2a, 3b, 4b, 5a, 6c, 7c, 8b, 9c.

Nyertesünk: dr. Mehringer László, 2600 Vác.

Gratulálunk!