

V Kombination antianginöser Medikamente

Kombination antianginöser Medikamente

S. Silber

Division of Cardiovascular Disease, The University of Alabama at Birmingham, USA

Combination of antianginous drugs

Summary: Within the last decade it became obvious that the treatment of angina pectoris alone is not sufficient. Modern goals include the optimization of anti-ischemic treatment ("silent myocardial ischemia") without compromising quality of life, as well as the reduction of fatal and non-fatal cardiac events. The failure of nitrates to continuously protect from myocardial ischemia ("nitrate tolerance") requires a modification of the current step-care recommendations for medical treatment. Numerous combinations of nitrates, betablockers and calcium channel blockers compensate for each other regarding their effects on heart rate, contractility, peripheral resistance and coronary blood flow. Recommendations for combination therapy decisively depend on the choice of the first-line drug. Only nitrates reduce myocardial preload by venodilation and substitute for EDRF-deficiency. After headaches disappear, nitrates do not affect quality of life and they are cheap. The nitrate-induced acceleration of heart rate should be compensated by the addition of beta-blockers or heart rate-decreasing calcium channel blockers. Therefore, the combination of nitrates with heart-rate-increasing calcium channel blockers, such as nifedipine, should be avoided. Many studies have proven the superiority of different double and triple therapies, as compared to their single components. A few reports, however, did not confirm this increase of anti-ischemic efficacy with combination therapy. The improvement of prognosis is proven for beta blockers without ISA in subgroups of patients with acute or post myocardial infarction and can be assumed for nitrates as well. With regard to prognosis, calcium channel blockers were inferior to nitrates and betablockers. The combination of nitrates with a non-ISA betablocker should be preferred in post myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias, whereas the combination of nitrates with a heart rate decreasing calcium channel blocker should be preferred in patients with COPD,

severe peripheral arterial disease or severe diabetes. The combination of nitrates with a heart-rate-increasing calcium channel blocker should be considered in patients with sinus bradycardia, first degree AV-block, or proven coronary spasm. In patients with congestive heart failure, betablockers and calcium channel blockers should be avoided. To optimize medical treatment of ischemic heart disease, intermittent high dosage ISDN plus a beta blocker without ISA or ISDN plus a calcium channel blocker like verapamil are recommended. Frequently, however, the patient decides by himself, based on unacceptable side effects.

Key words: Antianginous drugs, combinations; nitrates; betablockers; calcium channel blockers

Zusammenfassung: Moderne Gesichtspunkte wie die Optimierung der antiischämischen Therapie („stumme Ischämie“), eine Verbesserung von Lebensqualität und Prognose sowie die Tatsache, daß mit Nitraten allein kein 24-h-Schutz zu erzielen ist, lassen die Notwendigkeit einer Modifikation des „klassischen Stufenschemas“ erkennen. Zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten von Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten ergänzen sich im Hinblick auf Herzfrequenz, Kontraktilität, peripheren Widerstand und Koronardurchblutung. Empfehlungen zur Kombinationstherapie hängen entscheidend von der Wahl des Basismedikaments ab. Da Nitrate als einzige Substanzgruppe über das wichtige Prinzip der Venodilatation die Vorlast des Herzens senken, fehlendes EDRF substituieren, sehr gut verträglich und relativ billig sind, stellen sie die Basismedikation dar. Ihre herzfrequenzsteigernde Wirkung sollte mit herzfrequenzsenkenden Substanzen kompensiert werden. Aus diesem Grunde ist die Kombination von Nitraten mit Nifedipin nicht sinnvoll und die Kombination Nitrat + Betablocker bzw. Nitrat + herzfrequenzsenkender Kalziumantagonist zu bevorzugen. Zahlreiche Studien wiesen die Überlegenheit verschiedener 2er- und 3er-Kombinationen im Ver-

gleich zu den Einzelsubstanzen nach. Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die keine weitere Steigerung der antiischämischen Wirkung erkennen ließen. Eine Prognoseverbesserung ist bei Postinfarktpatienten (wenn auch nur in Untergruppen) für Betablocker ohne ISA bewiesen und kann für Nitrate begründet vermutet werden. Die Kalziumantagonisten waren diesbezüglich bislang den Betablockern und Nitraten unterlegen. Während bei ventrikulärer Arrhythmie und z. n. Herzinfarkt die Kombination Nitrat + Betablocker (ohne ISA) angebracht ist, bevorzugt man bei obstruktiver Ventilationsstörung, schwerer arterieller Verschlußkrankheit und schwerem Diabetes mellitus die Kombination Nitrat + Kalziumantagonist vom Verapamil-Typ. Bei Sinusbradycardie bzw. AV-Block I. Grades oder bei Patienten

mit gesichertem Koronarspasmus ist die Kombination Nitrat + Nifedipin angebracht. Bei manifester Herzinsuffizienz sollte sowohl von Betablockern als auch von Kalziumantagonisten Abstand genommen werden. Unter Berücksichtigung aller genannten Faktoren ist zur Optimierung der medikamentösen Therapie der ischämischen Herzerkrankung den Kombinationen von intermittierend-hochdosiertem ISDN + Betablocker (ohne ISA) bzw. ISDN + Verapamil-Typ der Vorzug zu geben. Letztlich entscheidet aber auch der Patient bei inakzeptablen, unerwünschten Wirkungen.

Schlüsselwörter: Angi-anginosa, Kombinationen; Nitrate; Betablocker; Kalziumantagonisten

Seit den 70er Jahren wird zur Kombination antianginöser Medikamente nach dem „Kaltenbach-Stufenschema“ mit Nitraten begonnen. Bei noch ungenügender Einstellung werden als zweite Stufe Betablocker und als dritte Stufe Kalziumantagonisten hinzugefügt [62]. Im letzten Jahrzehnt haben unsere Kenntnisse über die Bedeutung asymptomatischer ischämischer Episoden und die Prognoseverbesserung durch antianginöse Medikamente erheblich zugenommen [121, 124]. Die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus diesen Daten ergeben und die Tatsache, daß mit Nitraten allein kein kontinuierlicher antiischämischer Schutz gewährleistet wird, lassen die Frage nach einer Modifikation des „klassischen Stufenschemas“ gerechtfertigt erscheinen.

Ziel der folgenden Übersicht ist es, den gegenwärtigen Stand der Kombinationstherapie antianginöser Medikamente unter praktisch-klinischen Gesichtspunkten darzustellen.

Begriffsbestimmungen und Therapieziel

Angi-anginöse Medikamente lindern bzw. verhindern den Schmerz aufgrund ihrer antiischämischen Wirkung. Analgetika sind daher nicht als antianginöse Medikamente einzustufen. Als antianginöse Medikamente im weiteren Sinne gelten z. B. Thrombolytika bei akutem Myokardinfarkt, Acetylsalicylsäure bzw. Heparin bei instabiler Angina pectoris oder Diuretika bei Herzinsuffizienz, da sie unter den genannten Bedingungen das Ausmaß einer Myokardischämie über eine Änderung des Sauerstoffangebotes bzw. -bedarfs verringern können. Neuere Daten belegten auch für ACE-Hemmer eine antianginöse bzw. antiischämische [21, 108] und prognoseverbessernde [137] Wirkung. Ihr Stellenwert im Vergleich zu den klassischen Angi-anginosa ist allerdings noch nicht geklärt.

Die folgende Zusammenstellung beschränkt sich ausschließlich auf die „klassischen“ antianginösen Medikamente wie Nitrate, Betablocker und Kalzi-

umantagonisten. Die Entscheidung, welche antianginösen Medikamente verabreicht werden, ergibt sich aus dem Therapieziel und der geprüften Wirkung der Einzelsubstanzen bzw. ihrer Kombination hinsichtlich der gewählten Zielsetzung.

Antiischämische Wirkung

Primäres Ziel der Therapie mit antianginösen Medikamenten ist definitionsgemäß die möglichst weitgehende Reduktion der Angina pectoris bzw. ihrer Äquivalente (Abb. 1). Die Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle und der Nitroglycerinverbrauch sind daher Standard-Prüfparameter. Eine weitere Quantifizierung erfolgt durch Bestimmung der Ergometriedauer bis zum Auftreten oder Zunehmen der Angina pectoris. In Europa werden die Patienten meist am Fahrradergometer im Liegen, in den USA meist am Laufbandergometer belastet. Rückschlüsse von der gesamten Belastungsdauer („Belastungstoleranz“) und abgeleiteten Parametern (z. B. Watt × min) auf die antianginöse Wirkung sind allgemein akzeptiert, aber nicht unproblematisch, da die Belastbarkeit auch von extrakardialen Faktoren bestimmt wird.

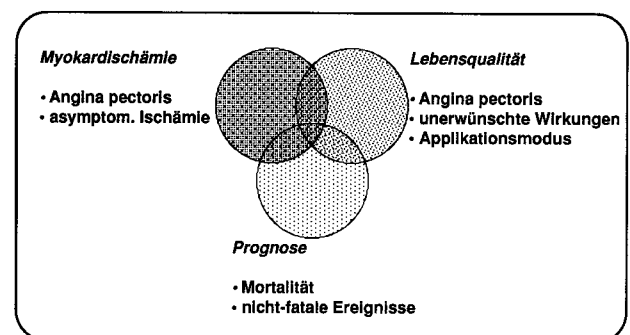


Abb. 1. Therapeutisches Ziel bei koronarer Herzerkrankung ist die Beseitigung der Angina pectoris bei möglichst unbeeinträchtigter Lebensqualität. Ferner gilt es, fatale und nicht fatale kardi-ale Ereignisse zu verhindern.

Die genannten Parameter basieren allein auf den subjektiven Angaben der Patienten. Obwohl sich natürlich die Therapie in erster Linie am Befinden des Patienten orientiert, sind andere, von den Schilderungen des Patienten unabhängige Parameter anzustreben, wie die Druckregistrierung im großen und kleinen Kreislauf, Messung von Herzminutenvolumen, Herzindex, enddiastolischen, endsystolischen Volumina und Auswurffrac-tion. Änderungen der Hämodynamik reflektieren aber nicht unbedingt eine antiischämische Wirkung [128]. Die Reversibilität von Störungen der regionalen Wandbewegung bzw. der systolischen Wanddickenzunahme, die Zunahme der Koronarweite in prä-, intra- und poststenotischen Segmenten, ein Anstieg der globalen und regionalen Myokarddurchblutung sowie metabolische Änderungen werden durch zahlreiche invasive und nichtinvasive Methoden (Echokardiographie, Thallium- oder Isonitrit-Myokardszintigraphie, Radionuklidventrikulographie, PET, NMR) erfaßt. Am häufigsten wird die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung bei vergleichbaren Ergometriestufen als objektives Maß zur Beurteilung der antiischämischen Wirkung herangezogen. Diese Methode ist nicht nur einfach durchführbar, sondern auch aussagekräftig und korreliert weitgehend mit Änderungen des Ischämiegrades [84]. Die Messung der ST-Strecke ist besonders zur Beurteilung der „stummen Myokardischämie“ von Bedeutung, da hier sowohl Belastungsuntersuchungen als auch Langzeit-EKGs mit ST-Streckenanalyse eingesetzt werden [124].

Der Wirkungsnachweis eines Medikamentes sollte nicht nur das Wirkungsausmaß zu einem bestimmten Zeitpunkt, sondern die gesamte Wirkdauer einer Einzelverabreichung und die Häufigkeit des Ansprechens (Responderrate) miteinbeziehen. Da eine einzige Studie nur einen kleinen Teil des gewünschten Spektrums abdecken kann, ergibt sich die Gesamtbewertung aus der Summe der Teilbeobachtungen. Die Aussagekraft offener Studien ist limitiert und wird meist als „Pilotprojekt“ bezeichnet. Untersuchungen, in denen die Ergebnisse zu „historischen Kontrollen“ in Beziehung gesetzt werden, sind ebenfalls mit Zurückhaltung zu interpretieren. Prospektive, randomisierte, doppelblinde Protokolle sind zwar zu bevorzugen, aber auch sie können z. T. erheblichen Limitationen unterworfen sein. Als Kontrolle wird häufig eine „reine“ Placebogruppe gewählt, um die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses zu erhöhen. Obwohl bei sorgfältiger Beachtung der üblichen Einschlusskriterien das Absetzen der oralen antianginösen Medikation die Patienten nicht gefährdet [50], kann die Lebensqualität durch Zunahme der Angina pectoris beeinträchtigt werden. Auch ist die statistische Notwendigkeit einer „reinen“ Placebogruppe nicht allgemein akzeptiert [64]. Eine Kontrollgruppe mit Basistherapie plus Placebo ist ethisch leichter vertretbar, führt aber häufig zu nicht signifikanten Ergebnissen, da die Basismedikation der „Kontrollgruppe“ eine

eventuell vorhandene Wirkung des Prüfpräparates verschleiert.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (Abb. 1) wird zunächst vom Ausmaß der Angina pectoris bestimmt. Eine optimale Angina-pectoris-Therapie setzt sich die Schmerzfreiheit bei den vom Patienten gewünschten Aktivitäten zum Ziel. Eine Maximierung der antianginösen Medikation rückt aber die Problematik unerwünschter Wirkungen („Nebenwirkungen“) in den Vordergrund. Unter dem Begriff „Lebensqualität“ werden ferner auch psychologische, nur mit differenzierten Fragebögen erfassbare Parameter wie Lebensangst oder Zurechtfinden am Arbeitsplatz und im sozialen Umfeld zusammengefaßt [136]. Eine vergleichende Beurteilung der Lebensqualität aus unterschiedlichen Studien ist mit großer Zurückhaltung zu interpretieren, da oft uneinheitliche Definitionen und Methoden der Datenerhebung sowie unterschiedliche Beobachtungsintervalle vermengt werden [42]. Zur exakten Erfassung unerwünschter Wirkungen ist eine Placebokontrolle unerlässlich.

Die Beeinflussung der Lebensqualität durch Anzahl und Einnahmemodus der Medikamente darf nicht unterschätzt werden. Um die Wahrscheinlichkeit einer guten Compliance („Einnahmetreue“) zu erhöhen, ist die Zahl der verordneten „Schluckeinheiten“ möglichst gering zu halten.

Prognoseverbesserung

Die Verbesserung der Prognose beinhaltet sowohl eine (im Vergleich zum Spontanverlauf einer vergleichbaren Kontrollgruppe) signifikante Lebensverlängerung, als auch eine Reduktion nicht fataler kardialer Ereignisse, wie z. B. instabile Angina pectoris oder Auftreten eines (Re)-Infarktes (siehe Abb. 1).

Die Möglichkeit der Prognoseverbesserung durch antiischämische Medikamente hat in den letzten Jahren zu steigendem Interesse an der „stummen Myokardischämie“ geführt. Heute ist unbestritten, daß auch schwere ischämische Zustände asymptomatisch verlaufen können [124]. Es ist gesichert, daß die stumme Ischämie mit Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten effektiv behandelt werden kann, obschon Unterschiede bezüglich der Beeinflussung des zirkadianen Verhaltens bestehen [90, 124]. Eine Therapie der stummen Ischämie wäre erforderlich, wenn das Auftreten asymptomatischer Ischämien die Prognose beeinträchtigen und die Behandlung die Prognose verbessern würde. Obwohl kürzlich veröffentlichte Studien die prognostische Bedeutung der stummen Ischämie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris belegten [109, 147], ist die Umkehrung, d. h. die Prognoseverbesserung durch Therapie noch nicht erwiesen. Aufgrund der Kumulation ischämischer Zustände [47] wird bis zur Fer-

tigstellung der noch fehlenden Daten die Beseitigung der „Gesamtischämie“ gefordert [25].

Die einzelnen Substanzgruppen

In einer nahezu unübersehbaren Flut von experimentellen und klinischen Studien wurde die Wirkung von Nitraten mit der von Betablockern und Kalziumantagonisten allein und in Kombination anhand unterschiedlicher Parameter (siehe oben) geprüft. Allerdings machen die verabreichten Dosierungen, die entweder fest vorgegeben waren oder durch Titrierung bis zum Auftreten intolerabler unerwünschter Wirkungen gesteigert wurden, pauschale Aussagen unmöglich. Eine eindeutig überlegene Substanz bzw. Kombination gibt es nicht. Im Folgenden kann aus Platzgründen nur eine Auswahl besprochen werden.

Nitrate

Antiischämische Wirkung der Nitrate: Nitrate repräsentieren die älteste Substanzgruppe der Antianginosa. Nitrate sind hocheffektiv in der Behandlung und Prophylaxe des Angina-pectoris-Anfalls. Auch stumme ischämische Episoden werden von Nitraten wirksam beseitigt [122, 124]. Nitrate vermindern den Sauerstoffbedarf durch Vorlastsenkung per Venodilatation, ein wichtiges therapeutisches Prinzip, welches auch bei Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Hämodynamik führt (Tabelle 1). Die Nachlastsenkung spielt für die Dauertherapie eine untergeordnete Rolle. Bei Patienten mit „dynamischen“ Stenosen können Nitrate auch die Sauerstoffzufuhr über eine Koronardilatation erhöhen. Die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur erfolgt durch zyklisches GMP, welches über intermediär freigesetztes NO stimuliert wird [122].

Tabelle 1. Argumente für eine Kombination antianginöser Substanzen

	Ni- trate	Beta- blocker	Verapamil Gallopamil Diltiazem	Nife- dipin
1. Hämodynamik				
Herzfrequenz	↑	↓	↓	↑
Kontraktilität	∅	↓	↓	(↓)
Koronardilatation	+	∅	+	+
Blutdruck	↓	↓	↓	↓
antiarrhythmisch	∅	+	+	∅
Venodilatation	+	∅	∅	∅
Toleranz	+	∅	∅	∅
2. Optimierung der antiischämischen Therapie („stumme Ischämie“)				
3. Möglichkeit einer ungenügenden Antwort auf Einzelsubstanz				
4. Niedrigere Einzeldosen reduzieren unerwünschte Wirkungen				
5. Prognostischer Gewinn?				

Die am häufigsten verwendeten Nitrate sind das Glyceroltrinitrat („Nitroglycerin“, NTG), das Isosorbiddinitrat (ISDN) und das Isosorbid-5-mononitrat (IS-5-MN). Das Molsidomin wird i.d. Regel als „nitratähnliche“ Substanz angesehen. Zwischen ISDN und IS-5-MN bestehen keine klinisch entscheidenden Unterschiede [122]. Allerdings kann die Galenik durchaus Wirkungsausmaß und Wirkdauer beeinflussen [61]. Bei transdermaler Applikation von NTG ist eine im Vergleich zur oralen Therapie mit ISDN geringere Wirksamkeit in Betracht zu ziehen [122]. Die Abschwächung bzw. der Verlust der antianginösen bzw. antiischämischen Wirkung (sog. Nitrattoleranz, [120] kann, wie wir 1983 zeigten, durch eine intermittierende Therapie mittels 1 × täglicher Einnahme einer hohen Dosis vermieden werden [123].

Lebensqualität unter Nitraten: Kopfschmerz ist die häufigste unerwünschte Wirkung und vergeht meist innerhalb einer Woche. Seltener können initial Übelkeit, Schwindel bei Hypotension, Palpitationen aber auch Bradykardie auftreten. Die meisten Patienten geben eine verbesserte Lebensqualität an, da unter Dauertherapie die Angina pectoris ohne unerwünschte Wirkungen zurückgeht. Die Möglichkeit der 1 × -täglichen Verabreichung einer hohen Dosis in retardierter Form erleichtert die Medikamenteneinnahme [122, 129].

Prognoseverbesserung und Nitrate: Zur Prognoseverbesserung durch Nitrate liegen zahlreiche Studien mit Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat vor, während es zum Isosorbid-5-mononitrat und Molsidomin (noch?) keine Daten gibt. Bei über 1000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt senkten routinemäßige Nitroglycerin-Infusionen die Frühmortalität von 21% auf 12%, also um ca. 40% [160]. Für Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung bestehen aufgrund zweier retrospektiver Studien Hinweise für eine lebensverlängernde Wirkung der oralen Langzeittherapie mit Isosorbiddinitrat [20, 106]. Die Sicherung durch derzeit laufende, prospektive Untersuchungen muß jedoch abgewartet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen prospektive Daten für eine lebensverlängernde Wirkung der Kombination Isosorbiddinitrat + Hydralazin vor [24]. Diese Kombination senkte die 1-Jahresmortalität von 19% auf 12%, also um ca. 38%. Leider läßt diese wichtige Studie nicht zwischen der Wirkung des Hydralazins und des Isosorbiddinitrates differenzieren. In der Folgestudie soll Isosorbiddinitrat und ein ACE-Hemmer verglichen werden.

Unbeantwortet bleibt die Erklärung für die prognoseverbessernden Hinweise einer Nitrattherapie. Da in den Studien mit akutem Infarkt auch Patienten ohne Herzinsuffizienz eingeschlossen waren, läßt sich die Lebensverlängerung nicht auf eine nitratbedingte Verbesserung der Hämodynamik zurückführen. Die Vasodilatation per se als lebensverlängerndes Prinzip scheidet aus, da in der obengenannten Studie die Parallelgruppe von einem anderen

Vasodilatator (Prazosin) nicht profitierte [24]. Diskutiert wird eine Thrombozytenaggregationshemmung durch Nitrate, die in vivo ausgeprägter ist als in vitro [31]. In jüngster Zeit wurde bekannt, daß EDRF (endothelium derived relaxing factor) wohl mit Stickoxyd (NO) identisch ist [98]. Bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion können Nitrate als physiologische Substitutionstherapie für den EDRF-Mangel angesehen werden.

Betablocker

Antiischämische Wirkung der Betablocker: Betablocker antagonisieren Adrenalin und Noradrenalin auf Rezeptorebene. Das therapeutische Prinzip der antiischämischen Wirkung besteht in der Senkung des Sauerstoffbedarfs durch Reduktion von myokardialer Kontraktilität, Herzfrequenz und Blutdruck (siehe Tabelle 1). Betablocker sind hocheffektiv in der Prophylaxe der Angina pectoris und stummer ischämischer Episoden [124]. Eine „paradoxe“ Zunahme der Angina pectoris unter Betablockade ist selten und bei Patienten mit gesichertem Koronarspasmus beschrieben [144].

Alle klassischen Betablocker besitzen in äquivalenten Dosen gleiche antiischämische Wirkung [44, 78]. Auch neuere Betablocker mit vasodilatierenden (Carvedilol, Celiprolol) und/oder geringeren negativ inotropen Eigenschaften (Bevantolol) zeigten gegenüber konventionellen Betablockern bislang keine sicheren klinischen Vorteile in der antianginösen Therapie [41, 81, 111].

Die Betablocker unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Lipidlöslichkeit, ihrer β_1/β_2 -Rezeptorenspezifität insbes. dem Grad der intrinsischen sympathomimetischen β_1/β_2 -Aktivität (ISA oder PAA, partielle agonistische Aktivität). Die Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beruhen überwiegend auf der Lipidlöslichkeit [79]. Wünschenswert sind Betablocker, die möglichst unabhängig von Leber- und Nierenfunktionsstörungen ausgeschieden bzw. metabolisiert werden [79]. „Kardioselektive“ Betablocker hemmen kardiale β_1 -Rezeptoren, bei (dosisabhängiger!) geringer bzw. fehlender Blockade bronchialer/vaskulärer β_2 -Rezeptoren. Da die Glykogenolyse auch über β_2 -Rezeptoren gesteuert wird, können selektive Betablocker einen Abfall der Glucose unter Belastung verhindern [82]. Allerdings konnte zwischen selektiven und nichtselektiven Betablockern kein Unterschied hinsichtlich systemischer und koronarer Hämodynamik [104] sowie der Belastbarkeit [82, 132, 158] nachgewiesen werden. Betablocker mit ISA weisen eine leichte „kardiostimulierende“ Wirkung auf und beeinflussen den peripheren Widerstand günstiger als Betablocker ohne ISA [45]. Letztgenannte können ferner zu einer Erniedrigung der HDL-Fraktion und zum Anstieg der Triglyceride führen, während Betablocker mit ISA den Lipidstoffwechsel nicht in dieser Weise beeinträchtigen [45].

Lebensqualität unter Betablockade: Die bekannten schwerwiegenden, unerwünschten Wirkungen resultieren aus der β_2 -Blockade, wie z.B. Bronchospasmus, Raynaud-Phänomen und Hypoglykämie. Obwohl daher empfohlen wird, bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus kardioselektive Substanzen einzusetzen, muß auch hier grundsätzlich mit den genannten unerwünschten Wirkungen gerechnet werden [23, 44]. Ob Betablocker mit ISA weniger häufig eine Herzinsuffizienz aggravieren, ist nicht gesichert [44]. Als „leichtere“ unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien nicht zum Abbruch führten, sind Muskelschwäche, Konzentrationsschwäche, Schwindelzustände, Schlaflosigkeit, Alpträume, Kältegefühl in den Fingern bzw. Zehen sowie sexuelle Impotenz berichtet worden [10, 113, 134]. In unserer Studie [125] wurde in der Propranololphase am häufigsten ein allgemeines Gefühl der Müdigkeit angegeben, eine bekannte, oft beobachtete unerwünschte Wirkung [43, 58]. Insgesamt ist die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Wirkungen bei den einzelnen Betablockern wohl vergleichbar [42]. Betablocker mit längeren Halbwertszeiten bieten den Vorteil einer 1 × täglichen Dosierung [55].

Prognose und Betablocker: Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt reduzierte die intravenöse Gabe von 15 mg Metoprolol in der „Göteborg-Studie“ (über 1000 Patienten) signifikant die Mortalität um 36% [159]. In der ISIS-1-Studie wurden 5–10 mg Atenolol innerhalb von 12 h nach Schmerzbeginn injiziert und die Therapie für 1 Woche mit 100 mg/d oral fortgeführt. An über 16000 Patienten wurde eine signifikante Reduktion der Mortalität um 15% erzielt [140]. Für die Sekundärprophylaxe errechnete sich eine mittlere Senkung der Mortalität unter Betablockade von $22 \pm 4\%$ [159]. Allerdings sollte unter prognostischen Gesichtspunkten nicht allgemein von „den Betablockern“ gesprochen werden, da die Analyse der 9 Studien (8354 Patienten), in denen Betablocker mit ISA verabreicht wurden, keine signifikante Senkung der Mortalität beobachtet werden konnte, während die 16 Studien (11575 Patienten), in denen Betablocker ohne ISA geprüft wurden, eine signifikante Reduktion der Mortalität von 10,3% auf 7,5% ergaben [159]. Somit sind aus prognostischer Sicht Betablocker ohne ISA zu bevorzugen.

Die Analyse von Untergruppen mit „niedrigem“ Risiko (normale linksventrikuläre Pumpfunktion, keine Myokardischämie, keine komplexen Rhythmusstörungen) ließ leider keinen bzw. einen nur unbedeutenden positiven Effekt der Betablockade erkennen [121, 159]. Dagegen profitieren Patienten mit „hohem“ Risiko (ältere Patienten, Reinfarkt, Herzinsuffizienz, z.n. Reanimation, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Post-Infarkt-Angina eindeutig von der Verabreichung eines der geprüften Betablocker [121, 159]. Als Erklärung für die prognoseverbessernde

Wirkung der Betablocker wird eine Stabilisierung der ventrikulären Flimmerschwelle vermutet [74]. Neuere autoptische Daten der ISIS-1-Studie heben die Verhinderung von Herzrhythmusstörungen durch Betablocker hervor [140].

Kalziumantagonisten

Antiischämische Wirkung der Kalziumantagonisten: Die Kalziumantagonisten sind eine chemisch und pharmakologisch heterogene Substanzgruppe. Ihr gemeinsames Merkmal ist die Hemmung des potentialabhängigen, langsamen Kalziumkanals, dessen Öffnungsmechanismus in unterschiedlicher Weise auch „indirekt“ über die Lipoproteinmembran beeinflusst werden kann [95]. Man unterscheidet Kalziumantagonisten mit hoher, geringer und fehlender Spezifität [95]. Für die antianginöse Therapie spielen die Kalziumantagonisten mit hoher Spezifität die wichtigste Rolle [95]. Klassische Vertreter dieser Gruppe sind das Verapamil (ein Phenylalkylamin), das Diltiazem (ein Benzothiazepin) und das Nifedipin (ein Dihydropyridin). Jeder dieser Substanzen wird eine unterschiedliche Bindungsstelle zugeordnet, die das unterschiedliche Verhalten erklärt [95]. Für praktische Belange hat sich die Unterscheidung in herzfrequenzsteigernde (z. B. Nifedipin, reflektorische sympathoadrenerge Gegenregulation ohne Beeinflussung des Sinus- bzw. AV-Knotens in therapeutischen Dosen) und herzfrequenzsenkende Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil, Gallopamil, Diltiazem, mit hemmender Wirkung auf den SA- und AV-Knoten) bewährt. Die antiischämische Wirkung (siehe Tabelle 1) resultiert aus der Hemmung der kalziumabhängigen kontraktile Prozesse mit Erhöhung des Sauerstoffangebotes (Koronardilatation) bei gleichzeitiger Senkung des Sauerstoffbedarfes (periphere Dilatation – z. T. auch Senkung der myokardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz). Die günstige Wirkung von Nifedipin, Diltiazem und Verapamil bei Angina pectoris und stummer Ischämie ist unbestritten [46, 124, 125].

Unter klinischen Bedingungen überspielt die peripher vasodilatierende Wirkung den jedem Kalziumantagonisten inhärenten negativ inotropen Effekt. Besondere Vorsicht ist aber bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz geboten, da hier die Kontraktilität in stärkerem Maße vom transmembranalen Kalziumtransport abhängt und die adrenergen Reflexe weniger ausgeprägt sind [97]. Obwohl initiale positive Berichte zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit den Vasodilatoren Verapamil [37], Diltiazem [151] und Nifedipin [68, 76] vorliegen, muß vor ernststen hämodynamischen Komplikationen gewarnt werden [97]. Entgegen weitverbreiteter Ansicht, daß zumindest Nifedipin gegeben werden darf, geht aus mehreren kontrollierten Untersuchungen eine unvorhersehbare Verschlechterung der Hämodynamik durch Nifedipin hervor [15, 18, 34, 60, 71]. Bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz

sollte daher grundsätzlich von Kalziumantagonisten Abstand genommen werden.

Der Wirkungsvergleich verschiedener Kalziumantagonisten wird durch die Höhe der verwendeten tolerierten Dosen erschwert [7]. Verapamil und Diltiazem besitzen eine ähnliche Wirksamkeit bei belastungsinduzierter [7] und Ruhe-Angina pectoris [99, 114]. Die Gegenüberstellung von Verapamil und Nifedipin ergab gleiche Resultate bei belastungsabhängiger [29, 49] und Ruhe-Angina pectoris [57, 156]. Auch Diltiazem und Nifedipin waren in einigen Studien hinsichtlich ihrer Wirkung auf Angina pectoris und Belastungsdauer identisch [22, 43, 67, 69, 99, 105, 146]. Im Gegensatz hierzu ergaben andere Studien eine Unterlegenheit des Nifedipins (in Dosen zwischen 30 mg und 120 mg/d) gegenüber Verapamil [6, 7, 114, 155], Gallopamil [53] oder Diltiazem [46, 114]. Die Autoren erklärten diesen Unterschied anhand der nifedipininduzierten Herzfrequenzzunahme.

Lebensqualität unter Kalziumantagonisten: Nifedipin führt zum Auftreten von Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Palpitationen, plötzlicher Gesichtsrötung, Schwindel und Beinödemen [88]. Verapamil und Diltiazem können zu Bradykardie, Schwindelzuständen, Atemnot und Beinödemen führen [3, 14, 43, 58, 107, 113, 134, 152]. Die häufigste „geringere“ unerwünschte Wirkung des Verapamils ist die Obstipation, die aber nicht immer Laxantien erfordert. Auch unter Diltiazem können im Placebovergleich Obstipation, Müdigkeit und Schlaflosigkeit auftreten [107]. Abzuwarten bleibt, ob neuere Kalziumantagonisten mit vergleichbarer antiischämischer Effektivität geringere unerwünschte Wirkungen aufweisen [101].

Prognose und Kalziumantagonisten: Die Kalziumantagonisten sollten aufgrund ihrer experimentell belegten kardioprotektiven Wirkung besonders geeignet sein, die Progression einer koronaren Herzerkrankung zu verhindern [87]. Die NAMIS-Studie berichtete jedoch für Nifedipin (6×20 mg/d) innerhalb von 2 Wochen nach dem Infarkt eine Mortalität von 8%, während keiner der 82 Patienten der Placebogruppe verstarb [91]. Nach 6 Monaten war in beiden Gruppen kein Unterschied mehr feststellbar. Bei instabiler Angina pectoris liegen für das Nifedipin entweder nicht signifikante [143] oder sogar die Prognose verschlechternde Daten vor [139]. In der Postinfarkt-Studie SPRINT-1 hat sich eine Lebensverlängerung durch Nifedipin (30 mg/d) nicht bestätigt [141]. Die SPRINT-2-Studie (3×20 mg/d) soll nach ersten Informationen zu ähnlichen Ergebnissen geführt haben. Im Gegensatz hierzu zeigte die dänische Infarktstudie (DAVIT-1) mit Verapamil (3×120 mg/d) ein über 6 Monate in der Tendenz positives Ergebnis (Senkung der Mortalität um 8%, mit signifikanter Reduktion der Mortalität und Reinfarktrate in Untergruppen [138]). Da eine retrospektive Untergruppenanalyse aber problematisch ist [19], müssen die Ergebnisse der derzeit in Däne-

mark (DAVIT-2) und in Italien laufenden CRIS-Studie abgewartet werden. Für das Diltiazem lagen initial euphorische Berichte über eine Reduktion der 14-Tage-Reinfarktrate nach „nichttransmuralem“ Infarkt von 9,3% auf 5,2% vor [48]. Überraschenderweise haben dann die Ergebnisse der an über 2000 Patienten durchgeführten MDPIT-Studie die Erwartungen an das Diltiazem gebremst [142]. Zwar konnte die Prognose bei Patienten mit normaler Pumpfunktion durch 4×60 mg/d verbessert werden, Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction unter 40% zeigten jedoch eine signifikant höhere Rate kardialer Ereignisse unter Diltiazem [142].

Vergleich der Substanzgruppen

Nitrate vs. Betablocker

Die antiischämische Wirkung von Isosorbiddinitrat ist mit der des Propranolols [9, 112] oder Pindolols [133] und die des Nitroglycerins mit der des Atenolols [2, 70] vergleichbar. In der Langzeitbehandlung wird die Lebensqualität durch Betablocker oft stärker beeinträchtigt als durch Nitrate (siehe oben). Bezüglich der Prognoseverbesserung existieren für Betablocker härtere Daten als für Nitrate (siehe oben).

Nitrate vs. Kalziumantagonisten

Die antiischämische Wirkung des Nifedipins ist zwar grundsätzlich der des Isosorbiddinitrats gleichzusetzen [8, 52, 73], die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Nifedipin scheint aber, im Gegensatz zu Isosorbiddinitrat, von der Koronaranatomie abzuhängen [118]. Im Vergleich zu Isosorbiddinitrat liegt der Prozentsatz von Nifedipin-Nonrespondern höher [17, 118]. Studien, in denen Nifedipin dem Isosorbiddinitrat überlegen war, haben leider das Problem der Nitrattoleranz nicht berücksichtigt [85]. Isosorbiddinitrat und Verapamil sind gleichermaßen antiischämisch wirksam [8, 116], ebenso Nitroglycerin und Diltiazem [16, 54, 100]. Bei chronischer Verabreichung können Kalziumantagonisten die Lebensqualität stärker beeinträchtigen als Nitrate (siehe oben). Eine günstige Beeinflussung der Prognose durch Kalziumantagonisten ist konträr und weniger gesichert als für Nitrate (siehe oben).

Betablocker vs. Kalziumantagonisten

In zahlreichen kontrollierten Studien haben im Vergleich zu Nifedipin Propranolol [28, 77], Metoprolol [33, 148] und Atenolol [38] eine stärkere antiischämische Wirkung gezeigt. In Analogie zu den herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten (siehe oben) wird die Unterlegenheit des Nifedipins gegenüber den Betablockern mit dem unterschiedlichen Verhalten der Herzfrequenz erklärt [77, 33].

Der antiischämische Effekt von Verapamil liegt im Bereich des Propranolols [56, 59, 75, 113] und Atenolols [39] oder ist sogar noch ausgeprägter als der des Propranolols [7, 43, 72, 96] bzw. Metoprolols [3]. Diltiazem ist mit Propranolol [7, 94, 65], Metoprolol [149] oder Nadolol [83] vergleichbar. Die Lebensqualität kann (bei großen interindividuellen Unterschieden) von beiden Substanzgruppen beeinträchtigt werden (siehe oben). Unter Miteinbeziehung psychischer Komponenten scheint das Verapamil dem Propranolol überlegen [51]. Hinsichtlich der Prognoseverbesserung sind die Betablocker den Kalziumantagonisten klar überlegen (siehe oben).

Kombinationen

Warum kombinieren?

Abgesehen von der Notwendigkeit einer Kombination bei fortbestehender Angina pectoris sprechen weitere Argumente wie Komplementierung hämodynamischer Eigenschaften und Reduktion der Einzeldosen zur Verhinderung unerwünschter Wirkungen für die gleichzeitige Einnahme antianginöser (antiischämischer) Substanzen (siehe Tabelle 1). Da eine Tachykardie den Sauerstoffbedarf erhöht, sollte die herzfrequenzsteigernde Wirkung von Nitraten oder Kalziumantagonisten des Nifedipin-Typs durch Betablocker oder herzfrequenzsenkende Kalziumantagonisten kompensiert werden. Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz ist die Kontraktilitätsminderung des Myokards ein wichtiges antiischämisches Prinzip (siehe Tabelle 1). Da Nitrate allein nicht imstande sind, ihren maximal möglichen Schutz über 24 h aufrechtzuerhalten, ergibt sich aus dem Ziel, die antiischämische Medikation zu optimieren, die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie (siehe Tabelle 1). Die Frage, ob eine Kombination antianginöser Medikamente auch zu einer Zunahme des prognostischen Gewinns führt, ist derzeit nicht zu beantworten.

Sind Kombinationen wirksamer als Einzelsubstanzen?

Während die Kombination mehrerer Nitrate oder mehrerer Betablocker untereinander nicht sinnvoll ist, können verschiedene Kalziumantagonisten in Anbetracht ihrer unterschiedlichen Bindungsstellen [95] durchaus begründbar kombiniert werden. So hat sich z. B. die Kombination von Nifedipin und Diltiazem nicht nur bei Koronarspasmus [66], sondern auch bei stabiler belastungsabhängiger Angina pectoris im Vergleich zu den Einzelsubstanzen als wirksamer erwiesen [146].

Die unterschiedlichen Kombinationen zwischen Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten zeigten im Vergleich zu den Einzelkomponenten einen meist stärkeren antiischämischen Effekt. Allerdings gibt es auch Untersuchungen, in denen eine

unwesentliche bzw. keine weitere Wirkungszunahme [1, 9, 11, 16, 54] oder sogar eine Verschlechterung [35, 145] festzustellen war. Wird die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung als Prüfparameter herangezogen, ist bei bereits völliger Normalisierung der ST-Strecke unter Monotherapie dann eine „Verbesserung“ nicht möglich. Wird unter Monotherapie die Ergometrie wegen Erschöpfung und nicht wegen Angina pectoris abgebrochen, ist nach Hinzufügen eines weiteren Antianginosums keine Steigerung der Belastungsdauer zu erwarten. Die beobachtete Verschlechterung der Belastbarkeit unter Mehrfachkombination kann durch eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen, insbesondere des Auftretens einer arteriellen Hypotension, erklärt werden (siehe Tabelle 1) [135, 145].

2er-Kombinationen

Nitrate + Betablocker: Schon vor über 20 Jahren wurde über den „bemerkenswerten Synergismus von Isosorbiddinitrat und Propranolol“ berichtet [112]. Zahlreiche Arbeiten, in denen Isosorbiddinitrat mit unterschiedlichen Betablockern gegeben wurde, haben die Überlegenheit der Kombination im Vergleich zu den Einzelsubstanzen bewiesen [117, 133]. Auch die Kombination von Nitroglycerin mit Propranolol [115, 154] oder Atenolol [70] war wirksamer als die Einzelsubstanzen. Dementsprechend ist auch die Kombination von Isosorbid-5-mononitrat oder Molsidomin mit einem Betablocker vorteilhaft [30, 89, 92, 150].

Nitrate + Kalziumantagonisten: Klinische Studien zur Kombination von Nitraten mit Kalziumantagonisten wurden vor allem bei Patienten mit Variant-Angina bzw. Koronarspasmus durchgeführt, wobei sich sowohl die Kombination von Isosorbiddinitrat + Nifedipin [26, 32, 52, 119, 156] als auch von Isosorbiddinitrat + Verapamil [40] als sinnvoll und im Vergleich zu den Einzelkomponenten als überlegen erwiesen hat. Die Kombination Isosorbiddinitrat + Nifedipin war gleichwirksam wie Isosorbiddinitrat + Verapamil [156].

Obwohl bei Patienten mit belastungsabhängiger Angina pectoris die Kombination eines Nitrates mit einem herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten sinnvoll ist, liegen hierzu nur wenige Daten vor [100, 103]. Da keine Untersuchung bekannt war, in der intra-individuell die Kombination Nitrat plus Betablocker mit der Kombination Nitrat plus einem herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten verglichen wurde, haben wir uns dieser Fragestellung angenommen [125]. Wie aus unseren Ergebnissen hervorgeht, besitzt die Zweierkombination Isosorbiddinitrat retard (80 mg) + Verapamil (120 mg) die gleiche antiischämische Potenz wie die Zweierkombination Isosorbiddinitrat retard (80 mg) + Propranolol (80 mg) [125].

Betablocker + Kalziumantagonisten: Die Kombination von Nifedipin mit Propranolol [13, 28, 77], Me-

toprolol [33, 148] oder Atenolol [38] war den Einzelsubstanzen überlegen. Die Kombination von Verapamil mit Propranolol [5, 72, 80, 96, 157] oder Atenolol [39] war ebenfalls besser als die Komponenten. Diltiazem + Propranolol [93] oder Nadolol [83] war ebenfalls effektiver als die Einzelsubstanzen. Die Kombination Propranolol + Nifedipin ist gleich effektiv [8], aber auch weniger wirksam [155] als Propranolol + Verapamil bzw. Propranolol + Diltiazem [86].

Bei der Kombination eines Betablockers mit einem herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten ist grundsätzlich Vorsicht geboten, da auch bei Patienten ohne vorbestehende Reizleitungsstörungen mit dem Auftreten symptomatischer Sinusbradykardien bzw. AV-Blockierungen [58, 125, 157] und auch ohne Vorbestehen einer manifesten Herzinsuffizienz mit einer klinisch relevanten negativen Inotropie zu rechnen ist [36, 93, 135].

3er-Kombinationen

Ziel einer Dreifachtherapie ist es, die Abnahme des Sauerstoffbedarfes und Zunahme der Myokarddurchblutung zu maximieren (siehe Tabelle 1). Allerdings ist mit einem Anstieg unerwünschter Wirkungen, insbesondere dem Auftreten einer orthostatischen Hypotension zu rechnen [27, 125, 135, 145].

Über die Kombination von Nitraten mit Betablockern und Kalziumantagonisten liegen nur wenige Daten vor. Bei der Dreierkombination von Nitraten, Betablockern und Nifedipin bzw. Diltiazem ist im Allgemeinen mit einer Wirkungssteigerung zu rechnen [12, 145, 153].

In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie haben wir die Dreierkombination Isosorbiddinitrat + Propranolol + Verapamil untersucht [125]. Hierbei reduzierte die Dreierkombination im Vergleich zu den beiden Zweierkombinationen die Angina-pectoris-Häufigkeit und die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung, ohne die linksventrikuläre Auswurfraction (EF) dieser Patienten mit einer EF $\geq 35\%$ in Ruhe oder während Belastung zu beeinträchtigen [125].

Praktische Richtlinien für die Therapie

Die Basistherapie

Praktische Empfehlungen für die Kombination antianginöser Substanzen hängen entscheidend von der Wahl der Basistherapie ab (Abb. 2). Betablocker oder herzfrequenzsenkende Kalziumantagonisten können durchaus als Basis- und Monotherapie verwendet werden, die Kombinationstherapie ergibt sich dann wie in Abb. 2 dargestellt. Herzfrequenzsteigernde Kalziumantagonisten, wie z. B. Nifedipin, sollten aus hämodynamischen und prognostischen Gesichtspunkten nicht als Monotherapie gegeben werden [33, 38, 46, 139].

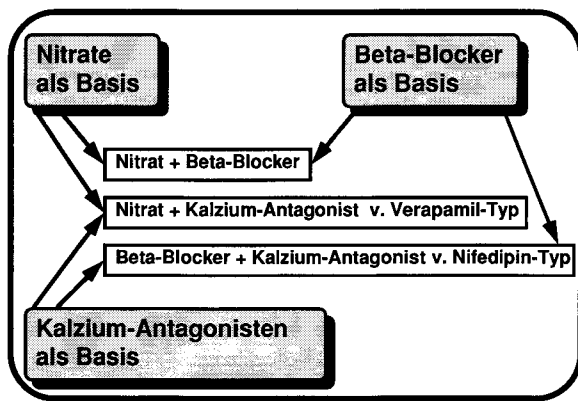


Abb. 2. Empfehlungen für eine Kombinationstherapie hängen von der Wahl der Basismedikation ab. Da Nitrate als einzige Substanzgruppe über das wichtige Prinzip der Venodilatation die Vorlast des Herzens senken, fehlendes EDRF substituieren, sehr gut verträglich und relativ billig sind, stellen sie die Basismedikation dar.

Aufgrund des wichtigen antiischämischen Prinzips der Vorlastsenkung, der direkt koronardilatierenden Wirkung, der „physiologischen Substitution“ von EDRF bei verbesserter Lebensqualität und Hinweisen für eine Lebensverlängerung, stellen Nitrate unverändert die bewährte und billige Basistherapie dar. Wir bevorzugen zur Ischämieprophylaxe die orale Medikation: Wichtig ist die einschleichende Dosierung, beginnend mit z. B. 2×20 mg Isosorbiddinitrat retard, jeweils morgens und am frühen Nachmittag eingenommen. Manche Patienten reagieren schon auf niedrige Dosen empfindlich mit Blutdruckabfall und starken Kopfschmerzen, so daß dann mit evtl. noch niedrigeren Dosen begonnen werden muß. Entscheidend für das Problem des Nitratkopfschmerzes ist, daß der Patient bereits vor der ersten Einnahme über die Möglichkeit dieser unangenehmen Empfindung informiert wird. Eine überzeugende Aufklärung über den Rückgang der Kopfschmerzen bei weiterer Einnahme verhindert eine häufige Ursache des „permanenten Nitratkopfschmerzes“, nämlich die vom Patienten in Unkenntnis des Sachverhaltes immer wieder durchgeführte längere Nitratpause. Bei guter Verträglichkeit kann nach wenigen Tagen die Dosis auf 2×40 mg/d gesteigert werden. Ziel ist die $1 \times$ -tägliche Einnahme einer hohen Dosis in Retardform [122, 129]. Bemerkt der Patient am späten Nachmittag oder am Abend eine Zunahme der Angina pectoris, empfiehlt sich statt dessen die Einnahme von 80 mg Tabletten Isosorbiddinitrat retard jeweils morgens und am frühen Nachmittag, so daß am Abend meist noch die Wirkung der zweiten Tagesdosis spürbar ist [127].

Dem erforderlichen nächtlichen „nitratarmen“ Intervall scheint im Zusammenhang mit nächtlichen stummen ischämischen Episoden keine entscheidende Bedeutung zuzukommen [124]. Ob die während der Nacht niedrigen Plasmaspiegel noch ausreichen, um evtl. auftretende stumme ischämische

Episoden zu verhindern, ist noch nicht geklärt. Bei Patienten mit überwiegend nächtlicher Angina pectoris kann das Therapiemaximum zeitlich versetzt werden.

Welche Kombination?

Sinnvoll ist die Kombination von Nitraten mit einer Herzfrequenzsenkenden Substanz, also mit einem Betablocker oder einem Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ (siehe Tabelle 1 und Abb. 2). Die $1 \times$ -tägliche Gabe eines Nitrates [123, 129], Betablockers [55] oder Kalziumantagonisten [110] erleichtert den Einnahmemodus und erhöht die Compliance.

Evtl. bestehende Kontraindikationen, Problemerkankungen bzw. Zusatzindikationen können bei der Wahl der Kombination Entscheidungshilfen geben (Tabelle 2). Postinfarktpatienten mit „erhöhtem Risiko“ (siehe oben) profitieren unter prognostischer Sicht von einer Betablockade ohne ISA, mit z. B. Propranolol 3×80 mg/d, Metoprolol 2×100 mg/d, Atenolol 1×100 mg/d oder Timolol 2×10 mg/d [121]. Die Diagnose „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ per se sollte nicht allein schon Grund genug sein, auf Betablocker zu verzichten: Immerhin fand sich bei Patienten mit „mäßig ausgeprägter“ Claudicatio intermittens keine Reduktion der Beindurchblutung, sogar bei nichtselektiver Betablockade. Bei Patienten mit Diabetes mellitus mag es angebracht sein, kardioselektive Betablocker den nicht selektiven vorzuziehen, jedoch sollte die Notwendigkeit einer Betablockade nochmals überdacht werden. Ansonsten wird bei diabetischen Patienten die Kombination Nitrat + Herzfrequenzsenkender Kalziumantagonist bevorzugt. Unter prognostischen Gesichtspunkten empfiehlt sich in erster Linie Verapamil 3×120 mg/d [138]. Die $3 \times$ -tägliche Gabe von Verapamil kann gleichzeitig mit der $3 \times$ -täglichen Einnahme von niedrig-dosiertem, unretardierten ISDN effektiv und ohne Toleranzentwicklung kombiniert werden. Nicht selten aber entscheidet der Patient aufgrund eventueller „geringerer“ Nebenwirkungen. Unsere Patienten bevorzugten wäh-

Tabelle 2. Richtlinien für eine Kombinationstherapie mit Nitraten als Basismedikation

1. **Nitrat + Betablocker**
Postinfarkt (Risikogruppen),
ventrikuläre Extrasystolie, Sinustachykardie
2. **Nitrat + Verapamil-Typ**
obstruktive Ventilationsstörung,
schwere periphere arterielle Durchblutungsstörung,
schwerer Diabetes mellitus,
tachykardes Vorhofflimmern
3. **Nitrat + Nifedipin-Typ**
Sinusbradykardie, AV-Block I°
4. **Nitrat ohne Betablocker, ohne Kalziumantagonist**
manifeste Herzinsuffizienz

rend der doppelblinden Phasen überwiegend die Kombination Isosorbiddinitrat + Verapamil gegenüber Isosorbiddinitrat + Propranolol. Diese Präferenz für Verapamil im Vergleich zu Propranolol wurde auch in einer anderen Studie berichtet [113].

Bei Patienten mit deutlicher Sinusbradykardie/Sinusknotenerkrankung und/oder AV-Block 1. Grades sollte von Betablockern (auch mit ISA) oder herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten Abstand genommen werden. Hier empfiehlt sich die Kombination Nitrat + Kalziumantagonist vom Nifedipin-Typ (siehe Tabelle 2). Bei Patienten mit Variant-Angina und gesichertem Koronarspasmus sind die Kombinationen Isosorbiddinitrat + Verapamil/Diltiazem oder Isosorbiddinitrat + Nifedipin wertvoll. Bei Medikamentenkombinationen ist immer auf Interaktionen zu achten. Insbesondere können Kalziumantagonisten Änderungen der Plasmaspiegel anderer Antianginosa, wie die von Nifedipin [146] oder Metoprolol [63] und anderer Medikamente wie Glykoside, Antiarrhythmika, Cimetidin oder Zytostatika hervorrufen [102].

Therapiekontrolle

Die antiischämische Effektivität einer Zweierkombination sollte objektiv überprüft werden, da zwischen dem subjektiven Befinden und dem tatsächlichen Schweregrad der Myokardischämie keine Beziehung besteht. Zur Dokumentation des optimalen Endpunktes der Therapie einer belastungsinduzierbaren Ischämie reicht das Belastungs-EKG meist nicht aus, so daß ein Belastungsszintigramm mit 201-Thallium oder 99mTc-Isonitrit angestrebt werden sollte (Abb. 3) [126]. Zusätzlich empfiehlt sich ein Langzeit-EKG mit Beurteilung der ST-Strecke, um erhöht gefährdete Patienten zu identifizieren [109, 147]. Da die technischen Anforderungen an ein ST-Strecken-Langzeit-EKG hoch sind, sollten nur Systeme mit klinisch geprüfter Zuverlässigkeit verwendet werden [4, 130].

Im Falle einer noch nachweisbaren Myokardischämie sollte die Möglichkeit einer (erneuten?) Revaskularisation überdacht oder eine Dreierkombination eingeleitet werden (siehe Abb. 3). Wenn eine Revaskularisation nicht in Betracht kommt und unter der Dreierkombination Nitrat + Betablocker + Kalziumantagonist vom Nifedipin-Typ immer noch eine limitierende Angina pectoris besteht, empfiehlt sich die Kombination Nitrat + Betablocker + Kalziumantagonist vom Verapamil-Typ. In unserer Studie war rund ein Drittel der Patienten erst unter der Kombination von Isosorbiddinitrat (1 × 80 mg/d) + Propranolol (2 × 80 mg/d) + Verapamil (3 × 120 mg/d) beschwerdefrei und auch anhand objektiver Maßstäbe optimal eingestellt [125]. Unter Beachtung der genannten Richtlinien hat sich die Kombination eines Betablockers mit Verapamil in erfahrenen Händen als sicher erwiesen [5, 72, 80, 96, 125, 131, 155, 157].

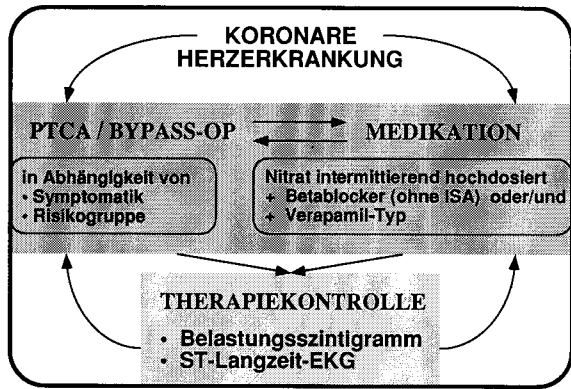


Abb. 3. Die primäre Entscheidung, ob Revaskularisation (PTCA bzw. Bypass-OP) oder Medikation wird in Abhängigkeit von Symptomatik und Risikoabschätzung getroffen. Bei weitgehendem Rückgang der Angina pectoris sollte eine Therapiekontrolle mittels Belastungsszintigramm und ST-Langzeit-EKG erfolgen. Bei noch vorhandenem Ischämienachweis sind Maßnahmen zur Optimierung in Erwägung zu ziehen.

Literatur

1. Abrams J, Hoekenga D (1986) Failure of combination antianginal therapy with diltiazem and nitroglycerin: are two drugs better than one? (abstr) J Am Coll Cardiol 7(2):27A
2. Amende I, Simon R, Hood P Jr, Lichtlen PR (1979) The effects of the beta-blocker atenolol and nitroglycerin on left ventricular function and geometry in man. Circulation 60:836-849
3. Arnman K, Ryden L (1982) Comparison of metoprolol and verapamil in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol 49:821-827
4. Bajaj R, Silber S (1988) Digital Holter monitoring of extent and duration of ischemic episodes is more reliable than analog recording (abstr). Circulation 78 (suppl.):II-579
5. Bala Subramanian V, Bowles MJ, Davies AB, Raftery EB (1982) Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. Am J Cardiol 49:125-132
6. Bala Subramanian V, Bowles MJ, Khurma NS, Davies AB, Raftery EB (1982) Randomized double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. Am J Cardiol 50:696-702
7. Bala Subramanian V (1984) Comparative evaluation of seven calcium ion antagonists with placebo and propranolol in patients with chronic stable angina. In: Althaus U, Burckhardt D, Vogt E (eds) International Symposium on Calcium Antagonism. Universimed Frankfurt, pp 162-180
8. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O (1983) Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. Circulation 68:568-575
9. Battcock DJ, Alvarez H, Chidsey CA (1969) Effects of propranolol and isosorbide dinitrate on exercise performance and adrenergic activity in patients with angina pectoris. Circulation 39:157-170
10. Beller GA, Bittar N, Coelho JB, Craddock GB, Ezekowitz MD, Murray GC, Steen SN, Waksman JA (1984) Double-blind, placebo-controlled trial of propranolol given once, twice and four times daily in stable angina pectoris: A multicenter study using serial exercise testing. Am J Cardiol 54:37-42
11. Blasini R, Brüggemann U, Reiniger C, Rudolph W (1985) Langzeittherapie der Belastungs-Angina-pectoris durch

- einmal tägliche Verabreichung von 120 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form. *Herz* 10:163-171
12. Boden WE, Bough EW, Reichmann MJ, Rich VB, Young PM, Korr KS, Shulman RS (1985) Beneficial effects of high-dose diltiazem in patients with persistent effort angina on β -blockers and nitrates: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Circulation* 71:1197-1205
 13. Braun S, Terdiman R, Berenfeld D, Laniado S (1985) Clinical and hemodynamic effects of combined propranolol and nifedipine therapy versus propranolol in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 109:478-485
 14. Brodsky SJ, Cutler S, Weiner RA, McCabe CH, Ryan TJ, Klein MD (1982) Treatment of stable angina of effort with verapamil: a double-blind, placebo-controlled randomized crossover study. *Circulation* 66:569-573
 15. Brooks N, Cattell M, Pidgeon J, Balcon R (1980) Unpredictable response to nifedipine in severe heart failure. *Br Med J* 281:1324
 16. Bruce RA, Hossack KF, Kusumi F, Day B, Kannagi T (1985) Excessive reduction in peripheral resistance during exercise and risk of orthostatic symptoms with sustained-release nitroglycerin and diltiazem treatment of angina. *Am Heart J* 109:1020-1026
 17. Brügmann U, Blasini R, Goebel G, Mannes A, Dirsching J, Rudolph W (1982) Unterschiedliches Ansprechen von Patienten mit stabiler Belastungs-Angina-pectoris auf Nifedipin. *Herz* 7:117-125
 18. Buitelir de M, Rowland E, Krikler DM (1985) Hemodynamic effects of nifedipine given alone and in combination with atenolol in patients with impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 55:15E-20E
 19. Bulpitt CJ (1988) Subgroup analysis. *Lancet* ii:31-34
 20. Bussmann WD, Gieberle B (1983) Beeinflusst eine Dauertherapie mit hochdosierten Nitraten die Prognose bei koronarer Herzkrankheit? *Klin Wochenschr* 61:428
 21. Bussmann WD, Goerke S, Schneider W, Kaltenbach M (1988) Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer bei Angina pectoris. *Dtsch med Wschr* 113:548-550
 22. Chaitman BR, Wagniar P, Pasternac A, Brevers G, Scholl J-M, Lam J, Methe M, Ferguson RJ, Bourassa MG (1984) Improved exercise tolerance after propranolol, diltiazem or nifedipine in angina pectoris: Comparison at 1, 3 and 8 hours and correlation with plasma drug concentration. *Am J Cardiol* 53:1-9
 23. Clague HW, Ahmad D, Carruthers SG (1984) Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to beta-blockade. *Eur J Clin Pharmacol* 27:517-523
 24. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harson WE, Tristani FE, Dunkmann WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Flechter RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B (1986) Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 314:1547-1552
 25. Cohn PF (1988) Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 109:312-317
 26. Conti CR, Hill JA, Feldman RL, Conti JB, Pepine CJ (1985) Isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris. *Am Heart J* 110:251-256
 27. Crawford MH (1987) The role of triple therapy in patients with chronic stable angina pectoris. *Circulation* 75 (suppl V):V-122-V-127
 28. Dargie HJ, Lynch PG, Krikler DM, Harris L, Krikler S (1981) Nifedipine and propranolol: a beneficial drug interaction. *Am J Med* 71:676-682
 29. Dawson JR, Whitaker NHG, Sutton GC (1981) Calcium antagonist drugs in chronic stable angina. Comparison of verapamil and nifedipine. *Br Heart J* 46:508-512
 30. De Backer GG, Derese A (1985) Double-blind, randomized, placebo-controlled study of molsidomine in patients with stable effort angina receiving beta-blocker therapy with atenolol. *Am Heart J* 109:678-681
 31. De Caterina R, Giannessi D, Mazzone A, Bernini W (1989) Mechanisms for the in vivo antiplatelet effects of isosorbide dinitrate. *Eur Heart J* 9 (Suppl A):45-49
 32. Distante A, Maseri A, Severi S (1979) Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate: A double-cross-over study on a coronary care unit. *Am J Cardiol* 44:533-539
 33. Egstrup K (1988) Randomized double-blind comparison on metoprolol, nifedipine, and their combination in chronic stable angina: effects on total ischemic activity and heart rate at onset of ischemia. *Am Heart J* 116:971-978
 34. Elkayam U, Weber L, McKay C, Rahimtoola S (1985) Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 56:560-566
 35. Erlemeier HH, Kupper W, Bleifeld W (1985) Wirkung von Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN), Nifedipin retard und deren Kombination bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. In Borchard U, Rafflenbeul W, Schrey A (Hrsg) Mononitrat. Dr. C. Wolf u. Sohn, München, S 119-124
 36. Feldman RD, Park GD, Lai C (1985) The interaction of verapamil and norverapamil with adrenergic receptors. *Circulation* 72:547-554
 37. Ferlinz J, Citron PD (1983) Hemodynamic and myocardial performance characteristics after verapamil use in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 51:1339-1345
 38. Findlay IN, MacLeod K, Ford M, Gillen G, Elliott AT, Dargie HJ (1986) Treatment of angina pectoris with nifedipine and atenolol: efficacy and effect on cardiac function. *Br Heart J* 55:240-245
 39. Findlay IN, MacLeod K, Gillen G, Elliot AT, Aitchison T, Dargie HJ (1987) A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. *Br Heart J* 57:336-343
 40. Freedman SB, Richmond DR, Kelly DT (1982) Long-Term Follow-Up of Verapamil and Nitrate Treatment for Coronary Artery Spasm. *Am J Cardiol* 50:711-715
 41. Freedman SB, Jamal SM, Harris PJ, Kelly DT (1987) Comparison of carvedilol and atenolol for angina pectoris. *Am J Cardiol* 60:499-502
 42. Friedman LM (1983) How do the various beta blockers compare in type, frequency and severity of their adverse effects? *Circulation* 67:(suppl I):I-89-I-90
 43. Frishman WH, Klein NA, Strom JA, Willens H, LeJemtel TH, Jentzer J, Siegel L, Klein P, Kirschen N, Silverman R, Pollack S, Doyle R, Kirsten E, Sonnenblick EH (1982) Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris: a double-blind randomized crossover trial. *Circulation* 65 (Suppl I):I-51-I-59
 44. Frishman WH (1987) Clinical differences between beta-adrenergic blocking agents: Implications for therapeutic substitution. *Am Heart J* 113:1190-1198
 45. Frishman WH (1987) Clinical significance of beta 1-selectivity and intrinsic sympathomimetic activity in a beta-adrenergic blocking drug. *Am J Cardiol* 59:33F-37F
 46. Frishman W, Charlap S, Kimmel B, Teicher M, Cinnamon J, Allen L, Strom J (1988) Diltiazem, nifedipine, and their combination in patients with stable angina pectoris: effects on angina, exercise tolerance, and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 77:774-486
 47. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, et al (1982) Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation* 66:1150-1153
 48. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghide M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schechtman K, Per-

- ryman MB, Roberts R, and the Diltiazem Reinfarction Study Group (1986) Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 315:423-429
49. Gill JB, Cairns JA, McEwan MP (1987) Improved left ventricular performance during exercise with verapamil or nifedipine in patients with chronic stable angina. *Am Heart J* 113:700-706
 50. Glasser SP, Clark PI, Lipicky RJ, Yusuf S (1988) What is the risk of exposing patients with chronic stable exertional angina to placebo in controlled trials of new drugs? (abstr) *Circulation* 78:II-99
 51. Hawkins CMA, Fletcher AE, Bulpitt CJ, Pike LA (1988) The effects of verapamil and propranolol on quality of life in hypertension. *Brit J clin pharmacol* 25:98-99
 52. Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR (1982) Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 49:431-438
 53. 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
 54. Hossack KF, Eldridge JE, Buckner K (1986) Comparison of acute hemodynamic effects of nitroglycerin versus diltiazem and combined acute effects of both drugs in angina pectoris. *Am J Cardiol* 58:722-726
 55. Jackson G, Schwartz J, Kates RE, Winchester M, Harrison CD (1980) Atenolol: Once-daily cardioselective beta blockade for angina pectoris. *Circulation* 61:555-560
 56. Johnson SM, Mauritson DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson JT, Hillis LD (1981) Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am J Med* 71:443-451
 57. Johnson SM, Mauritson DR, Willerson JT, Hillis LD (1981) Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris: Preliminary observations in 10 patients. *Am J Cardiol* 47:1295-1300
 58. Johnston DL, Gebhardt VA, Donald A, Kostuk WJ (1983) Comparative effects of propranolol and verapamil alone and in combination on left ventricular function and volumes in patients with chronic exertional angina: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with radionuclide ventriculography. *Circulation* 68:1280-1288
 59. Josephson MA, Hecht HS, Hopkins J, Guerrero J, Singh BN (1982) Comparative effects of oral verapamil and propranolol on exercise-induced myocardial ischemia and energetics in patients with coronary artery disease: Single-blind placebo crossover evaluation using radionuclide ventriculography. *Am Heart J* 103:978-985
 60. Josephson MA, Singh BN (1985) Use of calcium antagonists in ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 55:81B-88B
 61. Kaltenbach M, Tiedemann E, Schellhorn W (1972) Wirksamkeit fünf verschiedener langwirksamer Nitroderivate auf die Angina pectoris. *Dtsch med Wschr* 97:1479-1484
 62. Kaltenbach M (1976) Konservative Therapie der koronaren Herzkrankheit. *Dtsch med Wschr* 101:208-213
 63. Keech AC, Harper RW, Harrison PM, Pitt A, McLean AJ (1986) Pharmacokinetic interaction between oral metoprolol and verapamil for angina pectoris. *Am J Cardiol* 58:551-552
 64. Khurmi NS, Bowles MJ, Kohli RS, Raftery EB (1986) Does placebo improve indexes of effort-induced myocardial ischemia? An objective study in 150 patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 57:907-911
 65. Khurmi NS, O'Hara MJ, Bowles MJ, Raftery EB (1987) Effect of diltiazem and propranolol on myocardial ischaemia during unrestricted daily life in patients with effort-induced chronic stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 32:443-447
 66. Kimura E, Kishida H (1981) Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 Cardiology Institutes in Japan. *Circulation* 63:844-848
 67. Klein W, Brandt D, Fluch N, Maurer E (1982) Therapie der stabilen Belastungsangina mit Calcium-Antagonisten - Ein Vergleich von Diltiazem und Nifedipin. *Z Kardiol* 71:398-405
 68. Klugmann S, Salvi A, Camerini F (1980) Hemodynamic effects of nifedipine in heart failure. *Br Heart J* 43:440-446
 69. Kober G, Berlad T, Hopf R, Kaltenbach M (1981) Die Wirkung von Diltiazem und Nifedipin auf ST-Senkung und Herzfrequenz im Belastungs-EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 70:59-65
 70. Koenig W, Diehm C (1983) Beeinflussung der Belastungstoleranz durch Atenolol und Nitroglycerinsalbe bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch med Wschr* 108:1798-1803
 71. Lefkowitz CA, Moe GW, Armstrong PW (1987) A comparative evaluation of hemodynamic and neuro-humoral effects of nitroglycerin and nifedipine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 59:59B-63B
 72. Leon MB, Rosing DR, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE (1981) Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 48:131-139
 73. Liang CS, Coplin B, Wellington K (1985) Comparison of antianginal efficacy of nifedipine and isosorbide dinitrate in chronic angina: a long-term, randomized, double-blind, crossover study. *Am J Cardiol* 55:9E-14E
 74. Lichstein E (1985) Why do beta-receptor blockers decrease mortality after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 6:973-975
 75. Livesley B, Catley PF, Campbell RC, Oram S (1973) Double-blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris. *Br Med J* 1:375-378
 76. Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, Reed FR, Sobel BE (1982) Acute hemodynamic responses to sublingual nifedipine: dependence on left ventricular function. *Circulation* 65:489-498
 77. Lynch P, Dargie H, Krikler S, Krikler D (1980) Objective assessment of antianginal treatment: a double-blind comparison of propranolol, nifedipine, and their combination. *Br Med J* II:184-187
 78. Magder S, Sami M, Ripley R, Lisbona R (1987) Comparison of the effects of pindolol and propranolol on exercise performance in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 59:1289-1294
 79. McDevitt DG (1987) Comparison of pharmacokinetic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Eur Heart J* 8 (suppl M):9-14
 80. McGourty JC, Silas JH, Solomon SA (1985) Tolerability of combined treatment with verapamil and beta-blockers in angina resistant to monotherapy. *Postgrad Med J* 61:229-232
 81. McLenachan JM, Wilson JT, Dargie HJ (1988) Importance of ancillary properties of β -blockers in angina: a study of celiprolol and atenolol. *Br Heart J* 59:685-689
 82. McLeod AA, Kraus WE, Williams RS (1984) Effects of beta-1-selective and nonselective beta-adrenoceptor blockade during exercise conditioning in healthy adults. *Am J Cardiol* 53:1656-1661
 83. Miller WE, Vittitoe J, O'Rourke RA, Crawford MH (1988) Nadolol versus diltiazem and combination for preventing exercise-induced ischemia in severe angina pectoris. *Am J Cardiol* 62:372-376
 84. Mirvis DM, Ramanathan KB, Wilson JL (1986) Regional blood flow correlates of ST segment depression in tachycardia-induced myocardial ischemia. *Circulation* 73:365-373

85. Morse JR, Nesto RW (1985) Double-blind crossover comparison of the antianginal effects of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with exertional angina receiving propranolol. *J Am Coll Cardiol* 6:1395-1401
86. Morse JR (1988) Comparison of combination nifedipine-propranolol and diltiazem-propranolol with high dose diltiazem monotherapy for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 62:1028-1032
87. Moss AJ (1987) Secondary prevention with calcium channel-blocking drugs in patients after myocardial infarction: a critical review. *Circulation* 75 (suppl V):V-148-V-153
88. Mueller HS, Charlise RA (1981) Interim Report of multicenter double-blind, placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina. *Am J Med* 71:654-657
89. Müller G, Überbacher HJ, Glocke M (1983) Koronartherapeutische Wirksamkeit von niedrig dosiertem IS-5-MN im Vergleich zur Kombination IS-5-MN + Metipranolol und Placebo. *Med Welt* 34:321-327
90. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D, Quyyumi A, Crean P, Park A, Wright C, Fox K (1988) Circadian variation of total ischaemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet* ii:755-759
91. Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Pearle DL, Turi ZG, Schneider JF, Serfas DH, Tate C, Scheiner E, Sobel BE, Hennekens CH, Braunwald E (1984) Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 69:740-747
92. Nyberg G (1987) Klinische Erfahrungen mit einem Isosorbidmononitrat in Duriles-Galenik (Coleb-Duriles). In: Grobecker H et al. (eds) *Chronische Nitrattherapie. Toleranz, Retardierung, Stellenwert*. Verlag für angewandte Wissenschaften, München, S 81-94
93. Oesterle SN, Alderman EL, Beier-Scott L, Baim DS, Rothman MT, Schroeder JS (1986) Diltiazem and propranolol in combination: Hemodynamic effects following acute intravenous administration. *Am Heart J* 111:489-497
94. O'Hara MJ, Khurmi NS, Bowles MJ, Subramanian VB, Dorç CJ, Raftery EB (1984) Comparison of diltiazem at two dose levels with propranolol for treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 54:477-481
95. Opie LH, Buhler FR, Fleckenstein A, Hansson L, Harrison DC, Poole-Wilson PA, Schwartz A, Vanhoutte PM (1987) In consultation with Braunwald E, Nayler WG, Paoletti R, Conti CR, Rapaport E, Godfraind T, Snyder SH, Kübler W. International Society and Federation of Cardiology: Working group on classification of calcium antagonists for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 60:630-632
96. Packer M, Leon MB, Bonow RO, Kieval J, Rosing DR, Balasubramanian V (1982) Hemodynamic and clinical effects of combined verapamil and propranolol therapy in angina pectoris. *Am J Cardiol* 50:903-912
97. Packer M, Kessler PD, Lee WH (1987) Calcium-channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure: a bridge too far. *Circulation* 75 (suppl V):V-56-V-64
98. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526
99. Pepine CJ, Feldman RL, Hill JA, Conti CR, Mehta J, Hill C, Scott E (1983) Clinical outcome after treatment of rest angina with calcium blockers: Comparative experience during the initial year of therapy with diltiazem, nifedipine and verapamil. *Am Heart J* 106:1341-1347
100. Pepine CJ, Joyal M, Cremer KF, Hill JA, Feldman RL, Gelman JS (1984) Hemodynamic effects of nitroglycerin combined with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 76 (suppl 6A):47-51
101. Pflugfelder PW, Humen DP, O'Brien PA, Purves PD, Jablonsky G, Kostuk WJ (1987) Comparison of bepridil with nadolol for angina pectoris. *Am J Cardiol* 59:1283-1288
102. Piepho RW, Culbertson VL, Rhodes RS (1987) Drug interactions with the calcium-entry blockers. *Circulation* 75 (suppl V):V-181-V-194
103. Pozenel H (1981) Ergometrische und klinische Befunde unter Therapie der koronaren Herzerkrankung mit Isosorbiddinitrat und Verapamil. *Med Welt* 32:988-992
104. Prida XE, Feldman RL, Hill JA, Pepine CJ (1987) Comparison of selective (beta 1) and nonselective (beta 1 and beta 2) beta-adrenergic blockade on systemic and coronary hemodynamic findings in angina pectoris. *Am J Cardiol* 60:244-248
105. Prida XE, Gelman JS, Feldman RL, Hill JA, Pepine CJ, Scott E (1987) Comparison of Diltiazem and Nifedipine Alone and in Combination in Patients With Coronary Artery Spasm. *JACC* 9:412-419
106. Rapaport E (1985) Influence of long-acting nitrate therapy on the risk of reinfarction, sudden death, and total mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 110:276-280
107. Reif J (1989) Cardizem SR for hypertension. Priority letter Marion Laboratories, January 1989
108. Rietbrock N, Thürmann P, Kirsten R, Schneider W (1988) Antiischämische Wirksamkeit von Enalapril bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch med Wschr* 113:300-312
109. Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, Goldman L, Barry J, Mead K, Selwyn AP (1988) Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 78:877-884
110. Rodrigues EA, DasGupta P, Hains ADB, Raftery EB (1988) An objective evaluation of once-daily sustained-release verapamil (480 mg) in chronic stable angina. *Eur J Clin Pharmacol* 34:531-532
111. Rodrigues EA, Lawrence JD, Dasgupta P, Hains ADB, Lahiri A, Wilkinson PR, Raftery EB (1988) Comparison of bevantolol and atenolol in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 61:1204-1209
112. Russek HI (1968) Propranolol and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris. *Am J Cardiol* 21:44-54
113. Sadick NN, Tan ATH, Fletcher PJ, Morris J, Kelly DT (1982) A double-blind randomized trial of propranolol and verapamil in the treatment of effort angina. *Circulation* 66:574-579
114. Salerno JA, Parodi O, Panciroli C, Trivella G, Previtali M, Testa R, L'Abbate A (1987) Comparative Efficacy of Diltiazem, Nifedipine and Verapamil in Angina at Rest: A short term trial in coronary care unit. *Circulation* (abstr) 76:IV-275
115. Schang SJ, Pepine CJ (1978) Coronary and myocardial metabolic effects of combined glyceryl trinitrate and propranolol administration. *Br Heart J* 40:1221-1228
116. Schneider W, Maul F-D, Bumann W-D, Lang E, Hör G, Kaltenbach M (1988) Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. *Eur Heart J* 9:149-158
117. Schroeder JS (1985) Combination therapy with isosorbide dinitrate: Current status and the future. *Am Heart J* 110:284-291
118. Schulz W, Jost S, Kaltenbach M, Kober G (1983) Antianginöse Wirksamkeit des Kalziumantagonisten Nifedipin in Abhängigkeit vom Koronarbefall. *Z Kardiol* 72:657-664
119. Schwartz JS, Bache RJ (1988) Combined effects of calcium antagonists and nitroglycerin on large coronary artery diameter. *Am Heart J* 115:964-969
120. Silber S (1984) Nitrattoleranz: Pro und Contra. *Dtsch Med Wschr* 29/29:1124-1132

121. Silber S (1986) Wann ist ein Patient mit koronarer Herzkrankung optimal behandelt? *Der Internist* 27:525-540
122. Silber S (1989) Nitrates: Why and how should they be used today? The current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* (in press)
123. Silber S, Krause KH, Garner C, Theisen K, Jahrmärker H (1983) Anti-ischemic effects of an 80-mg-tablet of isosorbide dinitrate in sustained-release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once-daily or twice-daily. *Z Kardiol* 72 (suppl 3):211-217
124. Silber S, Vogler A (1986) Die stumme Myokardischämie: Dimensionierung eines Problems. *Intensivmedizin* 23:52-63
125. Silber S, Vogler A, Theisen K (1986) Equal anti-ischemic properties of isosorbide dinitrate plus verapamil and isosorbide dinitrate plus propranolol. A randomized, double-blind and crossover study. *Z Kardiol* 75 (suppl. 3) 100-105
126. Silber S, Vogler A, Theisen K (1986) Stellenwert von Belastungs-EKG und Herz-Szintigraphie zur Diagnostik und prognostischen Beurteilung einer koronaren Herzkrankung. *Der Bayerische Internist* 6-16
127. Silber S, Vogler AC, Krause K-H, Vogel M, Theisen K (1987) Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 83:860-870
128. Silber S, Vogler AC, Spiegelsberger F, Vogel M, Theisen K (1988) The insufficient nitrate-response: Patients' characterization and response to beta- and calcium-blockade. *Europ Heart J* 9 (suppl A):125-134
129. Silber S, Vogler AC, Spiegelsberger F, Vogel M, Theisen K (1988) Anti-ischemic Effects of a Newly Developed Capsule Containing 120 mg Isosorbide Dinitrate in Sustained Release Form. *Am J Cardiol* 61:1352-1353
130. Silber S, Vogler AC, Spiegelsberger F, Vogel M, Theisen K (1988) Validation of digital Holter ST segment analysis. *J Ambulatory Monitoring* 1 (92):145-152
131. Silke B, Verma SP, Nelson GIC, Hussain M, Forsyth D, Grais MA, Taylor SH (1985) The effects on left ventricular performance of verapamil and metoprolol singly and together in exercise-induced angina pectoris. *Am Heart J* 109:1286-1293
132. Sklar J, Johnston GD, Overlie P, Gerber JG, Brummel HL, Gal J, Nies AS (1982) The effects of a cardioselective (metoprolol) and a nonselective (propranolol) beta-adrenergic blocker on the response to dynamic exercise in normal men. *Circulation* 65:894-899
133. Storstein L (1981) The effect of pindolol and isosorbide dinitrate and their combination on exercise tolerance and ECG changes in angina pectoris. *Acta Med Scand* 209:357-362
134. Strauss WE, Parisi AF (1985) Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy of angina pectoris. *Circulation* 71:951-957
135. Strauss WE, Parisi AF (1988) Combined use of calcium-channel and beta-adrenergic blockers for the treatment of chronic stable angina. Rationale, efficacy, and adverse effects. *Ann Int Med* 109:570-581
136. Taylor SH (1987) Drug therapy and quality of life in angina pectoris. *Am Heart J* 114:234-240
137. The CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316:1429-1435
138. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction (1984) Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 5:516-528
139. The HINT Research Group (1986) Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 56:400-413
140. The ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* i:921-923
141. The Israeli SPRINT Study Group (1988) Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 9:354-364
142. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPIT) (1988) The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 319:385-392
143. The TRENT study (1986) *Br Med J* 293:1204-1208
144. Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, Dupuis BA, Bertrand ME (1983) Detrimental Effect of Propranolol in Patients with Coronary Arterial Spasm Countered by Combination with Diltiazem. *Am J Cardiol* 52:230-233
145. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL (1984) Maximal drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 3:1051-1057
146. Toyosaki N, Toyo-oka T, Natsume T, Katsuki T, Tateishi T, Yaginuma T, Hosoda S (1988) Combination therapy with diltiazem and nifedipine in patients with effort angina pectoris. *Circulation* 77 (6):1370-1375
147. Tzivoni D, Gavish A, Zin D, Gottlieb S, Moriel M, Keren A, Banai S, Stern S (1988) Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 62:661-664
148. Uusitalo A, Arstila M, Bae EA, Härkönen R, Keyriläinen O, Rytkönen U, Schjelderup-Mathiesen PM, Wendelin H (1986) Metoprolol, nifedipine, and the combination in stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 57:733-737
149. van Dijk RB, Lie KI, Crijns HJGM (1988) Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 9:1194-1199
150. van Mantgem JP, Lie KI, Matroos AW (1985) Combination of Metoprolol with Molsidomine in the Treatment of Angina Pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 28:109-111
151. Walsh RW, Porter CB, Starling MR, O'Rourke RA (1984) Beneficial hemodynamic effects of intravenous and oral diltiazem in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 3:1044-1050
152. Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, Ryan TJ, Klein MD (1985) The efficacy and safety of high-dose verapamil and diltiazem in the long-term treatment of stable exertional angina. *Clin Cardiol* 7:648-653
153. White HD, Polak JF, Wynne J, Holman BL, Antman EM, Nesto RW (1985) Addition of nifedipine to maximal nitrate and beta-adrenoreceptor blocker therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 55:1303-1307
154. Wiener L, Dwyer EM Jr, Cox JW (1969) Hemodynamic effects of nitroglycerin, propranolol, and their combination in coronary heart disease. *Circulation* 39:623-632
155. Winniford MD, Fulton KL, Corbett JR, Croft CH, Hillis LD (1985) Propranolol-verapamil versus propranolol-nifedipine in severe angina pectoris of effort: a randomized double-blind, crossover study. *Am J Cardiol* 55:281-285
156. Winniford MD, Gabliani G, Johnson SM, Mauritsen DR, Fulton KL, Hillis LD (1984) Concomitant calcium antagonist plus isosorbide dinitrate therapy for markedly active variant angina. *Am Heart J* 108:1269-1273
157. Winniford MD, Huxley RL, Hillis LD (1983) Randomized double-blind comparison of propranolol alone and a propranolol-verapamil combination in patients with severe angina of effort. *J Am Coll Cardiol* 2:492-498
158. Wolfel EE, Hiatt WR, Brummel HL, Carry MR, Ringel SP, Travis V, Horwitz LD (1986) Effects of selective and nonselective β -adrenergic blockade on mechanisms of exercise conditioning. *Circulation* 74:664-674
159. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985) Beta-blockade during and after myocardial infarction:

An overview of the randomized trials. *Prog Cardio Dis* 27:335-371

160. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R (1988) Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1088-1092

Anschrift des Verfassers:

Sigmund Silber, M. D.

Associate Professor of Medicine

The University of Alabama at Birmingham

Division of Cardiovascular Disease

Tinsley Harrison Tower 328

Birmingham, Alabama, 35294, USA