

E. Mutschler K. Schrör (Hrsg.)

Pentaerithryl- tetranitrat

Pharmakologische und klinische Daten
zur Koronaren Herzkrankheit

STEINKOPFF
DARMSTADT



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h. c. E. Mutschler
Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel
Marie-Curie-Straße 9, 60439 Frankfurt/Main

Prof. Dr. med. K. Schrör
Institut für Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Wissenschaftliche Betreuung der Reihe

Prof. Dr. med. H. T. Schneider
Medizinische Fakultät Universität Bonn
Hochschule für Technik und Wirtschaft (FH) Albstadt-Sigmaringen
Arbeitsgruppe Pharmakologie, Anton-Günther-Straße 51,
72488 Sigmaringen

ISBN 978-3-7985-1197-2 ISBN 978-3-642-87801-5 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-87801-5

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.

© Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1999

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 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: K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden

Gedruckt auf säurefreiem Papier

Herrn Dr. Helmut Frömmel (1915–1997) gewidmet

Vorwort

Die Bedeutung von NO-Donatoren in der Therapie der Koronaren Herzkrankheit ist seit Generationen etabliert. Die NO-Liberation als endogene Defizite substituierendes Wirkprinzip hat durch die Verleihung des Nobelpreises an NO-Forschungsgruppen ihren pharmakologischen Stellenwert erneut einer breiten Öffentlichkeit bewußt gemacht.

Das zu der Klasse der Nitrovasodilatoren gehörende Pentaerithryltetranitrat (PETN)* weist gegenüber anderen Vertretern dieser Substanzklasse eine Reihe von physiologischen, pharmakologischen und klinischen Unterschieden auf. Der rasche Wirkungseintritt und die Langzeitwirkung kann durch die Pharmakokinetik der Hauptmetaboliten von PETN erklärt werden. Die in klinisch relevanten Modellen mehrfach gezeigte fehlende Toleranzentwicklung ist zwar in ihren Mechanismen nicht vollständig verstanden, aber von erheblicher Bedeutung für den therapierenden Arzt. Von klinischer Relevanz ist auch die im Gegensatz zu anderen Nitraten deutlich geringere Inzidenz von Kopfschmerzen. Der endothelprotektive, antiatherosklerotische Effekt könnte dieser Substanz neue Anwendungsfelder eröffnen bzw. positive Ergebnisse aus outcome-Studien erwarten lassen.

1998 trafen sich in Potsdam die Forschungsgruppen, die PETN untersuchen, zu ihrem traditionellen jährlichen Erfahrungsaustausch. Dieses PETN-Expertentreffen ergänzt und konzentriert die Forschungsergebnisse, die seit dem vorangegangenen Treffen erarbeitet und auf nationalen und internationalen Kongressen präsentiert wurden. Das hohe Niveau dieser Forschungsarbeiten kann exemplarisch belegt werden durch die Annahme von Beiträgen auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung sowie der 71st Scientific Session der AHA. Die Veröffentlichung von Originalbeiträgen aus der PETN-Forschung in anerkannten Journals wie dem European Journal of Pharmacology, dem International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics sowie den Biochemical Biophysical Research Communication sind ebenfalls deutliche Belege für die wissenschaftliche Qualität der PETN-Forschungsaktivitäten.

In Potsdam präsentierte die Arbeitsgruppe um Hess (Humboldt-Universität Berlin) Befunde, die gezeigt haben, daß wirkstofforientierte Synthesen an PETN auch heute noch für die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten

* Handelsname: Pentalong®

sinnvoll sind. Die von Hammes und Mitarbeitern durchgeführte Validierung der gaschromatographischen/massenspektrometrischen Bestimmung von PETN-Hauptmetaboliten liefert die methodische Voraussetzung für die valide bioanalytische Begleitung der biomedizinischen PETN-Forschung. Kojda und Mitarbeiter (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf) konnten ihre bisherigen Befunde zur cytoprotektiven Wirkung von PETN dahingehend erweitern, daß diese Wirkung auch an bereits vorgeschädigtem Endothel auftritt. Hohlfeld und Mitarbeiter (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf) konnten die Wirkung von PETN auf Infarktgröße über Hemmung der Aktivierung neutrophiler Granulozyten und Reduktion der Adhäsion von Leukozyten erklären. Das Ausbleiben von Toleranzeffekten unter nicht intermittierender PETN-Therapie läßt sich nach Befunden der Arbeitsgruppe Bassenge (Universität Freiburg) dadurch erklären, daß im Gegensatz zu GTN nur minimale Mengen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) gebildet werden. Die Arbeitsgruppe H. Schröder (Universität Halle/Saale) wies andererseits experimentell nach, daß PETN und sein Metabolit PETriN die Expression endogener antioxidativer Stoffwechselwege stimuliert. Vor dem Hintergrund der zahlreichen chemischen, pharmakologischen und physiologischen Befunde ist bedauerlich, daß die von Silber (München) präsentierten klinischen Daten aus einer Multizenterstudie eine Entscheidung zur Entwicklung einer einmal täglichen Dosierung noch offen ließen.

Erstmalig wurden auf dem Expertentreffen auch Forscher für ihre geleistete Arbeit ausgezeichnet. Der von EMS Dottikon (Schweiz) gestiftete Posterpreis wurde von der Jury Herrn Dr. B. Fink (Arbeitsgruppe Bassenge, Freiburg) zuerkannt. Frau Stefanie Oberle (Arbeitsgruppe Schröder, Halle) erhielt für ihre Präsentation den vom Steinkopff Verlag gestifteten Preis für den besten Nachwuchsforscher. Frau Oberle überzeugte die Juroren durch die Vorbereitung und Präsentation ihres Beitrages sowie ihre Sicherheit in der anschließenden Diskussion.

Vor dem Hintergrund der vielfältigen, sich gegenseitig stützenden pharmakologischen Daten erscheint die Planung und Durchführung weiterer klinischer Untersuchungen sinnvoll, die eine definitive Aussage über den klinischen Stellenwert der Substanz zulassen.

E. Mutschler K. Schrör

Inhaltsverzeichnis

1	Neue Chemosynthesen an PETN-Metaboliten und Strukturanaloga	1
	U. Hess, A.-K. Windeck, H. Brosig, G. König	
2	Gleichzeitige Bestimmung von Pentaerithryldinitrat und Pentaerithrylmononitrat im Humanplasma mit Gaschromatographie/Massenspektrometrie	11
	W. Hammes, Christine Bourscheidt, Renate Glasneck, H. Bökens	
3	Kann eine nicht-intermittierende, niedrig dosierte Gabe von PETN die Progression der endothelialen Dysfunktion bei etablierter Atherosklerose verzögen?	25
	A. Hacker, E. Noack, G. Kojda	
4	Ferritin und Hämoxygenase: Antioxidative Gene als „Target“ für Pentaerithryltetranitrat	31
	Stefanie Oberle, Petra Schwartz, H. Schröder	
5	In vivo induzierte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies durch Behandlung mit Pentaerithryltetranitrat oder Nitroglyzerin: Wirkung von Vitamin C	39
	B. Fink, S. Dikalov, M. Schwemmer, D. Stalleicken, E. Bassenge	
6	Wirkung von PETN auf die experimentelle Myokardischämie beim Schwein	53
	T. Hohlfeld, Y.C. Vogel, M. Braun, K. Schrör	
7	Doppelblinde, plazebokontrollierte Pilotstudie zur Wirksamkeit einer 1×täglichen Gabe von Pentaerithryltetranitrat (PETN) im Vergleich zur 3×täglichen Gabe bei Patienten mit stabiler Angina pectoris	61
	S. Silber	

Verzeichnis der Vorsitzenden, Autoren und Referenten

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

Prof. Dr. med. E. Bassenge
S. Dikalov
Dr. B. Fink
Dr. M. Schwemmer
Institut für Angew. Physiologie
Hermann-Herder-Straße 7
79104 Freiburg

Dr. W. Hammes
Christine Bourscheidt
Renate Glasneck
Dr. H. Bökens
Schwarz Pharma AG
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim

A. Hacker
Prof. Dr. med. E. Noack
PD Dr. G. Kojda
Institut für Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. U. Heß
Dr. A.-K. Windeck
H. Brosig
Humboldt-Universität Berlin
Institut für Pharmazie
Goethestr. 54
13086 Berlin

Prof. Dr. med. T. Hohlfeld
Prof. Dr. med. K. Schrör
Institut für Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Stefanie Oberle
Petra Schwarz
Prof. Dr. H. Schröder
Institut f. Pharmakologie u. Toxikologie
f. Naturwissenschaften
Fachbereich Pharmazie
Wolfgang-Langenbeck-Str. 4
06120 Halle

Prof. Dr. med. S. Silber
Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Tal 21
80331 München

Dr. med. D. Stalleicken
G. König
ISIS PHARMA GmbH
Galileistr. 6
08056 Zwickau