

E. Mutschler H. T. Schneider
D. Stalleicken (Hrsg.)

Pentaerithrityl- tetranitrat

Experimentelle und klinische Befunde
zu Koronarer Herzkrankheit
und Herzinsuffizienz

STEINKOPFF
DARMSTADT



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Mutschler

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

Dr. med. D. Stalleicken

ISIS PHARMA GmbH
Galileistraße 6
80856 Zwickau

Wissenschaftliche Betreuung der Reihe

Prof. Dr. med. H. T. Schneider

Medizinische Fakultät Universität Bonn
Hochschule für Wirtschaft und Technik (FH) Albstadt-Sigmaringen
Arbeitsgruppe Pharmakologie

ISBN-13:978-3-7985-1070-8 e-ISBN-13:978-3-642-85438-5
DOI: 10.1007/978-3-642-85438-5

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.

© by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1996

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zur Annahme, daß solche Namen im Sinne 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.

Herstellung: PRO EDIT, Heidelberg
Satz: Elsner & Behrens, Oftersheim

Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Der Stellenwert organischer Nitrate in der Therapie der koronaren Herzkrankheit ist seit Generationen unumstritten. In Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika haben sie sich auch bei der Behandlung der Herzinsuffizienz als sinnvoll erwiesen. Für die Wirkmechanismen liegen plausible Modellvorstellungen vor, die in wesentlichen Punkten auch experimentell abgesichert sind. Ungeachtet vieler grundsätzlicher Gemeinsamkeiten gibt es innerhalb dieser Substanzklasse Unterschiede in Wirkstärke und Wirkdauer sowie zu einem gewissen Grade auch im Wirkort. Diese pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede können vor allem durch unterschiedliche physikochemische Eigenschaften erklärt werden. Diese sind nicht nur von theoretischem Interesse, sondern haben darüber hinaus Konsequenzen für eine differenzierte klinische Anwendung.

Auch PETN gehört zu den organischen Nitraten. Es unterscheidet sich von anderen Vertretern dieser Gruppe durch die Pharmakokinetik seiner Hauptmetaboliten, die für den raschen Wirkungseintritt und die Langzeitwirkung verantwortlich sind. Diese Eigenschaften machen es verständlich, daß diese Substanz auf zunehmendes Interesse von international anerkannten Forschungsgruppen stößt.

Die in diesem 7. Heft der „Blauen Reihe mit dem farbigen Balken“ publizierten Beiträge wurden auf dem PETN-Expertentreffen 1995 in Weimar vorgestellt und mit den anwesenden Fachleuten diskutiert.

Durch die von den Arbeitsgruppen um Schrör, Haustein und Noack präsentierten Befunde wurden die basalpharmakologischen Daten zum Metabolismus durch Humanthrombozyten (Schrör) und zur Pharmakodynamik bei Kardiomyozyten (Noack) vertieft. Die humanpharmakologisch gezeigte günstige Wirkung auf die Mikrozirkulation (Haustein) wird durch die experimentell gezeigte plättcheninhibitorische Wirkung (Schrör) ergänzt. Für die klinische Anwendung lassen sich hieraus Schlußfolgerungen für den Einsatz von PETN bei Herzinsuffizienz (Noack) und die Verbesserung der Sauerstoffversorgung von Geweben (Schrör, Haustein) ableiten. Der tierexperimentell belegte Nachweis einer fehlenden Toleranzentwick-

lung unter PETN-Gabe (Bassenge) ist für den differenzierten klinischen Einsatz von PETN von wesentlicher Bedeutung.

Die klinischen Beiträge von Dück und Belz beschäftigen sich mit der Hämodynamik von PETN und bilden eine rationale Basis für das Einsatzgebiet Herzinsuffizienz (Belz). Klinisch bedeutsam ist ferner die fehlende Reflertachykardie (Dück). Herzberg konnte die für die Praxis wichtige Ebenbürtigkeit von PETN mit ISDN erneut bestätigen.

Zusammenfassend belegen die vorgestellten Einzelbeiträge erneut, daß PETN pharmakologische Eigenschaften aufweist, durch die es sich in einer Reihe von Punkten von anderen Nitraten unterscheidet. Es wäre wünschenswert, die tierexperimentell nachgewiesene fehlende Toleranzentwicklung und die verminderte Inzidenz von Nitratkopfschmerz durch klinische Studien weiter zu untermauern.

E. Mutschler, H. T. Schneider, D. Stalleicken

Inhaltsverzeichnis

Die Wirkung von Pentaerithryltetranitrat auf die Herzmuskulatur	1
G. Kojda, E. Noack	
Verknüpfung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	5
W. Cawello, R. Bonn	
Zum Verhalten der Mikrozirkulation unter dem Einfluß von Pentaerithryltetranitrat im Vergleich zu Glyceroltrinitrat. Bericht über die MIPET-Studie	12
K.-O. Haustein, Chr. Böhm	
Mechanismen der Thrombozytenhemmung durch PETN	21
A.-A. Weber, K. Schrör	
Nicht-intermittierende Langzeitverabreichung von Pentaerithryltetranitrat führt überraschend zu toleranzfreier Koronar- und Venendilatation bei günstigen Thrombozytenaktivitätsmustern	26
B. Fink, D. Stalleicken, E. Bassenge	
Therapieeinsatz von Pentaerithryltetranitrat bei Herzmuskelinsuffizienz und im Zustand nach Myokardinfarkt	33
G. G. Belz	
Wirkungen von PETN auf die Sauerstoffbilanz des Herzens bei Patienten mit KHK	39
H. Herzberg, E. Altmann, U. Kuntze	
Profil hämodynamischer Wirkungen von Pentaerithryltetranitrat (PETN) nach akuter Gabe und unter Langzeitbedingungen	50
K.-D. Dück	

Autorenverzeichnis

Dr. med. habil. E. Altmann
II. Medizinische Klinik
Kreislaufkrankheiten
Friedrichstraße 41
01067 Dresden

Prof. Dr. med. E. Bassenge
Institut f. Angew. Physiologie
Universität Freiburg
Hermann-Herder-Str. 7
79104 Freiburg

Prof. Dr. med. G. G. Belz
ZeKaPha GmbH
Alwinenstraße 16
65189 Wiesbaden

Christa Böhm
Institut f. Klin. Pharmakologie
Klinikum Erfurt
Nordhäuser Straße 78
99089 Erfurt

Dr. R. Bonn
Schwarz Pharma AG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim

Dr. W. Cawello
Schwarz Pharma AG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim

PD Dr. med. habil. K.-D. Dück
Mainzer Hofplatz 13
99084 Erfurt

B. Fink
Institut f. Angew. Physiologie
Universität Freiburg
Hermann-Herder-Str. 7
79104 Freiburg

Prof. Dr. med. K.-O. Hausteil
Institut f. Klin. Pharmakologie
Klinikum Erfurt
Nordhäuser Straße 78
99089 Erfurt

Dr. med. H. Herzberg
II. Medizinische Klinik
Kreislaufkrankheiten
Friedrichstraße 41
01067 Dresden

Dr. G. Kojda
Institut f. Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

U. Kuntze
ISIS Pharma GmbH
Galileistraße 6
08056 Zwickau

Prof. Dr. med. E. Noack
Institut f. Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. K. Schrör
Institut f. Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. A.-A. Weber
Institut f. Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. D. Stalleicken
ISIS Pharma GmbH
Galileistraße 6
80856 Zwickau