

## La tolerancia a los Nitratos: Un problema práctico

José Agustín Arguedas Quesada

### Resumen

**Justificación y objetivo:** Los nitratos son fármacos extensamente usados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Una de sus limitaciones es el rápido desarrollo de tolerancia a sus efectos hemodinámicos.

El objetivo del presente artículo es revisar algunas evidencias de la existencia del fenómeno de la tolerancia a los nitratos, los posibles mecanismos involucrados en su origen, sus implicaciones clínicas y las estrategias prácticas para prevenirla.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema en revistas médicas de reconocido prestigio y a través de Medline.

**Resultados:** La evidencia indica que la administración continua de nitratos resulta en el desarrollo a corto plazo de tolerancia a sus propiedades vasodilatadoras periféricas y coronarias, ocasionando una reducción marcada de sus efectos hemodinámicos y antiisquémicos. La causa del problema parece ser multifactorial.

La terapia intermitente, permitiendo un período de varias horas al día sin fármaco, es la estrategia más recomendada en la actualidad para prevenir la tolerancia a los nitratos, a pesar de que en ocasiones puede asociarse al riesgo de provocar una exacerbación de los síntomas por efecto rebote.

**Conclusión:** Conocer la existencia del fenómeno de la tolerancia a los nitratos es indispensable para una utilización más racional y efectiva de estos valiosos fármacos. (AMC, 1997;39 (2):16-20)

**Descriptor:** nitratos, tolerancia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, angina de rebote

### Introducción

Los nitratos son drogas extensamente usadas en la práctica clínica por sus propiedades vasodilatadoras, predominantemente sobre la circulación venosa y las grandes arterias coronarias. Sus acciones se combinan para provocar disminución del retorno

venoso, disminución de la tensión sobre la pared ventricular y aumento del flujo coronario, especialmente en los vasos colaterales post-estenóticos<sup>1,2</sup>. Además, por convertirse intracelularmente en óxido nítrico, sustancia reconocida como el factor relajador dependiente del endotelio, es útil para contrarrestar las manifestaciones de disfunción endotelial de las arterias coronarias<sup>3</sup>, y hay evidencias que sugieren que tiene acciones antitrombóticas<sup>4</sup>.

A través de todas esas acciones, los nitratos han demostrado ser útiles en el tratamiento de la enfermedad coronaria y de la insuficiencia cardíaca<sup>5</sup>; aún más, el uso de nitroglicerina intravenosa en las primeras horas de evolución de un infarto agudo de miocardio mejora las condiciones hemodinámicas y disminuye la mortalidad<sup>6,7,8</sup>, especialmente cuando se presentan isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial concomitantemente<sup>9</sup>.

No obstante, tienen el inconveniente de que con su uso continuo puede desarrollarse rápidamente tolerancia, con la consiguiente pérdida de sus acciones hemodinámicas y antianginosas y, por lo tanto, de sus potenciales beneficios terapéuticos.

Con el fin de usar adecuada y racionalmente estos medicamentos, se hace necesario revisar la magnitud y las implicaciones prácticas de este problema, los probables mecanismos involucrados en su génesis y las estrategias para disminuir la aparición de la misma.

### El problema de la tolerancia

La tolerancia se ha definido como la efectividad reducida de una dosis particular del fármaco por su uso repetido o continuo, o también como la necesidad de aumentar continuamente la dosis para conseguir el mismo efecto farmacológico.

Existe una gran cantidad de evidencias que sugieren que la tolerancia, parcial o completa, puede desarrollarse rápidamente ante el uso continuo de estas drogas, tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho o infarto agudo de miocardio.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada-severa, el uso de dinitrato de isosorbide por vía oral disminuye la presión capilar pulmonar; sin embargo, dicho efecto beneficioso disminuyó significativamente cuando se usó el fármaco en forma continua, independientemente del uso de diferentes dosis y esquemas de administración del mismo<sup>10</sup>.

Los efectos beneficiosos sobre el gasto cardíaco, la resistencia

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica  
Escuela de Medicina - Universidad de Costa Rica  
San Pedro de Montes de Oca  
Teléfono: 207-4492 - Fax: 207-4489

**Abreviaturas:** GMPC, Guanosina monofosfato cíclico; ECA, enzima convertidora de angiotensina I.

vascular sistémica y la presión de llenado ventricular también disminuyeron con la terapia intravenosa prolongada con nitroglicerina<sup>11</sup>; aún más, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la administración intravenosa de nitroglicerina disminuyó agudamente la presión enclavada en la arteria pulmonar, pero esta acción había desaparecido al cabo de sólo 24 horas de administración continua<sup>12,13</sup>. Resultados similares se observaron cuando la nitroglicerina se administró a través de parches transdérmicos a pacientes con la misma patología<sup>14-17</sup>.

En pacientes con angina de pecho se ha visto que la eficacia antiisquémica disminuye significativamente al cabo de 2 semanas de uso continuo de dinitrato de isosorbide por vía oral<sup>18-20</sup>. Este hecho se ha notado también en las primeras 24 horas de administración del fármaco<sup>21</sup>. El mononitrato de isosorbide administrado cada 12 horas también ha provocado tolerancia parcial al cabo de 1 semana de uso<sup>22</sup>.

Poco tiempo después de haber sido introducidos, ya existían reportes sobre el desarrollo de tolerancia con los parches de nitroglicerina<sup>23</sup>. Un estudio muy bien elaborado, con más de 500 pacientes evidenció que este tipo de terapia inicialmente prolongaba la capacidad de ejercicio físico en pacientes con angina, pero que este efecto se perdía a las 24 horas de uso, independientemente de la dosis usada<sup>24</sup>.

También se ha demostrado que la administración intracoronaria de nitroglicerina es menos eficaz para aumentar el flujo coronario si los pacientes han estado recibiendo este mismo fármaco por vía intravenosa durante las 24 horas previas<sup>25</sup>.

La evidencia sugiere entonces que la tolerancia se desarrolla rápidamente durante la administración continua de los nitratos, especialmente con los preparados farmacéuticos y los esquemas de dosificación que brindan concentraciones plasmáticas constantes de la droga<sup>26-28</sup>. Debido a la breve duración de su acción, que proporciona niveles sanguíneos que suben y caen rápidamente, las preparaciones sublinguales de nitratos no desarrollan tolerancia<sup>29</sup>.

Es importante hacer notar que la tolerancia puede ser parcial, de manera que puede afectar a algunas pero no a todas las acciones de estas drogas y que, además, tampoco ocurre en todos los pacientes, de manera que algunos de ellos pueden seguir obteniendo alivio de sus síntomas a pesar de la terapia con nitratos en forma continua<sup>24</sup>; no existen cifras precisas sobre la incidencia de tolerancia con el uso de los distintos nitratos y ante diversas patologías<sup>30</sup>.

### **Mecanismos de producción de la tolerancia**

No se conoce la causa precisa que origina el fenómeno de tolerancia a los nitratos, aunque existen varias hipótesis para tratar de explicarlo; lo que sí es claro es que no se trata de un problema farmacocinético, pues las manifestaciones de la tolerancia han ocurrido a pesar de niveles plasmáticos elevados de la droga<sup>10</sup>. Los 3 mecanismos más aceptados en la actualidad son: depleción de grupos sulfidril, activación de mecanismos vasoconstrictores neurohormonales y expansión del volumen intravascular; recientemente se postuló otro posible mecanismo relacionado con la producción aumentada de superóxido a nivel vascular.

#### **1. Depleción de grupos sulfidril**

Para que los nitratos puedan ser activos se requiere que, tanto en

la célula del músculo liso vascular como a nivel extracelular, sufran una serie de transformaciones que los convierten a óxido nítrico o a S-nitrosotioles, proceso en el cual se requiere de la participación de grupos sulfidril; estas 2 sustancias derivadas de los nitratos tienen la capacidad de estimular a la guanilato ciclasa y entonces, al aumentar las concentraciones de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) se disminuye el calcio en el citosol. se disminuye la actividad de las proteínas contráctiles y eventualmente ocurre la vasodilatación<sup>31</sup>.

Se ha postulado entonces que la exposición continua a los nitratos puede causar depleción de los grupos sulfidril dentro de las células del músculo liso vascular, con la consiguiente pérdida de su acción farmacológica. En apoyo de esta hipótesis, desde hace muchos años se halló disminución de grupos sulfidril en tejidos expuestos a nitratos en forma prolongada<sup>32</sup> y además se cuenta con el hecho de que otros fármacos, como el nitroprusiato de sodio, que estimulan directamente a la guanilato ciclasa sin necesidad de biotransformación por grupos sulfidril, no desarrollan tolerancia.

Con la idea de evaluar esta hipótesis, se ha utilizado la combinación de nitratos con N-acetilcisteína y otros compuestos, con capacidad para donar grupos sulfidril, como el captopril: los resultados no han sido concluyentes, pues en algunos estudios se evitó la aparición de tolerancia mientras que en otros no hubo resultado provechoso<sup>13, 25, 33-38</sup>.

#### **2. Activación de mecanismos neurohormonales**

Por sus potentes propiedades vasodilatadoras, el uso de nitratos desencadena mecanismos compensadores neurohormonales con acciones vasoconstrictoras, tales como liberación de catecolaminas y activación del eje renina-angiotensina<sup>11, 13, 39</sup>. En este sentido, el uso de inhibidores de la ECA también ha brindado resultados contradictorios para la prevención de la tolerancia<sup>38-41</sup>.

#### **3. Aumento del volumen intravascular**

Existen evidencias que sugieren que con el uso prolongado de nitratos se produce desplazamiento de líquido desde el espacio extravascular hacia el intravascular, con la consiguiente expansión del último<sup>13, 37</sup>, lo cual no necesariamente es la causa del desarrollo de tolerancia<sup>42</sup>. Una vez más, los estudios con el uso de diuréticos tampoco han sido concluyentes<sup>43</sup>.

#### **4. Aumento en la producción de superóxido a nivel vascular**

En los últimos años se ha propuesto una nueva teoría, que plantea que el uso de nitroglicerina activa a una oxidasa de la membrana de las células vasculares, lo cual va a producir un aumento en la producción del anión superóxido a nivel vascular que es responsable del fenómeno de la tolerancia<sup>44</sup>; este proceso puede aparentemente ser inhibido con el uso concomitante de hidralazina<sup>45</sup>.

Es probable que el desarrollo de tolerancia sea un proceso multifactorial, en el cual los diferentes mecanismos mencionados anteriormente pueden tener un grado de participación variable dependiendo de las características propias de los diversos pacientes y de sus enfermedades<sup>29, 46, 47</sup>; por ejemplo, el grado de activación neurohormonal y simpática en sujetos con fracción de eyección normal será distinto que en los que tengan disfunción contráctil ventricular.

## Estrategias prácticas para evitar la tolerancia a los nitratos

Otra de las características de la tolerancia a los nitratos es su desaparición rápida; la capacidad de respuesta puede usualmente restablecerse después de un período de varias horas de abstinencia<sup>29</sup>; por la razón anterior, es ampliamente conocida y recomendada la estrategia de utilizar esquemas de terapia intermitente, que permitan un período libre del fármaco de 8 horas o más. La idea es que durante el tiempo que el paciente no recibe la droga puedan recuperarse los grupos sulfidrilo en el interior de la célula, así como los otros mecanismos responsables de los efectos terapéuticos, y se puede mantener, por lo tanto, la respuesta al tratamiento crónico con nitratos<sup>26, 29, 30</sup>.

El tratamiento intermitente tiene el inconveniente potencial de exacerbación de rebote de los síntomas en el período libre del medicamento y, especialmente, al final del mismo. Esto es lo que se ha llamado el "efecto de la hora cero"<sup>48</sup>. Sin embargo, este fenómeno no representa usualmente un problema clínico, pues generalmente los pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca reciben tratamiento combinado con otros fármacos<sup>29</sup>.

Debido a que los parches de nitratos brindan niveles sanguíneos constantes en forma prolongada, esta forma de administración es una de las que con mayor facilidad ocasiona la aparición de tolerancia; este inconveniente puede prevenirse usando los parches en forma intermitente, es decir, suspendiéndolos por 10 ó 12 horas durante la noche. No obstante, esta práctica tiene el inconveniente de que al suspender súbitamente al fármaco puede causar angina nocturna de rebote, y además, disminuye la capacidad de ejercicio temprano en la mañana<sup>24, 49</sup>.

Las pastas y cremas transdérmicas deben aplicarse 3 veces al día, dejando libre un período de 8 a 12 horas y teniendo el cuidado de limpiar muy bien la superficie de la piel al término del período de aplicación.

Cuando se utilice el dinitrato de isosorbide, los esquemas de administración de 2 ó 3 tomas al día en horarios excéntricos y omitiendo dosis durante la noche pueden también prevenir la tolerancia<sup>19</sup>. Para los pacientes que tengan con frecuencia angina nocturna, puede darse el fármaco en la noche y omitir una de las dosis del día.

Con respecto al 5-mononitrato de isosorbide, se ha demostrado que la administración en 2 tomas diarias con 7 horas de diferencia entre ellas, 8 a.m. y 3 p.m., no produce tolerancia y disminuye la angina de rebote, tal vez debido a la disipación lenta de los niveles de nitratos<sup>30, 51</sup>. Esta droga también existe en forma de un preparado de liberación retardada, para administrar una sola vez al día.

Con el uso de la nitroglicerina intravenosa ocurre una situación especial, como es el hecho de que aunque por esta vía de administración se desarrolla tolerancia en menos de 24 horas<sup>12</sup>, los pacientes que la reciben tienen usualmente síndromes isquémicos agudos o insuficiencia cardíaca aguda severa, y en ambas circunstancias sería riesgoso dejar un período libre del fármaco. En los pacientes con angina inestable severa se trata de conseguir tratamiento antiisquémico durante las 24 horas del día para reducir el riesgo de infarto del miocardio y, por lo tanto, sería inconveniente la suspensión súbita del medicamento y el potencial agravamiento de la isquemia. Algo similar ocurre en el

tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pues en esos casos durante el período sin nitratos los parámetros hemodinámicos retornan al punto de partida.

Por las razones anteriores, aunque existe controversia, la mayor parte de los expertos recomiendan continuar la administración endovenosa de nitroglicerina durante 24 horas, mientras se instauran e inician su acción otras medidas de tratamiento definitivo. Las justificaciones para esta estrategia serían las siguientes<sup>29, 52</sup>:

1. la tolerancia suele ser un fenómeno parcial;
2. la infusión continua puede seguir brindando beneficio si periódicamente se aumentan la dosis de acuerdo con los requerimientos;
3. la mejoría hemodinámica a pesar de la infusión continua no es necesariamente una evidencia de que no ha ocurrido tolerancia, sino que puede ser la manifestación de mejoría funcional del miocardio al contrarrestar la isquemia.

Tomando en cuenta que la tolerancia no ocurre en todos los pacientes, puede no ser necesario ni conveniente dejar siempre un período libre de nitratos en el tratamiento ambulatorio crónico con estos medicamentos. Un ejemplo de lo anterior lo constituye el paciente con esquema intermitente excéntrico con nitratos y que además recibe otros fármacos antiisquémicos, a pesar de lo cual sigue teniendo isquemia persistente; en ese caso puede intentarse el tratamiento continuo con nitratos<sup>42</sup>.

Se continúa en la búsqueda de una intervención farmacológica adyuvante que permita prevenir el desarrollo de la tolerancia y, por lo tanto, el uso de los nitratos en forma continua. Aunque algunos de ellos han disminuido la incidencia de angina refractaria o de infarto de miocardio, resultan poco prácticos o con mucho efecto secundario<sup>53</sup>. De manera que en la actualidad la única forma real aceptada de disminuir la tolerancia es la terapia intermitente con períodos libres del fármaco.

## Conclusión

Múltiples evidencias indican que el uso continuo de nitratos provoca el desarrollo de tolerancia en muchos pacientes, con la consiguiente disminución de sus beneficiosas acciones sobre la circulación periférica y coronaria. La tolerancia puede ser parcial, pero algunas de sus manifestaciones se hacen evidentes aún en las primeras 24 horas de administración continua del fármaco, y pueden representar un serio obstáculo para su eficacia en el tratamiento de la isquemia miocárdica y de la insuficiencia cardíaca.

El fenómeno de la tolerancia debe considerarse especialmente cuando se utilicen formas de administración que proporcionan niveles sanguíneos constantes en forma prolongada, tales como los parches, la infusión endovenosa y los preparados orales de acción larga.

A pesar de que se han postulado varias hipótesis sobre los mecanismos involucrados en el desarrollo de la tolerancia, ninguna de ellas explica completamente los hallazgos. Es posible que la verdadera causa sea una combinación de los diversos mecanismos enunciados, de tal forma que en algunos pacientes y en ciertas circunstancias fisiopatológicas predomina la activación neurohormonal, mientras que en otras situaciones es más importante la depleción de grupos sulfidrilo en el músculo liso vascular, para citar sólo 2 de las teorías estudiadas.

El hecho de que aparentemente no exista un único mecanismo responsable del problema ha dificultado la posibilidad de desarrollar combinaciones farmacológicas que impidan su aparición. El método más efectivo y sencillo para prevenir la tolerancia a los nitratos es brindar un esquema de administración que proporcione variaciones marcadas en los niveles sanguíneos de nitratos; esto puede conseguirse administrando nitratos sólo durante una parte del día, y permitiendo un período de por lo menos 8 horas libre del fármaco, generalmente en la noche, para mantener la respuesta a sus acciones farmacológicas.

Sin embargo, esta estrategia de administración intermitente tiene el inconveniente de que puede aumentar el riesgo de angina de rebote, y de que se deterioren las condiciones hemodinámicas en el paciente con disfunción ventricular durante el período libre del fármaco. Por tal razón, no deben suspenderse bruscamente durante las primeras 24 horas de terapia en los pacientes con angina inestable o insuficiencia cardiaca severas.

Las razones expuestas son un argumento para afirmar que ninguno de los nitratos actualmente disponibles brinda una protección adecuada y permanente para los pacientes, por lo que siempre deben combinarse con otra terapia farmacológica complementaria que brinde cobertura durante el período que el paciente estará sin nitratos. Esto no significa, de ninguna manera, que los nitratos sean fármacos redundantes en el tratamiento de dichas patologías, pues la combinación de sus propiedades vasodilatadoras coronaria y venosa, antitrombóticas, antagonistas de los espasmos coronarios aún con endotelio disfuncional y en ausencia del factor relajador del endotelio, los convierten en fármacos únicos dentro del armamentario terapéutico disponible para combatir esas patologías.

Lo que sí debe quedar claro es que ignorar la existencia de la tolerancia puede significar una limitación seria al potencial beneficio terapéutico de estas drogas.

#### Abstract

**Objective:** The nitrates are usually prescribed for the treatment of patients with coronary artery disease and congestive heart failure. One of its limitations is the rapid development of tolerance to its hemodynamic effects.

The purpose of this article is to review some evidence about nitrate tolerance, its potential mechanisms, its clinical implications and the practical strategies for prevention.

**Methods:** This is a bibliographic review from prestigious medical journals and from Medline database.

**Results:** Evidence indicates that continuous administration of nitrates results in the rapid development of tolerance to its peripheral and coronary vasodilatory properties, which causes a marked reduction in its hemodynamic and antianginal effects. It is possible that a combination of several mechanisms might play a role in the development of tolerance.

Intermittent therapy, allowing a nitrate-free period of several hours every day is currently the most recommended strategy for the prevention of tolerance, although it can be associated with an increased risk of rebound angina.

**Conclusion:** Knowledge of the phenomenon of tolerance to nitrates is necessary in order to achieve a more rational and effective use of this valuable class of drugs.

#### Referencias

- Abrams J. Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992;70:30B-42B.
- Brown AG, Bolson E, Peterson RB, Pierce CD, Dodge HT. The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilation as a major component of the drug response. *Circulation* 1981;64:1089-1097.
- Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-50.
- Loscalzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1992;70:18B-22B.
- Cohn JN. Mechanism of action and efficacy of nitrates in heart failure. *Am J Cardiol* 1992;88B-92B.
- Jugdutt BI, Wainia JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications. Effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1988;78:906-919.
- Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto S. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988;1:1088-1092.
- Jugdutt BI. Role of nitrates after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;82B-87B.
- Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Calliff RM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *JACC* 1996;28:1328-1428.
- Elkayam U, Roth A, Mehra A, Ostrzega E, Shotan A, Kulick D, et al. Randomized study to evaluate the relation between oral isosorbide dinitrate dosing interval and the development of early tolerance to its effect on left ventricular filling pressure in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1991;84:2040-2048.
- Parker M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1987;317:799-804.
- Elkayam U, Kulick D, Macintosh N, Roth A, Hsueh W, Rahimtoola SH. Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary heart disease and heart failure. *Circulation* 1987;76:577-584.
- Dupois J, Lalonde G, Lemieux R, Rouleau U. Tolerance to intravenous nitroglycerin in patients with congestive heart failure: role of increased intravascular volume, neurohormonal activation, and lack of prevention by N-acetyl cysteine. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:923-931.
- Jordan RA, Seth L, Casebolt P, Hayes MJ, Wilen MM, Franciosa JA. Rapidly developing tolerance to transdermal nitroglycerin in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1986;104:295-298.
- Elkayam U, Roth A, Henríquez B, Weber L, Tonnemaher D, Rahimtoola SH. Hemodynamic and hormonal effects of high-dose transdermal nitroglycerin in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;56:555-559.
- Roth A, Kulick D, Freidenberger L, Hong R, Rahimtoola SH, Elkayam U. Early tolerance to hemodynamic effects of high dose transdermal nitroglycerin in responders with severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:858-864.
- Jordan RA, Seth L, Henry DA, Wilen MM, Franciosa JA. Dose requirements and hemodynamic effects of transdermal nitroglycerin compared with placebo in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1985;71:980-986.
- Silber S, Vogler AC, Krause KH, Vogel M, Theisasn K. Induction and circunvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 1987;83:860-870.
- Parker JO, Farrell B, Lahey KA, Moe G. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Eng J Med* 1987;316:1440-1444.
- Parker JO, Vankoughnett KA, Farrell B. Comparison of buccal nitroglycerin and oral isosorbide dinitrate for nitrate tolerance in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;56:724-728.
- Abrams J. Tolerance to organic nitrates. *Circulation* 1986;74:1181-1185.
- Thadani U, Prasod R, Hamilton SF, Voyles WF, Doyle R, Karpow SA, Reder R, Teague SM. Usefulness of twice daily isosorbide 5' mononitrate in preventing development of tolerance in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60:477-482.
- Parker JO, Fung HL. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;54:471-476.
- Steering Committee. Transdermal nitroglycerin Cooperative Study. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four hour application of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1991;68:1263-1273.
- May DC, Popma JJ, Black WH, Schaffer S, Lee HR, Levine Bd, et al. In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Eng J Med* 1987;317:805-809.

26. Thadani U, Whitsett T, Hamilton S. Nitrate therapy for myocardial ischemic syndrome: Current perspectives including tolerance. *Curr Probl Cardiol* 1988;13:731-784.
27. Flaherty J. Nitrate tolerance: A review of the evidence. *Drugs* 1989;37:523-550.
28. Carbajal EV, Deedwania PC. Contemporary approaches in medical management of patients with stable coronary artery disease. *Med Clin NA* 1995;79:1063-1084.
29. Amsterdam EA. Rationale for intermittent nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1992;70:55G-60G.
30. Elkayam U. Tolerance to organic nitrates: Evidence, mechanisms, clinical relevance, and strategy for prevention. *Ann Intern Med* 1991;114:667-677.
31. Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, Chong S, Kowaluk EA. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol* 1992;70:4B-10B.
32. Needleman P, Johnson EM. Mechanism of tolerance development to organic nitrate. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:709-715.
33. Boesgaard S, Aldershville J, Poulsen HE. Preventive administration of intravenous N-acetyl cysteine and development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 1992;85:143-149.
34. 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-acetyl cysteine administration. *Circulation* 1992;86:798-802.
35. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N, Yushak M. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1987;317:799-804.
36. Mehra A, Ostrzega E, Shotan A, Johnson J, Rahimtoolla SH, Elkayam U. Potentiation of nitrate effect does occur after sulfhydryl groups supply in heart failure patients treated with isosorbide dinitrate. *Circulation* 1991;84:1157.
37. Parker JO, Farrel B, Lahey KA, Rose BF. Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 1987;76:572-576.
38. Dakak N, Makhoul N, Frugelman MY, Merdler A, Shedadeh H, Schneeweiss A, et al. Failure of captopril to prevent nitrate tolerance in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66:608-613.
39. Parker JO, Parker JD. Neurohormonal activation during nitrate therapy: a possible mechanism for tolerance. *Am J Cardiol* 1992;70:93B-97B.
40. Katz RJ, Levy WS, Buff L, Wasserman AG. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991;83:1271-1277.
41. Muiresan ML, Boni E, Cefis M. Efficacy of transdermal nitroglycerin in combination with an ACE-inhibitor in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:377A.
42. Mangione NJ, Glasser SP. Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 1994;128:137-146.
43. Parker JD, Farrel B, Fenton t, Parker JO. Effect of diuretic therapy on the development of tolerance during continuous therapy with nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:612-622.
44. Munzell T, Sayegh H, Freeman BA, Torpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: a novel mechanism underlying tolerance and cross tolerance. *J Clin Invest* 1995;95:187-194.
45. Munzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Thoenes M, Berrington WR, Thompson JA, et al. Hydralazine prevents NTG tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. *J Clin Invest* 1996;98:1465-1470.
46. Abrams J. Use of nitrates in ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:483-542.
47. Elkayam U, Mehra A, Shotan A, Osprzega E. Possible mechanisms of nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 1992;70:49G-54G.
48. Frishmann WH. Tolerance, rebound, an time-zero effect on nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1992;70:43G-48G.
49. Drugs for stable angina pectoris. *Med Lett* 1994;36:111-114.
50. Parker JO, the Isosorbide-5-Mononitrate Study Group. Eccentric dosing with Isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-876.
51. Thadani U, Maranda CR, Amsterdam E, Spaoavento L, Friedman RG, Chernoff R, et al. Lack of pharmacological tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann Internal Med* 1994;120:353-359.
52. Horowitz, JD. Role of nitrates in inestable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70:64B-71B.
53. Ardissino D, Merini PA, Savonitto S, Demichelli G, Zanini P, Bertocchi F, et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:941-947.