

Therapie mit Isosorbid-5-Mononitrat

Isosorbid-5-Mononitrat ist ein alter Bekannter. Bei der schon über 20 Jahre erprobten Therapie mit Isosorbid-2,5-Dinitrat treten zwei Stoffwechselprodukte auf, Isosorbid-2-Mononitrat (biologische Halbwertszeit 1,5 h) und die erwähnte in Stellung 5 nitrierte Verbindung mit einer biologischen Halbwertszeit von 4 bis 5 h.

Alle drei Verbindungen sind, gemessen an der Senkung der ST-Strecke, bei Koronarkranken nach oraler Gabe etwa gleich stark wirksam. Sie unterscheiden sich lediglich in ihrer Wirkungsdauer. Isosorbid-Dinitrat wird dabei offensichtlich rasch denitriert, so daß der Hauptträger der Wirkung die mononitrierte Verbindung mit der längeren Halbwertszeit, nämlich Isosorbid-5-Mononitrat ist.

Denitrierung von Isosorbid-5-Mononitrat

Die rasche Denitrierung des Isosorbid-Dinitrats, vor allem in der Leber, ist Ursache dafür, daß ursprünglich an der oralen Einsatzfähigkeit dieser Substanz überhaupt Zweifel angemeldet wurden.

Auch oral verabfolgt erwies sie sich als therapeutisch brauchbar, dies ist vor allem auf den 5-Mononitrat-Metaboliten zurückzuführen.

Im Stoffwechsel des Isosorbid-Dinitrats entsteht, wie bei allen organischen Nitratverbindungen, auch freies Nitrit, das zum Teil zum Nitrat oxidiert wird. Das Nitrit, das der Oxidation entgeht und ins systemische Blut gelangt, ist verantwortlich für die Bildung von Ferrihämoglobin. Diese unerwünschte Nebenwirkung haben alle organischen Nitratverbindungen.

Im Tierversuch hat sich gezeigt, daß die Denitrierung von Isosorbid-5-Mononitrat im Vergleich mit Isosorbid-Dinitrat viel langsamer verläuft und nur einen Bruchteil der Ferrihämoglobin-Konzentration im Blut verursacht, die unter dem Einfluß der denitrierten Verbindung gemessen wurde; die Ferrihämoglobinwerte stiegen selbst bei hoher Dosierung nicht oder nur unwesentlich über ein Prozent, bezogen auf den gesamten Hämoglobingehalt, an. Derartige Konzentrationen sollten unter therapeutischen Bedingungen bedeutungslos sein; indes steht die Überprüfung der im Tierversuch gewonnenen Resultate am Patienten noch aus.

Die ersten klinischen Erfahrungen ergaben, daß Isosorbid-5-Mononitrat p. o. im Vergleich mit der denitrierten Verbindung, die in Retardform verabreicht wurde, äquieffektiv ist. Allerdings sind auch die Nebenwirkungen gleich stark ausgeprägt; vor allem der Kopfschmerz wird von den Patienten als störend empfunden. Er scheint eine Folge der generellen Gefäßerweiterung durch organische Nitratverbindungen zu sein. Mit der Zeit gewöhnt sich der Organismus an diese offensichtlich zunächst unvermeidliche Nebenwirkung. Dagegen scheint die Toleranz gegenüber den organischen Nitratverbindungen hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung nur eine geringere Rolle zu spielen; jedenfalls erweist sich der Organismus nach einem kurzen therapiefreien Intervall immer wieder als ansprechbar.

Der Feinmechanismus der Wirkung organischer Nitratverbindungen ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Kontroversen. Auch für Isosorbid-5-Mononitrat ist die Wirkung vor allem

durch eine Senkung der Vorlast des Herzens, wohl durch Vergrößerung der in den Venen deponierten Blutmenge, begründet.

Vorteile von Isosorbid-5-Mononitrat

Die Vorteile von Isosorbid-5-Mononitrat sind in der günstigen Pharmakokinetik der Substanz zu suchen. Isosorbid-5-Mononitrat ist praktisch keinem First-pass-Effekt unterworfen; die Blutspiegel sind nach oraler und nach intravenöser Gabe fast identisch. Beim Einsatz von Isosorbid-5-Mononitrat hat man die Vorteile der Therapie mit einer Monosubstanz ohne die Gefahr der interindividuellen Streuungen der Blutspiegel, bedingt durch die unterschiedlichen Grade der Metabolisierung im Darm und vor allem in der Leber nach der Resorption. Die Wirksamkeit kann in direkte Beziehung mit dem Blutspiegel gesetzt werden. Da Isosorbid-5-Mononitrat im wesentlichen metabolisch inaktiviert wird, ist bei niereninsuffizienten Patienten praktisch keine Dosisreduktion erforderlich.

Therapieplatz für Isosorbid-5-Mononitrat

Aufgrund der langen Halbwertszeit sollte der Gebrauch von Isosorbid-5-Mononitrat jede Retard-Formulierung überflüssig machen. Der Platz für Isosorbid-5-Mononitrat in der Therapie wird vor allem in der Langzeitprophylaxe der Angina pectoris vermutet. Isosorbid-5-Mononitrat kann mit Betablockern kombiniert werden. Pharmakologisch deutet sich bei dieser Kombination, gemessen an der Senkung der ST-Strecke, die durch Koronarokklusion und Isoprenalin beim Hund angehoben wurde, eine überadditive Wirkung an. Frh

(Symposium über Isosorbid-5-Mononitrat, Januar 1981, Mannheim)