

## **Leistungsfähigkeit Koronarkranker im Langzeitverlauf unter Gallopamil im Vergleich zur Vorbehandlung mit Verapamil**

W. Reiterer

I. Med. Abteilung der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Czitober)

### **Exercise performance of patients with coronary heart disease. Long-term-treatment with Gallopamil, comparison to the pretreatment with verapamil**

**Summary:** In 15 patients with coronary heart disease (mean data: age 60.4 years, body-weight average 72.5 kg, four females, eleven males, six patients with myocardial infarction) the long-term treatment with verapamil (340 mg/die p.o.) was replaced by gallopamil (123 mg/die). In six patients the additional treatment with long-lasting nitrates was continued. During a period of 1 year symptom-limited exercise tests (bicycle ergometry) were performed repeatedly (baseline, 1, 3, 6, and 12 months later). In comparison to the pretreatment with verapamil the calcium channel blocker gallopamil proved to be equally effective on the overall exercise performance, heart rate, and blood pressure regulation. Parameters of myocardial ischemia (maximal ST-depression, onset of significant ST-depression, duration of ST-changes after cessation of work) are less evident.

Minor side effects include prolongation of the PQ-interval (0.24 on the mean in five patients) and arterial hypotension (two patients). One patient underwent coronary artery surgery as the complaints of angina pectoris worsened.

**Key words:** Calcium-antagonists, long-term treatment; exercise performance

**Zusammenfassung:** Bei 15 Koronarkranken (60,4 a, 72,5 kg im Mittel, 4 Frauen, 11 Männer, 6x St.p. MI) wurde der Ca-Antagonist Isoptin retard (Verapamil 340 mg/die im Mittel p.o.) durch Procorum (Gallopamil 123 mg/die im Mittel) ersetzt. Sechs Patienten erhielten zusätzlich Depot-Nitro-Präparate (60 mg ISDN im Mittel). Bei einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten erfolgten ergometrische Untersuchungen (non-steady-state Fahrradergometrie) vor Therapieumstellung und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten.

Im Vergleich zur Vorbehandlung mit Verapamil zeigt die einjährige Dauertherapie mit Gallopamil einen gleichwertigen Einfluß auf die Leistungsbreite und Blutdruck-Herzfrequenz-Regulation bei Koronarkranken. Die Ischämiereaktion unter körperlicher Belastung (maximale ST-Senkung, Beginn der ST-Senkung, Zeitdauer der ST-Senkung nach Belastung) ist geringer ausgeprägt. Die Patienten bemerken im überwiegenden Fall keine Veränderung ihres subjektiven Beschwerdebildes beim Ersatz von Verapamil durch Gallopamil. An klinisch nicht relevanten Nebenwirkungen traten unter Gallopamil im Vergleich zur Vorbehandlung mit Verapamil bei 5 Patienten eine Verlängerung der PQ-Zeit (im Mittel 0,24 sec) und bei zwei Patienten eine Tendenz zu hypotonen Blutdruckwerten auf. Ein Patient mußte sich wegen der Zunahme der AP-Beschwerden einer Bypass-OP unterziehen

**Schlüsselwörter:** Kalziumantagonisten, Langzeittherapie; Leistungsfähigkeit

### **Einleitung**

Der Kalziumkanalblocker Verapamil wurde vor mehr als 20 Jahren in die kardiologische Therapie eingeführt. Das vielfältige Wirkspektrum ist durch Einflüsse auf den Gefäßtonus mit der Veränderung

von Vor- und Nachlast gekennzeichnet. Neben elektrophysiologischen Effekten auf die primäre Reizbildung, Reizleitung und ektope Reizbildung spielt die Verminderung der Myokardkontraktilität eine nur untergeordnete Rolle (1, 4, 10). Somit ergibt sich für Substanzen der Verapamilgruppe

eine Indikation für die Dauertherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, wobei die individuellen pathophysiologischen Bedingungen beim Patienten zu beachten sind (9).

Das Verapamilderivat Gallopamil weist im Vergleich zur Muttersubstanz eine größere Wirkstärke auf (1, 7). Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Medikamenten in klinisch relevanter Dosierung können zur sicheren Anwendung von Substanzen beitragen, da die Ergebnisse von Akutstudien mit teils hohen Einzeldosen nur schwerlich auf die Langzeitwirkung extrapoliert werden können (13, 14). Zur Bewertung der klinisch-therapeutischen Relevanz von Gallopamil wurde im Rahmen einer Langzeittherapie mit Ca-Antagonisten Verapamil durch Gallopamil ersetzt und die körperliche Leistungsfähigkeit von Koronarkranken über einen Zeitraum von 12 Monaten wiederholt gemessen.

### Patientengut und Methodik

Die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit konnte bei den Patienten nach dem klinischen Verlauf (Symptome, Zustand nach Myokardinfarkt) und den Meßwerten unter körperlicher Belastung (Stenokardie, Koronarinsuffizienz) sichergestellt werden. Angiographiebefunde lagen nur von Patienten vor, bei denen eine operative Inter-

vention überlegt worden war. Die persönlichen Daten des Krankengutes sind der Tabelle zu entnehmen.

Bei einer Gruppe von 20 Koronarkranken wurde die bestehende antianginöse Dauertherapie auf Gallopamil geändert. Depot-Nitroglyzerin-Präparate wurden belassen, bei einer Vorbehandlung mit dem Ca-Antagonisten Verpamil erfolgte der Austausch auf Gallopamil innerhalb von 3 Tagen. Im Hinblick auf einen Wirkungsvergleich zwischen Verapamil (Isoptin retard, Drg. à 120 mg p.o.) und Gallopamil (Drg. à 50 mg p.o.) in der Langzeitanwendung standen die Daten von 15 Patienten zur Verfügung. Da die Patienten an eine Dauertherapie gewöhnt waren, wurde aus ethischen Gründen auf Placebophasen verzichtet. Die Auswertungen erstrecken sich über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Zur Konstrastierung der Meßwerte unter der Therapie mit den Ca-Antagonisten wurde in Tabelle 2 ein Leerwert bei einer Untergruppe von 8 Patienten aufgelistet. Diese Daten sind für eine statistische Betrachtung nur bedingt brauchbar, da sie ca. 2-3 Jahre zuvor erhoben wurden. Blutspiegelbestimmungen von Verapamil und Gallopamil wurden bei diesen Patienten nicht vorgenommen.

Zur Bewertung der körperlichen Leistungsbreite wurde ein standardisiertes non-stady-state-Belastungsmodell (Fahrradergometrie im Sitzen, 2-min-Stufen-Test; 11, 12) ausgewählt. Der Varia-

**Tabelle 1.** Patienten-Daten.

NN	Kommentar	Alter	KG	St.p.MI J/N	Wlcomp Watt	Sex M/W	Verapamil mg	Depot-NG mg	PQ > 0,20 sec	Var FAI% < = >
1	CHD, AP, CI: FAI>, AP>	57	70	N	75	M	480			<
2	CHD, COLD, AP: stabil	48	84	N	75	M	480			=
3	VWI, LBBB, CHF: stabil	67	63	J	50	M	360	60		=
4	CHD, AP, CI: stabil	64	80	N	50	W	360	80	0,22	=
5	HWI, CI, SI: stabil	57	60	J	75	M	240	40		=
6	CHD, AP, CI: stabil	56	76	N	75	M	360			=
7	CHD, AP, CI: besser, Hypotonie	55	63	N	50	W	360			>
8	VWI, AP, CI: AP>, CABG	64	82	J	100	M	360	80		<
9	HWI, AP: mehr CI, + Molsidomin	61	69	J	50	W	360			=
10	VWI, CABG, AP: symptomfrei	52	75	J	75	M	360	60		=
11	HWI, AP, Dyspnoe: stabil, avI°	70	78	J	75	M	240	40	0,24	<
12	CHD, 3-VD, RBBB: stabil, avI°	71	69	N	50	M	240		0,24	=
13	CHD, AP, CI: stabil	64	85	N	125	M	300			=
14	CHD, AP, CI: stabil, avI°	56	60	N	75	W	240		0,25	<
15	CHD, AP, CI: SI	64	74	N	199	M	360			=
15	x	60,4	72,5	J = 6	73,3	W = 4	340,0	60	0,24	< 4
	s	6,6	8,5	N = 9	22,1	M = 11	77,5	17,9	0,01	> 1
	N	15	15		15		15	6	4	= 10

CHD koronare Herzkrankheit, AP Angina pectoris, CI Belastungs-Koronarinsuffizienz, SI stumme Ischämie, MI Myokardinfarkt, VWI Vorderwandinfarkt, HWI Hinterwandinfarkt, CHF kongestive Herzinsuffizienz (Stadium III), stabil gleichbleibende Symptomatik, FAI% funktionelle Einbuße (Belastungs-IST-Wert in Prozenten des Sollwertes), > Symptomverstärkung, KG Körpergewicht, Wlcomp vergleichbare Belastungsstufe (während des Beobachtungszeitraumes durch 2 min toleriert), Depot-Nitroglyzerin-Präparat (Mono-, Dinitrate), PQ-Zeit im Ruhe-EKG, Var FAI% Veränderung der Leistungseinbuße (< Verschlechterung, = gleichbleibend, > Verbesserung), CABG Koronararterien-Bypass-Operation, RBBB Rechtsschenkelblock, 3-VD Drei-Gefäßerkrankung.

**Tabelle 2.** Meßwerte unter körperlicher Belastung (non-steady-state Fahrradergometrie, 2-min-Stufen-Test).

Parameter	Leerwert	Verapamil	Procorum 1. Monat	Procorum 2./3. Monat	Procorum 6. Monat	Procorum 12. Monat
Dosierung mg (mean/standev)	ohne Med.	340,0/77,5	123,3/32,0	133,3/36,2	131,7/35,9	125,0/32,5
N	8	15	15	15	15	15
<b>Ruhe</b>						
Herzfrequenz Schläge/min	83,8/15,2	75,6/9,4	78,1/12,8	73,1/10,6	75,5/10,8	79,7/9,2
Blutdruck systolisch mm Hg	133,8/10,6	131,3/16,3	128,0/13,2	124,0/19,6	122,7/11,8*	127,3/18,9
Doppelprodukt mm Hg/min/100	111,6/20,1	99,4/18,5	100,2/21,2	89,8/14,9	92,6/16,2	101,0/16,0
<b>Vergleichbare Belastung (73,3/22,1 Watt)</b>						
Herzfrequenz	128,6/14,8	116,7/15,6	119,5/14,7	113,9/12,7	115,7/14,5	117,6/11,5
Blutdruck systolisch	161,9/23,8	146,7/20,6	147,3/21,1	146,0/27,2	152,0/26,1	150,3/18,9
Doppelprodukt	208,1/38,7	172,2/38,8	176,9/39,4	165,2/28,6	176,7/42,7	176,9/28,0
ST-Senkung mV	0,16/0,09	0,13/0,11	0,11/0,11	0,08/0,08*	0,07/0,09*	0,10/0,10
<b>Maximale Belastung (symptom-limitiert)</b>						
Maximale Belastung Watt	102,5/28,9	99,7/22,8	100,0/23,2	98,3/24,0	99,3/23,3	95,0/21,6
Watt × min	493,8/271,4	446,2/206,3	437,5/181,3	445,0/166,7	453,5/176,0	417,5/45,4
FAI % (Leistung in % des Sollwertes)	73,7/15,9	68,7/13,6	68,5/11,6	67,3/12,0	68,2/12,4	65,7/14,0
Herzfrequenz	144,0/18,5	128,5/15,3	131,5/14,5	125,2/13,0	128,2/15,4	128,2/12,1
Blutdruck systolisch	172,5/25,9	155,0/20,4	157,3/24,0	160,0/32,6	156,0/23,7	160,0/21,1
Doppelprodukt	249,0/51,3	200,4/42,6	208,3/47,7	199,5/41,6	200,8/43,5	204,8/30,8
ST-Senkung	0,25/0,11	0,20/0,14	0,17/0,11	0,15/0,11*	0,14/0,10*	0,14/0,12**
Zeitdauer d. ST-Senkung p.X. min	6,0/3,4	7,8/2,9	5,6/2,9**	4,9/3,4***	5,8/3,6	5,9/2,3
N/N #	7/8	11/15	11/15	10/15	9/15	9/15
Beginn der ST-Senkung (> 0,15) Watt	68,8/29,1	62,5/17,7	67,5/16,9	80,0/23,0*	91,7/30,6***	66,7/17,7
N/N #	8/8	10/15	10/15	10/15	9/15	9/15
AP-score (0-V)	2,8/1,0	2,8/1,2	2,6/0,7	2,6/0,6	2,6/0,7	0/0
N/N #	4/8	6/15	6/15	5/15	5/15	0/15
Beginn der AP-Beschwerden Watt	81,3/23,9	75,0/0	83,3/12,9	95,0/11,2	85,0/13,7	0/0
N/N #	4/8	6/15	6/15	5/15	5/15	0/15
<b>Blutdruckverhalten bei Abbruch</b>						
(- 1/0/+ 1)	0,4/0,7	0,33/0,8	0,33/0,7	0,6/0,6	0,47/0,74	0,73/0,5
Dypnoe (1/2)	0/0	1,0/0	1,0/0	1,2/0,4	1,0/0	1,1/0,4
N/N #	0/8	6/15	6/15	6/15	6/15	7/15

N bezieht sich auf die Meßwertpaare beim Vergleich mit der Therapiephase unter Verapamil

(N = 8 für Leerwert, N = 15 für Wirkungsvergleich zwischen Verapamil und Procorum)

# Häufigkeit eines bewertbaren Ereignisses für Paarvergleich/Gesamtanzahl der Patienten

\* zweiseitiger t-Test zwischen Verapamil u. Procorum

tionskoeffizient von Meßwerten unter körperlicher Belastung mittels 2-min-Stufen-Ergometrie liegt unter 5%. Bei einer Erhöhung der Belastungsintensität mit jeweils 25 Watt in 2-Minuten-Intervallen wird der Patient symptomlimitiert ausbelastet. Als Abbruchkriterien gelten abnorme Reaktionen im Sinne einer Myokardischämie und die physische Erschöpfung. Die erhobenen Meßwerte umfassen die Brustwandableitungen (V1-V6) nach Wilson mit der Analyse der ST-Strecke (Bewertung der Ableitung mit der deutlichsten ST-Veränderung) und des Rhythmus, die auskultatorische Blutdruckmessung und die Bewertung von subjektiven Beschwerden (rate score für Angina pectoris, Ermüdungsgrad und Dyspnoe). In Tabelle 2 sind die einzelnen Meßwerte aufgelistet, wie Herzfrequenz (fh), systolischer Blutdruck (BPsys), Doppelprodukt (DP = fh.BPsys/100) in Ruhe, unter einer vergleichbaren Belastungsstufe (Wlcomp) und unter maximaler Belastung, die ST-Senkung (Maximalwert aus einer Brustwandableitung), Beginn der ST-Senkung (> 0,15 mV) und von Angina-pectoris-Beschwerden (bezogen auf die Watt-Stufe), AP-Score (0-V), Dyspnoe-Score (0/1/2), Zeitdauer einer signifikanten ST-Senkung

nach Belastung (> 0,15 mV) und das Verhalten des Blutdruckes bei maximaler Belastung (- 1 Abfall, 0 kein Druckanstieg + 1 Druckanstieg), das Watt-Zeit-Integral (Watt × min) und die Leistungseinbuße (FAI%: tolerierte Belastungsstufe in Prozenten des Sollwertes).

Die Belastungsuntersuchungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen jeweils 2 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis am Vormittag. Die letzte Einnahme eines Nitropräparates sollte mehr als 12 Stunden zurückliegen. Bei regelmäßigen klinischen Kontrollen wurde das Beschwerdebild des Patienten bewertet (stabil, instabil) und das Ruhe-EKG hinsichtlich einer PQ-Verlängerung ausgemessen. Die Ergometrien wurden 1,2-3, 6 und 12 Monate nach Therapieänderung wiederholt.

Die Patientendaten und die Auswertungen der ergometrischen Untersuchungen wurden nach persönlich entwickelten Programmen in Datenmatrizen gespeichert (Array-Proc, Matrix für Ergo-Dat), statistisch aufgearbeitet und graphisch dargestellt (EDV-gestützt, HP-85, HP-Vectra; 15). In den Tabellen sind die Mittelwerte und die Standardabweichung von Patienten zum Therapie-

vergleich zwischen Verapamil und Gallopamil (N = 15/20) aufgeführt. Die Signifikanzangaben beziehen sich auf den zweiseitigen t-Test für paarweise Versuchsanordnung (\* $2P < 0,10$ , \*\* $2P < 0,05$ , \*\*\* $2P < 0,01$ ) beim Vergleich zwischen Verapamil und Procorum und beim Vergleich innerhalb der Procorum-Phasen.

## Ergebnisse

Das Lebensalter der 15 bewerteten Koronarkranken liegt im 5. bis 6. Dezenium. Sechs Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten, ein Patient hatte sich bereits zweimal erfolglos einer Koronargeäßoperation unterzogen. Die symptomlimitierte Leistungsbreite beträgt unter der teils mehrjährigen Dauertherapie mit Verapamil im Mittel 69% des Sollwertes, wobei Symptome einer Myokardischämie unterschiedlich ausgeprägt sind. Signifikante ST-Senkung treten bei 10/15 Patienten ab 63 Watt auf, Angina-pectoris-Beschwerden bestehen mit einer maximalen Intensität von 2,8 bei 6/15 Patienten im Mittel ab 75 Watt (Tabelle 2). Die Zeitdauer einer signifikanten ST-Senkung nach Belastung beträgt bei 11/15 Patienten im Mittel 7,8 min. Zum Zeitpunkt des Abbruches der körperlichen Belastung ist die Tendenz des systolischen Blutdruckes eher gleichbleibend (0,33 im Mittel), von 6/15 Patienten werden Dyspnoe-Beschwerden angegeben (Grad 1,0 im Mittel). Das Verhalten der Puls- und Blutdruckwerte des untersuchten Krankengutes ist als normal einzustufen. Die angeführten Daten eines Teilkollektives (N = 8) ohne Medikation (Leerwert) haben nur eine untergeordnete Bedeutung, da die Messungen zum Teil mehrere Jahre zuvor erfolgten. Die Dauertherapie der Koronarkranken erfolgte primär als höher dosierte Monotherapie mit Verapamil (340 mg/die im Mittel), wobei 6/15 Patienten noch zusätzlich Isodorbiddinitrat-Depot-Präparate (im Mittel 60 mg) einnahmen. Als Zusatzmedikation erhielten die Patienten nach Acetylsalizylsäure in niedriger Dosierung (100 mg/die).

Die Verapamilmedikation wurde mit einer um den Faktor 2,8 geringeren Dosis von Gallopamil ersetzt (130 mg/die), wobei die in den ersten Wochen gefundene Dosierung über den Beobachtungszeitraum konstant gehalten werden konnte.

Die erhobenen Meßwerte (Tabelle 2) in Ruhe und unter körperlicher Belastung weisen im Hinblick auf die Puls- und Blutdruckregulation, auf die symptomlimitierte Leistungsbreite und auf subjektive Beschwerden im Langzeitverlauf keine relevanten Unterschiede zur Vorbehandlung auf. Lediglich hinsichtlich der ST-Strecken-Senkung sind signifikante Verbesserungen im Zeitraum zwischen 2 und 6 bis 12 Monaten nachweisbar. Die maximale ST-Senkung wird im Mittel um 26% (2./3. Monat) bis 32% (12. Monat) reduziert. Der

Beginn einer signifikanten ST-Senkung ( $> 0,15$  mV) wird in höhere Belastungsbereiche verschoben: nach 2–3 monatiger Therapie + 18,5% ( $2P < 0,10$ , N = 10/15), nach 6 Monaten + 22% ( $2P < 0,01$ , N = 10/15), nach 12 Monaten – 4,0% (N = 9/15). Die Zeitdauer der ST-Senkung nach Abbruch der Belastung verkürzt sich im Vergleich zur Vorbehandlung mit Verapamil um – 27,9% ( $2P < 0,05$ , N = 11/15) nach dem ersten Behandlungsmonat mit Gallopamil, das Maximum beträgt – 36% ( $2P < 0,01$ , N = 10/15) nach 2–3 monatiger Therapie, nach 12 Monaten liegt der Wert bei – 19,7% (n.sig., N = 9/15).

Im Vergleich zwischen einmonatiger und mehrmonatiger Therapie mit Gallopamil fehlen relevante Unterschiede hinsichtlich der Puls- und Blutdruckregulation unter vergleichbaren Belastungsstufen. Lediglich die ST-Senkung weist im Gesamtkollektiv (N = 19) eine signifikante, klinisch nicht relevante Verminderung auf (Maximum nach 6 Monaten: – 29,4%,  $2P < 0,10$ ).

Bei der subjektiven Bewertung der Langzeittherapie mit Gallopamil durch die Patienten wurde im allgemeinen keine Veränderung im Vergleich zur Vorbehandlung mit Verapamil angegeben (N = 10/15). Bei zwei Patienten verstärkten sich die Angina-pectoris-Beschwerden: ein Patient unterzog sich einer Bypass-Operation, bei einer Patientin wurden die Beschwerden durch die Zusatztherapie mit Molsidomin behoben. Klinisch relevante Nebenwirkungen traten nicht auf. Bei vier Patienten wurde eine geringfügige Zunahme der PQ-Zeit im Ruhe-EKG festgestellt – eine Dosisreduktion von Gallopamil erfolgte bei ihnen nicht jedoch bei zwei Patienten mit hypotoneren Ruheblutdruckwerten.

## Diskussion

Die pharmakologischen Eigenschaften und das klinisch-physiologische Wirkungsspektrum von Verapamil und dem Methoxyderivat Gallopamil sind ausführlich dokumentiert (1, 7, 9). Für vergleichende Untersuchungen zwischen dem Ca-Antagonisten Gallopamil und dem Ca-Antagonisten vom Typ Nifedipin (17) mit Betarezeptorenblockern (2) und Nitroglyzerinpräparaten (8) liegen Daten nur über mehrwöchige Beobachtungszeiträume vor. Für die Auswahl der berücksichtigten Studien wurde darauf Wert gelegt, daß Einflüsse auf das körperliche Leistungsvermögen analysiert wurden. In Zukunft wären auch vergleichende Untersuchungen über den Einfluß auf die stumme Ischämie von Interesse, um differente Eigenschaften von eingesetzten Medikamenten für Langzeitanwendung zu kennen. Zur Beschreibung der antianginösen Wirkung werden Parameter gewählt, wie Beginn und Ausmaß der ST-Strecken-senkung, die Rückbildungstendenz und die symp-

tomfreie Leistungsbreite. Veränderungen von Faktoren der externen Herzarbeit, wie die individuelle Blutdruck- und Herzfrequenzregulation, werden weniger bewertet, obwohl sich aus diesen Daten wertvolle Anhaltspunkte für eine differenzierende Therapie für den einzelnen Patienten ergeben würden.

Im Akutversuch ist die Einzelgabe von 50 mg Gallopamil in der antianginösen Wirkstärke vergleichbar mit 20 mg Nifedipin und 320 mg Verapamil (6). In der Dauertherapie dient zumeist eine Tagesdosis von 150 mg Gallopamil als Vergleichsbasis (16). Hierbei zeigt sich eine stärkere Verminderung von ischämischen ST-Streckensenkungen im intraindividuellen Vergleich zu Nifedipin (30 mg/die; 17), zu Propranolol (120 mg/die; 2) und zu Isosorbiddinitrat (120 mg/die, 8). Beim Wirkungsvergleich an verschiedenen Patientenkollektiven mit einer Behandlungsdauer von 2–4 Wochen zwischen Placebo und 7 Ca-Antagonisten, sowie Propranolol (+ 3,2 min) weist Gallopamil (+ 4,7 min) mit Verapamil (+ 4,2 min) die höchste Steigerung der Belastungstoleranz auf (20).

Verapamil läßt aufgrund hämodynamischer Untersuchungen unter körperlicher Belastung einen günstigen Einfluß auf externe Faktoren der Herzarbeit (Reduktion von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck, venöses Pooling, Zunahme der Volumenleistung; 14) in der Akut- und Langzeitanwendung erkennen. Für die außerordentliche antiischämische Wirkung des Methoxy-Verapamil-Derivates Gallopamil sprechen weiterhin die Steigerung der myokardialen Mikroperfusion bei i. v. und peroraler Anwendung (3) und die Verbesserung der regionalen Wandbewegung in ischämischen Arealen unter Belastung (18). Weitere Vorteile für eine gestörte Herzmechanik sind durch die Regression der Myokardhypertrophie infolge arterieller Hypertonie zu erwarten (5).

In der vorliegenden Untersuchungsreihe mit Patienten unter pharmakologischer Dauertherapie mit Kalziumantagonisten wurde aus ethischen Überlegungen auf dazwischengeschaltete Placebophasen verzichtet, da ein Wirkungsvergleich zwischen den Substanzen Verapamil und Gallopamil geplant war und Überlagerungseffekte durch die größeren Meßintervalle nicht zu erwarten sind. Eine Wirkungsverstärkung durch Änderung der Pharmakokinetik durch Anstieg der Bioverfügbarkeit (von 15 auf 23%) ist nur in den ersten beiden Wochen wahrscheinlich (19).

Die Aussagekraft von Langzeitstudien wird teilweise beeinträchtigt, da der individuelle Verlauf der koronaren Herzkrankheit nicht vorhersagbar ist – ein Patient mußte sich einer Bypass-Operation unterziehen – und multiple Störgrößen, wie Jahreszeiten, Wochenperiodik, berufliche und private Probleme, Medikamenten-Compliance und momentane Fitness, das Leistungsvermögen zu den

Testphasen beeinflussen. Zum anderen ist der Nachweis einer Befundkonstanz bzw. einer Regression der Myokardischämie mit ihren funktionellen Folgen wünschenswert.

Aus den erhobenen Daten zur Myokardischämie (Beginn der ST-Senkung, Zeitdauer der ST-Senkung nach Belastungsabbruch) ist zum Zeitpunkt nach 12 Monaten im Vergleich zu Untersuchungen nach 1/4 und 1/2-jähriger Therapie kein sicherer Unterschied mehr zur Vorbehandlung mit Verapamil feststellbar. Diese eher phasisch tendenziellen Unterschiede sind praktisch-klinisch nicht bedeutsam. Entscheidende Faktoren der externen Herzarbeit, wie das Verhalten der Herzfrequenz- und Blutdruckwerte unter Ruhe, unter mittlerer und höchster Belastung zeigen im Mittel

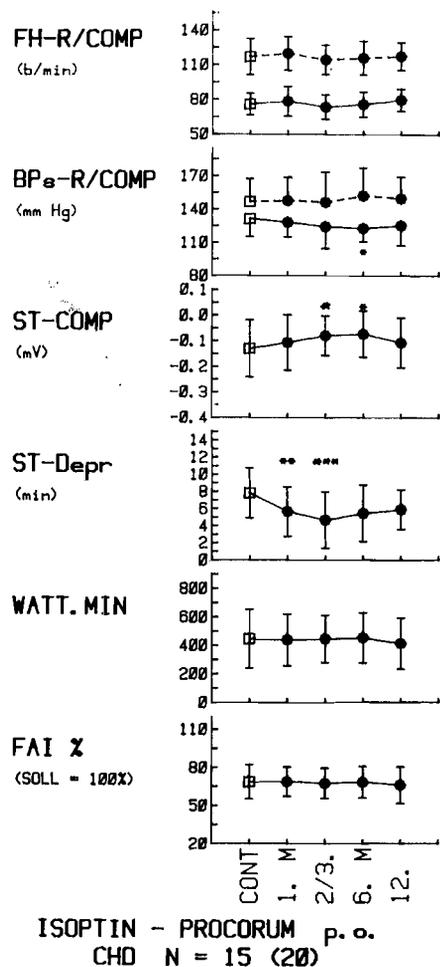


Abb. 1. Verhalten von Herzfrequenz, Blutdruck, Ischämiezeichen und Leistungsbreite unter der Langzeittherapie mit Gallopamil im Vergleich zu Verapamil.

(Cont Dauertherapie mit Verapamil, Therapie mit Gallopamil über 1., 2/3. 6. u. 12. Monate. FH-R/COMP Herzfrequenz in Ruhe und unter vergleichbarer Belastung (73,3 Watt im Mittel; Mittelwert, Standardabweichung), BP<sub>s</sub>-R/COMP systolischer Blutdruck in Ruhe und Belastung, ST-COMP ST-Strecken-Senkung unter Belastung, ST-Depr Zeitdauer der ST-Senkung nach Abbruch der Belastung (Minuten), WATT. MIN Belastungs-Zeit-Integral, FAI% erreichter Wattwert unter symptomlimitierter Arbeit in Relation zum Sollwert)

keinen Unterschied zwischen den beiden eng verwandten Ca-Antagonisten der Verapamilgruppe. Wohl infolge der höheren Windstärke (Gallopamil um den Faktor 2,8 wirkstärker als Verapamil) wurde von zwei Patienten eine hypotone Blutdruckregulation beklagt, bei fünf Patienten wurde eine Verlängerung der PQ-Strecke gemessen.

Bezogen auf Patienten im höheren Lebensalter mit einer mittelgradigen Einschränkung der Leistungsbreite infolge der chronischen koronaren Herzkrankheit sind die Einflüsse von Gallopamil auf leistungshysiologische Parameter gegenüber Verapamil nicht unterschiedlich, die antiischämische Wirkung von Gallopamil ist gering stärker ausgeprägt. Eine Dosisanpassung im Langzeitverlauf ist nicht notwendig, relevante Nebenwirkungen fehlen.

#### Literatur

1. Bender F, Meesmann W (1987) Therapie mit Gallopamil. Neue Forschungsergebnisse zum Kalziumantagonismus. Steinkopff, Darmstadt
2. Bouzo H (1983) Gallopamil und Propranolol bei stabiler belastungsinduzierter Angina pectoris. Therapiewoche 33: 6465-6468
3. Eichstädt H, Danne O, Gutmann M, Langer M, Felix R, Schmutzler H (1988) Microperfusion in Coronary Artery Disease under Treatment with the Calcium Antagonist Gallopamil. Drug Res 38: 700-703
4. Fleckenstein A (1983) Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects. John Wiley & Sons, New York Chichester Brisbane Toronto Singapore
5. Franz I-W, Behr U, Ketelhut R, Agrawal B (1987) Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by Gallopamil. J Cardiovasc Pharm 10 (Suppl. 10): S178-S181
6. Hopf R, Drews H, Kaltenbach M (1984) Die antianginöse Wirkung von Gallopamil im Vergleich mit einem anderen Calciumantagonisten und Placebo. Z Kardiol 73: 578-585
7. Kaltenbach M, Hopf R (1983) Gallopamil. Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
8. Kroesen P (1983) Vergleich der antianginösen Wirksamkeit von Gallopamil zu Isosorbiddinitrat bei Langzeitmedikation. Med Welt 34: 1437-1440
9. Lydtin H, Trenkwalder P (1988) Calcium-Antagonisten. Eine kritische Analyse. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo
10. Opie LH (1984) Calcium Antagonists and Cardiovascular Disease. Raven Press, New York
11. Reiterer W (1975) Methodik eines rektangulär-triangularen Belastungstestes. Herz/Kreislauf 7: 457-462
12. Reiterer W (1976) Evaluation of physical performance by rectangular-triangular bicycle ergometry and computer assisted ergospirometry. Basic Res Cardiol 71: 482-503
13. Reiterer W (1980) Long-term effects of the calcium-antagonist fendiline on exercise performance in coronary heart disease. Drugs Exp Clin Res 6: 177-186
14. Reiterer W (1983) Effects aigus et chroniques du vérapamil dans l'insuffisance coronarienne. In: Bricaud H, Bertrand M, Delahaye J-P (eds) Symposium international sur la place des calcium-bloqueurs dans le traitement des affections coronariennes et de l'hypertension artérielle. Excerpta Medica, Amsterdam Genève Hong Kong Oxford Princeton Tokyo, 88-103
15. Reiterer W (1986) Der Einsatz eines Personalcomputersystems in der Herz-Lungenfunktionsdiagnostik für Textverarbeitung, Graphiken und Statistik. Wien med Wschr 136: 572-580
16. Rettig G, Sen S, Schieffer H, Bette L (1983) Akut- und Langzeitwirkungen von Gallopamil (D 600) bei stabiler Angina pectoris - Eine randomisierte Doppelblindstudie. Z Kardiol 72: 746-754
17. Rettig G, Sen S, Vogel W, Heisel A, Schieffer H, Bette L, (1988). Antianginal efficacy of gallopamil in comparison to nifedipine. Internat J Cardiol 19: 315-325
18. Stauch M, Grossmann G, Schmidt A, Richter P, Waitzinger J, Wanjura D, Adam WE, König W (1987) Effect of gallopamil on left ventricular function in regions with and without ischaemia. Europ Heart J 8 (Suppl. G): 77-83
19. Stieren B, Bühler V, Hege HG, Hollmann M, Neuss H, Schlepper M, Weymann J (1983) Pharmakokinetik und Metabolismus von Gallopamil. In: Kaltenbach M, Hopf R (Hrsg) Gallopamil. Pharmakologisches und klinisches Wirkungsprofil eines Kalziumantagonisten. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 90-96
20. Subramanian Bala V (1985) Vergleichende Untersuchungen von Gallopamil und 6 weiteren Ca-Antagonisten mit Placebo und Propranolol bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris. Herz/Kreislauf 17: 9-20

Anschrift des Verfassers:  
Prof. Dr. W. Reiterer  
Poliklinik, I. Med. Abt.,  
A-1090 Wien, Austria.