

S. Silber

Kardiologische Gemeinschaftspraxis, München

Besonderheiten der Angina-pectoris-Therapie mit Nitraten

Zusammenfassung

Seit der Einführung der Nitrattherapie zur Behandlung der Angina pectoris im Jahre 1867 sind die Nitrate phasenweise Gegenstand kontroverser Diskussionen. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den besonderen und unverändert hohen Stellenwert der Nitrate in der Therapie der Angina pectoris unter spezieller Berücksichtigung der Dosierungen und Dosierungsintervalle herauszuarbeiten. Der antianginöse/antiischämische Effekt der Nitrate beruht vor allem auf der durch die Venodilatation induzierten Vorlastsenkung; zusätzlich kann eine Koronardilatation begleitend wirksam sein. Die besondere Rolle der Vorlastsenkung unterscheidet Nitrate von Betablockern und Calziumantagonisten. Leider kann der initial positive antianginöse/antiischämische Effekt unter Dauertherapie verlorengehen: Nitrattoleranz. Diese Toleranzentwicklung ist für eine orale, intravenöse und transdermale Applikation nachgewiesen. Als Ursache dieses komplexen Geschehens werden verschiedene Mechanismen diskutiert: Erschöpfung des Thiol-Pools, neurohumorale Gegenregulation und neuerdings eine Überproduktion freier Radikale. Mittlerweile ist allgemein anerkannt, daß die Nitrattoleranz ein relevantes klinisches Problem darstellt. Die Lösung zur Vermeidung einer Nitrattoleranz liegt in der klinischen Umsetzung der bereits 1905 von Stewart empfohlenen Intervalltherapie: Hieraus ergibt sich, daß ein kontinuierlicher 24-Stunden-Schutz durch Nitrate allein nicht möglich ist. Der ideale Kompromiß zwischen Vermeidung einer

Toleranzentwicklung und einer möglichst langen antiischämischen Wirkung zeigt, daß ein etwa zwölfstündiger Schutz klinisch machbar ist. Wie wir 1983 gezeigt haben, führt die Verabreichung einer hochdosierten ISDN-Einzelgabe in Retardform zu diesem Kompromiß. Alternativ können auch asymmetrische Dosierungsintervalle die Aufrechterhaltung einer antianginösen/antiischämischen Nitratwirkung garantieren. Für die Nitratpflaster wird allgemein ein zwölfstündiges „pflasterfreies“ Intervall empfohlen. Eine zwölfstündige Pause wurde auch für die intravenöse Nitratgabe bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gefordert. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ist die Situation – wohl auch aufgrund der antiaggregatorischen Nitratwirkung – komplexer. Nitrate sollen unverändert als Basistherapie der Angina pectoris eingesetzt werden: Im Gegensatz zu Nifedipin führen Nitrate vor allem durch die Vorlastsenkung zu einer Abnahme des enddiastolischen Volumens. Nitrate sind bei Angina pectoris und stummer Myokardischämie dokumentiert hoch-effektiv, sie zeigen eine hohe Rate an „Respondern“. Nitrate sind die physiologische Substitutionstherapie bei atherosklerotischen Gefäßen mit „EDRF-Mangel“, sie verbessern die Hämodynamik bei Herzinsuffizienz. Nitrate sind in vivo antiaggregatorisch wirksam und dienen als Standardmedikation bei PTCA sowie anderen Koronarinterventionen. Nitrate weisen nur wenige unerwünschte Wirkungen auf – und sind billig.

Summary: Special Features of Angina-Pectoris Treatment with Nitrates

Nitrates have been periodically controversial since their introduction in 1867 as a treatment for angina pectoris. The goal of this synopsis is to delineate the special and unchanged high ranking of nitrates in the treatment of angina pectoris with particular consideration to the dosage and dosage intervals. The anti-anginal/anti-ischemic effect of nitrates originates predominantly from the preload reduction induced by venous dilation; additionally, an accompanying coronary dilation can be of assistance. The special role of the preload reduction differentiates nitrates from beta blockers and calcium antagonists. But the initial positive anti-anginal/anti-ischemic effect can be lost under long-term treatment due to nitrate tolerance. This development of tolerance has been demonstrated for oral, intravenous and transdermal administration. Various mechanisms have been held accountable for this complex occurrence: exhaustion of the thiol pool, neurohumoral counter-regulation, and recently, an

overproduction of free radicals. Nitrate tolerance has meanwhile been recognized as a relevant clinical problem. The key to avoidance of nitrate tolerance lies in the interval therapy recommended by Stewart as early as 1905: it concludes that continual, 24-hour protection by nitrates alone is impossible. The ideal compromise between avoiding the development of tolerance and an optimal anti-ischemic protection, the duration of which should be as long as possible, demonstrates that approximately 12 hours of protection are clinically possible. As we showed in 1983, the administration of a single, high dose of slow-release ISDN effects this compromise. Asymmetric dosage intervals that guarantee the maintenance of anti-anginal/anti-ischemic nitrate effect may be alternatively used. A 12-hour patch-free interval is generally recommended for treatment with nitrate patches. Similarly, a 12-hour infusion-free period has been recommended for intravenous nitrate administration in patients

with stable angina pectoris. In patients with unstable angina pectoris, the situation is more complex – probably due to the anti-platelet effect of nitrates. As has been the practice in the past, nitrates are to be the basic treatment of angina pectoris; as opposed to nifedipine, nitrates lead to a decrease in end-diastolic volume primarily through preload reduction. Nitrates have been documented to be highly effective in treating angina pectoris and myocardial ischemia; they demonstrate

a high rate of “responders”. Nitrates are the physiological substitute treatment of atherosclerotic vessels with EDRF-deficiency; they improve hemodynamics in the presence of congestive heart failure. Nitrates inhibit platelets in vivo and are standard medication for PTCA as well as other coronary interventions. They demonstrate only few untoward effects and are inexpensive.

Seit der Einführung des Amylnitrits im Jahre 1867 durch Sir Lauder Brunton zur Kupierung eines Angina-pectoris-Anfalls und der des Nitroglycerins im Jahre 1879 als Heilmittel durch William Murrell, wird die Angina pectoris – das Leitsymptom der koronaren Herzerkrankung – heute mit Nitroglycerin (NTG), Pentaerithryltetranitrat (PETN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbidmononitrat (ISMN) therapiert [35, 199, 233]. Nitrate werden seit über 30 Jahren in oralen, bukkalen, intravenösen und transdermalen Darreichungsformen appliziert [38, 55, 229]. Nachdem die Nitrate die Kontroversen der sechziger und siebziger Jahre hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit und dann die Erkenntnisse zur Toleranzentwicklung in den siebziger und achtziger Jahren erfolgreich überstanden haben, stellen sie heute, in Anbetracht des Konzeptes der EDRF-Substitution und der antiaggregatorischen Eigenschaften, wieder zunehmend die tragende Säule der medikamentösen Therapie der Angina pectoris dar.

Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, den besonderen Stellenwert der Nitrate in der Therapie der Angina pectoris unter spezieller Berücksichtigung der Dosierungen herauszuarbeiten.

Vasodilatation

Nitrate senken den Sauerstoffbedarf durch Vorlast- und Nachlastsenkung. Obwohl die Vorlastsenkung im Vordergrund steht, wurde die Bedeutung der Nachlastsenkung unterschätzt [147]. Darüber hinaus können Nitrate bei gesichertem Koronarspasmus auch die Sauerstoffzufuhr steigern.

Venodilatation

Eine besondere Eigenschaft der Nitrate ist es, über eine vor allem im Abdomen [36, 177] nachweisbare Venodilatation den enddiastolischen Druck bzw. das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels (LVEDV) zu senken [13, 48, 50, 101, 149, 172, 266, 297,

330]. Bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris und reproduzierbarer Belastungsischämie stellt die Vorlastreduktion durch Venodilatation den entscheidenden antianginösen Mechanismus der Nitratwirkung dar [76, 89, 94, 330]. Weder Betablocker noch Calciumantagonisten bewirken eine Venodilatation [280]. So wird auch verständlich, welcher wesentliche Unterschied zwischen Nitraten und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ besteht: beide führen bei gleichem Anstieg der Herzfrequenz zu einem gleichen Anstieg des Schlagvolumens – Nitrate allerdings senken hierbei die Füllungsdrücke infolge ihrer spezifischen Vorlastsenkung [135], „verkleinern“ das Herz und verringern somit besonders die Wandspannung. Die Venodilatation tritt schon bei niedrigen NTG-Spiegeln auf, während die arteriellen Effekte erst bei höheren Dosen zu beobachten sind [112].

Unter Ruhebedingungen führt die sublinguale Verabreichung von NTG bei gesunden Personen zu einer 25%igen Abnahme des LVEDV [288]. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung beträgt die Abnahme des LVEDV zwischen 10 und 40% [14, 232, 247, 254]. Die sublinguale und orale Verabreichung von ISDN führt unter Ruhebedingungen zu einer 16- bis 36%igen Verminderung des LVEDV [14, 144]. Während ergometrischer Belastung vermindert sublinguales NTG bei gesunden Personen das LVEDV um durchschnittlich 10% [288]. Die entsprechende Abnahme des LVEDV bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung lag im Bereich von 20% [232]. Bei ausgewählten Patienten mit dokumentierter positiver Nitratantwort auf ISDN konnten wir eine Abnahme des LVEDV von 25% unter Ruhebedingungen und von 19% unter ergometrischer Belastung messen [286].

Diese Volumenänderungen spiegeln sich in einem Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) gesunder Probanden unter Ruhebedingungen nach sublingualem NTG von 58% auf 64% [327] und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung von 43% auf

63% [291] wider. Die entsprechenden Änderungen nach ISMN sind etwas weniger ausgeprägt [179]. Unter körperlicher Belastung steigerte sublinguales NTG die LVEF um mehr als 10% EF-Einheiten [29, 232]. In unseren Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung führte orales ISDN zu einem signifikanten Anstieg der LVEF unter körperlicher Belastung von 52% auf 64% [286]. Die NTG-induzierte Verbesserung der Pumpfunktion konnte auch unter Alltagsbedingungen durch kontinuierliches ambulantes Monitoring aufgezeichnet werden [192].

Koronardilatation und Homogenisierung ungleicher Flußverteilung

Seit über 30 Jahren ist bekannt, daß Nitrate die großen epikardialen Koronararterien dilatieren [77, 96, 169]. Die intrakoronare Verabreichung von NTG vergrößert den Querschnitt normaler Koronararterien um 40%, sublinguales NTG um 20% [32]. Sublingual verabreichtes ISDN zeigt ähnliche Effekte [11, 234]. Nitrate dilatieren die Koronararterien nicht nur in prä- und poststenotischen Segmenten, sondern auch in exzentrischen Läsionen (mit „dynamischer Komponente“) [102]. Unabhängig vom Grad der Engstelle erweiterte intrakoronares NTG die Stenosenfläche um etwa 40% [32]. Sublingual verabreichtes ISDN führte zu einer ebenso bemerkenswerten Koronardilatation, die in poststenotischen Segmenten sogar ausgeprägter war und länger anhielt [11]. Die Relevanz der nitratinduzierten Koronardilatation bei Patienten mit belastungsabhängiger Myokardischämie wird aber unverändert kontrovers diskutiert [32, 60, 89, 94, 144, 182].

Die Reduktion des Sauerstoffbedarfs durch Nitrate kann zu einer Verminderung der Myokarddurchblutung unter Ruhebedingungen um 20% führen [44, 168, 253]. Auch während mittels Elektrostimulation induzierter Myokardischämie wurde eine Abnahme der Durchblutung in den gesunden und poststenotischen Arealen beobachtet [74]. Andererseits steigerten Nitrate die regionale Myokarddurchblutung in Arealen mit reversibler Hypokinesie [253], was zum Teil auch anhand einer verbesserten Kollateraldurchblutung erklärt wurde [8, 42, 44, 89, 90]. Das Phänomen, daß Nitrate die Myokarddurchblutung stärker in normalen als in poststenotischen Arealen vermindern, führt zu einer Homogenisierung der zuvor ungleichen Verteilung der Myokarddurchblutung (eine Art „Autoregulation“) [74, 293, 309, 325].

Nitrattoleranz: Induktion und Vermeidung

Schon 1888 beschrieb Stewart eine „bemerkenswerte Nitroglycerintoleranz“ in bezug auf die antihypertensive Wirkung [294]. Bei allgemeiner Anerkennung des Wirkungsnachlasses auf die blutdrucksenkende Wirkung von NTG [28, 258], ISDN [22, 33, 53, 164, 228, 263, 284, 302] und ISMN [132], die mit einem Rückgang von Tachykardie und Kopfschmerzen einhergeht, glaubten die meisten Ärzte, daß die antianginöse Wirkung unverändert erhalten bleibt. Ende der siebziger und Anfang der achtziger Jahre wurde aber langsam klar, daß es bei chronischer Verabreichung zu einem klinisch relevanten Verlust der antianginösen (antiischämischen) Nitrateigenschaften kommt [2, 4, 39, 141, 163, 223, 251, 269, 279]. Leider führte diese Debatte entweder zur Verschreibung niedrigerer Dosierungen oder gar zum generellen Verzicht auf Nitrate. Im folgenden ist ein Überblick über den historischen Ablauf und die Lösungsvorschläge zusammengefaßt.

Definition der Toleranz

Toleranz ist die Abschwächung bzw. der Verlust eines oder mehrerer pharmakodynamischer Effekte unter Langzeitverabreichung. Ausgeschlossen werden muß hierbei vor allem eine Progression der zugrundeliegenden Erkrankung. Begriffe wie „partielle“ oder „totale“ Toleranz sind nicht exakt definiert und daher verwirrend [25]. Da sich eine Nitrattoleranz schon innerhalb von zwei Stunden entwickeln kann [101], trifft eigentlich der Begriff „Tachyphylaxie“ eher zu.

Um eine Toleranzentwicklung nachzuweisen, müssen akute und chronische Testergebnisse miteinander verglichen werden. Entscheidend ist die Bestimmung der Plasmaspiegel, da ansonsten ein möglicher Wirkungsverlust durch verminderte Bioverfügbarkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Da in zahlreichen Studien der Vergleich akut/chronisch nicht durchgeführt wurde bzw. keine Plasmaspiegel bestimmt wurden, konnte man eine Toleranzentwicklung allenfalls vermuten, aber nicht beweisen.

Induktion einer Nitrattoleranz

Toleranzentwicklung bei oraler Verabreichung

In zahlreichen Studien mit sechs- bis achtstündigen Dosierungsintervallen konnte eine Nitrattoleranz nachgewiesen werden. Schon 1969 fanden Goldbarg

et al. [100] keinen Unterschied zwischen ISDN und Placebo bezüglich der Angina-pectoris-Häufigkeit und der Belastungsdauer nach vierwöchiger Einnahme von 10 mg ISDN in unretardierter Form. Ähnliche Ergebnisse wurden dann 1970 und 1973 veröffentlicht [10, 171]. 1980 konnte das völlige Verschwinden der antiischämischen Effekte während der Verabreichung von 20, 40 und 60 mg ISDN in Retardform bei einem Dosierungsintervall von acht Stunden dokumentiert werden [22]. 1982 fand sich eine signifikante Reduktion der Wirkungsdauer unter Langzeittherapie von 15 bis 120 mg ISDN in unretardierter Form bei einem Dosierungsintervall von sechs Stunden [302]. Ein Jahr später konnte in einer anderen Untersuchung eine Toleranzentwicklung mit 40 mg ISDN in unretardierter Form bei einem Dosierungsintervall von sechs Stunden herbeigeführt werden [251]. Auch mit ISMN in unretardierter Form (50 mg 3mal täglich) trat eine Toleranzentwicklung auf [132, 272].

Im Gegensatz hierzu wurde allerdings in anderen Untersuchungen mit gleichen Dosierungsintervallen keine Toleranzentwicklung beobachtet. Die orale Einnahme von NTG (2,6 mg alle acht Stunden [322] und 6,5 mg alle vier bis acht Stunden [54]) ließ keinen Wirkungsnachlaß erkennen. Unretardiertes ISDN in unterschiedlicher Dosierung und unterschiedlichen Dosierungsintervallen (5 mg alle ein bis vier Stunden [18], 20 bzw. 50 mg alle sechs Stunden [53], 40 mg alle acht Stunden [162] und 40 mg alle vier Stunden [267]) führte nicht zu einer Wirkungsabschwächung der antiischämischen Effekte. Ähnliche Ergebnisse fanden sich für ISDN-retard 20 mg 3mal täglich [131], ISMN 20 mg 3mal täglich [51, 131, 273, 274] und ISMN 40 mg 2mal täglich [34].

Toleranzentwicklung bei intravenöser Verabreichung

Untersuchungen zur Toleranz bei belastungsinduzierter Myokardischämie unter intravenöser Nitratapplikation bestätigten das Konzept einer sehr schnellen (das heißt einer sich innerhalb von wenigen Stunden) entwickelnden Nitrattoleranz unter NTG-Infusion von 10 µg/min bis 1,5 mg/h [203, 264, 331]. Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt sind die Daten jedoch nicht so eindeutig: Während einerseits nach 60stündiger Infusion von 33 µg/min NTG bei Patienten mit akutem Herzinfarkt keine Toleranzentwicklung beobachtet werden konnte [186], beschrieben andere eine beträchtliche Wirkungsabschwächung unter 45 µg/min bei einem vergleichbaren Patientengut [140].

Bemerkenswert ist, daß intravenös verabreichtes ISDN (4 mg/h über 23 Stunden) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht zu einer Toleranzentwicklung auf den Pulmonalarteriendruck führte [312]. Dies könnte durch die kontinuierlich ansteigenden Plasmaspiegel seines Metaboliten Isosorbid-5-Mononitrat von Null auf 166 mg/ml (nach vier Stunden) bis zu 558 mg/ml (nach 24 Stunden) erklärt werden. Obwohl diese Ergebnisse die einer früheren Studie bestätigten [41], fand sich in einer weiteren Untersuchung bei einem vergleichbaren Patientengut dann doch eine Toleranzentwicklung auf die belastungsinduzierten Parameter [25].

Bei manifester Herzinsuffizienz scheinen selbst nach 72stündiger Infusion von NTG (1,5 µg/kg/min) nicht alle Patienten eine Toleranz zu entwickeln [68].

Toleranzentwicklung bei transdermaler Applikation

Obwohl die transdermale Verabreichung von NTG als Salbe bzw. Creme schon seit über 20 Jahren etabliert ist [111, 150, 236], wurden neue „therapeutische“ Systeme entwickelt, um die transdermale Freisetzung und somit die Plasmaspiegel konstant zu halten [117, 142]. In der Tat war die Reaktion von Ärzten und Patienten auf diese Nitratpflaster eine der „bemerkenswertesten in der Geschichte der Pharmazie“ [3]. Während erste Untersuchungen mit Nitratpflastern ermutigende Ergebnisse bei Patienten mit Angina pectoris [97, 121, 245] und Herzinsuffizienz [276] erkennen ließen, fanden sich in späteren Untersuchungen dagegen widersprüchliche Daten [39]. Schließlich wurde in der „Transdermal nitroglycerin cooperative study“ eindeutig die rasche Toleranzentwicklung bei 562 Patienten mit 15, 30, 45, 60, 70, 90 und 105 mg/d dokumentiert [292]. Auch die Akutantwort auf sublinguales NTG war nach Pflasterverabreichung vermindert [273].

Für die differenzierte Betrachtung des Problems der Nitrattoleranz unter Pflasterapplikation ist es wichtig, zwischen der Wirkung während der ersten Stunden nach Applikation des ersten Pflasters am ersten Tag und der Wirkung eines erneut applizierten Pflasters nach wochenlangem Verabreichung zu unterscheiden:

Für 5 NTG mg/d konnte keine einheitliche Wirkung nachgewiesen werden: Einige Autoren berichteten hierbei signifikante antiischämische Effekte [121, 227, 238, 240], während andere dies nicht bestätigen konnten [49, 237, 265]. Die gepoolte Datenanalyse von 17

Studien (etwa 400 Patienten) ergab eine statistisch signifikante Zunahme der Belastungsdauer von 77 Sekunden (gemessen vier Stunden nach der Erstapplikation eines 5-mg-Pflasters [45]). Die 10-mg-NTG-Pflaster zeigten in den meisten Studien eine signifikante antiischämische Wirkung [124, 130, 227, 238, 240, 265, 307]. Die gepoolte Analyse für dieses Pflaster ergab eine hochsignifikante Zunahme der Belastungsdauer von 114 Sekunden [45]. Auch das 20-mg-Pflaster zeigte deutliche initiale antiischämische Effekte [210, 237, 240, 255]. Im Vergleich zur oralen Nitrattherapie war das Pflaster (in Abhängigkeit von der geprüften Dosierung) unterlegen [237], in anderen Studien mindestens genauso gut bzw. besser [115]. Für Patienten mit Herzinsuffizienz wurde die minimal effektive Pflasterdosis auf 60 mg/d angehoben [137].

Obwohl zahlreiche Autoren einen 24-Stunden-Effekt nach der Erstapplikation des Pflasters beobachteten [6, 97, 255, 276, 307], beschrieben andere ein Nachlassen der initial günstigen Wirkung bei Dosierungen zwischen 5 und 30 mg/d [124, 130, 227, 237, 238, 240, 265]. Die gepoolte Analyse ergab jedoch für die 24-Stunden-Wirkung bezüglich der Belastungsdauer keinen signifikanten Effekt mehr [45].

Nach zweiwöchiger Anwendung eines 5-mg-Pflasters konnten fünf Stunden nach der Applikation eines erneuten Pflasters geringe, aber statistisch noch signifikante Effekte beobachtet werden [246]. Ähnliche Daten fanden sich für drei bis vier Stunden und sogar 24 Stunden nach der Applikation eines 10-mg-Pflasters [104, 193]. Im Gegensatz hierzu zeigten aber placebo-kontrollierte Studien mit initialer Testung der Nitratantwort einen vollständigen Verlust der antiischämischen Wirkung nach wiederholter kontinuierlicher Pflasterapplikation, sogar schon innerhalb der ersten Stunden nach Applikation des zweiten Pflasters bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [175, 227, 230, 292] und bei Patienten mit Herzinsuffizienz [250, 276]. Somit wurde der klinische Stellenwert der Nitratpflaster ernsthaft in Frage gestellt [3, 223, 298].

Mechanismen der Toleranzentwicklung

Zur Erklärung des Phänomens der Nitrattoleranz konnten folgende Möglichkeiten ausgeschlossen werden: verminderte Absorption, verstärkter Metabolismus, bzw. eine schnellere Elimination des verabreichten Nitrats oder seiner aktiven Metaboliten [228, 304].

Die Nitrattoleranz ist sicher ein multifaktorielles Geschehen [91]. Ursprünglich aufgestellte Theorien über eine Modifizierung der Prostaglandinsynthese haben sich nicht bestätigt [79, 165, 198, 217, 311, 320]. Unklar ist die Bedeutung der extrazellulären Entstehung eines unspezifischen S-Nitrosocysteins [21, 92, 196].

Diskutiert werden ein Verbrauch an Sulfhydryl-(SH-) Gruppen, die neurohumorale Gegenregulation einschließlich einer zunehmenden Empfindlichkeit auf zirkulierende Neurohormone sowie neuerdings eine Überproduktion freier Radikale.

Die Hypothese vom SH-Verbrauch

Für die Entwicklung einer „vaskulären“ Nitrattoleranz sind primär die Venen und die Widerstandgefäße verantwortlich, weniger die großen arteriellen Gefäße [134, 330]. Die nitratinduzierte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur wird durch cGMP hervorgerufen, so daß als „Labortest“ für eine Toleranzentwicklung folgerichtig die Bestimmung von cGMP vorgeschlagen wurde [316]. Das für die cGMP-Synthese verantwortliche Enzym ist die lösliche Guanylatcyclase, die ihrerseits durch NO aktiviert wird [5, 24, 146, 159]. Da die Gefäße im Stadium der Nitrattoleranz unverändert auf cGMP reagieren, muß der entscheidende Schritt eine Stufe vorher, also in einer verminderten Aktivierung der Guanylatcyclase zu suchen sein [119, 159, 202].

Zur Stimulation der Guanylatcyclase werden SH-Gruppen benötigt [201]. In den Arterien und Venen stellen die Thiolverbindungen Cystein und Glutathion (GSH) die wichtigsten SH-Donatoren für die Biokonversion organischer Nitrate zu NO dar [26, 126, 321]. Die Nitrattoleranz wurde zunächst als eine sehr schnelle Erschöpfung des „SH-Pools“ interpretiert: Der Mangel an reduzierten SH-Gruppen führt zu einer verminderten Produktion von S-Nitrosothiolen [127, 159, 310]. Für klinische Belange bot sich das N-Acetylcystein als mögliche Lösung zur Verhinderung einer Toleranzentwicklung an: Seine Umwandlung in Cystein liefert einen potenten SH-Donator.

Diese „SH-Erschöpfungshypothese“ ist jedoch durch widersprüchliche Ergebnisse gekennzeichnet: Einerseits wurde die Wirksamkeit von NTG in Anwesenheit von N-Acetylcystein bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung deutlich gesteigert [27, 122, 123, 183, 321] und die Toleranzentwicklung innerhalb von 24 Stunden nach Infusion von ISDN (5 mg/h) durch N-

Acetylcystein (2 g intravenös über 15 Minuten, gefolgt von 5 mg/kg/h) verhindert [25]. Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz war die NTG-induzierte Toleranz (6,4 µg/kg/min über 48 Stunden) nach Verabreichung von 200 mg/kg oralem N-Acetylcystein reversibel [213]. Als weiterer möglicher SH-Donator wurde Captopril getestet: 3mal 25 mg/d Captopril geben zwar weniger SH-Gruppen ab als 200 mg/kg N-Acetylcystein, sie konnten jedoch eine deutliche Wirksamkeitssteigerung von ISDN bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung hervorrufen [187, 313]. Hierbei muß aber die antischämische Wirksamkeit des ACE-Hemmers selbst berücksichtigt werden [37]. Als weiterer SH-Donator wurde Methionin vorgeschlagen: 5 mg Methionin verstärkten den venodilatierenden Effekt von NTG und konnten eine Nitrattoleranz verhindern [166, 167].

Andererseits konnten aber andere Autoren nach Infusion von 100 mg/kg N-Acetylcystein bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und belastungsinduzierter Ischämie eine Toleranz auf orales ISDN nicht verhindern [1, 69, 106, 118, 226]. Möglicherweise kann die Verabreichung von SH-Donatoren eine Toleranzentwicklung eher verhindern als eine bereits existierende Toleranz durchbrechen. Unabhängig hiervon wäre N-Acetylcystein ohnehin für eine breitere klinische Anwendung in der Dosierung von 200 mg/kg aufgrund der beträchtlichen unerwünschten Wirkungen nicht geeignet [190].

Die Hypothese der Gegenregulation:

In vitro sind zur Toleranzentwicklung höhere Nitratkonzentrationen erforderlich als die bei Patienten gemessenen Plasmaspiegel [15]. Ferner wurde klar, daß auch trotz unveränderter Verfügbarkeit von SH-Donatoren die initiale Nitratwirkung allmählich nachläßt. [25]. Schließlich konnte gezeigt werden, daß eine In-vivo-Toleranzentwicklung nicht mit einer Entleerung der SH-Speicher einhergeht [26].

Aus diesem Grund mußten andere Hypothesen zur Erklärung der Nitrattoleranz aufgestellt werden: die Aktivierung einer Gegenregulation unter Miteinbeziehung des sympathischen Nervensystems und/oder des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Seit langem ist bekannt, daß eine medikamentös induzierte Vasodilatation zu einer Katecholamin- und Reninfreisetzung führt [46]. Diese Aktivierung des neurohumoralen Systems resultiert in einer gegenregu-

latorischen Vasokonstriktion mit Natriumretention [46, 189, 207, 215]. So führt NTG einerseits zu einer deutlichen Zunahme der adrenergen Aktivität (gemessen am Anstieg des Plasmaadrenalins und Noradrenalins), andererseits zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (gemessen am Anstieg der Plasmareninaktivität und des Plasmaaldosterons [194]). Umgekehrt ging die Verhinderung einer Nitrattoleranz mit einer Verminderung der Reninstimulation einher [212], auch wenn der Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasmarenin und Nitrattoleranz nicht gesichert ist [71, 134, 145, 195, 207].

Mit zahlreichen ACE-Hemmern wurde versucht, die nitratinduzierte Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu verhindern, was die spezielle Bedeutung der SH-liefernden Eigenschaften des Captoprils in Frage stellte: Auch nicht SH-liefernde ACE-Hemmer wie Enalapril wiesen ähnlich günstige Effekte auf [145]. Die Vorbehandlung mit Enalapril oder Captopril sowie Hydralazin ist umstritten [52, 98, 145].

Obwohl unter Nitratgabe die Zunahme des Plasmavolumens nicht mit einer Natriumretention korreliert [69, 219, 220], sind doch der Plasmavolumenanstieg [19, 68, 69, 167, 170, 213] und die Gewichtszunahme [145, 167, 213] unter Nitratgabe gut dokumentiert. Da der Verdacht nahelag, daß die Zunahme des Plasmavolumens der nitratinduzierten Vorlastsenkung entgegenwirkt [218, 299], wurde vorgeschlagen, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz Diuretika zu geben, um den NTG-Effekt zu verstärken [314]. Bei Koronarpatienten ohne Herzinsuffizienz und bei gesunden Probanden beeinflusste eine Diuretikagabe (50 mg Hydrochlorothiazid plus 5 mg Amilorid) die Toleranzentwicklung allerdings nicht [218, 219]. Wichtig ist die Feststellung, daß eine Diuretikagabe allein schon einen signifikanten antianginösen Effekt aufweist [219].

Die Hypothese der Überproduktion freier Radikale

Neuere tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß eine kontinuierliche Nitratapplikation zu einer erhöhten vaskulären Bildung von Sauerstoffradikalen führt. Interessanterweise ist die Toleranz in Gefäßen mit intaktem Endothel deutlich stärker ausgeprägt [197]. Dies bedeutet, daß entweder das intakte Endothel kontinuierlich einen Vasokonstriktor freisetzt und/oder daß das vom Nitrat freigesetzte NO im Endothel inaktiviert wird. In toleranten Gefäßen lag die im

intakten Endothel stattfindende Superoxidationenbildung im Vergleich zu Kontrollgefäßen doppelt so hoch und inhibierte das auf Oxidanzien besonders empfindliche NO [197]. Die Gabe des „Radikalfängers“ Superoxiddismutase konnte die Toleranz auf NTG und die Kreuztoleranz auf Molsidomin korrigieren [197]. Es wird vermutet, daß sowohl die vaskuläre Superoxidationenproduktion als auch die Endothelinproduktion durch Angiotensin II vermittelt wird. Im Experiment konnte die kombinierte Verabreichung eines Nitrats mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eine Steigerung der Radikalenproduktion und der Endothelinproduktion, damit die Ausbildung einer Hypersensitivität gegenüber Vasokonstriktoren verhindern und so eine Nitrattoleranz vermeiden [197].

Möglicherweise spielen bei der sich innerhalb von 24 Stunden entwickelnden Toleranzentwicklung (besser Tachyphylaxie) andere Mechanismen eine Rolle als bei der sich erst innerhalb von Wochen entwickelnden Wirkungsabschwächung [195].

Lösungsansätze zur Vermeidung einer Nitrattoleranz

Heute ist allgemein akzeptiert, daß konstante Plasmaspiegel eine rasche Toleranzentwicklung bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten induzieren. Eine Dosissteigerung als Problemlösung ist umstritten [185, 292, 302]. Deswegen sollten Therapieschemata, die konstante Nitratplasmaspiegel liefern, wie zum Beispiel die achtstündige (oder häufigere) Einnahme von ISDN oder ISMN sowie die kontinuierliche Freisetzung aus NTG-Pflastern vermieden werden. Das Konzept des nitratfreien Intervalls wurde schon 1905 von Stewart empfohlen („...to temporarily discontinue the drug for two or more days, at intervals of two or three weeks“ [295]). Somit hat Stewart bereits vor 91 Jahren das Prinzip der Intervalltherapie für Nitrate eingeführt.

Im Zusammenhang mit dem Konzept der Intervalltherapie wurde häufig ein „Rebound“ befürchtet und auch tatsächlich in zwei kontrollierten Untersuchungen beschrieben: Unerwartet fand sich bei intermittierender Pflastertherapie eine höhere Belastungsdauer unter Placebo als in der NTG-Pflastergruppe („Zero-Hour-Effect“ [56, 64]). In der Geschichte der Nitrate wurden schon viel früher Reboundphänomene aus Munitionsfabriken bekannt, noch zu Zeiten, als die Arbeiter den NTG-Dämpfen ausgesetzt waren [153, 161]. Im Gegensatz zu diesen extremen, nichtklinischen Bedingungen wurde aber in den meisten Studien

ein Rebound-Phänomen weder bei oraler noch bei transdermaler Applikation beobachtet [62, 72, 107, 207, 208, 214, 221, 223, 235, 252, 256, 277].

Lösungen für die orale Therapie

Offensichtlich ist für eine Toleranzentwicklung der Grad der Fluktuation der Plasmaspiegel wichtiger als die absolute Höhe der Plasmaspiegel [301]. Dies wird durch das Fehlen einer Beziehung zwischen Gesamttagesdosis und Toleranzentwicklung unterstrichen: Einerseits führte eine relativ niedrige Tagesdosis von 60 mg ISDN (20 mg alle acht Stunden) zu einer deutlichen Toleranzentwicklung [17, 229], andererseits konnte unter einer wesentlich höheren Gesamttagesdosierung von 160 mg ISDN (80 mg um 8.00 Uhr früh und 2.00 Uhr nachmittags) eine persistierende antiischämische Wirksamkeit nachgewiesen werden [284]. Daher ist es nicht gerechtfertigt, „hochdosiert“ automatisch mit „Toleranzentwicklung“ gleichzusetzen.

Einmal tägliche Einnahme eines hochdosierten Retardnitrates

Da es bis 1982 keine Untersuchungen mit weniger als dreimal täglicher Einnahme gab, untersuchten wir die hämodynamischen und antiischämischen Effekte von hochdosiertem ISDN in Retardform bei zweimal täglicher und einmal täglicher Einnahme [283, 284]. Ziel unserer Untersuchungen war festzustellen, ob diese neuen Dosierungsintervalle möglicherweise eine Toleranzentwicklung verhindern konnten. Um eine möglichst lange Wirkung einer einzelnen Tablette zu erlangen, verabreichten wir die damals höchste kommerziell erhältliche Dosierung von 80 mg Tabletten. Die für die Nitratstudien kritische und letztendlich entscheidende Patientencompliance wurde durch den Zusatz von Riboflavin und Prüfung von zwei Urinkontrollen pro Tag (auch während des Aufenthaltes zu Hause) dokumentiert. Die so bestimmte Compliance betrug 95%, das heißt, daß 95% aller Tabletten auch tatsächlich eingenommen wurden.

Überraschenderweise fanden wir sogar für das zwölfstündige Dosierungsintervall eine Toleranzentwicklung [283]. Im Gegensatz hierzu konnten wir bei der einmal täglichen Verabreichung von 80 mg ISDN in Retardform eine Toleranzentwicklung vermeiden [279, 283, 284]. Während der folgenden Jahre bestätigten zahlreiche andere Gruppen unser 1983 veröffentlichtes Konzept der einmal täglichen Einnahme von hochdosiertem ISDN in Retardform (Tabellen 1 und 2).

Dosierung	Krankheit	Referenz
ISDN		
1×80 mg/d	KHK	[283]
1×120 mg/d	KHK	[23, 67, 114, 206, 279, 319, 326]
1×120 mg/d	HINS	[110, 324]
ISMN		
1×40 mg/d	KHK	[260]
1×50 mg/d	KHK	[7, 133, 148, 157, 252]
1×60 mg/d	KHK	[191, 204, 260, 300, 323]
1×100 mg/d	KHK	[17, 148, 252, 271, 319]

Tabelle 1. Vermeidung einer Nitrattoleranz durch Einnahme von ISDN oder ISMN einmal täglich in Retardform bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder Herzinsuffizienz (HINS).

Table 1. Avoidance of nitrate tolerance by a once-daily, slow-release dosage of ISDN or ISMN in patients with coronary artery disease (KHK) or congestive heart failure (HINS).

	Vor der Einnahme	Zeit nach der Einnahme		
		2 Stunden	6 Stunden	12 Stunden
120 mg ISDN	2,3±0,8	0,7±0,5*	1,0±0,8*	1,9±0,8*
Placebo	2,5±1,0	2,1±0,9	2,3±0,9	2,5±0,9

(* p<0,05)

Tabelle 2. Wirkdauer einer Einzeldosis von 120 mg ISDN retard auf die belastungsinduzierte ST-Strecken-Senkung (mm) in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie [285].

Table 2. Duration of action of a single dose of 120 mg slow-release ISDN on the exercise-induced ST-segment-depression (mm) in a randomized, double-blind placebo-controlled trial [285].

Ähnlich wie für ISDN fand sich auch bei ISMN in Einzeldosierungen von 40 bzw. 50 mg eine Aufrechterhaltung der antianginösen/antiischämischen Wirkung [7, 148, 157, 252, 260]. Die einmal tägliche Einnahme von

60 mg [191, 204, 260, 300, 323] und sogar von 100 mg ISMN in Retardform [17, 148, 252, 271, 275] führte nicht zu einer Toleranzentwicklung. Unerwartet berichteten aber Thadani et al. [303] eine Toleranzentwicklung nach einwöchiger einmal täglicher Einnahme von 50 und 100 mg ISMN in Retardform. Für diese Diskrepanz gibt es keine schlüssige Erklärung, es sei denn, man zieht die Entwicklung einer instabilen Angina pectoris oder ein erhebliches Abdriften der Kontrollgruppe in Erwägung.

Asymmetrische Dosierung zweimal oder dreimal täglich

Für Länder, in denen die hohen Einzeldosen Anfang der achtziger Jahre noch nicht verfügbar waren, wurde eine alternative Strategie empfohlen: die exzentrische bzw. asymmetrische Dosierung (Tabelle 3). Wie wir gezeigt haben, führt die Einnahme von 80-mg-Tabletten (ISDN retard) um 8.00 Uhr früh und um 2.00 Uhr nachmittags zu einem guten Kompromiß zwischen Vermeidung einer Toleranzentwicklung und maximal möglicher Wirkdauer [284]. So blieb auch die antiischämische Wirkung von ISDN bei zweimal oder dreimal täglicher, asymmetrischer Einnahme (mit einem zwölfstündigen nitratarmen Intervall) erhalten [251]. Obwohl nicht allgemein akzeptiert [138, 139], führten auch 30 mg unretardierte ISDN um 7.00 Uhr, 12.00 Uhr und die letzte Dosierung um 17.00 Uhr nicht zu einer Toleranzentwicklung [225], wie auch 20 mg unretardierte ISDN um 8.30 Uhr, 12.30 und um 16.30 eingenommen [151]. Der klinische Stellenwert neuerer Retardpräparationen, die ISDN biphasisch freisetzen und somit bei

tägl. Gesamtdosierung	Einzel-dosis	Ausgabe-form	Einnahme-zeitpunkt	Krankheit	Referenz
<i>Asymmetrisch 2×-täglich</i>					
ISDN					
40 mg/d	20 mg	Unretardiert	8.00 und 13.00	KHK	[251]
60 mg/d	30 mg	Unretardiert	7.00 und 12.00	KHK	[225]
160 mg/d	80 mg	Retardiert	8.00 und 14.00	KHK	[284]
ISMN					
40 mg/d	20 mg	Unretardiert	8.00 und 14.00	KHK	[301]
40 mg/d	20 mg	Unretardiert	8.00 und 15.00	KHK	[305]
<i>Asymmetrisch 3×-täglich</i>					
ISDN					
60 mg/d	20 mg	Unretardiert	8.30, 12.30, 16.30	KHK	[151]
90 mg/d	30 mg	Unretardiert	7.00, 12.00 und 17.00	KHK	[225]
180 mg/d	60 mg	Unretardiert	0/6/12 Std.	HINS	[73]

Tabelle 3. Vermeidung einer Nitrattoleranz durch asymmetrische Einnahme von ISDN oder ISMN bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder Herzinsuffizienz (HINS).

Table 3. Avoidance of nitrate tolerance due to asymmetric ingestion of ISDN or ISMN in patients with coronary artery disease (KHK) or congestive heart failure (HINS).

einmal täglicher Einnahme wie eine asymmetrische zweimal tägliche Dosierung wirken, ist noch nicht gesichert [152]. Neue organische Nitratverbindungen wurden synthetisiert und befinden sich in frühen Teststadien [31].

Symmetrische Dosierung im Zwölf-Stunden-Intervall

Die Daten für ein zwölfstündiges Dosierungsintervall sind widersprüchlich. Einerseits ließ die Einnahme von 20 mg ISMN in unretadierter Form über vier Wochen keine Toleranzentwicklung erkennen [244], andererseits fand sich unter gleichen Bedingungen eine beträchtliche Abnahme der Wirkdauer [306] und unter 40 mg ISMN dann doch eine Toleranzentwicklung [155, 300]. Diese Daten stimmen mit unseren früheren, oben erwähnten Untersuchungen mit ISDN überein, so daß ein zwölfstündiges Dosierungsintervall von 80 mg ISDN oder 20 bzw. 40 mg ISMN nicht empfohlen werden kann.

Lösungen für die intravenöse Gabe

Bei Patienten mit belastungsinduzierter Ischämie konnte eine Toleranzentwicklung durch ein zwölfstündiges Unterbrechen der NTG-Infusion (1,5 mg/h) verhindert werden [203]. Ein infusionsfreies Intervall von zwölf Stunden war auch erforderlich, um bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Toleranzentwicklung zu vermeiden, während bei diesen Patienten ein achtstündiges infusionsfreies Intervall (NTG, 6,4 µg/kg/min) hierzu nicht ausreichte [212].

Lösungen für die transdermale Applikation

Für die transdermale Verabreichung wurden unterschiedliche pflasterfreie Intervalle geprüft: Die folgenden Strategien waren nicht erfolgreich: ein Zwei-Stunden-Intervall (10 mg/d, Herzinsuffizienz) [277], ein Vier-Stunden-Intervall (10 mg/d, koronare Herzerkrankung) [107, 318] und ein Sechs-Stunden-Intervall bei ähnlicher Dosierung [129, 317]. Sogar ein zehnstündiges pflasterfreies Intervall konnte bei 15 mg/d eine Toleranzentwicklung nicht verhindern [242], ebenso wie ein zwölfstündiges pflasterfreies Intervall bei 30 und 60 mg/d [200].

Im Gegensatz hierzu führte das Entfernen eines 10-mg-Pflasters über zwölf Stunden zu einer anhaltenden antiischämischen Wirkung eines erneuten Pflasters, jeweils nach drei Tagen [241] bzw. einer Woche getestet [47] (Tabelle 4). Bei herzgesunden Probanden konnte ein pflasterfreies Intervall von fünf Stunden

Pflasterfreies Intervall	Dosis mg/d	Krankheit	Referenz
16 Stunden	10	KHK	[129]
12 Stunden	5	KHK	[64, 176]
	10	KHK	[47, 64, 129, 241]
	15	KHK	[64]
10 Stunden	20	KHK	[64, 78]
	10	KHK	[62, 107, 154, 256, 317]
	20	KHK	[256]
8 Stunden	10	KHK	[175, 211, 249]
	10	HINS	[277]

Tabelle 4. Vermeidung einer Nitrattoleranz mit Nitratpflastern und unterschiedlichen pflasterfreien Intervallen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder Herzinsuffizienz (HINS).

Table 4. Avoidance of nitrate tolerance with nitrate patches and different patch-free intervals in patients with coronary artery disease (KHK) or congestive heart failure (HINS).

die bei kontinuierlicher Applikation beobachtete Gewichtszunahme verhindern [222]. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung war die erneute Applikation eines Pflasters (10 bis 16 mg/d) bei einem pflasterfreien Intervall von zehn Stunden unverändert wirksam geblieben [107, 256, 317]. Ein achtstündiges pflasterfreies Intervall garantierte das volle Ansprechen auf 10 mg/d nach einer Prüfdauer von einer Woche bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [175, 249] und einem Monat bei Patienten mit Herzinsuffizienz [277].

Somit scheint das minimal erforderliche, pflasterfreie Intervall dosisabhängig zu sein und muß für jede Pflasterdosierung speziell definiert werden. Für die meisten Pflaster gilt die allgemeine Empfehlung, sie für zwölf Stunden abzunehmen [221]. Der klinische Stellenwert alternativer Pflaster mit geändertem, sogenanntem biphasischem Freisetzungsprofil ist noch nicht allgemein gesichert [20, 99, 158, 205, 224, 243, 259, 281, 287].

Nitrate sind die Basis

Es gibt zahlreiche Gründe, weshalb Nitrate weiterhin als Basistherapie der ischämischen Herzerkrankung eingesetzt werden sollten (Tabelle 5):

Die hohe Effektivität der Nitrate in der Behandlung bzw. der Vermeidung eines Angina-pectoris-Anfalls ist bekannt, Nitrate sind hierbei mindestens genauso effektiv wie Betablocker und Calciumantagonisten [40, 67, 88, 239, 268]. Bei Koronarspasmen sind Nitrate genauso wirksam wie Nifedipin [120, 181]. Auch die

Nitrate...

- sind bei Angina pectoris hoch effektiv
- sind bei stummer Ischämie hoch effektiv
- zeigen eine hohe Rate an „Respondern“
- verbessern die Hämodynamik bei Herzinsuffizienz
- sind die physiologische Substitutionstherapie bei „EDRF-Mangel“
- sind in vivo antiaggregatorisch wirksam
- haben nur wenige unerwünschte Wirkungen
- sind Standardmedikation bei PTCA und anderen Interventionen
- sind billig

Tabelle 5. Gründe für die unveränderte Rolle der Nitrate als Basistherapie der Angina pectoris.

Table 5. Reasons for the unchanged role of nitrates as basic treatment of angina pectoris.

Aufhebung eines kokaininduzierten Koronarspasmus durch NTG ist beschrieben [30].

Nitrate sind auch bei stummer Myokardischämie hoch effektiv. Berichte zur günstigen Wirkung von Nitraten bei stummen ischämischen Episoden gibt es für die sublinguale, orale, intravenöse und transdermale Applikationsform [9, 66, 88, 99, 200, 231, 246, 248, 257, 262, 278, 310]. Allerdings wurde die Wirksamkeit einer intermittierenden Pflastertherapie bei stummer Ischämie in Frage gestellt [249]. Inwieweit der antiischämischen Wirkung eine sich hieraus ableitende antiarrhythmische Wirkung zukommt, wird diskutiert [178, 296].

Die Problematik einer beträchtlichen Nonresponder-Rate, wie es sie für zahlreiche andere Medikamente gibt, ist bei Nitraten nur von untergeordneter Bedeutung. Allerdings gibt es auch für Nitrate „Nonresponder“, die vor allem durch eine fehlende Abnahme des LVEDV unter Belastung gekennzeichnet sind [94, 144, 286]. Eine verminderte Venendehnbarkeit und Ansprechen auf NTG wurde bei einigen älteren Patienten beschrieben [95]. Patienten mit arterieller Hypertonie scheinen höhere Nitratdosen zu benötigen [180]. Dennoch scheint dieses Problem in der Praxis keine wesentliche Rolle zu spielen [73, 109, 154, 194, 237, 286, 314].

Für Patienten mit Herzinsuffizienz besonders vorteilhaft ist die günstige und schnelle Reduktion des Pulmonalkapillardrucks, verbunden mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens und einer deutlichen Abnahme des systemischen Widerstandes durch NTG, ISDN und ISMN [41, 43, 63, 84, 85, 103, 110, 116, 164, 188, 213, 261]. Daher sind Nitrate die ideale Zusatzmedikation für die meisten Patienten mit Herzinsuffizienz jeglicher Ursache.

Das intakte Endothel produziert eine die glatte Muskulatur relaxierende Substanz [83]. Diese Substanz (Endothelium-Derived Relaxing Factor, EDRF) konnte 1987 durch zwei voneinander unabhängige Arbeitsgruppen als NO identifiziert werden [125, 173, 216]. Da auch Nitrate NO freisetzen, sind sie die natürliche Substitutionstherapie für das im Bereich atherosklerotischer Plaques fehlende EDRF [12, 86, 93, 105] und verhindern eine inappropriete Vasokonstriktion [174, 184, 315], möglicherweise über eine Hemmung der Endothelinbildung. Allerdings scheint es diesbezüglich – zumindest experimentell – Unterschiede zwischen den einzelnen Nitraten zu geben [156, 308].

Die antiaggregatorische Wirkung der Nitrate scheint im Vergleich zur Acetylsalicylsäure geringer ausgeprägt zu sein, sie unterliegt aber anderen Mechanismen und weist somit additive Effekte auf [58, 59, 65, 123, 143, 270, 290]. Für das NTG ist die Hemmung der Entstehung eines Plättchenthrombus bereits in klinischen Dosierungen nachgewiesen [81], auch wenn diese Wirkung in vivo stärker ausgeprägt ist als in vitro [57, 58, 289]. Für ISMN liegen in vitro keine, in vivo aber nachweisbare antiaggregatorische Effekte vor [59]. Möglicherweise ist das NO selbst antiaggregatorisch wirksam [80, 328]. Somit stellen Nitrate die ideale Substitutionstherapie für eine „EDRF/NO-Dysfunktion“ bei Atherosklerose dar.

Nitrate weisen nur wenig unerwünschte Wirkungen auf: Kopfschmerzen sind die häufigste Nebenwirkung, die aber meist innerhalb weniger Tage vergeht [87, 128]. Bei persistierenden Kopfschmerzen muß an eine mangelnde Patientencompliance gedacht werden. Seltener treten Übelkeit, Schwindel, Bradykardie und Hypotension auf, die meist bei konsequenter Einnahme bzw. eventueller Dosisreduktion bald verschwinden. Die einzige Kontraindikation für Nitrate ist die arterielle Hypotonie [108].

Nitrate (insbesondere NTG) sind Standardmedikation bei PTCA bzw. anderen Koronarinterventionen [75, 136]. Hierbei kommen der allgemein koronardilatierende Effekt, die Verhinderung eines Koronarspasmus und die antiaggregatorische Wirkung zum Tragen [16, 61, 160]. Die möglichen Wechselwirkungen zwischen Nitraten und Heparin bei PTCA sind an anderer Stelle diskutiert [282].

Schließlich sind Nitrate im Vergleich zu anderen antianginösen Substanzen relativ billig. Bemerkenswerter-

weise konnte für ISDN bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine signifikante Abnahme der Anzahl der Krankenhausaufenthalte dokumentiert werden [70].

Die vielfältigen positiven Eigenschaften der Nitrate erhöhen richtig genutzt die Belastbarkeit der Patienten. Ein wiedergewonnenes Maß an Mobilität ist für den Patienten unschätzbar wertvoll für die Reintegration in den Alltag.

Literatur

1. Abdollah, A., J. A. Moffat, P. W. Armstrong: N-Acetylcysteine does not modify nitroglycerin-induced tolerance in canine vascular rings. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 9 (1987), 445–450.
2. Abrams, J.: Nitrate tolerance and dependence. *Amer. Heart J.* 99 (1980), 113–123.
3. Abrams, J.: The brief saga of transdermal nitroglycerin discs: paradise lost? *Amer. J. Cardiol.* 54 (1984), 220–224.
4. Abrams, J.: Tolerance to organic nitrates. *Circulation* 74 (1986), 1181–1184.
5. Adelstein, R. S., D. R. Hathaway: Role of calcium and cyclic adenosin 3'5' monophosphate in regulating smooth muscle contraction. *Amer. J. Cardiol.* 44 (1979), 783–787.
6. Agabiti, E., B. Cerri, M. Cefis: Dose-response study on Nitroderm TTS in angina pectoris. In: Bussman, W.-D., S. H. Taylor (eds.): *New horizons in nitrate therapy*. Karger, Basel 1985, p. 98.
7. Ahmadinejad, M., B. Eghbal, W. Sorgenich, A. Schneeweiss, M. Weiss: Slow-release isosorbide-5-mononitrate – a new once daily therapeutic modality for angina pectoris. *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 135–139.
8. Aoki, M., K. Sakai, S. Koyanagi, A. Takeshita, M. Nakamura: Effect of nitroglycerin on coronary collateral function during exercise evaluated by quantitative analysis of thallium 201-single photon emission computed tomography. *Amer. Heart J.* 121 (1991), 1361–1366.
9. Arnim, T. V., A. Erath, E. Reuschel-Janetschek: Isosorbide-5-mononitrate and nifedipine can reduce ischaemic ST-segment changes during Holter monitoring in patients with spontaneous angina pectoris. *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 113–118.
10. Aronow, W. S., H. M. Chesluk: Sublingual isosorbide dinitrate therapy versus sublingual placebo in angina pectoris. *Circulation* 41 (1970), 869–874.
11. Badger, R. S., B. G. Brown, C. A. Gallery, E. L. Bolson, H. T. Dodge: Coronary artery dilatation and hemodynamic responses after isosorbide dinitrate therapy in patients with coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 56 (1985), 390–395.
12. Bassenge, E., D. J. Stewart: Interdependence of pharmacologically-induced and endothelium-mediated coronary vasodilation in antianginal therapy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2 (1988), 27–34.
13. Bassenge, E., K. Strein: Dose-dependent effects of isosorbide-5-mononitrate on the venous arterial and coronary arterial system of conscious dogs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 334 (1986), 100–104.
14. Battock, D. G., P. W. Levitt, P. P. Steele: Effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin on central circulatory dynamics in coronary artery disease. *Amer. Heart J.* 92 (1976), 455–458.
15. Bauer, J. A. H. L. Fung: Concurrent hydralazine administration prevents nitroglycerin-induced hemodynamic tolerance in experimental heart failure. *Circulation* 84 (1991), 35–39.
16. Baumbach, A., K. K. Haase, W. Voelker, M. Mauser, K. R. Karsch: Effects of intracoronary nitroglycerin on lumen diameter during early follow-up angiography after coronary excimer laser atherectomy. *Europ. Heart J.* 12 (1991), 726–731.
17. Becker, H.-J., W. Schmidt, K.-H. Giersch, H. T. Schneider: Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit retardierten Isosorbid-5-nitrats (100 mg) bei ambulanten Patienten mit stabiler Angina pectoris. *Herz/Kreisl.* 19 (1987), 497–501.
18. Becker, H.-J., G. Walden, M. Kaltenbach: Gibt es eine Tachyphylaxie beziehungsweise Gewöhnung bei der Behandlung der Angina pectoris mit Nitroköpern? Teil II. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 82 (1976), 1208–1210.
19. Bennett, D., S. A. Barclay, J. Adams, H. Valentine, G. J. Boyle: Transdermal nitroglycerin causes plasma volume expansion which may explain tolerance to transdermal nitroglycerin. *Europ. Heart J.* 8, Suppl. 1 (1987), 18.
20. Bergbauer, M., K. Weber: Haemodynamic studies with a phasic release nitroglycerin patch system. *Europ. Heart J.* 10, Suppl. A (1989), 30–35.
21. Bertel, O., G. Noll, B. E. Marx: Reversal of nitrate tolerance with N-acetylcysteine. Letter to the Editor. *New Engl. J. Med.* 318 (1988), 638.
22. Blasini, R., U. Brüggemann, A. Mannes, K. L. Froer, D. Hall, W. Rudolph: Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. *Herz 5* (1980), 298–305.
23. Blasini, R., U. Brüggemann, C. Reiniger, W. Rudolph: Langzeittherapie der Belastungs-Angina-pectoris durch einmal tägliche Verabreichung von 120 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form. *Herz 10* (1985), 163–171.
24. Böhme, E., H. Graf, G. Schultz: Effects of sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants on cyclic GMP formation in smooth muscle and platelets. *Advanc. cycl. Nucleot. Prot. Phosphoryl. Res.* 9 (1978), 131–143.
25. Boesgaard, S., J. Aldershvile, H. E. Poulsen: Preventive administration of intravenous N-acetylcysteine and development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 85 (1992), 143–149.
26. Boesgaard, S., J. Aldershvile, H. E. Poulsen, S. Loft, M. E. Anderson, A. Meister: Nitrate tolerance in vivo is not associated with depletion of arterial or venous thiol levels. *Circulat. Res.* 74 (1994), 115–120.
27. Boesgaard, S., H. E. Poulsen, J. Aldershvile, S. Loft, M. E. Anderson, A. Meister: Acute effects of nitroglycerin depend on both plasma and intracellular sulfhydryl compound levels in vivo. *Circulation* 87 (1993), 547–553.
28. Bogaert, M. G., A. F. De Schaepdryer: Tolerance towards glyceryl trinitrate (trinitrin) in dogs. *Arch. int. Pharmacodyn.* 171 (1968), 221.
29. Borer, J. S., S. L. Bacharach, M. V. Green, K. M. Kent, G. S. Johnston, S. E. Epstein: Effect of nitroglycerin on exercise-induced abnormalities of left ventricular regional function and ejection fraction in coronary artery disease. *Circulation* 57 (1978), 314–320.
30. Brogan, W. C., R. A. Lange, A. S. Kim, D. J. Moliterno, D. Hillis: Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 18 (1991), 581–586.
31. Bron, J., G. J. Sterk, J. F. van der Werf, H. Timmerman: Synthesis and pharmacology of a series of new organic nitrate esters. *Pharm. Wld Sci.* 17 (1995) 120–125.
32. Brown, B. G.: Response of normal and diseased epicardial coronary arteries to vasoactive drugs: quantitative arteriographic studies. *Amer. J. Cardiol.* 56 (1985), 23E–29E.
33. Brunner, D., N. Meshulam, F. Zeriaker: Effectiveness of sustained-action isosorbide dinitrate on exercise-induced myocardial ischemia. *Chest* 66 (1974), 282–287.
34. Brunner, D., J. Weisbord: Kontrollierte Studie mit Elantan 40 (Isosorbid-5-Mononitrat) – Wirksamkeit gemessen am Belastungs-EKG. In: Borchard, U., W. Rafflenbeul, A. Schrey (Hrsg.): *Mononitrat*. Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf und Sohn, München 1985, S. 135–142.
35. Brunton, T. L.: Use of nitrate of amyl in angina pectoris. *Lancet* 2 (1867), 97–98.
36. Burroughs, A. K., E. Panagou: Pharmacological therapy for por-

- tal hypertension: rationale and results. *Semin. gastrointest. Dis.* 6 (1995), 148–164.
37. Bussmann, W.-D., K. Felsing: Wirkung von Captopril bei Nitrattoleranz. *Dtsch. med. Wschr.* 118 (1993), 209–212.
38. Carr, C. J.: History of the synthesis and pharmacology of isosorbide dinitrate. *Amer. Heart J.* 110 (1985), 197–201.
39. Charash, B., S. S. Scheidt: The controversy over transdermal nitroglycerin: An update. *Amer. Heart J.* 112 (1986), 207–215.
40. Chatterjee, K.: Role of nitrates in silent myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.* 60 (1987), 18H–25H.
41. Cintron, G. B., S. P. Glasser, B. A. Weston, E. Linares, R. Conti: Effect of intravenous isosorbide dinitrate versus nitroglycerin on elevated pulmonary arterial wedge pressure during acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 21–25.
42. Cohen, M. V., J. M. Downey, E. H. Sonnenblick, E. S. Kirk: The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J. clin. Invest.* 52 (1973), 2836–2847.
43. Cohn, J. N.: Nitrates for congestive heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 56 (1985), 19A–23A.
44. Cohn, P. F., D. Maddox, B. L. Holman, J. E. Markies, D. F. Adams, J. R. See, J. Idoine: Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 39 (1977), 672–678.
45. Colditz, G. A., K. T. Halvorsen, S. Z. Goldhaber: Randomized clinical trials of transdermal nitroglycerin systems for the treatment of angina: A meta-analysis. *Amer. Heart J.* 116 (1988), 174–180.
46. Colucci, W. S., G. H. Williams, R. E. Alexander, E. Braunwald: Mechanisms and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Amer. J. Med.* 71 (1981), 89–99.
47. Cowan, J. C., J. P. Bourke, D. S. Reid, D. G. Julian: Prevention of tolerance to nitroglycerin patches by overnight removal. *Amer. J. Cardiol.* 60 (1987), 271–275.
48. Crawford, M. H., K. W. Amon: Effect of nitrate on determinants of myocardial oxygen consumption during exercise. *Int. J. Cardiol.* 1 (1982), 307–314.
49. Crean, P., P. Ribero, F. Crea, G. Davies, D. Ratcliffe, A. Maseri: Failure of transdermal NTG to improve stable angina. *Amer. Heart J.* 108 (1984), 1494–1500.
50. Crean, P. A., J. Crow, G. J. Davies: Sequential changes in ventricular function following intravenous isosorbide dinitrate. *Vasc. Med.* 2 (1984), 205–208.
51. Cyran, J., R. Grund: Untersuchungen der anti-anginösen Langzeitwirkung und der Verträglichkeit von Isosorbid-5-Mononitrat bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und stabiler Angina pectoris im Rahmen einer multizentrischen Studie. In: Borchard, U., W. Rafflenbeul, A. Schrey (Hrsg): *Mononitrat*. Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf und Sohn, München 1985, S.162–174.
52. Dakak, N., N. Makhoul, M. Y. Flugelman, A. Merdler, H. Shehadeh, A. Schneeweiss, D. A. Halon, B. S. Lewis: Failure of captopril to prevent nitrate tolerance in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 66 (1990), 608–613.
53. Danahy, D. T., W. S. Aronow: Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56 (1977), 205–212.
54. Davidov, M. E., W. J. Mroczek: Effect of sustained release nitroglycerin capsules on anginal frequency and exercise capacity. *Angiology* 28 (1977), 181–189.
55. Davis, J. A., B. H. Wiesel, S. E. Epstein: The treatment of angina pectoris with nitroglycerin ointment. *Amer. J. med. Sci.* 230 (1955), 259–263.
56. Daxini, B. V., D. Noyce, P. Sobb, S. B. Freedman: Rebound ischemia during nitrate-free periods with intermittent cutaneous nitroglycerin. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 23 (1994), 54A.
57. De Caterina, R.: Nitrate als Thrombozytenfunktionshemmer. *Z. Kardiol.* 83 (1994), 463–473.
58. De Caterina, R., D. Giannessi, A. Mazzone, W. Bernini: Mechanisms for the in vivo antiplatelet effects of isosorbide dinitrate. *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 45–49.
59. De Caterina, R., M. Lombardi, W. Bernini, A. Mazzone, D. Giannessi, E. Moscarelli, M. Weiss, G. Lazzarini: Inhibition of platelet function during in vivo infusion of isosorbide mononitrates: Relationship between plasma drug concentration and hemodynamic effects. *Amer. Heart J.* 119 (1990), 855–862.
60. De Coster, P. M., S. Chierchia, G. J. Davies, D. Hackett, G. Fraggasso, A. Maseri: Combined effects of nitrates on the coronary and peripheral circulation in exercise-induced ischemia. *Circulation* 81 (1990), 1881–1886.
61. De Feyter, P. J., P. P. T. de Jaegere, E. S. Murphy, P. W. Serruys: Abrupt coronary artery occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. Heart J.* 123 (1992), 1633–1642.
62. De Milliano, P. A., R. W. W. Koster, F. W. W. Bär, J. Janssen, C. de Cock, A. Schelling, A. van de Bos: Long-term efficacy of continuous and intermittent use of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 857–862.
63. Debbas, N., D. Woodings, C. Marks, A. Bhans, A. Jubber, I. Dewes, J. Stephens, M. Vandenburg: Dose-ranging study of isosorbide-5-mononitrate in chronic congestive heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 28E–30E.
64. DeMots, H., S. P. Glasser: Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 13 (1989), 786–793.
65. Diodati, J., P. Théroux, J. G. Latour, L. Lacoste, J. Y. T. Lam, D. Waters: Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 66 (1990), 683–688.
66. Distante, A., A. Maseri, S. Severi: Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate: A double-cross-over study in a coronary care unit. *Amer. J. Cardiol.* 44 (1979), 533–539.
67. Dubiel, J. P., K. W. Moczurad, L. Bryniarski: Efficacy of a single dose of slow release isosorbide dinitrate in the treatment of silent or painful myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 69 (1992), 1156–1160.
68. Dupuis, J. G. Lalonde, R. Lebeau, D. Bichet, J. L. Rouleau: Sustained beneficial effect of a seventy-two hour intravenous infusion of nitroglycerin in patients with severe chronic congestive heart failure. *Amer. Heart J.* 120 (1990), 625–637.
69. Dupuis, J., G. Lalonde, R. Lemieux, J. L. Rouleau: Tolerance to intravenous nitroglycerin in patients with congestive heart failure: role of increased intravascular volume neurohumoral activation and lack of prevention with n-acetylsteine. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 16 (1990), 923–931.
70. Elkayam, U., J. Amin, A. Mehra, J. Vasquez, L. Weber, S. Rahimtoola: A prospective randomized double-blind crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 82 (1990), 1954–1961.
71. Elkayam, U., D. Kulick, N. McIntosh, A. Roth, W. Hsueh, S. H. Rahimtoola: Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 76 (1987), 577–584.
72. Elkayam, U., A. Roth, B. Henriquez, L. Weber, D. Tonnemacher, S. H. Rahimtoola: Hemodynamic and hormonal effects of high-dose transdermal nitroglycerin in patients with chronic congestive heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 56 (1985), 555–559.
73. Elkayam, U., A. Roth, A. Mehra, E. Ostrzega, A. Shotan, D. Kulick, M. Jamison, J. V. Johnson, S. H. Rahimtoola: Randomized study to evaluate the relation between oral isosorbide dinitrate

- te dosing interval and the development of early tolerance to its effects on left ventricular filling pressure in patients with chronic heart failure. *Circulation* 84 (1991), 2040–2048.
74. Engel, H. J., P. R. Lichtlen: Beneficial enhancement of coronary blood flow by nifedipine. Comparison with nitroglycerin and beta-blocking agents. *Amer. J. Med.* 71 (1981), 658–666.
 75. Erbel, R., M. Huttemann, G. Schreiner, N. Darius, T. Pop, J. Meyer: Ischämietoleranz des Herzens während perkutaner transluminaler Koronarangioplastie. *Herz* 12 (1987), 302–311.
 76. Feldman, R. L., C. R. Conti: Relief of myocardial ischemia with nitroglycerin: what is the mechanism? *Circulation* 64 (1981), 1098–1100.
 77. Feldman, R. L., C. J. Pepine, C. R. Conti: Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries by nitroglycerin. *Circulation* 64 (1981), 324–333.
 78. Ferratini, M., S. Pirelli, P. Merlini, P. Silva, G. Pollavini: Intermittent transdermal nitroglycerin monotherapy in stable exercise-induced angina: A comparison with a continuous schedule. *Europ. Heart J.* 10 (1989), 998–1002.
 79. Fitzgerald, D. J., L. Roy, R. M. Robertson, G. A. Fitzgerald: The effects of organic nitrates on prostacyclin biosynthesis and platelet function in humans. *Circulation* 70 (1984), 297–302.
 80. Foltz, J. D.: Inhibition of platelet function in vivo or in vitro by organic nitrates. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 18 (1991), 1537–1538.
 81. Foltz, J. D., J. Stamler, J. Loscalzo: Intravenous nitroglycerin infusion inhibits cyclic blood flow responses caused by periodic platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 83 (1991), 2122–2127.
 82. Forman, R., C. Eng, E. S. Kirk: Comparative effect of verapamil and nitroglycerin on collateral blood flow. *Circulation* 67 (1983), 1200–1204.
 83. Forstermann, U., A. Mulsch, E. Böhme, R. Busse: Stimulation of soluble guanylate cyclase by acetylcholine-induced endothelium-derived factor from rabbit and canine arteries. *Circulat. Res.* 58 (1986), 531–538.
 84. Franciosa, J. A.: Isosorbide dinitrate and exercise performance in patients with congestive heart failure. *Amer. Heart J.* 110 (1985), 245–250.
 85. Franciosa, J. A., J. Cohn: Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Amer. J. Cardiol.* 45 (1980), 648–654.
 86. Francis, G. S.: Nitroglycerin nitroprusside and endothelium-derived relaxing factor. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11 (1988), 1325–1326.
 87. Fricke, G., R. Hild, P. Ihm, H. H. Modlmayr: Feldstudie mit Isoket und Isoket retard. In: Rudolph, W., W. Siegenthaler (Hrsg): *Nitrate Wirkung auf Herz und Kreislauf.* Urban & Schwarzenberg, München–Berlin–Wien 1976, S. 151–160.
 88. Frishman, W. H., M. Teicher: Antianginal drug therapy for silent myocardial ischemia. *Amer. Heart J.* 114 (1987), 140–147.
 89. Fuchs, R. M., J. A. Brinker, P. A. Guzman, D. E. Kross, F. C. P. Yin: Regional coronary blood flow during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin. Implications for mechanism of action. *Amer. J. Cardiol.* 51 (1983), 19–23.
 90. Fujita, M., K. Yamanishi, T. Hirai, K. Miwa, M. Ejiri, H. Asanoi, S. Sasayama: Significance of collateral circulation in reversible left ventricular asynergy by nitroglycerin in patients with relatively recent myocardial infarction. *Amer. Heart J.* 120 (1990), 521–528.
 91. Fung, H.-L.: Solving the mystery of nitrate tolerance. A new scent on the trail? *Circulation* 88 (1993), 322–324.
 92. Fung, H. L., S. Chong, E. Kowaluk, K. Hough, M. Kakemi: Mechanisms for the pharmacologic interaction of organic nitrates with thiols: existence of an extracellular pathway for the reversal of nitrate vascular tolerance by N-acetylcysteine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 245 (1980), 373–376.
 93. Furchtgott, R. F., J. V. Zawadzki: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond.)* 286 (1980), 373–376.
 94. Ganz, W., H. S. Marcus: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* 46 (1972), 880–889.
 95. Gascho, J. A., C. Fanelli, R. Zelis: Aging reduces venous distensibility and the venodilatory response to nitroglycerin in normal subjects. *Amer. J. Cardiol.* 63 (1989), 1267–1270.
 96. Gensini, G. G., S. DiGiorgi, S. Murad-Netto, A. Black: Arteriographic demonstration of coronary artery spasm and its release after the use of a vasodilator in a case of angina pectoris and in the experimental animal. *Angiology* 13 (1962), 550–553.
 97. Georgopoulos, A. J., A. Markis, H. Georgiadis: Therapeutic efficacy of a new transdermal system containing nitroglycerin in patients with angina pectoris. *Europ. J. clin Pharmacol.* 22 (1982), 481–485.
 98. Gogia, H., A. Mehra, S. Parikh, M. Raman, J. Ajit-Uppal, J. V. Johnson, U. Elkayam: Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 26 (1995), 1575–1580.
 99. Gohlke-Bärwolf, C.: Presented at the workshop: “A New Approach in Transdermal Nitroglycerin Therapy”. Bellagio, Italy 1987.
 100. Goldbarg, A. N., J. F. Moran, T. K. Butterfield, R. Nemickas, G. Bermudez: Therapy of angina pectoris with propranolol and long-acting nitrates. *Circulation* 40 (1969), 847–853.
 101. Goldberg, R. K., R. W. Lee, M. Olajos, S. Goldman: Development of tolerance to nitroglycerin in the arterial and venous circulation of dogs. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 10 (1987), 1335–1341.
 102. Gorlin, R.: Dynamic vascular factors in the genesis of myocardial ischaemia. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1 (1983), 897–906.
 103. Gray, R., K. Chatterjee, J. Vyden, W. Ganz, J. Forrester, H. Swan: Hemodynamic and metabolic effects of isosorbide dinitrate in chronic congestive heart failure. *Amer. Heart J.* 90 (1975), 346–352.
 104. Greco, R., D. D’Alterio, M. Schiattarella, A. Boccia, L. Greco, F. Marsico: Efficacy of a new transdermal nitroglycerin patch (Deponit 10) for stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 44E–51E.
 105. Griffith, T. M., M. J. Lewis, A. C. Newby, A. H. Henderson: Endothelium-derived relaxing factor. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 12 (1988), 797–806.
 106. Gruetter, C. A., S. M. Lemke: Effects of sulfhydryl reagents on nitroglycerin-induced relaxation of bovine coronary artery. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 64 (1984), 1395–1401.
 107. Gumbrielle, T., S. B. Freedman, L. Fogarty, S. Ogasawara, P. Sobb, D. T. Kelly: Efficacy safety and duration of nitrate-free interval to prevent tolerance to transdermal nitroglycerin in effort angina. *Europ. Heart J.* 13 (1992), 671–678.
 108. Gunnar, R. M. et al.: ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 82 (1990), 664–707.
 109. Hagel, J., T. Pasz, P. Kampe: Nisoldipine in stable angina. A comparative study versus sustained-release isosorbide mononitrate. *Acta ther.* 6 (1990), 299–311.
 110. Hall, D., C. Stautner, F. Kraus, W. Rudolph: Interval treatment of congestive heart failure with once-daily administration of 120 mg isosorbide dinitrate in sustained-release form: No evidence of tolerance development during long-term therapy. In: Busmann, W. D., H. J. Just (eds.): *Vasoaktive Substanzen bei Herzinsuffizienz.* Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1986, S. 23–26.
 111. Handler, C. E., I. D. Sullivan: Double-blind randomised crossover trial comparing isosorbide dinitrate cream and oral sustained-release tablets in patients with angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 7 (1985), 149–156.
 112. Hargreaves, A. D., A. L. Muir: Haemodynamic responses to glyceryl trinitrate: influence of rate and duration of delivery. *Europ. Heart J.* 13 (1992), 960–965.

113. Harrison, D. G., J. N. Bates: The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation* 87 (1993), 1461–1467.
114. Hausmann, D., P. Nikutta, W. G. Daniel, C. A. Hartwig, P. Haenzlaff, P. R. Lichtlen: Hochdosierte Einmalgabe Isosorbiddinitrat: Einfluß auf die tageszeitliche Verteilung von transitorischen Myokardischämien bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. *Z. Kardiol.* 78 (1989), 415–420.
115. Hayashi, H., T. Ito, T. Matsubara, T. Watanabe, F. Kuzuya, Y. Mizuno, I. Sotohata, T. Fujinami, J. Toyama, K. Yamada: The utility of Nitroderm TTS in angina pectoris: long-term treatment after switching from long-acting oral isosorbide dinitrate. *Clin. Cardiol.* 17 (1994), 31–36.
116. Hecht, H. S., S. E. Karahalios, S. J. Schnugg, J. A. Ormiston, J. M. Hopkins, J. G. Rose, B. N. Singh: Improvement in supine bicycle exercise performance in refractory congestive heart failure after isosorbide dinitrate: Radionuclide and hemodynamic evaluation of acute effects. *Amer. J. Cardiol.* 49 (1982), 133–140.
117. Heidemann, R., G. Menke, H. Letzel, N. Rietbrock: Serumkonzentration von Glyceroltrinitrat (GTN) bei transdermaler Applikation von GTN-Pflastern unterschiedlicher Provenienz. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985), 1568–1572.
118. Henry, P. J., J. D. Horowitz, W. J. Louis: Determinants of in vitro nitroglycerin tolerance and reversal: Influence of dose regimen nitrate-free period and sulfhydryl supplementation. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 14 (1989), 31–37.
119. Herman, A. G., M. G. Bogaert: Organic nitrates: tolerance at the level of the vascular smooth muscle. *Arch. int. Pharmacodyn.* 192 (1971), 200–202.
120. Hill, J. A., R. L. Feldman, C. J. Pepine, C. R. Conti: Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. *Amer. J. Cardiol.* 49 (1982), 431–438.
121. Hollenberg, M., M. Go: Efficacy of transdermal nitroglycerin patches in patients with angina pectoris. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 5 (1984), 328–340.
122. Horowitz, J. D., E. M. Antmann, B. H. Lorell, W. H. Barry, T. W. Smith: Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 68 (1983), 1247–1253.
123. Horowitz, J. D., C. A. Henry, M. L. Syrjanen, W. J. Louis, R. D. Fish, T. W. Smith, E. M. Antman: Combined use of nitroglycerin and N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. *Circulation* 77 (1988), 787–794.
124. Hubner, P. J. B., P. R. M. Jones, I. A. R. Galer: Assessment of dermal glyceryltrinitrate and isosorbide dinitrate for patients with angina pectoris. *Brit. med. J.* 290 (1985), 514–516.
125. Ignarro, L. J., G. M. Buga, K. S. Wood, K. S. Byrns, G. Chaudhuri: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 84 (1987), 9265–9269.
126. Ignarro, L. J., C. A. Gruetter: Requirement of thiols for activation of coronary arterial guanylate cyclase by glyceryl trinitrate and sodium nitrate: possible involvement of S-nitrosothiols. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 631 (1980), 221–231.
127. Ignarro, L. J., H. Lipperton, J. C. Edwards, W. H. Baricos, A. L. Hyman, P. J. Kadowitz, C. A. Gruetter: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates nitrites nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 218 (1981), 739–749.
128. Iversen, H. K.: Experimental headache in humans. *Cephalalgia* 15 (1995), 281–287.
129. James, M. A., M. Papouchado, J. V. Jones: Attenuation of nitrate effect during an intermittent treatment regimen and the time course of nitrate tolerance. *Europ. Heart J.* 12 (1991), 1266–1272.
130. James, M. A., P. R. Walker, M. Papouchado, P. R. Wilkinson: Efficacy of transdermal glyceryl trinitrate in the treatment of chronic stable angina pectoris. *Brit. Heart J.* 53 (1985), 631–635.
131. Jansen, W., A. Osterspey, M. Metternich, S. Weste, V. Hombach, M. Fuchs, M. Tauchert, H. H. Hilger: Fehlende Toleranzentwicklung unter chronischer Behandlung mit täglich 60 mg Isosorbiddinitrat oder 60 mg 5-Isosorbidmononitrat. *Herz/ Kreisl.* 15 (1983), 338–353.
132. Jansen, W., A. Osterspey, M. Tauchert, G. Schmid, U. Schell, M. Fuchs, V. Hombach, H. H. Hilger: 5-Isosorbidmononitrat unter Ruhe- und Belastungsbedingungen bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 107 (1982), 1499–1506.
133. Jansen, W., R. Prenze, H. Kümper, M. Tauchert: Interval treatment of coronary artery disease with sustained-release isosorbide-5-mononitrate. *Amer. J. Cardiol.* 65 (1990), 16J–22J.
134. Jeserich, M., T. Münzel, L. Pape, C. Fischer, H. Drexler, H. Just: Absence of vascular tolerance in conductance vessels after 48 hours of intravenous nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 26 (1995), 50–56.
135. Jezek, V., J. Jezkova, A. Michaljanic, P. Niederle, R. Feureisl: Long-term effects of isosorbide dinitrate and nifedipine singly and in association in patients with chronic heart failure. *Europ. Heart J.* 11 (1990), 1059–1064.
136. Johannsson, S. R., L. Ekström, H. Emanuelsson: Buccal nitroglycerin decreases ischemic pain during coronary angioplasty: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Amer. Heart J.* 120 (1990), 275–280.
137. Jordan, R. A., L. Seth, D. A. Henry, M. M. Wilen, J. A. Franciosa: Dose requirements and hemodynamic effects of transdermal nitroglycerin compared with placebo in patients with congestive heart failure. *Circulation* 71 (1985), 980–986.
138. Jorgensen, L. H., H. E. Refsum, E. Thaulow: Influence of glyceryl trinitrate on venous and arterial effects of chronic, asymmetric isosorbide dinitrate treatment in patients with ischemic heart disease. *Clin. Cardiol.* 17 (1994), 65–70.
139. Jorgensen, L. H., E. Thaulow, H. E. Refsum: Early hemodynamic effects at rest with acute and chronic isosorbide dinitrate treatment in patients with ischemic heart disease. *Clin. Cardiol.* 18 (1995), 455–459.
140. Judgutt, B. I., J. W. Warnica: Tolerance with low dose intravenous nitroglycerin therapy in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 64 (1989), 581–587.
141. Kaltenbach, M., W. Schneider: Fortbestehen der antiangionösen Wirksamkeit unter chronischer Nitrattherapie trotz Aufhebung hämodynamischer Teileffekte. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986), 383–386.
142. Karim, A.: Transdermal absorption of nitroglycerin from microseal drug delivery (MDD) system. *Angiology* 34 (1983), 11–22.
143. Karlberg, K.-E., J. Ahlner, P. Henriksson, K. Torfgård, C. Sylven: Effects of nitroglycerin on platelet aggregation beyond the effects of acetylsalicylic acid in healthy subjects. *Amer. J. Cardiol.* 71 (1993), 361–364.
144. Kaski, J. C., L. R. Plaza, D. O. Meran, L. Araujo, S. Chierchia, A. Maseri: Improved coronary supply: prevailing mechanism of action of nitrates in chronic stable angina. *Amer. Heart J.* 110 (1985), 238–245.
145. Katz, R. J., W. S. Levy, L. Buff, A. G. Wassermann: Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 83 (1991), 1271–1277.
146. Keith, R. A., A. M. Burkman, T. D. Sokoloski, R. H. Fertel: Vascular tolerance to nitroglycerin and cyclic GMP generation in rat aortic smooth muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 221 (1983), 525–531.
147. Kelly, R. P., H. H. Gibbs, M. F. O'Rourke, J. E. Daley, K. Mang, J. J. Morgan, A. P. Avolio: Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Europ. Heart J.* 11 (1990), 138–144.
148. Kenedi, P.: Intraindividuelle Dosiswirkungsbeziehung von Elantan long. *Z. Kardiol.* 75, Suppl. 3 (1986), 77–79.
149. Kingma, I., O. A. Smiseth, I. Belenkie: A mechanism for nitro-

- glycerin-induced downward shift of the left ventricular diastolic pressure-diameter relation. *Amer. J. Cardiol.* 57 (1986), 673–677.
150. Klein, H. O., R. Ninio, I. Blank, E. Di Segni, B. Beker, V. Oren, E. Kaplinsky: Prolonged hemodynamic effect of a slow-release nitroglycerin ointment. *Amer. J. Cardiol.* 58 (1986), 436–442.
 151. Kleist, P., H. Klepzig, W. Schmidt, M. Kaltenbach: Vergleich der antiischämischen Wirksamkeit von dreimal täglich 20 mg Isosorbiddinitrat (ISDN) und einmal täglich 120 mg ISDN retard. *Herz/Kreisl.* 27 (1995), 66–70.
 152. Klemsdal, T. O., H. H. Mundal, N. Rudberg, K. Gjesdal: A new isosorbide dinitrate extend-release formulation: pharmacokinetic and clinical parameters in patients with stable angina pectoris. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 47 (1994), 351–354.
 153. Klock, J. C.: Nonocclusive coronary disease after chronic exposure to nitrates: evidence for physiologic nitrate dependence. *Amer. Heart J.* 89 (1975), 510–513.
 154. Knuuti, M. J., M. Wahl, I. Wiklund, P. Smith, L. Alhainen, R. Härkönen, P. Puska, D. Tzivoni: Acute and long-term effects on myocardial ischemia of intermittent and continuous transdermal nitrate therapy in stable angina. *Amer. J. Cardiol.* 69 (1992), 1525–1532.
 155. Kohli, R. S., E. A. Rodrigues, M. M. Kardash, J. R. Whittington, E. B. Raftery: Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 58 (1986), 727–731.
 156. Kojda, G., D. Stein, E. Kottenberg, E. M. Schnaith, E. Noack: In vivo effects of pentaerythryl-tetranitrate and isosorbide-5-mononitrate on the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction in cholesterol-fed rabbits. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 25 (1995), 763–773.
 157. Krepp, H. P.: Langzeitbehandlung der koronaren Herzerkrankung mit Elantan long. In: Borchard, U., W. Rafflenbeul, A. Schrey (Hrsg.): Mononitrat. Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf und Sohn, München 1985, S.176–183.
 158. Krepp, H. P., F. Turpe: Antiischemic effects of phasic release nitroglycerin system during acute and sustained therapy. *Europ. Heart J.* 10, Suppl. A (1989), 36–42.
 159. Kukovetz, W. R., S. Holzmann: Mechanism of nitrate-induced vasodilatation and tolerance. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 14–19.
 160. Lam, J. Y. T., J. H. Chesebro, V. Fuster: Platelets: vasoconstriction and nitroglycerin during arterial wall injury – a new antithrombotic role for an old drug. *Circulation* 78 (1988), 712–716.
 161. Lange, R. L., M. S. Reid, D. D. Tresch, M. H. Keelan, V. M. Bernhard, G. Collidge: Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation* 46 (1972), 666–678.
 162. Lee, G., D. T. Mason, E. A. Amsterdam, R. R. Miller, A. N. DeMaria: Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules. *Chest* 73 (1978), 327–332.
 163. Leier, C. V.: Nitrate tolerance. *Amer. Heart J.* 110 (1985), 224–232.
 164. Leier, C. V., P. Huss, R. D. Magorien, D. V. Unverferth: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 76 (1983), 817–822.
 165. Levin, R. I., E. A. Jaffe, B. B. Weksler, K. Tack-Goldman: Nitroglycerin stimulates synthesis of prostacyclin by human endothelial cells. *J. clin. Invest.* 67 (1981), 762–769.
 166. Levy, W. S., R. J. Katz, R. L. Ruffalo, R. H. Leiboff, A. G. Wassermann: Potentiation of the hemodynamic effects of acutely administered nitroglycerin by methionine. *Circulation* 78 (1988), 640–645.
 167. Levy, W. S., R. J. Katz, A. G. Wasserman: Methionine restores the venodilative response to nitroglycerin after the development of tolerance. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 17 (1991), 474–479.
 168. Lichtlen, P., J. Halter, K. Gattiker: The effect of isosorbide dinitrate on coronary blood flow coronary resistance and left ventricular dynamics under exercise in patients with coronary artery disease. *Basic Res. Cardiol.* 49 (1974), 402.
 169. Likoff, W., H. Kasparian, J. S. Lehman, B. L. Segal: Evaluation of coronary vasodilators by coronary angiography. *Amer. J. Cardiol.* 13 (1964), 7–9.
 170. Lis, Y., D. Bennett, G. Lambert, D. Robson: A preliminary double-blind study of intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Intens. Care Med.* 10 (1984), 179–184.
 171. Livesley, B., P. F. Catley, R. C. Campbell, S. Oram: Double-blind evaluation of verapamil propranolol and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris. *Brit. med. J.* 1 (1973), 375–378.
 172. Loos, D. F., R. Schneider, W. Schörner: Change in regional body blood volume caused by nitroglycerin. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 29–32.
 173. Loscalzo, J.: Nitric oxide and vascular disease. *New Engl. J. Med.* 333 (1995), 251–253.
 174. Ludmer, P. L., A. P. Selwyn, T. L. Shook, R. R. Wayne, G. H. Mudge, R. W. Alexander, P. Ganz: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 315 (1986), 1046–1051.
 175. Luke, R., N. Sharpe, R. Coxon: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris: Efficacy of intermittent application. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 10 (1987), 642–646.
 176. Mahmorian, J. J., N. L. Fenimore, G. F. Marks, M. J. Francis, H. Morales-Ballejo, M. S. Verani, C. M. Pratt: Transdermal nitroglycerin patch therapy reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia: Results of a double-blind placebo-controlled trial using quantitative thallium-201 tomography. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 24 (1994), 25–32.
 177. Manyari, D. E., Z. Wang, J. Cohen, J. V. Tyberg: Assessment of the human splanchnic venous volume-pressure relation using radionuclide plethysmography. Effect of nitroglycerin. *Circulation* 87 (1993), 1142–1151.
 178. Margonato, A., F. Bonetti, A. Mailhac, G. Vicedomini, D. Cianflone, S. L. Chierchia: Intravenous nitroglycerin suppresses exercise-induced arrhythmias in patients with ischaemic heart disease: implications for long-term treatment. *Europ. Heart J.* 12 (1991), 1278–1282.
 179. Marmor, A., J. Krakauer, A. Schneeweiss: Effects of a single dose of isosorbide-5-mononitrate on the left ventricular diastolic function in systemic hypertension. *Amer. J. Cardiol.* 63 (1989), 1235–1239.
 180. Marmor, A., L. Reizin, A. Caspi, S. Botvin, A. Schneeweiss: Differences in ischemic threshold and nitrate efficacy between normotensive and hypertensive patients with stable angina pectoris. *Hypertens Res.* 18 (1995), 119–124.
 181. Maseri, A.: A review of nitrate therapy in stable angina, variant angina, unstable angina and myocardial infarction. *Z. Kardiol.* 74, Suppl. 4 (1985), 1–3.
 182. Maseri, A., S. Chierchia, G. J. Davies, K. M. Fox: Variable susceptibility to dynamic coronary obstruction: an elusive link between coronary atherosclerosis and angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 52 (1983), 46A–51A.
 183. May, D. C., J. J. Popma, W. H. Black, S. Schaefer, H. R. Lee, B. D. Levine, L. D. Hillis: In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 317 (1987), 805–809.
 184. McLenachan, J. M., J. Vita, R. Fish, C. B. David Treasure, D. A. Cox, P. Ganz, A. P. Selwyn: Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 82 (1990), 1169–1173.
 185. Mehra, A., A. Shotan, E. Ostrzega, J. Vasquez-Johnson, U. Elkayam: Escalating nitrate dose overcomes early attenuation of hemodynamic effect caused by nitrate tolerance in patients with heart failure. *Amer. Heart J.* 130 (1995), 798–805.
 186. Meißner, A., H. M. Schulte, G. Herrmann, T. Walek, M. Höfig,

- R. Simon: Dosis und Zeitabhängigkeit der hämodynamischen Toleranzentwicklung während intravenöser Nitrattherapie beim akuten Myokardinfarkt. *Z. Kardiol.* 80 (1991), 279–285.
187. Metelitsa, V. I., S. Y. Martsevich, M. P. Kozyreva, I. D. Slastnikova: Enhancement of the efficacy of isosorbide dinitrate by captopril in stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 69 (1992), 291–296.
188. Mikulic, E., J. A. Franciosa, J. N. Cohn: Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation* 52 (1975), 477–482.
189. Miller Jr, E. D., J. A. Ackerly, E. D. Vaughan Jr, M. J. Peach, R. M. Epstein: The renin-angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside. *Anesthesiology* 47 (1977), 257–262.
190. Miller, L. F., B. H. Rumack: Clinical safety of high oral doses of N-acetylcysteine. *Semin. Oncol.* 10 (1983), 76–81.
191. Mitrovic, V., C. Gessner, P. Hain, K. D. Müller, M. Schlepper: Hemodynamic anti-ischemic and neurohumoral effects of slow-release isosorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease after short- and long-term therapy. *Clin. Cardiol.* 14 (1991), 209–218.
192. Mohiuddin, I. H., H. Kambara, T. Ohkusa, R. Nohara, T. Fudo, S. Ono, N. Tamaki, H. Ohtani, Y. Yonekura, C. Kawai, J. Konishi: Clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring (VEST): Validation and study of the effects of nitroglycerin and nifedipine in patients with and without coronary artery disease. *Amer. Heart J.* 123 (1992), 386–394.
193. Muiesan, G., E. Agabiti-Rosei, L. Muiesan, G. Romanelli, P. Pollavini, C. Pasotti, G. Fiori, L. Muratori, A. M. Zuarini, C. Pastorini, S. Borziani, L. B. Bozzi, S. Marchetti: A multicenter trial of transdermal nitroglycerin in exercise-induced angina: Individual antianginal response after repeated administration. *Amer. Heart J.* 112 (1986), 233–238.
194. Muiesan, M. L., E. Agabiti-Rosei, G. Romanelli, M. Beschi, M. Castellano, M. Cefis, B. Cerri, G. Pollavini, G. Muiesan: Transdermal nitroglycerin efficacy in patients with chronic stable angina pectoris as related to sympathetic and reninangiotensin-aldosterone activity. *Europ. Heart J.* 13 (1992), 15–21.
195. Münzel, T., T. Heitzer, S. Kurz, D. G. Harrison, C. Luhmann, L. Pape, M. Olschewski, H. Just: Dissociation of coronary vascular tolerance and neurohormonal adjustments during long-term nitroglycerin therapy in patients with stable coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 27 (1996), 297–303.
196. Münzel, T., J. Holtz, A. Mülsch, D. J. Stewart, E. Bassenge: Nitrate tolerance in epicardial arteries or in the venous system is not reversed by N-acetylcysteine in vivo but tolerance-independent interactions exist. *Circulation* 79 (1989), 188–197.
197. Münzel, T., H. Sayegh, B. A. Freeman, M. M. Tarpey, D. G. Harrison: Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J. clin. Invest.* 95 (1995), 187–194.
198. Münzel, T., D. J. Stewart, J. Holtz, E. Bassenge: Preferential venoconstriction by cyclooxygenase inhibition in vivo without attenuation of nitroglycerin venodilation. *Circulation* 78 (1988), 407–415.
199. Murrell, W.: Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1 (1879), 80–81.
200. Nabel, E. G., J. Barry, M. B. Rocco, K. Mead, A. P. Selwyn: Effects of dosing intervals on the development of tolerance to high dose transdermal nitroglycerin. *Amer. J. Cardiol.* 63 (1989), 663–669.
201. Needleman, P., B. Jakschik, E. M. Johnson Jr: Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 187 (1973), 324–331.
202. Needleman, P., E. M. Johnson: Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 184 (1973), 709–715.
203. Niestegge, H., G. Cordes, G. Blümchen: Toleranzentwicklung unter kontinuierlicher Nitroglycerin-Infusion. *Herz* 14 (1989), 66–70.
204. Nyberg, G.: Klinische Erfahrungen mit einem Isosorbidmononitrat in Duriles-Galenik (Coleb-Duriles). In: Grobecker, H., et al. (Hrsg.): Chronische Nitrattherapie. Toleranz Retardierung Stellenwert. Verlag für angewandte Wissenschaften, München 1987, S. 81–94.
205. Odenthal, H. J., H. W. Wiechmann, W. Josephs, P. Lenga: Transdermale Nitroglycerinsysteme mit kontinuierlicher und diskontinuierlicher Substanzfreisetzung. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991), 241–247.
206. Ohlmeier, H., H. M. Mertens, M. Möller, H. Mannebach, U. Gleichmann: Vereinfachte Langzeittherapie der koronaren Herzkrankheit mit 120 mg retardiertem Isosorbiddinitrat einmal täglich. Untersuchung zur Wirkdauer und Toleranzentwicklung. *Z. Kardiol.* 75, Suppl. 3 (1986), 50–56.
207. Olivari, M., P. Carlyle, B. S. Levine, J. Cohn: Hemodynamic and hormonal response to transdermal nitroglycerin in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2 (1983), 872–888.
208. Olsson, G., J. Allgén, O. Amtorp, G. Nyberg, J. O. Parker: Absence of pre-dose rebound phenomena with once daily 5-ISMN in a controlled-release formulation. *Europ. Heart J.* 13 (1992), 814–817.
209. Osterspey, A., W. Jansen, M. Tauchert, V. Schell, M. Fuchs, V. Hombach, H. H. Hilger: Hämodynamische Wirkung von Molsidomin bei Akutgabe und Langzeitmedikation. *Med. Welt (Stuttg.)* 34 (1983), 523–528.
210. Osterspey, A., W. Jansen, T. Ulbrich, P. Simon, M. Tauchert, H. H. Hilger: Wirkung von Nitroglycerinplaster auf Hämodynamik und Belastbarkeit von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984), 714–717.
211. Paciaroni, E., C. Luca: Discontinuous transdermal nitroglycerin as treatment for stable angina in the elderly: a double-blind multicentre study. *Europ. Heart J.* 12 (1991), 1076–1080.
212. Packer, M., S. S. Gottlieb, P. D. Kessler, W. H. Lee, M. L. Kucin, N. Medina, M. Yushak: Overnight withdrawal of nitroglycerin therapy does not prevent the development of nitrate tolerance in severe heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 11 (1988), 43A.
213. Packer, M., W. H. Lee, P. D. Kessler, S. S. Gottlieb, N. Medina, M. Yushak: Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 317 (1987), 799–804.
214. Packer, M., N. Medina, M. Yushak, W. H. Lee: Hemodynamic factors limiting the response to transdermal nitroglycerin in severe chronic congestive heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 57 (1986), 260–267.
215. Packer, M., J. Meller, N. Medina, M. Yushak, R. Gorlin: Determinants of drug responses in severe chronic heart failure. Activation of vasoconstrictor forces during vasodilatory therapy. *Circulation* 64 (1981), 506–514.
216. Palmer, R. M. J., A. G. Ferrige, S. Moncada: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature (Lond.)* 327 (1987), 524–526.
217. Panzenbeck, M. J., A. Baez, G. Kaley: Nitroglycerin and nitroprusside increase coronary blood flow in dogs by a mechanism independent of prostaglandin release. *Amer. J. Cardiol.* 53 (1984), 936–940.
218. Parker, J. D., B. Farrell, T. Fenton, J. O. Parker: Effects of diuretic therapy on the development of tolerance during continuous therapy with nitroglycerin. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 20 (1992), 616–622.
219. Parker, J. D., A. B. Parker, B. Farrell, J. O. Parker: Effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 93 (1996), 691–696.
220. Parker, J. D., J. O. Parker: Effect of therapy with an angiotensin-

- converting enzyme inhibitor on hemodynamic and counterregulatory responses during continuous therapy with nitroglycerin. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 21 (1993), 1445–1453.
221. Parker, J. O., M. H. Amies, R. W. Hawkinson, M. C. Vollmer and the Minitran Study Group: Intermittent transdermal nitroglycerin. Effective in angina pectoris without tolerance or rebound. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 23 (1994), 54A.
 222. Parker, J. D., B. Farrell, T. Fenton, M. Cohanin, J. O. Parker: Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation* 83 (1991), 2336–2345.
 223. Parker, J. O.: Efficacy of nitroglycerin patches: facts of fancy? *Ann. intern. Med.* 102 (1985), 548–550.
 224. Parker, J. O.: Antianginal efficacy of a new nitroglycerin patch. *Europ. Heart J.* 10, Suppl. A (1989), 43–49.
 225. Parker, J. O., B. Farrell, K. A. Lahey, G. Moe: Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *New Engl. J. Med.* 316 (1987), 1440–1444.
 226. Parker, J. O., B. Farrell, K. A. Lahey, B. F. Rose: Nitrate tolerance: lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 76 (1987), 572–576.
 227. Parker, J. O., H. L. Fung: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 54 (1984), 471–476.
 228. Parker, J. O., H. L. Fung, D. Ruggirello, J. A. Stone: Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation* 68 (1983), 1074–1080.
 229. Parker, J. O., K. A. van Koughnett, B. Farrell: Comparison of buccal nitroglycerin and oral isosorbide dinitrate for nitrate tolerance in stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 56 (1985), 824–828.
 230. Parker, J. O., K. A. van Koughnett, H. L. Fung: Transdermal isosorbide dinitrate in angina pectoris: effect of acute and sustained therapy. *Amer. J. Cardiol.* 54 (1984), 8–13.
 231. Pepine, C. J., R. L. Feldman, P. Ludbrook, P. Holland, C. R. Lambert, C. R. Conti, P. D. McGrath: Left ventricular dyskinesia reversed by intravenous nitroglycerin: a manifestation of silent myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.* 58 (1986), 38B–42B.
 232. Pfisterer, M., L. Glaus, F. Burkart: Comparative effects of nitroglycerin nifedipine and metoprolol on regional left function in patients with one-vessel coronary disease. *Circulation* 67 (1983), 291–301.
 233. Predel, H. G., H. Knigge, U. Prinz, D. Stalleicken, H. J. Kramer, R. E. Rost: The exercise-induced increase in plasma levels of endothelin-1 is enhanced in patients with atherosclerotic coronary artery disease. Modulation by pentaerythrityltetranitrat (PETN). *Agents and Actions, Suppl.* 45 (1995), 219–225.
 234. Rafflenbeul, W., F. Urthaler, R. Russell, P. R. Lichtlen, T. N. James: Dilatation of coronary artery stenoses after isosorbide dinitrate in man. *Brit. Heart J.* 43 (1980), 546–549.
 235. Rajfer, S. I., F. J. Demma, L. I. Goldberg: Sustained beneficial hemodynamic response to large doses of transdermal nitroglycerin in congestive heart failure and comparison with intravenous nitroglycerin. *Amer. J. Cardiol.* 54 (1984), 120–125.
 236. Reichek, N., R. E. Goldstein, D. R. Redwood, S. E. Epstein: Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. *Circulation* 50 (1974), 348–352.
 237. Reichek, N., Ch. Priest, D. Zimrin, T. Chandoler, J. Sutton: Antianginal effects of nitroglycerin patches. *Amer. J. Cardiol.* 54 (1984), 1–7.
 238. Reifart, N., W.-D. Bussmann: Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie zur antiischämischen Wirksamkeit und Wirkdauer von transdermalem Depotnitrat. *Z. Kardiol.* 75, Suppl. 3 (1986), 83–85.
 239. Reifart, N., F. Reifart, M. Kaltenbach, W. D. Bussmann: Vergleich der antianginösen Wirksamkeit und Wirkdauer von oral verabreichtem Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbid-2-Mononitrat (IS-2-MN) und Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN). *Med. Welt (Stuttg.)* 32 (1981), 524–526.
 240. Reiniger, G., F. Kraus, J. Dirschinger, R. Blasini, W. Rudolph: Hochdosierte transdermale Nitroglycerintherapie: Wirkungsverlust innerhalb von 24 Stunden? *Herz* 10 (1985), 157–162.
 241. Reiniger, G., G. Menke, A. Boertz, F. Kraus, W. Rudolph: Intervalltherapie zur effektiven Behandlung der Angina pectoris mit Nitroglycerin-Pflastersystemen. *Herz* 12 (1987), 68–73.
 242. Reiniger, G., W. Rudolph: Therapie der koronaren Herzerkrankung mit Nitroglycerinpflastern. *Herz* 10 (1985), 305–311.
 243. Reiniger, G., W. Rudolph: Diskontinuierliche Wirkstofffreisetzung als Alternative zur Intervalltherapie bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung mit Nitroglycerinpflastern. *Herz* 12 (1987), 348–354.
 244. Rennhak, U., T. Riebesel, G. Biamino: A double-blind crossover study on the effectiveness and possible development of tolerance during long-term therapy with isosorbide-5-mononitrate or isosorbide dinitrate slow-release in coronary artery disease. In: Cohn, J. N., R. Rittinghausen (eds.): *Mononitrates*. Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1985, p. 147–153.
 245. Rezakovic, D. E., J. S. Lakatos, J. Stalec, L. Pavicic: Acute and chronic efficacy of low-dose nitroglycerin patches in stable angina pectoris. *Z. Kardiol.* 75, Suppl. 3 (1986), 90–95.
 246. Rezakovic, D. E., L. Pavicic, M. Majacic: A randomized placebo controlled double-blind crossover trial of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 73–81.
 247. Ritchie, J. L., S. G. Sorensen, J. W. Kennedy, G. W. Hamilton: Radionuclide angiography: Noninvasive assessment of hemodynamic changes after administration of nitroglycerin. *Amer. J. Cardiol.* 43 (1979), 278–284.
 248. Rocco, M. B., E. G. Nabel, S. Cambell, L. Goldman, J. Barry, K. Mead, A. P. Selwyn: Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 78 (1988), 877–884.
 249. Rossetti, E., C. Luca, F. Bonetti, S. L. Chierchia: Transdermal nitroglycerin reduces the frequency of anginal attacks but fails to prevent silent ischemia. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 21 (1993), 337–342.
 250. Roth, A., D. Kulick, L. Freidenberger, R. Hong, S. H. Rahimtoola, U. Elkayam: Early tolerance to hemodynamic effects of high dose transdermal nitroglycerin in responders with severe chronic heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 9 (1987), 858–864.
 251. Rudolph, W., R. Blasini, G. Reiniger, U. Brüggemann: Tolerance development during isosorbide dinitrate treatment: can it be circumvented? *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 195–198.
 252. Rudolph, W., J. Dirschinger, G. Reiniger, A. Beyerle, D. Hall: When does nitrate tolerance develop? What dosages and which intervals are necessary to ensure maintained effectiveness? *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 63–72.
 253. Rudolph, W., E. Fleck, J. Dirschinger: Wirkung antianginöser Substanzen auf die Myokarddurchblutung. *Herz* 7 (1982), 378–387.
 254. Salel, A. F., D. S. Berman, G. L. DeNardio, D. T. Mason: Radionuclide assessment of nitroglycerin influence on abnormal left ventricular segmental contraction in patients with coronary heart disease. *Circulation* 3 (1976), 975–982.
 255. Scardi, S., F. Pivotti, F. Fonda, C. Pandullo, M. Castelli, G. Pollavini: Effect of a new transdermal therapeutic system containing nitroglycerin on exercise capacity in patients with angina pectoris. *Amer. Heart J.* 110 (1985), 546–551.
 256. Schaer, D. H., L. A. Buff, R. J. Katz: Sustained antianginal efficacy of transdermal nitroglycerin patches using an overnight 10-hour nitrate-free interval. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 46–50.
 257. Schang, S. J., C. J. Pepine: Transient asymptomatic ST-segment depression during daily activity. *Amer. J. Cardiol.* 39 (1977), 396–402.
 258. Schelling, J. L., L. Lasagna: A study of cross-tolerance to circulatory effects of organic nitrates. *Clin. Pharmacol. exp. Ther.* 3 (1967), 256–260.

259. Schirnack, C., N. Reifart: Akute und subchronische Wirkung eines Pflasters mit diskontinuierlicher Nitroglycerinfreisetzung. *Z. Kardiol.* 78, Suppl. 2 (1989), 79–82.
260. Schmidt, E. G., E. Schmidt: Vergleich der klinischen Wirksamkeit von 40 mg und 60 mg retardiertem Isosorbid-5-Mononitrat bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Herz/Kreisl.* 19 (1987), 444–449.
261. Schneeweiss, A.: Comparative evaluation of isosorbide-5-mononitrate and nitroglycerin in chronic congestive heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 19E–21E.
262. Schneeweiss, A., A. Marmor: Transdermal nitroglycerin patches for silent myocardial ischemia during antianginal treatment. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 36E–38E.
263. Schneider, W., W. D. Bussmann, B. Stahl, M. Kaltenbach: Dose-response relation of antianginal activity of isosorbide dinitrate. *Amer. J. Cardiol.* 53 (1984), 700–705.
264. Schneider, W., U. Kett, M. Kaltenbach: Antiischämische Wirkung einer 24stündigen kontinuierlichen Infusion mit Glyceryltrinitrat bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988), 543–547.
265. Schneider, W., O. Michel, M. Kaltenbach, W. D. Bussmann: Antianginöse Wirkung von transdermal appliziertem Nitroglycerin in Abhängigkeit von der Pflastergröße. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985), 87–91.
266. Schneider, W., G. Tessmer, W. D. Strohm, M. Kaltenbach, G. Kober: Die Weite von arteriellen und venösen Abdominalgefäßen unter akuter und chronischer Gabe von Nitraten: Eine sonographische Untersuchung. *Z. Kardiol.* 75 (1986), 296–302.
267. Schneider, W., A. Wietschorek, W. D. Bussmann, M. Kaltenbach: Sustained antianginal efficacy of oral high-dose isosorbide dinitrate in patients with coronary heart disease. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 259–267.
268. Schoeller, R., H. Huckauf, V. Rennhak, T. Riebesel, T. Brügge-mann, G. Biamino: Äquivalenz von Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat auf die belastungsinduzierte Ischämie-reaktion im EKG. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 2 (1983), 70.
269. Schrey, A.: Toleranz bei Nitropräparaten? *Med. Klin.* 76 (1981), 699–702.
270. Schrör, K., B. Ahland, P. Weiss, E. König: Stimulation of coronary vascular PG12 by organic nitrates. *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 25–32.
271. Schulze, H.-O., M. Köhl, W. Schmidt, E. B. Ansmann: Behandlung der stabilen Angina pectoris. Ergebnisse einer Studie über Wirksamkeit und Verträglichkeit retardierten Isosorbid-5-Nitrats (100 mg). *Munch. med. Wschr.* 129 (1987), 732–735.
272. Schuster, P., G. Trieb, H. W. Wiechmann: Hemodynamic effects of isosorbide-5-mononitrate in acute and chronic treatment of coronary heart disease. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 251–254.
273. Schwarzer, C., J. Miczoch: Zur Frage der Toleranzentwicklung von Isosorbid-5-Mononitrat. *Herz/Kreisl.* 14 (1982), 585–589.
274. Sehnert, W.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von 3 × 20 mg Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) bei der Langzeittherapie der koronaren Herzkrankheit. In: Borchard, U., W. Rafflenbeul, A. Schrey (Hrsg.): Mononitrat. Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf und Sohn, München 1985, S. 144–160.
275. Sehnert, W., G. J. Struwe, M. Wenning: Wirkdauer von 100 mg retardiertem Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris. *Herz/Kreisl.* 26 (1994), 164–168.
276. Sharpe, D. N., R. Coxon: Nitroglycerin in a transdermal therapeutic system in chronic heart failure. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 6 (1984), 76–82.
277. Sharpe, D. N., R. Coxon, M. Webster, R. Luke: Hemodynamic effects of intermittent transdermal nitroglycerin in chronic congestive heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 59 (1987), 895–899.
278. Shell, W. E., C. F. Kivowitz, S. B. Rubins, J. See: Mechanisms and therapy of silent myocardial ischemia: The effect of transdermal nitroglycerin. *Amer. Heart J.* 112 (1986), 222–229.
279. Silber, S.: Nitrattoleranz: Pro und Contra. *Dtsch. med. Wschr.* 29 (1984), 1124–1132.
280. Silber, S.: Kombination antianginöser Medikamente. *Z. Kardiol.* 78, Suppl. II (1989), 160–174.
281. Silber, S., R. K. Bajaj, M. Henzlova, L. Levson, L. H. Fung: Daily 90 minute removal of a fluctuating-release nitroglycerin patch: A new strategy to avoid tolerance without zero-hour effect. *Circulation* 80, Suppl. II (1989), II–214.
282. Silber, S., R. Dörr: Differenzierte antithrombotische Therapie bei Patienten mit niedrigem und hohem PTCA-Risiko. *Herz* 21 (1996), 44–59.
283. Silber, S., K. H. Krause, C. Garner, K. Theisen, H. Jahrmärker: 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.* 72, Suppl. 3 (1983), 211–217.
284. Silber, S., A. C. Vogler, K. H. Krause, M. Vogel, K. Theisen: Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Amer. J. Med.* 83 (1987), 860–870.
285. Silber, S., A. C. Vogler, F. Spiegelsberger, M. Vogel, K. Theisen: Antiischemic effects of a newly developed capsule containing 120 mg isosorbide dinitrate in sustained release form. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 1352–1353.
286. Silber, S., A. C. Vogler, F. Spiegelsberger, M. Vogel, K. Theisen: The insufficient nitrate response: patients' characterization and response to beta- and calcium-blockade. *Europ. Heart J.* 9, Suppl. A (1988), 125–134.
287. Silber, S., A. C. Vogler, M. Vogel, K. Theisen: A newly developed nitroglycerin patch with phased release. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 13, Suppl. A (1989), 231–A.
288. Sorensen, S. G., J. L. Ritchie, J. H. Caldwell, G. W. Hamilton, J. W. Kennedy: Serial exercise radionuclide angiography. Validation of count-derived changes in cardiac output and quantitation of maximal exercise ventricular volume change after nitroglycerin and propranolol in normal men. *Circulation* 61 (1980), 600–609.
289. Stamler, J., M. Cunningham, J. Loscalzo: Reduced thiols and the effect of intravenous nitroglycerin on platelet aggregation. *Amer. J. Cardiol.* 62 (1988), 377–380.
290. Stamler, J. S., J. Loscalzo: The antiplatelet effects of organic nitrates and related nitroso compounds in vitro and in vivo and their relevance to cardiovascular disorders. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 18 (1991), 1529–1536.
291. Steele, P. P., J. Rainwater, D. Jensen, R. Vogel, D. Battock: Isosorbide dinitrate-induced improvement in left ventricular ejection fraction during exercise in coronary arterial disease. *Chest* 74 (1978), 526–530.
292. Steering Committee: Transdermal nitroglycerin cooperative study. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four-hour application of transdermal nitroglycerin. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 1263–1273.
293. Stegaru, B., R. Loose, H. Keller, J. Buss, E. Wetzel: Effects of long-term treatment with 120 mg of sustained-release isosorbide dinitrate and 60 mg of sustained-release nifedipine on myocardial perfusion. *Amer. J. Cardiol.* 61 (1988), 74E–78E.
294. Stewart, D. D.: Remarkable tolerance of nitroglycerin. *The Polyclinic VI* (1888), 171–172.
295. Stewart, D. D.: Tolerance to Nitroglycerin. *J. Amer. med. Ass.* 44 (1905), 1687–1679.
296. Stockmann, M. B., R. L. Verrier, B. Lown: Effect of nitroglycerin on vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Amer. J. Cardiol.* 43 (1979), 233–238.
297. Strohm, W. D., R. Rahn, H.-J. Cordes, W. Kurtz, G. Kober: Diameters of abdominal veins and arteries during nitrate therapy. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 562–561.
298. Sullivan, M., M. Savvides, S. Abouantoun, E. B. Madsen, V.

- Froelicher: Failure of transdermal nitroglycerin to improve exercise capacity in patients with angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 5 (1985), 1220–1223.
299. Sussex, B. A., N. R. C. Campbell, M. K. Raju, D. W. McKay: The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin. Pharmacol. exp. Ther.* 56 (1994), 229–234.
300. Svendsen, J. H., J. Aldershvile, U. Abildgaard, O. Amtorp: Efficacy of controlled-release isosorbide-5-mononitrate as adjunctive treatment to β -blocking agents in patients with stable angina pectoris. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 14 (1989), 358–363.
301. Thadani, U., N. Bittar: Effects of 8:00 A.M. and 2:00 P.M. doses of isosorbide-5-mononitrate during twice-daily therapy in stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 70 (1992), 286–292.
302. Thadani, U., H. L. Fung, A. C. Drake, J. O. Parker: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Amer. J. Cardiol.* 49 (1982), 411–419.
303. Thadani, U., S. F. Hamilton, E. Olson, J. L. Anderson, R. Prasad, W. Voyles, R. Doyle, E. Kirsten, S. M. Teague: Duration of effects and tolerance of slow-release isosorbide-5-mononitrate for angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 59 (1987), 756–762.
304. Thadani, U., D. Manyari, J. O. Parker, H. L. Fung: Tolerance to the circulatory effects of oral isosorbide dinitrate. *Circulation* 61 (1980), 526–535.
305. Thadani, U., C. R. Maranda, E. Amsterdam, L. Spaccavento, R. G. Friedman, R. Chernoff, S. Zellner, J. Gorwit, P. H. Hinderaker: Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann. intern. Med.* 120 (1994), 353–359.
306. Thadani, U., R. Prasad, S. F. Hamilton, W. Voyles, R. Doyle, S. Karpow, R. Reder, S. M. Teague: Usefulness of twice-daily isosorbide-5-mononitrate in preventing development of tolerance in angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 60 (1987), 477–482.
307. Thompson, R. H.: The clinical use of transdermal delivery devices with nitroglycerin. *Angiology* 34 (1983), 23–31.
308. Thomsen, L. L., H. K. Iversen, C. Emmeluth, P. Bie: Venous plasma levels of endothelin-1 are not altered immediately after nitroglycerin infusion in healthy subjects. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 48 (1995), 139–142.
309. Tono-oka, I., S. Satoh, T. Kanaya, A. Komatani, K. Takahashi, K. Tsuiki, S. Yasui: Alterations in myocardial perfusion during exercise after isosorbide dinitrate infusion in patients with coronary disease: Assessment by thallium-201 scintigraphy. *Amer. Heart J.* 111 (1986), 525–532.
310. Torresi, J., J. D. Horowitz, G. J. Dusting: Prevention and reversal of tolerance to nitroglycerine with N-acetylcysteine. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 7 (1985), 777–783.
311. Trimarco, B., A. Cuocolo, D. Van Dorne, B. Ricciardelli, M. Volpe, A. De Simone, M. Condorelli: Late phase of nitroglycerin-induced coronary vasodilatation blunted by inhibition of prostaglandin synthesis. *Circulation* 71 (1985), 840–848.
312. Unverdorben, M., F. Pfeiffer, B. Kunkel, K. Bachmann: Hämodynamische Untersuchung zur Toleranzentwicklung unter intravenöser Nitrattherapie. *Z. Kardiol.* 78, Suppl. 2 (1989), 88–94.
313. Van Gilst, W. H., P. A. de Graeff, E. Scholtens, C. D. J. de Langen, H. Wesseling: Potentiation of isosorbide dinitrate-induced coronary dilation by captopril. *J. cardiovasc. Pharmacol.* 9 (1987), 254–255.
314. Varriale, P., W. J. David, B. E. Chryssos: Hemodynamic resistance to intravenous nitroglycerin in severe congestive heart failure and restored response after diuresis. *Amer. J. Cardiol.* 68 (1991), 1400–1402.
315. Vita, J. A., C. B. Treasure, A. C. Yeung, V. I. Vekstein, G. M. Fantasia, R. D. Fish, P. Ganz, A. P. Selwyn: Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of chatecholamines. *Circulation* 85 (1992), 1390–1397.
316. Watanabe, H., M. Kakihana, S. Ohtsuka, T. Enomoto, K. Yasui, Y. Sugishita: Platelet cyclic GMP. A potentially useful indicator to evaluate the effects of nitroglycerin and nitrate tolerance. *Circulation* 88 (1993), 29–36.
317. Waters, D. D., M. Juneau, D. Gossard, G. Choquette, M. Brien: Limited usefulness of intermittent nitroglycerin patches in stable angina. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 13 (1989), 421–425.
318. Webster, M. W. I., D. N. Sharpe, R. Coxon, J. Hughes: Nitrate tolerance in angina pectoris: Effect of transdermal nitroglycerin with a four-hour nitrate-free interval. *Amer. Heart J.* 121 (1991), 1229–1231.
319. Wiechmann, H. W., H. J. Odenthal, W. Josephs: Monotherapie mit Nitratverbindungen bei Angina pectoris. *Herz+Gefäße* 11 (1991), 570–575.
320. Winniford, M. D., J. Jackson, C. R. Malloy, R. B. Rehr, W. B. Campbell, D. Hillis: Does indomethacin attenuate the coronary vasodilatory effect of nitroglycerin? *J. Amer. Coll. Cardiol.* 4 (1984), 1114–1117.
321. Winniford, M. D., P. L. Kennedy, P. J. Wells, L. D. Hills: Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetyl-cysteine. *Circulation* 73 (1986), 138–142.
322. Winsor, T., H. J. Berger: Oral nitroglycerin as a prophylactic antianginal drug: clinical physiologic and statistical evidence of efficacy based on a three-phase experimental design. *Amer. Heart J.* 90 (1975), 611–626.
323. Wisenberg, G., C. Roks, P. Nichol, M. D. Goddard: Sustained effect of and lack of development of tolerance to controlled-release isosorbide-5-mononitrate in chronic stable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 64 (1989), 569–576.
324. Wolf, R., A. Nötges, U. Traber: Hämodynamische Wirkung einer subchronischen Therapie mit 120 mg Isosorbiddinitrat in Retardform bei leichter bis mittelschwerer Postinfarkt-Herzinsuffizienz. *Z. Kardiol.* 78, Suppl. 2 (1989), 137–141.
325. Wolf, R., P. Pretschner, H. J. Engel, H. Hundeshagen, P. R. Lichtlen: Die Wirkung von Isosorbiddinitrat auf die belastungsinduzierte abnorme Myokardperfusion bei koronarer Herzkrankheit objektiviert anhand der 201-Thallium-Szintigraphie. *Z. Kardiol.* 68 (1979), 676–686.
326. Wortmann, A., K. Bachmann, H. J. Beuber, E. Roth: Hämodynamik und Koronarodynamik unter ISDN-Langzeitgabe. *Z. Kardiol.* 75, Suppl. 3 (1986), 68–76.
327. Yamagishi, T., K. Uki, M. Yamauchi, H. Yamada, M. Kohno, T. Kumada, M. Ozaki, R. Kusukawa: Acute effects of sublingual isosorbide dinitrate on global and regional left ventricular diastolic filling in normal persons. *Amer. J. Cardiol.* 58 (1986), 1061–1066.
328. Yao, S.-K., S. Akhtar, T. Scott-Burden, J. C. Ober, P. Golino, L. M. Buja, W. Casscells, J. T. Willerson: Endogenous and exogenous nitric oxide protect against intracoronary thrombosis and reocclusion after thrombolysis. *Circulation* 92 (1995), 1005–1010.
329. Yokota, M., A. Tsunekawa, T. Miyahara, S. Kamihara, J. Kitamura, S. Noda, M. Koide, M. Tsuzuki, I. Sotobata: Effects of isosorbide-5-mononitrate on exercise-induced hemodynamic changes in angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 58 (1986), 53–58.
330. Zelis, R., D. T. Mason: Isosorbide dinitrate. Effect on the vasodilator response to nitroglycerin. *J. Amer. med. Ass.* 234 (1975), 166–170.
331. Zimrin, D., N. Reichek, K. T. Bogin, G. Aurigemma, P. Douglas, B. Berko, H. L. Fung: Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. *Circulation* 77 (1988), 1376–1384.

Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. S. Silber, Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Tal 21, D-80331 München.