

E. Erdmann E. Mutschler D. Stalleicken (Hrsg.)

---

# Pentaerithryl- tetranitrat

Evidenzorientiertes Therapiekonzept  
kardialer Erkrankungen

---

Mit 83 Abbildungen und 8 Tabellen

STEINKOPFF  
DARMSTADT



*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. Dr. rer. nat. Drs. h. c. E. Mutschler*

Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel

Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

Marie-Curie-Straße 9, 60439 Frankfurt/Main

*Dr. med. D. Stalleicken*

Medizinischer Direktor, ALPHARMA-ISIS GmbH & Co. KG, Langenfeld

Mitglied der Arbeitsgruppe Pharmakologie,

Hochschule für Technik und Wirtschaft Albstadt-Sigmaringen

Wissenschaftliche Betreuung der Reihe

*Prof. Dr. med. H. T. Schneider*

Medizinische Fakultät der Universität Bonn

Arbeitsgruppe Pharmakologie (Leiter)

Hochschule für Technik und Wirtschaft Albstadt-Sigmaringen

Anton-Günther-Straße 51, 72488 Sigmaringen

ISBN 978-3-7985-1489-8

ISBN 978-3-642-87806-0 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-87806-0

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.

Steinkopff Verlag Darmstadt  
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

[www.steinkopff.springer.de](http://www.steinkopff.springer.de)

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2004

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 2004

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

Organische Nitratester gehören seit über 120 Jahren zum therapeutischen Schatz der pharmakotherapeutischen Behandlung von ischämischen Herzkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit (KHK). Sie gehören zu den ersten definierten Wirkstoffverbindungen überhaupt, die in der klinischen Medizin angewendet wurden. Die Ansichten zu ihrer Wirksamkeit gehen seit genauso langer Zeit auseinander, obwohl der therapeutische Nutzen immer wieder – so auch in jüngster Zeit – beschrieben wurde und ihr Stellenwert in nationalen und internationalen Leitlinien definiert ist. Die kritische Diskussion wird im Wesentlichen durch zwei Gesichtspunkte stimuliert, die den klinischen Einsatz von Nitrovasodilatoren limitieren. Eine chronische Therapie mit dem am häufigsten untersuchten Glyceroltrinitrat (GTN) führt zu Wirkungsabschwächung (Toleranz). Auf Grund neuerer Befunde ist dieses Phänomen der Toleranz die Folge der durch GTN stimulierten verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen, die die NO-Bioverfügbarkeit vermindern und den Prozess der Atherogenese fördern. Für die Compliance des Patienten ist der mit der Therapie verbundene Nitratkopfschmerz ein ausgesprochen negativer Faktor. Die mit GTN erhobenen Befunde wurden in der Vergangenheit und werden auch heute noch immer wieder auf die gesamte Klasse übertragen. Dies ist, wie die Erfahrung mit anderen Substanzklassen (z. B. Ca-Antagonisten und Betarezeptoren-Blockern) eindeutig gezeigt hat, nicht nur wissenschaftlich unzulässig, sondern auch ausgesprochen problematisch.

Für den NO-Donor Pentaerithryltetranitrat (PETN) konnte insbesondere im vergangenen Jahrzehnt durch methodisch einwandfreie Untersuchungen nachgewiesen werden, dass PETN weder im Tierexperiment noch unter humanpharmakologischen Bedingungen hämodynamische Toleranz auslöst. PETN führt auch nicht zu einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen. Daher bleibt die NO-Bioverfügbarkeit unter PETN ungestört erhalten. PETN hat auf Grund seiner antioxidativen Eigenschaften einen experimentell nachgewiesenen antiatherogenen, zytoprotektiven Effekt. Diese Befunde haben dazu geführt, dass gemäß den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft im Gegensatz zu anderen Nitraten beim Einsatz von PETN in der Behandlung der KHK auf eine Therapiepause verzichtet werden kann und daher die durch eine intermittierende Dosierung entstehende Therapielücke nicht durch ein Zusatzmedikament geschlossen werden muss. Für den Patienten ist die geringe Inzidenz und Intensität von Kopfschmerzen ein die Einnahmefähigkeit fördernder Befund.

Seit nunmehr 10 Jahren kommen interessierte Forschungsgruppen einmal jährlich zum PETN-Expertentreffen zusammen, um über die erzielten Forschungsergebnisse zu diskutieren und weitere Forschungsvorhaben zu entwickeln.

Auf dem 10. PETN-Expertentreffen 2003 in Berlin hat Drexler (Hannover) in seinem Einführungsvortrag Daten präsentiert, die schlüssig nachweisen, dass die endotheliale Dysfunktion nicht nur für die KHK, sondern auch im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz eine schlechte Prognose signalisiert. Der Einwand, dass die endotheliale Dysfunktion nur bei der koronaren Herzkrankheit eine Rolle spielt, sollte eigentlich nicht mehr erhoben werden. Eine Bilanz der PETN-Forschung 1993–2003 von Schneider (Bonn) ergab, dass PETN ein Mehrkomponentennitrat mit aus den pharmakokinetischen Daten zu erwartendem raschen Wirkungseintritt und der längsten Wirkdauer von allen Langzeitnitraten ist. Der besondere Benefit ergibt sich aus seinen antioxidativen, gefäßprotektiven Wirkungen, die eine toleranzfreie und gut verträgliche KHK-Therapie ermöglichen. Parker (Toronto) zeigte, dass PETN sich von GTN hinsichtlich seiner Induktion auf endotheliale Dysfunktion und Nitrattoleranz positiv unterscheidet. Die antioxidativen und antiatherosklerotischen Effekte von PETN lassen sich nach Schröder (Halle), Dennery und Vreman (Stanford) durch Stimulation des antioxidativen Proteins Ferritin und eine gesteigerte Hä-moxigenase-I-Expression molekularbiologisch erklären. Lehmann (Jena, Bonn) führte den experimentellen Nachweis, dass für die pharmakodynamischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Nitratestern sowohl die Zahl der Nitratgruppen im Molekül als auch das Trägermolekül selbst verantwortlich ist. Münzel (Hamburg, Mainz) konnte zeigen, dass die mitochondriale Aldehyddehydrogenase (ALDH) eine zentrale Bedeutung für die Bildung von Superoxiden und die damit verursachte Toleranz besitzt. Im Gegensatz zu GTN wird die mitochondriale ALDH durch PETN nicht inaktiviert. Die Befunde von Oliver (Edinburgh) unterstützen die bessere Verträglichkeit von PETN. Kosmicki (Warschau) konnte die Akutwirkung einer neuen galenischen Formulierung von PETN zeigen.

Der vielleicht wichtigste Beitrag dieses Treffens wurde von Lehmacher (Köln) vorgetragen. Er präsentierte die Ergebnisse der umfangreichsten und gemessen am wissenschaftlichen Standard aktuellsten Studie mit Nitrovasodilatoren überhaupt. Nach 12-wöchiger Behandlung zeigte sich PETN im doppelblinden Vergleich ISDN gegenüber partiell überlegen. Nach dieser Darstellung profitieren von der insgesamt gut verträglichen Therapie insbesondere schwer kranke Patienten. Der Add-on-Effekt von PETN war in der Kombination mit ACE-Inhibitoren besonders ausgeprägt. Eine Wirkungsabschwächung (Toleranz) konnte unter PETN im Gegensatz zu ISDN nach 12 Wochen Therapie nicht beobachtet werden. Damit hat PETN seine Sonderstellung nicht nur im Rahmen experimenteller, sondern auch durch eine „state of the art“ durchgeführte klinische Studie bewiesen.

Köln, Frankfurt/M., Langenfeld, im Oktober 2004

*E. Erdmann*

*E. Mutschler*

*D. Stalleicken*

---

## Inhaltsverzeichnis

1 Endotheliale Dysfunktion: Mechanismen und prognostische Bedeutung für die Herzinsuffizienz . . . . .	1
H. Drexler	
2 PETN-Forschung 1993–2003 . . . . .	23
H.T. Schneider, D. Stalleicken	
3 Nitroglycerininduzierte endotheliale Dysfunktion und Nitrattoleranz . . . . .	33
John D. Parker	
4 Antioxidative und antiatherosklerotische Effekte von PETN – ein prognostisches Desiderat . . . . .	47
H. Schröder, A. Abate, S. Oberle-Plümpe, P.A. Dennery, H.J. Vreman, H.T. Schneider, D. Stalleicken	
5 Pharmakologische Charakterisierung von Pentaerithryltetranitrat, seinen nitrathaltigen Metaboliten und anderen organischen Nitraten an der isolierten Pulmonalarterie des Schweins . . . . .	59
J. Pietig, A. König, H. Homann, E. Glusa, U. Fricke, J. Lehmann	
6 Superoxidbildung und mitochondriale Aldehyddehydrogenase-Aktivität: Vergleich der Wirkungen von Pentaerithryltetranitrat (PETN) mit weiteren Nitrovasodilatoren . . . . .	69
A. Daiber, M. Oelze, K. Sydow, M. Wendt, A.L. Kleschyov, T. Münzel	
7 Systolische Pulscontur-Analyse und ihre Anwendung in einer Studie zur hämodynamischen Interaktion von Pentaerithryltetranitrat mit Sildenafil . . . . .	81
J.J. Oliver, D. Webb	

8	Wirksamkeit und Verträglichkeit von drei verschiedenen Nitraten bei Patienten mit KHK .....	91
	M. Kosmicki, J. Kowalik, B. Jedrzejczyk, Z. Sadowski	
9	Nichtunterlegenheit von PETN versus ISDN zur Anfallsprophylaxe bei Angina pectoris – Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Doppelblindstudie .....	105
	W. Lehmacher, M. Dabrowski, A.M. Zeiher	

---

## Autorenverzeichnis

Prof. Dr. M. DABROWSKI  
Klinika Kardiologii  
Szpital Bielanski  
ul. Ceglowska 80  
01-809 Warszawa, Poland

Prof. Dr. P. A. DENNERY  
Dr. H. J. VREMAN  
Dr. AIDA ABATE  
Stanford University School  
of Medicine  
Stanford, California 94305, USA

Prof. Dr. med. H. DREXLER  
Med. Hochschule Hannover  
Abt. Kardiologie und Angiologie  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

Prof. Dr. med. E. ERDMANN  
Klinik für Innere Medizin III  
Universität zu Köln  
Josef-Stelzmann-Straße 9  
50924 Köln

Prof. Dr. rer. nat. U. FRICKE  
A. HOMANN  
Institut für Pharmakologie  
Klinik der Universität zu Köln  
Josef-Stelzmann-Straße 9  
50924 Köln

Prof. Dr. med. ERIKA GLUSA  
Zentrum für Vaskuläre Biologie  
und Medizin  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Nordhäuser Straße 78  
99089 Erfurt

Prof. Dr. W. LEHMACHER  
Institut für Medizinische Statistik  
Informatik und Epidemiologie  
der Universität zu Köln  
Josef-Stelzmann-Straße 9  
50924 Köln

Prof. Dr. rer. nat. J. LEHMANN  
IMKE PIETIG  
ANDREAS KÖNIG  
Lehrstuhl für Pharmazeutische/  
Chemische Chemie  
Friedrich-Schiller-Universität  
Philosophenweg 14  
07743 Jena

Prof. Dr. med. TH. MÜNZEL  
Dr. rer. nat. A. DAIBER  
Dr. rer. nat. M. OELZE  
Dr. med. K. SYDOW  
Dipl.-Biol. M. WENDT  
Dr. rer. nat. Dr. med. A. L. KLESCHYOV  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik  
für Innere Medizin  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h.c.  
E. MUTSCHLER  
Pharmakologisches Institut  
Biozentrum Niederursel  
Marie-Curie-Str. 9  
60439 Frankfurt/Main

Prof. Dr. J.D. PARKER, MD, FRCP (C)  
Division of Cardiology  
Dept. of Medicine  
Mount Sinai Hospital  
600 University Ave  
Toronto, Ontario, Canada

Prof. Z. SADOWSKI, MD PhD  
Dr. M. KOSMICKI, MD PhD  
ILONA KOWALIK, MSc  
BARBARA JEDRZEJCZYK, MD  
2nd Dept. of Coronary  
Artery Disease  
Institute of Cardiology  
ul. Spartanska 1  
02-637 Warszawa, Poland

Prof. Dr. med. H. T. SCHNEIDER  
Med. Fakultät  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-  
Universität  
Anton-Günther-Str. 51  
72488 Sigmaringen

Prof. Dr. H. SCHRÖDER  
Dr. STEFANIE OBERLE-PLÜMPE  
Institut für Pharmakologie und  
Toxikologie für Naturwissenschaft  
Martin-Luther-Universität  
Wolfgang-Langenbeck-Straße 4  
06120 Halle/Saale

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

Prof. Dr. D. WEBB, MD, FRCP  
Dr. J. J. OLIVER, MB, MRCP  
Clinical Pharmacology Unit  
and Research Centre  
University of Edinburgh  
Western General Hospital  
Edinburgh, UK

Prof. Dr. med. A. M. ZEIHNER  
Klinik für Innere Medizin IV  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt