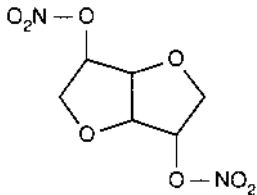


## Isosorbiddinitrat

### Synonym:

ISDN, 1,4:3,6 – Dianhydro-D-glucitol-dinitrat

### Chemische Formel:



### Handelspräparate:

<i>Roche:</i> Corovliss	<i>betapharm:</i> ISDN-beta	<i>Sanol:</i> isoket
<i>Merck dura:</i> duranitrat	<i>Isis Puren:</i> ISDN-ISIS ISO-PUREN	<i>Mack:</i> Iso Mack TD Spray Iso Mack
<i>ct-Arzneimittel:</i> ISDN von ct	<i>ratiopharm:</i> ISDN-ratiopharm	<i>Azupharma:</i> Isostenase
<i>3MMedica:</i> ISDN	<i>Stada:</i> ISDN Stada	<i>Jenapharm:</i> Jenacard
<i>Heumann:</i> ISDN retard	<i>Hexal:</i> Isodinit	<i>Parke-Davis/Gödecke:</i> Maycor
<i>Aliud Pharma:</i> ISDN AL	<i>Schwarz Pharma:</i> Isoket	<i>Pohl-Boskamp:</i> Nitrosorbon
<i>Bayer Vital:</i> ISDN Basics		

### Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

### Wirkungscharakter:

#### Vasodilatator

Isosorbiddinitrat gehört wie Glyceroltrinitrat zur Gruppe der organischen Nitrate, die eine Erschlaffung der glatten Muskulatur bewirken und zur Behandlung ischämischer Herzerkrankungen eingesetzt werden. In therapeutisch üblicher Dosierung werden vorwiegend die venösen Gefäße des Lungen- und Körperkreislaufes sowie die größeren epikardialen Koronararterien (konduktive Gefäßabschnitte) erweitert. Die Wirkung auf die arteriellen Widerstandsgefäße verschiedener Organkreisläufe (Nachlast oder „afterload“) ist dagegen schwächer ausgeprägt. Entscheidend für den günstigen Effekt bei Angina pectoris ist offenbar die bevorzugte Weitstellung der venösen Gefäße, wodurch zirkulierendes Blutvolumen, Füllungsdruck (Vorlast oder „proload“) und Sauerstoffverbrauch des Herzens vermindert werden. Die Abnahme der Vorlast führt zu einer verbesserten Durchblutung in den durch Ischämie besonders gefährdeten Innenschichten des Myokards. Die Ausdehnung der Ischämiezone nach experimentellem Infarkt wird durch Isosorbiddinitrat verkleinert. Die Ischämiezeichen im Belastungs-EKG von Koronarkranken werden signifikant abgeschwächt, die Belastungsfähigkeit nimmt zu.

**Stoffwechselverhalten:**

ISDN wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen bei nicht retardierten Formen bereits nach ca. 30 Minuten auftreten. Das Verteilungsvolumen beträgt 2 bis 7 l/kg KG, die Plasmaeiweißbindung liegt bei ca. 28%.

ISDN unterliegt in der Leber einem raschen und dosisabhängigen Firstpass-Metabolismus durch ein glutathionabhängiges Enzymsystem, von dem ISDN durch Esterspaltung zu 2- bzw. 5-Isosorbidmononitrat (2- bzw. 5-ISMN) denitriert wird. Diese Metaboliten sind pharmakodynamisch schwächer wirksam (2-ISMN hat 1/4, 5-ISMN 1/14 der antianginösen Wirksamkeit von ISDN) und werden vorwiegend als Glucuronide und zum Teil unkonjugiert (2-ISMN) im Urin ausgeschieden.

2-ISMN erscheint in 2- bis 5fach höheren Konzentrationen, 5-ISMN in 12- bis 24fach höheren Konzentrationen als ISDN. Für beide Mononitrate dauern hohe Plasmaspiegel 8 bis 10 h an.

Die Eliminationshalbwertszeit für ISDN beträgt 15 bis 30 Minuten, für 2-ISMN etwa 2 Stunden und für 5-ISMN ca. 5 Stunden. In der Dauertherapie stellen sich für alle drei Wirkstoffe Steady-state-Konzentrationen ein.

*Bioverfügbarkeit:*

Die absolute Bioverfügbarkeit von ISDN liegt wegen des ausgeprägten First-pass-Metabolismus nur zwischen 17 bis 26%.

**Indikationen:**

- Dauerbehandlung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (koronare Herzkrankheit)
- Vorbeugung von Angina-pectoris-Anfällen
- Behandlung schwerer Formen der chronischen Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) in Verbindung mit Herzglykosiden und/oder harntreibenden Präparaten
- Angina pectoris nach Herzinfarkt

**Kontraindikationen:**

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitraten
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck = 90 mm Hg)
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist.

Bei akutem Myokardinfarkt mit niedrigen Füllungsdrücken sollte Isosorbiddinitrat nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Gabe von Isosorbiddinitrat bei akutem Myokardinfarkt sollte unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Eine Blutdrucksenkung unter 90 mm Hg systolisch sollte vermieden werden.

Bei Neigung zu Kreislaufregulationsstörungen durch niedrigen Blutdruck (orthostatische Kreislaufregulationsstörungen) sollten die vorliegenden Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden.

**Toxizität:**

Die Toxizität von Isosorbiddinitrat ist sehr gering. Eine humantoxische Wirkung ist bis heute nicht bekannt.

*Akute Toxizität:*

Bei oraler Applikation ergeben sich für die akute Toxizität folgende Werte:

LD<sub>50</sub> Maus: 1000 mg/kg KG

LD<sub>50</sub> Ratte: 840 mg/kg KG

*Chronische Toxizität:*

Ratte: Bei der täglichen Verfütterung von 25 bis 100 mg/kg KG Isosorbiddinitrat an 92 Tiere über 27 bis 30 Wochen konnte bei der mit 100 mg/kg KG behandelten Gruppe lediglich ein leichter Rückgang in der Wachstumskurve gegenüber der Kontrollgruppe und den mit niedrigeren Dosen behandelten Tieren beobachtet werden.

In einer anderen Studie wurden 30 bis 480 mg/kg KG ISDN über 6 Monate verfüttert. Sehr geringe Nebenwirkungen wurden bei 120 mg/kg KG beobachtet; deutliche toxische Effekte zeigten sich nur bei der Gruppe, die mit 480 mg/kg KG am höchsten dosiert war.

*Nebenwirkungen:*

Allergische Hautreaktionen, Flush  
Allergische Kontaktdermatitis bei dermalen Anwendung  
Exfoliative Dermatitis

**Symptome:**

In seltenen Fällen kann es als Folge einer Überdosierung zum Auftreten von orthostatischen Regulationsstörungen und reflektorischer Tachykardie kommen. Damit im Zusammenhang stehen subjektive Beschwerden wie Schwächegefühl, Schwindel und Benommenheit. Bei sehr hohen Dosen (über 20 mg/kg Körpergewicht) ist auch eine Methämoglobin-Bildung möglich.

**Nachweis:**

Gaschromatographie

Hund: 10 mg/kg KG und 40 mg/kg KG Isosorbiddinitrat wurden 23 Wochen lang an je 12 Tiere verfüttert. Bei der mit 40 mg/kg KG behandelten Gruppe wurde lediglich ein leichter Rückgang der Wachstumsrate beobachtet; die histologische Untersuchung ergab keine Hinweise auf eine toxische Wirkung von ISDN. In einer zweiten Studie wurden 30 bzw. 90 mg/kg KG über 6 Monate gegeben. Bei der mit 30 mg/kg KG behandelten Gruppe zeigten sich Nebenwirkungen wie trockene Mundschleimhaut und leichte Lebervergrößerung, die jedoch teilweise auf die pharmakodynamischen Effekte von Isosorbiddinitrat zurückgeführt werden können; deutliche Nebenwirkungen konnten bei der mit 90 mg/kg KG behandelten Gruppe beobachtet werden.

*Mutagenes und tumor erzeugendes Potential:*

Untersuchungen in mehreren Mutagenitätsstudien *in vitro* und *in vivo* verliefen negativ. Die Kanzerogenitätsstudie an der Ratte verlief mit negativem Ergebnis.

*Reproduktionstoxikologie:*

Aus Tierversuchen ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Isosorbiddinitrat.

**Therapie:**

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung und Horizontallage des Patienten mit Hochlegen der Beine müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden. Bei ausgeprägter Hypotonie u./od. Schock sollte eine Volumensubstitution erfolgen. In Ausnahmefällen kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin (Noradrenalin) u./od. Dopamin infundiert werden. Die Gabe von Epinephrin (Adrenalin) und verwandten Substanzen ist kontraindiziert.

Je nach Schweregrad bieten sich bei Methämoglobinämie folgende Antidote an:

1. Vitamin.C: 1 g p.o. od. als Na-Salz i.v.
2. Methylenblau: bis zu 50 ml einer 1%igen Lösung i.v.
3. Toluidinblau, initial 2–4 mg/kg KG streng intravenös verabreichen; falls erforderlich mehrfach 2 mg/kg KG in stdl. Abstand geben.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.