

Über die quantitative Wirksamkeit von k-Strophanthin- α (Cymarín) bei intravenöser und oraler Applikation

H. Storz

Innere Abteilung des Krankenhauses Hubertus, Berlin-Schlachtensee
(Ärztlicher Direktor: Dozent Dr. H. Storz)

Cymarín (Alvonal®) ist ein intravenös und oral wirksames k-Strophanthin- α . Seine Wirksamkeit wurde stationär bei 20 Patienten mit Herzinsuffizienz und tachykardem Vorhofflimmern geprüft. Die Substanz weist eine mittlere Resorptionsquote von 33,5% auf. Die durchschnittliche Wirkungsdauer beträgt 2,8 Tage, entsprechend einer Abklingquote von 39%. Die orale Erhaltungsdosis beträgt im Mittel 3,41 mg. Die aktuelle, effektive Volldosis oral (»Vollwirkspiegel«) hat einen Mittelwert von 9,5 mg; die intravenöse Volldosis beträgt 3,03 mg. Der inotrope Effekt erstreckt sich insbesondere auf die Diastole mit deutlicher Verlängerung der Diastolendauer entsprechend einem mittleren Differenz- oder Diastolenquotienten von 3,18.

Die Anregung zu den folgenden klinischen Untersuchungen entstand durch Ergebnisse tierexperimenteller pharmakologischer Studien, in denen eine differenzierte Wirksamkeit der Strophanthinfraktionen, k-Strophanthin- α und - γ , nachgewiesen werden konnte (3): Gemessen wurde die renale Kaliumausscheidung bei weißen Ratten. Es ergab sich, daß der kaliuretische Glykosideffekt nach k-Strophanthin- α (Cymarín) sofort nach der Applikation der Substanz einsetzte, ein Maximum nach zwei Stunden erkennen ließ und nach sechs Stunden wieder abgeklungen war. Im Vergleich hierzu begann die Wirkung nach k-Strophanthin- γ nach einer Latenzzeit von zwei Stunden, das Maximum der Kaliurese wurde erst nach sechs Stunden erreicht und klang dann nach mehr als acht Stunden allmählich ab (3).

Der Glykosideffekt nach k-Strophanthin- γ war also in bezug auf die Wirkungsdauer stärker protrahiert als nach Cymarín. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten beider Glykoside ergab sich aus der verschiedenartigen chemischen Struktur beider Substanzen (1).

Wie die Abbildung 1 erkennen läßt, setzt sich k-Strophanthin- γ (Strophanthosid) zusammen aus dem Aglukon k-Strophanthidin und einem Zuckerrest, der aus Cymarose und zwei Molekülen Glucose besteht.

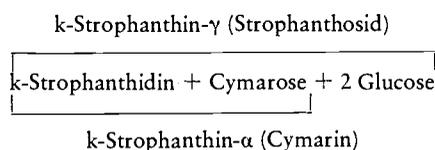


Abb. 1. Zusammensetzung von k-Strophanthin.

Durch Abspaltung von Glucose entsteht Cymarín, bestehend aus k-Strophanthidin und Cymarose. Der Abbau geht bei den Herzglykosiden bekanntlich derart vor sich, daß ein Zuckerbaustein nach dem anderen abgespalten wird, bevor der weitere Abbau am Steroidgerüst erfolgt, ein Vorgang, der Zeit in Anspruch nimmt.

Da k-Strophanthin- γ erst nach Abspaltung von zwei Molekülen Glucose, also als Cymarín zur Wirkung gelangt, erklärt sich daraus der

stärker protrahierte Wirkungsverlauf im Vergleich zu Cymarín. Andererseits entfällt bei Cymarín durch das Fehlen der Glucose ein Reaktionsschritt, so daß Abbau und Wirksamkeit im Vergleich zu Strophanthin- γ beschleunigt sind (1).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß k-Strophanthin- β mit einem Molekül Glucose strukturell zwischen k-Strophanthin- α und - γ steht.

Diese tierexperimentellen Befunde mußten unser Interesse schon deshalb hervorrufen, weil wir auf Grund früherer Untersuchungen an insuffizienten menschlichen Herzen zur Feststellung einer bedeutend längeren Wirkungsdauer von Strophanthin gelangt waren, als dies bis dahin angenommen worden war (9, 11). Wir verwandten als Strophanthin Kombetin®, das zu 75% aus k-Strophanthin- γ und im restlichen Anteil aus Strophanthin- α und - β besteht (4). Als Ergebnis stellten wir klinisch auch in der Kontrolluntersuchungsreihe 1964 eine Wirkungsdauer im Mittel von sieben Tagen entsprechend einer Abklingquote von 18% fest (9, 11), was kürzlich auch von Klepzig durch klinische Untersuchungen bestätigt worden ist (5). Bislang wurde für Strophanthin generell eine Abklingquote von 40% entsprechend einer erheblich kürzeren Wirkungsdauer von etwa 2,5 Tagen angegeben.

Um zu erfahren, ob diese Diskrepanz mit der Art der verwandten Substanz als k-Strophanthin- α oder - γ zu erklären sei, wurden die vorliegenden Untersuchungen mit k-Strophanthin- α durchgeführt.

Als Cymarín-Präparat verwandten wir Alvonal®, das uns von der Diwig GmbH, Berlin, zur Verfügung gestellt wurde.

Bezüglich der angewandten Methode sei an dieser Stelle so viel gesagt, daß es sich auch hier wie bei allen früheren Glykosid-Untersuchungen um Insuffizienzen mit tachykarder Flimmerarrhythmie handelt. Jede Untersuchung beginnt mit der intravenösen Applikation der Substanz, die unterbrochen wird, wenn die Kompensation erreicht ist. Sobald nach Absetzen der intravenösen Medikation die erneute Dekompensation (Redekompensation) eintritt, wird der Untersuchungsgang mit der oralen Darreichung der Substanz fortgesetzt, der wiederum bis zur Erzielung der Kompensation (Rekom-

pendation) durchgeführt wird. Der Zeitraum Kompensation-Rede-kompensation kennzeichnet die Wirkungsdauer eines Glykosids in Tagen und ist für jedes Glykosid spezifisch.

Als Indikator für die Messung der Wirkungsdauer in Tagen dient der zentrale Puls. Aus der Wirkungsdauer eines Glykosids in Tagen werden Abkling- und Persistenzquote eines Glykosids errechnet, die Ausdruck des täglichen Wirkungsverlustes bzw. Wirkungsrestes sind. Unter Berücksichtigung des täglichen Wirkungsverlustes erfolgt die Bestimmung des individuell vorliegenden Glykosidbedarfes, das heißt die Ermittlung von individueller Erhaltungsdosis und aktueller Volldosis (»Vollwirkspiegel«).

Die Durchführung des zweiten Untersuchungsganges mit oraler Applikation der Substanz dient der Bestimmung der Resorptionsquote und der oralen Erhaltungs- und Volldosis (7-15).

In Abbildung 2 ist ein Beispiel aus der vorliegenden Untersuchungsreihe mit Cymarin (Fall 2 der Tabelle 1) wiedergegeben, aus der das methodische Vorgehen ersichtlich ist.

Hier besteht eine Wirkungsdauer von 2,5 Tagen, gemessen vom Zeitpunkt der letzten Injektion bis zum Zeitpunkt der Dekompensation. Das entspricht einer Persistenzquote von 57% und einer Abklingquote von 43%. Wirkungsrest und applizierte Tagesdosis ergeben die Wirkdosis des jeweiligen Tages. Die zur Erzielung der Kompensation notwendige Volldosis beträgt hier am 22. Januar unter Berücksichtigung des Wirkungsverlustes in der Zeit 3,17 mg Cymarin intravenös, während die applizierte Gesamtdosis im Vergleich hierzu 7,5 mg in fünf Tagen ausmacht.

Man sieht, daß ohne Berücksichtigung des Substanz- und Wirksamkeitsverlustes in der Zeit unzutreffende Vorstellungen von der eigentlich wirksamen aktuellen Größe des vorliegenden Bedarfes entstehen

müssen. Denn würde man in diesem Fall mit dem früher zuweilen angewandten Verfahren der »rapid digitalisation« die Kompensation mit 7,5 mg Cymarin intravenös zu erreichen versuchen, so geriete man in eine schwere Intoxikation, da die hier zutreffende Volldosis von nur 3,17 mg intravenös um mehr als 100% überschritten würde.

In prinzipiell gleicher Weise erfolgt die Berechnung der oralen Dosis. Im Zeitpunkt der Kompensation ist lediglich zu berücksichtigen, daß noch ein Wirkungsrest aus intravenöser Behandlung von 0,19 mg vorliegt, durch den die orale Vollwirkung zusätzlich erreicht wird.

Der zweite Behandlungsgang mit oraler Medikation dient der Bestimmung von Resorptionsquote, oraler Volldosis und Erhaltungsdosis.

Die Resorptionsquote wird aus der Relation von sich entsprechender intravenöser zu oraler Wirkdosis ermittelt, hier

$$\frac{2,98 \text{ mg intravenös (3,17-0,19)}}{9,40 \text{ mg oral}} = 0,32 \text{ (32\%)}$$

Andererseits ergibt sich die Größe der oralen Volldosis nach Ermittlung der Resorptionsquote zu $\frac{3,17}{0,32} = 9,9$ mg.

Die Erhaltungsdosis wird bestimmt aus dem Produkt von Abklingquote und Volldosis, hier $0,43 \cdot 9,9 \text{ mg} = 4,25$ mg oral.

Zusammenfassend entnehmen wir als Ergebnis dieser Untersuchung für Cymarin eine Abklingquote von 43%, eine Resorptionsquote von 32%, und bezüglich des hier vorliegenden individuellen Glykosidbedarfes eine tägliche Erhaltungsdosis oral von 4,25 mg bei einer oralen Volldosis von 9,9 mg. Die intravenöse Volldosis beträgt 3,17 mg.

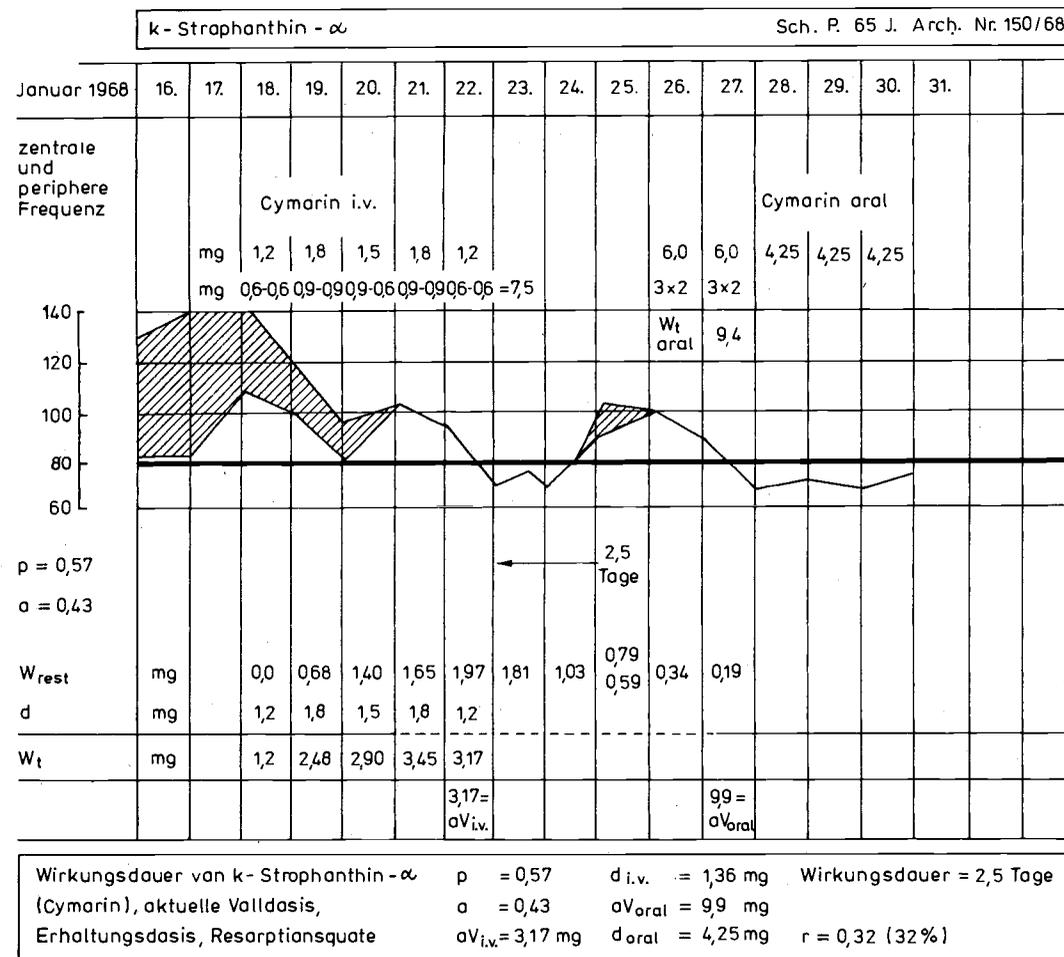


Abb. 2. Cymarin-Wirkung bei einem 65jährigen Patienten. W_{rest} = Wirkungsrest, d = Tagesdosis, W_t = Wirkdosis.

In dieser Weise konnte bei 20 Patienten ein vollständiger Untersuchungsgang mit intravenöser und oraler Medikation durchgeführt werden. Die Substanz wurde bei intravenöser Applikation in allen Fällen ohne lokale Reizerscheinungen vertragen; bei oraler Applikation traten bei einer Minderzahl der Untersuchten Diarrhöen ein.

In Tabelle 1 sind die bei jedem Untersuchten gefundenen Werte im einzelnen aufgeführt und im arithmetischen Mittel des gesamten Beobachtungsgutes wiedergegeben.

Insgesamt ergibt sich für Cymarin eine kurze Wirkungs-dauer im Mittel von 2,8 Tagen entsprechend einer Abkling-quote von 39%. Sie weist eine fast gleichmäßige Verteilung um diesen Mittelwert zwischen extremen Werten von 29% und 60% bzw. vier Tagen und 1,5 Tagen auf und entspricht nach unseren Erfahrungen der Wirkungs-dauer von Oleandrin mit einer Abklingquote von 40% und etwa der von Scillaren mit einer Abklingquote von 33% (8, 13). Andererseits besteht ein markanter Unterschied zu Kom-betin, bei dem wir, wie erwähnt, eine Abklingquote im Mittel von 18% fanden. Im Hinblick auf die erwähnten tierexperimentellen Ergebnisse und ihre Deutung erklären wir die auch hier beim insuffizienten menschlichen Herzen gefundene Verschiedenheit in der Wirkungs-dauer beider Strophanthinfractionen mit der strukturellen Verschiedenheit von k-Strophanthin- α und - γ .

Die Resorptionsquote beträgt im Mittel 33,5%, schwankend zwischen den extremen Werten von 18% und 52%. Sie steht in ihrer Größe der von Lanata C mit 37% nahe. Die Resorptionsfähigkeit von Cymarin ist demnach schwächer als von Digitalisglykosiden, als Strophanthinglykosid jedoch beträchtlich stärker ausgeprägt als bei Strophoral®, das nach unseren Untersuchungen die schwächste und unsicherste Resorption im Vergleich zu allen bisher unter-suchten Glykosiden aufwies.

Tabelle 2 läßt dies in einer Übersicht erkennen, in der die Resorptionsgrößen gebräuchlicher Glykoside nach eigenen klinischen Beobachtungen der vorliegenden Art zum Vergleich zusammengestellt sind.

Der Mittelwert von 33,5% für Cymarin entspricht in größter Nähe-rung den tierexperimentellen Ergebnissen, in denen nach oraler Ver-abreichung an der Katze eine orale Wirksamkeit von 25% (2) und an weißen Ratten von 33% festgestellt wurde (3).

Die Erhaltungsdosen und aktuellen Volldosen nach intra-venöser und oraler Applikation zeigen wie bei allen bisher untersuchten Glykosiden entsprechend dem individuell stark variierenden Glykosidbedarf eine abgestufte Verteilung um den Mittelwert. Die orale Volldosis von Cymarin schwankt interindividuell um einen Mittelwert von 9,5 mg zwischen den extremen Werten von 4,69 mg und 15,5 mg, während die orale Erhaltungsdosis einen Mittelwert von

Tab. 1. Untersuchungsergebnisse mit Cymarin (k-Strophanthin- α) an 20 Patienten

Archiv- Nummer	Wirkungs- dauer in Tagen	Abkling- quote %	Persistenz- quote %	aktuelle Volldosis		Erhaltungsdosis		Resorp- tions- quote %	Differenz- quotient (DQ) Diastole/ Systole
				intravenös mg	oral mg	intravenös mg	oral mg		
1. 2556/67	1,5	60	40	2,46	9,7	1,48	5,80	25,4	4,0
2. 150/68	2,5	43	57	3,17	9,9	1,36	4,25	32	2,4
3. 113/68	3,0	37	63	3,90	13,0	1,44	4,80	30	4,3
4. 511/68	3,0	37	63	3,00	7,7	1,11	2,85	38	2,0
5. 615/68	2,5	43	57	3,10	7,0	1,33	3,01	44	2,8
6. 942/68	2,0	50	50	1,50	4,69	0,75	2,34	32	2,6
7. 921/68	1,5	60	40	2,88	13,1	1,73	7,86	22	3,3
8. 988/68	3,0	37	63	3,66	7,0	1,35	2,60	52	3,1
9. 1006/68	4,0	29	71	3,45	6,9	1,00	2,00	50	3,5
10. 1082/68	4,0	29	71	4,65	12,24	1,35	3,55	38	3,7
11. 1160/68	2,0	50	50	2,25	6,8	1,13	3,41	33	2,5
12. 1194/68	3,5	33	67	3,51	15,5	1,16	5,12	22,6	3,2
13. 1202/68	3,5	33	67	2,61	13,0	0,86	4,29	20	3,7
14. 1204/68	4,0	29	71	2,10	11,67	0,61	3,38	18	—
15. 1217/68	4,0	29	71	3,26	11,64	0,95	3,40	28	3,0
16. 1317/68	2,5	43	57	3,53	7,68	1,52	3,30	46	—
17. 1389/68	3,5	33	67	2,00	6,25	0,66	2,06	32	5,0
18. 1417/68	3,0	37	63	3,30	8,7	1,22	3,22	38	2,9
19. 1450/68	4,0	29	71	3,16	13,2	0,91	3,80	24	2,8
20. 1824/68	1,5	60	40	3,15	7,0	1,89	4,20	45	3,5
Mittelwerte	2,8	39	61	3,03	9,5	1,19	3,41	33,5	3,18

3,41 mg mit einer Schwankung zwischen 2 mg und 7,86 mg ergibt. Die niedrigste intravenöse Volldosis beträgt 1,5 mg, die höchste 4,65 mg bei einem Mittelwert von 3 mg. Wir gelangen bezüglich der Dosishöhe damit zu Werten, die erheblich höher liegen als die von Lampe (6) kürzlich mitgeteilten Daten. Dagegen entsprechen unsere Dosierungen besonders bezüglich der oralen Erhaltungsdosis von 3,41 mg in größter Näherung den Erfahrungen von Geissberger (2), der als mittlere tägliche Erhaltungsdosis 3,0 mg angibt.

Tab. 2. Resorptionsquoten gebräuchlicher Glykoside nach eigenen klinischen Beobachtungen

Digitoxin	~ 100 %	(90–100%)
Lanatosid A	80 %	
β -Acetyldigitoxin	80 %	
Gitaloxin	69 %	
Digoxin	67 %	
Oleandrin	65 %	
Lanatosid C	37 %	
k-Strophanthin- α (Cymarin)	33,5%	
g-Strophanthin +		
k-Strophanthol (Strophoral)	~ 2,6	(0,46–4,4)

Bezüglich der spezifischen Glykosidwirkung von Cymarin ist in Tabelle 1 für jeden Fall die Größe des Differenz- oder Diastolenquotienten DQ nach Alvonol eingetragen. Wie schon an anderer Stelle ausführlich beschrieben (14), handelt es sich hierbei um einen Doppelquotienten, der die Relation der zeitlichen Differenz von Diastole und Systole im Elektrokardiogramm TQ/QT nach Glykosidvollwirkung und im Zustand der Dekompensation, und dies im Verhältnis zu dem frequenzbezogenen physiologischen

$$\text{Tabellenwert (TQ/QT) anzeigt: } DQ = \frac{\Delta TQ / \Delta QT}{\Delta (TQ) / \Delta (QT)}$$

DQ ist also im Zeitpunkt der Kompensation der Bezugswert für die frequenzunabhängige, glykosidspezifische Veränderung der Diastole, das heißt das Maß auch für die absolute Verlängerung der Diastole durch Glykosidvollwirkung.

Beträgt die Größe von $DQ = 1$, so besteht keine glykosidspezifische Verlängerung der Diastole. Alle Werte über 1 zeigen die Größe des Betrages an, um den die Dia-

stole durch die Glykosidwirkung verlängert worden ist und vice versa.

Nach den bisherigen Erfahrungen trifft dies nicht allein für eine Beurteilung der Glykosidwirkung bei Insuffizienzen mit tachykardem Vorhofflimmern, sondern auch für Insuffizienzen mit erhaltenem Sinusrhythmus zu. Hierüber soll später berichtet werden.

Auf eine glykosidspezifische Einwirkung von Cymarin auf die Diastole läßt sich aus der Tabelle 1 auch daraus schließen, daß die Schwankungen von DQ sowohl um den Mittelwert von 3,18 als auch beim Vergleich der extremen Varianten miteinander nicht so ausgeprägt sind, als es die stark individuell bedingten Größen von Erhaltungsdosis und Volldosis erkennen lassen. Fall 17 mit einem DQ von 5 kann bezüglich dieser Bewertung ausgeschlossen werden, da hier anamnestisch eine Glykosidintoxikation mit Digitoxin, das heißt ein »historisch belastetes« Gewebe im Sinne der Allobiose von Heubner vorgelegen hat. Für diese Annahme sprechen auch die relativ niedrigen therapeutischen Werte von Erhaltungsdosis und Volldosis bei durchschnittlicher Größe der Resorptionsquote.

Indessen bedarf es für eine verbindliche Aussage dieser Art einer statistischen Auswertung auf Grund eines Beobachtungsgutes, dessen Zahl über das vorliegende statistische Minimum von 20 Untersuchten hinausgeht.

Literatur

- (1) Engler, R., P. Holtz, H. W. Raudonat: zit. nach Greeff (3).
- (2) Geißberger, W.: Cymarin, ein oral wirksames k-Strophanthin. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961), 243.
- (3) Greeff, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Strophanthin bei oraler Verabfolgung. Verh. dtsh. Ges. Kreisf.-Forsch. 24 (1958), 310.
- (4) Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (Leipzig 1960).
- (5) Klepzig, H.: Ermittlung des individuellen Glykosidbedarfes. In Reindell, H., J. Keul, E. Doll (Hrsg.): Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik (Stuttgart 1968), S. 568.
- (6) Lampe, K.: Ein Beitrag zur oralen Strophanthintherapie. Med. Welt (Stuttg.) 1968, 1569.
- (7) Storz, H.: Zur Grundlage und Praxis einer Glykosidtherapie mit Digoxin. Arztl. Wschr. 1955, 796.
- (8) Storz, H.: Zur Wirksamkeit von Scillaren. Z. Kreisf.-Forsch. 46 (1957), 481.
- (9) Storz, H.: Quantitatives zur Wirksamkeit von Strophanthin. Klin. Wschr. 36 (1958), 124.
- (10) Storz, H.: Grundlage und Praxis einer individuellen Glykosid-Therapie. Med. Welt (Stuttg.) 1962, 777.
- (11) Storz, H.: Die Wirkungsdauer von Strophanthin-K. Med. Welt (Stuttg.) 1964, 605.
- (12) Storz, H.: Quantitative Therapie mit Herz-Glykosiden. Med. Welt (Stuttg.) 1966, 1802.
- (13) Storz, H.: Über die Wirksamkeit des Oleander-Glykosids Corrigien (Oleandrin). Med. Welt (Stuttg.) 1967, 1655.
- (14) Storz, H.: Über die quantitative Wirksamkeit des Herzglykosids β -Acetyldigoxin. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 523.
- (15) Storz, H.: Tachykarde Flimmerarrhythmie. In Reindell, H., J. Keul, E. Doll (Hrsg.): Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik (Stuttgart 1968), S. 559.

Dozent Dr. H. Storz
Innere Abteilung am Krankenhaus Hubertus
1 Berlin 38, Kurstr. 11