



R. Arnold H.-G. Dammann P. Minartz
H.-D. Peters B. Simon (Hrsg.)

Nizatidin

Pharmakologisches und klinisches Profil
eines neuen H₂-Rezeptor-Antagonisten

Mit 54 Abbildungen und 39 Tabellen

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo Hong Kong

Professor Dr. med. RUDOLF ARNOLD
Zentrum Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie
Klinikum der Philipps-Universität
Baldingerstraße, D-3550 Marburg/Lahn

Professor Dr. med. HANNS-GERD DAMMANN
Krankenhaus Bethanien
Martinstraße 44-46, D-2000 Hamburg 20

Dr. med. PETER MINARTZ
Schwerpunkt-Krankenhaus Elmshorn
Agnes-Karll-Allee, D-2200 Elmshorn

Professor Dr. med. HANS-DIETER PETERS
Auf der Steige 11, D-5300 Bonn-Kessenich 1

Professor Dr. BERND SIMON
Krankenhaus Schwetzingen
Bodelschwingh Straße 11, D-6830 Schwetzingen

ISBN-13: 978-3-642-74411-2

e-ISBN-13: 978-3-642-74410-5

DOI: 10.1007/978-3-642-74410-5

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Nizatidin : pharmakologisches und klinisches Profil eines neuen H₂-Rezeptor-Antagonisten /
R. Arnold . . . (Hrsg.). - Berlin ; Heidelberg ; New York ; London ; Paris ; Tokyo ; Hong Kong :
Springer, 1989

NE: Arnold, Rudolf [Hrsg.]

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 Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1989

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1989

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

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: Appl, Wemding

2123/3145-543210 - Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Die Stellung der H₂-Rezeptor Antagonisten ist - mehr als ein Jahrzehnt nach ihrer Einführung in die Therapie säurebedingter Erkrankungen - unangefochten. H₂-Blocker sind die am häufigsten eingesetzten Ulkustherapeutika und die Substanzgruppe der ersten Wahl in der Behandlung des Erst- und Rezidivulkus. Des weiteren sind sie in der Dauertherapie des chronisch Ulkuskranken wohl etabliert und konkurrenzlos. Dagegen erweisen sich andere Ulkusmedikamente hinsichtlich der Beschleunigung der Ulkusabheilung und insbesondere hinsichtlich der Besserung von Ulkusbeschwerden häufig als unterlegen.

Derzeit stehen uns vier H₂-Rezeptor Antagonisten zur Verfügung: Cimetidin und die neuen Substanzen Ranitidin, Famotidin und Nizatidin. Auf dem Wege von Cimetidin zu Nizatidin waren im wesentlichen folgende Entwicklungen zu beachten: Die Änderung der molekularen Struktur führte zu einer Verbesserung der H₂-Rezeptor-Affinität und Selektivität. Hierdurch konnte bei entsprechender Wirkstärkenzunahme eine Dosisreduktion und Senkung der Nebenwirkungsrate erreicht werden. Des weiteren gelang es, mit der Einführung der einmal abendlichen Dosierung die Anwendung zu vereinfachen.

Der grundsätzliche Aufbau eines Histamin-H₂-Rezeptor Antagonisten enthält ein aromatisches Ringsystem und einen sog. Spacer, der eine polare Gruppe zu dem aromatischen Ringsystem auf Distanz hält. Während das Cimetidin noch den Imidazolring des Histamins aufweist, tragen Ranitidin bzw. Famotidin und Nizatidin einen Furan- bzw. Thiazolring.

Cimetidin-Nebenwirkungen, wie Interaktionen mit dem hepatischen Arzneimittelmetabolismus zahlreicher gebräuchlicher Medikamente, werden bei den neuen H₂-Rezeptor Antagonisten - einschließlich des Nizatidins - nicht beobachtet. Die neuen H₂-Rezeptor Antagonisten Ranitidin, Famotidin und Nizatidin können im Vergleich zu Cimetidin in wesentlich geringeren Dosierungen von 40 bzw. 300 mg/die bei gleicher Wirksamkeit verabfolgt werden.

Seit März 1984 steht dem behandelnden Arzt die patientenfreundliche, vereinfachte Dosierungsanleitung, die eine einmal abendliche Gabe des H₂-Blockers in der Therapie der Ulkuskrankheit vorsieht, zur Verfügung. Die einmal abendliche Gabe führt zu einer nahezu ausschließlichen Reduktion der nächtlichen Säuresekretion und läßt über Tag das physiologische Säurespiel weitgehend unbeeinflusst. Hieraus ergibt sich zumindest ein möglicher Sicherheitsvorteil, der darin besteht, daß die Säure den Magen vor einer Überwucherung mit

Bakterien schützen kann, die über Tag mit der Nahrung aufgenommen worden sind.

Die große therapeutische Bedeutung einer substantiellen Reduktion der nächtlichen Säuresekretion steht heute außer Zweifel. Sie hat die Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung des *Ulcus pepticum* auf einen außergewöhnlich hohen Standard gebracht.

In zahlreichen großen, internationalen Therapiestudien wurden keine Unterschiede in den Heilungsraten und in der symptomatischen Besserung unter der zweimal täglichen Applikationsform eines H_2 -Blockers oder der einmal abendlichen Gabe der gesamten Tagesdosis beobachtet. Darüber hinaus erwiesen sich in Vergleichsstudien die H_2 -Rezeptor Antagonisten Famotidin, Ranitidin und Nizatidin in der einmal abendlichen Dosierungsform beim *Ulcus duodeni* und *Ulcus ventriculi* als äquipotent.

Die Herausgeber dieser Nizatidin-Monographie waren in besonderem Maße in der klinischen Entwicklung dieses neuen Thiazol- H_2 -Rezeptor Antagonisten engagiert. Aus nächster Nähe hatten sie Gelegenheit, das stetige Voranschreiten der Charakterisierung dieses neuen Ulkustherapeutikums aktiv zu verfolgen. Es ist wenig bekannt, wie umfangreich vorbereitende tierexperimentelle und humanpharmakologische Untersuchungen heute obligatorisch sein müssen, bevor ein derartiges Medikament in großangelegten klinischen Therapiestudien eingesetzt werden darf. Der tierexperimentelle Teil dieses Buches gibt hierfür ein klares Zeugnis. Eine sorgfältig durchgeführte, akute, subchronische und chronische Toxikologie in den verschiedensten Tierspezies, die Untersuchung des Einflusses dieses neu entwickelten H_2 -Rezeptor Antagonisten auf die Fertilität und Teratogenität sowie Mutagenität und Karzinogenität sind ebenso unverzichtbar geworden, wie später die umfassende Dokumentation sämtlicher Nebenwirkungen, die im Rahmen eines klinischen Einsatzes auftreten.

Es ist heute selbstverständliche Verpflichtung, die klinische Effektivität eines modernen Ulkustherapeutikums in großen doppelblind und endoskopisch kontrollierten klinischen Therapiestudien eindeutig festzulegen. Neu entwickelte Substanzen haben sich an der derzeit klinischen Effektivität des Ranitidins zu messen. Kontrollierte Studien an mehr als 4800 Patienten belegen – auch im direkten Vergleich mit Ranitidin – eindeutig die gute klinische Wirksamkeit und die außergewöhnlich gute Verträglichkeit des Nizatidins. Bis heute wurden weltweit ca. 1 Million Ulkuspatienten mit Nizatidin erfolgreich behandelt.

Die vorliegende Monographie weist Nizatidin als ein in seinem pharmakologischen und pharmakodynamischen Profil, im Sicherheits- und Verträglichkeitsspektrum und in seiner klinischen Wirksamkeit wohl charakterisiertes neues Ulkustherapeutikum aus. Nizatidin ist eine weitere Alternative in der Behandlung säureassoziierter Erkrankungen.

Inhaltsverzeichnis

1 Chemie

1.1	Chemische Strukturverwandtschaft der H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	1
1.2	Chemisch-physikalische Kenndaten des Nizatidins	2

2 Tierexperimentelle Pharmakologie

2.1	Pharmakodynamik	5
2.1.1	Untersuchungen zur Rezeptoraffinität und -selektivität	5
2.1.2	Wirkungen auf die Magensäuresekretion	6
2.1.3	Wirkungen auf die Magen- und Dünndarmmotilität	10
2.1.4	Wirkungen auf die Magenschleimhaut	11
2.1.5	Wirkungen auf den Leber- und Arzneimittelstoffwechsel	11
2.1.6	Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	12
2.1.7	Wirkungen auf das Endokrinium	13
2.1.8	Wirkungen auf das periphere und zentrale Nervensystem	14
2.1.9	Wirkungen auf das Immunsystem	14
2.2	Pharmakokinetik	14
2.2.1	Resorption	15
2.2.2	Verteilung	16
2.2.3	Metabolismus und Exkretion	18
2.3	Toxikologie	19
2.3.1	Akute Toxizität	19
2.3.2	Subchronische Toxizität	21
2.3.3	Chronische Toxizität	23
2.3.4	Fertilität und Teratogenität	24
2.3.5	Mutagenität	24
2.3.6	Karzinogenität	25
2.3.7	Untersuchungen zur Morphologie der Magenschleimhaut	27

3 Humanpharmakologie

3.1	Pharmakodynamik	29
3.1.1	Hemmung der basalen Säure- und Volumensekretion	29
3.1.1.1	Nächtliches Säureprofil	29

3.1.1.2	24-h-Säureprofil	34
3.1.1.3	Säureprofil nach i. v. Applikation	38
3.1.2	Hemmung der stimulierten Säure- und Volumensekretion	38
3.1.2.1	Pentagastrinstimulation	40
3.1.2.2	Koffein- oder Betazolstimulation	41
3.1.2.3	Stimulation durch Schein- oder Reizmahlzeit	43
3.1.3	Einfluß auf andere Bestandteile des Magensaftes	45
3.1.3.1	Hemmung der Pepsinsekretion	45
3.1.3.2	Einfluß auf den Intrinsic-Faktor	47
3.1.4	Wirkung auf gastrointestinale Hormone	47
3.1.4.1	Einfluß auf Gastrin	47
3.1.5	Einfluß auf die Magenschleimhaut	48
3.2	Pharmakokinetik	49
3.2.1	Resorption	49
3.2.2	Verteilung	55
3.2.3	Metabolismus und Exkretion	56
3.2.4	Pharmakokinetik bei älteren Patienten	58
3.2.5	Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion	58
3.2.6	Pharmakokinetik bei kompensierter Leberinsuffizienz	62

4 Klinik

4.1	Klinische Studien	63
4.1.1	Behandlung des akuten Ulcus duodeni	63
4.1.1.1	Placebo-kontrollierte Studien	63
4.1.1.2	Standard-kontrollierte Studien	65
4.1.2	Behandlung des akuten Ulcus ventriculi	68
4.1.2.1	Placebo-kontrollierte Studien	68
4.1.2.2	Standard-kontrollierte Studien	68
4.1.3	Behandlung des chronischen Ulcus duodeni (Rezidivprophylaxe)	70
4.1.3.1	Placebo-kontrollierte Studien	70
4.1.3.2	Standard-kontrollierte Studien	72
4.2	Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil	72
4.2.1	Allgemeine Nebenwirkungen	72
4.2.2	Hämatologische und laborklinische Parameter	75
4.2.3	Leberfunktionen	75
4.2.4	Endokrines System	76
4.2.4.1	Untersuchungen zur Antiandrogenität	76
4.2.4.2	Untersuchungen zum Prolaktin	77
4.2.4.3	Untersuchungen der hypothalamen-hypophysären Achse und anderer Hormone	78
4.2.5	Zentralnervensystem	79
4.2.6	Herz-Kreislauf-System	79
4.2.7	Ophthalmologie	79

Inhaltsverzeichnis	IX
4.2.8 Allergische Reaktionen	80
4.2.9 Gravidität und Laktation	80
4.3 Medikamenteninteraktionen	81
5 Literatur	83
6 Sachverzeichnis	93

Abkürzungen

AUC = Fläche unter der Kurve

b.i.d. = 2 × tgl. Applikation

C_{\max} = maximale Plasmakonzentration

Cl_{ren} = renale Clearance

Cl_{tot} = totale Clearance

Cl_{nren} = nichtrenale Clearance (hepatische)

ED₅₀ = Dosis, bei der 50% der Tiere eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen

IC₅₀ = Plasmakonzentration für 50% Säurehemmung

K_B = Dissoziationskonstante des Rezeptor-Wirkstoffkomplexes

K_i = Konzentration zur vollständigen Enzyminhibierung

LD₅₀ = Dosis, bei der 50% der Tiere eines Kollektivs sterben

MFS = Scheinmahlzeit

nocte = abendliche Gabe

pKa = Ionisationskonstante

T_{\max} = Zeit bis zum Erreichen max. Plasmakonzentration

$T_{1/2}$ = Plasmahalbwertszeit

V_{area} = Verteilungsvolumen