

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Schriftleitung: P. C. Scriba, Lübeck · W. Siegenthaler, Zürich · A. Sturm, Herne/Bochum · F. Kümmerle, Mainz
R. H. Rosie, Stuttgart · W. Kuhn, Stuttgart · Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York

109. Jahrgang

Stuttgart, 13. Juli 1984

Nr. 28/29, Seite 1124–1132

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

ÜBERSICHTEN

Nitrattoleranz: Pro und Contra

S. Silber

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Übersichten

Nitrattoleranz: Pro und Contra

S. Silber

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Nitrate werden seit über 100 Jahren zur Kupierung des Angina-pectoris-Anfalls eingesetzt (14, 52). Ihr positiver Effekt in der Akuttherapie ist unumstritten. Zunehmend kontrovers dagegen wurde in den letzten Jahren die Aufrechterhaltung der Nitratwirkung unter Langzeittherapie beurteilt: Während einige Arbeitsgruppen eine Wirkungsabschwächung oder einen Wirkungsverlust unter Nitrat-Langzeitgabe nachwiesen (6, 36, 67, 80), konnten andere dies nicht bestätigen (5, 19, 20, 46, 55, 69, 70, 83). Ziel der folgenden Übersicht ist eine differenzierte Darstellung der zu diesem Thema bislang publizierten Studien, um nach Gegenüberstellung der Argumente, die für und die gegen eine Nitrattoleranz sprechen, praktische Schlüsse zu ziehen.

Definition der Toleranz. Eine überwiegend klinisch orientierte Definition der Toleranzentwicklung umfaßt die Wirkungsabschwächung oder den Wirkungsverlust eines Medikamentes in »relativ kurzer Zeit« (zur Abgrenzung einer Progression der Grundkrankheit) bei konstanter Medikamentendosis. Der Ausdruck »Tachyphylaxie« sollte in diesem Zusammenhang nicht verwendet werden, da er strenggenommen für eine innerhalb weniger Minuten eintretende Wirkungsabschwächung vorgesehen ist (56). Begriffe wie »partielle« oder »totale« Toleranz sind verwirrend, da sie unterschiedlich gebraucht werden: Sie können sich sowohl auf das unterschiedliche Ausmaß der Toleranzentwicklung auf einen einzigen Prüfparameter als auch auf die Anzahl der von einer Toleranzentwicklung betroffenen Prüfparameter beziehen. In Toleranzuntersuchungen muß zwischen einem Nachlassen des Wirkungsausmaßes und der Wirkungsdauer unterschieden werden. Während eine »echte Toleranz« Ausdruck eines Wirkungsnachlassens oder -verlustes direkt am Endorgan ist, entwickelt sich eine »Pseudotoleranz« auf dem Boden einer Gegenregulation bei erhaltener Wirkung auf das Endorgan (1). Der Begriff »Selbsttoleranz« bezeichnet die Wirkungsabschwächung eines Medikamentes während chronischer Einnahme; eine »Kreuztoleranz« führt zu nachlassender Wirkung

eines Medikamentes während Langzeittherapie mit einer anderen Substanz aus der gleichen oder ähnlichen Stoffgruppe (1).

Toleranz bezüglich induzierter Kopfschmerzen

In der Diskussion über die Nitrattoleranz müssen die einzelnen Effekte differenziert werden. Unumstritten ist die Toleranzentwicklung bezüglich nitrat-induzierter Kopfschmerzen: Die übereinstimmenden Berichte über das Nachlassen oder vollständige Verschwinden des Nitratkopfschmerzes (17, 25, 33) entsprechen der täglichen Erfahrung, die Abnahme der Häufigkeit folgt etwa einer hyperbolischen Funktion (25). Auch die selten auftretenden nitrat-induzierten Symptome wie Schwindel und Brechreiz vergehen meist während Langzeittherapie (33). Die unerwünschten Wirkungen sind individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und im allgemeinen nicht dosisabhängig. In seltenen Fällen bleibt der Nitratkopfschmerz auch nach Verabreichung niedriger Nitratdosen bestehen. Hierbei ist aber auch bei einem Teil der Patienten eine mangelhafte »Compliance« (unzuverlässige oder unregelmäßige Medikamenteneinnahme) in Betracht zu ziehen.

Toleranz bezüglich der Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz

Die Berichte über die Toleranzentwicklung bezüglich der *blutdrucksenkenden* Wirkung sind nahezu so alt wie die Anwendung der Nitrate selbst.

Schon 1888 kritisierte Stewart (78) Nitroglycerin als eine »Substanz von oft nur geringem Wert«, da eine »Toleranzentwicklung zu schnell eintritt und Nitroglycerin als Antihypertensivum ständig zur Dosiserhöhung zwingt«.

Tatsächlich ist heute die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung bezüglich Blutdrucksenkung und Herzfrequenzanstiegs, zumindest unter Ruhebedingungen, allgemein akzeptiert (10, 15, 47): Nach sublingualer Nitroglycerin-Gabe fiel der systolische Blutdruck initial um durchschnittlich 10 mm Hg bzw. bis zu 20% vom Ausgangswert ab (19, 68), während nach vierwöchiger Langzeittherapie die blutdrucksenkende Wirkung bei glei-

chem Ausgangswert auf durchschnittlich 14% abgeschwächt war (19, 68). Nach sublingualer Verabreichung von 5 mg Isosorbiddinitrat fiel der systolische Blutdruck im Akutversuch im Mittel von 125 auf 105 mm Hg ab, dagegen war schon nach dreitägiger Verabreichung von viermal 15 mg/d keine blutdrucksenkende Wirkung einer sublingualen Gabe von 5 mg Isosorbiddinitrat – als Ausdruck einer Selbsttoleranz – mehr feststellbar (61). Die orale Einnahme von Isosorbiddinitrat in nicht-retardierter Form führte bei einer Dosis von 15 mg initial zu einer Abnahme des systolischen Blutdrucks um maximal 20%, die von 120 mg um maximal 35% (80). Schon nach einwöchiger Behandlung mit viermal 15 bis viermal 120 mg/d zeigte sich eine deutliche Wirkungsabschwächung; die Abnahme des systolischen Blutdruckes betrug bei gleichem Ausgangswert lediglich maximal 15% und war bei verkürzter Wirkungsdauer nicht mehr dosisabhängig (80). Bei Verwendung von Isosorbiddinitrat in retardierter Form ist initial mit einer geringeren blutdrucksenkenden Wirkung zu rechnen: Nach 20 mg Isosorbiddinitrat retard betrug die mittlere Abnahme des systolischen Blutdrucks 4%, nach 40 mg 8% und nach 60 mg 13% (6). Achtwöchige Einnahme von jeweils dreimal 1 Tablette pro Tag führte zu einem vollständigen Wirkungsverlust bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung unter Ruhebedingungen (6, 55); ähnliches gilt auch für Isosorbid-5-mononitrat (36).

Dagegen ist unter ergometrischen Bedingungen ein Nachlassen der Nitratwirkung auf den Belastungsblutdruck nicht einheitlich erkennbar: Während einige Arbeitsgruppen auch unter ergometrischer Belastung einen vollständigen Wirkungsverlust beobachteten (6, 55), fanden andere den blutdrucksenkenden Effekt nach Langzeitgabe von Isosorbiddinitrat unverändert (19, 37). Isosorbid-5-mononitrat zeigte im Akutversuch unter Belastungsbedingungen eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um etwa 5%, die sich statistisch jedoch nicht sichern ließ (36).

Auch für die nitrat-induzierte *Herzfrequenzzunahme* unter Ruhebedingungen sind während Langzeittherapie sowohl eine Wirkungsabschwächung (68) als auch ein vollständiger Wirkungsverlust (6, 55, 79, 80) beschrieben. Ein unter ergometrischer Belastung initial nitrat-induzierter Herzfrequenzanstieg kann bei Langzeittherapie verlorengehen (6, 37), allerdings konnte in anderen Untersuchungen schon im Akutversuch keine weitere Steigerung der Belastungsfrequenz nach Nitratgabe registriert werden (37, 55).

Eine Kreuztoleranz zwischen Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat besteht sowohl in Hinblick auf die Blutdrucksenkung als auch auf den Herzfrequenzanstieg: Nach einwöchiger Verabreichung von viermal 15 bis viermal 120 mg Isosorbiddinitrat pro Tag betrug die Abnahme des systolischen Blutdruckes unter 0,6 mg Nitroglycerin nur noch 25% und der Herzfrequenzanstieg nur noch 30% der Initialwirkung (79).

Toleranz bezüglich der antiischämischen (antianginösen) Wirkung

Zur Prüfung der Wirkung eines Medikamentes auf die belastungsinduzierte Myokardischämie stehen »subjektive« und »überwiegend objektive« Parameter zur Verfügung.

Die Angaben über Angina-pectoris-Häufigkeit und Nitroglycerinverbrauch sind in hohem Maße subjektiv, werden ausschließlich vom Patienten dokumentiert und durch zahlreiche Variable wie Temperatur und körperliche oder psychische Belastung beeinflusst. Die Bestimmung der »Belastbarkeit« des Patienten, definiert als Zeitintervall zwischen Ergometriebeginn und dem Auftreten von Angina pectoris, ist problematisch, da die »Belastbarkeit« vom Prüfer stark beeinflusst werden kann. Der Parameter »Belastbarkeit« läßt sich daher allenfalls in einer doppelblind durchgeführten Studie verwerten. Im Spezialfall einer »Toleranzstudie« ist jedoch die Wahrung einer Blindheit bezüglich des akuten und chronischen Wertes beim Patienten nicht möglich und beim Prüfer nicht praktikabel, da dies bei jeder Ergometrie die Anwesenheit eines jeweils anderen Arztes erfordern würde. Aus diesem Grunde muß, besonders für »Toleranzstudien«, ein Vergleich möglichst »objektiver« Parameter bei identischen Belastungsstufen gefordert werden. Die Wahrung einer wirklich blinden Auswertung wird nur durch die nachträgliche Verschlüsselung der »akuten« und »chronischen« Meßwerte garantiert.

Der am häufigsten verwendete objektive Prüfparameter ist die einfach zu bestimmende belastungsinduzierte ST-Streckensenkung. Ferner stehen szintigraphische Methoden (74, 75) zur Beurteilung der linksventrikulären Auswurfraction während Belastung zur Verfügung, die, zumindest bei Patienten ohne abgelaufenen Myokardinfarkt, einen zusätzlichen Anhalt für den Schweregrad einer belastungsinduzierten Ischämie geben. In einigen Untersuchungen wurde als objektiver Prüfparameter der Pulmonalarteriendruck während ergometrischer Belastung gewählt (36, 37, 55).

Die Patientenauswahl ist für die Aussagekraft einer (Toleranz-)Studie von entscheidender Bedeutung: Die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung muß koronararteriographisch gesichert sein. Es dürfen nur Patienten mit eindeutig beurteilbarer ST-Strecke, insbesondere ohne schon unter Ruhebedingungen bestehende ST-Strecken-Veränderungen aufgenommen werden. Selbstverständlich verbietet sich die Einnahme von Digitalispräparaten. Wenn auch selten vorkommend, müssen Patienten, deren Myokardischämie durch Nitrate nicht positiv beeinflusst werden kann (»Nonresponder«), ausgeschlossen werden, da bei Unwirksamkeit in der chronischen Phase nicht von einem »Wirkungsverlust« gesprochen werden kann. Aus Gründen der Reproduzierbarkeit sind Patienten mit variabler Angina-pectoris-Symptomatik für Toleranzstudien ungeeignet. Zur exakten Prüfung einer Toleranzentwicklung ist die Bestimmung sämtlicher Meßdaten bei allen Patienten sowohl vor als auch nach Langzeittherapie erforderlich.

Klinische Studien mit Nachweis einer Nitrattoleranz

Tabelle 1 faßt klinische Studien zusammen, die eine Toleranzentwicklung bezüglich der antiischämischen

Tab. 1. Klinische Studien, die während Nitrat-Langzeittherapie bei mindestens dreimal täglicher Einnahme eine Toleranzentwicklung bezüglich der antiischämischen (antianginösen) Nitratwirkung vermuten ließen oder nachwiesen

Autoren	Patienten n	Nitrat*	Dosierung (mg/d)	Zeit (Wochen)	Prüfparameter
Goldberg et al. (30) 1969	21	ISDN, nicht retardiert	viermal 10	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Aronow et al. (3) 1970	20	ISDN, nicht retardiert	viermal 5 (sublingual)	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Livesley et al. (48) 1973	18	ISDN, nicht retardiert	dreimal 20	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Blasini et al. (6) 1980	9 10	ISDN-retard ISDN-retard	dreimal 20, dreimal 40 dreimal 60	8 8	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung
Thadani et al. (80) 1982	12	ISDN, nicht retardiert	viermal 15, 30, 60, 120	1	Belastbarkeit
Jansen et al. (36) 1982	10	IS-5-MN, nicht retardiert	dreimal 50	4	Pulmonalarteriendruck
Rudolph et al. (67) 1983	11	ISDN, nicht retardiert	viermal 40	2	ST-Senkung

* ISDN = Isosorbiddinitrat, IS-5-MN = Isosorbid-5-mononitrat

(antianginösen) Wirkung bei mindestens dreimal täglicher Einnahme vermuten ließen oder nachweisen konnten. Aus der Tabelle sind die Patientenzahl, das geprüfte Nitrat einschließlich Dosierung, der Zeitraum der chronischen Phase sowie die jeweils untersuchten Prüfparameter ersichtlich. Goldberg und Mitarbeiter (30) teilten 1969 mit, daß die Kombination von Isosorbiddinitrat und Propranolol ausschließlich von der β -Blockergabe profitierte, da nach vierwöchiger Einnahme zwischen Isosorbiddinitrat und Placebo kein Unterschied bestand. Zu ähnlichen Schlüssen kamen Aronov und Chesluk (3) sowie Livesley und Mitarbeiter (48). Auch wenn die Wahrscheinlichkeit des zufälligen Vorkommens von Nitrat-»Nonrespondern« (insgesamt 59 Patienten) als extrem gering angesehen werden kann, muß das Fehlen der Messung zu Beginn der Langzeitphase in den drei genannten Untersuchungen betont werden, so daß eine Toleranzentwicklung allenfalls vermutet werden kann. Auch die von Blasini und Mitarbeitern (6) 1980 publizierte placebo-kontrollierte, randomisiert doppelblinde Cross-over-Studie, die einen vollständigen Wirkungsverlust bezüglich Angina-pectoris-Häufigkeit und ST-Streckensenkung zeigte, wurde kritisiert, da »offensichtlich nicht alle Patienten zu Beginn der chronischen Phase untersucht wurden« (2). Ein weiterer Einwand (72), daß der gewählte Zeitpunkt der Messung nach Langzeittherapie bei verkürzter Wirkungsdauer (80) eine vollständige Toleranz vortäuscht, wurde in einer Folgestudie der gleichen Arbeitsgruppe, in der dann alle Patienten zu Beginn der chronischen Phase untersucht wurden, wider-

legt: Auch eine Stunde nach oraler Verabreichung von 40 mg Isosorbiddinitrat war der initial positive Effekt im Anschluß an eine zweiwöchige Phase mit viermal 40 mg/d nicht mehr nachweisbar (67). Thadani und Mitarbeiter (80) fanden nach einwöchiger Therapie mit viermal 15 bis viermal 120 mg Isosorbiddinitrat pro Tag einen vollständigen Wirkungsverlust 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, nach 2 Stunden aber eine – wenn auch geringe – »Restwirkung« auf die Belastbarkeit. Für Isosorbid-5-mononitrat ist ebenfalls eine Wirkungsabschwächung beschrieben: Nach vierwöchiger Gabe von dreimal 50 mg/d war das Wirkungsausmaß einer erneuten Gabe von 50 mg auf den Pulmonalarteriendruck unter Belastung deutlich abgeschwächt (36). Auch bei transdermaler Nitratapplikation wurde ein Verlust an antiischämischer (antianginöser) Wirkung gefunden (62).

Eine Kreuztoleranz zwischen Isosorbiddinitrat und Nitroglycerin konnte auch bezüglich der antiischämischen (antianginösen) Wirkung nachgewiesen werden, allerdings übt die sublinguale Gabe von Nitroglycerin auch bei vollständigem Wirkungsverlust von Isosorbiddinitrat noch einen positiven Effekt aus (18), der im Vergleich zur Wirkung vor der chronischen Isosorbiddinitrat-Gabe auf etwa die Hälfte reduziert ist (67).

Klinische Studien ohne Nachweis einer Nitrattoleranz

Aus Tabelle 2 sind die jeweils wichtigen Daten von klinischen Studien ersichtlich, die während oraler Nitrat-Langzeittherapie bei mindestens dreimal täglicher Ein-

Tab. 2. Klinische Studien, die während oraler Nitrat-Langzeittherapie bei mindestens dreimal täglicher Einnahme eine unverändert antiischämische Wirkung ergaben

Autoren	Patienten n	Nitrat*	Dosierung (mg/d)	Zeit (Wochen)	Prüfparameter
Winsor et al. (83) 1975	12	GTN-retard	dreimal 2,6	24	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit, ST-Senkung
Becker et al. (5) 1976	10	ISDN, nicht retardiert	6- bis 20mal 5	9	ST-Senkung
Davidov et al. (20) 1977	25	GTN-retard	drei- bis sechsmal 6,5	12	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit
Danahy et al. (19) 1977	19	ISDN, nicht retardiert	viermal 20 bis viermal 50	12-40	Belastbarkeit
Lee et al. (46) 1978	28	ISDN, nicht retardiert	dreimal 40	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, Belastbarkeit, ST-Senkung
Niederer et al. (55) 1983	10	ISDN-retard	dreimal 60	4	ST-Senkung, Pulmonalarteriendruck
Jansen et al. (37) 1983	12	ISDN-retard	dreimal 20	4	Pulmonalarteriendruck
Jansen et al. (37) 1983	14	IS-5-MN, nicht retardiert	dreimal 20	4	Pulmonalarteriendruck
Schneider et al. (69) 1983	11	ISDN, nicht retardiert	sechsmal 80	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung
Schneider et al. (70) 1983	10	ISDN, nicht retardiert	sechsmal 40	4	Angina-pectoris-Häufigkeit, ST-Senkung

* GTN = Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), ISDN = Isosorbiddinitrat, IS-5-MN = Isosorbid-5-mononitrat

nahme keine Wirkungsabschwächung oder keinen Wirkungsverlust nachweisen konnten. Die in drei Untersuchungen (19, 20, 83) nach chronischer Gabe unveränderte nitrat-induzierte Zunahme der Belastbarkeit wurde offen geprüft und ist somit nicht aussagekräftig. Die Arbeitsgruppe um Lee (46) erfüllte die Forderung eines doppelblinden Protokolls und fand nach vierwöchiger Gabe von dreimal 40 mg Isosorbiddinitrat eine unverändert positive Wirkung auf die Belastbarkeit. Auch für die transdermale Nitratapplikation ist eine unverändert anhaltende antiischämische Wirksamkeit mehrfach beschrieben (13, 22, 29, 63).

Eine Kreuztoleranz zwischen Isosorbiddinitrat und Nitroglycerin konnte in zwei Untersuchungen (19, 46) nicht bestätigt werden; dies war allerdings bei in diesen Studien unverändert anhaltendem antianginösem Effekt von Isosorbiddinitrat ohnehin nicht zu erwarten.

Wie erklären sich die unterschiedlichen Ergebnisse?

Die Anwendung verschiedener *Wirksubstanzen* kann nicht als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse

herangezogen werden, da sowohl nach Isosorbiddinitrat in verschiedenen Präparationen als auch nach Isosorbid-5-mononitrat, dem antiischämisch aktiven Hauptmetaboliten des Isosorbiddinitrats, eine Toleranzentwicklung beschrieben ist. Das war auch zu erwarten, da das Mononitrat im Vergleich zum Isosorbiddinitrat keine klinisch bedeutsamen Vorteile gezeigt hat (65, 71, 81).

Zwischen *Tagesdosis* und Wirkungsabschwächung besteht offenbar keine enge Beziehung, da einerseits bei der relativ niedrigen Tagesdosis von 60 mg Isosorbiddinitrat eine deutliche Abschwächung (6, 80), andererseits selbst bei einer Tagesdosis von 480 mg eine unverändert anhaltende antiischämische Wirksamkeit beobachtet wurde (69). Der in den einzelnen Studien unterschiedlich gewählte *Zeitpunkt* der jeweils ersten Messung nach Nitratapplikation zwischen 30 Minuten und 4 Stunden (6, 36, 46, 67, 69, 83) bietet, selbst in Anbetracht der diskutierten Verkürzung der Wirkungsdauer bei Langzeittherapie (72, 80), keine Grundlage zur Erklärung der unterschiedlichen Befunde. Auch die in den Studien unterschiedlich gewählte Art der ergometrischen *Bela-*

stung wie Laufbandergometrie (46, 80, 83), Kletterstufe (69, 70), Fahrradergometer im Sitzen (19) oder halb liegend, mit den Beinen oberhalb des Herzniveaus (6), kann nicht mit der Diskrepanz in ursächliche Verbindung gebracht werden. Die *Dauer der Langzeittherapie* steht in keinem Zusammenhang mit den kontroversen Ergebnissen, da einerseits schon nach einer einzigen Applikationswoche ein Nachlassen der Wirkung auftrat (80), andererseits selbst nach 40wöchiger Nitratherapie eine unverändert positive antiischämische Wirkung beobachtet wurde (19). Ein strenges placebo-kontrolliertes, randomisiert doppelblinded Cross-over-Protokoll liefert nicht den »goldenen Schlüssel« für die Interpretation der kontroversen Befunde, da selbst unter Einhaltung aller Bedingungen kein Wirkungsverlust nachweisbar war (70), während in einer offenen Studie die Entwicklung einer Nitrattoleranz beobachtet werden konnte (36).

Wie einigen Studien zu entnehmen ist, kann das individuelle *Ausmaß* der Wirkungsabschwächung sehr unterschiedlich sein (36, 75). Selbst bei vollständigem Wirkungsverlust, definiert als statistisch nicht mehr signifikanter Unterschied der Mittelwerte für Placebo und Nitrat, kann bei einzelnen Patienten die Wirkung durchaus nur abgeschwächt sein (67). Daher muß das individuell unterschiedliche Ausmaß einer Toleranzentwicklung, besonders in Anbetracht der in allen Studien relativ niedrigen Patientenzahlen, berücksichtigt werden.

Da die Nitrattoleranz rasch, innerhalb von 1–2 Tagen, eintritt (7, 17, 18, 61) und schnell reversibel ist (7, 61, 67), kommt der tatsächlichen Einnahme jeder einzelnen Tablette und somit der *Patienten-Compliance* (»Einnahmetreue«) die entscheidende Bedeutung zu. Eine unzuverlässige oder unregelmäßige Tabletteneinnahme, deren Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Tablettenzahl steigt (82), kann somit in der Praxis das Problem der Nitrattoleranz verschleiern. Leider wurde in den meisten Studien über die Nitrattoleranz die Patienten-Compliance nicht dokumentiert (3, 5, 13, 19, 20, 22, 29, 48, 55, 80). Auch das Zählen der zurückgebrachten Tabletten oder die Dokumentation der Tabletteneinnahme anhand von Tagebüchern ist unzuverlässig, da die Berechnung der Compliance auf dieser Grundlage allein vom Patienten bestimmt wird. Eine Messung von Plasmaspiegeln ist bei Langzeituntersuchungen nicht täglich möglich, wäre aber bei der Fragestellung »Nitrattoleranz« entscheidend. Als praktikable Möglichkeit zur täglichen Compliance-Prüfung bietet sich der mittels Fluoreszenz im Urin (durch den Prüfer) geführte Nachweis des den Tabletten beigemengten Riboflavins an. Diese Methode ist aber nur bei ein- oder zweimal täglicher Tabletteneinnahme aussagekräftig. Bei sechsmal täglicher Tabletteneinnahme, besonders in Verbindung mit Kontrollen in zweitägigen Abständen (69, 70), können keine Rückschlüsse auf die Einnahme einer jeden einzelnen Tablette gezogen werden.

Da sich tierexperimentell Hinweise auf eine Abhängigkeit der Toleranzentwicklung vom *Dosierungsintervall*

ergaben (77) und klinische Untersuchungen mit längeren Dosierungsintervallen, etwa 12 oder 24 Stunden, nicht vorlagen, untersuchten wir in einer randomisierten und in bezug auf das Dosierungsintervall doppelblinden Studie mit 80-mg-Tabletten Isosorbiddinitrat retard die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung unter Einhaltung eines 12stündigen (Einnahme morgens und abends) bzw. 24stündigen (Einnahme nur morgens) Dosierungsintervalls (75). Während nach zweiwöchiger ausschließlich einmal täglicher Gabe der initial positive Nitrateffekt auf die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung und die linksventrikuläre Auswurfraction in vollem Ausmaß nachweisbar war, zeigte sich bei zweimal täglicher Einnahme (morgens und abends) eine deutliche Wirkungsabschwächung auf beide Prüfparameter. Die mittels der Riboflavin-Urin-Fluoreszenzmethode objektivierte Compliance in bezug auf jede einzelne Tablette betrug 95% (75).

Da, zumindest in Anbetracht der Wirkungsdauer der 80-mg-Tablette Isosorbiddinitrat retard (76), ein Dosierungsintervall von 12 Stunden nicht ausreichte, um eine Toleranzentwicklung zu verhindern, ist man zunächst geneigt, zur sicheren Aufrechterhaltung der vollen antiischämischen Wirkung die einmal tägliche Gabe zu favorisieren. Unter Verwendung noch höherer täglicher Einzeldosen, zum Beispiel 120 mg Isosorbiddinitrat retard, konnten wir in einer Folgestudie zwar ebenfalls keine Toleranzentwicklung beobachten, die Wirkung auf die belastungsinduzierte Ischämie war jedoch am Abend nur noch bezüglich der linksventrikulären Auswurfraction, aber nicht mehr bezüglich der ST-Streckensenkung nachweisbar. Aus diesen Gründen werden in einer derzeit

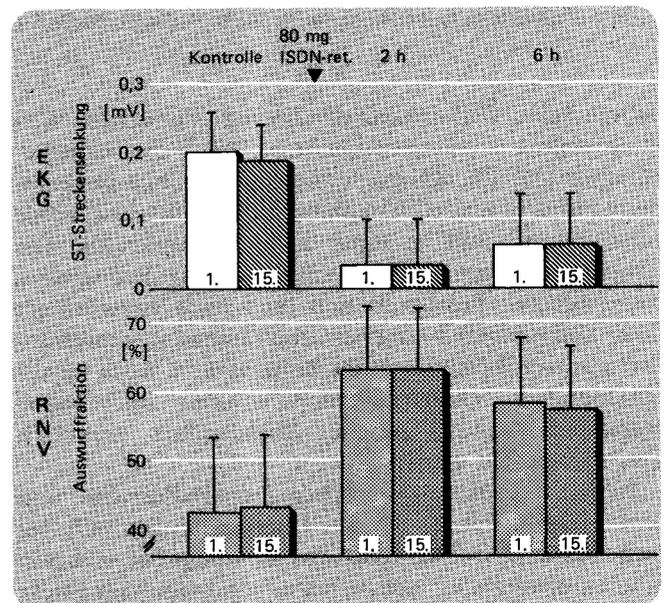


Abb. 1. Wirkung von Isosorbiddinitrat retard vor (1. Tag) und nach (15. Tag) Einnahme von täglich zwei 80-mg-Einzelttabletten jeweils morgens und am frühen Nachmittag (8 Uhr und 14 Uhr) auf die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung (oben) und die radionuklid-ventrikulographisch bestimmte linksventrikuläre Belastungs-Auswurfraction (unten).

laufenden Studie die 80-mg-Tabletten Isosorbiddinitrat retard jeweils morgens und am frühen Nachmittag (zum Beispiel 8 Uhr und 14 Uhr), also unter Einbeziehung eines 18stündigen dosisfreien Intervalls, verabreicht. Die erste Zwischenauswertung ($n = 6$) ließ bei keinem Patienten eine Toleranzentwicklung erkennen (Abbildung 1), so daß unter Einhaltung dieser Dosierungsempfehlung eine Aufrechterhaltung der vollen antiischämischen Wirkung bei gleichzeitig ausreichender 12-Stunden-Wirkung anzunehmen ist.

Ursachen der Toleranzentwicklung

Die antiischämische (antianginöse) Nitratwirkung auf die stabile, belastungsinduzierte Angina pectoris beruht auf der Abnahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Er sinkt infolge der Nachlastverminderung (im wesentlichen systemischer Blutdruck), vor allem aber infolge der Vorlastreduktion mit Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes bzw. Volumens (51). Dagegen besitzt die unter Ruhekontrollbedingungen nicht nur in normalen, prä- und poststenotischen Koronararteriensegmenten, sondern auch in höhergradig exzentrisch stenosierten Abschnitten zweifellos nachweisbare koronardilatierende Nitratwirkung (12) bei der Kupierung des durch erhöhten Sauerstoffbedarf induzierten Angina-pectoris-Anfalls keine Bedeutung (26, 28). Da die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung bezüglich der Nachlastsenkung akzeptiert ist und der direkten koronardilatierenden Wirkung im Rahmen der belastungsinduzierten Ischämie keine Bedeutung zukommt, muß das Nachlassen oder der Verlust des antiischämischen Nitrategieffektes als Abnahme der venodilatierenden Wirkung (verminderte Fähigkeit zu »venösem Pooling«) angesehen werden. Tatsächlich konnte auch mittels Venenplethysmographie ein Wirkungsverlust unter Nitrat-Langzeittherapie nachgewiesen werden (84). Eine Toleranzentwicklung auf die Vorlastsenkung unter Nitrat-Langzeittherapie ist sowohl in Ruhe (7) als auch während ergonomischer Belastung (36) anhand von Messungen des Pulmonalarteriendruckes objektiviert.

Tierexperimentelle (77) und klinische (79, 80) Untersuchungen zeigten, daß die Toleranzentwicklung während chronischer Nitrattherapie auch nicht durch Dosissteigerung (bis zum Achtfachen der Initialdosis) kompensiert werden kann.

Von den grundsätzlich in Betracht kommenden Ursachen einer Toleranzentwicklung während Vasodilatatortherapie (16) scheiden sowohl eine bei chronischer Verabreichung verminderte Absorption als auch ein rascherer Abbau oder eine raschere Ausscheidung des verabreichten Nitrates oder seiner aktiven Metaboliten aus (27, 61), zumal deren Plasmaspiegel unter Langzeittherapie ansteigen (79).

Mechanismen im Sinne einer unter Langzeittherapie sich entwickelnden Gegenregulation (»Pseudotoleranz«; 16, 59, 60) als Reaktion auf das nitrat-induzierte venöse

Pooling mit relativem Volumenmangel und Abnahme des intrakardialen und system-arteriellen Druckes (Barorezeptorenreflex) können sowohl zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Flüssigkeitsretention und Vasokonstriktion als auch zu einem kompensatorisch erhöhten Vasokonstriktorentonus (»erhöhte Sympathicusaktivität«) führen (45, 57). Der wesentliche Unterschied zwischen einer »echten« und einer »Pseudo«-Toleranz zeigt sich nach abruptem Absetzen der Medikation: Während im Falle eines echten Wirkungsverlustes an der Gefäßmuskulatur keine Änderung der Symptomatik und Hämodynamik zu beobachten ist, kann die Unterbrechung der Medikation bei einer »Pseudo«-Toleranz zu unerwünschten Absetzphänomenen führen. Tatsächlich ergaben sich bei in Munitionsfabriken oder in der pharmazeutischen Industrie tätigen Personen, die früher ohne ausreichende Schutzmaßnahmen über Hautkontakt täglich hohen Nitratdosen ausgesetzt waren, Hinweise auf bedeutsame gegenregulatorische Mechanismen: Bei etwa 5% der Personen, bei denen zuvor kein Anhalt für eine Herzkrankheit bestand, traten 30–65 Stunden nach der Nitratexposition (»Wochenendpause«) typische Angina-pectoris-Beschwerden bis hin zum Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod auf (42, 45, 49). Koronarspasmen als Ursache der Angina pectoris ohne zusätzlich bestehende fixierte Koronararterienstenosen sind nachgewiesen (42, 45).

Absetzphänomene dieses Ausmaßes treten wohl nur unter den genannten extremen, nicht klinischen Bedingungen auf. Bei Herzgesunden wurde nach niedrigen Nitroglycerindosen zwar ein Anstieg des Plasma-Noradrenalin-Spiegels bei unveränderter Plasma-Renin-Aktivität gemessen, bedeutsame Absetzphänomene wurden jedoch nicht beobachtet (57). Die Schwierigkeit bei der Beurteilung der klinischen Bedeutung von Gegenregulationsmechanismen ergibt sich aus der unterschiedlichen Situation von »Herzkranken« im Vergleich mit »Herzgesunden«: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz trat während oder nach Absetzen einer kontinuierlichen Nitroglycerin-Gabe kein weiterer Anstieg des Plasma-Noradrenalins bei unveränderter Plasma-Renin-Aktivität auf (57). Die bei diesen Patienten beobachteten Absetzphänomene geringen Ausmaßes wurden als ein vom Renin-Angiotensin-System und Plasma-Noradrenalin-Spiegel unabhängiger »endogener Vasokonstriktorentonus« gedeutet (57). Aufgrund dieser Befunde und des auch tierexperimentell nachgewiesenen Ausbleibens eines Plasma-Renin-Anstiegs während Nitrat-Langzeitgabe (43) kommt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wohl nicht zur Erklärung der Nitrattoleranz in Betracht. Die Bedeutung einer nitrat-induzierten Erhöhung des Plasma-Noradrenalin-Spiegels muß in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Herzkrankheit differenziert gesehen werden, sie scheint jedoch gering zu sein (24). Absetzphänomenen kommt klinisch nur eine untergeordnete Bedeutung zu: Nach oraler Gabe von Isosorbiddinitrat bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Induktion eines vollständigen Wir-

kungsverlustes konnten nach abrupter Beendigung der Nitratmedikation keine klinisch ins Gewicht fallenden Absetzphänomene beobachtet werden (7).

Der wesentliche Mechanismus der Toleranzentwicklung während chronischer Nitratgabe ist ein Wirkungsverlust an der glatten Gefäßmuskulatur, wie aus Untersuchungen an isolierten Gefäßpräparaten hervorgeht (31, 53). Der relaxierende Nitrategieffekt auf die Gefäßmuskulatur wird durch zyklisches Guanosinmonophosphat (GMP) über eine indirekte Aktivierung der Guanylatcyclyase vermittelt (11, 40, 44). Da in vitro auch nach Toleranzinduktion die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur auf zyklisches GMP erhalten bleibt, muß das Nachlassen oder der Verlust der Wirkung bei chronischer Nitratapplikation auf eine verminderte Bildung der Guanylatcyclyase zurückgeführt werden (40). Zur Stimulation der Guanylatcyclyase benötigen Nitrate reduzierte Sulfhydryl-(SH-) Gruppen (54): Die in früheren Arbeiten als »Nitratrezeptor« (54) bezeichneten SH-Gruppen, deren Zerstörung (zum Beispiel durch Alkylierung, Behandlung mit Oxidationsmittel oder »Selbstoxidation« durch Nitrate in hohen Dosen) zu einer Wirkungsabschwächung von Nitroglycerin führte (53), sind aufgrund neuerer Untersuchungen Bestandteile von Thiolen, die als »Substrat« im Rahmen der Nitratwirkung für die Bildung von S-Nitrosothiolen in der glatten Gefäßmuskelzelle verbraucht werden. Da hierbei dem Cystein wohl die größte Bedeutung zukommt (34, 35), kann die Entwicklung der Nitrattoleranz möglicherweise als rasch eintretende Erschöpfung des »Cystein-Vorrats« mit verminderter Bildung von S-Nitrosothiolen angesehen werden (44). In einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung ergaben sich bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Hinweise auf eine Steigerung der Wirkung intravenös verabreichten Nitroglycerins auf den systemischen und pulmonalen Kapillardruck durch N-Acetylcystein (32). Klinische Studien bezüglich einer Toleranzentwicklung in Abhängigkeit von Cystein-Infusionen liegen bislang nicht vor. Möglicherweise ist die Verfügbarkeit von cystein-gebundenen SH-Gruppen individuell unterschiedlich und steht mit dem bei identischer Nitratdosis individuell unterschiedlichen Ausmaß der Nitratwirkung in Verbindung (32).

Da Molsidomin, eine nitratähnliche Substanz, die Guanylatcyclyase direkt, unabhängig von Thiolen, stimuliert (4, 35), stellt sich die Frage nach der Molsidomin-Wirkung bei Langzeittherapie. Eine Toleranzentwicklung während chronischer Molsidomin-Gabe ist aus den bislang vorliegenden Studien nicht schlüssig beurteilbar, da in den Langzeitstudien mit achtwöchiger Gabe von dreimal 2 mg/d sowie dreimal 3 mg/d und vierwöchiger Gabe von sechsmal 2 mg/d keine Erhebung der Meßdaten zu Beginn der Prüfung erfolgte (8, 50). Da jedoch am Ende der chronischen Phase noch eine statistisch signifikante Wirkung auf die belastungsinduzierte Ischämie vorhanden war, ist zumindest ein völliger Wirkungsverlust von Molsidomin bei Langzeittherapie unwahrscheinlich (8, 50), die Möglichkeit einer Abschwächung der antiischämischen Wirkung bleibt jedoch bestehen. Zwar wurde – allerdings bei Patienten mit Herzinsuffizienz – nach einwöchiger Gabe von viermal 4 mg Molsidomin pro Tag ein unverändertes Ansprechen des Pulmonalarteriendruckes gemessen (9), jedoch konnte nach vierwöchiger Therapie mit dreimal 2 mg/d eine signifikante Abschwächung der Molsidomin-Wirkung auf den Pulmonalarteriendruck unter Belastung beobachtet werden (58). Diese Befunde werden durch Berichte über eine Toleranz auf die venösen Gefäße nach dreitägiger Ein-

nahme von dreimal 2 mg Molsidomin pro Tag erhärtet (39) und lassen die Bedeutung weiterer, bislang noch nicht ausreichend geklärter Mechanismen der Molsidomin-Wirkung erkennen (66).

Resümee

1. Während die Entwicklung einer Nitrattoleranz in Hinblick auf Kopfschmerzen und blutdrucksenkende Wirkung allgemein akzeptiert ist, bezieht sich die in den letzten Jahren zunehmend kontrovers geführte Diskussion ausschließlich auf die positive Beeinflussung der Belastungsischämie.

2. Nach kritischer Analyse der bislang zu diesem Thema publizierten Studien ist bei oraler Nitrat-Langzeittherapie mit dreimal täglicher Einnahme bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit einem Verlust oder einer Abschwächung der Wirkung auf die belastungsinduzierte Ischämie zu rechnen.

3. Auch bei relativ niedrigen Tagesdosen, zum Beispiel 60 mg Isosorbiddinitrat pro Tag, kann ein Wirkungsverlust eintreten.

4. Neben dem individuell unterschiedlichen Ausmaß einer Toleranzentwicklung kommt der »Compliance« wohl die größte Bedeutung zu, da die Nitrattoleranz rasch eintritt und rasch reversibel ist, so daß die Nichteinnahme einzelner Tabletten das Ergebnis entscheidend beeinflusst.

5. Zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung ist ein ausreichendes »nitratfreies« Intervall erforderlich.

6. Bei einmal täglicher Gabe relativ hoher Dosen, zum Beispiel 80 mg oder 120 mg Isosorbiddinitrat retard, tritt während Langzeittherapie keine Wirkungsabschwächung auf, allerdings ist der Effekt auf die Belastungsischämie 12 Stunden nach der Einnahme ungenügend, so daß beispielsweise bei morgendlicher Verabreichung am Spätnachmittag und Abend keine ausreichende antiischämische Wirkung mehr besteht.

7. Unter Einbeziehung eines Dosierungsintervalls von 18 Stunden (zum Beispiel Einnahme von 80 mg Isosorbiddinitrat retard um 8 Uhr und um 14 Uhr) ist bei Nitrat-Langzeittherapie mit einer Aufrechterhaltung der vollen antiischämischen Wirkung und mit einem deutlichen Effekt auf die belastungsinduzierte Ischämie über etwa 12 Stunden zu rechnen. Bei Patienten mit überwiegender Angina-pectoris-Symptomatik am Nachmittag oder nachts können die Tabletten entsprechend der Symptomatik auch nachmittags und abends verabreicht werden.

8. Da auch bei transdermaler Nitratapplikation ein Verlust an antianginöser Wirksamkeit beschrieben wurde (62), ist die häufig postulierte 24-Stunden-Wirkung (41) von Nitratpflastern oder -salben problematisch. Bei Verwendung transdermaler therapeutischer Systeme, eine ausreichende Dosierung vorausgesetzt (38), sollten Pflaster, sofern eine 24-Stunden-Wirkung nachgewiesen ist (64), nach dem derzeitigen Stand der

Kenntnisse über die Nitrattoleranz abends wieder entfernt oder in Abhängigkeit von der Symptomatik nur während der Nacht verwendet werden.

9. In Anbetracht des erforderlichen täglichen »nitratfreien Intervalls« sollten Nitrate in der Behandlung der ischämischen Herzkrankheit grundsätzlich mit anderen antiischämisch wirksamen Substanzen, besonders β -Blockern und (oder) Calciumantagonisten (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen) sinnvoll kombiniert werden.

10. Eine antiischämische Langzeittherapie ist sowohl zur Anfallsprophylaxe bei unvorhergesehenen körperlichen oder psychischen Belastungen als auch in Anbetracht spontaner, klinisch stummer ischämischer Episoden (21, 23, 73) erwünscht. In der Therapie der Belastungsischämie bilden Nitrate unverändert die Basistherapie, da sie im Unterschied zu β -Blockern und Calciumantagonisten die Vorlast unter Belastung entscheidend senken. Ihre Anwendungsweise sollte jedoch den dargelegten Bedingungen Rechnung tragen.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. H. Jahrmärker für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und Frau M. Vogel für die zuverlässige Assistenz bei der Durchführung der klinischen Studien.

Literatur

- (1) Abrams, J.: Nitrate tolerance and dependence. *Amer. Heart J.* 99 (1980), 113.
- (2) Abrams, J.: Toleranzentstehung nach Langzeitnitraten? *Herz/Kreislauf* 14 (1982), 590.
- (3) Aronow, W. S., H. M. Chesluk: Sublingual isosorbide dinitrate therapy versus sublingual placebo in angina pectoris. *Circulation* 41 (1970), 869.
- (4) Bassenge, E.: Pharmakologische Basis der Therapie mit Molsidomin. *Herz* 7 (1982), 296.
- (5) Becker, H.-J., G. Walden, M. Kaltenbach: Gibt es eine Tachyphylaxie beziehungsweise Gewöhnung bei der Behandlung der Angina pectoris mit Nitroglycerin? *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 82 (1976), 1208.
- (6) Blasini, R., U. Brügman, A. Mannes, K.-L. Froer, D. Hall, W. Rudolph: Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. *Herz* 5 (1980), 298.
- (7) Blasini, R., K.-L. Froer, G. Blümel, W. Rudolph: Wirkungsverlust von Isosorbiddinitrat bei Langzeitbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz. *Herz* 7 (1982), 250.
- (8) Blasini, R., U. Brügmann, A. Mannes, W. Rudolph: Molsidomin zur Langzeitbehandlung der Angina pectoris. *Herz* 7 (1982), 307.
- (9) Blasini, R., K.-L. Froer, U. Brügmann, W. Rudolph: Verhalten von System- und Pulmonalarteriendruck unter Langzeitverabreichung von Molsidomin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 1 (1983).
- (10) Bogaert, M. G., A. F. De Schaepeydrer: Tolerance towards glyceryl trinitrate (trinitrin) in dogs. *Arch. int. Pharmacodyn.* 171 (1968), 221.
- (11) 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. Cyclic Nucleotide Res.* 9 (1978), 131.
- (12) Brown, B. G., D. E. Bolson, R. B. Petersen, C. D. Pierce, H. T. Dogde: The mechanism of nitroglycerin action: steno-sis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation* 64 (1981), 1089.
- (13) Brunner, D., J. Weisbord, N. Meshulam, S. Margulis: Unchanged efficacy of acute sublingual nitrate compounds during long-term treatment with percutaneously applied isosorbide dinitrate ointment. In Lichten, P. R., et al. (Ed.): *Nitrates III* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1981), 100.
- (14) Brunton, T. L.: Use of nitrate of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1857/II, 97.
- (15) Bussmann, W.-D.: Anfalls- und Langzeitbehandlung der Angina pectoris mit Nitraten. *Z. Kardiol.* 72 (1983), 305.
- (16) Colucci, W. S., G. H. Williams, R. W. Alexander, E. Braunwald: Mechanisms and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Amer. J. Med.* 71 (1981), 89.
- (17) Crandall, L. A., C. D. Leake, A. S. Loevenhart, C. W. Muehlberger: Acquired tolerance and cross tolerance between the nitrous and nitric acid esters and sodium nitrite in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 41 (1931), 103.
- (18) Dalal, J. J., L. Yao, J. O. Parker: Nitrate tolerance. Influence of isosorbide dinitrate on the hemodynamic and anti-anginal effects of nitroglycerin. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2 (1983), 115.
- (19) Danahy, D. T., W. S. Aronow: Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56 (1977), 205.
- (20) Davidov, M. E., W. J. Mroczek: Effect of sustained release nitroglycerin capsules on anginal frequency and exercise capacity. A double-blind evaluation. *Angiology* 28 (1977), 181.
- (21) Deanfield, J. E., A. P. Selwyn, S. Chierchia, A. Maseri, P. Ribeiro, S. Krikler, M. Morgan: Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983/II, 753.
- (22) Distant, A., A. L'Abbate, C. Palombo, C. Michelassi, D. Rovai, M. A. Morales, F. Sabino, E. Moscarelli, M. Lombardi, A. Maseri: May prolonged high doses of nitrates cause tolerance? Preliminary results on the response to an additional dose by infusion. In Lichten, P. R., et al. (Ed.): *Nitrates III* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1981), 82.
- (23) Fox, K. M., J. E. Deanfield, C. Wright, P. Ribeiro, A. Maseri: The effect of long-acting nitrates on ambulatory ECG changes in patients with angina pectoris treated for 1 week. In Kaltenbach, M., G. Kober (Ed.): *Nitrates and Nitrate Tolerance in Angina pectoris* (Steinkopff: Darmstadt 1983) 153.
- (24) Francis, G. S., M. T. Olivari, S. R. Goldsmith, T. B. Levine, G. Pierpont, J. N. Cohn: The acute response of plasma norepinephrine, renin activity, and arginine vasopressin to short-term nitroprusside and nitroprusside withdrawal in patient with congestive heart failure. *Amer. Heart J.* 106 (1983), 1315.
- (25) 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-Wien-Baltimore 1976), 151.
- (26) 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.
- (27) Fung, H. L., E. F. McNiff, D. Riggirello, A. Darke, J. O. Parker, U. Thadani: Pharmacokinetics and pharmacologic effects after single and chronic doses of isosorbide dinitrate. *Amer. J. Cardiol.* 45 (1980), 438.
- (28) Ganz, W., H. S. Marcus: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* 46 (1972), 880.
- (29) 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.
- (30) Goldbarb, 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.
- (31) Herman, A. G., M. G. Bogaert: Organic nitrates. Tolerance at the level of the vascular smooth muscle. *Arch. int. Pharmacodyn.* 192 (1971), 200.
- (32) 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.
- (33) Horwitz, L. D., M. V. Herman, R. Gorlin: Clinical response to nitroglycerin as a diagnostic test of coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 29 (1972), 149.
- (34) Ignarro, L. J., C. A. Gruetter: Requirement of thiols for activation of coronary arterial guanylate cyclase by glyceryl trinitrate and sodium nitrite. Possible involvement of S-nitrosothiols. *Biochim. biophys. Acta* (Amst.) 631 (1980), 221.
- (35) 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.
- (36) Jansen, W., A. Osterspey, M. Tauchert, G. Schmid, U. Schell, M. Fuchs, V. Hombach, H. H. Hilger: 5-Isosorbiddinitrat unter Ruhe- und Belastungsbedingungen bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 107 (1982), 1499.
- (37) 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-Isosorbiddinitrat. *Herz/Kreislauf* 15 (1983), 338.
- (38) Jansen, W., T. Ulbrich, A. Osterspey, M. Simon, M. Tauchert, H. H. Hilger: Hämodynamik und Belastbarkeit bei unterschiedlicher Nitroglycerinplasma-Dosierung. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 2 (1983), 65.
- (39) Kaiser, H., G. Sold, J. Schrader, H. Kreuzer: Development of tolerance and peripheral hemodynamic effects of molsidomin. In Kaltenbach, M., G. Kober (Ed.): *Nitrates and Nitrate Tolerance in Angina pectoris* (Steinkopff: Darmstadt 1983), 101.
- (40) Keith, R. A., A. M. Burkman, T. D. Sokolowski, R. H. Fertel: Vascular tolerance to nitroglycerin and cyclic GMP generation in rat aortic smooth muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 221 (1982), 525.
- (41) Klein, H. O., R. Ninio, I. Blank, E. DiSegni, B. Beker, H. Dean, D. David, V. Oren, E. Kuplinsky: Prolonged (24 hour or more) hemodynamic effect of a slow-release nitroglycerin ointment. A radionuclide study. *Circulation* 68, Suppl. III (1983), 406.
- (42) Klock, J. C.: Nonocclusive coronary disease after chronic exposure to nitrates. Evidence for physiologic nitrate dependence. *Amer. Heart J.* 89 (1975), 510.
- (43) Kraupp, O., Th. Benke, P. Placheta, B. Stanek, G. Raberger: Die Wirkung einer einmaligen sowie chronischen Verabreichung von Isoket auf die Plasma-Renin-Aktivität von Hunden. In Rudolph, W., A. Schrey (Hrsg.): *Nitrate II, Wirkung auf Herz und Kreislauf* (Urban & Schwarzenberg: München-Wien-Baltimore 1980), 17.
- (44) Kukovetz, W. R., S. Holzmann: Mechanism of nitrate-induced vasodilatation and tolerance. *Z. Kardiol.* 72, Suppl. 3 (1983), 14.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) Leier, C. V., P. Huss, R. D. Magorlin, D. V. Unverferth: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 67 (1983), 817.

- (48) 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.* 1973/1, 375.
- (49) Lund, R. P., J. Höggendal, G. Johnson: Withdrawal symptoms in workers exposed to nitroglycerine. *Brit. J. industr. Med.* 25 (1968), 136.
- (50) Mannes, G. A., G. Goebel, W. Kafka, W. Rudolph: Behandlung der Angina pectoris mit Molsidomin. *Herz* 3 (1978), 172.
- (51) McGregor, M.: The nitrates and myocardial ischemia. *Circulation* 66 (1982), 689.
- (52) Murrell, W.: Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879/I, 284.
- (53) Needleman, P., E. M. Johnson: Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 184 (1973), 709.
- (54) Needleman, P., B. Jakschik, E. M. Johnson jr.: Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 187 (1973), 324.
- (55) Niederer, W., H. D. Bethge, K. Bachmann: Hemodynamic and ventricular dynamic investigations of nitrate tolerance. In Kaltenbach, M., G. Kober (Ed.): *Nitrates and Nitrate Tolerance in Angina pectoris* (Steinkopff: Darmstadt 1983), 65.
- (56) Noack, E.: Pharmakologische Basis für die Therapie mit organischen Nitraten. *Herz* 7 (1982), 275.
- (57) 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.
- (58) 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.
- (59) Packer, M., J. Meller, N. Medina, R. Gorlin, M. V. Herman: Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 301 (1979), 1193.
- (60) 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.
- (61) Parker, J. O., H. L. Fung, D. Ruggiero, J. A. Stone: Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation* 68 (1983), 1074.
- (62) Parker, J. O., K. A. VanKoughnett, H. L. Fung: Transdermal isosorbide dinitrate in angina pectoris. Effect of acute and sustained therapy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* (im Druck).
- (63) 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.
- (64) Reichek, N., Ch. Priest, D. Zimrin, Th. Chandler, J. S. Raichlen, G. Martin: Antianginal effects of nitroglycerin patches do not last 24 hours. *Circulation* 68, Suppl. III (1983), 407.
- (65) Rietbrock, N., B. G. Woodcock: Toleranz oder hämodynamische Adaptation unter Nitratherapie? *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984), 163.
- (66) Rinaldi, G., H. Cingolani: The effect of substituted sydnonines on coronary smooth muscle relaxation and cyclic guanosine monophosphate levels. *Circulation* 68 (1983), 1315.
- (67) Rudolph, W., R. Blasini, G. Reiniiger, U. Brüggemann: Tolerance development during isosorbide dinitrate treatment: Can it be circumvented? *Z. Kardiolog.* 72, Suppl. III (1983), 195.
- (68) Schelling, J. L., L. Lasagna: A study of cross-tolerance to circulatory effects of organic nitrates. *Clin. Pharmacol. Ther.* 3 (1967), 256.
- (69) Schneider, W., B. Stahl, W.-D. Bussmann, M. Kaltenbach: Long-term effects of high-dose ISDN therapy in patients with coronary heart disease. In Kaltenbach, M., G. Kober (Ed.): *Nitrates and Nitrate Tolerance in Angina pectoris* (Steinkopff: Darmstadt 1983), 131.
- (70) 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. Kardiolog.* 72, Suppl. 3 (1983), 259.
- (71) Schoeller, R., H. Huckauf, V. Rennhak, T. Riebesel, T. Brüggemann, G. Biaino: Äquivalenz von Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat auf die belastungsinduzierte Ischämieaktion im EKG. *Z. Kardiolog.* 72, Suppl. 2 (1983), 70.
- (72) Schrey, A.: Toleranz bei Nitropräparaten? *Med. Klin.* 76 (1981), 699.
- (73) Shang, S. J., C. J. Pepine: Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Amer. J. Cardiol.* 39 (1977), 396.
- (74) Silber, S., M. Schwaiger, U. Klein, W. Rudolph: Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der Radionuklid-Ventrikulographie. *Herz* 5 (1980), 146.
- (75) Silber, S., K. Krause, Ch. 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. Kardiolog.* 72, Suppl. 3 (1983), 211.
- (76) Silber, S., K. Krause, Ch. Garner, K. Theisen: Kombinierte Anwendung von Belastungs-EKG und Belastungs-Radionuklid-Ventrikulographie zur Beurteilung von Wirkungsmaß und -dauer einer Einzeltablette 80 mg Isosorbiddinitrat-retard. *Z. Kardiolog.* 72, Suppl. 2 (1983), 24.
- (77) Sponer, G., K. Dietmann, K. Strein, W. Bartsch: Significance of dosage interval for the development of tolerance to isosorbide-5-mononitrate in conscious dogs. *IRCS med. Sci.* 9 (1981), 619.
- (78) Stewart, D. D.: »Remarkable tolerance to nitroglycerin«, Philadelphia Polyclinic, p. 172 (1888); zitiert nach Stewart, D. D.: Tolerance to nitroglycerin. *J. Amer. med. Ass.* 44 (1905), 1678.
- (79) Thadani, U., D. Manyari, J. O. Parker, H. L. Fung: Tolerance to the circulatory effects of oral isosorbide dinitrate. *Circulation* 61 (1980), 526.
- (80) Thadani, U., H. L. Fung, A. C. Darke, 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.
- (81) Vogt, A., S. Bernhardt, H. Schwarck, E. Stroh, H. Kreuzer: Comparative hemodynamic study of IS-5-MN and ISDN in man - which are equieffective doses? *Z. Kardiolog.* 72, Suppl. 3 (1983), 182.
- (82) Weber, E., U. Gundert-Remy, A. Schrey: Compliance stationärer und ambulanter Patienten - Ergebnisse eigener Studien. In Weber, E., et al. (Hrsg.): *Patientencompliance* (Witzstrock: Baden-Baden 1977), 45.
- (83) 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.
- (84) Zelis, R., D. T. Mason: Isosorbide dinitrate. Effect on the vasodilator response to nitroglycerin. *J. Amer. med. Ass.* 234 (1975), 166.

Dr. S. Silber
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität
8000 München 2, Ziemssenstr. 1