

## **Kombinationstherapie mit Isosorbiddinitrat und Verapamil bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Hypertonus: Wirkung auf Blutdruck, Ischämie und linksventrikuläre Funktion**

A. C. Vogler, S. Silber\*, M. Vogel, K. Theisen

Med. Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

\* University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

### **Combination therapy with isosorbide dinitrate plus verapamil in patients with coronary artery disease and hypertension: effects on blood pressure, ischemia and left ventricular performance**

**Zusammenfassung:** In einer Pilotstudie untersuchten wir linksventrikuläre Auswurfraction, Blutdruckverhalten und belastungsinduzierte ST-Streckensenkung unter Therapie mit 120 mg Isosorbiddinitrat retard allein und in Kombination mit 120 mg Verapamil retard an 14 männlichen Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie. Die Ruhe-Auswurfraction lag zwischen 29 und 76%. Radionuklidventriculographien in Ruhe und während Ergometrie wurden vor Medikation, 2 h nach ISDN und weitere 4 h später nach zusätzlicher Einnahme von Verapamil durchgeführt.

Der systolische Blutdruck in Ruhe fiel von  $159 \pm 14$  auf  $132 \pm 10$  mmHg nach 2 h ( $p < 0.001$ ) und auf  $132 \pm 16$  mmHg nach 6 h ( $p < 0.01$ ). Unter Belastung zeigte sich ein Rückgang von  $196 \pm 21$  auf  $174 \pm 21$  mmHg ( $p < 0.01$ ) bzw. auf  $178 \pm 22$  mmHg ( $p < 0.001$ ). Die ST-Streckensenkung verringerte sich von  $2.1 \pm 1.1$  auf  $0.08 \pm 0.06$  mm ( $p < 0.01$ ) bzw. auf  $0.9 \pm 0.5$  mm ( $p < 0.001$ ). Die EF in Ruhe stieg von  $53 \pm 14$  auf  $57 \pm 14\%$  nach ISDN allein und auf  $58 \pm 15\%$  nach der zusätzlichen Einnahme von Verapamil ( $p$  jeweils  $< 0.01$ ). Unter Belastung zeigte sich ein Anstieg von  $57 \pm 20$  auf  $62 \pm 19$  mmHg ( $p < 0.05$ ) und auf  $61 \pm 17\%$  (n.s.). Auch in der Untergruppe von Patienten mit eingeschränkter EF (8 unter Ruhebedingungen, 7 unter Belastung) war eine signifikante Verbesserung der LV-EF unter der Medikation mit ISDN allein und unter der Kombination mit Verapamil zu verzeichnen ( $p < 0.05$ ). Damit ist die Kom-

bination von Isosorbiddinitrat und Verapamil sehr effektiv in der Behandlung von Myokardischämie und arterieller Hypertonie. Die linksventrikuläre Pumpfunktion wird durch die Kombinationstherapie nicht beeinträchtigt, auch nicht bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion.

**Schlüsselwörter:** Isosorbiddinitrat, Kombinationstherapie mit Verapamil; Verapamil, Kombinationstherapie mit Isosorbiddinitrat; arterielle Hypertonie

**Summary:** In the treatment of myocardial ischemia in hypertensive patients, nitrates as the basic compound have to be combined with another substance in order to achieve a maximum effect and a 24-h-protection. As these patients often show an impaired left ventricular function because of arterial hypertension or previous myocardial infarction, a further deterioration of the left ventricular ejection fraction (EF) has to be avoided. We therefore investigated in a pilot study, EF, blood pressure, and ST-segment depression under isosorbide dinitrate 120 mg s.r. alone, and in combination with verapamil 120 mg s.r. in 14 male patients with angiographically proven coronary artery disease and arterial hypertension. EF at rest ranged from 29% to 76%. Radionuclide ventriculography was performed at rest and simultaneously with the ECG during exercise before medication, 2 h after ISDN and 4 h after the additional intake of verapamil.

The systolic blood pressure at rest fell from  $159 \pm 14$  to  $132 \pm 10$  ( $p < 0.001$ ) after 2 h and to  $132 \pm 16$  mmHg after 6 h ( $p < 0.01$ ). During exercise there was a decrease from  $196 \pm 21$  to  $174 \pm 21$  ( $p < 0.01$ ) and to  $178 \pm 22$  mmHg ( $p < 0.001$ ), respectively. The ST-segment depression was reduced from  $2.2 \pm 1.1$  to  $0.8 \pm 0.6$  ( $p < 0.01$ ) and to  $0.9 \pm 0.5$

mm ( $p < 0.001$ ). EF at rest improved from  $53 \pm 14\%$  to  $57 \pm 14\%$  after ISDN alone and to  $58 \pm 15\%$  after ISDN + verapamil ( $p < 0.01$ ), and during exercise from  $57 \pm 20\%$  to  $62 \pm 19\%$  ( $p < 0.05$ ) and to  $61 \pm 17\%$  (n.s.). Even in the subgroup of patients with impaired LV-EF (8 at rest and 7 pts during exercise) there was a significant improvement ( $p < 0.05$ ) as well after ISDN alone, as there was with combination therapy.

Therefore, the combination of isosorbide dinitrate and verapamil proved to be highly effective in the

treatment of myocardial ischemia and arterial hypertension. The left ventricular performance is not deteriorated by this regimen, even in patients with low left ventricular ejection fraction.

**Key words:** isosorbide dinitrate, combination therapy with verapamil; verapamil, combination therapy with isosorbide dinitrate; arterial hypertension

### Patienten und Methodik

Es wurden 14 männliche Patienten im Alter von 39 bis 68 Jahren ( $\bar{x} = 55,5$ ) eingeschlossen, alle wiesen eine angiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung auf: 4 Eingefäß-, 8 Zweigefäß- und 2 Dreigefäßkrankungen. Ein (länger als 3 Monate zurückliegender) Vorderwandinfarkt lag in 4 Fällen, ein Hinterwandinfarkt in 3 Fällen und Infarkte in beiden Bereichen bei 2 Patienten vor. Die Anamnese einer stabilen belastungsinduzierten Angina pectoris und eine durch wiederholte Messungen gesicherte arterielle Hypertonie von  $\geq 95/160$  mmHg war ebenfalls Eingangsvoraussetzung. Die radionuklidventrikulographisch bestimmte linksventrikuläre Auswurfraction in Ruhe lag zwischen 29 und 76% und betrug im Mittel  $53 \pm 14\%$ .

Die Durchführung der Belastungstests mittels Fahrradergometrie in halbsitzender Position wurde früher bereits ausführlich beschrieben, ebenso die Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction in Ruhe und Belastung mittels Radionuklidventrikulographie mit der heute allgemein üblichen MUGA-Technik (multiple gated acquisition) unter Anwendung von 99m Technetium (13).

Die ST-Streckenmessung erfolgte 80 ms nach dem J-Punkt immer in der präkordialen Ableitung, die bei einer vorgeschalteten Kontrollergometrie die größte belastungsinduzierte Senkung aufwies.

Nach einer Auswaschphase von 2 Tagen ohne antiischämische Medikation außer Nitroglycerin s.l. wurden 3 Fahrradergometrien mit simultanen Radionuklidventrikulographien durchgeführt, wie aus Abb. 1 ersichtlich: vor Medikation, 2 h nach der Einnahme von 120 mg Isosorbiddinitrat retard und weitere 4 h später nach der zusätzlichen Applikation von 120 mg Verapamil ebenfalls in retardierter Form (Isoket retard 120 mg und Veranorm retard 120 mg, Schwarz Pharma, Monheim).

### Ergebnisse

Der *Systolische Blutdruck in Ruhe* fiel unter ISDN allein signifikant von  $159 \pm 14$  mmHg auf  $132 \pm 10$  mmHg nach 2 Stunden ( $p < 0,001$ ); durch die zusätzliche Gabe von Verapamil änderte sich dieser Wert nicht. *Unter Belastung* sank der systolische Druck vom Ausgangswert  $196 \pm 21$  mmHg auf  $174 \pm 21$  mmHg ( $p < 0,01$ ) nach 2 h und auf  $178 \pm 22$  mmHg nach 6 h ( $p < 0,001$ ) (Abb. 2).

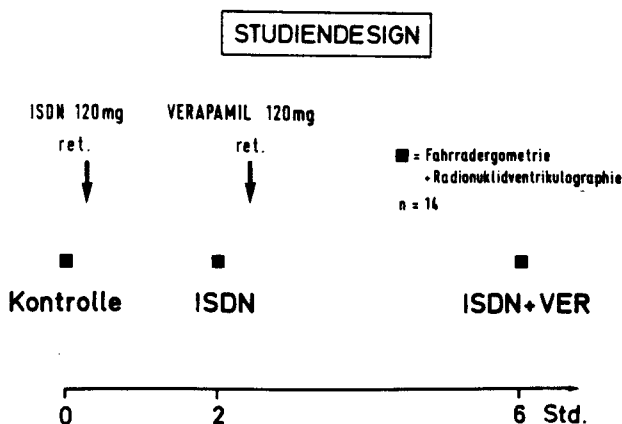


Abb. 1. Ablauf der Untersuchung: Ergometrie mit Radionuklidventrikulographie vor Medikation, 2 h nach 120 mg ISDN retard und weitere 4 h nach zusätzlicher Einnahme von 120 mg Verapamil retard

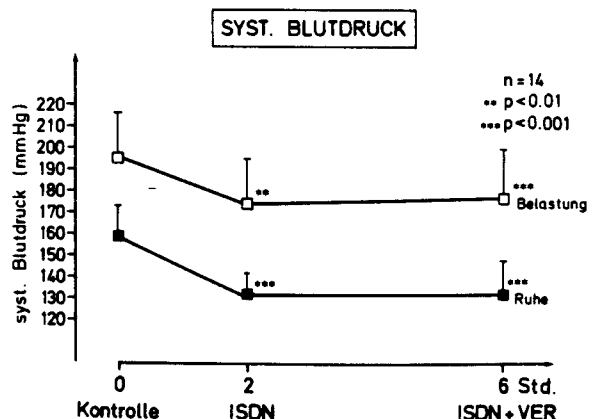


Abb. 2. Verhalten des systolischen Blutdruckes in Ruhe und unter Belastung ohne Therapie, unter Monotherapie mit ISDN und unter Kombination mit Verapamil

Die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung betrug ohne Medikation  $2,2 \pm 1,1$  mmHg, nach Therapie mit ISDN zeigte sich ein signifikanter Rückgang auf  $0,8 \pm 0,6$  mm ( $p < 0,01$ ) und unter der Kombination mit Verapamil auf  $0,9 \pm 0,5$  mm. Aufgrund der größeren Homogenität der Einzelwerte und der geringeren Standardabweichung lag das Signifikanzniveau bei einem p-Wert von  $< 0,001$  (Abb. 3).

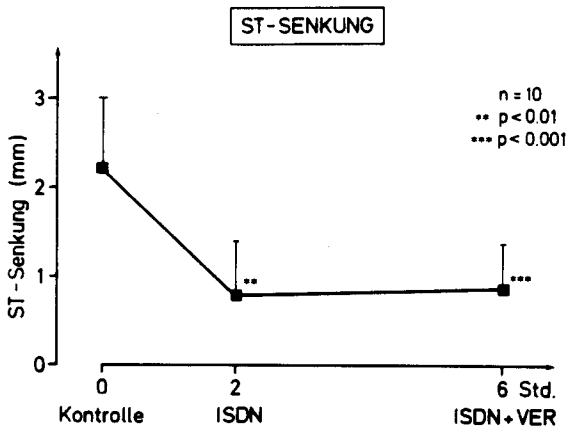


Abb. 3. Signifikanter Rückgang der belastungsinduzierten ST-Senkung unter ISDN und unter der Kombinationstherapie mit ISDN + Verapamil

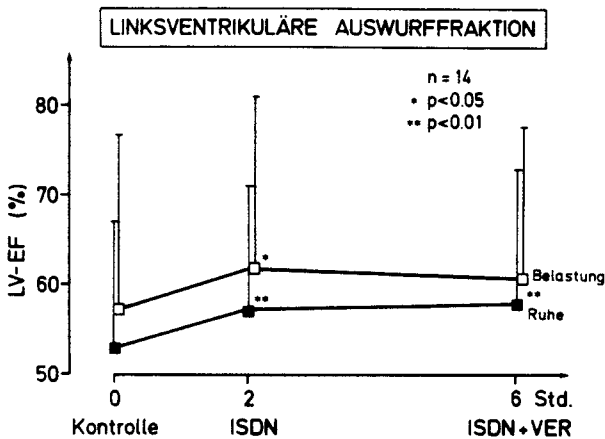


Abb. 4. Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction in Ruhe und unter Belastung unter Therapie

Die linksventrikuläre Auswurfraction (EF) in Ruhe lag im Mittel bei  $53 \pm 14\%$ , sie stieg nach 2 h signifikant auf  $57 \pm 14\%$  und nach 6 h auf  $58 \pm 15\%$  an ( $p$  jeweils  $< 0,01$ ) (Abb. 4). Die EF unter Belastung auf jeweils intraindividuell vergleichbarer Belastungsstufe stieg von  $57 \pm 20\%$  auf  $62 \pm 19\%$  ( $p < 0,05$ ) und  $61 \pm 17$  (n.s.), wie aus Abb. 4 ersichtlich. In Abb. 5 wurden jeweils die Einzelwerte von Patienten mit in Ruhe ( $n=8$ ) und unter Belastungsbedingungen ( $n=7$ ) eingeschränkter EF dargestellt. Im Vergleich vor und nach der Kombinationstherapie mit ISDN und Verapamil zeigt sich im Mittel ein signifikanter

Anstieg der Auswurfraction ( $p < 0,05$  in Ruhe und  $p < 0,001$  unter Belastung); betrachtet man die Einzelwerte, so ergibt sich in Ruhe eine nichtsignifikante Verschlechterung um 1 bzw. 4% bei 2 Patienten, unter Belastung verbessert die Kombination die Pumpfunktion in allen der 7 Fälle.

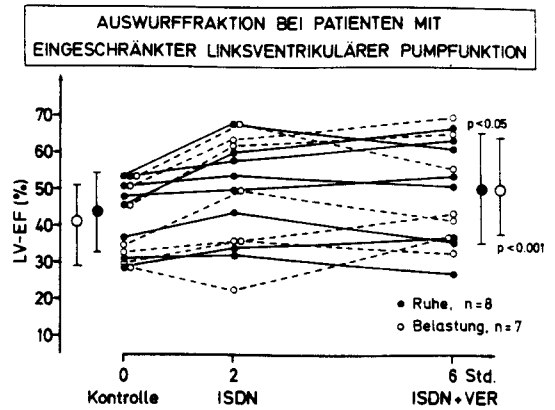


Abb. 5. Auch bei den Patienten mit eingeschränkter Auswurfraction in Ruhe oder unter Belastung signifikante Verbesserung der Pumpleistung unter ISDN allein, aber auch unter zusätzlicher Gabe von Verapamil

Von den 8 Patienten, die während der Kontrollergometrie Angina pectoris aufweisen, verbesserten sich 7 Personen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris ( $p < 0,03$ ). Die Einzelwerte sind der Abb. 6 zu entnehmen.

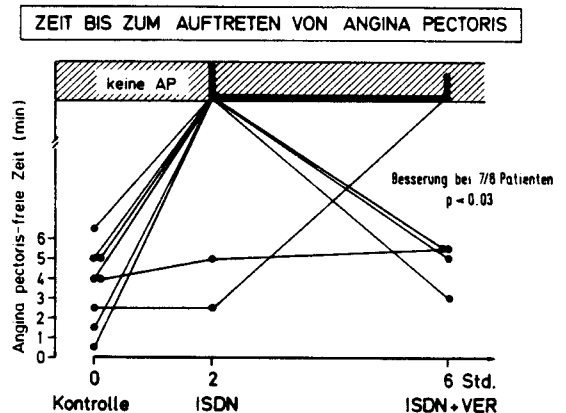


Abb. 6. Verlängerung der Angina-pectoris-freien Belastungszeit bei 7 von 8 Patienten mit belastungsinduzierter AP

## Diskussion

Beim Einsatz von Nitraten als Basistherapie der koronaren Herzerkrankung ist aufgrund der rasch eintretenden Toleranzentwicklung bei nicht fluktuierenden Plasmaspiegeln kein 24-h-Schutz bezüglich Myokardischämie möglich (13, 20). Die Kombination mit einer anderen Substanzgruppe ist daher sinnvoll, will man die einzigartige vorlastsenkende

Wirkung der Nitrate ausnutzen. Beta-Blocker und negativ chronotrope Kalziumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem haben sich in vielen Untersuchungen als zuverlässige und äquipotent wirksame antiischämische Medikamente gezeigt (1, 2, 9, 14, 15); eine stärkere Reduktion von Angina pectoris und belastungsinduzierter Ischämie durch Verapamil im Vergleich zu Propranolol konnte im Einzelfall nachgewiesen werden (8), die wenigen vorliegenden Untersuchungen zur Kombination von Nitraten mit Verapamil demonstrierten die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber den Einzelsubstanzen (12, 14, 21). In allen genannten Studien waren hypertensive Patienten ausgeschlossen, obwohl gerade bei dieser Patientengruppe mit koronarer Herzerkrankung und arterieller Hypertonie Vorteile der Kalziumantagonisten gegenüber den  $\beta$ -Blockern beschrieben sind (3, 7). Das in der vorliegenden Pilotstudie gewählte einfache Studienprotokoll erlaubt nur Aussagen zu den hämodynamischen und antiischämischen Wirkungen von 120 mg ISDN retard allein und den zusätzlichen Effekten von 120 mg Verapamil retard zu einem Meßzeitpunkt, an dem die volle Wirkung des Isosorbiddinitrates noch vorhanden ist (20). Es zeigt sich unter ISDN allein bereits eine erhebliche, durch Verapamil nicht mehr zu steigernde Reduktion des Ruheblutdruckes. Allerdings bewirkte der Zusatz des Kalziumantagonisten eine weitere Zunahme der Signifikanz. Das gleiche gilt für die belastungsinduzierten ST-Streckensenkung.

Besondere Bedeutung bei der Wahl der antiischämischen Medikation kommt der linksventrikulären Auswurffraktion zu, da bei Patienten mit KHK und arterieller Hypertonie oft auf dem Boden einer hypertensiven Herzerkrankung und/oder abgelaufener Myokardinfarkte eine eingeschränkte Pumpfunktion vorliegt und eine weitere Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion vermieden werden muß. Während Berichte von einzelnen Patienten mit stark eingeschränkter EF bei intravenöser Applikation von Verapamil allein eine deutliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz beschreiben (4, 11, 16), konnten neuere Studien ebenfalls bei schwerer linksventrikulärer Funktionsstörung keine Beeinträchtigung der LV-Funktion bei intravenöser (5, 6, 14, 19) oder oraler Applikation (18) feststellen, insbesondere unter Belastung war ein unter Placebo eingetretener Abfall der EF vermieden worden (18). Der bei unseren Patienten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung zu beobachtende signifikante Anstieg der EF von  $53 \pm 14$  auf  $57 \pm 14\%$  bzw. von  $57 \pm 20$  auf  $62 \pm 195$  nach Gabe von ISDN wurde durch die zusätzliche Gabe von Verapamil zum Zeitpunkt der noch maximalen Wirksamkeit des Nitrates nicht beeinflusst. Auch in der Untergruppe der Patienten mit eingeschränkter Ausgangs-EF (zwischen 29 und 55%) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Pumpfunktion nach ISDN-Medikation und unter der Kombinationstherapie sowohl in Ruhe als auch

unter Belastung. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß bei diesen Patienten die Verbesserung von Myokardischämie und Hypertonie die durch Verapamil bedingte Abnahme der myokardialen Kontraktilität aufwiegen kann (10, 17).

Insgesamt zeigte sich die Kombination von Isosorbiddinitrat und Verapamil in der Therapie von Myokardischämie und arterieller Hypertonie als sehr effektiv, auch konnte bei Patienten mit eingeschränkter LV-EF eine Verbesserung der Pumpfunktion erzielt werden.

## Literatur

1. Bala Subramanian, Bowles M, Lahiri A, Davies AB, Raftery EB (1981) Long-term antianginal action of verapamil assessed with quantitated serial treadmill stress testing. *Am J Cardiol* 48:529-535
2. Bala Subramanian V, Bowles MJ, Singh Khurmi N, Davies AB, Raftery EB (1982) Randomized double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 50:696-702
3. Chan P, Heo J, Garibian G, Askenase A, Segal BL, Iskandrian AS (1988) The role of nitrates, beta blockers, and calcium antagonists in stable angina pectoris. *Am Heart J* 116:838-845
4. Chew CYC, Hecht HS, Collett JT, McAllister RG, Singh BN (1981) Influence of the severity of ventricular dysfunction on hemodynamic response to intravenously administered verapamil in ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 47:917-922
5. Ferlinz J, Easthope JL, Aronow WS (1979) Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circ* 59:313-319
6. Figulla HR, Kreuzer H, Luig H (1986) Verapamil, Diltiazem oder Nifedipin bei schwerer linksventrikulärer Funktionsstörung? *DMW* 111:11-14
7. Frishman WH, Klein NA, Klein P, Strom JA, Tawil R, Strair R, Wong B, Roth S, LeJemtel TH, Pollack S, Sonnenblick EH (1982) Comparison of oral propranolol and verapamil for combined systemic hypertension and angina pectoris. *Am J Cardiol* 50:1164-1172
8. 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. *Circ* 65 (suppl I):I-51-I-59
9. Hecht HS, Chew CYC, Burnam MH, Hopkins J, Schnugg S, Singh GN (1981) Verapamil in chronic stable angina: amelioration of pacing-induced abnormalities of left ventricular ejection fraction, regional wall motion, lactate metabolism and hemodynamics. *Am J Cardiol* 48:536-544
10. Josephson MA, Singh BN (1985) Use of calcium antagonists in ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 55:81B-88B
11. Lewis BS, Mitha AS, Gotsman MS (1976) Immediate hemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology* 60:366-376
12. Schroeder JS (1985) Combination Therapy with isosorbide dinitrate: current status and the future. *Am heart J* 110:284-291
13. Silber S, Vogler AC, Krause KH, Vogel M, Theisen K (1987) Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 83:860-869
14. Silber S, Vogler A, Theisen K (1986) Equal antiischemic 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
15. Silke B, Verma SP, Nelson GIC, Hussain M, Forsyth D, Frais 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
  16. Singh B, Roche AH (1977) Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am Heart J* 94:593-599
  17. Singh BN, Chew CYC, Josephson MA, Packer M (1982) Pharmacologic and hemodynamic mechanisms underlying the antianginal actions of verapamil. *Am J Cardiol* 50:886-893
  18. Tan ATH, Sadick N, Kelly DT, Harris PJ, Freedman SB, Bautovich G (1982) Verapamil in stable effort angina: effects on left ventricular function evaluated with exercise radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 49:425-430
  19. Vliestra RE, Farias MAC, Frye RL, Smith HC, Ritman EL (1983) Effect of verapamil on left ventricular function: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 51:1213-1217
  20. Vogler A, Spiegelsberger F, Silber S, Theisen K (1986) Placebokontrollierte Beurteilung von Wirkungsausmaß und -dauer einer 120 mg-Kapsel Isosorbiddinitrat (ISDN-) Retard. *Z Kardiol* 75 (Suppl 1):81
  21. Winniford MD, Gablini 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* 108:1269-1272

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Astrid C. Vogler

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München

Ziemssenstr. 1

8000 München 2