

Sonderdruck aus

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 90. Band

© J. F. Bergmann Verlag, München 1984

Printed in Germany · Nicht im Handel

Pumpfunktion bei diesen Patienten ist vor der Intervention deutlich eingeschränkt; eine erfolgreiche Rekanalisation innerhalb der ersten 4 Std erzielt zumindest bei einem Teil der Patienten eine wesentliche Verbesserung der LV-EF; bei persistierendem Verschuß wird eine progrediente Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion beobachtet. Bei Patienten mit kleinem Infarkt ist die linksventrikuläre Pumpfunktion auch meist nur unwesentlich in Mitleidenschaft gezogen; die durchschnittlichen Werte bewegen sich am Unterrand der Norm. Das Ergebnis der Intervention ändert wegen der geringen Menge an betroffenem Myokard nur wenig an diesen Verhältnissen. Es ist deshalb fraglich, ob diese Patientengruppe mit kleinem Ischämieareal von der Intervention profitieren. Bei Patienten mit initial großem Ischämieareal ist dieser Aufwand sicherlich berechtigt, da bei erfolgreicher Rekanalisation deutliche Verbesserungen der linksventrikulären Funktion möglich sind, bei persistierendem Verschuß mit einer progredienten Verschlechterung gerechnet werden muß.

Literatur

1. Mathey DC, Kuck KH, Tilsner V, Kreber HJ, Bleifeld W (1981) Nonsurgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 63: 489 – 2. Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, Lutz JR, Frederick PR, Yanowitz FG, Datz FL, Klausner SC, Hagan AD (1983) A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 308: 1312 – 3. Rentrop P, Smith H, Painter L, Holt J (1983) Changes in left ventricular ejection fraction after intracoronary thrombolytic therapy. *Circulation (Suppl 1)* 68: 55

Silber, S., Krause, K. H., Garner, C., Theisen K. (Med. Klinik Innenstadt der Universität München)

Müssen die Richtlinien für die Langzeittherapie mit Nitraten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung modifiziert werden?

Während unter oraler Nitratlangzeittherapie eine Toleranzentwicklung sowohl bezüglich aufgetretener Kopfschmerzen als auch bezüglich der blutdrucksenkenden und herzfrequenzsteigernden Wirkung allgemein akzeptiert ist [4, 6, 10, 12, 15], war ein Wirkungsnachlaß bzw. Wirkungsverlust des antiischämischen Effektes in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand lebhafter Diskussion [1, 2, 4, 5, 7–9, 11, 13, 15, 16]. Eine genaue Analyse der bislang zu diesem Thema publizierten klinischen Studien läßt die kontroversen Ergebnisse nicht durch die Verwendung unterschiedlicher Wirksubstanzen, verschiedener galenischer Zubereitungen (retardierte bzw. nichtretardierte Präparate) oder durch Unterschiede in der Studienanlage erklären. Auch die strenge Einhaltung eines randomisiert, doppelblind und überkreuz durchgeführten Studienprotokolls steht in keinem Zusammenhang mit dem Nachweis einer Toleranzentwicklung [2, 7, 11, 13]. Möglicherweise können die kontroversen Ergebnisse im Rahmen des unterschiedlichen individuellen Ausmaßes einer Toleranzentwicklung [11, 14] interpretiert werden, da die Ergebnisse einzelner Patienten, in Anbetracht der in praktisch allen Studien relativ niedrigen Patientenzahlen, die Mittelwerte deutlich beeinflussen. Die entscheidende Bedeutung kommt jedoch der Patientencompliance zu, insbesondere, weil die Nitratoleranz rasch eintritt (innerhalb von 2–3 Tagen), rasch reversibel ist [3, 10] und somit die Einnahme einer jeden einzelnen Tablette, d. h. das Dosierungsintervall, das zentrale Problem darstellt. Da in den bislang publizierten Studien die oralen Nitrate jeweils mindestens dreimal täglich verordnet wurden und klinische Untersuchungen mit Dosierungsintervallen von z. B. 12 Std oder 24 Std nicht vorlagen, untersuchten wir zunächst in einer randomisierten und in bezug auf die Dosis doppelblinden Studie die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung unter Einhaltung von 12stündigen und 24stündigen Dosierungsintervallen [14]. Als Prüfparameter dienten die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung und die radionuklid-ventrikulographisch bestimmte Belastungsauswurfraction des linken Ventrikels. Die

Patientencompliance wurde mittels der Riboflavin-Urinfluoreszenzmethode kontrolliert. Während der gesamten Prüfdauer (initial viertägige stationäre Plazebophase, zweiwöchige ambulante chronische Phase) wurden keine anderen antiischämischen Medikamente, insbesondere keine Betablocker oder Kalziumantagonisten verabreicht. Die Belastungs-EKGs wurden verschlüsselt ausgewertet, also ohne Kenntnis, ob sie während der akuten oder nach der chronischen Phase registriert wurden. Verglichen wurden jeweils die Meßwerte vom 1. und 15. Tag bei identischer Belastungsstufe. Die Compliance in bezug auf jede einzelne Tabletteneinnahme betrug 95%. Während in der Gruppe (zehn Patienten), die eine 80 mg Tablette Isosorbiddinitrat retard einmal täglich einnahm (Dosierungsintervall = 24 Std) keine Wirkungsabschwächung nachweisbar war, zeigten die Mittelwerte der zwölf Patienten, die eine 80 mg Tablette Isosorbiddinitrat retard morgens und abends einnahmen (Dosierungsintervall = 12 Std) 2 Std nach der Tabletteneinnahme eine Wirkungsabschwächung am 15. im Vergleich zum 1. Tag sowohl im Belastungs-EKG (ST-Streckensenkung: Kontrolle: $2,4 \pm 0,7$ mV; ISDN 1. Tag: $0,7 \pm 0,7$ mV; ISDN 15. Tag: $1,3 \pm 0,8$ mV) als auch im Belastungsradionuklidventrikulogramm (Auswurfreaktion: Kontrolle: $52 \pm 16\%$; ISDN 1. Tag: $62 \pm 13\%$; ISDN 15. Tag: $56 \pm 12\%$). Somit reicht, zumindest bei Verwendung der 80 mg Tablette, ein Dosierungsintervall von 12 Std nicht aus, eine Toleranzentwicklung zu verhindern. Das Problem aber bei einmal täglicher Einnahme ist die ungenügende Wirkung am Spätnachmittag und abends [14]. Zur Verlängerung der Wirkdauer bieten sich theoretisch zwei Möglichkeiten an: Entweder die einmal tägliche Gabe noch höherer Einzeldosen oder die zweimal tägliche Gabe unter Miteinbeziehung eines Dosierungsintervalls von mehr als 12 Std, also Einnahme morgens und am frühen Nachmittag. In einer weiteren Studie (zehn Patienten) erfolgte die Prüfung anhand eines ähnlichen Protokolls mit Messungen vor sowie 8 und 12 Std nach der morgendlichen Gabe einer 120 mg Kapsel Isosorbiddinitrat retard. 8 Std nach der Kapseleinnahme war im Laufe von 2 Wochen keine Wirkungsabschwächung erkennbar (ST-Streckensenkung: Kontrolle: $1,8 \pm 0,9$ mV; ISDN 15. Tag: $1,3 \pm 1,2$ mV; Auswurfreaktion: Kontrolle: $50 \pm 8\%$; ISDN 15. Tag: $60 \pm 13\%$), 12 Std nach der Kapseleinnahme war aber im Belastungs-EKG keine Wirkung mehr nachweisbar ($1,7 \pm 0,9$ mV), während die Auswurfreaktion noch eine Signifikanz erkennen ließ ($59 \pm 13\%$). Fordert man für eine gesicherte antiischämische Wirkung den Nachweis für zwei unabhängig voneinander gemessene Parameter, so kann bei der 120 mg Kapsel nicht von einer gesicherten 12-Std-Wirkung – in bezug auf die belastungsinduzierte Ischämie – gesprochen werden.

Der alternative therapeutische Ansatz, also die zweimal tägliche Gabe jeweils morgens und mittags ist Gegenstand einer derzeit laufenden Studie, in der die 80 mg Tabletten

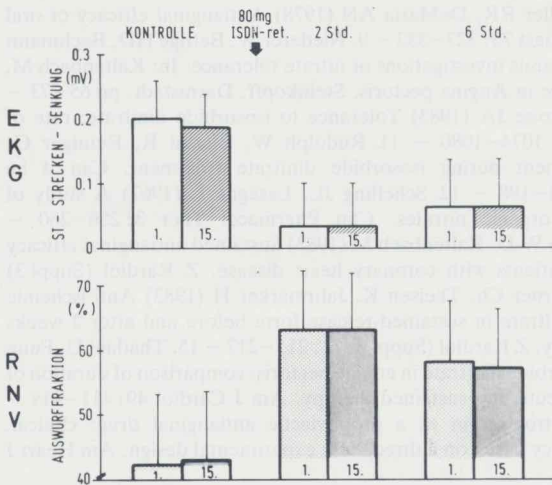


Abb. 1. Wirkung einer Einzeltablette 80 mg Isosorbiddinitrat retard vor (1. Tag) und nach (15. Tag) täglicher Einnahme von 2×80 mg, jeweils morgens und am frühen Nachmittag (8.00 Uhr und 14.00 Uhr) auf die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung (obere Säulenreihe) und die radionuklidventrikulographisch bestimmte linksventrikuläre Belastungsauswurfreaktion (untere Säulenreihe). Die Zwischenauswertung (sechs Patienten) der noch laufenden Studie zeigt am 15. im Vergleich zum 1. Tag einheitlich die volle Aufrechterhaltung der antiischämischen Wirkung auf beide Prüfparameter sowohl 2 Std als auch 6 Std nach der Tabletteneinnahme

Isosorbiddinitrat retard jeweils um 8.00 Uhr und 14.00 Uhr eingenommen werden. Die vorläufigen Ergebnisse (bislang haben wir erst sechs Patienten untersucht) zeigen, daß sowohl 2 Std als auch 6 Std nach der Einnahme weder im EKG noch im Radionuklidventrikulogramm eine Wirkungsabschwächung eingetreten ist (Abb. 1). Die Wirkdauer einer Einzeltablette ist sowohl im EKG als auch im Szintigramm als gut 6 Std zu bezeichnen.

Zusammenfassung

Nach kritischer Analyse bislang publizierter Studien ist unter oraler Nitratlangzeittherapie mit dreimal täglicher Einnahme bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit einem Verlust oder einer Abschwächung der Wirkung auf die belastungsinduzierte Ischämie zu rechnen. Hierbei kann ein Wirkungsverlust auch bei relativ niedrigen Tagesdosen eintreten (z. B. 60 mg Isosorbiddinitrat pro Tag). Zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung ist ein ausreichendes „nitratfreies“ Intervall erforderlich. Bei einmal täglicher Gabe relativ hoher Dosen tritt keine Wirkungsabschwächung auf, allerdings ist der Effekt auf die Belastungsischämie am Spätnachmittag und abends ungenügend. Unter Miteinbeziehung eines Dosierungsintervalls von 18 Std, z. B. Einnahme von 80 mg Isosorbiddinitrat retard um 8.00 Uhr und um 14.00 Uhr kann unter Nitratlangzeittherapie bei Aufrechterhaltung der vollen antiischämischen Wirkung ein deutlicher Effekt auf die Belastungsischämie über ca. 12 Std angenommen werden.

Literatur

1. Becker H-J, Walden G, Kaltenbach M (1976) Gibt es eine „Tachyphylaxie“ bzw. Gewöhnung bei der Behandlung der Angina pectoris mit Nitrokörpern? *Verh Dtsch Ges Inn Med* 82: 1208–1210
2. Blasini R, Brüggemann U, Mannes A, Froer K-L, Hall D, Rudolph W (1980) Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. *Herz* 5: 298–305
3. Dalal JJ, Yao L, Parker JO (1983) Nitrate tolerance: Influence of isosorbide dinitrate on the hemodynamic and antianginal effects of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 2: 115–120
4. Danahy DT, Aronow WS (1977) Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56: 205–212
5. Davidov ME, Mroczek WJ (1977) Effect of sustained release nitroglycerin capsules on anginal frequency and exercise capacity: A double-blind evaluation. *Angiology* 28: 181–189
6. Fricke G, Hild R, Ihm P, Modlmayr HH (1976) Feldstudie mit Isoket und Isoket-retard. In: Rudolph W, Siegenthaler W (Hrsg) Nitrate, Wirkung auf Herz und Kreislauf. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S 151–160
7. Jansen W, Osterspey A, Tauchert M, Schmid G, Schell U, Fuchs M, Hombach V, Hilger HH (1982) 5-Isosorbidmononitrat unter Ruhe- und Belastungsbedingungen bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 107: 1499–1506
8. Lee G, Mason DT, Amsterdam EA, Miller RR, DeMaria AN (1978) Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules. *Chest* 73: 327–332
9. Niederer W, Bethge HD, Bachmann K (1983) Hemodynamic and ventricular dynamic investigations of nitrate tolerance. In: Kaltenbach M, Kober G (eds) Nitrates and nitrate tolerance in Angina pectoris. Steinkopff, Darmstadt, pp 65–73
10. Parker JO, Fung HL, Ruggirello D, Stone JA (1983) Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation* 68: 1074–1080
11. Rudolph W, Blasini R, Reiniger G, Brüggemann N (1983) Tolerance development during isosorbide dinitrate treatment: Can it be circumvented? *Z Kardiol (Suppl 3)* 72: 195–198
12. Schelling JL, Lasagna L (1967) A study of cross-tolerance to circulatory effects of organic nitrates. *Clin Pharmacol Ther* 3: 256–260
13. Schneider W, Wietschorek A, Busmann W-D, Kaltenbach M (1983) Sustained antianginal efficacy of oral highdose isosorbide dinitrate in patients with coronary heart disease. *Z Kardiol (Suppl 3)* 72: 259–267
14. Silber S, Krause K, Garner Ch, Theisen K, Jahrmärker H (1983) Anti-ischemic effects of an 80 mg tablet of isosorbide dinitrate in sustained-release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once daily or twice daily. *Z Kardiol (Suppl 3)* 72: 211–217
15. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO (1982) Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 49: 411–419
16. Winsor T, Berger HJ (1975) Oral nitroglycerin as a prophylactic antianginal drug: clinical, physiologic, and statistical evidence of efficacy based on a threephase experimental design. *Am Heart J* 90: 611–626