Protektiv und antiatherogen

Moderne Nitrat-Therapie

Wie modern die Behandlung mit Nitraten ist, zeigt die diesjährige Verleihung des Nobelpreises an die amerikanischen Wissenschaftler Furchgott, Ignarro und Murad. Sie erhielten die begehrte Auszeichnung für die Aufdeckung der Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO), welches als wichtiger zellulärer Regulator fungiert, eine Gefäßdilatation induzieren kann und somit direkt an der Steuerung von Herz- und Kreislauffunktionen beteiligt ist.

Das dieser Erkenntnis zugrundeliegende Therapieprinzip, die Behandlung mit Nitraten bei der Angina pectoris und beim Herzinfarkt, ist bereits seit Jahrzehnten etabliert. Erst im nachhinein wurde durch die wissenschaftlichen Arbeiten klar, warum die Nitrate hervorragende antiischämische Wirkungen besitzen: denn sie bewirken einen Anstieg der intrazellulären NO-Konzentration. NO aber ist ein wichtiges Molekül. Es wird in Endothelzellen gebildet, bewirkt dort die Bildung eines weiteren Messengers, des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP), welches seinerseits eine Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen und damit die Gefäßdilatation induziert.

Nitrate fungieren als NO-Donatoren

Nitrate sorgen somit dafür, gestörte Zellfunktionen, welche mit einer eingeschränkten Bildung von NO einhergehen, zu normalisieren, ein Befund, der laut Prof. Dr. H. T. Schneider aus Sigmaringen weitreichende Bedeutung für die Diagnostik und Therapie hat und das ganz besonders bei der Arteriosklerose, wie bei einer Pressekonferenz anläßlich des 5. Expertentreffens Pentaerithrityltetranitrat (PETN) des Unternehmens ISIS Pharma deutlich wurde.

Die Nitrate fungieren somit im Prinzip als NO-Donatoren und das gilt auch für das PETN (Pentalong®), welches sich in seinen Eigenschaften ansonsten aber deutlich von anderen Nitraten abhebt. Es ist in seinen pharmakologischen Eigenschaften sehr gut untersucht und dokumentiert, wie Prof. Dr. E. Mutschler, Frankfurt, betonte. In dem aktuellen Expertengespräch wie auch in den vorangegangenen Treffen konnte klar gezeigt werden, daß PETN den oxidativen Streß der Zellen mindert und als Langzeitnitrat sowohl vasodilatierende als auch antiischämische Eigenschaften besitzt.

Vermittelnde Rolle beim Abfangen von Radikalen

Neuere Studienergebnisse deuten darüber hinaus an, daß dem Wirkstoff direkt zytoprotektive Eigenschaften zukommen könnten. Bekannt ist beispielsweise, daß das Trinitrat die Ferritinsynthese in Endothelzellen stimuliert. Ferritin aber hat antioxidative und zytoprotektive Eigenschaften und könnte eine vermittelnde Rolle beim Abfangen von Radikalen und generell bei der Minderung des oxidativen Stresses spielen. Ähnliche Befunde liegen für die Hämoxygenase vor, und es ist nach Arbeiten von Dr. Stefanie Oberle und Prof. Dr. Henning Schröder, Halle, durchaus denkbar, daß PETN seine endothelprotektiven und antiatherogenen Effekte durch eine Induktion der Ferritin- und Hämoxygenasebildung entwickelt.

Daß sich die Progression der endothelialen Dysfunktion durch PETN bei etablierter Arteriosklerose tatsächlich verzögern läßt, darauf deuten tierexperimentelle Untersuchungen von A. Hacker, E. Noack und G. Kojda, Düsseldorf, hin. Sie konnten zeigen, daß auch durch eine nicht intermittierende Gabe klare antioxidative und gefäßdilatierende Effekte erwirkt werden, ein Befund, der nach Meinung der Wissenschaftler nicht zuletzt durch eine Verminderung der Oxidationsempfindlichkeit von LDL bedingt sein dürfte.

Gleichzeitig konnten die Forscher zeigen, daß auch bei nichtintermittierender Gabe unter PETN keine Nitrattoleranz auftritt, wie sie ansonsten bei der Nitratbehandlung üblich ist. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Forschergruppen und eröffnet für die Praxis deutliche Vorteile: Denn wenn keine Nitrattoleranz zu befürchten ist, kann auf die umständliche Intervallbehandlung verzichtet werden.

Vorteilhaft beim PETN ist nach Angaben von Prof. Dr. S. Silber, München, außerdem die Beobachtung, daß der Wirkstoff eine bessere Verträglichkeit als andere Nitrate aufweist und insbesondere deutlich weniger Nitratkopfschmerzen verursacht. Das einfache Einnahmeschema sowie die geringeren Kopfschmerzen dürften nach seinen Worten zu einer besseren Akzeptanz der Medikation beim Patienten und somit zu einer besseren Compliance beitragen.

Doch wird sich das Handling in der Praxis wahrscheinlich zukünftig noch weiter verbessern. Denn es gibt Hinweise darauf, daß durch die Langzeitwirkung von PETN durchaus auch bei der nur einmal täglichen Einnahme eine wirkungsvolle Therapie erzielt werden kann, eine Beobachtung, deren Bedeutung derzeit in einer eigenen klinischen Studie überprüft wird.

Prüfperiode	Medikation	Studientag 1			Studientag 2		
		8:00 h	13:00 h	18:00 h	8:00 h	13:00 h	18:00 h
PETN-hoch	PETN (mg)	160	0	80	160	0	80
PETN-niedrig	PETN (mg)	50	50	50	50	50	50
ISMN	ISMN (mg)	60	0	0	60	0	0
Plazebo	Plazebo	0	0	0	0	0	0

Dosierungsschema für die Prüfperioden einer doppelblinden Vierfach-Cross-over-Studie mit 24 gesunden Probanden. PETN: Pentaerithrityltetranitrat, ISMN: Isosorbidmononitrat in retardierter Form.