

Calcium-Antagonismus

Herausgegeben von
A. Fleckenstein H. Roskamm

Mit 223 Abbildungen

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York 1980

Der Einfluß von Fendilin als Monotherapie und in Kombination mit einem Beta-Rezeptorenblocker auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter

W. Reiterer

Zusammenfassung

Bei 11 männlichen Patienten (mittleres Alter 52,5 a) mit deutlicher Leistungsminde- rung infolge Koronargefäßerkrankung (mittleres tolerierbares Belastungs-Steady- State 42 Watt; range 20 – 50 Watt) wurde die Auswirkung einer Kombinationsthera- pie zwischen dem Ca^{++} -Antagonisten Fendilin (Sensit[®], 3×50 mg/die) und dem beta-Rezeptoren-Blocker Oxprenolol (Trasicor[®], 3×40 mg/die) untersucht. Im An- schluß an eine Wash-out-Phase und nach 4wöchiger Behandlung wurden Meßwerte der zentralen Hämodynamik unter Ergometerarbeit im Liegen bestimmt (Mikro- herzkatheterismus mit Ergospirometrie; direktes Ficksches Prinzip).

Voruntersuchungen mit einer 4wöchigen Monotherapie mit Fendilin (4×50 mg/ die) bei einer anderen Patientengruppe ($N = 7$) hatten eine nitroglyzerinartige Drucksenkung im Lungenkreislauf mit fehlender Beeinflussung von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck gezeigt, wobei auch die Volumsleistung gering abge- nommen hatte. In der Kombinationsbehandlung Fendilin-Oxprenolol zeigte sich die beta-Blocker-Wirkung in der Abnahme der Arbeitsherzfrequenz ($-7,8\%$; $2P \leq 0,10$) und in der Verminderung der Volumsleistung ($-8,8\%$; n.sig.; Leerwert als Bezugsgröße), wobei eine geringfügige Zunahme des linksventrikulären Fül- lungsdruckes (PAEDP; LW: $20,9 \pm 2,2$ mmHg; Therapie: $23,1 \pm 1,5$ mmHg) zu verzeichnen war. Es kann angenommen werden, daß ein weiteres Ansteigen des Fül- lungsdruckes durch venöses Pooling infolge des Ca^{++} -Antagonisten Fendilin hint- angehalten wurde, da die zusätzliche Applikation von Nitroglyzerin (0,8 mg) zu einer geringeren Absenkung des unter Belastung erhöhten Füllungsdruckes führte als bei alleiniger Anwendung (17,1% versus 39,4%).

Einleitung

Ausmaß und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit lassen sich durch einfache (Ergometrie, Ergospirometrie) oder aufwendige Funktionstests (Belastungshämody- namik) bestimmen, womit die beeinträchtigten Funktionsreserven und limitierenden Faktoren der körperlichen Leistungsfähigkeit erkannt und als Grundlage für Über- legungen zur therapeutischen Intervention hergezogen werden können [1 – 6]. Es ist naheliegend, daß eine enge Beziehung besteht zwischen der Funktionseinbuße und abnormer Reaktionen unter Belastung (Angina pectoris, Dyspnoe; EKG-Ver- änderungen, Herzrhythmusstörungen; Herzfrequenz- und Blutdruckregulation) und dem anatomischen Substrat der koronaren Herzkrankheit (Anzahl und Grad der Koronargefäßstenosen, reversibel ischämische Myokardareale mit gestörtem Kontraktionsverhalten, Narben) [7 – 10]. Während letztere Befunde vor allem für einen koronarchirurgischen Eingriff von Interesse sind, soll an Hand der leistungs-

physiologischen Befunde die medikamentöse und somit symptomatische Therapie gezielt im Sinne einer Differentialtherapie Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes beeinflussen: Herzfrequenz, Nachlast (arterieller Blutdruck), Vorlast (Kapazität des Niederdrucksystems, Ventrikelfüllungsdruck), Herzgröße, Volumsleistung, Inotropiezustand [11, 12].

Sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationsbehandlung der koronaren Herzkrankheit stehen drei Hauptgruppen von Medikamenten zur Verfügung: (1) Nitropräparate mit rasch oder protrahiert einsetzender Wirkung, (2) beta-Rezeptoren-Blocker und (3) Calciumantagonisten, wie Verapamil, Nifedipin, Perhexilin, Prenylamin und Fendilin. Der Wirkungsmechanismus der Ca^{++} -Antagonisten wurde als eine Hemmung des transmembranären Ca^{++} -Stromes und der Mobilisierung von Ca^{++} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beschrieben, wodurch die Muskelkontraktion als Reizantwort der elektrischen Erregung abgedämpft wird („elektromechanische Entkoppelung“). Für den Herzmuskel bedeutet dies einen negativen inotropen Effekt, hinsichtlich der Gefäßmuskulatur kann eine Vasodilatation (z. B. Koronargefäßerweiterung, Abnahme des peripheren Widerstandes, Erweiterung der Kapazitätsgefäße) beobachtet werden [13]. In bezug auf antianginösen Wirkungseintritt, Einfluß auf die Belastungsherzfrequenz und Arrhythmien sowie Veränderungen von Vor- und Nachlast weisen die aufgezählten Ca^{++} -Antagonisten jedoch deutlichst unterschiedliche Eigenschaften auf [14 – 23].

Zur Charakterisierung der Wirksamkeit von Fendilin (Sensit®) interessierten wir uns für den Effekt einer Langzeitbehandlung [19] auf die Belastungshämodynamik schwer limitierter Koronarkrankter im Vergleich zur Akutwirkung von Nitroglyzerin [23]. Die untersuchten Patientengruppen waren unter Beachtung von Lebensalter, Leistungsvermögen und hämodynamischer Befunde als vergleichbar anzusehen. Nach vierwöchiger Behandlung mit Fendilin (4×50 mg/die p.o.) fand sich gleichgerichtet wie im Akutversuch mit Nitroglyzerin (0,8 mg; Spray) eine Normalisierung des linksventrikulären Füllungsdruckes (PAEDP) bei Konstanz der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldruckes im Vergleich zum Leerwert. Während die Volumsleistung bei hypozirkulatorischen Ausgangswerten sich nach Nitroglyzerin gering verbesserte (n.sig.), war unter Fendilin eine Abnahme zu verzeichnen.

In einer weiteren Studie wurde nun die Auswirkung einer Kombinationsbehandlung des Ca^{++} -Antagonisten Fendilin mit einem nicht kardioselektiven Beta-Rezeptorenblocker mit agonistischer Aktivität (Oxprenolol) auf die Belastungshämodynamik geprüft, wobei zusätzlich noch eine akute Intervention mit Nitroglyzerin erfolgte. Die Versuchsanordnung sollte die Frage beantworten, inwieweit die nitroglyzerinartige Drucksenkung von Fendilin trotz beta-Rezeptorenblockade nachweisbar bliebe und ob die zusätzliche Verabreichung von Nitroglyzerin zu einer weiteren Funktionsverbesserung führen könnte.

Krankengut und Methodik

15 Patienten nahmen aus freien Stücken an der Studie über die Kombinationsbehandlung Ca^{++} -Antagonist und beta-Rezeptoren-Blocker teil. Zur Auswertung gelangten die Daten von 11 Probanden (mittleres Alter 52,5 a, Körperoberfläche $1,90 \text{ m}^2$), bei denen die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit durch Anamnese, ergometrische Untersuchung und in einzelnen Fällen durch Koronarangiogra-

phie gesichert war. Patienten mit einem St.p. Myokardinfarkt bzw. manifester Herzinsuffizienz und mit anderen Erkrankungen, die eine zusätzliche Medikation erforderten oder bei denen eine Einzelsubstanz der Kombinationsbehandlung indiziert wäre (Hypertonie), wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Kontrollwerte wurden nach einer ca. 10tägigen Leerphase erhoben. Nach einer 4wöchigen Therapiephase mit 3 × 1 drg. Fendilin (Sensit, drg à 50 mg) und 3 × 1 tbl Oxprenolol (Trasicor, tbl à 40 mg) wurden die Untersuchungen 1,5 Std nach Einnahme der morgendlichen Dosis vorgenommen. Ca. 20 min nach Ende der Belastungsprüfung wurde 10 min nach Applikation zweier Hübe eines Nitroglyzerinsprays (Nitrolinqual®-Spray, 0,4 mg Nitroglyzerin pro Einzeldosis) der Leistungstest wiederholt.

Die invasive, rechnerunterstützte leistungsphysiologische Untersuchung bestand aus einer Volumbelastung durch Hochlagerung der Beine (Lagerungsversuch) und aus einer Fahrradergometerarbeit im Liegen (dynamische Arbeit). Neben ergospirometrischen Daten (Sauerstoffaufnahme, Atemminutenvolumen u.a.) wurden die Druckwerte im kleinen Kreislauf mittels Einschwemmkatheter (F₄) und die Blutdruckwerte im großen Kreislauf auskultatorisch, in einzelnen Fällen auch blutig gemessen. Das Herzminutenvolumen und abgeleitete Größen der zentralen Hämodynamik wurden nach dem Fickschen Prinzip bereits während der Untersuchung mit Hilfe der Datenverarbeitungsanlage berechnet und neben ergospirometrischen Daten und Druckwerten als alphanumerischer Print-out und als Plotterdiagramm online dargestellt. Einzelheiten über die Untersuchungstechnik wurden an anderer Stelle berichtet [4,24]. Während der hämodynamischen Untersuchung unter der Therapiephase wurde jene vergleichbare Belastungsstufe für das Steady-State eingestellt, die in der Leerwertsperiode gerade noch – nicht mehr symptomfrei – toleriert worden war (im Mittel 41,8 Watt, range 20 – 20 Watt).

Tabelle 1. Einfluß von Nitroglyzerin, Fendilin, Fendilin-Oxprenolol und Fendilin-Oxprenolol-Nitroglyzerin auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter (verschiedene Patientenkollektive, vergleichbar nach Alter und Schweregrad der Leistungseinbuße: maximal toleriertes Steady-State 41 – 42 Watt)

Intervention Meßwerte	LW- beta-Sen	LW-Ni	NP	Ni	Sen	beta-Sen	beta-Sen- Ni
fh (min ⁻¹)	102	104	98	102	104	94(*)	95 (x̄)
CI (l/min/m ²)	5,4	5,5	6,3	5,7	4,9**	5,0	5,3*
BPpm (mmHg)	124	123	114	121	120	117	117
PAEDP (mmHg)	21	23,6	13	14,3***	14,5**	23,1	17,4***
SWI (g · m/m ²)	94	93	100	92	82	89	95
VO2 (l/min)	0,96	0,95	0,95	0,96	0,85**	0,92	0,98**
N	11	11	14	11	7	11	11

fh = Herzfrequenz, CI = Herzindex; BPpm = arterieller Mitteldruck; PAEDP = enddiastolischer Pulmonalarteriendruck als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck; SWI = Schlagarbeitsindex; VO2 = Sauerstoffaufnahme; LW = Leerwert; NP = Normalpersonen; Ni = Nitroglyzerin (0,8 mg), Sen = Fendilin (Sensit; 4 × 50 mg/die durch 4 Wochen); beta-Sen = Fendilin (Sensit; 3 × 50 mg/die) und Oxprenolol (Trasicor; 3 × 40 mg/die) durch 4 Wochen; beta-Sen-Ni = zusätzliche Applikation von Nitroglyzerin (0,8 mg).

Die Klammern kennzeichnen die Anordnung für statistische Untersuchungen bei paarweiser Versuchsanordnung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte im Paarvergleich zwischen Leerwert und Meßwert (nur dynamische Arbeit). Zur Illustration sind in Tabelle 1 Normalwertsbereiche für hämodynamische Meßwerte (extrapoliert auf eine Steady-State-Belastungsstufe von 42 Watt) von herz-lungen-gesunden Probanden – mittleres Alter 47 a; Körperoberfläche 1,95 m² – angegeben, die zumindest eine Dauerleistung von 100 Watt tolerierten.

Ergebnisse

Die Daten aus Voruntersuchungen über die Akutwirkung von Nitroglyzerin (N = 11) [25] und über den Langzeiteffekt von Fendilin als Monotherapie (N = 7) [19] sind in den Abb. 1 und 3, sowie in der Tabelle 1 wiedergegeben und sollen das Wirkungsspektrum der Einzelsubstanzen hervorstreichen (s. Einleitung).

In Tabelle 2 sind die erhobenen Meßdaten von 11 Koronarkranken wiedergegeben, bei denen unter der Kombinationsbehandlung Fendilin-Oxprenolol auch eine hämodynamische Untersuchung unter körperlicher Belastung nach Nitroglyzerin-gabe durchgeführt wurde. Die Veränderungen von einzelnen Meßwerten in der untersuchten Patientengruppe sind in Abb. 2 graphisch dargestellt (rechnergesteuertes Plotterdiagramm).

Die Belastungsherzfrequenz vermindert sich unter der Kombinationsbehandlung ($2P \leq 0,10$) und bleibt nach Nitroglyzerin unverändert. Die Volumsleistung (Herz-index) nimmt unter körperlicher Belastung im Liegen (mittleres Steady-state

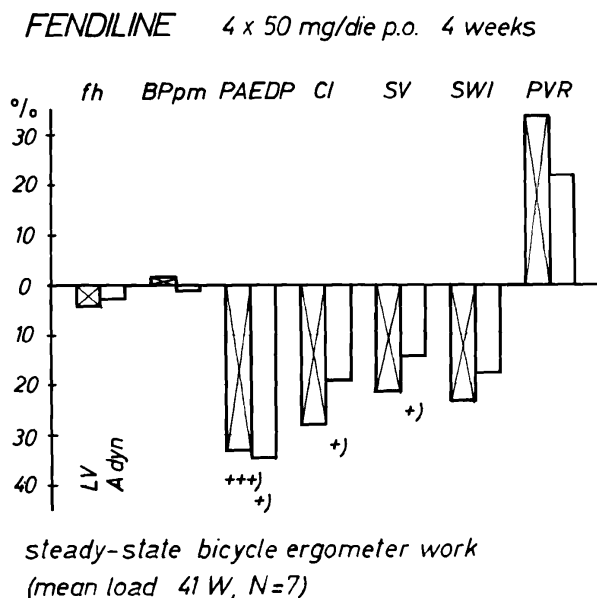


Abb. 1. Einfluß einer 4wöchigen Fendilin (Sensit®)-Therapie auf die zentrale Hämodynamik unter Volumsbelastung (Lagerungsversuch) und unter dynamischer Arbeit. Prozentuelle Abweichung vom Leerwert. LV = Lagerungsversuch: Volumsbelastung durch Anheben der Beine in liegender Position auf die Pedale der Tretkurbel [24]; A dyn = Fahrradergometrie im Liegen [19]

FENDILINE—OXPRENOLOL

Effects on Central Hemodynamics in CHD (N=11, mean load = 42W)

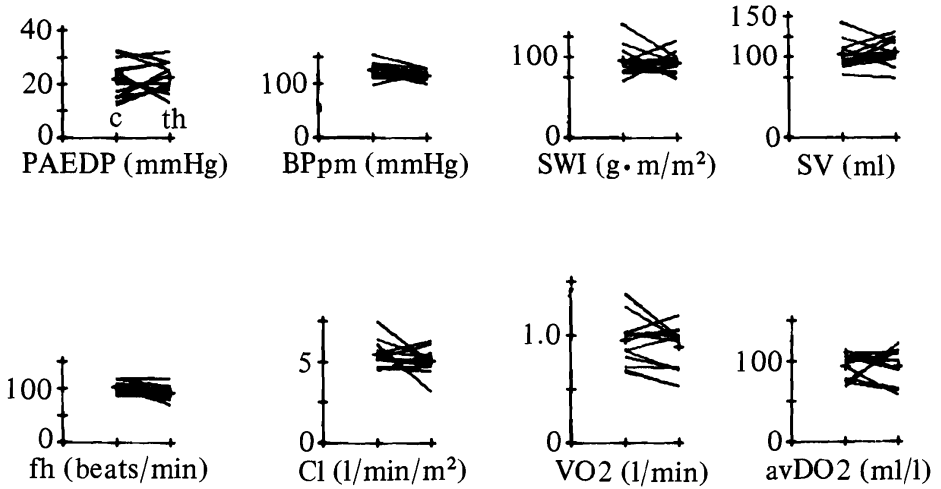


Abb. 2. Individuelle Veränderung von Meßwerten der zentralen Häodynamik unter der 4wöchigen Kombinationstherapie von Fendilin (3 × 50 mg) mit Oxprenolol (3 × 40 mg). c = Leerwert; th = Kombinationsbehandlung; + = Mittelwert

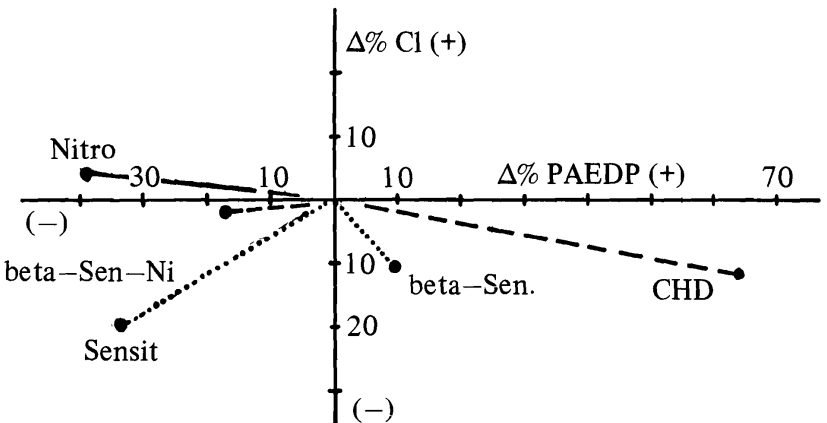


Abb. 3. Belastungshäodynamik bei koronarer Herzkrankheit. Prozentuelle Veränderungen im Herz-funktionsdiagramm (Volumsleistung gegen Füllungsdruck) durch verschiedene Interventionen. CHD = Abweichung von Pat. mit koronarer Herzkrankheit vom Normalverhalten (N = 11; Leerwert aus der Fendilin-Oxprenolol-Studie); Nitro = Akutwirkung von 0,8 mg Nitroglycerin als Spray (N = 11; aus lit. 25); Sensit = Veränderung nach 4wöchiger Behandlung mit 4 × 50 mg Fendilin (N = 7; aus lit. 19); beta-Sen = Effekt einer 4wöchigen Kombinationsbehandlung von Fendilin (3 × 50 mg) und Oxprenolol (3 × 40 mg), N = 11; beta-Sen-Ni = Akuteffekt einer zusätzlichen Verabreichung von Nitroglycerin (0,8 mg als Spray; N = 11). Mittleres Belastungssteady-state 41 bis 42 Watt. CI = Herzindex l/min/m²; PAEDP = enddiastolischer Pulmonalarteriendruck als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck mmHg (s. Tabelle 1)

Tabelle 2. Einfluß der Kombinationsbehandlung Ca^{++} -Antagonist-beta-Rezeptorenblocker auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter. Interventionseffekt von Nitroglyzerin

Parameter	Leerwert	Fendilin-Oxprenolol	Fen-Oxpren-Nitro
fh min^{-1}	101,9 3,3	94,4 ⁽⁺⁾ 4,6	95,4 ($\bar{x}$) 5,1 ($s_{\bar{x}}$)
CI l/min/m^2	5,44 0,28	4,96 0,23	5,28 ⁺ 0,23
SV ml	100,5 6,2	101,5 5,8	106,8 ⁽⁺⁾ 6,7
$\dot{V}\text{O}_2$ l/min	0,96 0,07	0,92 0,06	0,98 ⁺⁺ 0,06
Dav ml/l	94,7 4,6	99,0 7,1	101,0 5,4
PASP mmHg	45,4 3,5	47,9 3,2	35,3 ⁺⁺⁺ 3,3
PAPm mmHg	33,0 3,0	35,4 2,0	25,6 ⁺⁺⁺ 2,4
PAEDP mmHg	20,9 2,2	23,1 1,5	17,4 ⁺⁺⁺ 1,7
BPpm mmHg	123,6 4,7	117,3 3,9	117,4 3,5
PVR $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$	1005 64	1032 77	965 59
SWI $\text{g} \cdot \text{m/m}^2$	93,8 6,1	88,5 3,4	95,5 ⁺ 5,2
PulmVR $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$	258 27	311 28	216 ⁺⁺⁺ 22
Sv %	48,2 2,3	46,3 3,5	46,4 3,1

N = 11; mittlere Belastungsstufe 41,8 Watt ($s = 14,0$); a = 52,5 (7,8); cm = 171,5 (4,6); kg = 77 (9,6); KO = 1,90 (0,12).

Die Klammer gibt den statistischen Vergleich an ($2P: + \leq 0,05$; $++ \leq 0,01$; $+++ = 2P \leq 0,001$).

42 Watt) geringfügig ab ($-8,8\%$) und erreicht einen Meßwert, der auch in der Patientengruppe mit Fendilin als Monotherapie errechnet wurde. Nach Nitroglyzerin steigt der Herzindex an ($2P \leq 0,05$) und erreicht wieder den Ausgangswert der Leerwertsphase ($5,44 \text{ l/min/m}^2$; Normalpersonen: $6,3 \text{ l/min/m}^2$). Die geringe Abnahme der Volumsleistung beruht zum Teil auf der Abnahme der Sauerstoffaufnahme und einer etwas deutlicheren Zunahme der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz ($+4,5\%$). Die Zunahme der Volumsleistung nach Nitroglyzerin beruht vorwiegend auf dem Anstieg der Sauerstoffaufnahme (Ficksches Prinzip).

Die Druckwerte im Lungenkreislauf, insbesondere der enddiastolische Pulmonalarteriendruck, zeigen, wenn auch geringgradig ansteigend, unter der Ca^{++} -Antagonist-beta-Rezeptoren-Blocker-Kombination keine gerichtete Veränderung. Die Akutwirkung von Nitroglyzerin führt zum hochsignifikanten Druckabfall im kleinen Kreislauf ($2P \leq 0,001$), jedoch werden nicht mehr jene „normalisierten“ Werte gefunden wie bei alleiniger Applikation von Nitroglyzerin oder auch Sensit

(s. Tabelle 1 und Abb. 3). Die Kombinationsbehandlung Fendilin-Oxprenolol bewirkt eine unbedeutende Abnahme des arteriellen Mitteldruckes ($-5,1\%$ n.sig.) und des Schlagarbeitsindex ($-5,6\%$), der periphere Widerstand bleibt praktisch unverändert, der pulmonalvaskuläre Widerstand steigt an ($+20,5\%$ n.sig.). Unter der angewandten Nitroglyzerindosis (0,8 mg als Spray) bleibt der arterielle Mitteldruck unverändert, der Schlagarbeitsindex steigt an ($2P \leq 0,05$) und der pulmonalvaskuläre Widerstand fällt signifikant ab ($30,5\%$; $2P \leq 0,001$).

Bislang wurden 15 Probanden unter der Kombinationsbehandlung Ca^{++} -Antagonist-beta-Blocker untersucht. Die Symptomatik der koronaren Herzkrankheit blieb während des Beobachtungszeitraumes konstant. Abnorme Reaktionen wie die Entwicklung einer manifesten Herzinsuffizienz oder einer zunehmenden Leistungseinbuße wurden nicht gesehen.

Diskussion

Nach den Ergebnissen hämodynamischer Untersuchungen bei Koronarkranken mit schwerer Leistungseinbuße war die Auswirkung einer Langzeitherapie mit dem Ca^{++} -Antagonisten Fendilin als nitroglyzerinartiger Effekt hinsichtlich der Drucksenkung im Niederdruck-System anzusprechen: unter Volumsbelastung fehlte ein Druckanstieg im Lungenkreislauf wie nach Verabreichung von Nitroglyzerin, so daß bei Konstanz des arteriellen Mitteldruckes ein Wirkungsmechanismus im Sinne eines venösen Pooling anzunehmen ist [19]. Dies steht im Gegensatz zu einem anderen Ca^{++} -Antagonisten, wie Nifedipin, der durch Abnahme des peripheren Widerstandes die Nachlast vermindert und infolge des raschen Wirkungseintrittes zur Therapie des Angina pectoris-Anfalles eingesetzt werden kann [16]. Unter körperlicher Belastung bewirkte Fendilin eine gleichgerichtete Normalisierung des linksventrikulären Füllungsdruckes wie Nitroglyzerin, jedoch wurde im Gegensatz zu Nitroglyzerin eine Abnahme des Herzminutenvolumens gefunden.

Zur Steigerung der täglichen Belastungstoleranz von Koronarkranken erschien uns die Kombination von Fendilin mit einem beta-Rezeptoren-Blocker durchaus sinnvoll, da einerseits der Drucksteigerung im Lungenkreislauf durch den beta-Blocker entgegengewirkt und andererseits durch Absenken der Herzfrequenz die myokardiale Sauerstoffbilanz verbessert werden könnte. Zum anderen sollten aber auch Nebenwirkungen infolge additiver negativ inotroper Effekte bedacht werden.

In der klinischen Beurteilung des Effektes der Kombinationsbehandlung Ca^{++} -Antagonist-beta-Rezeptorenblocker blieb die Symptomatik bei unseren Koronarkranken unverändert im Vergleich zur Vorbehandlung, die zumeist aus der Verabreichung von beta-Blockern in Kombination mit langwirksamen Nitroglyzerinverbindungen bestand. Eine Zunahme der Belastungsdyspnoe, Angina-pectoris-Beschwerden oder gar Symptome einer manifesten Herzinsuffizienz wurden nicht beobachtet.

Unter Ergometerarbeit in liegender Position fanden wir nach 4wöchiger Behandlung mit Sensit® und Trasicor® eine Abnahme der Herzfrequenz ($-7,8\%$ $2P \leq 0,10$). Die erwartete Drucksenkung im Lungenkreislauf, insbesondere die Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes (PAEDP), wurde nicht gesehen. Es kann aber angenommen werden, daß eine weitere Drucksteigerung über den Leerwert hinaus durch den beta-Blocker abgefangen wurde. Im Vergleich zum Leerwert

findet sich eine geringe Abnahme der Volumsleistung, die im Mittel dem Meßwert unter der Monotherapie mit Fendilin entspricht. Die zusätzliche Verabreichung von Nitroglyzerin führt wohl wieder zur Anhebung der Volumsleistung auf den Vergleichswert (Leerwertsphase), jedoch ist die Verminderung des linksventrikulären Füllungsdruckes nicht mehr so deutlich wie bei alleiniger Verabreichung von Nitroglyzerin. Der Mechanismus des venösen Pooling dürfte durch die gleichzeitige Behandlung mit dem Ca-Antagonisten Fendilin bereits zum Großteil genutzt sein, zum anderen sind verstärkt negativ inotrope Einflüsse auf den Herzmuskel durch die Ca^{++} -Antagonist-beta-Rezeptoren-Blocker-Kombination in Betracht zu ziehen.

Erste Ergebnisse über die Kombinationsbehandlung von Nifedipine mit einem beta-Blocker [26, 27] sind nur bedingt vergleichbar, da die Hauptwirkung des Ca^{++} -Antagonisten Nifedipine in der Verminderung der Nachlast mit regulativem Anstieg der Herzfrequenz liegt. Wie in der Kombinationsbehandlung mit Fendilin kann die zusätzliche Erhöhung des Füllungsdruckes durch den beta-Rezeptorenblocker verhindert werden.

Durch die Kombinationsbehandlung zwischen Ca^{++} -Antagonist und beta-Blocker kann durchaus im Einzelfall eine Verbesserung der Belastungshämodynamik erzielt werden. Eine Entscheidung zu dieser Kombinationstherapie oder anderen, die den Einsatz von Nitroglyzerinpräparaten betreffen, sollte im Einzelfall und bevor nicht noch mehr Erfahrungswerte vorliegen nur auf Grund von Meßdaten aus aufwendigeren Funktionsprüfungen (Belastungshämodynamik) getroffen werden.

Literatur

1. Astrand PO (1976) Quantification of exercise capability and evaluation of physical capacity in man. *Prog Cardiovasc Dis* 19:51
2. Bruce RA (1977) Exercise testing for evaluation of ventricular function. *N Engl J Med* 296:671
3. Redwood DR, Epstein SE (1972) Uses and limitations of stress testing in the evaluation of ischemic heart disease. *Circulation* 46:1115
4. Reiterer W (1977) Kriterien der körperlichen Leistungsfähigkeit. Limitierende Faktoren und diagnostische Kriterien des Ausdauerleistungsvermögens. *Wien Med Wochenschr [Suppl]* 127:42
5. Urbaszek W, Schauer J, Günther K, Modersohn D, Pankau H, Achenbach H (1976) Zur Interpretation des pulmonalarteriellen Druckes bei ischämischer Herzkrankheit. *Dtsch Gesundheitswes* 31:195
6. Zohmann RL (1977) Exercise stress test interpretation for cardiac diagnosis and functional evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 58:235
7. Moraski RE, Russel RO, Smith M, Racklay C (1975) Left ventricular function in patients with and without myocardial infarction and one, two or three vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 35:1
8. Rentrop P, Petersen J, Roskamm H (1976) Left ventricular function in relation to the severity of coronary artery disease. In: Roskamm H, Hahn C (eds) *Ventricular function at rest and during exercise*. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 71
9. Roskamm H, Samek L, Zweigle K, Stürzenhofecker P, Petersen J, Prokoph J (1977) Die Beziehungen zwischen den Befunden der Koronarangiographie und des Belastungs-EKG bei Patienten ohne transmuralen Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 66:273
10. Stürzenhofecker P, Schnellbacher K, Roskamm H (1976) Cardiac output and filling pressures at rest and during exercise. In: Roskamm H, Hahn C (eds) *Ventricular function at rest and during exercise*. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 28
11. Bretschneider HJ (1972) Die hämodynamischen Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches. In: Dengler HJ (Hrsg) *Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe*. 4. Rothenburger Gespräch. Schattauer, München, S 45
12. Greff K (1973) Pharmakotherapie ischämischer Herzkrankungen. *Grundlagen der Physiologie, Pathophysiologie und Pharmakologie. Herz Kreisl* 5:239

13. Fleckenstein A, Fleckenstein-Grün G, Byon YK, Courret G (1977) Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen des Ca^{++} -antagonistischen Koronartherapeutikums Fendilin (Sensit®). *Arzneim Forsch* 27:562
14. Kaltenbach M, Becker HJ, Krehan L, Schulz W (1978) Prüfung der antianginösen Wirksamkeit verschiedener Calcium-Antagonisten. *Z Kardiol* 67:196
15. König FK, Schneider B (1975) Sensit – ein koronarwirksamer Ca^{++} -Antagonist im Doppelblindversuch mit einem Standardkoronartherapeutikum. *Herz Kreisl* 7:593
16. Lichtlen P (1975) Coronary and left ventricular dynamics under nifedipine in comparison to nitrates, beta-blocking agents and dipyridamole. In: Lochner W, Braasch W, Kreneberg G (eds) *New therapy of ischemic heart disease*. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 212
17. Lichtlen P, Engel HJ, Amende I, Rafflenbeul W, Simon R (1976) Mechanisms of various anti-anginal drugs. Relationship between regional flow behavior and contractility. In: Domingos A, Lichtlen PR (eds) *New therapy of ischemic heart disease*. Excerpta Medica, Amsterdam, p 14
18. Reiterer W (1976) Belastbarkeit Koronargefäßkranker unter Perhexilin (Doppelblindstudie). *Herz Kreisl* 8:132
19. Reiterer W (to be published) Effects of the Ca^{++} -antagonist fendiline on exercise performance in coronary heart disease evaluated by computer assisted ergospirometry in non-steady-state exercise and by central hemodynamics in steady-state exercise.
20. Singh BN, Roche AHG (1977) Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am Heart J* 94:593
21. Spiel R, Enenkel W (1976) Wirkung von Fendilin auf die Belastungsuntersuchung Koronarkranker. *Wien Med Wochenschr* 126:186
22. Streicher KA, Guckenbiehl W, Olbermann W (1976) Einfluß von Fendilinhydrochlorid (Sensit) im Belastungstest bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Med Welt* 27:1395
23. Vuori I, Kallio V, Härmäläinen H, Pietilä J (1977) Effects of nifedipine and glycerylnitrate on the ergometric performance of patients after myocardial infarction. *Curr Ther Res* 20:435
24. Reiterer W, Nissel H, Czitober H (1975) Hämodynamik des Lungenkreislaufes im höheren Alter. Arbeitsgemeinschaft f klin Atemphysiologie, Arbeitstagung Graz, 1975, S 156
25. Reiterer W, Czitober H (1978) Der Einfluß von Nitroglyzerin auf die zentrale Hämodynamik im Lagerungsversuch und unter körperlicher Belastung bei Koronargefäßkranken. *Wien Med Wochenschr* 128:237
26. Koch G (1978) Kombinierte Beta-Rezeptor- und Calcium-Blockade bei Koronarinsuffizienz: Effekt auf Hämodynamik und Catecholamine. *Z Kardiol [Suppl]* 5:68
27. Kraus T, Rutsch W, Paeppler H, Schmutzler H (1978) Zentrale Ruhe- und Belastungshämodynamik unter Kombinationstherapie mit Beta-Rezeptorenblocker und Calciumantagonist bei Koronarinsuffizienz. *Z Kardiol [Suppl]* 5:69
28. Reiterer W (1976) Evaluation of physical performance by rectangular-triangular bicycle ergometry and computer-assisted ergospirometry. *Basic Res Cardiol* 71:482
29. Schnellbacher K, Roskamm H, Reindell H (1974) Der Einfluß einer Beta-Rezeptoren-Blockade auf Leistungsfähigkeit, Hämodynamik und Herzgröße bei Normalpersonen. *Herz, Kreisl* 8:432