

E. Erdmann H. Schröder D. Stalleicken (Hrsg.)

Pentaerithryl- tetranitrat

Rationale einer modernen Koronartherapie

Mit 42 Abbildungen und 10 Tabellen

STEINKOPFF
DARMSTADT



Prof. Dr. med. E. Erdmann

Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie – Angiologie – Pneumologie und internistische Intensivmedizin
Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50924 Köln (Lindenthal)

Prof. Dr. rer. nat. H. Schröder

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
für Naturwissenschaftler, Fachbereich Pharmazie
Wolfgang-Langenbeck-Straße 4, 06120 Halle

Dr. med. D. Stalleicken

Medizinischer Direktor, ALPHARMA-ISIS GmbH & Co. KG, Langenfeld
Mitglied der Arbeitsgruppe Pharmakologie,
Hochschule für Technik und Wirtschaft (FH) Albstadt-Sigmaringen

Wissenschaftliche Betreuung der Reihe

Prof. Dr. med. H. T. Schneider

Arbeitsgruppe Pharmakologie (Leiter)
Hochschule für Technik und Wirtschaft (FH) Albstadt-Sigmaringen
Anton-Günther-Straße 51, 72488 Sigmaringen

ISBN 978-3-7985-1315-0 ISBN 978-3-642-87802-2 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-87802-2

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

<http://www.steinkopff.springer.de>

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001

Ursprünglich erschienen bei Steinkopff Verlag Darmstadt 2001

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Satz: K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden

Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

In den letzten 2 Jahrzehnten ist es gelungen, die einzigartige Bedeutung des Stickstoffmonoxid (NO) für eine Vielzahl von biologischen Funktionen herauszuarbeiten. Die Ergebnisse der molekularbiologischen Forschung der letzten Jahre machen es verständlich, warum organische Nitrate seit Generationen erfolgreich in der Akutbehandlung und Langzeitprophylaxe der Angina pectoris eingesetzt werden und ein unverzichtbarer Bestandteil der pharmakologischen Therapiemöglichkeiten bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit sind. NO-Donoren aus der Gruppe der Salpetersäureester sind Pro Drugs, die eine gestörte endogene, im Wesentlichen endotheliale NO-Produktion substituieren. Ausgangspunkt für die molekularbiologische Forschung über die Wirkungen von NO waren die Ergebnisse der Forschungsarbeiten von Robert F. Furchgott. Seine Arbeitsgruppe konnte auf Grund experimenteller Untersuchungen die Existenz eines „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) postulieren. Die Gruppen von Salvator Moncada und Lou Ignarro konnten die Identität des EDRF mit dem NO-Radikal nachweisen. Sie erhielten dafür 1998 den Nobelpreis. Dies unterstreicht die hohe klinische Relevanz der wissenschaftlichen Forschungsarbeiten mit NO.

Die seit mehr als 100 Jahren therapeutisch eingesetzten organischen Nitrate haben auf Grund der intensiven experimentellen pharmakologischen Arbeiten das Stadium der Empirie verlassen und repräsentieren heute eine rational begründbare Substitutionstherapie. Für die Wirkmechanismen liegen experimentell sehr gut abgesicherte Modellvorstellungen vor. Allerdings gibt es ungeachtet vieler grundsätzlicher Gemeinsamkeiten innerhalb dieser Substanzklasse Unterschiede in Wirkstärke, Wirkdauer sowie zu einem gewissen Ausmaß auch im Wirkort. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede beruhen auf unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften. Sie haben erhebliche Konsequenzen für die differenzierte klinische Anwendung. Unter den therapeutisch eingesetzten organischen Langzeitnitraten nimmt das Pentaerithrityltetranitrat (PETN) eine Sonderstellung ein. Diese Sonderstellung ist charakterisiert durch raschen Wirkungseintritt einerseits und Langzeitwirkung andererseits, die durch die Pharmakokinetik der Hauptmetaboliten erklärt werden kann. Ein weiterer klinisch wichtiger Unterschied betrifft die vornehmliche Wirkung auf den venösen Schenkel des Gefäßsystemes. Hierdurch kommt es zu der erwünschten hämodyna-

misch wesentlichen Vorlastsenkung. Die geringere Inzidenz von Kopfschmerzen wirkt sich günstig auf die Compliance der Patienten aus. Diese Stichworte alleine wären ausreichend, eine Sonderstellung des PETN zu begründen. Für die klinische Anwendung hat ein anderer Aspekt über die genannten Charakteristika hinaus eine einzigartige Bedeutung. Das PETN führt nicht zu den die Nitrattherapie limitierenden Toleranzphänomenen, wie durch eine Vielzahl von experimentellen Arbeiten in klinisch relevanten Modellen gezeigt werden konnte. Die von Bassenge in Freiburg geleitete Arbeitsgruppe konnte nicht nur das Fehlen von vaskulären und hämodynamischen Toleranzphänomenen nachweisen, sondern darüber hinaus die Molekularbiologie der Toleranzentstehung aufdecken. Als sich selbst reduzierendes Nitrat kommt es unter der Gabe von PETN nicht zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Eine gesteigerte ROS-Produktion ist Ursache für das Fortschreiten einer endothelialen Dysfunktion. Da PETN die ROS-Produktion nicht steigert, kommt dem PETN auch eine endotheliale Schutzfunktion zu, die insbesondere durch die Arbeiten von Kojda aus Düsseldorf experimentell bestätigt werden konnte. Ein weiterer Mechanismus, über den die zellprotektive Wirkung von PETN erklärt werden könnte, ist die Stimulation der Hämoxigenase-1 durch PETN. Diese Thematik wurde durch die Arbeitsgruppe von Schröder in Halle aufgearbeitet.

Alle diese vorgenannten Eigenschaften begründen das international hohe Interesse an PETN. Die PETN-Forschungsgruppen treffen sich traditionsgemäß einmal jährlich zu einem wissenschaftlichen Symposium. Dieser Erfahrungsaustausch fand im Jahre 2000 in Gotha statt. In dem vorliegenden Heft der „Blauen Reihe mit dem farbigen Balken“ sind die in Gotha vorgestellten und diskutierten Ergebnisse zusammengefasst. Ein im Rahmen einer Forschungskoooperation zwischen der Universität Halle (Schröder) und der Stanford University (Dennergy) durchgeführtes Projekt belegte erneut den antioxidativen Endothelschutz durch PETN in Folge der Induktion von Ferritin und Hämoxigenase. Bassenge konnte zeigen, dass PETN in einem Hypercholesterolämie-Modell eine mit Statinen vergleichbare Wirkung besitzt. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte Befunde vorstellen, die den Unterschied zwischen GTN und PETN auf die Thrombozytenfunktion belegen. In Folge einer gesteigerten ROS-Produktion unter GTN-Therapie kommt es auch zu einer veränderten und gestörten Thrombozytenfunktion. Dies bleibt unter PETN-Therapie aus. Die von Parker (Toronto) vorgestellten Befunde haben erstmalig nachgewiesen, dass die bisherigen tierexperimentellen Befunde einer fehlenden Toleranzentwicklung auch auf den Menschen übertragbar sind. In einer humanpharmakologischen Untersuchung wurde nachgewiesen, dass PETN im Gegensatz zu GTN weder hämodynamische noch vaskuläre Toleranzphänomene auslöst und dass es unter einer PETN-Therapie nicht zu einer vermehrten Bildung von Markern des oxidativen Stresses kommt.

Die in Gotha vorgestellten Einzelbeiträge belegen nicht nur erneut die besonderen pharmakologischen Eigenschaften von PETN, sondern konnten erstmalig zeigen, dass die in klinisch relevanten experimentellen Unter-

suchungen erhobenen Befunde auch auf den Menschen übertragbar sind. Die anwesenden Experten waren sich einig, dass in Zukunft ein stärkeres Gewicht auf klinische Untersuchungen mit PETN gelegt werden sollte.

Köln, Halle, Langenfeld, im September 2001

E. Erdmann

H. Schröder

D. Stalleicken

Inhaltsverzeichnis

- 1 Die medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris 1
E. Erdmann
- 2 Die molekulare Struktur des Pentaerithryltetranitrats in Kristall und Lösung . . . 11
J. Lehmann, M. Nieger, M.U. Kassack
- 3 Unterschiedliche Wirkungen von Pentaerithryltetranitrat
und Glycerol-Trinitrat auf hämodynamische und biochemische Parameter
der Entwicklung von Toleranzphänomenen: Eine humanpharmakologische
In-vivo-Studie 23
J.D. Parker, T. Gori, U. Jurt
- 4 Antioxidativer Endothelschutz durch Pentaerithryltetranitrat:
Funktionelle Konsequenz der Induktion von Ferritin und Hämoxygenase-1 39
Stefanie Oberle-Plümpe, Aida Abate, Phyllis A. Dennery,
D. Stalleicken, H. Schröder
- 5 Reduktion der Atherogenese im Hypercholesterolämie-Modell
durch Pentaerithryltetranitrat (PETN) im Vergleich zu Statinen 47
E. Bassenge, D. Stalleicken, M. Schwemmer, B. Fink
- 6 Plättchenaktivität unter PETN – Fehlen der Toleranzparameter
bei der nicht intermittierenden Gabe 59
B. Fink, E. Bassenge
- 7 Keine Nitrattoleranz nach kontinuierlicher oraler Gabe von PETN 71
Senta Müller, J. Müllenheim, Ute Laber, W. Meyer, B. Fink,
V. Thämer, G. Kojda

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. E. Erdmann
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie – Angiologie –
Pneumologie
und internistische Intensivmedizin
Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50924 Köln (Lindenthal)

Prof. Dr. med. E. Bassenge
Dr. B. Fink
Dr. M. Schwemmer
Institut für angewandte Physiologie
und Balneologie
Albert-Ludwig-Universität
Hermann-Herder-Straße 7
79104 Freiburg

Prof. Dr. med. J.C. Frölich
Dr. med. R. Keimer
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Priv.-Doz. Dr. G. Kojda
Senta Müller
Ute Laber
Institut für Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. J. Lehmann
Dr. M.U. Kassack
Pharmazeutisches Institut
der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Priv.-Doz. Dr. med. W. März
Dr. med. W. Köster
Dr. med. K. Doerfer
Dr. med. J. Eckes
Medizinische Klinik
der Albert-Ludwig-Universität
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg

Prof. Dr. W. Meyer
Anatomisches Institut
Histologie und Embryologie
Tierärztliche Hochschule
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover

Dr. M. Nieger
Institut für Anorganische Chemie
der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität
Gerhard Domagk Straße 1
53121 Bonn

Prof. Dr. H. Schröder
S. Oberle-Plümpe
Dr. A. Abate
Institut für Pharmakologie und
Toxikologie für Naturwissenschaftler
Fachbereich Pharmazie
Martin-Luther-Universität
Wolfgang-Langenbeck-Straße 4
06120 Halle/Saale

Prof. Dr. med. V. Thämer
Dr. med. J. Müllenheim
Klinik für Anästhesiologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. P.A. Dennery
Stanford University School
of Medicine
Stanford, California 94305, USA

Dr. med. D. Stalleicken
ALPHARMA ISIS GmbH & Co. KG
Elisabeth-Selbert-Straße 1
40764 Langenfeld

Wissenschaftliche Koordination:
Prof. Dr. med. H. T. Schneider
Hochschule für Technik
und Wirtschaft
Albstadt-Sigmaringen
Arbeitsgruppe Pharmakologie
Anton-Günther-Straße 51
72488 Sigmaringen