

Herz + Gefäße

J 7977 E
ISSN 0720-0730

11/89
9. Jahrgang/November '89

Zeitschrift für praktische Kardioangiologie



KHK: Toleranzent- wicklung unter intravenöser Nitrattherapie

- Persistierender Ductus arteriosus Botalli
- Bioäquivalenz von Generika
- Kardiale Notfälle: Der kardiogene Schock

perimed Verlag
Dr. med. Dietmar Straube
D-8520 Erlangen

peri
med

Kaum zu glauben: Obwohl Nitrate schon seit über 100 Jahren klinisch angewendet werden und wissenschaftlich intensiv untersucht sind, gibt es immer wieder neue Aspekte, die praktische Konsequenzen mit sich ziehen. Beispiel ist die in diesem Heft veröffentlichte Arbeit von *M. Unverdorben* aus der Arbeitsgruppe von Professor *Bachmann*, die zunächst in scheinbarem Widerspruch zu aktuellen Dosierungsempfehlungen



Nitrate: alt, doch stets aktuell

steht: Haben wir nicht erst gelernt, kontinuierliche Verabreichungen zu meiden? Weshalb kommt es unter konstanter Isosorbiddinitrat (ISDN)-Infusion nicht zur Toleranzentwicklung?

Die kontroverse Diskussion über die Wirksamkeit der Nitrate hat historischen Charakter und kann in zwei Kapitel eingeteilt werden:

Nitratkontroverse, erstes Kapitel: In den frühen 70er Jahren wurde von pharmakologischer Seite die Therapie der Angina pectoris mit oral verabreichtem ISDN als „rational nicht begründbar abgelehnt“. Die Arbeitsgruppe um *Needleman* behauptete, oral verabreichtes ISDN werde schnell in der Leber inaktiviert – eine Hypothese, die im Widerspruch zur klinischen Erfahrung stand. Wie einige Jahre später *Stauch* und Mitarbeiter nachwiesen, wird ISDN nicht ab-, sondern umgebaut und seine beiden Metaboliten, das IS-2-Mononitrat und IS-5-

Mononitrat sind ebenfalls wirksame Vasodilatoren. Dieses Kapitel der Nitratgeschichte lehrt uns, wie gefährlich die Interpretation von unvollständigem Wissen sein kann und daß letztlich die klinische Prüfung entscheidet.

Nitratkontroverse, zweites Kapitel: Die Diskussion über einen Wirkungsverlust unter chronischer Nitrattherapie („Nitratoleranz“) wird schon über 100 Jahre geführt. Während sie sich zu Beginn auf die anti-hypertensive Wirkung bezog, konzentrierte sich die Kontroverse speziell im Laufe der letzten zehn Jahre auf die antiischämische Wirkung. Heute ist allgemein akzeptiert, daß eine Intervalltherapie (die übrigens schon 1905 eingeführt wurde), eine Toleranzentwicklung vermeidet.

Dosierungsempfehlungen: Für die orale Therapie haben wir 1983 die einmal tägliche Verabreichung hoher Dosen in retardierter Form vorgeschlagen. Wichtig ist, daß die

Wirkdauer anhand während des Tages ansteigender Plasmaspiegel deutlich verlängert werden kann (asymmetrische Verabreichung hochdosierter Retardpräparate mit Einnahme zum Beispiel um 8 Uhr und 14 Uhr).

Auch die transdermale oder intravenöse Verabreichung von Nitroglycerin erfordert Applikationspausen. Bei transdermaler Nitroglyceringabe ist im allgemeinen ein Entfernen des Pflasters für mindestens zehn bis zwölf Stunden erforderlich. Für die intravenöse Nitroglycerininfusion wurde eine zwölfstündige Pause empfohlen, um die volle Wirkung zu erhalten.

Wie können wir dann die in diesem Heft veröffentlichten Ergebnisse erklären? Wie oben erwähnt, wird ISDN zu ebenfalls biologisch aktiven Substanzen umgebaut. Bei konstanter ISDN-Infusionsrate kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des IS-5-MN-Spiegels von Null (zu Beginn) über 166 ng/ml (4 Stunden) auf 558 ng/ml (24 Stunden) – grundsätzlich vergleichbar mit der asymmetrischen oralen Gabe.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen gut mit denen einer Arbeitsgruppe in Florida überein und erweitern unser Verständnis durch die Daten des Plasmaspiegelverhaltens entscheidend. Die Wirkung nach längerer Infusionsdauer wäre noch zu untersuchen.

S. Silber, Birmingham/USA