

Belastbarkeit Koronargefäßkranker unter Perhexilin* (Doppelblindstudie)**

I. Medizinische Abteilung der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien
(Vorstand: Univ.-Doz. Dr. H. Czitober)

W. Reiterer

21 Patienten mit koronarer Gefäßkrankheit, den Symptomen einer Angina pectoris und Befunden eines abnormen Belastungstests nahmen an einer placebokontrollierten Doppelblindstudie zur klinischen Prüfung von Perhexilin teil. Zur Auswertung gelangten die Daten von 17 Patienten, wobei objektive Parameter aus fahrradergometrischen Untersuchungen und subjektive Daten, wie Anfallshäufigkeit, Nitroglyzerinverbrauch und Wertung der schmerzfreien Arbeitstoleranz mittels parameterfreier statistischer Methodik (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen) analysiert wurden. Die Ruhewerte von Herzfrequenz, Blutdruck und Doppelprodukt blieben unbeeinflusst. Unter vergleichbarer Belastung (im Mittel 75 Watt) nahmen die Herzfrequenz und das Doppelprodukt als Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf um 6% ab ($2\alpha \leq 0,01$). Die Arbeitstoleranz (Wl_{tot} in mkp) stieg um 31% ($2\alpha \leq 0,01$), die Leistungseinbuße (FAI) verminderte sich um 13% ($2\alpha \leq 0,01$); die gesamte Arbeitszeit verlängerte sich um 18,2% ($2\alpha \leq 0,01$), die schmerzfreie Arbeitszeit veränderte sich jedoch nicht signifikant (+ 12,5%). Das Belastungs-EKG war hinsichtlich von Endteilveränderungen unter Perhexilin ohne Aussagekraft, da ein Teil der Probanden Digitalisglykoside einnahm und andere bereits in Ruhe ein abnormes EKG aufwiesen (10 Patienten mit St.-p.-Myokardinfarkt).

Der Nitroglyzerinverbrauch und die Häufigkeit von pektanginösen Beschwerden ging um 32% zurück (n. sign.).

Die Grenzen einer nichtinvasiven Untersuchungstechnik zur Beurteilung von koronaraktiven, antianginösen Substanzen werden aufgezeigt, die Auswahl von subjektiven und objektiven Meßwerten und das Modell der Doppelblindstudie werden diskutiert.

Schlüsselwörter:

Perhexilin, Belastbarkeit, Koronargefäßkranke, Doppelblindstudie

* Pexid®

** Auszugsweise vorgetragen auf der 29. Kardioangiologischen Diskussion in Wien, 24. Mai 1975.



W. Reiterer (Vienna/Austria): Exercise Tolerance of Patients with Coronary Heart Disease under Perhexiline (Double-Blind Study)

Twenty-one patients with coronary heart disease, symptoms of angina pectoris and findings of an abnormal exercise test participated in a placebo controlled double-blind study to evaluate the efficacy of perhexiline. The data of 17 patients could be evaluated; objective parameters from bicycle ergometric tests as well as subjective data such as frequency of attacks, nitroglycerin consumption and assessment of the exercise tolerance without pain were analyzed by a parameter-free statistical method (Wilcoxon signed Rank Test). The resting values of heart rate, blood pressure and double-product remained unaffected. Under comparable exercise tests (mean load 75 Watt) the heart rate and the double-product as index for myocardial oxygen requirement decreased by 6% ($2\alpha \leq 0.01$). The exercise tolerance (Wl_{tot} in mkp) increased by 31% ($2\alpha \leq 0.01$), the decrease in performance (FAI) was reduced by 13% ($2\alpha \leq 0.01$); the total time of exercise was extended by 18.2% ($2\alpha \leq 0.01$), the exercise time without pain, however, did not change significantly (+ 12.5%). The exercise ECG gave no answer regarding S-T segment and T wave changes under perhexiline, because one part of the patients was treated with digitalis while the other part showed an abnormal ECG already at rest (10 patients with status post myocardial infarction).

The nitroglycerin consumption and the frequency of anginal attacks decreased by 32% (not significant).

The limits of a non-invasive investigation technique for the evaluation of coronary-active, antianginal substances are described; the selection of subjective and objective measured values and the model of the double-blind study are discussed.

Key-words:

Perhexiline, exercise tolerance, coronary heart disease, double-blind study

Einleitung

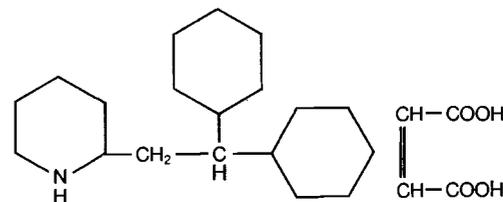
Bislang besteht keine Möglichkeit, die Koronarsklerose therapeutisch oder prophylaktisch wirkungsvoll zu beeinflussen. Die Symptomatik ist vielschichtig und umfaßt neben Angina pectoris-Beschwerden die Zeichen einer Herzinsuffizienz und die Neigung zu Herzrhythmusstörungen.

Für Zielsymptome der medikamentösen Therapie, wie Herzschmerzen und EKG-Veränderungen unter körperlicher Belastung, stehen folgende Substanzen zur Verfügung: Nitrokörper, Beta-Rezeptorenblocker, des weiteren Koronardilatoren, partielle Beta-Rezeptorenstimulantien und Hemmer der elektro-mechanischen Koppelung. Durch teils unterschiedliche Angriffspunkte sollen Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes derart verändert werden, daß hieraus eine Senkung des O_2 -Bedarfs und bzw. oder eine Erhöhung des O_2 -Angebotes für die Herzmuskelzelle resultieren [1, 3, 19, 20, 25, 28, 30, 41, 42].

Perhexilin [2-(2,2-Dicyclohexyläthyl)-piperidinmaleat]* unterscheidet sich nach der chemischen Struktur (Abb. 1) und der Wirkungsweise von den bislang in die Therapie eingeführten koronarwirksamen Hauptsubstanzgruppen.

* Herstellung und Vertrieb: Merrell Pharma, Groß-Gerau. Versuchsmengen wurden von der Fa. Bender + Co. GmbH, Wien, zur Verfügung gestellt.

PERHEXILIN



2-(2,2-Dicyclohexyläthyl)-piperidinmaleat

Abb. 1 Perhexilin, Merrell-Pharma (Pexid®).

Im Tierversuch bewirkt die Infusion von Perhexilin durch direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur eine Dilatation im großen Kreislauf und im Koronargefäßsystem [10, 11, 21, 40]. Der Effekt wird nicht über Beta-Rezeptoren oder durch Hemmung der Adenosin-desaminaseaktivität vermittelt. Der Herzfrequenzanstieg unter körperlicher Belastung wird verringert durch eine mutmaßlich direkte Wirkung auf das primäre Schrittmacherzentrum im Sinusknoten. Im Tierversuch läßt sich eine chinidin-ähnliche Verlängerung der Depolarisation und Repolarisation im Sinusknoten und Vorhof nachweisen [29, 46]. Neben diesen antiarrhythmischen Eigenschaften soll Perhexilin auch schwache bronchodilatatorische und diuretische Wirkungen besitzen [9, 10].

Bei oraler Verabreichung werden Steady-state-Spiegel nach 10–14 Tagen erreicht. Monohydroxilierte Metaboliten können in den Fäzes und im Harn nachgewiesen werden [23, 49]. Wie klinische Prüfungen zeigen, wird bei Normalpersonen die Herzfrequenz unter körperlicher Belastung vermindert, die Blutdruckregulation bleibt unbeeinflusst. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nimmt die Leistungsfähigkeit zu, die Häufigkeit von Herzschmerzen und Angina pectoris-Anfällen ab [2, 4, 8, 16, 17, 27, 47]. Unter körperlicher Belastung steigen der Arbeitsindex für den linken Ventrikel und die mittlere systolische Austreibungsrate gering an, die Herzfrequenz und der linksventrikuläre Füllungsdruck fallen ab [34]. Unter Vorhofstimulation mit Herzfrequenzen, die im Vorversuch Angina pectoris-Beschwerden auslösten, fand sich eine verbesserte myokardiale Laktatextraktion bei erhöhter O₂-Utilisation. Hierbei waren der Arbeitsindex für den linken Ventrikel und der Tension-Time-Index erhöht, die Koronarsinusdurchblutung und der Koronargefäßwiderstand blieben praktisch unverändert [35].

In einer Doppelblindstudie untersuchten wir die Wirkung von Perhexilin auf die körperliche Leistungsfähigkeit Koronargefäßkranker mittels nicht-invasiver Fahrradergometrie. Die Wertigkeit der erhobenen Daten soll am Beispiel von subjektiven und objektiven Parametern diskutiert werden.

Material und Methodik

21 ambulante Patienten im Alter zwischen 42 und 72 Jahren (Tab. I) nahmen aus freien Stücken an der Untersuchung teil, nachdem sie über die Art der Behandlung aufgeklärt worden waren. Als Aufnahmekriterien galten Angina pectoris-Beschwerden seit mindestens einem halben Jahr mit wenigstens 5 Anfällen pro Woche und EKG-Veränderungen im Sinne einer Belastungskoronarinsuffizienz unter körperlicher Belastung. Die Anamnese eines alten Myokardinfarktes – akutes Ereignis vor mehr als einem halben Jahr – und eine konstant gehaltene Therapie mit Antihypertonika und Digitalisglykosiden galten nicht als Ausschließungsgrund, sofern Zeichen für eine manifeste kardiale Dekompensation fehlten.

In einer Vorphase von zwei Wochen wurde die bisherige Koronartherapie (z. B. Depot-Nitrokörper, Beta-Rezeptorenblocker, Koronardilatoren) belassen, jedoch Nitroglyzerintabletten, à 0,0005 g*, zusätzlich verordnet. In der eigentlichen Prüfphase von zweimal sechs Wochen wurden die Nitroglyzerintabletten belassen und die zuletzt verordneten Koronartherapeutika durch 2 × 1 Tbl. Placebo oder 2 × 1 Tbl. Perhexilin (à 200 mg) – Reihenfolge randomisiert und doppelblind – ersetzt.

Die Patienten führten Aufzeichnungen über die Anfallshäufigkeit und den zusätzlichen Nitroglyzerinverbrauch und werteten die jeweilige Behandlungswoche im Vergleich zur Vorwoche nach den Kriterien besser (+ 1), unverändert (0) oder schlechter (– 1). Diese Entscheidung sollte nach persönlichem Ermessen getroffen werden und feststellen, inwiefern eine größere schmerzfreie Arbeitstoleranz unter den täglichen körperlichen Belastungen eingetreten sei (rating score). In der Vorphase erschien der Patient zu wöchentlichen Kontrollen, während der eigentlichen Prüfphase zu 14tägigen ambulanten Untersuchungen. Hierbei wurde der Patient über sein Allgemeinbefinden und bezüglich etwaiger kardiopulmonaler Symptome befragt. Anschließend erfolgte die physikalisch-klinische Untersuchung, gefolgt von Gewichtskontrolle, Blutdruckmessung in sitzender Position und EKG-Kontrolle (12 Ableitungen).

Die leistungsphysiologischen Untersuchungen wurden zweimal in der Vorperiode und jeweils einmal am Ende der beiden Prüfphasen durchgeführt. Sie waren konzipiert als symptomlimitierte maximale Fahrradergometrie in sitzender Position. Das methodische Vorgehen entsprach der an anderer Stelle ausführlich dargestellten Methodik eines rektangulär-triangularen Belastungstests, jedoch wählten wir vier Minuten als Zeitdauer pro Belastungsstufe [37].

Als Abbruchkriterien galten Angina pectoris-Beschwerden Grad III–IV, Rhythmusstörungen und eine auffallende Dyspnoe bei körperlicher Erschöpfung des Pro-

* Eggochemia, Wien.

Tab. I Patientenkollektiv

Nr.	Name	Alter	Sex	cm	kg	MI	Ap seit	Ap score	Ap/Tag, Woche
1	G. L.	46	m	182	96	VW	1a	1	1-2/die
2	F. R.	51	m	172	70	L	8a	1	variabel
3	Z. H.	42	m	176	84	VW	3a	1-ms	10/W
4	S. S.	59	m	177	82	D	3a	1-ms	2-3/die
5	M. W.	50	m	182	84	0	1/2a	1	0-4/Wo
6	K. E.	57	w	155	53	VW	10a	1-ms	oftmalig
7	M. K.	49	m	178	85	0	3/4a	1	4-5/Wo
8	T. H.	57	w	167	76	0	1/4a	ms	5-6/Wo
9	F. J.	73	m	175	92	0	1a	ms	1-2 /die
10	K. K.	68	m	174	102	0	3/4a	s	6/Wo
11	P. F.	61	m	168	68	L	1/2a	ms	mehrmals/die
12	H. R.	64	m	172	80	VW	1/2a	1	Druck b. Bel.
13	K. R.	69	m	173	70	0	4a	ms	10-15/Wo
14	R. J.	72	m	173	63	1	6a	ms-s	5-6/die

Fortsetzung von Tab. I

Nr.	Name	Alter	Sex	cm	kg	MI	Ap seit	Ap score	Ap/Tag, Woche
15	S. F.	68	w	149	54	0	1a	ms	mehrmals/die
16	B. A.	50	m	177	74	VW	1/2a	ms	fast täglich
17	W. E.	47	w	170	98	0	4a	1	3-4/die
18	S. K.	50	m	165	86	0	2a	ms	2-3/die
19	S. J.	58	m	172	73	D	5a	ms	2-3/die
20	K. H.	54	m	170	75	VW	4a	ms-s	3-4/die
21	H. R.	66	m	168	78	0	3/4a	ms	nahezu täglich
N=21		57 50-66	m=17 w= 4	172 168-176	78 70-85	0=10	1a 0,75-4		Zentralwert 95%iger Konfi- denzbereich für p=0,5

m = männlich, w = weiblich;

MI = Myokardinfarkt: VW = Vorderwand, L = Lateral, D = Diaphragmal, 0 = kein MI;

Ap score = Schweregrad der Angina pectoris;

Anfälle: l = leicht, ms = mittelschwer, s = schwer.

banden; da die Probanden gut motivierbar waren, lag es letztlich in ihrem eigenen Ermessen, den Zeitpunkt des Abbruchs zu bestimmen. Endteilveränderungen wurden als zweitrangig angesehen, da einige Patienten Digitalisglykoside einnahmen, andere bereits ein abnormes Ausgangs-EKG – St.-p.-Myokardinfarkt, unspezifische Repolarisationsstörung – aufwiesen.

Meßgrößen waren: Herzfrequenz (f_h), gemittelt aus 10 QRS-Perioden, systolischer Blutdruck (BP_{syst}), am entspannt herabhängenden Arm nach Riva Rocci gemessen, das Doppelprodukt ($f_h \times BP_{syst} \times 10^{-2}$) als Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf, der Ermüdungsgrad (PER) nach G. Borg, die ST-Senkung in mV, die tolerierte Arbeit ($Wl_{tot} = \text{Belastung/min} \times \text{min}$) in mkp, die schmerzfreie Arbeitszeit in Minuten, die gesamte Arbeitszeit (T_{tot}), die Leistungseinbuße in % der Soll-Leistung (FAI nach Bruce; letzte Belastungsstufe, die durch wenigstens eine Minute toleriert wurde, dividiert durch das Leistungssoll) und die Watt/kg Körpergewicht (höchste tolerierte Belastungsstufe in Watt, dividiert durch das Körpergewicht).

Am Ende der Vorperiode und am Ende der jeweiligen Prüfphasen wurde am nüchternen Patienten Blut für blutchemische Untersuchungen abgenommen; des weiteren wurden je ein komplettes Blutbild und ein kompletter Harnbefund erstellt.

Da über die Verteilung der Grundgesamtheit der erhobenen Daten keine Aussage möglich war, erfolgte die statistische Analyse mit parameterfreien Verfahren. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsperioden (Perhexilin versus Placebo) wurden mittels des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen geprüft. In den grafischen Zeichnungen wurde der Median (Zentralwert) mit seinem 95%igen Konfidenzbereich aufgetragen. In den Tab. wurde zusätzlich der Mittelwert mit der Standardabweichung festgehalten. Die Wertung der beiden Prüfphasen (1, 2; randomisiert und doppelblind) nach Meinung des Patienten und des Prüfers wurden nach den Entscheidungen 1 = 2, 1 besser als 2, 2 besser als 1 sequentialanalytisch untersucht. Für die statistischen Berechnungen stand die elektronische Rechenanlage des kardiopulmonalen Funktionslabors (Olivetti P 652) zur Verfügung.

Ergebnisse

Zur Auswertung gelangten die Untersuchungsdaten von 17 Patienten.

Bei 3 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen: Patient Nr. 14 wurde in der Placeboperiode stationär aufgenommen (paroxysmale Tachykardie, ausgeprägte Zunahme der pektanginösen Anfälle); Patient Nr. 17 wurde in der Pexidphase stationär aufgenommen (Herzschmerzen mit Infarktangst, kein

Anhaltspunkt für einen Myokardinfarkt, keine Häufigkeitszunahme der Angina pectoris-Anfälle); Patient Nr. 9 erschien in der Placeboperiode nicht mehr zu weiteren Kontrollen.

Bei Patient Nr. 13 konnten die Unterlagen nicht ausgewertet werden, da in der Prüfphase nach Verlust die falsche Charge ersetzt wurde (somit zwei Placebophasen).

Die subjektive Bewertung der Behandlung (subjective rating score) erreichte im Mittel während der Perhexilinperiode den Wert + 1 (besser), unter Placebo den Wert 0 (unverändert). Die mittleren Werte für den Konsum von Nitroglyzerintabletten und für die Häufigkeit von Angina pectoris-Beschwerden weisen zwar einen Unterschied zwischen Placebo- und Perhexilinphase auf, der aber nicht statistisch signifikant war (Tab. II u. Abb. 2). Vier Pro-

PERHEXILIN versus PLACEBO (=100%)

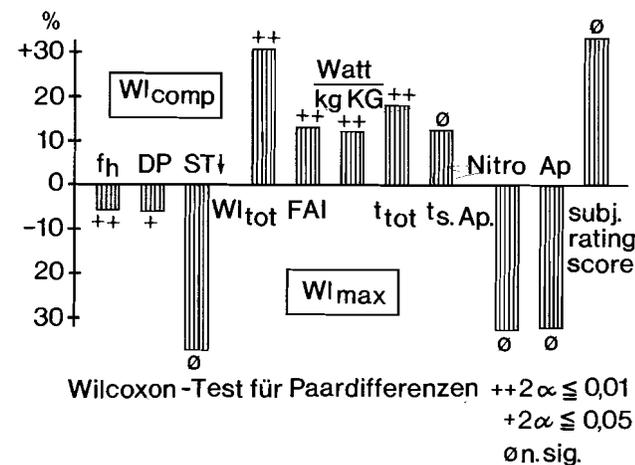


Abb. 2 Prozentuale Mittelwertdifferenz zwischen Perhexilin und Placebo. Wl_{comp} = vergleichbare höchste Belastungsintensität, Wl_{max} = höchste Belastungsstufe; f_h = Herzfrequenz, DP = Doppelprodukt, Wl_{tot} = gesamte Arbeit, FAI = Leistungseinbuße, t_{tot} = gesamte Arbeitszeit, $t_{s. Ap.}$ = schmerzfreie Arbeitszeit; Nitro = Nitroglyzerinverbrauch, AP = Häufigkeit von Angina pectoris-Anfällen.

Tab. II Ergebnisse der Doppelblindstudie (Zentralwert mit 95%igem Vertrauensbereich; Mittelwert mit Standardabweichung) über Werte in Ruhe, bei vergleichbarer Belastung und bei maximaler symptomlimitierter Belastung. Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

Parameter	Pexid	N = 17	Placebo	D***	
<i>Ruhe</i>					
f_h (min ⁻¹)	75 (66-82) 76,6 ± 10,3	(M; p = 0,05)* (X ± S)**	75 (70-80) 75,7 ± 9,5	1 (-4-5) 0,94 ± 8,64	n. sig.
BP _{syst} (mmHg)	120 (115-125) 123,3 ± 16,3		130 (120-135) 128,2 ± 16,7	-5 (-10-0) -4,4 ± 13,1	n. sig.
DP (mmHg min ⁻¹ 10 ⁻²)	97 (78-103) 95,2 ± 19		95 (81-111) 96,8 ± 15,2	1 (-4-9) -1,53 ± 14,7	n. sig.
<i>Arbeit</i>					
Wl _{comp}	75 (75-100) Watt 76,5 ± 30				
f_h	112 (106-118) 112,1 ± 15,5		115 (110-130) 118,8 ± 11,8	-6 (-11-3) -7,94 ± 8,3	2 α ≤ 0,01
BP _{syst}	160 (140-170) 161,5 ± 29,4		170 (135-180) 163,2 ± 28,6	0 (-15-10) -3,5 ± 15,2	n. sig.
DP	179 (148-189) 183,7 ± 56,9		190 (150-221) 195,7 ± 48,2	-10 (-32-6) -12 ± 27,8	2 α ≤ 0,05
ST-Senkung mV	0 (0-0,1) 0,05 ± 0,07		0,1 (0-0,1) 0,08 ± 0,07	0 (-0,1-0) -0,02 ± 0,08	n. sig.
<i>Arbeit maximal</i>					
Wl _{tot} (mkg)	5246 (3600-8400) 5836,8 ± 3434,6		3660 (2745-5246) 4457,9 ± 3372,8	1220 (0-2074) 1378,9 ± 1948,3	2 α ≤ 0,01
f_h	129 (118-135) 127,5 ± 15		120 (115-141) 125,5 ± 16,6	2 (-6-9) 1,9 ± 10	n. sig.

Fortsetzung von Tab. II

BP _{syst}	170 (145-200) 173,5 ± 33,7		170 (140-180) 166,8 ± 28,5	5 (-5-20) 6,8 ± 16,6	n. sig.
DP	209 (183-245) 223,8 ± 64		185 (165-254) 211,4 ± 57,9	14 (-5-29) 12,4 ± 28,5	n. sig.
FAI (%)	68 (62-80) 69,4 ± 19		63 (51-66,8) 61,3 ± 16,1	0,9 (0-15,4) 7,3 ± 10,1	2 α ≤ 0,01
Watt/kg KG	1,43 (1,29-1,53) 1,37 ± 0,36		1,28 (1-1,42) 1,22 ± 0,29	0,02 (0-0,31) 0,15 ± 0,2	2 α ≤ 0,01
t _{schmerzfrei} (min)	9 (6-12) 9,9 ± 4,9		9 (3-11) 8,8 ± 5,5	2 (-2-4) 1,1 ± 4,66	n. sig.
t _{total} (min)	14 (9-16) 13 ± 4,83		10 (9-13) 11 ± 3,58	2 (0-3) 2 ± 2,62	2 α ≤ 0,01
PER Wl _{comp}	15 (12-16) 14,3 ± 2,5		14 (13-16) 14,4 ± 1,5	0 (-1-1) -0,13 ± 2	n. sig.
rating score	1 (-2-4) 1,29 ± 3,44		0 (-1-2) 0,23 ± 3,1	0 (-3-4) 1,05 ± 5,1	n. sig.
Nitroglyzerin-Tbl n	3 (0-17) 13,9 ± 24,7		4 (0-26) 20,7 ± 35,8	0 (-22-1) -6,8 ± 17	n. sig.
Anfälle n	11 (6-19) 13,7 ± 13,4		15 (11-32) 20,3 ± 16	-3 (-11-0) -7 ± 12,1	n. sig.
Körpergewicht kg	75 (68-84) 76,6 ± 13,1		76 (70-84) 76,5 ± 13,2	0 (-1-1) -0,18 ± 1,7	n. sig.

* = Median; 95% Vertrauensbereich

** = Mittelwert mit Standardabweichung

*** D = Differenz: a (obere Zeile): Paardifferenzen nach Wilcoxon-Test,

b (untere Zeile): Differenz nach t-Test bei paarweiser Versuchsanordnung.

f_h = Herzfrequenz, BP_{syst} = systolischer Blutdruck, DP = Doppelprodukt, Wl_{tot} = gesamte Arbeit, FAI = Leistungseinbuße, PER = Ermüdungsgrad.

banden gaben Vertigosensationen (nicht orthostase-abhängig, keine Nausea) in der Perhexilinperiode an. In der zweiten Behandlungswoche waren die Beschwerden zumeist abgeklungen (Pat. Nr. 3, 6, 10, 15). Die Ruhewerte vor körperlicher Belastung von f_h , BP_{sys} und DP unter Perhexilin unterschieden sich nicht von der Placebophase.

Die höchste Belastungsintensität, die unter beiden Behandlungsphasen durch volle vier Minuten toleriert wurde, lag bei 75 Watt (75–100). Die hierbei gemessenen Werte bildeten die Grundlage für nachstehende Auswertung (Tab. II).

Im Paarvergleich läßt sich ein Unterschied in der Herzfrequenz unter körperlicher Arbeit zwischen Perhexilinphase (112; 106–118) und Placebo (115; 110–130) statistisch sichern ($2\alpha \leq 0,01$). Der systolische Blutdruck unter körperlicher Belastung unterscheidet sich zwischen beiden Phasen nicht. Das Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt (Doppelprodukt DP) als Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf lag nach Perhexilin mit 179 (138–189) deutlich unter den Werten nach Placebo mit 190 (150–221) ($2\alpha \leq 0,05$).

Bei vergleichbarer Belastungsintensität ist in der vierten Arbeitsminute im EKG die ST-Senkung unter Perhexilin geringer. Der Unterschied 0 (– 0,1–0) überschreitet jedoch nicht die Signifikanzschwelle.

Das subjektive Ermüdungsgefühl (PER-Wert) für eine gegebene Belastungsintensität wird durch Perhexilin nicht verändert ($D = 0$; – 1–1; n. sig.).

Die gesamte Arbeitsleistung (Wl_{tot}) bis zum Abbruch des Belastungstests liegt mit 5 246 (3 600 bis 8 400) mkp unter Perhexilin deutlich über dem mittleren Wert der Placebophase (3 660; 2 745–5 246 mkp) ($2\alpha \leq 0,01$). Die Arbeitszeit ist nach Perhexilin im Mittel um 2 (0–3) Minuten länger ($2\alpha \leq 0,01$). Der Unterschied in der schmerzfreien Arbeitszeit mit 2 Minuten ist nicht signifikant. Die erhöhte Leistungsfähigkeit unter Perhexilin ist statistisch gesichert durch eine geringere Leistungseinbuße (FAI) auf 68 % (62–80) und durch einen Anstieg des Watt/kg-KG-Index auf 1,43 (1,29–1,53) (Tab. II).

Bei Belastungsabbruch unterscheiden sich die maximalen Blutdruckwerte in den beiden Behandlungs-

perioden nicht. Die Herzfrequenz ist unter Perhexilintherapie – es wurde auch eine höhere Belastungsintensität toleriert – im Mittel gering höher (n. sig.); die maximalen Doppelproduktwerte wurden unter Perhexilin mit 209 (183–245) im Mittel als über den Placebowerten liegend gefunden.

Die Tests in der Vorphase sollten die Patienten mit dem Untersuchungsablauf vertraut machen und wurden daher nicht ausgewertet.

Wurde als Kriterium die Meinung des Patienten berücksichtigt, in welcher Behandlungsperiode weniger Herzbeschwerden unter körperlicher Belastung aufgetreten seien und welche Periode die günstigere gewesen sei, zeigt die Sequentialanalyse zugunsten Perhexilin oder Placebo keinen eindeutigen Trend. Nach dem Dafürhalten des Prüfers ausgewertet, der

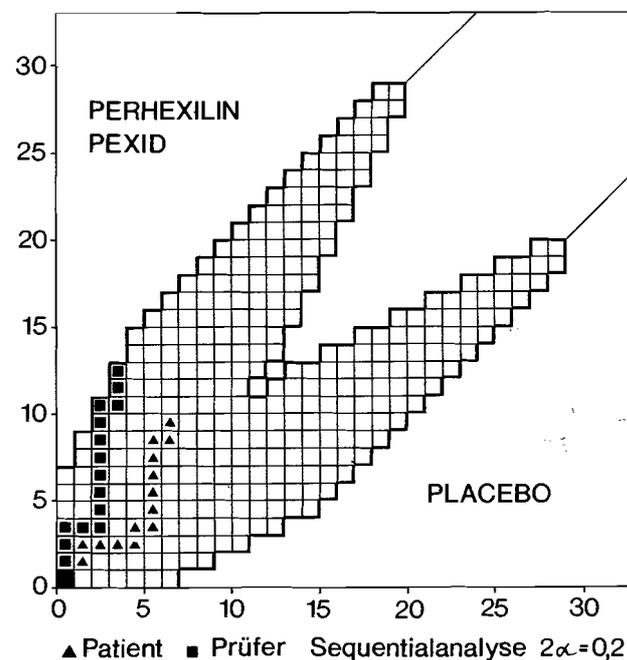


Abb. 3 Sequentialanalyse aufgrund von Paardifferenzen (Plexid gegen Placebo) nach Meinung des Patienten und des Prüfers (doppelblind erstellt).

besonders die Veränderungen der leistungsphysiologischen Werte, wie Wl_{tot} , t_{tot} , $t_{schmerzfrei}$, $DP_{Wl\ comp}$, f_h $Wl\ comp$ berücksichtigte, wird die Signifikanzschwelle zugunsten von Perhexilin ($2\alpha = 0,2$) gerade erreicht. Die Bewertung der Behandlungsphasen erfolgte zu einem Zeitpunkt, an dem die Verteilung der Präparate nicht bekannt war (doppelblind) (Abb. 3).

Während der sechswöchigen Therapie mit Perhexilin wurden blutchemische Veränderungen und eine Beeinflussung von Blutbild- und Harnbefunden nicht beobachtet; das Körpergewicht blieb unverändert.

Diskussion

Eine umfassende Beschreibung der Herzfunktion und deren allfällige Veränderungen durch Medikamente müßte die systolische Funktion (V_{max} , $mean\ Vcf$), die Pumpfunktion (Q , CI , SV , EF , SWI), das Wandbewegungsmuster und die diastolischen Eigenschaften (Compliance, $LVEDP$, $LVEDV$) des Herzens charakterisieren können [5, 18, 36, 43, 44, 45, 48]. Der Einfluß einer medikamentösen Therapie auf biochemische Veränderungen unter myokardialer Ischämie kann einer Objektivierung zugänglich werden, sofern die Substratverwertung (Sauerstoff, Glukose, Laktat, FFA) die Veränderungen der Redoxsysteme (Laktat/Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat/Acetonazetat u. a.) und Konzentrationsschwankungen im Koronar-Sinus-Blut (Kationen, anorganisches Phosphat, Adenosin und dessen Abbauprodukte) bestimmt werden. Hierfür sind eingreifende Untersuchungsmethoden einzusetzen, die einem Patienten ohne zwingenden Grund nicht mehrmals zugemutet werden können [31].

Wird die klinische Prüfung einer Substanz als Doppelblindstudie konzipiert, so werden überwiegend nichtinvasive Untersuchungsverfahren eingesetzt.

Der mutmaßliche Wirkungsmechanismus mit mehreren Angriffspunkten – bei koronaraktiven, anti-anginösen Präparaten: Veränderungen von Determinanten des O_2 -Bedarfs des Herzmuskels (Tab. III) – kann mit einfachen Meßverfahren nur in etwa beschrieben werden.

Tab. III Determinanten des O_2 -Bedarfs des linken Ventrikels nach H.J. Bretschneider [5]

I. Zeit-Größen

f_h	Herzfrequenz
QS_2	Systolendauer
LVET	Auswurfzeit

II. Intensitäts-Größen

LVP_{max}	max. systolischer Ventrikeldruck
dp/dt	max. Drückanstiegsgeschwindigkeit
dp^2/dt^2	max. Drückanstiegsbeschleunigung

III. Kapazitäts-Größen

V_g	Ventrikelgewicht
LVEDV	endsystolisches Volumen
SV	Schlagvolumen

Zur Erfassung von Wirkungsunterschieden in den Behandlungsphasen mit Placebo und Perhexilin wählten wir subjektive Angaben des Patienten, wie Häufigkeit von Angina-pectoris-Sensationen, die Anzahl der eingenommenen Nitroglyzerintabletten und die Selbstwertung der schmerzfreien Arbeitstoleranz. Als objektive Werte galten die Ergebnisse des Belastungstests. Arbeitsversuche sind ein anerkanntes Modell zur Prüfung von herzwirksamen Medikamenten [13, 20, 22, 32, 38]. Mit standardisierter Methodik testeten wir die Patienten auf dem Fahrradergometer im Sinne eines rektangulären, kontinuierlichen Mehrstufentests. Zur Auswertung gelangten die Meßwerte unter vergleichbarer Belastungsintensität und bei Abbruch der symptomlimitierten Belastung. Als Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf ist das Produkt aus Herzfrequenz und Blutdruck auch für Koronargefäßkranke brauchbar. Die Abnahme dieses Wertes unter vergleichbarer Belastung und die längere Arbeitszeit mit Toleranz einer größeren Belastung (Wl_{tot}) und eine geringere Leistungseinbuße (FAI) sprechen für einen günstigen Effekt von Perhexilin auf die Belastbarkeit Koronargefäßkranke.

Ein sicherer Einfluß auf die ST-Senkung des Belastungs-EKG wurde von uns nicht beobachtet. Da ein Teil der Patienten Digitalisglykoside einnahmen und andere Probanden ein abnormes Ausgangs-EKG (bei 10 Patienten bestand ein St.-p.-Myokardinfarkt) aufwiesen, kommt dem Belastungs-EKG als Kriterium der Medikamentenwirkung bei unserer Studie keine praktische Bedeutung zu.

Belastungstests mit Herzkatheteruntersuchung zeigen, daß die Frequenzsenkung in ihrem Ausmaß unter körperlicher Belastung der Propranololwirkung gleichzusetzen ist. Der arterielle Mitteldruck ändert sich nicht. Eine kardiodepressive Wirkung fehlt, denn der linksventrikuläre Füllungsdruck nimmt ab, der Arbeitsindex für den linken Ventrikel und die mittlere systolische Austreibungsrate nehmen zu. Letztere Einflüsse gleichen der Nitroglyzerinwirkung [34, 35].

Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Untersucher [2, 4, 16, 17, 27, 47] konnten wir eine Abnahme der Angina pectoris-Beschwerden und des Nitroglyzerinverbrauches statistisch nicht sichern. Dies sollte keinesfalls als ungünstig bezeichnet werden. Ein ängstlicher und vorsichtiger Patient wird sich kaum so sehr belasten, daß er einen Angina pectoris-Anfall provoziert. Er lernt eher, mit seiner „Koronarreserve auszukommen“. Eine dynamische Persönlichkeit wird auch bei Steigerung seiner schmerzfreien Leistungskapazität eher die Grenze seiner Koronarreserve überschreiten und einen Schmerz-anfall erleiden. Des weiteren ist der Übergang vom präkardialen Druckgefühl zum Angina pectoris-Anfall fließend und nicht immer gleich dramatisch. Die subjektive Wertung dieser Schmerzempfindung und die Reaktion darauf – Einnahme einer Nitroglyzerintablette – wird zu verschiedenen Zeiten unterschiedlich sein.

Wir erachten Informationen über sogenannte subjektive Parameter als nicht aussagekräftig zur Frage einer Medikamentenwirkung, zumal der Placeboeffekt groß ist. Trotz Vorphasen und Placeboperioden kann die Placebowirkung aus dem Arzt-Patient-Verhältnis und aus der einzigartigen Situation für den Patienten, ein neuartiges Medikament zu erhalten, nicht hinreichend genau bestimmt werden. Von

manchen Autoren wird das Modell einer Doppelblindstudie in Frage gestellt [13]. Als Kompromiß halten wir kurze Placeboperioden und Behandlungsphasen mit bekannten Medikamenten für das geeignetere Untersuchungsmodell. Ethische Bedenken kommen dann nicht zum Tragen, und die Ausfallsraten sind wesentlich geringer.

Literatur

1. *Arstila, M., V. Kallio, H. Wendlin*: Propranolol and LB 46 (Prinodolol) in angina pectoris. A comparative long-term ergometric study. *Ann. clin. Res.* 5, 91–100 (1973).
2. *Barraine, R., J. Demange, J. Marin*: Étude du maléate de Perhexiline dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique sévère. *Sem. Hôp. Paris* 50, 15–18 (1974).
3. *Bjerle, P., K. A. Jacobsson*: Prindolol (Visken) and Alprenolol (Aptin) in angina pectoris: a comparative clinical study with special reference to ergometer working capacity tests. *Curr. ther. Res.* 16, 101–116 (1974).
4. *Bleifer, D. J., S. B. Bleifer, R. Okun*: Perhexiline maleate in angina pectoris. A controlled, double-blind clinical trial. *Geriatrics* 27, 109–115 (1972).
5. *Bretschneider, H. J.*: Die hämodynamischen Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches. In H. J. Dengler: Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe, 4. Rothenburger Gespräch. S. 45, Schattauer, München 1972.
6. *Bruce, R. A.*: Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann. clin. Res.* 3, 323–332 (1971).
7. *Bruce, R. A., F. Kusumi, D. Hosmer*: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Amer. Heart J.* 85, 546–562 (1973).
8. *Burns-Cox, C. J., K. P. Chandrasekhar, H. Ikram, T. Peirce, J. Pilcher, C. D. M. Qinlan, J. R. Rees*: Clinical evaluation of Perhexiline maleate in patients with angina pectoris. *Brit. med. J.* 4, 586–588 (1971).
9. *Caus, P., G. C. Perri*: Comparative assay of diuretic activity of 2-(2,2-Dicyclohexylethyl)-piperidine-maleate and hydrochlorothiazide in rat by oral administration. *Drug. Res.* 21, 114–115 (1971).
10. *Cho, Y. W., S. Matsuo, D. M. Aciado*: Cardiopulmonary effects of perhexiline. *Fed. Proc.* 28, 671 (1969).
11. *Cho, Y. W., M. Belej, D. M. Aviado*: Pharmacology of a new antianginal drug: Perhexiline. I. Coronary circulation and myocardial metabolism. *Chest* 58, 577–581 (1970).
12. *Courbier, R., J. Torresani, J. P. Houze, A. Jouve, E. Henry*: Carotid sinus nerve stimulation in angina pectoris. *J. cardiovasc. Surg.* 12, 231–234 (1971).
13. *Datey, K. K., C. P. Dalvi*: Antianginal drugs, their evaluation by double blind trial. *Angiology* 21, 520–525 (1970).

14. Drake, F. T., D. H. Singer, O. Haring, G. Dirnberger: Evaluation of antiarrhythmic efficacy of perhexiline maleate in ambulatory patients by Holter monitoring. Postgrad. med. J. 49, 52-63 (1973).
15. Feinsilver, O., D. M. Aviado, Y. W. Cho: Pharmacology of a new antianginal drug: Perhexiline. III. Bronchopulmonary system in the dog and humans. Chest 58, 558-561 (1970).
16. Foucault, J. P.: Étude d'une nouvelle médication anti-angineuse, le maléate de perhexiline (à propos de 50 observations). Sem. Hôp. Paris 50, 369-372 (1974).
17. Gitlin, N.: Perhexiline maleate in the management of patients with angina pectoris. A long-term assessment. S. Afr. med. J. 48, 904-906 (1974).
18. Goldstein, R. E., S. E. Epstein: The use of indirect indices of myocardial oxygen consumption in evaluating angina pectoris. Chest 63, 302-306 (1973).
19. Greeff, K.: Pharmakotherapie ischämischer Herzerkrankungen. Grundlagen der Physiologie, Pathophysiologie und Pharmakologie. Herz/Kreisl. 5, 239-241 (1973).
20. Härich, B., R. Hassis, H. Immich, D. Jeschke, W. Kutscha, H. J. Schaumann, M. Stauch, B. Tschirdewahn: Klinische Vergleichsstudie über den Effekt der vier koronarwirksamen Hauptsubstanzgruppen. Dtsch. med. Wschr. 100, 215-222 (1975).
21. Hudak, W. J., R. E. Lewis, W. L. Kuhn: Cardiovascular pharmacology of perhexiline. J. Pharmacol. exp. Ther. 173, 371-382 (1970).
22. Hunscha, H., M. Kaltenbach, W. Schellhorn: Zur Therapie der Angina pectoris. Objektive Prüfung von Medikamentenwirkungen mit Hilfe von Arbeitsversuchen. Therapiewoche 16, 1153-1159 (1966).
23. Leeson, G. A., J. F. Lang, A. V. Zeiger, W. J. Hudak, G. J. Wright: Excretion, blood levels and tissue retention of Perhexiline-c14 maleate in dogs. Pharmacologist 11, 280 (1969).
24. Legato, J. M.: The myocardial cell: a new concept for the clinical cardiologist. Circulation 45, 731-735 (1972).
25. Lichtlen, P.: Zur Therapie der Angina pectoris in heutiger Sicht. Z. Kreisl.-Forsch. 61, 193-223 (1972).
26. Linhart, J. W., H. B. Turnoff: Pitfalls in diagnostic and functional evaluation using exercise testing. Chest 65, 364-366 (1974).
27. Lyon, L. J., M. A. Nevins, S. Fisch, S. Henry: Perhexiline maleate in treatment of angina pectoris. Lancet, 1, 1272-1274 (1971).
28. MacAlpin, R. N., A. A. Kattus, M. E. Winfield: The effect of a beta-adrenergic-blocking agent (Nethalide) and nitroglycerin on exercise tolerance in angina pectoris. Circulation 31, 869-875 (1965).
29. Matsuo, S., Y. W. Cho, D. M. Aviado: Pharmacology of a new antianginal drug: Perhexiline. II. Heart rate and transmembrane potential of cardiac tissue. Chest 58, 581-585 (1970).
30. Meesmann, W.: Angriffspunkte der medikamentösen Therapie der Koronarinsuffizienz. In H. W. Dengler: Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe, 4. Rothenburger Gespräch. S. 75, Schattauer, München 1972.
31. Moret, P. R.: Metabolic changes in coronary heart disease. Helv. med. Acta 36, 253-264 (1973).
32. Nyberg, G.: Methodological aspects on drug testing in angina pectoris. Tre Punkter AB, Göteborg 1973.
33. Parker, O. J., J. R. Ledwich, R. O. West, R. B. Case: Reversible cardiac failure during angina pectoris. Hemodynamic effects of atrial pacing in coronary artery disease. Circulation 39, 745-757 (1969).
34. Pepine, C. L., S. J. Schang, C. R. Bemiller: Effects of Perhexiline on symptomatic and hemodynamic responses to exercise in patients with angina pectoris. Amer. J. Cardiol. 33, 806-812 (1974).
35. Pepine, D. J., S. J. Schang, C. R. Bemiller: Effects of Perhexiline on coronary hemodynamic and myocardial metabolic responses to tachycardia. Circulation 49, 887-893 (1974).
36. Rahintoola, S. H., J. D. Bristow: The Problem of assessment of left ventricular performance in coronary artery disease. Chest 65, 480-482 (1974).
37. Reiterer, W.: Methodik eines rektangulär-triangularen Belastungstests. Herz/Kreisl. 7, 457-462 (1975).
38. Roskamm, H.: Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (I). Herz/Kreisl. 6, 120-122 (1974).
39. Roskamm, H., J. Skinner, A. Lesch, K. Wink, K. Schnellbacher, V. Schwendel, H. Reindell: Die Kontraktilitätsreserve des gesunden linken Ventrikels bei körperlicher Belastung nach Beta-Rezeptorenblockade. Z. Kreisl.-Forsch. 61, 802-811 (1972).
40. Rowe, G. G., A. D. Spring, S. Afonso: Systemic and coronary hemodynamic effects of perhexiline. Arch. intern. Pharmacodyn. 187, 377-393 (1970).
41. Sharma, B., M. K. Meeran, M. C. Galvin, A. T. Tulpule, W. Whitaker, S. H. Taylor: Comparison of adrenergic beta-blocking drugs in angina pectoris. Brit. med. J. 3, 152-155 (1971).
42. Sharma, B., P. A. Majid, M. K. Meeran, W. Whitaker, S. H. Taylor: Clinical, electrocardiographic and haemodynamic effects of digitalis (ouabain) in angina pectoris. Brit. Heart J. 34, 631-637 (1972).
43. Strauer, B. E.: Kriterien zur Beurteilung der Myokardkontraktilität am normalen Herzmuskel. Klin. Wschr. 51, 295-306 (1973).
44. Strauer, B. E.: Kriterien zur Beurteilung der Myokardkontraktilität am hypertrophierten und insuffizienten Herzen. Klin. Wschr. 51, 307-321 (1973).
45. Tauchert, M.: Koronarreserve und maximaler Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens. Basic Res. Cardiol. 68, 183-223 (1973).

46. *Tsal, T. H.*: The effect of Perhexiline-HCl on the pacemaker of the isolated guinea pig atria. *Pharmacologist* 11, 244 (1969).
47. *Warembourg, H., A. Carre, J. Y. Ketelers*: Essai clinique d'un nouvel anti-angoreux: Le maléate de Perhexiline. *Lille méd.* 18, 478—482 (1973).
48. *Wende, W.*: Kontraktilität. Ein Maß der Leistungsfähigkeit des Herzens. *Herz/Kreisl.* 4, 389—395 (1972).
49. *Wright, G. J., G. A. Leeson, A. V. Zeiger, J. F. Lang*: The absorption, excretion and metabolism of perhexiline maleate by the human. *Postgrad. med. J.* 49, 8—15 (1973).



Dr. W. Reiterer
OA der I. Med. Abteilung
der Allgem. Poliklinik der Stadt Wien
Kardio-pulmonales Funktionslabor
Mariannengasse 10
A-1090 Wien