

Optionen der NO-Substitution

Bewährtes und Zukünftiges

Herausgeber:

G. Ertl

T. Meinertz



77. Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie -
Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Nitrate zählen seit jeher zu den klassischen Therapeutika der Angina pectoris. Das Wirkprinzip der Nitrate, die Substitution von Stickstoffmonoxid (NO), die zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt, ist bekannt. Erst in den letzten Jahren sind Nitrate wieder in das Zentrum des medizinischen und pharmakologischen wissenschaftlichen Interesses gerückt. Welche zukünftigen Möglichkeiten sich daraus für die klinische Praxis ergeben können, das sind die Themen mit denen sich die nachfolgenden Beiträge beschäftigen.

Sie geben den Inhalt eines Symposiums anlässlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Kreislauf-Forschung 2011 in Mannheim wieder.



Prof. Dr. med. Thomas Meinertz



Prof. Dr. med. Georg Ertl



AUTOREN

Professor Dr. med. Thomas Meinertz
Klinik und Poliklinik für
Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Universitäres Herzzentrum Hamburg
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Professor Dr. med. Georg Ertl
Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik u. Poliklinik I
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg

Professor Dr. med. Thomas Münzel
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
2. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Professor Dr. med. Johann Bauersachs
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Professor Dr. med. Rainer Hambrecht
Klinikum Links der Weser gGmbH
Klinik für Kardiologie & Angiologie
Senator-Weßling-Str. 1
28277 Bremen

Tommaso Gori, MD PhD
2. Medizinische Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Optionen der NO-Substitution - Bewährtes und Zukünftiges

Herausgeber: T. Meinertz G. Ertl

8	Einführung	T. Meinertz G. Ertl
13	NO Substitution bei KHK	T. Münzel
14	NO Substitution bei Herzinsuffizienz	J. Bauersachs
20	NO-Bioverfügbarkeit und Prognose: Training, Pharmakotherapie, Intervention	R. Hambrecht
37	Klinische Bedeutung des Preconditioning	S. Rosenkranz



Professor Dr. med. Thomas Meinertz

Klinik und Poliklinik für

Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Universitäres Herzzentrum Hamburg

Martinstraße 52

20246 Hamburg

- Studium: 1965 – 1970 Studium der Medizin in Mainz und Innsbruck
- 1970: Medizinisches Staatsexamen
- 1971: Dissertation
- 1972: Approbation
- 1972-1974: Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- 1974-1976: Wissenschaftlicher Assistent Institut am Institut für Pharmakologie Mainz
- 1976-1981: Wissenschaftlicher Assistent der II. Med. Klinik der Universität Mainz
- 1981-1983: Oberarzt und Professor an der II. Med. Klinik der Universität Mainz
- 1984: Ltd. Oberarzt der Abteilung Innere Medizin III der Med. Universität Freiburg
- ab 1989: Chefarzt der II. Med. Klinik des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg
- 1994: Berufung auf den Lehrstuhl Innere Medizin / Kardiologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf
- seit 2/94: Direktor der Abtl. Kardiologie des UKE,
- seit 2/96: Direktor der Med. Klinik III des UKE
- 2004: Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie des Universitären Herzzentrum (UHZ)



Professor Dr. med. Georg Ertl

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik u. Poliklinik I
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg



- 1968-1974 Studium der Humanmedizin in Mainz und Graz
- 1975 Approbation und Promotion (Dr. med.)
- 1975-1976 Stabsarzt bei der Deutschen Bundeswehr
- 1977-1979 Wissenschaftlicher Assistent, Physiologie, Universität Düsseldorf
- 1979-1980 Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Harvard Universität, Boston, USA
- Ab 1981 Wissenschaftlicher Assistent, Medizinische Klinik Universität Würzburg
- 1986 Habilitation, Oberarzt
- 1991 Universitätsprofessor (C3), leitender Oberarzt
- 1995-1998 Lehrstuhl für Kardiologie, Direktor der II. Medizinischen Klinik am Klinikum Mannheim
- seit 1999 Lehrstuhl für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik, Universität Würzburg
- 2000 - 2004 Sprecher des Sonderforschungsbereiches 355 "Pathophysiologie der Herzinsuffizienz"
- seit 2002 Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- 2004-2006 Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
- seit 2005 wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer
- 2004-2008 Sprecher der Sektion Herz/Kreislauf des Fachkollegiums Medizin der DFG
- 2007-2008 Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
- 2008-2012 Sprecher Fachkollegium Medizin und der Sektion Herz/Kreislauf der DFG
- Mitglied der Kommission Klinische Forschung der DFG
- 2011-2013 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung

Optionen der NO-Substitution – Bewährtes und Zukünftiges

Thomas Meinertz und Georg Ertl

O bwohl Nitrate seit über einem Jahrhundert zur Therapie der Angina pectoris eingesetzt werden, blieb deren Wirkungsmechanismus auf zellulärer Ebene weitgehend ungeklärt. Klinisch und experimentell belegt war lediglich, dass Nitrate zu einer Dilatation der großen Venen und Arterien führen und so den Sauerstoffverbrauch des Herzens herabsetzen bzw. das Angebot verbessern. Klinisch wurde im Laufe der Zeit deutlich, dass Nitrate akut sehr gut wirksam sind, dass es aber bei wiederholter Gabe und Dauertherapie zur Wirkungsabschwächung, ja zum Wirkungsverlust kommt.

Einen Durchbruch im Verständnis des Wirkungsmechanismus der Nitrate auf zellulärer Ebene bedeutete die Entdeckung des Endothelial Derived Relaxant Factor EDRF. Erste Hinweise auf eine aus dem Endothel freigesetzte Substanz, die vasodilatierend wirkt, ergaben sich aus Experimenten an isolierten Gefäßpräparaten: So waren verschiedene vasodilatierende Substanzen nur wirksam, wenn deren Endothel intakt war. Der Verlust des Endothels führte dazu, dass die Gefäße auf vasodilatierende Stimuli nicht dilatierten oder sogar mit einer Gefäßkonstriktion reagierten. Diese ebenso einfache wie geniale Beobachtung löste eine weltweite Suche nach der Natur des EDRF und dessen Wirkungsmechanismus aus.

Zielführend bei der Suche nach der Natur des EDRF waren vor allem drei Beobachtungen:

Zahlreiche sogenannte „Nitrovasodilatoren“ (z.B. Nitroglycerin, Amylnitrit, NPN) sind selbst unwirksam und wirken vermutlich erst über eine Freisetzung von Stickstoffmonoxyd (NO). NO selbst wirkt in der glatten Muskelzelle über die Stimulation einer löslichen Guanylatcyclase (sGC) und erhöht so die intrazelluläre Konzentration von zyklischem-Guanosinmonophosphat (cGMP). Dieses führt zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur über eine Stimulation der Kalziumaufnahme in intrazelluläre Strukturen. Der dritte Baustein bei der Entschlüsselung von EDRF war die Beobachtung verschiedener Forschergruppen, dass andere exogene Substanzen (wie z.B. Acetylcholin) quasi auf natürlichem Wege die intrazelluläre Konzentration von NO in Endothelzellen erhöhen. Nach den Ergebnissen war naheliegend, dass dieses offensichtlich vom Endothel in die glatten Muskelzellen diffundiert und über c-GMP vasodilatierend wirkt.

Für ihre Entdeckungen zum Mechanismus der Relaxation der Gefäßmuskulatur erhielten Robert Furchgott, Louis J. Ignarro und Ferid Murad den Nobelpreis für Medizin 1998.

NO wird im Organismus durch das Enzym „Nitric Oxide Synthase“ / NO-Synthase (NOS) aus der Aminosäure Arginin und Sauerstoff gebildet. Für die Synthese sind verschiedene Kofaktoren notwendig. NOS existiert in drei Isoformen:

Neuronale / Konstitutive	NOS1
Induzierbare	NOS2
Endotheliale	NOS3

NOS spielt nicht nur für die Endothelfunktion und für den Tonus der Gefäße, sondern auch für die Modulation der Plättchenaggregation und Leukozytenadhäsion sowie die neuronale Erregungsübertragung eine wichtige Rolle.

Welche Rolle spielt NO bei intaktem und bei geschädigtem (dysfunktionellem) Endothel?

Der Gefäßtonus wird durch ein Netzwerk unterschiedlicher Signalwege gesteuert. Falls ein Signalweg ausfällt, wird er durch einen anderen kompensiert. Das Wechselspiel von organismuseigenen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren ist komplex geregelt, in der Endstrecke dieses Prozesses spielen NO und c-GMP eine zentrale Rolle.

Bei intaktem Endothel sind alle Mediatoren im Gleichgewicht. Eine massive Störung dieses Gleichgewichtes resultiert in einer endothelialen Dysfunktion: Das Gefäß büßt die Fähigkeit ein, auf physiologische Reize zu dilatieren. Eine derartige Funktionsstörung des Gefäßes findet sich in den Frühstadien fast aller Gefäßerkrankungen: z.B. Atherosklerose, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie Nikotinabusus.

Da NO sich weit distal und zentral in dieser Kaskade befindet, wirken sich Störungen in der NO-Bioverfügbarkeit besonders dramatisch für die Gefäßfunktion aus:

Die Synthese von NO kann gestört sein, sie kann aber auch bei en-

dothelialer Dysfunktion kompensatorisch erhöht sein. Praktisch viel wichtiger ist die gestörte Bioverfügbarkeit von NO durch verstärkte endotheliale Bildung von Superoxidanion-Radikalen. Diese toxischen und hochreaktiven Sauerstoffradikale, die auch bei physiologischen Reaktionen im Organismus gebildet werden, inaktivieren NO. Auch die endotheliale NOS ist unter bestimmten Bedingungen in der Lage, Superoxidanionenradikale zu bilden. Für diesen Entkopplungszustand der eNOS kann z.B. das Fehlen des eNOS Kofaktors Tetrahydrobiopterin oder das Fehlen des eNOS Substrates Arginin verantwortlich sein.

**Kann die Bioverfügbarkeit von NO durch organische Nitrate verbessert werden?
Kann die exogene Gabe von organischen Nitraten die endotheliale Dysfunktion korrigieren?**

Die Beantwortung dieser Fragen ist Thema dieses Symposiums. Nach dem Stand der derzeitigen Literatur ein Ausblick auf mögliche Antworten:

Nitrate sind NO-Donatoren und besitzen damit das gleiche Wirkungsspektrum wie natürlich generiertes NO. So ist den Nitraten zunächst prinzipiell eine gefäßprotektive Wirkung zuzuschreiben. Da die akute und insbesondere die chronische Therapie mit organischen Nitraten in den meisten Fällen unerwünschte Nebenreaktionen hervorruft – wie z.B. die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies – werden die initial protektiven Eigenschaften teilweise rasch in negative Effekte umgekehrt. Unter Dauertherapie könnte daher durchaus, trotz initialer klinischer Wirksamkeit, ein prognostisch ungünstiger Langzeiteffekt resultieren.

Trifft dies für alle Nitrate in gleicher Weise zu?

Studienergebnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass man durchaus nicht alle organischen Nitrate „in einen Topf werfen kann“. In der Bioaktivierung einzelner Nitrate scheinen erhebliche Unterschiede zu bestehen, ebenso in deren Eigenschaft, reaktive Sauerstoffspezies zu bilden. Wir wissen heute, dass Nitroglycerin durch die in den Mitochondrien lokalisierte Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH-2, Nitratreduktase) aktiviert wird, d.h. dass der für die Relaxation wichtige Mediator freigesetzt wird. Während der Biotransformation von

Nitroglycerin entsteht sofort oxidativer Stress innerhalb der Endothel- und auch der glatten Muskelzelle. Dies führt zu einer ausgeprägten vaskulären Dysfunktion. Dies beinhaltet eine Entkopplung der NO-Synthese und damit ein Versiegen der NO-Produktion und eine vermehrte Superoxidbildung mit allen negativen Auswirkungen. Die so in Gang gesetzte Bildung freier Radikale stimuliert wiederum die Bildung von Endothelin 1 im Endothel und glatten Muskelzellen und führt zu einer sekundären Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) mit daraus resultierender Überempfindlichkeit der toleranten Gefäßmuskulatur gegenüber nahezu allen Vasokonstriktoren, die ihre Effekte über die PKC vermitteln. Die Radikalbildung hat weiterhin eine oxidative Inhibition der Aktivität der ALDH-2 zur Folge, wodurch sekundär der NTG-Bioaktivierungsmechanismus drastisch limitiert wird.

Interessanterweise ist Pentaerityltetranitrat (PETN) ebenfalls eine Substanz, die die ALDH-2 benötigt, um bioaktiviert zu werden. Bei diesem Prozess fallen jedoch deutlich weniger Radikale an und das Enzym selbst bleibt in seiner Aktivität nahezu unbeeinträchtigt. Zusätzlich werden nach experimentellen Befunden die Aktivität und die Expression antioxidativ wirksamer Enzyme hochreguliert. Dies erklärt, weshalb eine chronische Nitrattherapie mit PETN zu keiner oder deutlich geringerer Toleranzentwicklung und keiner endothelialen Dysfunktion führt. Was nach wie vor fehlt, sind Daten, die einen positiven Effekt von PETN auf die Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit belegen. Ein solcher Effekt konnte andererseits bislang auch für keinen anderen NO-Donator nachgewiesen werden.



Professor Dr. med. Thomas Münzel

UNIVERSITÄTSMEDIZIN

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

2. Medizinische Klinik und Poliklinik

Langenbeckstraße 1

55131 Mainz

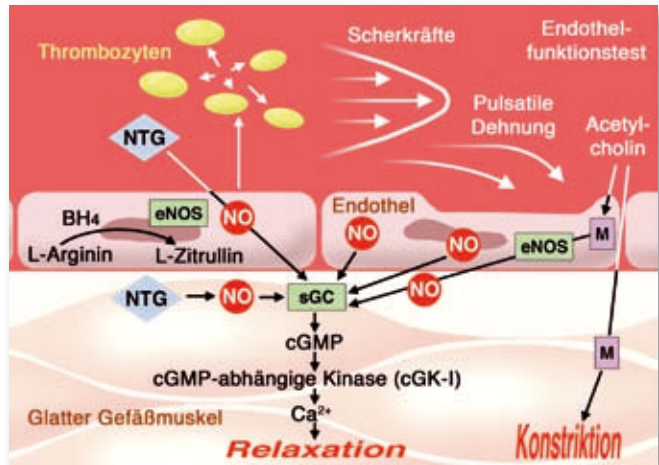
- | | |
|-----------|---|
| 1979-1985 | Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz |
| 1985 | Staatsexamen, Promotion (Dr. med.) |
| 1985-1987 | Stipendiat des Max Plank Instituts Bad Nauheim am Institut für angewandte Physiologie, Freiburg, Direktor: Prof. Dr. E. Bassenge. |
| 1988-1993 | Wissenschaftlicher Assistent an der Albert Ludwigs-Universität Freiburg |
| 1993-1995 | Habilitandenstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Emory Universität, Atlanta, GA, USA |
| 1995 | Habilitation an der Albert Ludwigs Universität Freiburg |
| 1995-2004 | Oberarzt an der Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg |
| 2003 | Berufung zum C3-Professor für Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät, Universitätsklinik, Eppendorf, Hamburg |
| 2004 | Berufung zum C4 Professor für Innere Medizin an die Johannes Gutenberg Universität Mainz, |
| seit 2004 | Direktor der II Medizinischen Klinik und Poliklinik |

Seit vielen Jahren werden organische Nitratre erfolgreich in der Therapie des akuten Koronarsyndroms, der Herzinsuffizienz und der arteriellen Hypertonie (hypertensive Krise) eingesetzt.

Als Wirkprinzip wurde hierbei die NO Freisetzung mit nachfolgender Vasorelaxation aufgrund der Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und der cGMP-abhängigen Kinase (cGK-I) postuliert.

Abb. 1

NO besitzt vasodilatatorische und antiaggregatorische Eigenschaften. Die Relaxation wird letztendlich über eine Aktivierung der cGMP-abhängigen Kinase I induziert.



Eine Verminderung der vaskulären NO-Bioverfügbarkeit führt zu einer endothelialen Dysfunktion. Insofern lag es nahe zu postulieren, dass im Falle von einem NO-Defizit diese durch die Gabe von NO wieder ausgeglichen werden kann. Dieses Konzept hat sich jedoch wieder substantiell geändert, nachdem bekannt wurde, dass freie Radikale wie das Superoxidanion ($O_2^{\cdot-}$) in erster Linie für die endotheliale Dysfunktion verantwortlich sind und durch die Interaktion zwischen NO und $O_2^{\cdot-}$ und der daraus resultierenden Peroxynitritbildung ein Gefäßschaden eher hervorgerufen denn verhindert wird.

Wie sieht heute der Therapiealgorithmus

für die Therapie der stabilen AP durch organische Nitratre aus?

Für die Behandlung des akuten Angina pectoris Anfalles sind die Nitratre (als Spray, Tabelle 1) nach wie vor Mittel der Wahl. Zu Substanzen, die die Prognose verbessern, werden Substanzen wie das ASS, die Statine und die ACE-Hemmer und Betablocker gezählt.

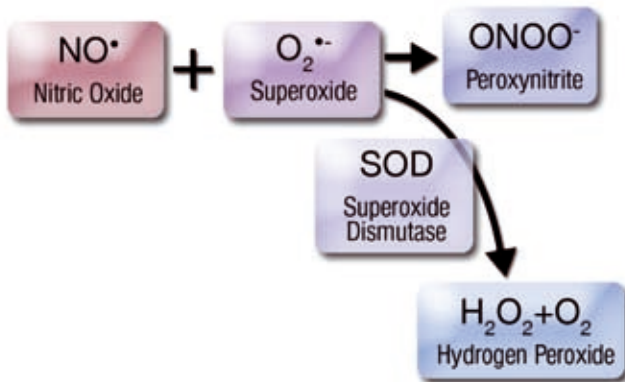


Abb. 2

NO reagiert mit dem Superoxidationion zu Peroxynitrit (ONOO⁻)

Die symptomatische Therapie der KHK umfasst Substanzen wie die Calcium-Antagonisten, die langsam wirkenden Mono- und Dinitrate, die Sydnominine, die Kaliumkanalöffner wie z.B. das Nicorandil und die Frequenz-senkende Substanzen wie den I_f-Kanal Inhibitor Ivabradin (Abb. 3).

Die Gruppe der organischen Nitrate:

Die wichtigsten organischen Nitrate auf dem deutschen Markt sind das PETN, das NTG, ISMN und das ISDN. Die Therapie mit Sydnoniminen (Molsidomin) spielt in Deutschland keine Rolle mehr (Tabelle 1).

Das pharmakologisch interessante Molekül, das Nicorandil, mit hyperpolarisierenden Eigenschaften plus einer Nitratgruppe ist in Deutschland nicht zugelassen. Das intravenös verabreichbare Nitroprussidnatrium spielt nur bei der therapierefraktären arteriellen Hypertonie und der therapierefraktären Herzinsuffizienz eine therapeutische Rolle.

Insbesondere Nebenwirkungen wie eine Toleranzentwicklung und die Induktion einer endothelialen Dysfunktion haben dazu geführt, dass die Umsätze auf dem nationalen Nitratmarkt doch deutlich geschrumpft sind. Robust zeigt sich hierbei das PETN, welches aktuell mehr als 40 Prozent des gesamten Nitratmarktes ausmacht.

Die organischen Nitrate sind eine heterogene Gruppe von Vasodilatoren:

Bis vor wenigen Jahren glaubte man, dass die organischen Nitrate nichts anderes sind als eine homogene Gruppe von NO-Donatoren,

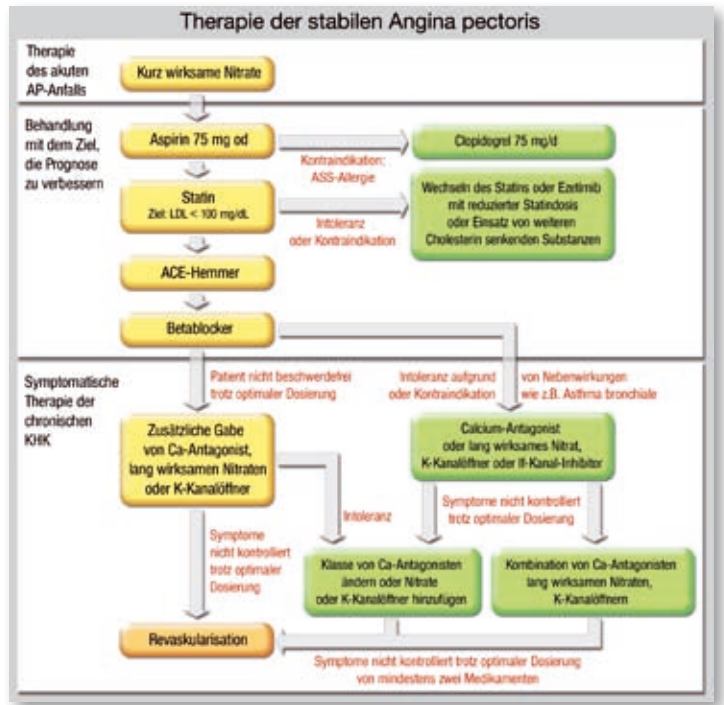


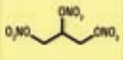
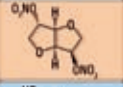
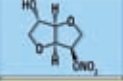
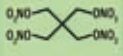
Abb. 3

Therapiealgorithmus für die Behandlung der stabilen Angina pectoris.

eine Feststellung, die so nicht mehr haltbar ist. Z.B. haben mehrere Gruppen schon vor Jahren nachweisen können, dass Nitroglyzerin nicht NO freisetzt, ohne jedoch den genauen Mediator der NTG-induzierten Vasorelaxation identifizieren zu können^{1,2}. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PETN und NTG drastisch unterschiedliche Effekte auf die Expression von kardialen Enzymen besitzen³. Während PETN in der Regel kardioprotektiv wirksame Gene hochreguliert, werden durch das NTG eher Gene hochreguliert die schädlich sind für das Herzkreislaufsystem. Dies kann als ganz wichtiges Argument dafür angesehen werden, dass das vasodilatatorische Prinzip beider Substanzen nicht das gleiche sein kann.

Hämodynamische Effekte organischer Nitrato:

Organische Nitrato erweitern in erster Linie die Venen, die großen Koronararterien und die Kollateralen, während die Arteriolen sich primär als nitratresistent erwiesen haben. Dieses Vasodilatantienprofil führt zu einer Steigerung der Koronarperfusion und insbesondere

Strukturformel	Internationaler Freiname	Handelspräparat (eingetragenes Warenzeichen)	Halbwertszeit [min]	Einzel-dosierung [mg]
	Glycerol-trinitrat	<ul style="list-style-type: none"> • Corangin Nitrospray • Nitrangin Painspray • Nitrolingual • Trinitrosan u.a. 	2 - 4	0,2 - 2,4
	Isosorbid-dinitrat	<ul style="list-style-type: none"> • ISDN-CT • ISDN-ratiopharm • ISDN STADA • Isoket u.a. 	30 - 60 (ISDN) 300 (IS-5-N) 120 (IS-2-N)	20 - 60
	Isosorbid-monenitrat	<ul style="list-style-type: none"> • Corangin • IS 5 mono-ratiopharm • Isomont • MonoMack u.a. 	300	20 - 60
	Pentaerythryl-tetranitrat	<ul style="list-style-type: none"> • Nirason N • Pentalong 	240 - 600 (aktive Metaboliten)	50 - 80

Tab. 1

Die wichtigsten organischen Nitrate

durch die Vorlastreduktion zu einer verringerten Wandspannung und damit zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, ohne dass ein koronares "Steal Phänomen" bzw. eine Reflertachykardie ausgelöst wird. Die Abnahme der linksventrikulären Wandspannung bewirkt darüberhinaus eine Abnahme des extravaskulären Koronarwiderstandes.

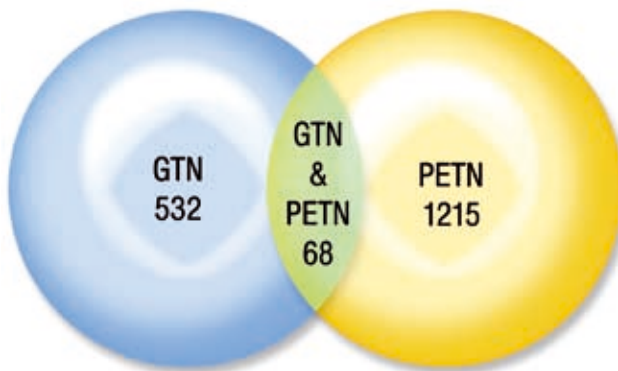


Abb. 4

Effekte einer Therapie mit Nitroglyzerin vs PETN auf die Expression kardialer Genen, nur 68 Genexpression werden gemeinsam durch beide Substanzen beeinflusst³.

Pleiotrope Effekte von organischen Nitraten:

Über die Vasodilatation hinaus wirken organische Nitrate antiaggregatorisch und antithrombotisch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. NO wirkt gleichzeitig antiproliferativ und verhindert die Expression von Adhäsionsmolekülen, wichtigen Initialschritten in der

Pathogenese der Atherosklerose. Durch die Reduktion der Plättchenaggregation werden vermindert vasokonstriktorisch wirksame Substanzen wie das Thromboxan und das Serotonin freigesetzt und damit indirekt eine Vasodilatation ausgelöst. Bei diesem insgesamt positiven Wirkprofil ist es schon einigermaßen überraschend, dass es bisher noch keinem Nitrat gelang nachzuweisen, dass durch dessen Einsatz die Prognose von Patienten mit einer KHK verbessert wird.

Effekte auf ischämisches Präkonditioning:

Kurzfristige Unterbrechungen der myokardialen Blutzufuhr führen dabei zu Adaptationsmechanismen, die bei einer endgültigen Unterbrechung des Blutstromes die Größe des dadurch bedingten Infarktareales um bis zu 75 Prozent reduzieren können. Die genaue Ursache ist noch unklar, es wird aber vermutet, dass die Fähigkeit, mitochondriale Kaliumkanäle zu öffnen, hierfür mit verantwortlich ist. In Bezug auf organische Nitrate liegen Daten vor, dass in einem Ischämie/Reperfusionsmodell (I/R)-Modell am Menschen NTG und PETN, nicht aber ISMN in der Lage sind, eine durch IR induzierte endotheliale Dysfunktion zu verhindern⁴.

In diesem Zusammenhang sind klinische Daten des GRACE-Registers interessant, die erst kürzlich publiziert worden waren. Sie belegen, dass eine Therapie mit organischen Nitraten in der Lage ist, die Art eines akuten Koronarsyndroms dahingehend zu beeinflussen, dass durch die Nitrattherapie ein Shift weg vom ST-Hebungsinfarkt zum Nicht-ST-Hebungsinfarkt induziert wird⁵. Dies wird in erster Linie durch die positiven Effekte von Nitraten auf das ischämische Präkonditioning erklärt.

Organische Nitrate und Endothelfunktion:

Die Effekte von Nitraten auf die Endothelfunktion sind unterschiedlich. Es ist heute bekannt, dass eine Therapie mit NTG-Pflastern, mit ISMN und ISDN innerhalb kurzer Zeiträume eine endotheliale Dysfunktion auslöst. Zumindest für die Therapie mit NTG⁶ und ISMN⁷ konnte gezeigt werden, dass diese endotheliale Dysfunktion durch die Akutgabe von Vitamin C verbessert wird und dass hiermit eine kausale Rolle reaktiver Sauerstoffspezies als Verursacher identifiziert werden konnte. Im Gegensatz dazu sind die Effekte von PETN auf die Endothelfunktion eher neutral. Dies liegt möglicherweise daran,

dass PETN gleichzeitig ein starker Stimulator der Hämooxygenase I ist, einem Enzym, das starke antioxidative Mechanismen in Gang bringt⁸.

Diese negativen Effekte auf die Endothelfunktion sind möglicherweise dafür verantwortlich, dass Metaanalysen von Postinfarktpatienten, die mit ISDN und ISMN behandelt worden sind, negative Effekte auf die Prognose dieser Patienten ergeben haben⁹. Neuere Daten belegen, dass die Therapie mit Mononitrat zu einer drastischen Hochregulation der Aktivität und Expression der NADPH Oxidase führt und dass gleichzeitig die Expression von Endothelin im Endothel hochreguliert wird.

Zusammenfassung:

Nitrate stellen nach wie vor eine wichtige Therapiesäule der koronaren Herzerkrankung dar. Die gängigsten Präparate sind hierbei ISMN, ISDN, das Nitroglyzerin und das PETN. NTG wird primär zur Behandlung des akuten Angina pectoris Anfalles eingesetzt und im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms, vor allem wenn gleichzeitig ein Bluthochdruck vorliegt, intravenös appliziert. Das ISMN ist zahlenmäßig immer noch die am häufigsten eingesetzte antanginöse Substanz bei der Therapie der stabilen Angina pectoris Symptomatik. ISMN, ISDN und NTG induzieren eine endotheliale Dysfunktion während diese Nebenwirkung unter der Therapie mit PETN nicht be-

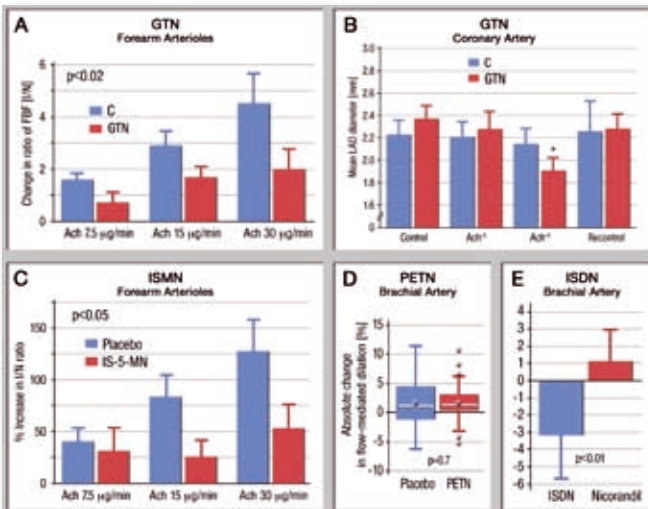


Abb. 5

Effekte von NTG, ISMN, PETN und ISDN auf die koronare und periphere Endothelfunktion. Während PETN die Endothelfunktion nicht negativ beeinflusst, bewirkt die Therapie mit NTG, ISMN und ISDN eine deutliche Verschlechterung der Endothelfunktion.

obachtet wird. Am ehesten sind hierfür stimulatorische Effekte auf das antioxidativ wirksame Enzym Hämoxxygenase verantwortlich.

Literatur:

1. Nunez C, Victor VM, Tur R, Alvarez-Barrientos A, Moncada S, Esplugues JV, D'Ocon P. Discrepancies between nitroglycerin and NO-releasing drugs on mitochondrial oxygen consumption, vasoactivity, and the release of NO. *Circ Res.* 2005;97(10):1063-1069.
2. Kleschyov AL, Oelze M, Daiber A, Huang Y, Mollnau H, Schulz E, Sydow K, Fichtlscherer B, Mulsch A, Münzel T. Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? *Circ Res.* 2003;93(9):e104-112.
3. Pautz A, Rauschkolb P, Schmidt N, Art J, Oelze M, Wenzel P, Forstermann U, Daiber A, Kleinert H. Effects of nitroglycerin or pentaerythrityl tetranitrate treatment on the gene expression in rat hearts: evidence for cardiotoxic and cardioprotective effects. *Physiol Genomics.* 2009;38(2):176-185.
4. Dragoni S, Gori T, Lisi M, Di Stolfo G, Pautz A, Kleinert H, Parker JD. Pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(9):1955-1959.
5. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kannel BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 31(4):430-438.
6. Bassenge E, Fink N, Skatchkov M, Fink B. Dietary supplement with vitamin C prevents nitrate tolerance. *J Clin Invest.* 1998;102(1):67-71.
7. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1289-1295.
8. Wenzel P, Oelze M, Coldewey M, Hortmann M, Seeling A, Hink U, Mollnau H, Stalleicken D, Weiner H, Lehmann J, Li H, Forstermann U, Münzel T, Daiber A. Heme oxygenase-1: a novel key player in the development of tolerance in response to organic nitrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1729-1735.
9. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J.* 1999;138(3 Pt 1):577-585.



Professor Dr. med. Johann Bauersachs

Klinik für Kardiologie und Angiologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

- 04/87-11/93 Studium Humanmedizin Universität Freiburg
12/93-05/95 Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik IV,
Universitätsklinikum Frankfurt
- 01.06.95 Approbation als Arzt
06-07/95 Assistenzarzt Medizinische Klinik IV,
Universitätsklinikum Frankfurt
- 08/95-10/96 Wiss. Assistent, Zentrum der Physiologie,
Universitätsklinikum Frankfurt
- 11/96-07/99 Wiss. Assistent, II. Medizinische Klinik,
Universitätsklinikum Mannheim
- 08/99-02/03 Wiss. Assistent, Medizinische Klinik,
Universitätsklinikum Würzburg
- 12/99-12/04 Wissenschaftlicher Sekretär SFB 355
23.08.00 Facharzt für Innere Medizin
11-12/01 Habilitation für das Fach Innere Medizin, Erteilung
der Venia legendi und Ernennung zum Privatdozenten
- 31.01.02 Schwerpunktbezeichnung Kardiologie
ab 03/03 Oberarzt Medizinische Klinik I – Kardiologie,
Universitätsklinikum Würzburg
- 01/06-09/10 Wissenschaftlicher Sekretär SFB 688
ab 2006 Gründungsmitglied und Vorsitzender von
ESAC Deutschland – Verein zur Förderung der
Aldosteron-Forschung e.V.
- 01/08-09/10 Leitender Oberarzt Kardiologie, Medizinische Klinik
und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg
- 17.01.08 Ernennung zum apl. Professor
10.12.08 Zusatzbezeichnung „Internistische Intensivmedizin“
01/2010 Ruf auf die W3-Professur Kardiologie/Angiologie
Universität Gießen
- ab 10/2010 W3-Professor und Direktor der Klinik für Kardiologie
und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Ein erhöhter oxidativer Stress wurde sowohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz als auch in Tiermodellen der Herzinsuffizienz nachgewiesen (Bauersachs & Widder, 2008). Oxidativer Stress bei Herzinsuffizienz ist mit negativen Umbauprozessen am Herzen verbunden, welche zu einer reduzierten Pumpleistung führen. Auch die prognostisch bedeutsame Dysfunktion des Gefäßendothels bei Herzinsuffizienz (Fischer et al., 2005) ist großenteils eine Folge oxidativen Stresses in der Gefäßwand (Abb. 1) (Bauersachs et al., 1999). Freie Sauerstoffradikale, insbesondere Superoxidanionen, reagieren mit dem wichtigsten endogen freigesetzten Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) zu Peroxynitrit, welches vielfältige Schädigungsmechanismen in Gang setzt. Eine verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) trägt wesentlich zur Progression einer Herzinsuffizienz bei. NO aktiviert die lösliche Guanylat-Zyklase (sGC) und ist somit der Initiator der NO/sGC/zyklischesGMP-Signalkaskade. NO reguliert den Tonus der Gefäßwand, die Kardiomyozyten-Kontraktilität und schützt vor Apoptose und kardialer Hypertrophie.

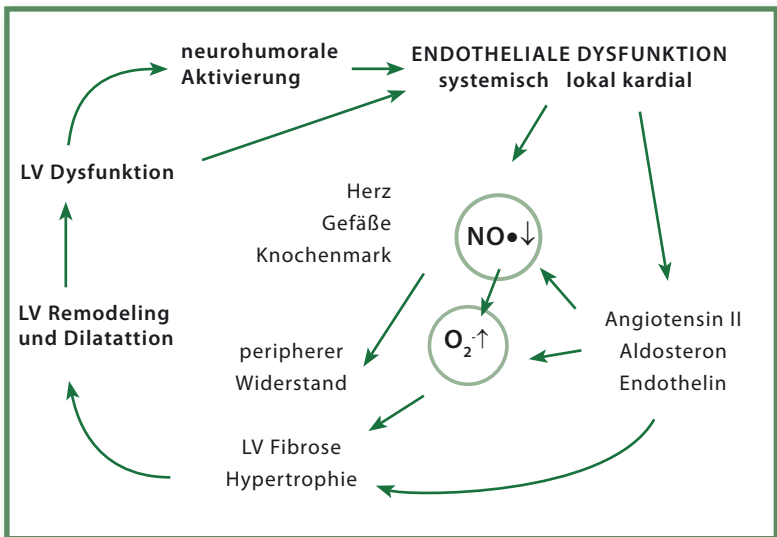


Abb. 1

Oxidativer Stress in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz (NO, Stickstoffmonoxid, O₂⁻, Superoxidanion).

Wir untersuchten den Effekt verschiedener pharmakologischer Modulatoren des NO-Systems auf das kardiale Remodeling und Herzinsuffizienzparameter nach experimentellem Myokardinfarkt (MI) durch Ligatur der linken Koronararterie bei Ratten. So wurden zum einen die

Auswirkungen einer Therapie mit einem Transkriptionsverstärker der endothelialen NO Synthase (eNOS), AVE9488, und eines NO unabhängigen sGC Aktivators, HMR1766, getestet. Organische Nitratre setzen NO frei, eine längere Therapie mit den meisten organischen Nitraten bei Herzinsuffizienz ist aber aufgrund einer Toleranz-Entwicklung sowie Stimulation der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) limitiert. Daher wurde der Effekt einer Dauertherapie mit Pentaerythryltetra-nitrat (PETN) untersucht, einem organischen Nitrat, welches weder zur Toleranzentwicklung führt, noch die ROS-Produktion stimuliert.

Die Therapie mit AVE9488 verbesserte die linksventrikuläre (LV) Funktion, reduzierte den LV Füllungsdruck und verhinderte die Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Kurve (Fraccarollo et al., 2008). Des Weiteren konnte AVE9488-Therapie die Ausbildung eines Lungenödems vermindern, reduzierte die Fibrose im LV sowie die Kardiomyozyten-Größe und verhinderte den Anstieg der Expression typischer Hypertrophie-Gene. Die verminderte eNOS-Proteinexpression und die NO-Synthase-Aktivität im Myokard Placebo-behandelter Tiere wurde durch Behandlung mit AVE9488 normalisiert, ebenso die aortale eNOS-Proteinexpression und die Endothelfunktion. Darüber hinaus verbesserte AVE9488-Behandlung die Anzahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen (EPC) bei Ratten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt. Eine Kombinationstherapie von AVE9488 mit Ramipril war jedoch nicht effektiver als die Monotherapie mit AVE9488 oder mit Ramipril.

Die Monotherapie mit dem sGC-Aktivator HMR1766 war genauso effektiv wie ACE-Inhibition mittels Ramipril zur Verbesserung der LV-Funktion. HMR1766 verminderte den Anstieg des LV Füllungsdruckes und LV Volumens im Vergleich zur Therapie mit Placebo. Eine Kombinationstherapie mit Ramipril verbesserte die LV Funktion und Struktur noch effektiver. Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Sauerstoffradikal-Produktion im LV deutlich besser als die jeweiligen Monotherapieansätze.

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung einer chronischen Behandlung mit PETN über 9 Wochen nach Myokardinfarkt bei Ratten untersucht. Die chronische Behandlung mit PETN reduzierte den rechtsatrialen Druck signifikant (Abbildung 2A) und verbesserte die

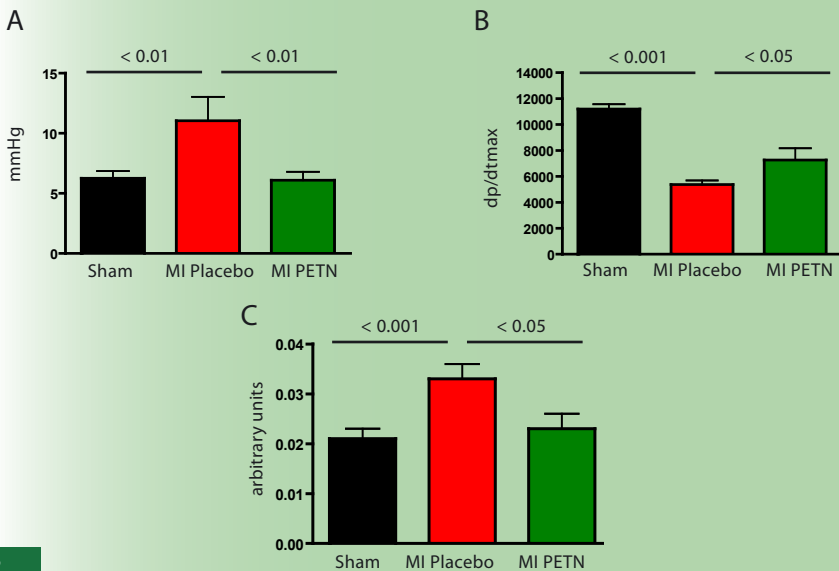


Abb. 2

Rechtsatrialer Druck (A) sowie Kontraktilität des linken Ventrikels (B) bzw. mitochondriale Sauerstoffradikal-Produktion (gemessen mittels mitoSOX-HPLC, C) bei Ratten mit chronischem Myokardinfarkt (MI) oder Sham-Operation nach Therapie mit Pentaerythryltetranitrat (PETN 80 mg/kg zweimal täglich per Schlundsonde) oder Placebo für 9 Wochen.

LV Kontraktilität (Abbildung 2B). PETN-Behandlung erhöhte signifikant die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels und verhinderte die Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Kurve. Ebenso zeigte sich durch PETN-Behandlung eine Reduktion der bei Placebo-behandelten Tieren erhöhten Kollagenmenge im überlebenden LV-Myokard. Des Weiteren verminderte die chronische Behandlung mit PETN die erhöhte Superoxidanion-Produktion in Mitochondrien des LV-Myokards. Die Kardiomyozyten-Größe war signifikant erhöht bei Tieren mit chronischem Myokardinfarkt und nicht beeinflusst durch PETN-Behandlung, wohingegen die Gefäßdichte gemessen mittels CD31-Färbung durch PETN signifikant erhöht wurde. Dies könnte möglicherweise durch den positiven Effekt von PETN auf Zahl und Funktion von EPC vermittelt sein: Während Isosorbid-Dinitrat (ISDN)-Behandlung zu einer erhöhten Radikalbildung und reduzierten EPC-Migration führte, zeigte PETN den umgekehrten Effekt (Thum et al., 2007).

Klinisch werden Nitrate bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz zur Vor- und Nachlastsenkung eingesetzt, wobei jedoch eine Dau-

ertherapie generell durch die Toleranzentwicklung limitiert ist. Bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz war die Therapie von ISDN in Kombination mit Hydralazin, welches die durch ISDN-Dauertherapie induzierte Toleranzentwicklung und ROS-Bildung unterbindet (Münzel et al., 1996), der Behandlung mit ACE-Hemmern unterlegen (Cohn et al., 1991). Bei Afro-Amerikanern konnte jedoch eine Reduktion der Mortalität durch zusätzliche Gabe von ISDN/Hydralazin gezeigt werden (Taylor et al., 2004).

In einer Pilotstudie von Rosenkranz und Erdmann wurde der Effekt von PETN bei Patienten mit chronischer systolischer Linksherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie untersucht. Hier konnte eine positive Beeinflussung der pulmonalen Hämodynamik gezeigt werden. Dies führte zur Initiierung der CAESAR-Studie (Clinical Efficacy Study of Pentalong for Pulmonary Hypertension in Heart Failure“), welche erste Patienten eingeschlossen hat. Als primärer Endpunkt gilt die Überlegenheit der Wirkung von PETN gegenüber Placebo auf den pulmonalen Gefäßwiderstand bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach 12wöchiger oraler Therapie. PETN oder Placebo werden zusätzlich zur Standardtherapie bei Herzinsuffizienz verabreicht. Sekundärer Endpunkt ist die Belastungskapazität unter PETN.

Andere Stimulatoren der NO/sGC/cGMP-Achse wie Hemmer der Phosphodiesterase-5 (Sildenafil) oder neue Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase wurden in kleineren Studien bei Patienten mit akut dekompensierter bzw. chronischer Herzinsuffizienz untersucht, es gibt jedoch keine größeren randomisierten Endpunkt-Studien.

Zusammenfassung:

Verschiedene pharmakologische Ansätze zur Modulation des NO-Systems waren mit positiven Effekten auf die LV-Funktion und das kardiale Remodeling nach Myokardinfarkt verbunden. So verbesserte die Therapie mit dem eNOS-Transkriptionsverstärker AVE9488 das LV Remodeling und die Kontraktilität nach Myokardinfarkt sowie die Anzahl zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen und die Endothelfunktion. Die chronische Therapie mit dem NO-unabhängigen Stimulator der sGC, HMR1766, verbesserte die LV Funktion und das Remodeling bei Ratten nach Infarkt ebenso effektiv wie die Inhibition von

ACE mittels Ramipril. Eine Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit HMR1766, nicht aber mit AVE9488, zeigte additive Effekte.

Die Dauertherapie mit dem organischen Nitrat PETN verhinderte die funktionelle und strukturelle Verschlechterung des LV im Rattenmodell der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt. PETN stellt daher einen vielversprechenden neuen Ansatz zur Therapie bei Herzinsuffizienz dar. In der CAESAR-Studie ("Clinical Efficacy Study of Pentalong for Pulmonary Hypertension in Heart Failure") wird aktuell die Effektivität von PETN bei Patienten mit chronischer systolischer Linksherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie untersucht.

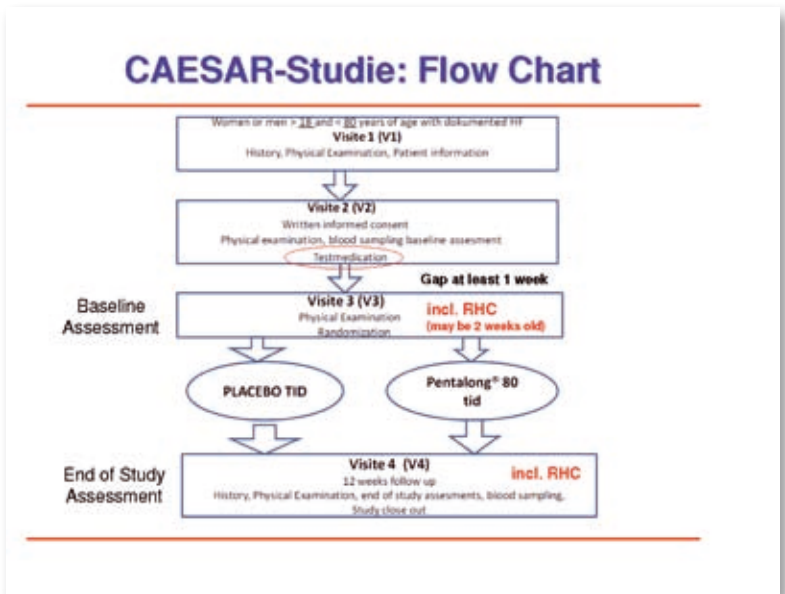


Abb. 3

Studienschema
CAESAR-Studie

Literatur:

1. Bauersachs, J., Bouloumié, A., Fraccarollo, D., Hu, K., Busse, R. & Ertl, G. (1999). Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation*, 100, 292-298.
2. Bauersachs, J. & Widder, J.D. (2008). Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmaceutical Reports*, 60:119-26
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. (1991). A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 325: 303-10
4. Fischer, D., Rossa, S., Landmesser, U., Spiekermann, S., Engberding, N., Hornig, B. & Drexler, H. (2005). Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*, 26, 65-9.
5. Fraccarollo, D., Widder, J.D., Galuppo, P., Thum, T., Tsikas, D., Hoffmann, M., Ruetten, H., Ertl, G. & Bauersachs, J. (2008). Improvement of left ventricular remodeling by the endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE9488 after experimental myocardial infarction. *Circulation*, 118:818-827
6. Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Thoenes M, Berrington WR, Thompson JA, Freeman BA, Harrison DG (1996). Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. *J Clin Invest*. 98: 1465-70
7. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. (2004). Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 351: 2049-57
8. Thum, T., Fraccarollo, D., Thum, S., Schultheiss, M., Daiber, A., Wenzel, P., Münzel, T., Ertl, G. & Bauersachs, J. (2007). Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 748-54.

Prof. Dr. med. Rainer Hambrecht
Klinikum Links der Weser gGmbH
Klinik für Kardiologie & Angiologie
Senator-Weßling-Str. 1
28277 Bremen



- 1982-1988 Medizinstudium an der Universität Heidelberg
- 1988-1993 Wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung Kardiologie bei Herrn Professor W. Kübler
- 1993-1995 Oberarzt an den St. Vincentius-Krankenhäuser in Karlsruhe bei Herrn Professor G. Schuler
- 1994 Anerkennung als Arzt für Innere Medizin
- 1995 Erlangung der Teilgebietsbezeichnung Kardiologie
- 1996 Abschluss des Habilitationsverfahrens an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg und Erteilung der venia legendi im Fach Innere Medizin
- 1995-2006 Leitender Oberarzt am Herzzentrum der Universität Leipzig, Klinik für Kardiologie bei Herrn Professor G. Schuler
- 1999 Zusatzbezeichnung "Spezielle internistische Intensivmedizin"
- 2001 Ernennung zum apl. Professor an der Medizin. Universitätsklinik Leipzig
- 2002 Erlangung der Teilgebietsbezeichnung Angiologie
- seit 2006 Chefarzt der Klinik für Kardiologie und Angiologie am Klinikum Links der Weser in Bremen

NO-Bioverfügbarkeit und Prognose: Training, Pharmakotherapie, Intervention

R. Hambrecht

Körperliche Aktivität als Therapie – Mit diesem Motto könnte man Kumreißern, wohin sich die klinische Anwendung körperlicher Aktivität seit ihrem Anfang in der Rehabilitationsmedizin entwickelt hat. Heute besteht das Ziel der Bewegungstherapie nicht mehr nur in der Wiedergewinnung früherer körperlicher Belastbarkeit nach einer schweren Erkrankung mit prologierter Immobilisierung, sondern mehr und mehr in der gezielten Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten. Im Rahmen dieser Entwicklung haben sich auch die Bewertungsmaßstäbe für körperliche Bewegung als Therapie deutlich verändert: Begnügte man sich früher zur Dokumentation des Therapieerfolgs mit dem Nachweis einer verbesserten fahrradgemetrischen Belastbarkeit in Beobachtungsstudien, so gelten heute für die Bewertung körperlicher Aktivität im klinischen Kontext die gleichen Kriterien wie bei pharmakologischen Interventionen: Der Wirkungsnachweis muß in prospektiv-randomisierten klinischen Studien erbracht werden und die Wirkungsmechanismen körperlicher Aktivität sollten wie bei Medikamenten systematisch aufgearbeitet werden.

Effekte auf die Endothelfunktion und NO-Bioverfügbarkeit

In in vitro Studien konnte gezeigt werden, dass laminare Scherkräfte bei Endothelzellen zu einer vermehrten Expression der endothelialen NO-Synthase, der Zyklooxygenase-2 sowie der Superoxiddismutase führen. Diese scherkraft-induzierten Veränderungen sind potentiell atheroprotektiv. Da es durch körperliche Aktivität theoretisch zu einer intermittierenden Erhöhung von Scherkräften am Endothel kommt, stellt sich die Frage, ob die in den Zellkulturexperimenten beobachteten potentiell atheroprotektiven Scherkraft-induzierten Veränderungen in vivo auch durch körperliches Training verursacht werden können. Im Tierversuch führt körperliches Training bereits nach wenigen Tagen zu einer Verbesserung der endothelabhängigen koronaren Vasodilatationsfähigkeit sowie zu einer Steigerung der eNOS-Expression im Endothel der Aorta.

Die klinische Bedeutung dieser Mechanismen wurde in einer Studie zum Effekt eines intensiven körperlichen Trainings auf die endothelabhängige Vasodilatationsfähigkeit epikardialer Leitungsbahnen und koronarer Widerstandsgefäße bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Bereits nach 4 Wochen zeigte sich eine deutliche

Abschwächung der zuvor paradoxen Vasokonstriktion epikardialer Leitungsbahnen auf Acetylcholin. Auch die koronare Blutflussgeschwindigkeit unter Acetylcholin, mit deren Hilfe die endothelabhängige Vasodilatationsfähigkeit koronarer Widerstandsgefäße abgeschätzt werden kann, war nach körperlichem Training signifikant angestiegen (1). Diese Befunde belegen, dass körperliches Training bei Patienten mit koronarer Atherosklerose über eine Korrektur der manifesten Endotheldysfunktion zu einer Verbesserung der Myokardperfusion führt. Mittlerweile sind auch die zellulären Mechanismen, die für eine verbesserte Endothelfunktion nach körperlichen Training verantwortlich sind, zumindest partiell aufgeklärt. In einer randomisierten Trainingsstudie bei Patienten mit fortgeschrittener Koronarer Herzkrankheit (KHK) konnten wir erstmals im humanen Gewebe zeigen, dass regelmäßiges körperliches Training nicht nur zu einer Steigerung von eNOS Expression und –Aktivität führt, sondern auch antioxidative Eigenschaften aufweist. Bereits ein 4-wöchiges, tägliches körperliches Training war mit einer Herunterregulation der NADPH-Oxidase Expression im Endothel vergesellschaftet. Bei der NADPH-Oxidase handelt es sich um einen Enzymkomplex, der aktiviert durch z.B. Angiotensin II, eine Hauptquelle für freie Sauerstoffradikale darstellt. In der oben erwähnten Studie fand sich nach vierwöchigem Training jedoch nicht nur eine Reduktion der NADPH-Oxidase Expression und Aktivität, sondern auch eine Herunterregulation des Angiotensin II Rezeptors und in Folge eine Halbierung der Sauerstoffradikalkonzentration im untersuchten Gefäßabschnitt (2,3). Freie Sauerstoffradikale sind in der Lage Stickstoffmonoxid (NO) frühzeitig zu inaktivieren und leisten somit einen Beitrag in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion. Durch körperliches Training wird die Dysbalance zwischen oxidativen Stress zum einen und NO Verfügbarkeit zum anderen zu Gunsten einer verbesserten NO Verfügbarkeit korrigiert (Abb.1).

Effekte auf Kollateralisierung und Neovaskularisation

Die Untersuchung der Kollateralenbildung unter Ausdauertraining bei ischämischer Herzkrankheit führte – wahrscheinlich methodisch bedingt - zu uneinheitlichen Ergebnissen: Während sich tierexperimentell eine Verbesserung der Kollateralisierung unter Training nachweisen ließ zeigte sich angiographisch kein Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. Da Kollateralen insbesondere

unter kardialer Mehrarbeit rekrutiert werden, ist eine Angiographie in Ruhebedingungen wahrscheinlich eine zu insensitive Methodik, um Veränderungen zuverlässig zu erfassen. Neue Aufmerksamkeit erfährt der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Neovaskularisation durch Befunde, nach denen körperliche Akutbelastungen und Ausdauertraining zu einer Mobilisierung endothelialer Progenitorzellen aus dem Knochenmark führen (4,5). Diese Zellen besitzen die Fähigkeit, sich in ischämischen Arealen anzusiedeln und dort eine Gefäßneubildung anzuregen. Ähnliche Effekte können auch mit organischen Nitraten erzielt werden. Langwirksame Nitrate steigern zirkulierende EPCs. Allerdings gibt es in Abhängigkeit von einer Induktion von oxidativem Stress Unterschiede in der Wirkung von Nitraten auf die Funktion und Migrationsfähigkeit von zirkulierenden EPCs. Organische Nitrate, welche die EPC Funktion verbessern, könnten langfristig aufgrund ihrer günstigen Wirkung auf EPC's auch kardiovaskulär protektiv sein (6).

Körperliche Aktivität als Therapie in der klinischen Kardiologie (Sekundärprävention)

Die größte Datenbasis liegt naturgemäß für die therapeutische Anwendung von Sport bei stabiler KHK vor. In ihrer Metaanalyse im Rahmen der Cochrane Database untersuchten Joliffe et al. U.a. die Effekte körperlicher Aktivität bei mehr als 8000 Patienten mit stabiler KHK. Der gepoolte Effekt auf die Gesamtmortalität ergab für die Trainingsinterventionen eine 26%-ige Reduktion. Inzwischen wurden auch die klinische Effektivität körperlicher Aktivität bei chronischer Herzinsuffizienz in einer großen Metaanalyse prospektiv-randomisierter Trainingsstudien untersucht: In der EXTRA-MATCH Studie mit insgesamt 801 Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion des realtiven Risikos der Gesamtmortalität um 35% sowie der Hospitalisierungsrate um 28% (7). Obwohl diese positiven Ergebnisse – wahrscheinlich bedingt durch eine zu geringe Trainingsintensität und Compliance - in einer ersten randomisierten multizentrisch durchgeführten Trainingsstudie bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz (HF-Action) zwar nicht im vollen Umfang bestätigt werden konnte, zeigte sich, dass regelmäßiges körperliches Training eine sichere Therapieoption darstellt und regelmäßig mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität einhergeht (8).

Zusammenfassung

Sport als Therapie sollte genauso wie die medikamentöse Therapie mit klaren Indikationen in individuell angepaßter Dosierung unter ärztlicher Verlaufskontrolle angewendet werden. Unter diesen Voraussetzungen sind von einer körperlichen Bewegungstherapie günstige Effekte auf die klinische Symptomatik und kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder stabiler chronischer Herzkrankheit zu erwarten. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris Symptomatik wird als antianginöse Maßnahme die Kombination von körperlichem Training unter der Verwendung von lang- und kurzwirksamen Nitraten empfohlen (9).

Literatur

1. Hambrecht R, Wolff A, Gielen S et al.: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342 (7):454-460.
2. Hambrecht R, Adams V, Erbs S et al.: Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3152-3158.
3. Adams V, Linke A, Kränkel N, et al.: Impact of Regular Physical Activity on the NAD(P)H Oxidase and Angiotensin Receptor System in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005; 111: 555 – 562.
4. Laufs U, Werner N, Link A et al.: Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109:226.
5. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Kränkel N, Lenz D, Erbs S, Scheinert D, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R. Effects of Exercise and Ischemia on Mobilization and Functional Activation of Blood-Derived Progenitor Cells in Patients With Ischemic Syndromes: Results of 3 Randomized Studies. *Circulation* 2005; 111: 3391 - 3399.
6. Thum Th, Fraccarollo D, Thum S, Schultheiss M, Daiber A, Wenzel Ph, Münzel Th, Ertl G, Bauersachs J.: Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:748-754.
7. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative: Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004 Jan 24;328(7433):189.

8. O'Connor C, Whellan D, Lee D, et al.: Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-1450.

9. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381



Tommaso Gori, MD PhD

2. Medizinische Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

- 1991 High School Diploma, Liceo Scientifico "G. Galilei", Siena. Final Mark: 58/60
Medical Doctor (Dottore in Medicina e Chirurgia), University of Siena, Italy, Faculty of Medicine and Surgery. Final Mark: 110/110 magna cum laude. Overall test average 29/30 (best of the course, 1997). Supervisor Prof. S. Forconi.
- 2003 Specialist in Cardiology, School of Cardiology, University of Siena, Italy.
- 2003 PhD, School of Graduate Studies, University of Toronto, Supervisor Prof. J.D. Parker.
- 1999-2003 training as cardiology fellow, University of Siena, Italy and University of Toronto, Canada
- 2004-05/2008 Dirigente Medico di I livello (Staff Physician), University Hospital of Siena, Italy within the Department of Internal, Cardiovascular and Geriatric Medicine.
- since 12.2009 Oberarzt, 2. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz.

Klinische Bedeutung des Preconditioning

Tommaso Gori

Ischemia and Reperfusion

In the setting of an ischemic event therapy has two main objectives: [i], to mechanically or pharmacologically restore perfusion to the infarcted area as early as possible after the onset of ischemia, and [ii] to limit the extent of what is known as ischemia and reperfusion (IR) injury. Injury induced at the time of reperfusion is indeed an important component of ischemic damage which, in addition to the primary injury caused by ischemia per se, has now been consistently found to aggravate end-organ damage (1;2).

Ischemic and pharmacological preconditioning

A number of studies have demonstrated that brief, intermittent periods of ischemia separated by reperfusion may reduce IR-induced injury, a phenomenon termed "ischemic preconditioning" (IPC)(3). First described in a canine model by Murry et al.(4) more than 20 years ago, IPC has been found to be effective across all animal species investigated, an observation that bears witness to its evolutionary importance. Herein, IPC has not only been demonstrated to protect the myocardium but has also been shown to be effective in other organs and/or tissues like skeletal muscle, kidney, brain, liver and the vascular endothelium. Even remote ischemia at a distant site or even in other organs can elicit protective effects of IPC for example in the coronary circulation (a phenomenon termed remote IPC) (5);(6;7). The protective effects of IPC are biphasic, i.e., after a short ischemia two distinct phases or 'windows' of protection have been identified (figure 1): the 'first window' or early preconditioning appears within minutes from the preconditioning stimulus and lasts for 1-4 hours; the 'second window' or delayed/late preconditioning occurs 24 h following the initial preconditioning ischemia and lasts for 48-72 hours (8). Since it cannot generally be predicted when an ischemic event will occur what clinicians are really interested in is a third window of preconditioning, i.e. the possibility of inducing chronically a protective phenotype. Surprisingly, this possibility has been very scarcely explored. Emphasizing the existence of differences between "short-term" and "chronic" preconditioning, however, a recent animal study showed that, despite similar protection from IR, the pattern of genomic activation induced by a single preconditioning stimulus is profoundly different from that induced by the repetition of the same stimulus^{13, 14}. Thus, while this protective phenomenon may in certain cases be preserved, it should

not be assumed that “short-term” preconditioning can in all cases be translated into a long-lasting (clinically more relevant) protection.

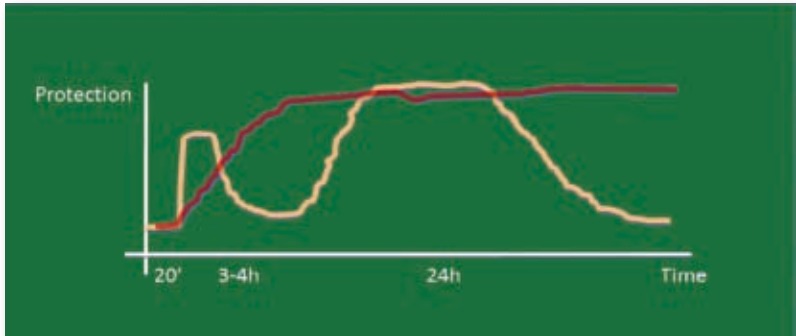


Abb. 1

Importantly, the clinical applicability of preconditioning also depends on the possibility of inducing this protective phenomenon with drugs (instead of with ischemia). In its classical form, preconditioning is triggered by a brief ischemia, that – albeit being too short to cause irreversible tissue damage – induces the release of several mediators like adenosine, bradykinin, endogenous opiates, ROS and NO(9-13) with subsequent activation of complex second messenger signaling cascades including several survival kinases (14-18) that ultimately lead to the upregulation of cardioprotective genes, e.g. heme oxygenase(19), as well as synthesis of protective proteins like the enzyme cyclooxygenase-2 [COX-2]. As to other effectors of protection, opening inhibition of the mitochondrial permeability transition pore as well as alterations of cellular Ca²⁺ homeostasis, among others, have been shown to be involved in preconditioning (20;21) (Figure 2).

Various pharmacological agents administered prior to the onset of sustained myocardial ischemia have been shown to induce a “preconditioned” phenotype through mechanisms similar to IPC. In particular, the exogenous administration of mediators like NO (21;22), bradykinin (23), endothelin (24) and adenosine (25;26), as well as several pharmacological agents [e.g. NO-donors (22) phosphodiesterase inhibitors (27;28), adenosine monophosphate-activated protein kinase activators (29), soluble guanylate cyclase activators (30) opioid agonists (31), muscarinic agents (32) has been associated with a

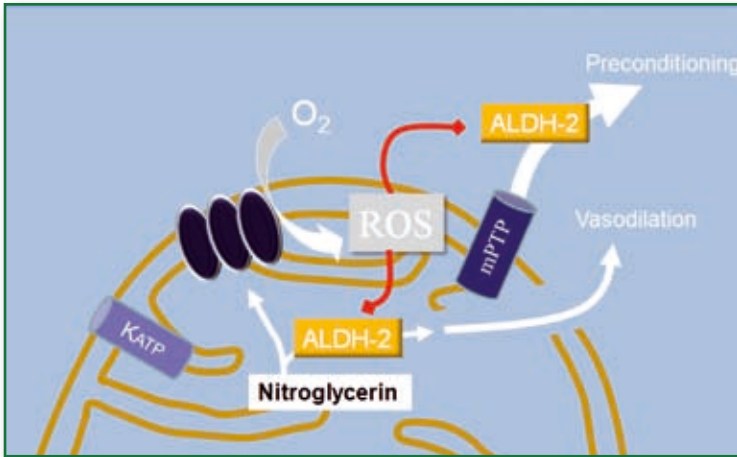


Abb. 2

protection similar to that of IPC. We have recently shown that also the administration of sildenafil, nitroglycerin and rosuvastatin induces pharmacologic preconditioning in humans (33;34). Table 1 lists some drugs and agents that have been shown to induce preconditioning in human studies: this list would be at least 5-6 times longer if it would also include drugs that have only been tested in animals to date. As described above, however, the possibility of inducing pharmacological preconditioning for prolonged periods remains however scarcely explored.

Preconditioning from organic nitrates

A number of studies have shown that reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial channels such as the permeability transition pore (mPTP) are important components of ischemic preconditioning(35-38). In our studies, both the administration of vitamin C (an antioxidant) and of cyclosporine (an inhibitor of the mPTP) blocked the protective effect of GTN. These data have lead us to propose a new hypothesis for the pharmacological effects of GTN (Figure 2), based on the evidence that the release of ROS during acute GTN administration(39;40) triggers these protective events mediated by mPTP opening. In this hypothesis, GTN would cause transient uncoupling of the mitochondrial respiratory chain (as demonstrated by classical studies and more recent experiments by our group(41)), leading to ROS production. This, in turn, would cause transitory mPTP opening. The

effects of this cascade of events are dichotomous: 1) upon short-term GTN administration, opening of mPTP would cause preconditioning protection against IR; 2) upon prolonged administration, via oxidative damage, accumulation of ROS would lead to the toxic effects of GTN, such as endothelial and autonomic dysfunction(38;42;43)

Not all nitrates are created equal

In another study, we tested whether different organic nitrates have the same preconditioning-mimetic anti-ischemic effects of GTN(44). In this study, pentaerithrityl tetranitrate (PETN) appeared to be the most protective nitrate, while isosorbide mononitrate (ISMN) seemed to be devoid of preconditioning effects. Of note, while causing an increase in ROS production during its mitochondrial metabolism(40), PETN has also important intrinsic antioxidant properties due to the positive redox potential of its dinitrate metabolite and to its capacity to induce the expression of protective genes(45;46), which might contribute to limit the effect of IR. In our paper, PETN, but not GTN and ISMN, caused induction of the genes for heme oxygenase and ferritin. Of interest, both these protective molecules have been attributed a key role in the cascade that leads to ischemic and pharmacological preconditioning(19;47). Taken together, these protective effects of PETN are consistent with previous observations that prolonged PETN administration, as compared to GTN, does not cause nitrate tolerance(48) nor endothelial dysfunction(34), and with the present observation that PETN causes endothelial preconditioning via a ROS-independent mechanism.

Do organic nitrates cause chronic preconditioning?

It is well accepted that intermittent (i.e., 10-hours daily) GTN administration may cause a paradoxical decrease in the ischemic threshold in many patients, a phenomenon termed “rebound ischemia”(49). This increased susceptibility to ischemia, which is likely associated with sympathetic activation(43) and with endothelial dysfunction(50), offsets any preconditioning-mimetic effect of GTN. Therefore, a “conventional” (i.e., intermittent) administration of GTN does not appear to cause significant preconditioning effects. Similarly, the exposure to continuous therapy with organic nitrates causes a number of vascular abnormalities that include uncoupling of the nitric oxide synthase, excessive production of reactive oxygen species, mitochondrial

dysfunction and inactivation of prostaglandin synthesis (all reviewed in (51) and (52)). Thus, there is evidence that suggests that tolerance-inducing dosages of GTN should be avoided in clinical practice.

In a recent study from our group, a single short-term exposure to GTN was able to protect the endothelium from IR-induced endothelial dysfunction; in vitro, short-term (2 hours) exposure to GTN caused upregulation of the protein heme oxygenase-1, a protective enzyme that appears to play an important role in both ischemic and pharmacological preconditioning(19). Although these data confirmed the existence of GTN-induced preconditioning, this protective phenotype was not maintained over prolonged administration. Indeed, in our forearm model, GTN-induced endothelial preconditioning was lost when GTN was administered 2-hours daily for a week. In line with this, the protein heme oxygenase-1 was actually downregulated after repeated short-term exposure to GTN. Thus, the preconditioning properties of GTN appear to be lost when the exposure to the drug is protracted (or repeated) beyond a single 2-hours administration (Figure 3). Unpublished data from our laboratory show that, in contrast to GTN, administration of pentaerythryl tetranitrate is not associated with a loss of these important properties.

Collectively, these data suggest that any future study investigating the preconditioning effect of a physical or pharmacologic intervention should also test whether this effect can be maintained over a prolonged period. In the present talk, we will discuss interesting findings regarding the potential preconditioning-like effects of pentaerythryl tetranitrate.

- Diazoxide
- Sevoflurane
- Statins
- ACE inhibitors; Angiotensin
- Folic acid/BH4
- Adenosine
- Nicorandil
- Levosimendan
- Bradikinin
- PoliphenolsReactive oxygen species

- L-arginine
- Nitroglycerin
- Sildenafil
- Smoking

Interventions that block preconditioning

- Glibenclamide
- Cyclosporine A
- COX-2 inhibitors

Reference List

1. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation*. 2001;104:3158-3167.
2. Gori T, Lisi M, Forconi S. Ischemia and reperfusion: the endothelial perspective. A radical view. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;35:31-34.
3. Tomai F, Crea F, Chiariello L et al. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation*. 1999;100:559-563.
4. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-1136.
5. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87:893-899.
6. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*. 2008;79:377-386.
7. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet*. 2009;374:1557-1565.
8. Bolli R. Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H19-H27.
9. Grotti S, Gori T. Endothelium, ischemia and the good side of oxygen free radicals. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39:197-203.
10. Dawn B, Bolli R. Role of nitric oxide in myocardial preconditioning.

Ann N Y Acad Sci. 2002;962:18-41.

11. Rubino A, Yellon DM. Ischaemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? Trends Pharmacol Sci. 2000;21:225-230.

12. Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. Br J Pharmacol. 2003;138:532-543.

13. Bolli R. The late phase of preconditioning. Circ Res. 2000;87:972-983.

14. Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. Heart Fail Rev. 2007;12:181-188.

15. Das M, Das DK. Molecular mechanism of preconditioning. IUBMB Life. 2008;60:199-203.

16. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. Trends Cardiovasc Med. 2005;15:69-75.

17. Bolli R, Li QH, Tang XL et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application--gene therapy. Heart Fail Rev. 2007;12:189-199.

18. Heusch G, Boengler K, Schulz R. Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria. Circulation. 2008;118:1915-1919.

19. Jancso G, Cserepes B, Gasz B et al. Expression and protective role of heme oxygenase-1 in delayed myocardial preconditioning. Ann N Y Acad Sci. 2007;1095:251-261.

20. Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. Cardiovasc Res. 2009;83:234-246.

21. Halestrap AP, Clarke SJ, Khaliulin I. The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning. Biochim Biophys Acta. 2007;1767:1007-1031.

22. Takano H, Tang XL, Qiu Y et al. Nitric oxide donors induce late preconditioning against myocardial stunning and infarction in conscious rabbits via an antioxidant-sensitive mechanism. Circ Res. 1998;83:73-84.

23. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. Circ Res. 1996;78:1100-1104.

24. Wang P, Gallagher KP, Downey JM et al. Pretreatment with endothelin-1 mimics ischemic preconditioning against infarction in

- isolated rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28:579-588.
25. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA et al. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation.* 1992;85:659-665.
26. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P et al. Beneficial effects of intra-coronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2154-2159.
27. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2005;280:12944-12955.
28. Szabo G, Radovits T, Veres G et al. Vardenafil protects against myocardial and endothelial injuries after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:657-664.
29. Calvert JW, Gundewar S, Jha S et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes.* 2008;57:696-705.
30. Korkmaz S, Radovits T, Barnucz E et al. Pharmacological activation of soluble guanylate cyclase protects the heart against ischemic injury. *Circulation.* 2009;120:677-686.
31. Schultz JE, Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther.* 2001;89:123-137.
32. Yao Z, Cavero I, Gross GJ. Activation of cardiac KATP channels: an endogenous protective mechanism during repetitive ischemia. *Am J Physiol.* 1993;264:H495-H504.
33. Gori T, Sicuro S, Donati G et al. Sildenafil Prevents Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia and Reperfusion via Opening of ATP-Sensitive K Channels. A Human in vivo Study. *Circulation.* 2005;111:742-746.
34. Gori T, Al Hesayen A, Jolliffe C et al. Comparison of the effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on endothelium-dependent vasorelaxation in male volunteers. *Am J Cardiol.* 2003;91:1392-1394.
35. Lebuffe G, Schumacker PT, Shao ZH et al. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H299-H308.
36. Hausenloy D, Wynne A, Duchon M et al. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation.* 2004;109:1714-1717.

37. Gori T, Forconi S. The role of reactive free radicals in ischemic preconditioning--clinical and evolutionary implications. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2005;33:19-28.
38. Gori T, Fineschi M, Parker JD et al. Current perspectives. Therapy with organic nitrates: newer ideas, more controversies. *Ital Heart J.* 2005;6:541-548.
39. Daiber A, Oelze M, Coldewey M et al. Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythritol tetranitrate with other organic nitrates. *Mol Pharmacol.* 2004;66:1372-1382.
40. Daiber A, Oelze M, August M et al. Detection of superoxide and peroxynitrite in model systems and mitochondria by the luminol analogue L-012. *Free Radic Res.* 2004;38:259-269.
41. Gori T, Daiber A, Di Stolfo G et al. Nitroglycerine causes mitochondrial reactive oxygen species production: In vitro mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 2007;23:990-992.
42. Munzel T, Daiber A, Mulsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res.* 2005;97:618-628.
43. Gori T, Floras JS, Parker JD. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2000-2005.
44. Dragoni S, Gori T, Lisi M et al. Pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1955-1959.
45. Oberle S, Schwartz P, Abate A et al. The antioxidant defense protein ferritin is a novel and specific target for pentaerythrityl tetranitrate in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;261:28-34.
46. Oberle S, Abate A, Grosser N et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of pentaerythrityl trinitrate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290:1539-1544.
47. Berenshtein E, Vaisman B, Goldberg-Langerman C et al. Roles of ferritin and iron in ischemic preconditioning of the heart. *Mol Cell Biochem.* 2002;234-235:283-292.
48. Jurt U, Gori T, Ravandi A et al. Differential effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on the development of tolerance and evidence of lipid peroxidation: a human in vivo study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:854-859.
49. Parker JD. Potential problems with intermittent nitrate therapy.

Can J Cardiol. 1996;12 Suppl C:22C-24C.

50. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T et al. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1289-1295.

51. Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. J Am Coll Cardiol. 2008;52:251-254.

52. Daiber A, Wenzel P, Oelze M et al. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. Clin Res Cardiol. 2007.



KHK-Therapie up to date.



Pentalong®

Die Nr. 1*

Mehr Lebensqualität. Mehr Aktivität.

www.pentalong.de

Pentalong® 50 mg/ 80 mg

Wirkstoff: Pentaerithryl-tetranitrat. **Verschreibungspflichtig.** **Zus.**: Pentalong® 50 mg/80 mg Tbl.: 1 Tbl. enth.: Pentaerithryl-tetranitrat 50 mg bzw. 80 mg. **Sonst. Bestandteile:** Talkum, Magnesiumstearat, Lactose, Kartoffelstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, Gelatine, Sorbitol, mikrokrist. Cellulose. **Anw.:** Prophylaxe u. Langzeitbehandl. d. Angina pectoris. (Nicht geeignet zur Behandl. d. akuten Angina pectoris-Anfalls.) **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegenüber Nitroverbind. u. sonst. Bestandteilen, akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), ausgeprägte Hypotonie, akuter Myokardinfarkt, kardiogener Schock (sofern kein ausreichend hoher linksventrik. enddiastol. Druck gewährleistet ist). **Sorgf.** Überwach. bei niedrigen Füllungsdrücken (z.B. bei Linksherzinsuffiz.), hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis, Perikardtamponade, Aorten- u./o. Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostat. Kreislaufregulationsstör., Erkrankungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck. Keine gleichzeitige Einnahme von Sildenafil (Viagra®), da durch Sildenafil der blutdrucksenkende Effekt von Pentalong® 50 mg/ 80 mg erheblich verstärkt werden kann. **Schwangersch./Stillzeit:** Strenge Ind.-Stellung. **Nebenw.:** Initial häufig Kopfschmerzen (meist vorübergehend); gelegentl. Flush, orthostat. Hypotension mit Benommenheit, Schwindel- u. Schwächegefühl, Reflextachykardie; selten allerg. Hautreakt., gastrointest. Beschwerden, starker Blutdruckabfall mit Verstärkung d. Angina pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, gelegentl. mit bradykarden Herzrhythmusstörungen u. Synkopen. Toleranzentw./ Kreuztoleranz (Vermeid. hoher kontinuierl. Dos.). **Hinw.:** Bei KHK-Pat. durch Hypoxämie Ischämie möglich. Reaktionsvermögen kann beeinträchtigt werden! **Wechselw. u. Dos.:** Siehe Fach- u. Gebrauchsinformation. Stand: Juli 2008.

*verordnungstärkstes Nitrat – lt. medimed Q3/2010



Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2 t (089) 558 909-0
81829 München f (089) 558 909-240

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals