

Ein Referat von Dr. med. Dirk Stalleicken  
Lehrbeauftragter der Hochschule für  
Technik und Wirtschaft (FH) Albstadt-Sigmaringen

## Neue Behandlungsaspekte bei Angina pectoris: Pentaerithryltetranitrat (PETN) - pharmakologisches und therapeutisches Wirkprofil eines Langzeitnitrates

D. Stalleicken<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Abt. Medizin, ALPHARMA-ISIS GmbH & Co. KG (Med. Dir.: Dr. med. D. Stalleicken) Langenfeld; <sup>2</sup>Arbeitsgruppe Pharmakologie (Ltr.: Prof. Dr. med. H.T. Schneider) Hochschule für Technik und Wirtschaft (FH) Albstadt-Sigmaringen

### Zusammenfassung

Die Organischen Nitrate, Salpetersäureester mehrwertiger Zuckeralkohole, werden z. T. seit mehr als 120 Jahren in der Akutbehandlung der Angina pectoris eingesetzt. Einige dieser Vasodilatoren dienen auch als Basistherapeutika für die Prophylaxe und die Dauerbehandlung der Koronaren Herzkrankheit (KHK). Ihnen gemeinsam ist der Metabolismus über eine (stufenweise) reduktive Spaltung der Nitratestergruppen. Diese führt zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), das mit dem sog. *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) chemisch identisch ist. Organische Nitrate substituieren somit exogen einen NO-Mangel, der z. B. bei Arteriosklerose-bedingter endothelialer Unterfunktion entstehen kann.

Gemeinsam ist ihnen auch ein Problem, das aus der NO-Freisetzung resultiert: die Verschiebung des Redox-Gleichgewichts in der Zelle zur oxidativen Seite. Dies äußert sich in einer erhöhten Bildung von sauerstoffhaltigen freien Radikalen (sog. reaktiven Sauerstoffspezies, ROS). Die ROS-Bildung wird mittlerweile auch als Ursache für die lange bekannte Nitrat-Toleranz, eine Tachyphylaxie gegenüber der vasodilatatorischen Wirkung der Organischen Nitrate, angesehen. Interessanterweise ist die Nitrat-Toleranz bei einem Vertreter dieser Wirkstoffklasse, dem Pentaerithryltetranitrat (PETN), deutlich schwächer ausgeprägt als bei den anderen Nitraten. Als Ursache dafür wird eine geringere Bildung von ROS durch die langsamere Bildung von NO diskutiert. PETN besitzt gleichzeitig anti-oxidative Eigenschaften, die dazu beitragen, diese Begleiterscheinung und weitere da-

raus resultierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen abzuschwächen. Die zahlreichen experimentellen Befunde der letzten Jahre haben sich vielfach klinisch bestätigt, bedürfen aber in mancher Hinsicht noch systematischer klinischer Untersuchungen.

### Einleitung

Pentaerithryltetranitrat (PETN) ist ein Salpetersäureester des mehrwertigen Alkohols Pentaerythritol. Es gehört damit wie die anderen zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzten Analoga Glyceroltrinitrat (GTN, „Nitroglycerin“), Isosorbiddinitrat (ISDN) und Isosorbid-5-nitrat (IS-5-N, „Isosorbidmononitrat“) zur Wirkstoffklasse der Organischen Nitrate. Die große strukturelle Ähnlichkeit dieser Moleküle geht aus Abbildung 1 (S. 9) hervor.

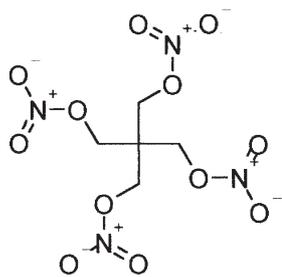
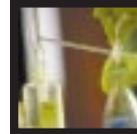
Erste Experimente über die pharmakologische Wirkung von PETN auf den Blutdruck bei Ratte<sup>1</sup>, Kaninchen<sup>2</sup>, Hund<sup>3</sup> und Mensch<sup>4</sup>, begannen in den 1930er Jahren; die erste Anwendung als Medikament gegen Angina pectoris wurde 1943 von Björlov<sup>5</sup> publiziert<sup>6</sup>. Er hatte Tagesdosen von 45 bis 180 mg an Gruppen bis zu 165 Patienten geprüft. 1952 erfolgte die erste Zulassung in den USA mit einer empfohlenen Dosierung von 4\*40 mg/Tag. In Deutschland ist PETN in Form von 50-mg- und 80-mg-Tabletten (Pentalong<sup>®</sup>, Dilcoran<sup>®</sup>) im Handel. Die Tagesdosisempfehlungen reichen heute von 100 bis 240 mg.

### Toxikologische Eigenschaften

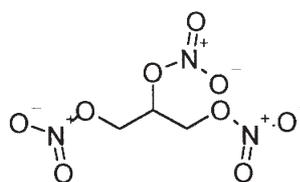
An Wistar-Ratten ergab sich für PETN eine LD<sub>50</sub> von > 6 g/kg KG. Die subakute Toxizität wurde ebenfalls an der Wistar-Ratte über einen Gesamtzeitraum von vier Wochen getestet. PETN zeigte selbst in täglichen Dosen von 200 bis 400 mg/kg KG innerhalb von vier Wochen keine primärtoxischen Wirkungen. In einer Zweijahres-Studie zur chronischen Toxizität wurden Futterkonzentrationen von 5.000 und 10.000 ppm



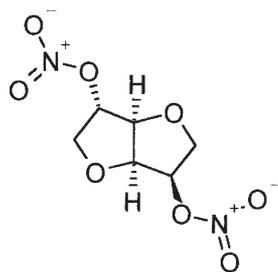
EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



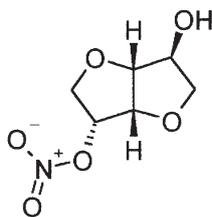
Pentaerythryltetranitrat



Glyceroltrinitrat



Isosorbiddinitrat



Isosorbid-5-nitrat

Abbildung 1: Strukturformeln organischer Nitrate

PETN bei männlichen Ratten und weiblichen und männlichen Mäusen und 1.240 bzw. 2.500 ppm bei weiblichen Ratten eingesetzt. Es

zeigte sich keinerlei Einfluss auf die Überlebensrate oder die Körpergewichtszunahme. Es fand sich keine Erhöhung der Methämoglo-

binspiegel im Blut, so dass ein nennenswerter Anstieg der Plasma-Nitritspiegel ausgeschlossen werden kann. Es gab auch keinerlei Hinweise darauf, dass PETN irgendwelche cancerogene Eigenschaften hat. PETN erwies sich als negativ im Salmonellen-Mutagenitätstest mit und ohne metabolische Aktivierung und verursachte keine Chromosomenaberrationen an Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. PETN bewirkte eine geringe Zunahme bezüglich des „sister chromatid exchange“ in CHO-Zellen. Dabei bestand jedoch keinerlei Dosisrelation. Alle Daten sprechen übereinstimmend dafür, dass PETN ein sehr niedriges Potenzial für toxische oder carcinogene Effekte hat<sup>5</sup>.

#### Pharmakokinetik

Unverändertes PETN ist nur bei intravaskulärer Gabe im systemischen Kreislauf nachweisbar. Nach oraler Applikation wird es vermutlich bereits im Gastrointestinaltrakt durch unspezifische Estera-

FORTSETZUNG AUF SEITE 10



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

# Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Apothekenstempel

#### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

#### Biologie

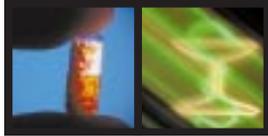
PD Dr. C. Passreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

#### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

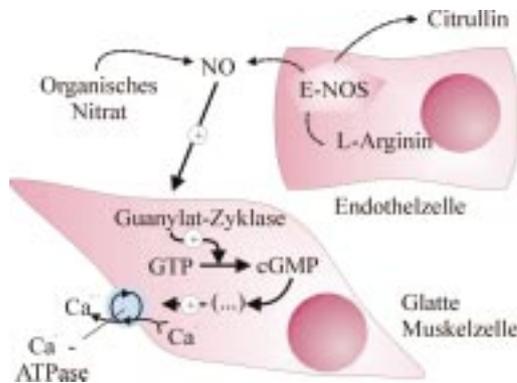
#### Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG VON SEITE 9

sen, auf jeden Fall aber beim hepatischen First-pass rasch und praktisch vollständig zu dem Metaboliten Pentaerithryltrinitrat (PE-Tri-N) denitriert<sup>6</sup>. PE-Tri-N unterliegt ebenfalls einer sehr raschen Denitrierung, so dass das Folgeprodukt Pentaerithryldinitrat (PE-Di-N) in dieser Kaskade der erste pharmakologisch wirksame Nitratester-Wirkstoff ist, der in den Spezies Ratte und Mensch in detektierbaren Mengen im systemischen Kreislauf auftritt. PE-Di-N wird in zwei weiteren Schritten zu dem ebenfalls wirksamen Pentaerithrylmononitrat (PE-Mono-N) und dem antianginös unwirksamen Zuckeralkohol Pentaerythrit metabolisiert.



**Abbildung 2: Die Wirkung von NO beruht auf der vermehrten Bildung von gefäßerweiterndem, zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Dieses wirkt in glatten Gefäßmuskelzellen mittelbar aktivierend auf die Ca<sup>2+</sup>-ATPase in der Zellmembran. Durch die anschließende Senkung der intrazellulären Calciumkonzentration kommt es zur Vasorelaxation.**

Nach Verabreichung von Pentalong<sup>®</sup> Tabletten erreichen die Plasmakonzentrationen des PE-Di-N ihr Maximum ca. 3 h p. appl.. Danach klingen sie monphasisch mit einer Halbwertszeit von 4 - 5 h ab. Die Plasmakonzentrationen des PE-Mononitrat-Metaboliten erreichen ihre Maxima ca. 7 h p. appl.. Seine Eliminationshalbwertszeit ist doppelt so hoch wie diejenige des PE-Di-N (ca. 10.5 h). Die Metabolite werden mit Glucuronsäure konjugiert und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, was zu plateauartigen Verläufen der Plasmaspiegelkurven führt<sup>6</sup>. Aus diesen Befunden darf geschlussfolgert werden, dass die antianginöse Wirkung von Pentalong<sup>®</sup> nicht in erster Linie auf die systemische Verfügbarkeit des unveränderten Wirkstoffs PETN, sondern auf diejenige seiner Metabolite zurückzuführen ist<sup>7</sup>.

**Wirkung der Nitrate**

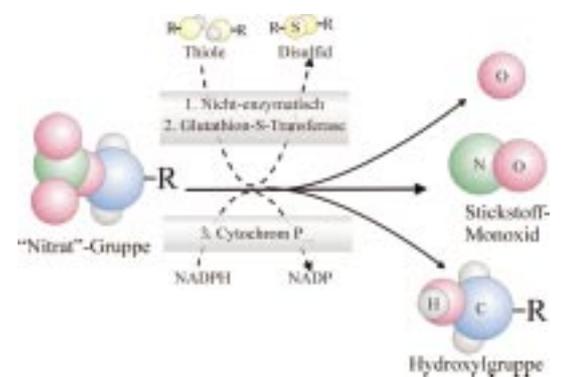
Obwohl seit der Erstanwendung eines organischen Nitrats bei Angina pectoris (GTN, 1878)<sup>8</sup> mehr als 120 Jahre vergangen sind, ist deren gemeinsamer Wirkmechanismus erst vor ca. 20 Jahren<sup>9</sup> aufgeklärt worden. Bei der Koronaren Herzkrankheit handelt es sich nor-

malerweise um eine Erkrankung der großen epikardialen Arterien. Deren Gefäßtonus wird durch das Zusammenspiel von endothelialen und humoral-neurohumoralen Faktoren reguliert. Unter den endothelialen Faktoren nimmt der *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) eine hervorragende Stellung ein. Er ist chemisch identisch mit Stickstoffmonoxid (NO) und wird deswegen auch als *endothelium derived nitric oxid* (EDNO) bezeichnet<sup>10</sup>. NO entsteht in vivo durch Oxidation der Aminosäure L-Arginin. Diese Reaktion wird von einer Isoform des Enzyms NO-Synthase (eNOS) in Gegenwart verschiedener Co-Faktoren katalysiert.

NO diffundiert zu den glatten Gefäßmuskelzellen und reagiert dort mit endogenen Thiolen zu Nitrosothiolen, die ihrerseits die lösliche Guanylatcyclase aktivieren. Guanylatcyclase katalysiert die Bildung von cyclischem Guanylylmonophosphat (cGMP) aus Guanylyltriposphat (GTP). cGMP bewirkt über mehrere Zwischenschritte ein Sinken der intrazellulären Calciumionen-Konzentration und dadurch die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur<sup>11</sup> (Abbildung 2).

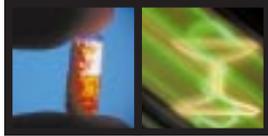
Bei dieser Wirkungskaskade ist es unerheblich, ob das NO endogen aus L-Arginin oder aus exogen zugeführten NO-Donatoren gebildet wird. Als solche fungieren z. B. Organische Nitrate. Deren Nitratestergruppen werden teilweise enzymatisch (durch die Enzyme Nitratester-Reduktase und Glutathion-S-Transferase) teilweise nicht-enzymatisch hydrolytisch und (unter Beteiligung von Thiolen als Reduktionsmitteln) reaktiv gespalten. Dabei entstehen stufenweise niedrigerwertige Ester und Stickstoffmonoxid (Abbildung 3).

Zwischen den NO-Donatoreigenschaften, der vasodilatatorischen Wirkung und den physikochemischen Moleküleigenschaften verschiedener organischer Nitrate bestehen vielfältige quantitativ beschreibbare Zusammenhänge, die seit den frühen 80er Jahren von Noack und Mitarbeitern untersucht werden<sup>12</sup>. Als wich-



**Abbildung 3: Die Freisetzung von NO aus den Nitratestergruppen („Nitratgruppen“) erfolgt teilweise enzymatisch, teilweise nicht-enzymatisch unter Verbrauch reaktiv wirk-samer Thiol- (SH-) Gruppen.**

EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



&gt;&gt; FORTSETZUNG VON SEITE 10

tigste physikochemische Kenngröße dient die Lipophilie, also die Fähigkeit, sich in organischen Solventien (hier: Oktanol) zu lösen. Dieser Parameter charakterisiert z.B. die Fähigkeit, durch lipophile Zellmembranen zu diffundieren. In der in-vitro-Vasodilatation sind der Metabolit PE-Tri-N und GTN etwa äquivalent, während PETN um den Faktor 2 wirksamer ist. Die Potenzen von PE-Di-N und PE-Mono-N sind 1 bzw. 2 Größenordnungen geringer. PE-Mono-N ist danach in etwa äquivalent zu IS-5-N<sup>13</sup>.

In ihrer vasodilatatorischen Wirkung zeigen die verschiedenen Nitrate eine gewisse vaskuläre Selektivität. Hüsgen et al<sup>14</sup> verglichen diesen Effekt bei spontanen NO-Donatoren wie S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP) und 3-Morpholino-sydnonimin (SIN-1), dem aktiven Metaboliten von Molsidomin, sowie an organischen Nitraten wie ISDN, IS-5-N, GTN und PETN mit Hilfe der Änderung der Phenylephrin-induzierten Gefäßkontraktion. Als Gefäßmodelle dienten Präparationen der Thorakalaorta, der Pulmonalarterie, der Pulmonalvene und der unteren Hohlvene vom Kaninchen. Im systemischen und im Lungenkreislauf erwiesen sich IS-5-N und PETN als ausgeprägt venoselektiv, wobei der Effekt im Lungenkreislauf weniger deutlich war.

Während sich die organischen Nitrate in ihrem Wirkprinzip alle sehr ähneln, unterscheiden sie sich andererseits in ihrem Nebenwirkungsprofil und in der Art, wie sie die Zellfunktion beeinflussen. Auf derartige Unterschiede in der Häufigkeit von Nitratkopfschmerzen, dem Auftreten einer Nitrat-Toleranz oder der damit eng verknüpften vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zielten zahlreiche Forschungsvorhaben der vergangenen zehn Jahre.

### Nitratkopfschmerz

Der Nitratkopfschmerz beruht auf der pharmakologischen Wirkung der Nitrate und geht mit der Dilatation der zerebralen Blutgefäße einher. Vor allem zu Beginn

einer Nitrat-Therapie treten Schläfendruck und Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von bis zu 80% auf. Sie gehen meist unter fortgesetzter Nitrat-Einnahme zurück, bleiben jedoch gelegentlich auch über einen längeren Zeitraum erhalten. Nitrate, die präferentiell die venöse Strombahn dilatieren (PETN, IS-5-N), scheinen diese unerwünschte Wirkung dabei in geringerem Maße hervorzurufen als solche mit geringerer Venoselektivität (GTN, ISDN)<sup>15</sup>.

Kopfschmerzen und Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit wurden von Pfaffenrath et al. in einer doppelblinden randomisierten Vierweg-Crossover-Studie an 24 gesunden Probanden untersucht, die jeweils 2 Tage lang 240 mg/Tag PETN, 150 mg/Tag PETN, 60 mg/Tag IS-5-N retardierter Form oder Placebo erhielten. Die Zielparameter wurden neunmal täglich anhand von Analogskalen bewertet. Die Maxima der beiden Zielparameter nach den 6 Einnahmezeitpunkten wurden zu Gesamtscores addiert.

Das Dosisregime von 160 mg PETN morgens und 80 mg abends erzeugte tendenziell geringeren Nitrat-Kopfschmerz als das Regime von 3\*50 PETN mg/Tag. Beide Dosierungen zeigten ab 5 h p. appl. eine um den Faktor 3 geringere Nebenwirkungsrate ( $p < 0,01$ ) als unter Therapie mit 60 mg/Tag IS-5-N retard<sup>16</sup>. Unter den venoselektiven Nitraten ist PETN somit dem IS-5-N hinsichtlich Kopfschmerzinduktion deutlich überlegen.

### Nitrat-Toleranz

Die Entwicklung einer Nitrat-Toleranz unter GTN-Dauertherapie wurde erstmals im Jahre 1888 beschrieben<sup>17</sup>. Sie bildet sich nachweislich auch bei kontinuierlicher Gabe von ISDN oder IS-5-N<sup>18</sup>, unter PETN jedoch offenbar erst bei Überschreitung des empfohlenen Dosierungsbereiches um ein Mehrfaches<sup>19</sup>.

Bei der stufenweisen reduktiven Spaltung der organischen Nitratester zu NO entstehen intermediär sauerstoffhaltige freie Radikale (sog. reaktive Sauerstoff-

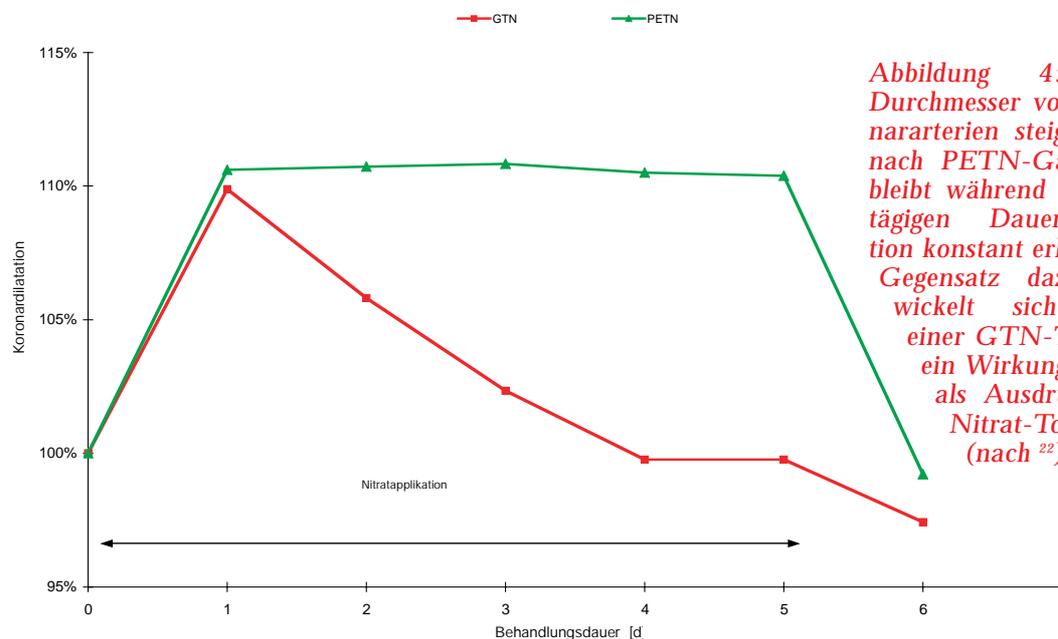


Abbildung 4: Der Durchmesser von Koronararterien steigt sofort nach PETN-Gabe und bleibt während einer 5-tägigen Dauerapplikation konstant erhöht. Im Gegensatz dazu entwickelt sich unter einer GTN-Therapie ein Wirkungsverlust als Ausdruck von Nitrat-Toleranz (nach<sup>22</sup>).



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

## Pentaerithryltetranitrat

spezies, ROS). In den letzten Jahren konnte die Toleranzentwicklung als Folge einer vermehrten endothelialen Bildung dieser reaktiven Sauerstoffspezies unter Dauerapplikation von Nitraten experimentell verifiziert werden<sup>20,21</sup>. Insbesondere die unter diesen Bedingungen vermehrt gebildeten Superoxid-Radikalanionen ( $O_2^{\cdot-}$ ) reagieren mit NO zu Peroxinitrit ( $O=N-O_2^{\cdot-}$ ). Dadurch wird NO inaktiviert und verliert somit einen Teil seiner gefäßerweiternden Wirkung.

Eine Reihe von klinischen und experimentellen Daten sprechen dafür, dass unter PETN-Gabe keine Nitrat-Toleranz auftritt. Dies gilt insbesondere im therapeutischen Dosisbereich (bis 240 mg/Tag) und auch dann, wenn PETN kontinuierlich, also ohne nächtliche Nitratpause angewandt wird<sup>22</sup> (Abbildung 4, S. 12).

In einer jüngst in Kanada durchgeführten klinischen Untersuchung wurde bestätigt, dass PETN im Gegensatz zu GTN einen über 7 Tage anhaltenden hämodynamischen Effekt hat, und die Marker des oxidativen Stress (Aldehyde, Isoprostane) nicht zunehmen<sup>23</sup>.

### Anti-oxidative und anti-atherosklerotische Eigenschaften

Zu den Konsequenzen der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies aus organischen Nitraten liegen ausführliche Untersuchungen von Bassenge et al. vor. Nach deren Ergebnissen bilden sich in vitro und in vivo aus PETN weitaus weniger ROS als aus GTN<sup>24</sup> (Abbildung 5).

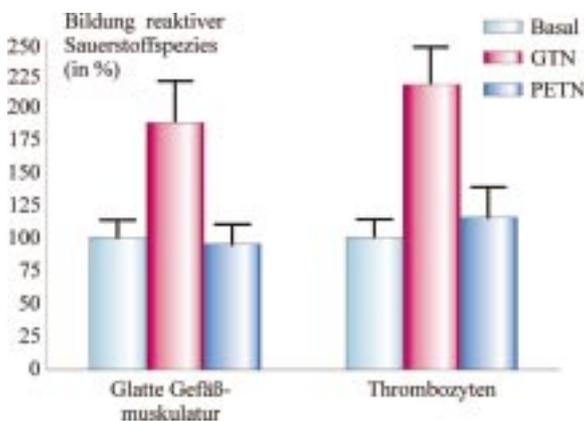
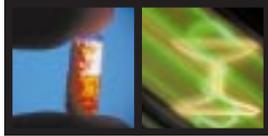


Abbildung 5: Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in glatten Gefäßmuskulatur bzw. in Thrombozyten nach Stimulation mit PETN bzw. GTN (nach<sup>24</sup>).

Für den Vergleich wurden Wirkstoffkonzentrationen gewählt, die in vivo nahezu gleiche vasodilatatorische Wirksamkeit entwickelten<sup>25</sup>. Da die ROS-Bildung bei beiden Wirkstoffen wahrscheinlich identisch abläuft, wird auf Grund dieser Ergebnisse angenommen, dass PETN gleichzeitig ein anti-oxidatives Potential besitzt.

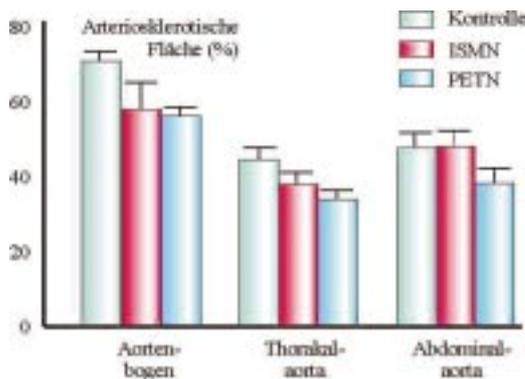
Durch seine oben beschriebene Reaktion mit Superoxid-Radikalanionen zu Peroxinitrit erlangt NO zusätzlich die Bedeutung eines Radikalfängers gegenüber Sauerstoffradikalen. Durch ihre Fähigkeit zur Peroxidation von Lipi-

ANZEIGE NORGINE



>> FORTSETZUNG VON SEITE 13

**Abbildung 6: Nach 15-wöchiger Cholesterol-reicher Diät entwickeln Kaninchen eine hochgradige Arteriosklerose der gesamten Aorta. Deren Ausmaß wies unter Behandlung mit PETN bzw. IS-5-N deutliche Unterschiede auf (nach <sup>30</sup>)**



den, Proteinen und DNA können sowohl Sauerstoffradikale als auch Peroxynitrit zellschädigend wirken. Die antiarteriosklerotische Wirkung von PETN wird gerade darauf zurückgeführt, dass zwar NO, aber kaum Sauerstoffradikale gebildet werden<sup>30</sup>.

Oberle und Schröder fanden eine Erklärung für die anti-oxidativen und anti-atherogenen Eigenschaften des PETN, als sie an Endothelialzellen der Schweine-aorta nachweisen konnten, dass PETN und sein aktiver Metabolit PE-Tri-N die Expression des anti-oxidativen Proteins Ferritin auf NO- bzw. Eisen-abhängigen (jedoch cGMP-unabhängigen) Reaktionswegen um den Faktor 3 erhöhen, während ISDN und IS-5-N unter denselben Bedingungen wirkungslos bleiben<sup>25</sup>. Exogen zugeführtes NO wirkt auch anti-oxidativ gegenüber Low-Density-Lipoproteinen (LDL), wie Ver-

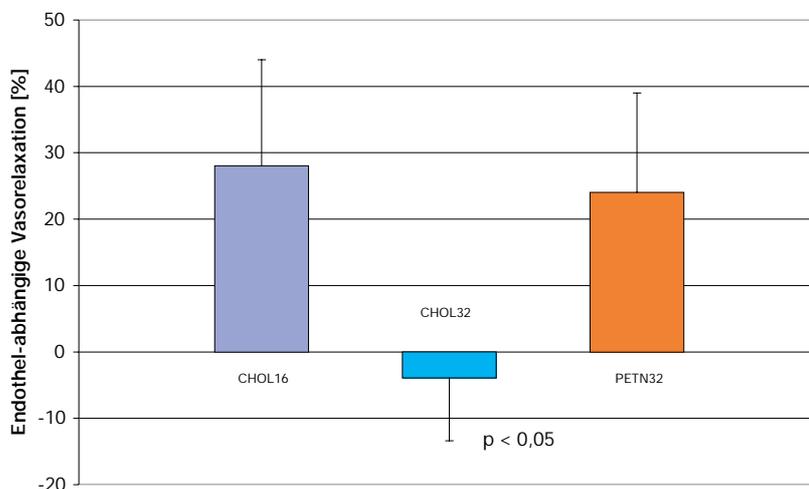
suche zu deren Cu<sup>2+</sup>-induzierter ex-vivo-Oxidierbarkeit durch SNAP<sup>26</sup> bzw. PETN<sup>29</sup> als NO-Donatoren zeigten. Es greift damit in den wichtigsten pathogenetischen Ablauf in der Entstehung arteriosklerotischer Plaques regulierend ein.

Auch die Fähigkeit von NO, spezifisch den 12-Lipoxygenase-Weg und damit letzten Endes die Thrombozytenaggregation zu hemmen<sup>27</sup>, wirkt sich anti-arteriosklerotisch aus. Diese Wirkung ist für PETN im koronarvenösen Effluat ebenfalls nachgewiesen worden<sup>28</sup>. Weitere Befunde, die für eine Prognoseverbesserung unter PETN-Therapie sprechen und die für andere organische Nitrate nicht charakteristisch oder schwächer ausgeprägt sind, wurden von Kojda berichtet: In Kaninchen, die über vier Monate Cholesterol-reiches Futter erhalten hatten, entwickelten sich deutliche atherosklerotische Veränderungen gegenüber einer Kontrollgruppe mit Cholesterol-armem Futter. Die gleichzeitige Gabe von PETN bewirkte eine signifikante Verringerung der Aortenstenosen. IS-5-N hatte hier keinen signifikanten Effekt. Die atherosklerotischen Veränderungen korrelierten mit einer signifikanten endothelialen Dysfunktion, die unter PETN vollständig ausblieb. IS-5-N blieb hier wirkungslos<sup>29,30</sup>.

In einem ähnlichen Versuchsansatz untersuchte diese Forschungsgruppe, ob der endothelprotektive Effekt auch bei bereits etablierter Atherosklerose auftritt. Dazu wurden Kaninchen, in denen sich unter 16-wöchiger Cholesterol-reicher Ernährung Atherosklerose ausgebildet hatte, entweder weitere 16 Wochen mit Cholesteroldiät allein (CHOL<sub>32</sub>) oder mit Cholesteroldiät + PETN (PETN<sub>32</sub>) ernährt. Als Kontrollgruppe dienten Tiere, die nach 16 Wochen nicht weiter behandelt worden waren (CHOL<sub>16</sub>).

Die anti-oxidativen Eigenschaften des PETN wurden in dieser Studie über die Verzögerungszeit bis zum Einsetzen der durch Cu<sup>2+</sup>-Ionen induzierten LDL-Oxidation (*Diene lag-time*) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 (S. 15) grafisch dargestellt und erläutert.

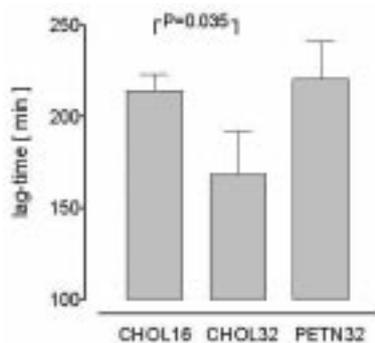
Die Aufrechterhaltung der Endothel-abhängigen Relaxation wurde an Ringen der atherosklerotisch veränderten Thorakalaorta nachgewiesen (Abbildung 7). Diese zeigten nach 16 Wochen (CHOL<sub>16</sub>) eine ausgeprägte Dysfunktion, wie man sie auch bei Koronarpatienten beobachtet. Nach weiteren 16 Wochen nahm ihr Ausmaß noch weiter zu (CHOL<sub>32</sub>). Die Progression der endothelialen Dysfunktion konnte durch die konkomitante Verabreichung von PETN im Vergleich zum Zustand der Kontrollgruppe vollständig verhindert wer-



**Abbildung 7: Maximale durch 1μmolare Acetylcholin-Lösung induzierte Endothel-abhängige Änderung der arteriellen Relaxation. Je geringer die Relaxation, desto schlechter ist die physiologische Endothelfunktion (nach <sup>31</sup>).**

EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

## Pentaerythryltetranitrat



**Abbildung 8: Empfindlichkeit von LDL gegenüber Oxidation durch Kupferionen. Dargestellt sind die Verzögerungszeiten vom Beginn der Reaktion bis zum Auftreten von Oxidationsprodukten, die durch Doppelbindungen charakterisiert sind (Diene lag-times). Je länger die lag-times, desto stärker sind die anti-oxidativen Eigenschaften des Milieus. Die PETN-Behandlung verhindert den Abfall der lag-time, der nach fortgesetzter Behandlung mit Cholesterol-reichem Futter (CHOL16  $\Rightarrow$  CHOL32) beobachtet wird (nach<sup>31</sup>).**

den (PETN<sub>32</sub>)<sup>31</sup>.

### Klinisches Profil

PETN hat somit innerhalb der Wirkstoffgruppe der organischen Nitrate ein eigenständiges pharmakologisches Wirkprofil, insbesondere hinsichtlich des weitestgehenden Ausbleibens einer Nitrat-Toleranz sowie des ansonsten in dieser Wirkstoffgruppe therapielimitierenden Nitratkopfschmerzes. Dazu liegen viele experimentelle Untersuchungen mit eindeutiger Aussage vor. Das klinische Profil von PETN ist in der Indikation „Koronare Herzkrankheit“ seit den frühen Arbeiten von Bjerlöf<sup>4</sup> in mittlerweile 26 weiteren klinischen Studien der Jahre 1952 bis 1995 erforscht worden. Eine Zusammenfassung dieser Publikationen wurde von Maier-Lenz und Dück<sup>32</sup> publiziert. Eine Übersicht von Arbeiten zur klinischen Prüfung dieses Wirkstoffs in den Indikationen „Herzinsuffizienz“ und „Myokardinfarkt“ ist von Belz und Kuntze<sup>33</sup> veröffentlicht worden. Aus naheliegenden historischen Gründen konnte der überwiegende Teil dieser Studien nicht die heute gültigen Anforderungen an klinische Prüfungen erfüllen. Konsequenterweise sind jetzt aber weitere prospektive, kontrollierte Studien auf dem Weg, die den bisher dokumentierten Erfahrungsstand weiter untermauern werden.

### Literatur

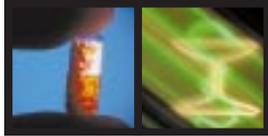
<sup>1</sup> Schunk J: Effect of two nitric acid esters on the blood pressure; Naunyn-Schmiedebergs Arch Exptl Pathol Pharmacol **212**, 297 - 301 (1951)

<sup>2</sup> Takeshita K: The depressor action of hasethrol Jikken Yakubutsugaku Zasshi **14**, 481 - 486 (1937)

<sup>3</sup> Bizard G, Vanlerenberghe J, Grandjean L: Pharmacological study of pentaerythritol tetranitrate Compt Rend Soc Biol **142**, 325 - 327 (1948)

<sup>4</sup> Bjerlöf H: Nitropent, ett nytt medel mot angina pectoris; Svenska Läkartidningen **40**, 694 - 697 (1943)

<sup>5</sup> Bucher JR; Huff J, Haseman JK, Eustis SL, Lilja HS, Murthy ASK: No evidence of toxicity or carcinogenicity of



Pentaerythritol tetranitrate given in the diet to F344 rats and B6C3F1 mice for up to two years  
*J Appl Toxicol* **10**, 353-357 (1990)

<sup>6</sup> Mutschler E: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 8. Auflage, 2001

<sup>7</sup> Weber W, Michaelis K, Luckow V, Kuntze U, Stalleicken D: Pharmacokinetics and Bioavailability of Pentaerythryl Tetranitrate and Two of its Metabolites  
*Arzneim Forsch/Drug Res* **45**, 781 - 784 (1995)

<sup>8</sup> Murrell W: Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris; *Lancet* **1**, 80 (1879)

<sup>9</sup> Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kadowitz PJ, Gruetter CA: 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**, 739 - 749 (1981)

<sup>10</sup> Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chadhuri G: Endothelium derived relaxing factor produced and released from arteries and veins is nitric oxide  
*Proc Natl Acad Sci USA* **84**, 9265-9269 (1987)

<sup>11</sup> Kukovetz WR, Holzmann S: Mode of action of nitrates with regard to vasodilatation and tolerance; *Z Kardiol* **75** (Suppl 3), 8 - 11 (1986)

<sup>12</sup> Noack E: Investigation on structure-activity relationship in organic nitrates; *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **6**, 583 - 586 (1984)

<sup>13</sup> Noack E: Basalpharmakologische Eigenschaften und vaskuläre Selektivität von PETN; in: Schneider HT, Stalleicken D (Herausg): Pentaerythryltetranitrat, Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1995), S. 37-47

<sup>14</sup> Hüsgen B, Noack E, Kojda G: Comparison of the vasorelaxing effect of different nitrovasodilators in conductive arterial and venous blood vessels; In: Schrör K, Pace-Asciak CR (Herausg): Mediators in the cardiovascular system: Regional ischemia, Agents and Actions **45** (Suppl.) 183-187, Birkhäuser Verlag Basel 1995

<sup>15</sup> Noack E, Kojda G: Pentaerythryltetranitrat - Gesichertes und Neues zur Pharmakologie eines Langzeitnitrats; Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1994)

<sup>16</sup> Pfaffenrath V, de la Motte S, Harrison F, Rühning C: Wirkungen von Pentaerythryltetranitrat, Isosorbidmononitrat und Plazebo auf den Kopfschmerz und auf die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit gesunder Probanden; *Arzneim Forsch/Drug Res* **48**, 646 - 650 (1998)

<sup>17</sup> Stewart D D: Remarkable tolerance to nitroglycerin Philadelphia Polyclinic **12** (1888)

<sup>18</sup> Kober G, Kaltenbach M: Nitrate und Nitrat-Toleranz in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung; Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1983)

<sup>19</sup> Dück KD, Richard F: Langzeitnitrattherapie bei Koronarer Herzkrankheit - Wirkungsverlust durch Toleranzentwicklung?; *Z Gesamte Inn Med* **45**, 736 - 741 (1990)

<sup>20</sup> Dikalov S, Fink B, Skatchkov M, Bassenge E: Comparison of glyceryl trinitrate-induced with pentaerythryl tetranitrate-induced in vivo formation of superoxide radicals: effect of vitamin C; *Free Radic Biol Med* **27**, 170-176 (1999)

<sup>21</sup> Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG: Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance; *J Clin Invest* **95**, 187-194 (1995)

<sup>22</sup> Fink B, Bassenge E: Unexpected, tolerance-devoid vasomotor and platelet actions of pentaerythryl tetranitrate; *J Cardiovasc Pharmacol* **30**, 831 - 836 (1997)

<sup>23</sup> Jurt U, Gori T, Parker JD: Pentaerythryltetranitrate therapy is not associated with the development of tolerance; *Eur Heart J* **21** (Suppl) P 2306 (2000)

<sup>24</sup> Dikalov S, Fink B, Skatchkov M, Stalleicken D, Bassenge E: Formation of reactive oxygen species by pentaerythryltetranitrate and glyceryl trinitrate in vitro and development of nitrate tolerance; *J Pharmacol Exp Ther* **286**, 938-944 (1998)

<sup>25</sup> Oberle S, Schwartz P, Abate A, Schröder H: The antioxidant defense protein ferritin is a novel and specific target for pentaerythryl tetranitrate in endothelial cells; *Biochem Biophys Res Commun* **261**, 28-34 (1999)

<sup>26</sup> Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S: Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide. Potential role in atherogenesis; *FEBS Lett* **334**, 170-174 (1993)

<sup>27</sup> Nakatsuka M, Osawa Y: Selective inhibition of the 12-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism by L-arginine or sodium nitroprusside in intact human platelets; *Biochem Biophys Res Commun* **200**, 1630-1634 (1994)

<sup>28</sup> Hohlfeld T, Schrör K: Hämodynamik und Plättchenfunktion an narkotisierten Schweinen nach i.v.-Gabe von PETN; in: Jähnchen E, Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg): Pentaerythryltetranitrat - Strukturchemische, zellbiologische und klinische Perspektiven; Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1997), S. 40-47

<sup>29</sup> Kojda G: Pentaerythryltetranitrat - NO-vermittelte Vasoprotektion und Hämodynamik; Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1997), S. 43

<sup>30</sup> Kojda G, Hacker A, Noack E: Effects of nonintermittent treatment of rabbits with pentaerythritol tetranitrate on vascular reactivity and superoxide production.; *Eur J Pharmacol* **355**, 23 - 31 (1998)

<sup>31</sup> Hacker A, Müller S, Meyer W, Kojda G: The nitric oxide donor pentaerythritol tetranitrate can preserve endothelial function in established atherosclerosis; *Br J Pharmacol* **132**, 1707 - 1714 (2001)

<sup>32</sup> Maier-Lenz H, Dück KD: Pentaerythryltetranitrat - Therapeutischer Stellenwert bei Koronarer Herzkrankheit; Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1995)

<sup>33</sup> Belz GG, Kuntze U: Pentaerythryltetranitrat - Therapeutischer Stellenwert bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt; Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1996)

**Autor**  
**Dr. med. Dirk Stalleicken**, (Jg. 1953), Studium der Germanistik, Sozialwissenschaften und Humanmedizin, Approbation und Promotion 1985, seit 1985 Tätigkeit in verschiedenen internationalen Pharmaunternehmen in Forschung, Medizin und Marketing, seit 1994 zusätzlich Lehrbeauftragter der Hochschule für Technik und Wirtschaft (FH) Albstadt-Sigmaringen. Arbeitsgebiete: Sicherstellung der Marktfähigkeit von Produkten, Präparate-Information und Nutzen-Risiko-Bewertung gem. AMG. Themenschwerpunkte: Physiologie und Pharmakologie von Herz-Kreislauf, ZNS und Dermatologie.