Aktuelle Gesichtspunkte der Langzeitbehandlung mit oral und transdermal applizierten Nitraten*

S. Silber

Modern Aspects of the Long-Term Treatment with Oral and Transdermal Nitrates

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

Zusammenfassung

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen kann heute als gesichert gelten, daß eine kontinuierliche Nitratzufuhr mit konstanten Plasmaspiegeln zu einem raschen Verlust der antiischämischen (antianginösen) Wirkung führt (»Nitrattoleranz«). Zu konstanten Plasmaspiegeln kommt es unter oraler Therapie mit retardierten Formen bei 3mal täglicher Verabreichung in gleichen Intervallen, aber auch bei 2mal täglicher Einnahme, wenn die Medikamente morgens und abends eingenommen werden. Da Nitratpflaster praktisch immer kontinuierliche Plasmaspiegel erzeugen, führt diese Therapieform ebenfalls zu einem Wirkungsverlust. Möglicherweise beruht die fehlende 24-Std.-Wirkung der Nitratpflaster auch schon auf einer raschen Toleranzentwicklung.
Die Umgehung einer Toleranzentwicklung erfordert ein tägliches »nitratarmes« Intervall. Aufgrund eigener Untersuchungen bevorzugen wir hierzu – nach einschleichender Dosierung – die 1mal tägliche Einnahme einer »relativ hohen« Dosis, z.B. von 80 oder 120 mg Isosorbiddinitrat-retard. Zahlreiche Autoren konnten bei dieser Therapieform übereinstimmend keine Toleranzentwicklung beobachten. Patienten mit bei dieser Therapieform ungenügender 12-Std.-Wirkung empfehlen wir alternativ die Einnahme von 80-mg-Tabletten Isosorbiddinitrat-retard, jeweils morgens und am frühen Nachmittag. Bei erwünschter Applikation von Nitratpflastern ist die Entfernung am Abend sinnvoll. Die Tatsache der fehlenden Nitratwirkung über 24 Std. und die Möglichkeit des submaximalen Ansprechens auf Nitrate erfordert grundsätzlich – sofern keine Kontraindikationen bestehen – eine Kombinationstherapie mit Betablockern und/oder Kalziumantagonisten.

Schlüsselwörter: Isosorbiddinitrat, Nitroglyzerin, Nitrattherapie, Toleranzentwicklung, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris

Summary

Numerous studies have shown that a continuous application of nitrates with constant plasma levels induces a rapid loss of the anti-ischemic (anti-anginal) effects (»nitrate tolerance«). Constant plasma levels are obtained during oral treatment with slow-release formulations ingested three times daily at equal intervals and even possible, if these drugs are taken twice daily every morning and evening. Since nitrate patches usually lead to constant plasma levels their

Die medikamentöse Therapie der Myokardischämie besitzt auch trotz der weit verbreiteten Anwendung der koronaren Bypasschirurgie und Ballondilatation einen hohen Stellenwert, da revaskularisierende Maßnahmen manchmal technisch unmöglich sind oder eine unvollständige Revaskularisation, ein Verschluß des Venenimplantats oder das Auftreten von Restenosierungen bzw. Stenosen neuer Lokalisation die Verabreichung antiischämisch wirksamer Substanzen erforderlich machen. Zur Kupierung eines Angina-pectoris-Anfalls werden Nitrate sublingual schon seit über 100 Jahren (8, 25) erfolgreich klinisch angewendet und seit ca. 25 Jahren auch oral zur Anfallsprophylaxe eingesetzt. Nitrate wirken hocheffektiv bei allen Formen der Angina pectoris und sind – im Gegensatz zu Betablockern und Kalziumantagonisten – die einzige Klasse antiischämisch wirksamer Substanzen, die die Vorlast über eine Venodilatation senken. Nitrate können die Hämodynamik unabhängig vom Kontraktionszustand des Myokards verbessern, so daß sich ihre Handhabung im Vergleich zu Betablockern und Kalziumantagonisten relativ unproblematisch darstellt. Ferner ist der Prozentsatz von Patienten, die nicht oder schlecht auf eine Nitrattherapie ansprechen, niedrig. Unerwünschte Wirkungen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Hypotension, beschränken sich in der Regel nur auf die Initialphase der Therapie. Unter Langzeittherapie mit Nitraten wurden klinisch keine Organschäden beobachtet.

* Herrn *Prof. Dr. E. Buchborn* zum 65. Geburtstag gewidmet

value is also limited by tolerance development. It is very likely that the missing 24-hour-effects of nitrate patches are also due to a very rapid tolerance development.
The circumvention of nitrate tolerance requires a daily »nitrate-poor« interval. According to our investigations we prefer for this reason – after increasing dosages – the once-daily application of a »relatively high« dose, for example 80 or 120 mg isosorbide dinitrate in slow-release form. Several investigators agreed in the prevention of tolerance development according to this regimen. Patients with insufficient effects after 12 hours on this once-daily therapy are advised to ingest 80-mg-tablets of isosorbide dinitrate in slow-release form every morning and early afternoon. If the application of nitrate patches is desired, it makes sense to remove the patches at night. Since it is obviously not possible to protect with nitrates for 24 hours, and, in addition, the possibility of a submaximal nitrate response exists, it is recommendable – if there are no contraindications – to prescribe a combination therapy with beta-blockers and/or calcium-antagonists.

Key words: isosorbide dinitrate, nitroglycerin, nitrate therapy, tolerance development, coronary artery disease, Angina pectoris

Zur Prophylaxe des ischämischen Brustschmerzes sind zahlreiche Applikationswege entwickelt worden: Heute stehen uns orale, bukkale und transdermale Formulationen, (Salben, Cremes, Sprays und »Pflaster«) in großer Auswahl zur Verfügung.
Bis hier scheinen Nitrate die »ideale« antiischämische Medikation zu sein. Im Laufe der letzten Jahre mehrten sich jedoch die Hinweise auf eine Abschwächung oder sogar einen Verlust der antiischämischen Nitratwirkung unter Langzeittherapie. Diese zum Teil verwirrend geführte Diskussion über die »Nitrattoleranz« (1, 27, 39, 41) löste eine weitgehende Unsicherheit bezüglich des praktischen Vorgehens in der Nitrattherapie aus: Hierbei zeichneten sich drei Strömungen ab:

1. Verzicht auf jegliche Nitratanwendung zur Anfallsprophylaxe,
2. Trend zu niedrigen Dosierungen in unretardierter Form oder
3. Verabreichung relativ »hoher« Dosen in retardierter Form als »Bolustherapie«.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Faktoren, die eine Toleranzentwicklung induzieren, zu charakterisieren, um praktische Schlußfolgerungen für die orale und transdermale Applikation zu ziehen.

Toleranzentwicklung bei oraler Anwendung

Während die Entwicklung einer Nitrattoleranz bezüglich induzierter Kopfschmerzen, Tachykardie und arterieller Hypotension (27, 45) allgemein akzeptiert – und erwünscht – ist, konzentrierte sich die kontroverse Diskussion über die klinische Relevanz der Nitrattoleranz auf den Verlust der antiischämischen Effekte. Hierbei lagen stark gegensätzliche Untersuchungsergebnisse nur vor, wenn das Nitrat mindestens 3mal täglich in 8stündigen Intervallen eingenommen wurde. Das »Pro und Contra« dieser Problematik wurde bereits an anderer Stelle ausführlich besprochen (39). Zusammenfassend ist festzustellen, daß die jeweils unterschiedliche Compliance (»Einnahmetreue«) der Patienten die kontroversen Ergebnisse am ehesten erklärt: Da sich die Nitrattoleranz sehr schnell entwickelt und sehr schnell wieder zurückbildet (27), ist die Einnahme einer jeden einzelnen Tablette bei 3mal täglicher Verabreichung in 8stündigen Intervallen von grundsätzlicher Bedeutung für das Studienergebnis. So könnte das zufällige »Weglassen« oder »Vergessen« einer einzelnen Tablette unter Langzeittherapie das Phänomen der Nitrattoleranz in einigen Studien verwischt haben. Der offensichtliche Nachweis einer Toleranzentwicklung bei mindestens 3mal täglicher Einnahme (4, 5, 15, 23, 47) führte zu der Hypothese, daß kontinuierliche Plasmaspiegel die vaskuläre Nitratantwort vermindern oder gänzlich verhindern können.
Als wir vor 4 Jahren mit unseren klinischen Studien begannen, lagen Untersuchungen mit über 8stündigen Dosierungsintervallen nicht vor bzw. waren nicht publiziert. Wir entschlossen uns, relativ »hohe« Einzeldosen in retardierter Form als »Bolustherapie« zu verabreichen. In unserer ersten Studie (randomisiert und bezüglich der Dosierungsintervalle doppelblind) untersuchten wir die mögliche Toleranzentwicklung während einer zweiwöchigen Therapie mit 80-mg-Tabletten Isosorbiddinitrat (ISDN) in retardierter Form (38). Ziel war es, festzustellen, ob unter einer 1mal täglichen Einnahme (d. h. jeden Morgen, Dosierungsintervall = 24 Std.) einer 80-mg-Tablette ISDN in retardierter Form eine Toleranzentwicklung verhindert werden kann. Parallel hierzu erhielten Patienten diese 80-mg-Tabletten jeweils morgens und abends, einem Dosierungsintervall von 12 Std. entsprechend. Die wichtige Kontrolle der Einnahme einer jeden einzelnen Tablette erfolgte anhand der Riboflavin-Urinmethode: Bei einer so gemessenen Compliance von 95% konnte bei den Patienten mit der 1mal täglichen Einnahme keine Toleranzentwicklung in bezug auf den antiischämischen Effekt beobachtet werden (38), während bei einem Dosierungsintervall von 12 Std. schon eine deutliche Abschwächung der zu Beginn positiven antiischämischen Nitratwirkung nachweisbar war (nähere Einzelheiten siehe auch 38, 39 und Abb. 1). Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten von ISDN mit der längsten Halbwertszeit, dem Isosorbid-5-Mononitrat, lagen in der Gruppe mit Toleranzentwicklung kontinuierlich hö-

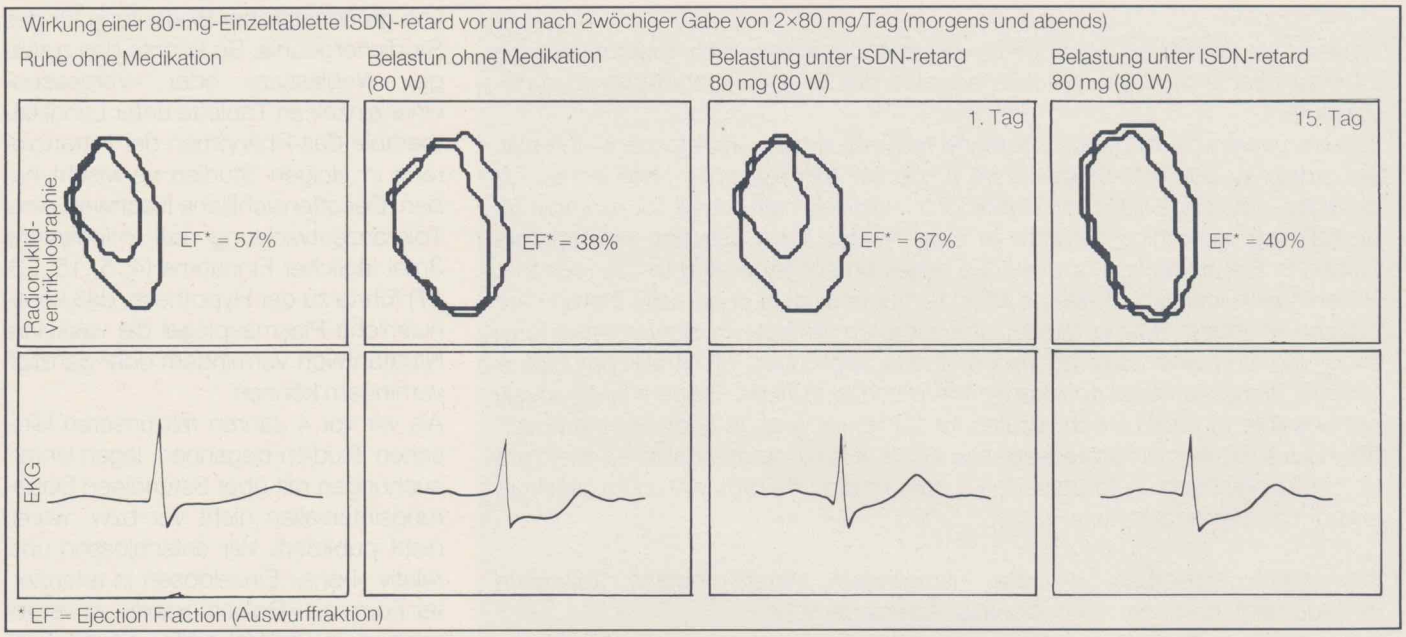

Abb. 1 Repräsentatives Fallbeispiel eines Patienten, der während 2wöchiger Einnahme von Isosorbiddinitrat-(ISDN-)retard mit konstanten Plasmaspiegeln eine Nitrattoleranz entwickelte: Die Messungen der linksventrikulären Auswurffraktion (EF) anhand der Radionuklidventrikulographie (RNV, obere Reihe) und der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG (untere Reihe) dienten als objektive, gleichzeitig bestimmte Parameter der belastungsinduzierten Ischämie. Unter Ruhebedingungen ist die EF mit 57% normal (äußere Kontur – Enddiastole, innere Kontur – Endsystole). Unter Belastung kommt es bei diesem 60jährigen Patienten mit 99%igen Stenosierungen des Ramus interventricularis anterior und der A. circumflexa zu einer deutlichen Verschlechterung der EF auf 38% mit entsprechenden Wandbewegungsstörungen und einer pathologischen ST-Streckensenkung. 2 Std. nach der ersten Einnahme einer 80-mg-Tablette ISDN-retard ist die EF bei identischer Belastungsstufe ohne Wandbewegungsstörungen mit 67% wieder normal. Das Belastungs-EKG zeigt ebenfalls keine Zeichen einer Ischämie. Im Gegensatz hierzu führten die konstanten Plasmaspiegel während 2wöchiger Einnahme dieser Tabletten (jeweils morgens und abends) zu einem Wirkungsverlust einer erneuten Gabe: Bei wiederum identischer Belastungsstufe dokumentierte die erniedrigte EF von 40% und das wieder pathologische Belastungs-EKG die Entwicklung einer Nitrattoleranz.

her als 390 ng/ml. Dagegen war in der Gruppe ohne Toleranzentwicklung bei 1mal täglicher Einnahme einer 80-mg-Tablette ISDN-retard am frühen Morgen mit einem Isosorbid-5-Mononitratspiegel von ca. 95 ng/ml zu rechnen (42). Eine theoretisch geforderte »untere kritische Grenze« des Isosorbid-5-Mononitratspiegels von 100 ng/ml, die zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung unterschritten werden muß, existiert nach unserer Erfahrung nicht, da bei der 1mal täglichen Einnahme von 120 mg ISDN-retard die Mononitratspiegel häufig auf ein Minimum von ca. 120 ng/ml ohne Toleranzentwicklung abfielen. Stärkere Schwankungen des Mononitratspiegels scheinen somit wichtiger zu sein als das Erreichen einer definierten unteren »kritischen« Grenze. Die sichere Verhinderung einer Toleranzentwicklung bei einer 1mal täglichen Einnahme einer relativ »hohen Dosis« in retardierter Form wurde inzwischen auch von anderen Autoren bestätigt (6, 26).

Toleranzentwicklung bei transdermaler Anwendung

Die schon seit langem bekannte Möglichkeit der transdermalen Nitratapplikation mittels Salben bzw. Cremes (7, 16, 22, 31) wurde in letzter Zeit durch die Entwicklung sogenannter »therapeutischer Systeme« populär, da diese Systeme konstante Plasmaspiegel für mindestens 24 Std. freisetzen (21, 24). In der Tat war die Antwort der Ärzte und Patienten auf diese »Pflaster« eines der »bemerkenswertesten Ereignisse in der Geschichte der Pharmazie« (2). Vorläufige erste klinische Studien mit dem »Nitropflaster« zeigten ermutigende Ergebnisse für diese Therapieform bei Patienten mit Angina pectoris (14, 17) und bei manifester Herzinsuffizienz (37). Kontrollierte Untersuchungen ergaben dagegen widersprüchliche Daten hinsichtlich des Ausmaßes der Akutwirkung, der Wirkdauer einer Einzelapplikation und des Wertes einer Langzeitbehandlung. Das Phänomen der Nitrattoleranz scheint eine Reihe dieser strittigen Fragen zu beantworten:

Erstapplikation

1–4-Std.-Wirkung

Unklar ist, ob eine Freisetzung von 5–10 mg Nitroglyzerin pro Tag zu einer relevanten antiischämischen Wirkung führt: Während einige Autoren bei dieser »sehr niedrigen« Dosierung keine antiischämische Wirksamkeit beobachteten (10, 32, 36), konnten andere unter 5 mg Nitroglyzerin pro Tag eine signifikante Verbesserung (17, 29) mit maximaler Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung um ca. 60% feststellen (33). Eine Freisetzung

von 10 mg Nitroglyzerin pro Tag verbesserte dagegen meist eine belastungsinduzierte Myokardischämie (18, 29, 33, 36, 48). In unserer Pilotstudie mit einem »10-mg-Pflaster« konnten wir nach einer 4tägigen Auswaschperiode einen signifikanten Rückgang der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung 2 Std. nach der Applikation beobachten (Abb. 2). Deutliche antiischämische Effekte sind in der Regel unter 20 mg Nitroglyzerin pro Tag nachweisbar (19, 32, 33). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde allerdings eine »minimale wirksame« Dosis von 60 mg Nitroglyzerin pro Tag gefordert (20). Der wichtige Vergleich zwischen oraler und transdermaler Applikation zeigt, daß in der Regel mit dem »Nitropflaster« nur die Hälfte des antiischämischen Effektes einer sublingualen Nitroglyzerin- oder oralen ISDN-Gabe erreicht werden kann (32).

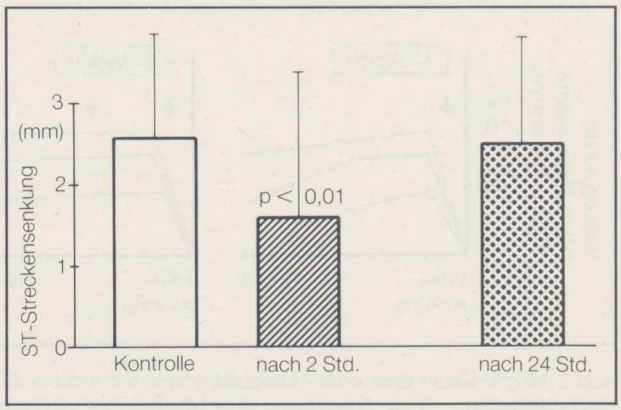

Abb. 2 Antiischämische Wirkung eines »Nitropflasters« mit einer Freisetzungsrate von ca. 10 mg pro 24 Std.: Nach einer 4tägigen Einnahmepause aller oralen antiischämischen Medikamente erfolgte die Bestimmung der Ausgangswerte für die ST-Strekkensenkung (Kontrolle). 2 Std. nach der Erstapplikation der »Pflaster« war eine deutliche, statistisch signifikante Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung bei identischer Belastungsstufe erkennbar. Nach 24 Std. war dagegen keine antiischämische Wirkung mehr feststellbar.

24-Std.-Wirkung

Obwohl einige Autoren eine signifikante antiischämische 24-Std.-Wirkung publiziert haben (3, 14, 48), konnte diese von zahlreichen anderen Arbeitsgruppen leider nicht bestätigt werden: Der zunächst (1–4 Std.) nachweisbare positive antiischämische Effekt war bei Dosierungen zwischen 10 und 30 mg Nitroglyzerin pro Tag nach 24 Std. nicht mehr vorhanden (18, 29, 32, 33, 36). Auch in unserer Untersuchung konnten wir keine 24-Std.-Wirkung nach der Applikation eines 10-mg-Pflasters beobachten (Abb. 2).

Grundsätzlich könnte eine fehlende 24-Std.-Wirkung unter Nitrattherapie entweder auf nicht mehr existierende Plasmaspiegel oder auf eine sich sehr schnell (d. h. innerhalb von 24 Std.) entwickelnde Nitrattoleranz zurückgeführt werden. Obwohl bereits indirekte Hinweise für eine Toleranzentwicklung innerhalb von 24 Std. vorlagen (33), wurde erst kürzlich diese Hypothese belegt (13): In dieser bislang einzigen Toleranzstudie mit gleichzeitiger Messung von Hämodynamik und Nitroglyzerin-Plasmaspiegeln konnte der Wirkungsverlust eines Nitropflasters 18 Std. nach der Applikation bei immer noch nachweisbaren »therapeutischen Spiegeln« nachgewiesen werden. Somit ist die fehlende 24-Std.-Wirkung der »Nitropflaster« auf eine sich innerhalb von 24 Std. entwickelnde Nitrattoleranz bei – wenn auch niedrigen, aber konstanten – Plasmaspiegeln zurückzuführen. Die maximal mögliche Wirkdauer einer Freisetzung von 20 mg Nitroglyzerin pro Tag liegt bei ca. 8 Std. (32), während 30 mg Nitroglyzerin pro Tag sogar schon zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Abschwächung zeigen (33).

Wiederholte Anwendungen

Die wiederholte Applikation von »Nitropflastern« im Rahmen kontrollierter Studien ergab einen völligen Verlust der antiischämischen Wirkung: Unter Langzeittherapie waren die initial (1–4 Std.) nachweisbaren positiven Effekte gänzlich verschwunden (28, 29). Somit muß der klinische Wert einer Langzeitbehandlung mit »Nitropflastern« bei kontinuierlicher Adhäsion in Zweifel gestellt werden (2, 30, 46).

Praktische Schlußfolgerungen

Da konstante Plasmaspiegel von Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat und Nitroglyzerin eine rasche Toleranzentwicklung induzieren, erfordert die rationale Langzeittherapie mit Nitraten schwankende Plasmaspiegel. Unumstritten ist, daß die orale Langzeitbehandlung mit einer 1mal täglichen Gabe einer »relativ hohen« Dosis (80 mg oder 120 mg) von Isosorbiddinitrat in Retardform die volle Ansprechbarkeit des Gefäßsystems Tag für Tag garantiert (6, 26, 38, 39). Die »relativ hohe« Dosis in Retardform dient vor allem zur Verlängerung der Wirkdauer. Es bestehen jedoch auch hier zum Teil beträchtliche interindividuelle Unterschiede (Abb. 3): Während Patienten mit optimaler Initialantwort (d. h. nahezu vollständiger Normalisierung der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung) eine hochsignifikante 12-Std.-Wirkung auf die belastungsinduzierte Ischämie aufweisen (6), ist bei Patienten mit initial ungenügender Nitratantwort (d. h. nur ca. 50%iger Reduktion der belastungsinduzierten ST-Strekkensenkung) nach unserer Erfahrung kein sicherer antiischämischer Effekt 12 Std. nach der Medikation nachweisbar (39). Patienten mit einer »mittleren« Nitratantwort von ca. 70% zeigten nach 12 Std. noch einen ca. 40%igen Effekt (Abb. 3). Diese Studien lassen eine Abhängigkeit der Wirkdauer vom Ausmaß der initialen Nitratantwort vermuten (Abb. 3). Für Patienten mit ungenügender 12-Std.-Wirkung bei 1mal täglicher Gabe einer relativ hohen Einzeldosis schlagen wir daher alternativ folgendes Therapieschema vor: Wie wir gezeigt haben, führt die Einnahme von 80-mg-Tabletten Isosorbiddinitrat-retard morgens und am frühen Nachmittag (z. B. um 8 Uhr und um 14 Uhr) zu einem guten antiischämischen Schutz für ca. 12 Std. ohne Toleranzentwicklung (44, Abb. 3).

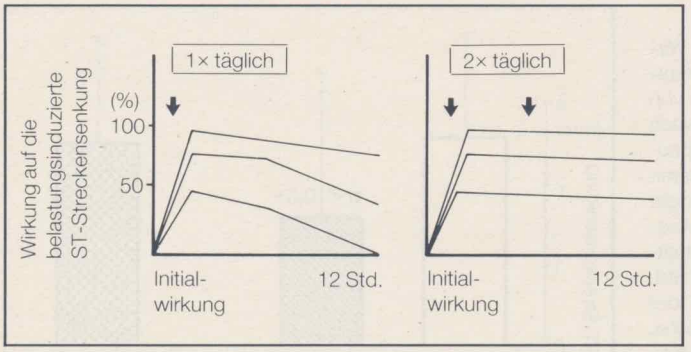

Abb. 3 Möglichkeiten einer oralen Langzeittherapie mit »hohen« Einzeldosen in Retardform, die die Entwicklung einer Nitrattoleranz verhindern: Das Ausmaß der 12-Std.-Wirkung einer »relativ hohen« Einzeldosis (z. B. 80 oder 120 mg Isosorbiddinitrat-retard) hängt vom Ausmaß der Initialantwort (1–2 Std.) auf die belastunginduzierte ST-Streckensenkung ab (im Bild links, siehe auch Text). Die 2mal tägliche Einnahme (im Bild rechts) von 80-mg-Tabletten ISDN-retard morgens und am frühen Nachmittag (z. B. um 8 Uhr und 14 Uhr) resultiert in einem maximal möglichen Ischämieschutz für ca. 12 Std. (Daten aus 6, 38, 39, 44).

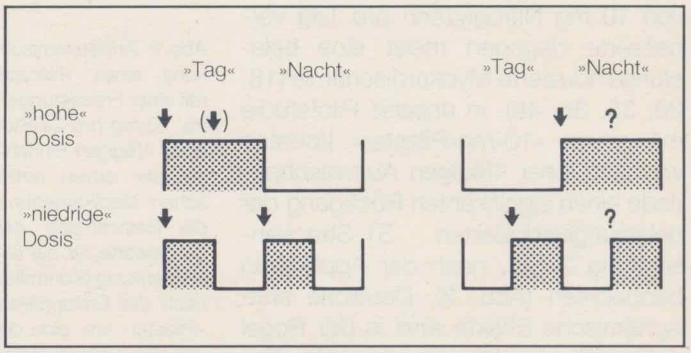

Abb. 4 Orale Langzeittherapie mit Berücksichtigung »nitratfreier« (oder besser: »nitratarmer«) Intervalle. Die »En-bloc«-Therapie kann durch Verabreichung »relativ hoher« Dosen in Retardform 1mal täglich (z. B. 120 mg Isosorbiddinitrat) oder 2mal täglich morgens und am frühen Nachmittag (z. B. 80 mg Isosorbiddinitrat-retard, siehe auch Abb. 3) durchgeführt werden. Durch Verabreichung »niedriger« Dosen in unretardierter Form kann der »therapeutische Block« aufgeteilt werden (siehe auch Text).

Der »therapeutische Block« sollte in der Regel tagsüber vor Episoden belastungsinduzierter Ischämien schützen (Abb. 4). Bei Patienten mit überwiegend nächtlicher Angina pectoris kann dagegen dieser Block zeitlich versetzt werden, d. h., die Medikation erst abends erfolgen (Abb. 4).

Die Anwendung von »niedrigen« Dosen in nicht-retardierter Form (z. B. 20 mg Isosorbid-5-Mononitrat), jeweils morgens und abends, führt ebenfalls nicht zu einer Toleranzentwicklung (34) und könnte als Alternative zur »En-bloc«-Therapie angesehen werden. Vergleichende Untersuchungen hierzu liegen allerdings bisher noch nicht vor.

Ob die intermittierend niedrigen Plasmaspiegel von Isosorbid-5-Mononitrat noch ausreichen, um nächtliche spontane bzw. stumme Myokardischämien zu verhindern, ist heute noch unklar. Schlüssige Daten mit Registrierung der ST-Strecke im Langzeit-EKG (9, 11, 12, 35, 43) bei gleichzeitig gemessenen Plasmaspiegeln liegen bislang nicht vor.

Die transdermale Nitratapplikation hat gezeigt, daß zwar niedrige, aber konstante Plasmaspiegel schon innerhalb von 24 Std. eine Toleranzentwicklung induzieren. Da dieses Problem bei den meisten kommerziell erhältlichen Pflastern besteht, kann das Aufkleben dieser Pflaster für 24 Std. *nicht* empfohlen werden (18, 29, 32, 33, 36). Bis heute liegen keine publizierten Daten über das kürzeste notwendige »nitroglyzerinfreie« Intervall vor, welches eine Toleranzentwicklung verhindert. So mag vorläufig die Empfehlung, die Pflaster abends zu entfernen, sinnvoll sein; sie sollte jedoch durch klinische Studien untermauert werden. Die Übertragung der mit oralen Nitraten gewonnenen Erfahrung auf die Problematik der transdermalen Anwendung erfordert die Entwicklung eines neuen »Pflastertyps« (Abb. 5): »Eingebaute« Schwankungen der Plasmaspiegel mit höheren Plateaus könnten bei ausreichender antiischämischer Wirksamkeit das Auftreten einer Toleranzentwicklung verhindern. Ein solcher »Pflastertyp« hätte den Vorteil einer einfachen Handhabung. Die gleichzeitige Freisetzung höherer maximaler Plasmaspiegel könnte die Anzahl der gleichzeitig erforderlichen Pflaster reduzieren (19, 20).

Offensichtlich ist die orale und transdermale Langzeittherapie mit Nitraten nicht imstande, kontinuierlich über 24 Std. einen maximalen antiischämischen Schutz aufrechtzuerhalten. Diese Tatsache und die Möglichkeit eines submaximalen Ansprechens auf Nitrate erfordert primär, sofern keine Kontraindikationen bestehen, eine Kombinationstherapie mit Betablockern und/oder Kalziumantagonisten.

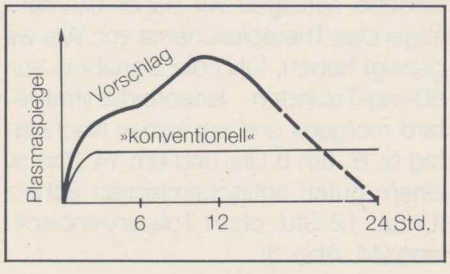

Abb. 5 Die gegenwärtig kommerziell erhältlichen »Nitropflaster« setzen das Nitroglyzerin unter weitgehend konstanten Plasmaspiegeln frei. Diese – wenn auch niedrigen, aber konstanten – Plasmaspiegel führen zu einer sich innerhalb von 24 Std. entwickelnden Nitrattoleranz (siehe auch Text). Zur einfacheren Handhabung wird die Entwicklung eines neuen Pflastertyps vorgeschlagen, dessen »eingebaute« Nitratpausen die Verhinderung einer Nitrattoleranz garantieren.

Literatur

1. Abrams, J.: Nitrate tolerance and dependence. Am. Heart J., 99, 113 (1980)
2. Abrams, J.: The brief saga of transdermal nitroglycerin discs: paradise lost? Am. J. Cardiol. 54, 220 (1984)
3. Agabiti, E., Cerri, B., Cefis, M.: Studie über die Dosis-Wirkungs-Beziehung des GTN-Membranpflasters bei Angina pectoris. In Bussmann, W.-D., Taylor, S. H. (Hrsg.): Neue Horizonte in der Nitrat-Therapie. MMV-Medizin, München 1984, S. 101
4. Aronow, W. S., Chesluk, H. M.: Sublingual isosorbide dinitrate therapy versus sublingual placebo in angina pectoris. Circulation 41, 869 (1970)

5. Blasini, R., Brügmann, U., Mannes, A., Froer, K. L., Hall, D., Rudolph, W.: Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. Herz 5, 298 (1980)
6. Blasini, R., Brügmann, U., Reiniger, G., Rudolph, W.: Langzeittherapie der Belastungs-Angina-pectoris durch einmal tägliche Verabreichung von 120 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form. Herz 10, 163 (1985)
7. Brunner, D. Weisbord, J., Meshulam, N., Margulis, S.: Unchanged efficacy of acute sublingual nitrate compounds during long-term treatment with percutaneously applied isosorbide dinitrate ointment. In Lichtlen, P. R., et al. (Eds.): Nitrates III. Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1981, p. 100
8. Brunton, T.: Use of nitrate of amyl in angina pectoris. Lancet II, 97 (1857)
9. Cecchi, A. C., Dovellini, E. V., Marchi, F., Pucci, P., Santoro, G. M., Fazzini, F.: Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. J. Am. Coll. Cardiol. 3, 934 (1983)
10. Crean, P., Ribero, P., Crea, F., Davies, G., Ratcliffe, D., Maseri, A.: Failure of transdermal NTG to improve stable angina. Am. Heart J. 108, 1494 (1984)
11. Deanfield, J. E., Selwyn, A. P., Chierchia, S., Maseri, A., Ribeiro, P., Krikler, S., Morgan, M.: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet II, 753 (1983)
12. Distante, A., Maseri, A., Severi, S., Biagini, S.: Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate. Am. J. Cardiol. 44, 533 (1979)
13. Franciosa, J. F.: Nitrates as an adjuvant therapy in chronic heart failure. Symposium »Vasoaktive Substanzen bei Herzinsuffizienz«, Arbeitsgruppe Vasodilatantien, Frankfurt, 3.–5. Juni 1985
14. Georgopoulos, A. J., Markis, A., Georgiadis, H.: Therapeutic efficacy of a new transdermal system containing nitroglycerin in patients with angina pectoris. Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 481 (1982)
15. Goldbarg, A. N., Moran, J. F., Butterfield, T. K., Nemickas, R., Bermudez, G.: Therapy of angina pectoris with propranolol and long-acting nitrates. Circulation 40, 847 (1969)
16. Handler, C. E., Sullivan, I. D.: Double-blind randomised cross-over trial comparing isosorbide dinitrate cream and oral sustained-release tablets in patients with angina pectoris. Int. J. Cardiol. 7, 149 (1985)
17. Hollenberg, M., Go, M.: Efficacy of transdermal nitroglycerin patches in patients with angina pectoris. Cardiovasc. Rev. Rep. 5, 328 (1984)
18. Hubner, P. J. B., Jones, P. R. M., Galer, I. A. R.: Assessment of dermal glyceryltrinitrate and isosorbide dinitrate for patients with angina pectoris. Br. Med. J. 290, 514 (1985)
19. Jansen, W., Ulbrich, T., Osterspey, A., Simon, M., Tauchert, M., Hilger, H. H.: Hämodynamik und Belastbarkeit bei unterschiedlicher Nitroglycerinpflaster-Dosierung. Z. Kardiol. 72 (Suppl. 2), 65 (1983)
20. Jordan, R. A., Seth, L., Henry, D. A., Wilen, M. M., Franciosa, J. A.: Dose requirements and hemodynamic effects of transdermal nitroglycerin compared with placebo in patients with congestive heart failure. Circulation 71, 980 (1985)
21. Karim, A.: Transdermal absorption of nitroglycerin from microseal drug delivery (MDD) system. Angiology 34, 11 (1983)
22. Klein, H. O., Ninio, R., Blank, I., Di Segni, E., Beker, B., Dean, H., David, D., Oren, V., Kuplinsky, E.: Prolonged (24 hours or more) hemodynamic effect of a slow-release nitroglycerin ointment. A radionuclide study. Circulation 68 (Suppl. III), 406 (1983)
23. Livesly, B., Cattey, P. B., Campbell, R. C., Oram, S.: Double-blind evaluation of verapamil, propranolol, and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris. Br. Med. J. 1, 375 (1973)
24. Muller, T., Imhof, P. R., Burkart, F., Chu, L. C., Geradin, A.: Human pharmacological studies of a new transdermal system containing nitroglycerin. Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 473 (1982)
25. Murrel, W.: Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet I, 284 (1879)
26. Ohlmeier, H., Mertens, H., Möller, M., Mannebach, H., Gleichmann U.: Akut- und Langzeitwirkung hochdosierter ISDN ret. Einmal-Therapie. Z. Kardiol. 74 (Suppl. 3), 82 (1985)
27. Parker, J. O., Fung, H. L., Ruggirello, D., Stone, J. A.: Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. Circulation 68, 1074 (1983)
28. Parker, J. O., Van Koughnett, K. A., Fung, H. L.: Transdermal isosorbide dinitrate in angina pectoris: effect of acute and sustained therapy. Am. J. Cardiol. 54, 8 (1984)
29. Parker, J. O., Fung, H. L.: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. Am. J. Cardiol. 54, 471 (1984)
30. Parker, J. O.: Efficacy of nitroglycerin patches: facts of fancy? Ann. Intern. Med. 102, 548 (1985)
31. Reichek, N., Goldstein, R. E., Redwood, D. R., Epstein, S. E.: Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. Circulation 50, 348 (1974)
32. Reichek, N., Priest, Ch., Zimrin, D., Chandler, T., Sutton, J.: Antiangial effects of nitroglycerin patches. Am. J. Cardiol. 54, 1 (1984)
33. Reiniger, G., Kraus, F., Dirschinger, J., Blasini, R., Rudolph, W.: Hochdosierte transdermale Nitroglycerintherapie: Wirkungsverlust innerhalb von 24 Stunden? Herz 10, 157 (1985)
34. Rennhak, U., Riebesel, T., Biamino, G.: A double-blind cross-over 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., Rittinghausen, R. (Eds.): Mononitrates. Springer, Berlin–Heidelberg–New York–Tokyo 1985, p. 147
35. Schang, S. J., Pepine, C. J.: Transient asymptomatic ST-segment depression during daily activity. Am. J. Cardiol. 39, 396 (1977)
36. Schneider, W., Michel, O., Kaltenbach, M., Bussmann, W.-D.: Antianginöse Wirkung von transdermal appliziertem Nitroglycerin in Abhängigkeit von der Pflastergröße. DMW 110, 87 (1985)
37. Sharpe, D. N., Coxon, R., Nitroglycerin in a transdermal therapeutic system in chronic heart failure. J. Cardivasc. Pharmacol. 6, 76 (1984)
38. Silber, S., Krause, K., Garner, Ch., Theisen, K., Jahrmärker, H.: 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), 211 (1983)
39. Silber, S.: Nitrattoleranz: Pro und Contra. DMW 28/29, 1124 (1984)
40. Silber, S.: Can the problem of nitrate tolerance be solved? Z. Kardiol. 74 (Suppl. 1), 51 (1985)
41. Silber, S.: Retardierte Nitratformen. DMW 110, 776 (1985)
42. Silber S., Krause, K.-H., Theisen, K., Jahrmärker, H. J.: Nitrate-tolerance: do »critical« plasma-levels exist? Circulation 71 (abstr.), III-431 (1985)
43. Silber, S., Spiegelsberger, F., Theisen, K., Jahrmärker, H. J.: A fully automatic Holter-ECG for ST-segment-monitoring. Circulation 71 (abstr.), III-163 (1985)
44. Silber S., Theisen, K., Jahrmärker, H. J.: Circumvention of nitrate-tolerance combined with maximal effects for 12 hours. Circulation 71 (abstr.), III-431 (1985)
45. Steward, D. D.: Tolerance to nitroglycerin. JAMA 44, 1678 (1905)
46. Sullivan, M., Savvides, M., Abouantoun, S., Madsen, E. B., Froelicher, V.: Failure of transdermal nitroglycerin to improve exercise capacity in patients with angina pectoris. Am. J. Cardiol. 5, 1220 (1985)
47. Thadani, U., Fung, H. L., Darke, A. C., Parker, J. O.: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. Am. J. Cardiol. 49, 411 (1982)
48. Thompson, R. H.: The clinical use of transdermal delivery devices with nitroglycerin. Angiology 34, 23 (1983)

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