Dirk Stalleicken

Pentaerithryl- tetranitrat

Therapierelevanter Wissensstand
zu Pharmakologie und Klinik

Zweite, überarbeitete und erweiterte Auflage

Geleitworte von E. ERDMANN und E. MUTSCHLER

Mit 71 Abbildungen und 28 Tabellen

STEINKOPFF
DARMSTADT

Dr. med. Dirk 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

Med. Fakultät

Rheinische Friedrich Wilhelm Universität Bonn

Anton-Günther-Straße 51

72488 Sigmaringen

ISBN-13: 978-3-7985-1763-9

e-ISBN-13: 978-3-642-47715-7

DOI: 10.1007/978-3-642-47715-7

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 der BertelsmannSpringer Science+Business Media GmbH

www.steinkopff.springer.de

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2001, 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

Geleitwort zur 2. Auflage

Unter den kardiovaskulären Erkrankungen hat die koronare Herzerkrankung trotz vieler Therapieoptionen heute leider immer noch sehr große Bedeutung. Die Therapie der koronaren Herzerkrankung verfolgt zwei wesentliche Ziele: Besserung der Lebensqualität (Minderung der Angina-pectoris-Anfälle) und Verbesserung der Prognose (Lebensverlängerung).

Kürzlich hat die ESC in Wien anlässlich des Kardiologenkongresses 2003 ein Statement formuliert („to improve the quality of life in the european population“) und damit der Lebensqualität einen zentralen Stellenwert zugewiesen.

Therapeutische Interventionen unterliegen Modeströmungen, aber in den letzten Jahren gab es auch vielbeachtete Ergebnisse evidenzbasierter Untersuchungen. Dabei sind manche therapeutische Optionen etwas in den Hintergrund getreten, andere aufgrund von Nebenwirkungen in die zweite Reihe gerutscht, manche Moleküle sind hingegen hervorgehoben worden. Nitrate bleiben aktuell. In den nationalen und internationalen Leitlinien und Guidelines werden sie sowohl zur Akuttherapie als auch zur Langzeitbehandlung der koronaren Herzerkrankung in vorderster Linie genannt. Es gibt jedoch gravierende Unterschiede unter den NO-Donatoren. Insbesondere GTN führt zur ausgeprägten Toleranzentwicklung, die nur durch eine mindestens 12-stündige Nitrat-Pause verhindert werden kann. Noch ungeklärt ist die vermehrte Bildung von potentiell gefährdenden Sauerstoffradikalen. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass diese zu einer endothelialen Dysfunktion führen.

PETN nimmt unter den Nitraten eine Sonderstellung an. Sowohl tierexperimentell als auch humanpharmakologisch konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass PETN keine Toleranzphänomene auslöst und auch nicht zur Bildung zellschädigender Radikale führt.

Der vorliegende Band fasst im Sinne einer Monographie die Daten zur Pharmakologie und Klinik von PETN zusammen. Neuere Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen und Patientenstudien haben diese aktuelle 2. Auflage notwendig gemacht. Das Profil von PETN ist vom wissenschaftlichen und klinischen Standpunkt her hochinteressant.

Untersuchungen zum Einsatz von PETN bei pulmonaler Hypertonie unterstrichen das Fehlen einer hämodynamischen Toleranz auch bei der Behand-

lung von Patienten. Die klinische Wirksamkeit von PETN und die im Vergleich zu ISDN auch partielle Überlegenheit konnte in einer multizentrischen klinischen Studie an einer großen Zahl von Patienten unter den Bedingungen der derzeit gültigen wissenschaftlichen Standards erneut bestätigt werden. Damit haben sich die früher formulierten Hoffnungen, die nach experimentellen pharmakologischen Untersuchungen geweckt wurden, in klinischen Studien bewahrheitet. Es wäre wünschenswert, wenn sich für die PETN-Therapie auch ein günstiger Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion nachweisen ließe. Nitrate bleiben aktuell und Pentaerythrityltetranitrat besonders.

Frankfurt, im März 2004

Prof. Dr. med. Erland Erdmann

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

Geleitwort zur 1. Auflage

Als Pro-Drugs sind Nitrovasodilatoren seit Generationen im therapeutischen Einsatz zur Substitution einer gestörten endogenen, im Wesentlichen endothelialen NO-Produktion. Der klinische Nutzen für die Therapie der myokardialen Ischämie und der Herzinsuffizienz wird allerdings durch die mit der Therapie verbundene und im Verlauf der Therapie sich entwickelnde hämodynamische und vaskuläre Toleranz limitiert.

Im Rahmen der molekularbiologischen Forschung der letzten Jahrzehnte konnte die einzigartige Bedeutung des Stickstoffmonoxid (NO) für eine Vielzahl von biologischen Funktionen herausgearbeitet werden. NO hat nämlich nicht nur eine Bedeutung im Rahmen der endothelialen Dysfunktion. Es ist neben der Regulation des Gefäßtonus beteiligt an der des Atemwiderstandes, des Tonus der gastrointestinalen und urogenitalen glatten Muskulatur, es spielt eine Rolle bei der neuronalen Erregungsübertragung im ZNS und im autonomen Nervensystem. Es induziert eine Hemmung der Funktion von Thrombozyten. Es ist zusammengefasst ein Signalmolekül, das eine Schlüsselrolle für das kardiovaskuläre System einnimmt und zusätzlich eine Reihe weiterer wichtiger Funktionen steuert. Stimuliert durch die ubiquitäre Bedeutung des NO konnten auch Forschungsaktivitäten realisiert werden, die die Mechanismen der Toleranzentwicklung auf molekularbiologischer Ebene klären konnten.

Im Rahmen der verschiedenen Forschungsaktivitäten ist derzeit jedoch ein gewisses Ungleichgewicht erkennbar. Während es eine nahezu unübersehbare Flut von basalpharmakologischen Arbeiten zu NO gibt, blieb dieses Molekül im Rahmen der klinischen Forschung wahrscheinlich wegen der Toleranzphänomene weiterhin unbeachtet. In diesem Punkt zeichnet sich eine Wende ab. Nitrovasodilatoren sind in ihrem Wirkspektrum keineswegs homogen. Seit langem bekannt ist beispielsweise das Verteilungsmuster der Wirkung auf das vaskuläre System, das bei den einzelnen Nitraten sehr unterschiedlich ist. Nitrate, die vornehmlich auf das arterielle Gefäßsystem wirken, sind für die Langzeittherapie weniger geeignet als Nitrate, die ihre Wirkung vornehmlich im venösen System entfalten. Unter den Nitrovasodilatoren nimmt das Pentaerithrityltetranitrat eine gewisse Sonderstellung ein. Es entfaltet seine Wirkung vornehmlich auf den venösen Schenkel des vaskulären Systems. Es ist klinisch durch eine geringere Inzidenz der unerwünsch-

ten Nebenwirkung Kopfschmerzen gekennzeichnet. Alle vorliegenden Befunde zeigen darüber hinaus, dass Pentaerithrityltetranitrat nicht durch das Auftreten einer relevanten vaskulären oder biochemischen Toleranz belastet ist. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand werden Toleranzphänomene durch die vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) erklärt. Dabei reagieren radikalische Produkte des Nitratmetabolismus zu Peroxinitrit. Hierdurch wird NO inaktiviert und verliert seine hämodynamische Wirkung. Die Sauerstoffradikale sind aber nicht nur Ursache für das Phänomen der Nitrattoleranz: Sie haben ihre Fähigkeit zur Peroxidation von Lipiden, Proteinen und DNS und darüber hinaus auch eine zellschädigende Wirkung.

Eine Therapie mit toleranzinduzierenden Nitraten ist damit nicht nur durch einen fehlenden Nutzen gekennzeichnet, sondern über die ROS vermittelten Schäden auch noch zusätzlich belastet.

Nitrovasodilatoren, die zwar NO freisetzen, aber kaum Sauerstoffradikale bilden, können eine medikamentenbedingte Schädigung des Endothels vermeiden.

Für das Pentaerithrityltetranitrat konnte in den letzten Jahren herausgearbeitet werden, dass es nicht nur durch das Fehlen von Toleranzphänomen gekennzeichnet ist, sondern sehr wahrscheinlich auch über den Mechanismus einer verminderten Sauerstoffradikalbildung bzw. über den Mechanismus eines Radikalfängers eine zytoprotektive Wirkung hat.

Es ist das Verdienst der für die Stimulation der PETN-Forschung zuständigen Wissenschaftler und Forscher in Industrie, Hochschulen und wissenschaftlichen Instituten der Nitrattherapie damit eine neue Perspektive eröffnet zu haben.

Der vorliegende Band fasst die basalpharmakologischen Besonderheiten und vorliegenden klinischen Daten zu PETN zusammen. Es bleibt zu hoffen, dass auf der Grundlage dieser Fülle von basalpharmakologischen Daten sowie der ersten klinischen Arbeiten die Besonderheit einer Therapie mit PETN auf eine breitere Basis gestellt werden kann.

Frankfurt, im September 2001 *Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h.c. E. Mutschler*

Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel
Marie-Curie-Straße 9, 60439 Frankfurt/Main

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Stickstoffmonoxid	3
1.1.1	Endogenes Stickstoffmonoxid	3
1.1.2	Exogenes Stickstoffmonoxid	9
1.2	Sauerstoffradikalanion	11
1.2.1	NADPH-Oxidasen	11
1.2.2	Superoxiddismutasen (SOD)	13
1.3	Endotheliale Dysfunktion:	
	Pathologie und Klinik von kardiovaskulären Erkrankungen	14
1.3.1	Endothelfunktion und Stickstoffmonoxid:	
	Angelpunkt kardiovaskulärer Funktion und Protektion	14
1.3.2	Störung der Endothelfunktion: Endotheliale Dysfunktion	16
1.3.2.1	Arteriosklerose	18
1.3.2.2	Hypercholesterinämie	18
1.3.2.3	Rauchen	19
1.3.2.4	Diabetes mellitus	19
1.3.2.5	Hypertonie	20
1.3.3	Klinische Bedeutung	20
1.3.3.1	Stabile Angina pectoris	20
1.3.3.2	Akutes Koronarsyndrom	20
1.3.3.3	Herzinsuffizienz	23
1.3.4	Diagnose und Prognose endothelialer Dysfunktion	23
1.3.5	Therapieoptionen	24
1.3.5.1	Tetrahydrobiopterin (H ⁴ B)	24
1.3.5.2	Endothelin	26
1.3.5.3	Exogene Antioxidantien	26
1.3.5.4	Thrombozytenaggregation	26
1.3.5.5	Statine	26
1.3.5.6	ACE-Inhibitoren	26
1.3.5.7	NO-Donoren	26

2 Chemische Eigenschaften	29
2.1 Struktur von PETN	29
2.2 Chemisch-physikalische Eigenschaften von PETN	29
2.3 Elektrochemie von PETN	32
3 Basalpharmakologie von PETN	33
3.1 Pharmakokinetik von PETN	33
3.2 Pharmakodynamik von PETN	41
3.2.1 Molekulare Mechanismen	41
Einleitung	41
Freisetzung von Stickstoffmonoxid NO [•] aus PETN und seinen Metaboliten	41
Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase	45
Antioxidative Wirkung von PETN	47
3.2.2 Kardiovaskuläre Wirkungen	57
Vaskuläre Effekte von PETN und seinen Metaboliten	57
Untersuchungen an isolierten Gefäßen	57
Vaskuläre Selektivität	57
Untersuchungen zur Nitrat-Toleranz	60
Gefäßprotektive bzw. anti-atherosklerotische Wirkungen von PETN in vivo	63
Kardiale Effekte von PETN	75
Molekularpharmakologische Untersuchungen zur positiv inotropen Wirkung von PETN an isolierten Myozyten	75
Inotroper Effekt von PETN am isolierten Papillarmuskel und intakten Herzen	77
Effekte von PETN auf Koronardurchblutung und Herzfrequenz am Hund	79
Antiischämische Effekte von PETN	80
3.2.3 Sonstige Wirkungen von PETN: Einfluss auf Funktion und cGMP-Bildung von Humanthrombozyten	80
4 Toxikologische Eigenschaften von PETN	83
4.1 Einleitende Bemerkungen	83
4.2 Akute Toxizität	83
4.3 Subakute Toxizität	84
4.4 Untersuchungen zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität	84
4.5 Zusammenfassende Beurteilung der toxikologischen Daten	85

5	Klinische Untersuchungen und Erfahrungen zur Anwendung von PETN bei der Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris	87
5.1	Wirkungen von PETN an gesunden Probanden	87
5.2	Wirkungen und Wirksamkeit von PETN bei Patienten mit KHK	91
5.2.1	Offene Studien	91
	Offene, nicht vergleichende Studien	91
	Offene, vergleichende Untersuchungen	93
5.2.2	Einfach- und Doppelblind-Studien mit PETN	103
	Einfachblind-Studien	103
	Doppelblind-Studien	104
5.2.3	Anwendungsbeobachtungen mit PETN bei der Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris	117
6	Klinische Untersuchungen und Erfahrungen zur Anwendung von PETN bei der Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung des Myokardinfarktes	121
6.1	Wirkungen und Wirksamkeit von PETN bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	121
6.2	Wirkungen und Wirksamkeit von PETN bei Patienten mit Myokardinfarkt	130
6.3	Wirkungen und Wirksamkeit von PETN bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie	132
7	Nutzen-Risiko-Bewertung	137
7.1	Nebenwirkungen	137
7.1.1	Literaturdaten zu Nebenwirkungen	137
7.1.2	UAW aus durchgeführten Studien zu PETN 50 mg	138
	Untersuchungen an Probanden	138
	Untersuchungen an Patienten	138
	Spontanmeldungen	138
7.1.3	UAW zu PETN 80 mg	139
	Nebenwirkungen aus Studien	139
	Spontanmeldungen	139
	Zusammenfassung	139
7.2	Gegenanzeigen	140
7.3	Wechselwirkungen	141

8 Zusammenfassung	143
8.1 Klinische Bewertung: Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris	143
8.2 Klinische Bewertung:	
– Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (in Verbindung mit Herzglykosiden und/oder Diuretika)	
– Nachbehandlung des Myokardinfarktes bei fortbestehender Angina pectoris-Symptomatik	148
8.3 Bewertung in Guidelines, Leitlinien, Therapieempfehlungen	153
Quellenverzeichnis	155
Literaturverzeichnis	155
Statistische Berichte	175
Abschlussberichte	175
Sachverzeichnis	177