Zeitschrift für
Kardiologie

Z Kardiol 78:421–426 (1989)

Wirkungsausmaß und -dauer einer Kapsel 120 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form

A. C. Vogler, S. Silber*), F. Spiegelsberger und K. Theisen

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. E. Buchborn)
*) University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Antiischemic Efficacy and Duration of Action of 120 mg Isosorbide Dinitrate in Slow Release Form

Summary: In this randomised, doubleblind placebo-controlled crossover study we investigated the efficacy of 120 mg isosorbide dinitrate s.r. 12 h after application in comparison to 2 and 6 h in 18 patients with angiographically proven coronary artery disease, stable exercise-induced angina and reproducible ST-segment depression. Bicycle ergometry was performed before, 2, 6 and 12 h after medication and nitrate plasma levels were drawn before each exercise test. After 2 h, the exercise-induced ST-segment depression in comparison to placebo was reduced from 2.3 mm ± 0.8 to 0.7 ± 0.5, after 6 h to 1.0 mm ± 0.8) and after 12 h to 1.9 mm ± 0.8 ($p < 0.01$). 82 % of the patients suffering from angina on the control exercise test before medication were free of symptoms 2 and 6 h after ISDN 120 mg s. r., but showed angina again after 12 h. In comparison to the plasma levels 2 h after ingestion, the concentrations in plasma after 12 h were much lower for ISDN, equal for IS-2-MN, and more than double for IS-5-MN.

Thus, 12 h after ingestion of 120 mg ISDN s.r. there is still a significant reduction of ST-segment depression. This 12-h benefit is 40 % od the maximum effect.

Key words: Isosorbide dinitrate, nitrate tolerance, coronary artery disease, myocardial ischemia

Zusammenfassung: In der randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und crossover durchgeführten Studie untersuchten wir an 18 Patienten mit angiographisch gesicherter KHK, stabiler Belastungsangina und reproduzierbarer ST-Strecken-Senkung das Wirkungsausmaß 12 h nach der Gabe von 120 mg ISDN ret. im Vergleich zu 2 und 6 Stunden mittels Fahrradergometrie und bestimmten die jeweiligen Nitrat-Plasmaspiegel. Nach 2 h fanden wir im Vergleich zur Kontrollergometrie einen signifikanten Rückgang der belastungsinduzierten ST-Senkung von 2,3 mm ± 0,8 auf 0,7 mm ± 0,5, nach 6 h auf 1,0 mm ± 0,8 und nach 12 h auf 1,9 mm ± 0,8 (p jeweils < 0,01). 82 % der Patienten, die ohne Medikation Angina pectoris verspürten, waren 2 und 6 h nach Gabe von 120 mg ISDN ret. beschwerdefrei, nach 12 h jedoch wieder symptomatisch. Die Plasmaspiegel lagen nach 12 h im Vergleich zu den 2-h-Werten (entsprechend dem Zeitpunkt der maximalen antiischämischen Wirkung) für ISDN wesentlich niedriger, für IS-2-MN gleich hoch und für IS-5-MN mehr als doppelt so hoch.

Somit zeigt sich auch noch 12 h nach Einnahme von 120 mg ISDN ret. eine signifikante Reduktion der ST-Senkung. Diese 12-Stunden-Wirkung beträgt ca. 40 % des maximal erzielten Effektes.

Schlüsselwörter: Isosorbiddinitrat; Nitrattoleranz; Myokardischämie

Einleitung

Nach jahrelang kontrovers geführter Diskussion kann nun als gesichert gelten, daß durch konstante Nitrat-Plasmaspiegel wie z. B. bei der dreimal täglichen oralen Applikation oder der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung bei Nitratpflastern eine Abschwächung bis hin zum völligen Verlust der antiischämischen Wirkung induziert werden kann (21, 28). Nitrattoleranz ist also definiert durch Wirkungsabschwächung nicht trotz, sondern wegen unverändert hoher Plasmaspiegel. Wie wir bereits 1983 zeigen konnten (23), ist es möglich, z. B. durch die 1mal tägliche Gabe von 80 mg ISDN ret. wechselnde Plasmaspiegel zu erzeugen und somit eine Toleranzentwicklung zu umgehen (1, 2, 19). Die Wirkdauer zeigte sich jedoch begrenzt und wies eine große Schwankungsbreite auf. Um die Wirkdauer einer Einzeldosis zu verlängern, wurde daher eine neue Formulierung mit der erhöhten Dosis von 120 mg ISDN ret. entwickelt. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Wirkungsausmaß 2, 6 und 12 h nach Einnahme festzustellen und mit den entsprechenden Plasmaspiegeln zu korrelieren.

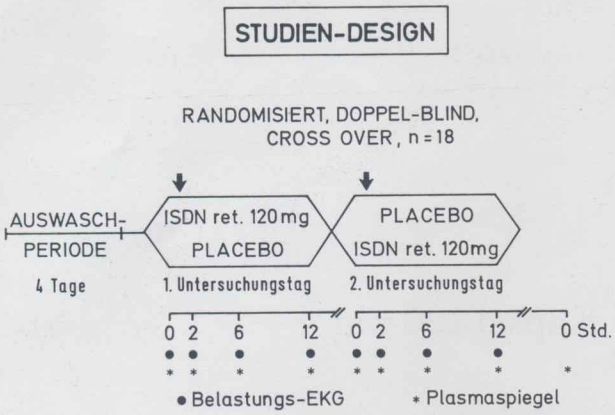

Abb. 1. Das randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Design wurde doppelblind durchgeführt (Details s. Text).

Patienten und Methoden

1 Einschlußkriterien

Die Einschlußkriterien umfaßten eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung, definiert als mindestens 75%ige Einengung eines der drei großen Koronargefäße, und das Vorhandensein einer reproduzierbaren belastungsabhängigen ST-Strecken-Senkung von ≥ 1 mm (0,1 mV). Alle Patienten wiesen eine Anamnese einer stabilen, belastungsinduzierten Angina pectoris auf; das Vorhandensein pektanginöser Beschwerden während der Ergometrien war aber nicht Bedingung, da bekanntlicherweise etwa 60 % aller ischämischen Episoden bei Patienten mit stabiler Angina pectoris stumm verlaufen und auch die Behandlung dieser Ereignisse Ziel der antiischämischen Therapie sein sollte (25). Ebenfalls Voraussetzung für die Einschleusung war ein gutes Ansprechen auf Nitrate, d. h. ein Rückgang der pathologischen ST-Senkung um mindestens 1 mm zwei h nach Verabreichung der Nitrattestdosis. Patienten, deren EKG eingeschränkt beurteilbar war, z. B. aufgrund von Ruhe-Repolarisationsstörungen, Schenkelblock, Z. n. Schrittmacherimplantation, Digitalis-Medikation, Präexzitationssyndromen etc. wurden ausgeschlossen, ebenso Personen mit Vorhofflimmern, mit komplexen und/oder häufigen ventrikulären Rhythmusstörungen und Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate. Alle Patienten waren über Art und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis gegeben.

2 Studiendesign

Die Untersuchung war placebokontrolliert, randomisiert, doppelblind und nach einem Crossover-Design angelegt (Abb. 1). Nach einer Auswaschperiode von mindestens 4 Tagen, während der abgesehen von sublingualem Nitroglyzerin zur Kupierung pektanginöser Anfälle jede antiischämische Medikation abgesetzt war, wurden alle Patienten am Tag 1 um 8 Uhr ohne Medikation belastet und anschließend randomisiert. Die Hälfte der Patienten erhielt sofort nach der Belastung eine Kapsel Isosorbiddinitrat 120 mg (Isoket ret. 120 mg, Schwarz Pharma Monheim), die andere eine Kapsel identisch aussehendes Placebo. Weitere Belastungs-EKGs wurden zu den Zeitpunkten 2, 6 und 12 Stunden nach Einnahme der Medikation vorgenommen. Am darauffolgenden Tag (Tag 2) wurde wieder eine Belastung um 8 Uhr durchgeführt, und im Anschluß – entsprechend dem Crossover-Design – erhielt die eine, am Tag 1 mit ISDN ret. 120 mg behandelte, Gruppe jetzt Placebo und vice versa. Die Belastungen erfolgten analog zu Tag 1 jeweils 2, 6 und 12 h nach Tabletteneinnahme (Abb. 1).

Alle Belastungs-EKGs wurden von zwei Untersuchern ohne Kenntnis der verabreichten Medikation bzw. des Ergometriezeitpunktes unabhängig voneinander ausgewertet.

Unmittelbar vor allen Ergometrien und zusätzlich 24 h nach der letzten Tabletteneinnahme wurden die Plasmaspiegel von ISDN und seinen aktiven Metaboliten Isosorbid-2-Mononitrat und Isosorbid-5-Mononitrat bestimmt.

3 Nitrat-Plasmaspiegel

Abnahmezeitpunkte für Nitrat-Plasmaspiegel waren jeweils unmittelbar vor jeder Ergometrie und 24 h nach der letzten Tabletteneinnahme. Entsprechend den Standardanforderungen wurden die Plasmaproben in vorgekühlte heparinisierte Glasröhrchen abgenommen (−20 °C). Nach sofortiger Zentrifugation (10 min bei 4000 Umdrehungen/min bei −4 °C) wurden sie bis zur Spiegelbestimmung bei −40 °C aufbewahrt. Es wurden die Plasmaspiegel für ISDN und seine Metabolite Isosorbid-2-Mononitrat (IS-2-MN) und IS-5-MN mittels Gaschromatographie mit Elektroneneinfang bestimmt (ECD, Hewlett-Packard 5880 A) (15).

4 Patienten

Insgesamt wurden 19 männliche Patienten eingeschlossen; ein Patient mit einer Dreigefäßerkrankung und Z. n. Bypassoperation, der eine signifikante belastungsinduzierte ST-Strecken-Senkung ohne Angina pectoris aufwies, entwickelte während des Belastungs-EKGs 12 h nach der Einnahme von 120 mg ISDN ret. ohne vorausgehende Warnarrhythmien während der Ergometrie Kammerflimmern, das mit Defibrillation sofort beendet werden konnte, ohne daß Folgeschäden auftraten. Somit kamen 18 Patienten mit einem mittleren Alter von 56 ± 8 Jahren (46 bis 66 J.) zur Auswertung, wobei 6 Patienten eine Eingefäß-, 8 Patienten eine Zweigefäß- und 4 Patienten eine Dreigefäßerkrankung aufwiesen. Bei 7 Patienten war ein Vorderwandinfarkt, bei 5 ein Hinterwandinfarkt und bei einem Patienten sowohl ein Vorder- als auch Hinterwandinfarkt abgelaufen. Die linksventrikuläre Auswurffraktion lag zwischen 32 % und 78 % (Mittel 60 %). Die mittlere Arbeitskapazität betrug 97 ± 37 Watt.

5 Belastungs-EKG

Die Belastungs-EKGs wurden auf einem Fahrradergometer mit elektronisch einstellbarem Widerstand in halbsitzender Position mit den Beinen unterhalb der Herzebene durchgeführt.

Die Umgebungsbedingungen wurden ebenso wie die anwesenden Untersucher konstant gehalten. Je nach individueller Belastbarkeit, die in vorangehenden Ergometrien festgelegt wurde, begann die Belastung mit 50 oder 80 Watt und wurde mit einem programmierbaren Computer (ELP 500, Fa. Bosch) alle 3 Minuten um 30 Watt gesteigert. Die Belastungen wurden jeweils symptomlimitiert oder bis zum Erreichen der körperlichen Belastungsgrenze durchgeführt; Abbruchkriterien waren dementsprechend limitierende Angina pectoris (oder ein Angina-pectoris-Äquivalent wie starke Dyspnoe) oder Erschöpfung des Patienten. Das 6-Kanal-EKG (Fa. Schiller, Schweiz) wurde bei einem Papiervorschub von 50 mm/s bei 1½ und 2½ Minuten jeder Belastungsstufe aufgezeichnet. Es wurde jeweils die für jeden Patienten individuell vergleichbare maximale Belastungsstufe zur Auswertung herangezogen. Die ST-Senkung wurde 80 ms nach dem J-Punkt in der Brustwandableitung, die die größte ST-Senkung bei der Testergometrie zeigte, gemessen, Blutdrücke wurden automatisch (Dinamap Monitor 1846, Fa. Critikon, USA) bestimmt.

6 Statistik

Alle Prüfparameter wurden bei der jeweils intraindividuell vergleichbaren maximalen Belastungsstufe analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben mit anschließend durchgeführter Bonferroni-Korrektur (6, 9). Die Angina pectoris wurde anhand des Symmetrietests von McNemar bewertet. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von $< 0{,}05$ angesehen ($* = p < 0{,}05$ und $** = p < 0{,}01$).

Ergebnisse

Die im folgenden angegebenen Änderungen unter ISDN und die entsprechenden Signifikanzen sind jeweils im Vergleich zum Placebowert des entsprechenden Belastungszeitpunktes bei identischer Belastungsstufe zu verstehen.

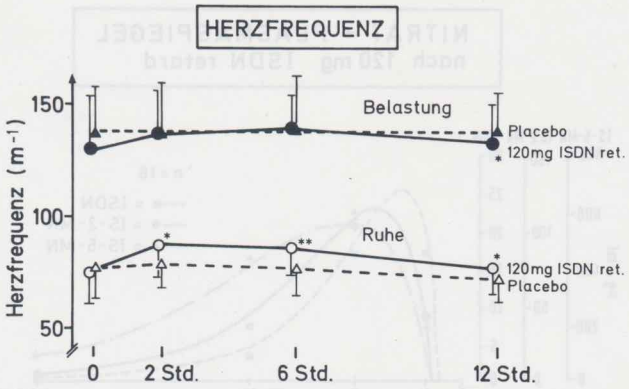

Abb. 2. Signifikanter Anstieg der Ruhe-Herzfrequenz nach ISDN 120 mg ret. 2, 6 und 12 h nach Einnahme, unter Belastung nur nach 12 h (** = $p < 0{,}01$, * = $p < 0{,}05$, jeweils im Vergleich zu Placebo).

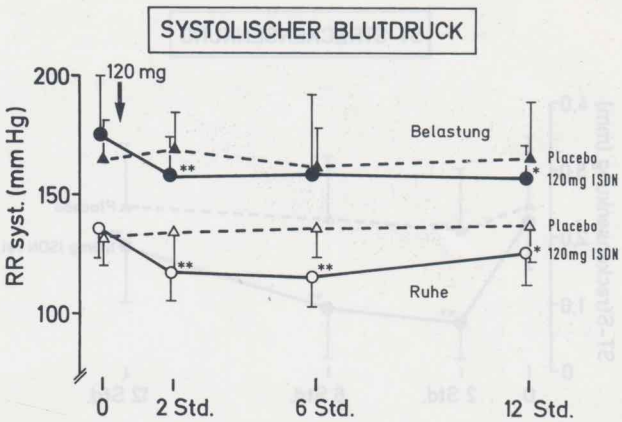

Abb. 3. Signifikanter Abfall des systolischen Ruhe-Blutdrucks 2 und 6 h nach ISDN 120 mg ret. und des Druckes unter Belastung 2 und 12 h nach Einnahme (** = $p < 0{,}01$, * = $p < 0{,}05$).

Bei allen Messungen konnte ein Carry-over-Effekt vom ersten auf den zweiten Untersuchungstag statistisch mittels Varianzanalyse eindeutig ausgeschlossen werden.

1 Herzfrequenz

Unter Placebogabe zeigte sich keine Änderung der Herzfrequenz: in *Ruhe* jeweils vor, 2, 6 und 12 h nach Medikation 77/min ± 14, 79/min ± 11, 77/min ± 12 und 73/min ± 11, unter *Belastungsbedingungen* 137/min ± 21, 136/min ± 21, 137/min ± 19 und 138/min ± 18.

Die Herzfrequenz in *Ruhe* stieg nach der Gabe von 120 mg ISDN ret. sowohl nach 2 als auch nach 6 h signifikant um jeweils 12 % an (von 75/min ± 14 auf 88/min ± 14, $p < 0{,}05$ bzw. 86/min ± 12; $p < 0{,}01$), nach 12 h war nur noch ein geringer Effekt nachzuweisen (77/min ± 11, $p < 0{,}05$). Bei den Messungen unter *Belastung* zeigte sich 2 und 6 h nach ISDN kein Unterschied zu Placebo (von 131/min ± 24 auf 137/min ± 20 bzw. auf 139/min ± 17, n. s.), jedoch ein Abfall gegenüber Placebo nach 12 h (auf 133/min ± 18, $p < 0{,}05$) (Abb. 2).

2 Blutdruck

Die Gabe von Placebo zeigte weder in Ruhe noch unter Belastung einen wesentlichen Einfluß auf den systolischen Blutdruck: *Ruhewerte* vor, 2, 6 und 12 h nach Applikation: 132 ± 13 mm Hg, 134 ± 15 mm Hg, 136 ± 13 mm Hg und 138 ± 16 mm Hg. Unter individuell identischer *Belastungsstufe:* 165 ± 16 mm Hg, 170 ± 15 mm Hg, 164 ± 16 mm Hg und 169 ± 21 mm Hg (Abb. 3).

Der systolische Blutdruck in *Ruhe* zeigte 2, 6 und 12 h nach Gabe von 120 mg ISDN ret. einen signifikanten Abfall von 13, 15 und 6 % verglichen zu Placebo (von 136 ± 13 mm Hg auf 117 ± 12 mm Hg nach 2 h auf 116 ± 13 nach 6 h, p jeweils < 0,01, und auf 130 ± 20 nach 12 h, $p < 0{,}05$).

Unter *Belastungsbedingungen* fand sich ein Abfall um 7 % nach 2 und 12 h (von 175 ± 25 mm Hg auf 158 ± 17 mm Hg nach 2 h, $p < 0{,}01$, bzw. auf 157 ± 14 mm Hg nach 12 h; $p < 0{,}05$), nicht jedoch nach 6 h (163 ± 28 mm Hg) (Abb. 3).

Die diastolischen *Ruhe*-Blutdruckwerte 2, 6 und 12 h nach Placebogabe waren mit 84 ± 9 mm Hg, 82 ± 11 mm Hg und 86 ± 10 mm Hg im Bereich des Ausgangswertes von 85 ± 16 mm Hg. Der diastolische *Belastungsblutdruck* zeigte lediglich 6 h nach Placeboeinnahme einen signifikanten Abfall: von 104 ± 26 mm Hg auf 90 ± 13 mm Hg ($p < 0{,}05$). Die 2- und 12-h-Werte waren 102 ± 21 mm Hg bzw. 102 ± 26 mm Hg.

Der diastolische Druck nach Gabe von ISDN 120 mg ret. sank in *Ruhe* jeweils nach 2, 6 und 12 h um 11 %, 9 % und 9 % (von 84 ± 11 mm Hg auf 75 ± 11 mm Hg, $p < 0{,}01$ und auf 75 ± 13, n.s. bzw. 79 ± 13 mm Hg, $p < 0{,}05$). Unter *Belastung* 2 h nach Medikamenteneinnahme signifikanter Abfall um 14 % (von 111 ± 33 mm Hg auf 88 ± 13 mm Hg; $p < 0{,}01$). Die Abnahme nach 6 und 12 h um 9 % bzw. 8 % (auf 98 ± 32 bzw. 93 ± 18 mm Hg) war nicht signifikant verschieden zu Placebo (Abb. 4).

3 ST-Strecken-Senkung

Unter Placebo verringerte sich die ST-Senkung 2 h nach Applikation im Vergleich zum Ausgangswert (von 2,5 mm ± 1,0 auf 2,1 mm ± 0,9;), nach 6 und 12 h war dieser Effekt, der wohl als zirkadiane Schwankung aufzufassen ist, verschwunden (2,3 mm ± 0,9 und 2,5 mm ± 0,9).

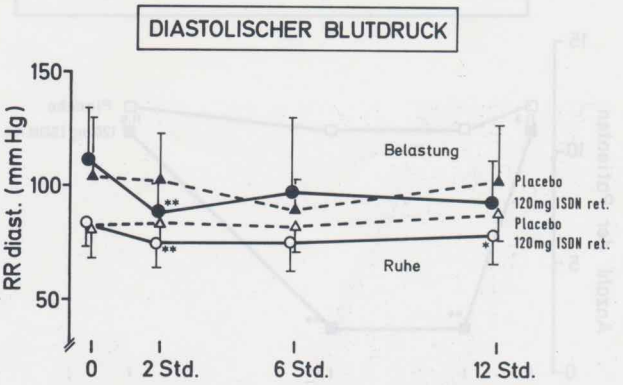

Abb. 4. Der diastolische Blutdruck in Ruhe wird 2 und 12 h nach ISDN-Gabe signifikant gesenkt, der Belastungsdruck nur 2 h nach Medikation (* = $p < 0{,}05$, ** = $p < 0{,}01$).

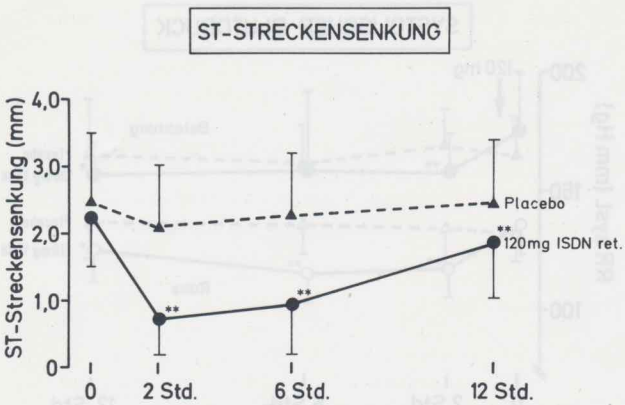

Abb. 5. Signifikante Verringerung der belastungsinduzierten ST-Strecken-Senkung 2, 6 und 12 h nach ISDN. (** = $p < 0{,}01$, * = $p < 0{,}05$). Damit gesicherte 12-h-Wirkung.

Unter Medikation konnte die ST-Strecken-Senkung von 2,3 mm ± 0,8 um 66 % (auf 0,7 mm ± 0,5) nach 2 h, um 58 % (auf 1,0 mm ± 0,8) nach 6 h und um 26 % (auf 1,9 mm ± 0,8) nach 12 h (p jeweils < 0,01) reduziert werden (Abb. 5).

4 Angina pectoris

Zur Bewertung der Angina pectoris wurde jeweils das Vorhandensein oder Fehlen von typischen Brustschmerzen bei der maximalen individuell vergleichbaren Belastungsstufe herangezogen. Unter Placebo zeigten 12 Patienten bei der Kontrollergometrie Angina pectoris, 2 und 6 h danach noch 11 Patienten, und 12 h nach Einnahme wieder alle 12 Personen. Vor Einnahme von 120 mg ISDN ret. verspürten 11 Patienten AP, 2 und 6 h nach Medikation jedoch nur noch 2 Patienten, nach 12 h wieder alle 11.

Somit waren 9 Patienten, entsprechend 82 % aller Patienten mit Angina pectoris, über 6 h unter ISDN beschwerdefrei ($p < 0{,}01$, Abb. 6).

5 Nitrat-Plasmaspiegel

Die Plasmaspiegel von ISDN betrugen jeweils 2, 6, 12 und 24 h nach Einnahme von 120 mg ISDN ret.

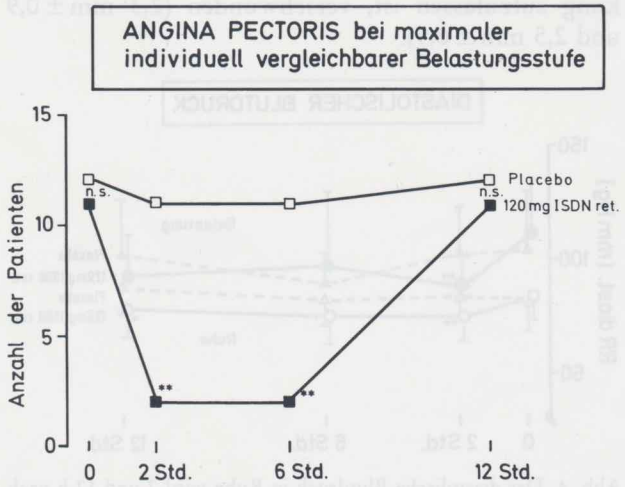

Abb. 6. Die Mehrzahl der Patienten war 2 und 6, nicht mehr jedoch 12 h nach ISDN 120 mg ret. beschwerdefrei (** = $p < 0{,}01$).

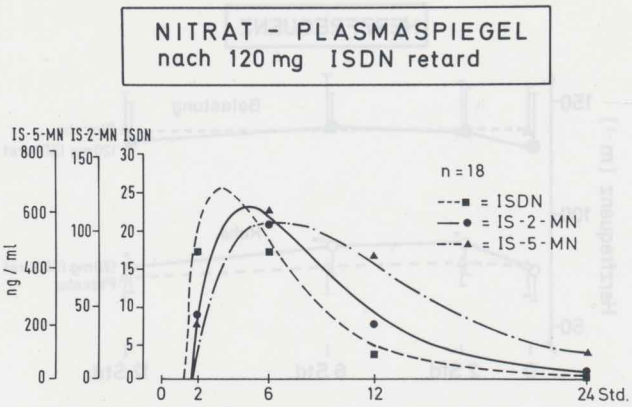

Abb. 7. Plasmaspiegel von ISDN, IS-2-MN und IS-5-MN nach oraler Gabe von ISDN 120 mg ret. Das Maximum liegt zwischen 2 und 6 h, nach 12 h starker Abfall des ISDN, gleicher Spiegel von IS-2-MN wie nach 2 h und etwa doppelt so hoher IS-5-MN-Spiegel.

12 ng/ml, 17 ± 8 ng/ml, 3 ± 1 ng/ml und 0. Von IS-2-Mononitrat fanden sich zu den gleichen Abnahmezeitpunkten 41 ± 21 ng/ml, 103 ± 18 ng/ml, 37 ± 13 ng/ml und 3 ± 2 ng/ml. Der IS-5-MN-Spiegel zu identischen Meßzeitpunkten war 208 ± 100 ng/ml, 589 ± 139 ng/ml, 446 ± 127 ng/ml und 105 ± 39 ng/ml (siehe Abb. 7).

Diskussion

Trotz einiger gegensätzlicher Ergebnisse (5, 8, 12, 13, 14, 22) darf heute als gesichert gelten, daß ein mehrstündiges „nitratarmes" Intervall innerhalb von 24 h als Voraussetzung für eine erfolgreiche Nitrattherapie ohne Toleranzentwicklung eingehalten werden muß (1, 3, 4, 7, 16, 19, 20, 21, 24, 26, 27). Dieses Prinzip der fluktuierenden Plasmaspiegel kann auch durch die mehrmals tägliche Gabe eines niedrigdosierten unretardierten Nitrates erzielt werden; der Vorteil einer einmal täglichen Applikation der hochdosierten retardierten Form liegt in der verbesserten Compliance. Eine Reihe von Untersuchungen wies eine gute Wirksamkeit von 1 × 120 mg ISDN ret. auf und zeigte ein weites Spektrum des Wirkungsausmaßes (29): So fanden 1985 Blasini et al. 3 h nach Gabe von 120 mg ISDN ret. einen Rückgang der belastungsinduzierten ST-Strecken-Senkung um 90 % (verglichen zu Placebo) (2) und Ohlmeier 1986 2 h nach Applikation um 38,5 % (im Vergleich zur Kontrollergometrie) (18). Mit entscheidend für diese Unterschiede ist sicher die Anzahl der „Non-Responder" oder „Mal-Responder" im jeweils untersuchten Kollektiv (24). Um dieses Zufallskriterium auszuschalten, wurden in die vorliegende Untersuchung nur Patienten mit dokumentiert gutem Ansprechen auf eine Nitrattestdosis aufgenommen. Bei der Übertragung der Ergebnisse auf ein nicht selektioniertes Krankengut muß daher auch mit dem Vorhandensein von „Mal-Respondern" gerechnet werden, auch wenn deren Anzahl gering sein dürfte. In der vorliegenden randomisiert, doppelblind und crossover durchgeführten Studie zeigte sich bei allen 18 Patienten ein guter Rückgang der belastungsinduzierten ST-Senkung um

66 % 2 h nach Gabe von 120 mg ISDN gegenüber der Ergometrie unter Placebo.

Wir fanden nach 6 h noch eine 58%ige Verringerung der ST-Senkung, nach 12 h allerdings nur noch eine Verbesserung um 26 %. Obwohl dies einen statistisch noch signifikanten Unterschied darstellt, läßt die Einzelanalyse der Ergebnisse erkennen, daß nur bei 6 von insgesamt 18 Patienten noch eine 12-h-Wirkung vorhanden ist, legt man eine Verbesserung der ST-Senkung um mindestens 0,1 mV als Maßstab zugrunde.

Weiteren Aufschluß über die Wirkdauer kann auch die Analyse ergeben, welcher Prozentsatz der maximalen Wirkung nach 12 h noch erreicht werden kann. Setzt man den 2 h nach Medikamentengabe erzielten Rückgang der ST-Strecken-Senkung (von 2,3 mm ± 0,8 auf 0,7 mm ± 0,5) als gleich 100 %, so ist nach 12 h immerhin noch eine Wirkung, die 40 % des Maximums entspricht, nachzuweisen. Insgesamt besteht also bei ⅓ der Patienten eine gute antiischämische Wirkung 12 h nach Gabe von 120 mg ISDN ret., beim Gesamtkollektiv ist nach 12 h immerhin noch 40 % der Maximalwirkung nachzuweisen. Das Fehlen einer signifikanten antianginösen Wirkung nach 12 h weist auf die bekannte Diskrepanz zwischen pektanginösen Schmerzen und Ischämie hin; da sich auch unter Placebo eine Verringerung der Angina pectoris 2 und 6 h nach Applikation, nicht mehr jedoch nach 12 h nachweisen läßt, muß ein zirkadianer Einfluß als zumindest teilweise Erklärung in Betracht gezogen werden.

Betrachtet man die Plasmaspiegel der hier untersuchten 18 Patienten, so wird deutlich, daß die nachlassende antiischämische Wirkung 12 h nach Applikation von 120 mg ISDN ret. nicht durch einen Abfall der Wirkstoffkonzentration bedingt sein kann: die IS-5-MN-Konzentration liegt mit 446 ± 127 ng/ml nach 12 h sogar mehr als doppelt so hoch wie zum Zeitpunkt der maximalen antiischämischen Wirkung nach 2 h mit 208 ± 100 ng/ml. Der IS-2-MN-Spiegel ist nach 12 h etwa gleich hoch wie nach 2 h (37 ± 13 ng/ml bzw. 41 ± 21 ng/ml), nur die ISDN-Konzentration ist mit 3 ± 1ng/ml gegenüber dem Zeitpunkt der max. Wirkung (17 ± 12 ng/ml) abgefallen. Mögliche Erklärungen für den abgeschwächten 12-h-Effekt trotz höherer Mononitrat- und bei sehr niedrigen Dinitratspiegeln sind einmal eine rasche Toleranzentwicklung innerhalb 12 h oder der Mangel von ISDN nach 12 h (10, 11, 17).

Literatur

1. Blasini R, Reiniger G, Brügmann V, Rudolph W (1984) Vermeidung einer Toleranzentwicklung unter ISDN durch Intervalltherapie. Herz 9:166
2. Blasini R, Brügmann V, Reiniger G, Rudolph W (1985) Langzeittherapie der Belastungs-Angina-pectoris durch einmal tägliche Verabreichung von 120 mg ISDN in retardierter Form. Herz 10:163–171
3. Becker H-J, Fach WA, Hüwer, HD (1983) Chronic treatment and tolerance with high doses of isosorbide dinitrate in a slow release form in patients with angina pectoris. Z Kardiol 72: (Suppl 3) 199–202
4. Bonn R (1986) Langzeittherapie der Angina pectoris bei ISDN, keine Wirkungsabschwächung bei richtiger Dosierung. Herz/Kreislauf 2:84–88
5. Chasseaud LF (1984) Pharmacokinetics and bioavailability of different nitrate preparations. Vascular Medicine 10:176–185
6. Cupples LA, Heeren T, Schatzkin A (1984) Multiple testing of hypothesis in comparing two groups. Ann Int Med 100:122–129
7. Dalal JJ, Yao L, Parker JO (1983) Nitrate tolerance. Influence of isosorbide dinitrate on the hemodynamic and antianginal effects of nitroglycerin. JACC 2:115
8. Danahy DT, Aronow WS (1977) Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral ISDN after chronic use. Circ 56:205–212
9. Forst H TH (1985) Probleme des multiplen Testens und Schätzens in der Arzneimittelforschung. Arzneim Forsch/Drug Res 35:563–569
10. Fung HL (1985) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of isosorbide dinitrate. Am Heart J 110:213–216
11. Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML, Louis WJ, Fish RD, Antman, EM, Smith TW (1987) Nitroglycerin/N-Acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. Europ Heart J 8, Suppl. 1:24
12. Jansen W, Osterspey A, Metternich M, Weste S, Hombach V, Fuchs M, Tauchert M, Hilger H (1983) Fehlende Toleranzentwicklung unter chronischer Behandlung mit täglich 60 mg Isosorbiddinitrat oder 60 mg 5-Isosorbidmononitrat. Herz/Kreislauf 15:115
13. Kaltenbach M, Schneider W (1986): Fortbestehen der antianginösen Wirksamkeit unter chronischer Nitrattherapie trotz Aufhebung hämodynamischer Teileffekte. D med Wschr 111:383–386
14. Lee GD, Mason DT, Amsterdam EA, Miller RR, DeMaria AN (1978) Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules. Chest 73:327–332
15. Lutz D, Rasper J, Gielsdorf W, Settlage JA, Jäger H (1984) Improved automated simultaneous determination of isosorbide dinitrate and its metabolites in plasma by capillary column gas chromatography. J High Resol Chromatog Chromato Comm 7:58–65
16. Mertens HM, Ohlmeier H, Mannebach H, Kabelitz K, Gleichmann U (1985) Untersuchungen vier unterschiedlicher Nitratpräparationen hinsichtlich einer möglichen Toleranzentwicklung unter Langzeitbehandlung. Herz 10:172–181
17. Needleman P, Johnson jr EM (1975) The pharmacological and biochemical interaction of organic nitrates with sulfhydryls: possible correlations with the mechanism for tolerance development, vasodilation, and mitochondrial and enzyme reactions. In: Needleman P (ed) Organic Nitrates. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
18. Ohlmeier H, Mertens HM, Möller M, Mannebach H, Gleichmann U (1986) Vereinfachte Langzeittherapie der koronaren Herzkrankheit mit 120 mg retardiertem Isosorbiddinitrat einmal täglich. Untersuchung zur Wirkdauer und Toleranzentwicklung. Z Kardiol 75: (Suppl 3) 50–56
19. Parker JO, Fung HL, Rugirello JA, Stone JA (1983) Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. Circ 68:1074
20. Parker JO (1985) Nitrate tolerance. Am J Cardiol 56:281–311
21. Rudolph W, Blasini R, Reiniger G, Brügmann V (1983) Tolerance during ISDN treatment: Can it be circumvented? Z Kardiol 72: (Suppl III) 195–198
22. Schneider WU, Bussmann W-D, Stahl B, Kaltenbach M (1984) Dose-response relation of antianginal activity of isosorbide dinitrate. Am J Cardiol 53:700–705
23. Silber S, Krause KH, Garner C, 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 of treatment with 80 mg once or twice daily. Z. Kardiol 72: (Suppl III) 211–217

24. Silber S, Vogler AC, Spiegelsberger F, Theisen K (1987) The insufficient nitrate response: patients characterization and possible mechanisms. Europ Heart J 8: (Suppl I) 31
25. Silber S, Vogler A (1986) Die stumme Myocardischämie: Dimensionierung eines Problems. Intensivmed 23:52–63
26. 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
27. Tremblay G (1985) High-dose isosorbide dinitrate in management of angina pectoris. Am Heart J 110:280–284
28. Vogler A, Silber S, Theisen K (1988) Ein neues transdermales System (TDN) mit fluktuierenden Nitroglycerinplasmaspiegeln: Ist die Toleranzentwicklung zu umgehen? Z Kardiol 77 (Suppl I) 82
29. Wortmann A, Bachmann K, Deuber H-J, Roth E (1986) Hämodynamik und Koronardynamik unter ISDN-Langzeittherapie. Z Kardiol 75: (Suppl III) 68–76

Eingegangen 19. September 1988
akzeptiert 20. Februar 1989

Für die Verfasser:

Dr. Astrid C. Vogler, Medizinische Klinik Innenstadt, Universität München, Ziemssenstraße 1, 8000 München 2