

Aus der University of Alabama at Birmingham, USA

# Aktueller Stand der Therapie mit oral applizierten Nitraten

S. SILBER

**Z**ur Kupierung eines Angina-pectoris-Anfalles werden Nitrate schon seit über 100 Jahren sublingual und seit über 25 Jahren auch zur Anfallsprophylaxe eingesetzt.

Hierzu sind neben den Präparationen zur oralen und intravenösen Anwendung auch bukkale und transdermale Formulierungen (Salben, Cremes, Sprays und „Pflaster“) in großer Auswahl entwickelt worden. Nitrate sind bei allen Formen der Angina pectoris hocheffektiv und im Gegensatz zu Betablockern und Kalziumantagonisten die einzige Gruppe antischämisch wirkender Substanzen, die die Vorlast über eine Venodilatation senken. Nitrate können die Hämodynamik unabhängig vom Kontraktionszustand des Myokards verbessern, so daß sich ihre Handhabung im Ver-

gleich zu Betablockern und Kalziumantagonisten relativ unproblematisch darstellt. Unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Hypotension beschränken sich in der Regel nur auf die Initialphase der Therapie. Unter Langzeitbehandlung mit Nitraten wurden keine Organschäden beobachtet.

Im folgenden soll eine aktuelle Zusammenfassung über den Stand der Nitrattherapie in Hinblick auf klinisch orientierte allgemeine Grundlagen, dem Wirkmechanismus und der Toleranzentwicklung gegeben werden.

### **A. Klinisch orientierte pharmakologische Grundlagen organischer Nitrate**

Nach oraler Applikation werden Nitroglycerin und Isosorbid-Dinitrat in der Leber denitriert. Während aber die rasche Denitrierung des Nitroglycerins zu antiischämisch inaktiven Substanzen führt, ist der „First-pass“-Effekt des Isosorbid-Dinitrats aus klinischer Perspektive nicht, wie meist dargestellt, als Nachteil anzusehen, da seine beiden Metaboliten Isosorbid-2-Mononitrat und Isosorbid-5-Mononitrat eine deutlich antiischämische Wirkung besitzen. Dieser „First-pass“-Effekt ist auch bei Patienten mit Leberzirrhose weitgehend unbeeinträchtigt und muß nur bei Bestehen eines massiven Shunts berücksichtigt werden. Nach oraler Gabe von Isosorbid-Dinitrat sind die Isosorbid-5-Mononitrat Spiegel am höchsten, gefolgt von den Plasmaspiegeln des Isosorbid-2-Mononitrats und der Ausgangssubstanz selbst. Da das Isosorbid-5-Mononitrat den Hauptmetaboliten des Isosorbid-Dinitrats darstellt, die Wirkdauer einer oralen Gabe von Isosorbid-Dinitrat bestimmt und für den Pharmakologen hervorragende Eigenschaften aufweist (praktisch kein „First-pass“-Effekt), wird es seit Anfang der achtziger Jahre als Reinsubstanz auch klinisch in größerem Umfang angewendet. Leider werden häufig die höheren Plasmaspiegel des Isosorbid-5-Mononitrats einer höheren Wirksamkeit gleichgesetzt. Dies ist aber nicht zutreffend, da die Wirkung mit steigender Anzahl der Nitratgruppen pro Molekül zunimmt.

Pharmakologen charakterisieren das „Schicksal“ eines oral verabreichten Medikamentes häufig anhand der **Bioverfügbarkeit**, die summarisch Resorption und Metabolismus der Substanz berücksichtigt. Von grundsätzlicher Bedeutung ist hierbei die Unterscheidung zwischen absoluter und relativer Bioverfügbarkeit: Die **absolute Bioverfügbarkeit** vergleicht das Ausmaß der nach oraler Applikation dem Organismus zur Verfügung stehenden Substanz mit dem nach Injektion der identischen Dosis (Bioverfügbarkeit nach i. v. Gabe definitionsgemäß = 100 %). So liegt die absolute Bioverfügbarkeit oral verabreichten Nitroglycerins bei ca. 20 %, während die des Isosorbid-5-Mononitrats, welches praktisch vollständig resorbiert und in der Leber nicht umgebaut wird, ca. 100 % beträgt. Die absolute Bioverfügbarkeit oral verabreichten Isosorbid-Dinitrats liegt dagegen aufgrund seines Umbaues in der Leber mit 20 %–25 % zwangsweise erheblich niedriger. Da aber im Falle des Isosorbid-Dinitrats die Umbauprodukte ebenfalls antiischämisch wirksam sind, ist es unrichtig, die im Vergleich zum Isosorbid-5-Mononitrat deutlich niedrigere Bioverfügbarkeit des Isosorbid-Dinitrats einer niedrigeren Wirksamkeit gleichzusetzen. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, die **relative Bioverfügbarkeit der Gesamtnitrate** heranzuziehen: Die relative Bioverfügbarkeit bezieht sich nicht auf die intravenöse Injektion der gleichen Substanz, sondern auf die ebenfalls orale Verabreichung eines anderen, als Referenz definierten Präparates: Un-

ter Berücksichtigung des nach dem „First-pass“-Effekt entstehenden „Gesamtnitratpools“ beträgt die relative Bioverfügbarkeit von 20 mg unretardierten Isosorbid-Dinitrats im Vergleich zu 20 mg Isosorbid-5-Mononitrat 77 % (1). Die Retardierung des Isosorbid-Dinitrats führt zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit auf 70 % (1). Da bei Patienten, die unter 20 mg Isosorbid-5-Mononitrat eine antiischämische Wirkung aufweisen, der gleiche Erfolg auch mit 20 mg Isosorbid-Dinitrat erzielt werden kann (2, 3), muß die im Vergleich zum Isosorbid-5-Mononitrat um nur rund ein Fünftel niedrigere Bioverfügbarkeit des Isosorbid-Dinitrats als klinisch irrelevant bezeichnet werden. Darüber hinaus steht der sich aus der Retardierung ergebende Verlust an Bioverfügbarkeit von 10 % (70 % vs. 77 % [1]) in keinem Verhältnis zum Gewinn, wenn man die verlängerte Wirkdauer einer Einzelapplikation von Isosorbid-Dinitrat-retard zu der unretardierten Isosorbid-Dinitrats in Beziehung setzt.

Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, besteht im **Einzelfall** zwischen dem Ausmaß der antiischämischen Wirkung und der Höhe des Isosorbid-Dinitrat-, Isosorbid-2-Mononitrat- und Isosorbid-5-Mononitratspiegels keine Beziehung. Somit wird deutlich, daß aufwendige klinische Prüfungen an Patienten mit koronarer Herzerkrankung und nachgewiesener Myokardischämie unumgänglich sind und nicht, wie in den letzten Jahren zunehmend beobachtet werden konnte, ausschließlich durch die relativ einfache Bestimmung der Plasmaspie-

gel ersetzt werden können. Da bei fehlender interindividueller, aber oft vorhandener intraindividuelle Spiegel-Wirkungs-Beziehung die Kenntnis der Plasmaspiegel keine Rückschlüsse auf die antiischämische Wirkung zuläßt und es praktisch unmöglich ist, bei jedem einzelnen Patienten den für ihn optimalen Spiegel anhand zahlreicher Ergometrien auszutitrieren, ist es sinnvoll, von vornherein möglichst hohe Plasmaspiegel anzustreben. Nur dieses Vorgehen garantiert eine sichere Miterfassung der Patienten, die erst unter hohen Plasmaspiegeln optimal eingestellt sind. Dieses Prinzip stellt sich umso unproblematischer dar, als der therapeutische Bereich der Nitrate außerordentlich breit ist, so daß Patienten, die einen hohen Spiegel „umsonst“ verschrieben bekommen, keine erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen in Kauf nehmen müssen.

## **B. Nitrattoleranz**

In der Diskussion über die Nitrat-toleranz müssen die einzelnen Effekte differenziert werden. Unumstritten, ja erwünscht ist die Toleranzentwicklung bezüglich nitratinduzierter Kopfschmerzen. Auch eine Toleranzentwicklung hinsichtlich der Blutdruckabnahme und der Herzfrequenzsteigernden Wirkung ist allgemein anerkannt. Die in den letzten Jahren kontrovers geführte Diskussion über die klinische Bedeutung der Nitrattoleranz bezog sich ausschließlich auf den Verlust bzw. die Aufrechterhaltung der antiischämischen (antianginösen) Wirksamkeit einer oralen Nitratthera-

pie, wenn die Medikation mindestens  $3 \times$  täglich verordnet wurde. Eine ausführliche Zusammenstellung der Argumente für und wider die Nitrat-toleranz erfolgte bereits an anderer Stelle (4). Da, wie wir heute wissen, die Nitrat-toleranz innerhalb von wenigen Stunden reversibel ist, kommt der tatsächlichen Einnahme jeder einzelnen Tablette bzw. Kapsel und somit der **Compliance** des Patienten die entscheidende Bedeutung zu. Eine unzuverlässige oder unregelmäßige Tabletteneinnahme, deren Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Tablettenanzahl steigt, kann somit in der Praxis das Problem der Nitrat-toleranz verschleiern.

Da bis 1982 keine klinischen Untersuchungen mit  $1 \times$  oder  $2 \times$  täglicher Gabe vorlagen, führten wir eine Serie von Studien unter der Berücksichtigung unterschiedlicher Dosierungsintervalle durch.

Wie wir als erste Arbeitsgruppe gezeigt haben, kann die  $1 \times$  tägliche Gabe einer hohen Einzeldosis Isosorbid-Dinitrat-retards eine Toleranzentwicklung hinsichtlich der antiischämischen Wirkung bei signifikanter 12-Stunden-Wirkung verhindern (5). Unsere Ergebnisse wurden später von anderen Autoren bestätigt (6, 7, 8).

Wie wir andererseits beobachten konnten, führte die Applikation in 12stündigen Dosierungsintervallen zu einer Toleranzentwicklung hinsichtlich der antiischämischen Wirkung (5). Wie aus dem Verlauf der gemessenen Plasmaspiegel hervorgeht, kommt es auch bei diesem Vorgehen nicht zu den erwünschten Schwankungen der Plas-

maspiegel, so daß diese Medikation durchaus der  $3 \times$  täglichen Gabe auch niedrigerer Einzeldosen in regelmäßigen Abständen gleichgesetzt werden kann. Offensichtlich ist der Spielraum zwischen einer möglichst maximalen, über viele Stunden anhaltenden antiischämischen Wirkung und der Toleranzentwicklung sehr eng. Eine kontinuierliche Wirkung über 24 Stunden ist allein mit Nitraten nicht zu erzielen.

### **C. Praktische Gesichtspunkte**

Die Existenz relevanter Ischämien ohne Angina pectoris bzw. eines Angina-pectoris-Äquivalentes wird zunehmend anerkannt (9). Die Kumulation auch nur kurzer ischämischer Episoden auf die Entstehung von Myokardnekrosen ist belegt (10). Es genügt nicht, sich allein mit einem Rückgang der Angina-pectoris-Symptomatik bei gleichzeitiger Zunahme der Belastbarkeit zufriedenzugeben, da „stumme Ischämien“ auch durch körperliche Belastung provoziert werden können und nicht nur spontan auftreten (9). Glücklicherweise haben sowohl Nitrate als auch Betablocker und Kalziumantagonisten ihre Wirksamkeit bei den unterschiedlichen Formen der stummen Ischämie bewiesen.

In Anbetracht der oben geführten Diskussion bevorzugen wir zur Ischämie-Prophylaxe die orale,  $1 \times$  tägliche Verabreichung einer relativ hohen Einzeldosis von Isosorbid-Dinitrat in retardierter Form: Wichtig ist die einschleichende Dosierung, beginnend mit  $2 \times 20$  mg Isosorbid-Dinitrat-retard, jeweils morgens und am frühen

Nachmittag eingenommen. Manche Patienten reagieren schon auf niedrige initiale Dosen sehr empfindlich mit Blutdruckabfall und starken Kopfschmerzen, so daß mit evtl. noch niedrigeren Dosen begonnen werden muß. Entscheidend für das Problem des Nitratkopfschmerzes ist, daß der Patient bereits vor der ersten Einnahme über die Möglichkeit dieser unangenehmen Empfindung informiert wird. Eine überzeugende Aufklärung, daß die Kopfschmerzen meist bei weiterer Einnahme vergehen, kann eine häufige Ursache des permanenten Kopfschmerzes, nämlich die vom Patienten in Unkenntnis des Sachverhaltes immer wieder durchgeführte, längere Nitratpause, verhindern.

Bei guter Verträglichkeit empfiehlt es sich, nach ca. 3 Tagen die Dosis auf  $2 \times 40$  mg/d und dann bald auf  $1 \times$  täglich 120 mg Isosorbid-Dinitrat-retard pro Tag zu steigern. Bemerkt der Patient am späten Nachmittag oder am Abend ein Nachlassen der Wirkung, sollten statt dessen 80 mg Tabletten Isosorbid-Dinitrat-retard jeweils morgens und am frühen Nachmittag eingenommen werden, so daß am Abend meist noch die Wirkung der zweiten Tagesdosis spürbar ist.

Der anhand dieser beiden Möglichkeiten erzielte „therapeutische Block“ soll in der Regel tagsüber vor Ischämien schützen. Dem erforderlichen nächtlichen „nitratarmen“ Intervall scheint im Zusammenhang mit den oben diskutierten nächtlichen stummen ischämischen Episoden keine entscheidende Bedeutung zuzukommen, da stumme Ischämien während der

Nacht wesentlich seltener vorkommen als tagsüber (11). Ob die während der Nacht relativ niedrigen Plasmaspiegel noch ausreichen, um evtl. auftretende stumme ischämische Episoden zu verhindern, ist bis heute noch unklar. Bei Patienten mit überwiegend nächtlicher Angina pectoris kann man das Therapiemaximum zeitlich versetzen, indem die Medikation der 120-mg-Kapsel abends erfolgt.

Da eine Nitrattherapie allein nicht imstande ist, einen maximal-möglichen Schutz kontinuierlich über 24 Stunden aufrechtzuerhalten und die Möglichkeit einer ungenügenden Nitratantwort besteht, ergibt sich in dem Ziel, die antiischämische Medikation zu optimieren, die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie mit einem Betablocker oder einem Herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

Schließlich beinhaltet eine Optimierung der medikamentösen Therapie, die Zahl der verordneten „Schluckeinheiten“ möglichst gering zu halten, um die Wahrscheinlichkeit einer guten Compliance zu erhöhen. Die orale Nitrattherapie bringt zur Einhaltung des erforderlichen „nitratarmen“ Intervalls ohnehin die  $1 \times$  tägliche Einnahme mit sich. Einige Betablocker können bei belegter Wirkdauer ebenfalls  $1 \times$  täglich gegeben werden. Für das Verapamil liegen erste Erfahrungen mit einer  $1 \times$  täglichen Dosierung von 360 mg in retardierter Form vor. Allerdings müssen die Wirkdauer und Verträglichkeit dieser Formulierung noch weiter untersucht werden.

## Literatur

- (1) RIETBROCK, N., KNOLL, J., MERZ, P. G., MENKE, G.: Bioverfügbarkeit von Isorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat unter steady-state-Bedingungen. Dtsch. med. Wschr. 110, 1821-1825 (1985). – (2) REIFART, N., REIFART, F., KALTENBACH, M., BUSSMANN, W. D.: Vergleich der antianginösen Wirksamkeit und Wirkdauer von oral verabreichtem Isorbiddinitrat (ISDN), Isosorbid-2-Mononitrat (IS-2-MN) und Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN). Med. Welt 32, 524-526 (1981). – (3) SCHOELLER, R., HUCKAUF, H., RENNHAKE, V., RIEBESELE, T., BRÜGGEMANN, T., BIAMINO, G.: Äquivalenz von Isorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat auf die belastungsinduzierte Ischämiereaktion im EKG. Zeitschr. f. Kardiologie 72, Suppl. 2, 70 (1983). – (4) SILBER, S.: Nitrattoleranz: Pro und Contra. Deutsche Medizinische Wochenschrift 28/29, 1124-1132 (1984). – (5) SILBER, S., KRAUSE, K. H., 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 or twice daily. Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 211-217 (1983). – (6) BLASINI, R., BRÜGMANN, U., REINIGER, C., RUDOLPH, W.: Langzeittherapie der Belastungs-Angina-pectoris durch einmal tägliche Verabreichung von 120 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form. Herz 10, 163-171 (1985). – (7) DEUBNER, H. J., WORTMANN, A., BACHMANN, K.: Akut- und Langzeitwirkung von Isorbiddinitrat (ISDN) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK). Zeitschr. f. Kardiol., Suppl. 5, 82 (1985). – (8) 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). – (9) SILBER, S., VÖGLER, A.: Die stumme Myokardischämie: Dimensionierung eines Problems. Intensivmedizin 23, 52-63 (1986). – (10) GEFT, I. L., FISHBEIN, M. C., NINOMIYAL, K., HASHIDA, J., CHAUX, E., YANO, J., Y-RIT, J., GENOV, T., SHELL, W., GANZ, W.: Intermittent Brief Periods of Ischemia Have a Cumulative Effect and May Cause Myocardial Necrosis, Circulation 66, 1150-1153 (1982). – (11) DEANFIELD, J. E., SHEA, M. J., SELWYN, A. P.: Clinical Evaluation of Transient Myocardial Ischemia During Daily Life. The American Journal of Medicine 79, Suppl. 3A, 18-24 (1985).

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. habil. Sigmund SILBER, The University of Alabama, Division of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, Birmingham Alabama, 35294, USA.