

ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG DRUG RESEARCH



Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 27 (II), 11,
2163-2167 (1977)

Editio Cantor · D-7960 Aulendorf

Aus der I. Medizinischen Abteilung der
Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien (Österreich);
Vorstand: Univ.-Doz. Dr. H. Czitober

Der Einfluß von Guanazodin und Todralazin auf die Blutdruckregulation unter dynamischer und statischer Belastung bei essentieller Hypertonie

Von W. Reiterer und H. Czitober

Zusammenfassung: *Bei 15 Patienten mit essentieller Hypertonie wurde die Auswirkung der Monotherapie zweier neuerartiger antihypertensiver Präparate auf die Blutdruckregulation unter dynamischer (rektangulär-triangularer Fahrradergometrie) und statischer Belastung (Handgrip-Test) untersucht.*

2-Guanidinomethyl-heptamethylenimid-sulfat (Guanazodin) (mittlere Dosis 30 mg) normalisiert den Blutdruck in aufrechter Körperhaltung ohne Nebenwirkungen im Sinne von Orthostasebeschwerden. Unter fahradergometrischer Belastung (100 W im Mittel) fallen der systolische Blutdruck im Mittel um 51 mm Hg (23,4%) der diastolische Wert um 32,1 mm Hg (26,6%) und die Herzfrequenz um 24 Schläge/min (19,6%) ab. Hiermit werden bei Hypertonikern mit koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter Herzfunktion Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes entscheidend vermindert. Diese vorteilhafte Verringerung der Druckbelastung des Herzens und der Gefäße ist unter isometrischer Belastung geringer ausgeprägt. Abgesehen von niedrigeren Maximalwerten wird der Pressor-Effekt dieser Arbeitsform an sich kaum gedämpft.

Die Monotherapie mit dem Hydralazinderivat (1-Phthalazinyl)-3-äthylcarbazat (Todralazin) (im Mittel 90 mg) bewirkt keine praktisch bedeutsame Blutdrucksenkung bei Pa-

tienten mit schwerer Hypertonie. Unter dynamischer Belastung vermindert sich der diastolische Blutdruck um 10,7 mm Hg (8,9%), die Herzfrequenz steigt lediglich um 3,9 Schläge/min (3,2%) im Mittel an. Die Blutdruckregulation unter statischer Belastung bleibt unbeeinflusst.

Summary: *The Influence of Guanazodine and Todralazine on Blood Pressure Regulation during Dynamic and Static Exercise in Essential Hypertension*

In 15 patients suffering from essential arterial hypertension the therapeutic effect on blood pressure regulation during dynamic (bicycle ergometer) and static (handgrip-test) exercise has been studied.

2-Guanidinomethyl-heptamethyleneimide sulfate (guanazodine) normalized the blood pressure in upright position without side effects of orthostatic disregulation (mean dosage 30 mg orally daily). During bicycle ergometer work (mean load 100 W) the arterial blood pressure was lowered by 51 mm Hg (23.4%), the diastolic pressure fell by 32.1 mm Hg (26,6%) and the heart rate decreased by 24 beats/min (19.6%).

Evidently hypertensive patients with symptoms of coronary heart disease or congestive heart failure will benefit from the reduction of heart rate and afterload, the primary determinants of myocardial oxygen consumption.

In static exercise the pressure overload on the cardio-vascular system is less reduced. Besides lower maximal pressure values the amplitude of the pressure response is not mediated. (1-Phthalazinyll)-3-ethylcarbazate (todralazine) (mean dosage 90 mg orally daily) reduced significantly arterial blood pressure in patients with mild hypertension only. During dynamic exercise the arterial blood pressure was unchanged, the diastolic pressure fell by 10.7 mm Hg (8.9%). The heart rate increased slightly (3.9 beats/min; 3.2%, respectively). Todralazine proved to be ineffectual on blood pressure regulation in static exercise.

1. Einleitung

Die Beurteilung der Wirkung einer antihypertensiven Substanz an Hand von Blutdruckmessungen unter Ruhe- und Orthostasebedingungen bleibt unvollständig, sofern nicht zusätzlich der Einfluß auf die Blutdruckregulation unter Formen der alltäglichen körperlichen Belastung — dynamische und statische Arbeit — abgeschätzt werden kann [1, 4, 5, 6, 8, 10, 19, 24].

Um die blutdrucksenkenden Eigenschaften eines Guanethidinderivates, 2-Guanidinonmethyl-heptamethylenimid-sulfat

(Guanazodin) und eines Hydralazinophthalozinderivates, (1-Phthalazinyll)-3-äthylcarbazat (Todralazin-Hydrochlorid), zu studieren, wählten wir für die dynamische Belastung die rektangulär-triangularäre Fahrradergometrie [26, 27] und für die isometrische Belastung den Handgrip-Test [5, 25].

Guanazodin führt zu einer Freisetzung von Katecholaminen aus den Speichern und blockiert letztlich die Reaktion auf die Aktivität sympathischer Nerven (antiadrenerger Effekt). Im Vergleich zu Guanethidin ist das Präparat gut oral resorbierbar, eine orthostatische Hypotension tritt weniger stark in Erscheinung, und im Tierversuch ist die Toxizität geringer [11, 22, 23, 29].

Die antihypertensive Wirkung von Todralazin resultiert aus Einflüssen auf das Vasomotorenzentrum und auf die glatte Gefäßmuskulatur (vasodilatatorischer Effekt). Als Vorteile dieses Hydralazinderivates werden eine gute Langzeitwirkung und eine fünffach geringere Toxizität angegeben [3].

2. Methodik

15 Patienten (Tab. 1) nahmen aus freien Stücken an der nicht-invasiven Studie teil. Durch die stationäre Voruntersuchung war die Diagnose einer essentiellen Hypertonie gestellt worden. Nach einer wash-out-Phase von ca. 3 Wochen wurden die Probanden an Hand der diastolischen Blutdruckwerte im Liegen (auskultatorische Blutdruckmessung; diastolischer Wert beim Leiserwerden des Strömungsgeräusches abgelesen; Mittelwertsbildung aus drei Messungen) in drei Schweregrade eingestuft: Gruppe I (BPdia 95—100 mm Hg), Gruppe II (BPdia 105—115 mm Hg) und Gruppe III (BPdia \geq 120 mm Hg).

Neben den Ruhewerten in liegender und aufrechter Position wurden die Leerwerte für die Blutdruck- und Herzfrequenzregulation unter dynamischer und statischer Belastung bestimmt. Als dynamische Belastungsform wählten wir die standardisierte rektangulär-triangularäre Fahrradergometrie in sitzender Position [26, 27]. Als statische Arbeit (Handgrip-Test) mußten die Probanden im Liegen mit ca. 30% der Maximalkraft bis zur Ermüdung eine Druckmanschette mittels Faustschluß zusammengepreßt halten [25].

Der Prüfplan sah eine Dosissteigerung im Abstand von einer Woche bis zu einem Maximalwert vor:

Guanazodin Tbl. à 10 mg; 10, 20 und 30 mg als Tagesdosis; Todralazin Tbl. à 20 mg; 40, 60 und 80 mg in den Gruppen I und II; 60, 90 und 120 mg bei Schweregrad III.

Ein vorzeitiger Abbruch war vorgesehen bei hinreichender Blutdrucksenkung (BPdia unter 90 mm Hg) sowie bei beträchtlichen Nebenwirkungen. Der Behandlungsversuch mit Todralazin folgte nach einer neuerlichen wash-out-Phase auf die Therapiephase mit Guanazodin.

Die Probanden erschienen zweimal pro Woche zu ambulanten Kontrolluntersuchungen, wobei Blutdruck- und Herzfrequenz-

Tab. 1: Patientendaten.

Nr.	Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gew. (kg)	Hypertonie seit (Jahre)	Grad	Leerwert	
							liegend	stehend
1	D. H.	w	53	77	15	III	170/110	175/130
2	R. C. F.	w	46	60	5	I	170/110	150/100
3	K. F.	m	52	70	1,5	I	180/100	170/100
4	T. H.	w	54	50	4	III	215/120	215/115
5	S. H.	w	57	91	6	III	195/125	190/115
6	G. E.	w	50	80	6	II	150/110	130/115
7	G. P.	m	44	57	3	III	160/110	170/120
8	M. E.	m	55	69	10	II	210/110	175/110
9	P. K.	m	57	69	5	I	160/100	160/100
10	Z. H.	m	46	85	3,5	III	180/110	180/120
11	D. G.	m	57	83	14	II	150/100	160/110
12	Z. A.	m	37	91	4	III	150/110	165/120
13	P. A.	m	39	100	9	III	140/100	140/120
14	M. O.	w	49	71	4	II	150/110	150/115
15	E. A.	m	50	78	0,5	II	140/100	155/115

werte im Liegen und Stehen erhoben wurden (Mittelwerte aus drei Messungen); am Ende der jeweiligen Therapiephasen wurden die Belastungsversuche 1,5 h nach Einnahme der Einzeldosis (ein Drittel der Tagesdosis) begonnen.

Blutchemische Befunde (Blutbild, Harnanalyse, Leber- und Nierenfunktionsparameter) wurden in der ersten Leerperiode und am Ende der Behandlungsphasen erhoben.

Die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz wurden mittels Paarversuch (Student-t-Test) unter der jeweiligen Therapie im Vergleich zum Leerwert auf signifikante Unterschiede überprüft; Meßwerte aus liegender und stehender Position, auf vergleichbarer maximaler Belastungsstufe (Fahrradergometrie) und aus dem Hand-grip-Test die Maximalwerte sowie ein Index für den Blutdruckanstieg [25]. Die Auswertung berücksichtigte neben dem Gesamtkollektiv auch die Untergruppen. Die statistische Berechnung erfolgte an der Rechenanlage des Funktionslabors.

3. Ergebnisse

Abgesehen von einem Abbruch in der Behandlungsphase mit Todralazin wegen fehlender Blutdrucksenkung bei schwerer Hypertonie (Pat. 4) gelangten somit die Daten von 15 Patienten zur Auswertung. Die mittlere Dosierung bei Guanazodin betrug 30 mg, bei Todralazin 90 mg (Tab. 2).

Tab. 2: Dosierung von Guanazodin und Todralazin, mittlere Dosis (Median-, Minimal- und Maximalwert).

	Guanazodin (mg)	Todralazin (mg)
Gruppe III	30 (20—30) N = 7	120 (60—120) N = 6
Gruppe I, II	25 (10—30) N = 8	70 (60—120) N = 8
Gesamt	30 (10—30) N = 15	90 (60—120) N = 14

3.1. Meßwerte in Ruhe, liegend und stehend

Unter dem Einfluß von Guanazodin zeigt sich im Gesamtkollektiv eine signifikante Senkung des diastolischen Blutdruckes (im Mittel $-9,6$ mm Hg im Liegen bzw. $-18,2$ mm Hg im Stehen), wobei sich in aufrechter Körperposition auch der systolische Blutdruck deutlich verminderte. Eine abnorme orthostatische Dysregulation wurde nicht beobachtet. Die Ruheherzfrequenz verminderte sich im Liegen und Stehen gleichwertig um durchschnittlich 13 Schläge/min.

Tab. 3: Blutdruck- und Herzfrequenzregulation unter dynamischer und statischer Belastung bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Schweregrad I, II, III). * 2P ≤ 0,05; ** 2P ≤ 0,01.

	Leerwert			Guanazodin			Todalazin			Lagewechsel
	syst	dia	fh	syst	dia	fh	syst	dia	fh	
Gruppe III (N = 7)	172,8 ± 9,9	112,5 ± 3,6	70,2 ± 4,2	174,3 ± 11,4	103,3 ± 4,0	63,5 ± 2,7	175,0 ± 12,9	112,1 ± 5,2	79,0 ± 4,9	liegend
	176,4 ± 8,7	130,0 ± 2,2	80,2 ± 5,4	152,1* ± 10,5	102,5** ± 4,0	64,5** ± 3,6	177,1 ± 14,3	117,9 ± 6,6	82,0 ± 6,1	stehend
Gruppe I, II (N = 8)	163,8 ± 8,0	103,8 ± 1,8	76,9 ± 3,5	155,6 ± 8,8	93,8** ± 2,8	60,8** ± 1,7	148,1* ± 8,4	97,5** ± 3,0	71,5 ± 2,0	liegend
	156,3 ± 4,9	106,9 ± 2,7	79,8 ± 3,5	137,5* ± 7,7	88,1** ± 1,9	65,3** ± 2,6	150,6 ± 10,5	98,1 ± 4,0	77,6 ± 3,2	stehend
Gesamt (N = 15)	168,0 ± 6,2	107,5 ± 2,1	74,0 ± 2,7	164,3 ± 7,3	97,9** ± 2,6	61,9** ± 1,5	160,7 ± 8,4	104,3 ± 3,4	75,0 ± 4,6	liegend
\bar{x}	165,7 ± 5,3	112,5 ± 2,5	79,9 ± 2,9	144,3** ± 6,4	94,3** ± 2,6	64,9** ± 1,9	163,0 ± 9,1	107,3 ± 4,4	79,7 ± 3,3	stehend
Gruppe III (N = 6)	236,7 ± 4,2	130,8 ± 4,9	115,0 ± 7,7	171,7** ± 9,1	92,5** ± 4,9	91,2** ± 4,6	222,5 ± 15,0	120,8 ± 5,8	126,0 ± 9,2	dynamische Arbeit
Gruppe I, II (N = 8)	204,4 ± 9,7	111,3 ± 3,0	129,4 ± 5,9	163,8** ± 10,8	83,8** ± 4,1	104,9** ± 4,8	195,0 ± 10,5	100,0* ± 3,1	127,9 ± 4,8	
Gesamt (N = 14)	218,2 ± 7,2	119,6 ± 3,7	123,2 ± 4,9	167,1** ± 7,1	87,5** ± 3,2	99,0** ± 3,8	206,8 ± 9,3	108,9** ± 4,1	127,1 ± 4,6	
Gruppe III (N = 6)	215,0 ± 11,8	133,3 ± 4,0	82,7 ± 5,5	197,5 ± 11,1	119,2* ± 2,4	65,3** ± 2,6	203,3 ± 15,1	128,3 ± 5,6	86,8 ± 4,4	statische Arbeit
Gruppe I, II (N = 8)	191,9 ± 12,8	118,1 ± 4,1	82,3 ± 3,6	181,9* ± 12,4	110,6 ± 3,5	65,5** ± 3,4	180,0 ± 13,0	118,1 ± 2,8	77,0* ± 2,3	
Gesamt (N = 14)	201,7 ± 9,1	124,6 ± 3,5	82,4 ± 3,5	188,6* ± 8,4	114,3** ± 2,5	65,4** ± 2,2	190,0 ± 10,0	122,5 ± 3,1	81,2 ± 2,6	

Unter der Einwirkung von Todalazin ließ sich nur eine unbedeutende Blutdrucksenkung in den Untergruppen mit leichter Hypertonie nachweisen; die Herzfrequenz blieb gegenüber den Leerwerten unverändert (Tab. 3 und Abb. 1).

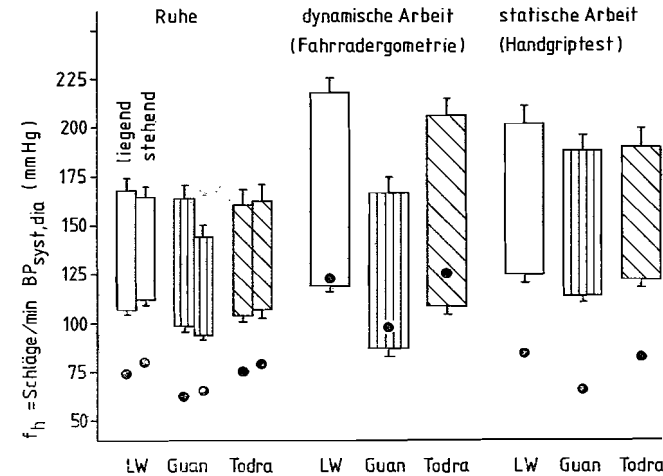


Abb. 1: Blutdruck- (BP_{syst.}) und Herzfrequenz (f_h)-Regulation in Ruhe, unter dynamischer und statischer Belastung (\bar{x} , s \bar{x} ; LW = Leerwert, Guan = Guanazodin, Todra = Todalazin).

3.2. Meßwerte unter dynamischer Belastung (rektangulär-triangularäre Fahrradergometrie im Sitzen)

Die Daten von vergleichbaren Belastungsstufen — entsprechend ca. 50 bis 75% der VO₂max — wurden ausgewertet. Die mittlere Belastungsintensität betrug 100 W (Tab. 4).

Unter der Behandlung mit Guanazodin fiel der Arbeitsblutdruck (Gruppe I, II und III) im Mittel von 218,2 auf

Tab. 4: Belastungsstufen unter rektangulär-triangularärer Belastung (vergleichbare Intensität), Median-, Minimal- und Maximalwert, \bar{x} , s \bar{x} .

Gruppe III (N = 7)	75 (40—125) 84,3 ± 33,8
Gruppe I, II (N = 8)	100 (75—150) 106,3 ± 25,9
Gesamt (N = 15)	100 (40—150) 96,0 ± 30,9

167,1 mm Hg ab; der diastolische Blutdruck verminderte sich von 119,6 auf 87,5 mm Hg. Der Anstieg über den erniedrigten Ruhewert fiel nur gering aus, so daß der gemessene Belastungswert kein Abbruchkriterium mehr darstellte. Die mittlere Arbeitshertzfrequenz ging von 132,2 auf 99,0 Schläge/min zurück.

Unter dem Einfluß von Todralazin findet sich nur hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes ein signifikanter Abfall (von 119,6 auf 108,9 mm Hg im Mittel); die Belastungshertzfrequenz blieb praktisch unverändert, wobei allerdings auf nur unbedeutend höhere Werte hinzuweisen ist.

3.3. Meßwerte unter statischer Belastung (Handgrip-Test)

Im Vergleich zur Ergometerarbeit werden unter isometrischer Belastung mit ca. 30% der Maximalkraft zum Zeitpunkt des Abbruchs aus Gründen der Ermüdung der Unterarmmuskulatur nahezu gleichhohe systolische Blutdruckwerte beobachtet; die diastolischen Werte liegen sogar geringfügig höher (124,6 zu 119,6 mm Hg im Mittel). Der mittlere Herzfrequenzanstieg in der Leerphase beträgt 8,4 Schläge/min.

Unter Guanazodineinfluß wird der systolische Blutdruckanstieg nur unbedeutend vermindert; der Ruhewert vor Belastung (liegende Position) war im Vergleich zum Leerwert praktisch unverändert. Bei erniedrigten Ausgangswerten für den diastolischen Blutdruck blieb der Maximalwert signifikant niedriger ($-10,3$ mm Hg). Der von absoluten Blutdruckwerten unabhängige Index für den Blutdruckanstieg unter statischer Belastung [25] zeigt für das Gesamtkollektiv eine Verminderung um 10,1 mm Hg, wobei in der Gruppe III (schwere Hypertonie) ein signifikanter Abfall zu verzeichnen ist ($-22,5$ mm Hg; $2p \leq 0,05$). Nach Behandlung mit Todralazin läßt sich für alle Gruppen im Mittel kein praktisch bedeutsamer Einfluß auf die Blutdruck- und Herzfrequenzregulation unter statischer Belastung erkennen (Abb. 1 und Tab. 3 und 5).

3.4. Subjektive Beschwerden und Nebenwirkungen

Während der Guanazodin-Therapiephase (mittlere Dosis 30 mg) wurden Beschwerden angegeben, wie verstopfte Nase (1/15), Vertigo (3/15), weicher Stuhl (3/15), leichte körperliche Ermüdbarkeit (2/15), Ohrensausen (1/15) und Ejakulationshemmung (3/9). Abgesehen von der Potenzstörung, die bis zu 4 Wochen nach Absetzen der Therapie fortbestand, waren die Probanden durch die Nebenwirkungen nicht nennenswert beeinträchtigt. Die Behandlung mußte in keinem Fall vorzeitig abgebrochen werden; 6 Patienten (6/15) waren völlig beschwerdefrei.

Tab. 5: Index über den Blutdruckanstieg unter statischer Belastung (n. W. Reiterer). (Index = Summe der Differenzen aus maximalen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten und den Ruhewerten nach 3 min Pause nach Abbruch des Tests in mmHg). * $2P \leq 0,05$.

Gruppe III	Gruppe I, II	Gesamt	
62,5 ± 12,0	50,3 ± 9,6	55,5 ± 7,4	Leerwert
40,0* ± 11,3	49,4 ± 9,3	45,4 ± 7,0	Guanazodin
53,3 ± 16,8	43,8 ± 10,8	47,9 ± 9,2	Todralazin

Während der Behandlung mit Todralazin (mittlere Dosis 90 mg) gaben vier Patienten (4/15) Beschwerden an: Kopfschmerzen (3/15) und eine depressive Verstimmung bei einer Patientin mit schwerer Hypertonie, deren Behandlung überdies wegen ungenügender antihypertensiver Wirkung abgebrochen werden mußte.

Blutchemische Veränderungen und eine Beeinflussung des Blut- und Harnbefundes unter der ca. vierwöchigen Therapiephase wurden nicht beobachtet.

4. Diskussion

Neben der wiederholten Blutdruckmessung unter Ruhebedingungen (Entspannungswert s. [15]), sei es nun in sitzender, liegender oder aufrechter Körperposition, erlaubt erst die Beachtung der Blutdruckregulation unter körperlicher Belastung die Abschätzung des Schweregrades der Hypertonie als Fehlregulation im Hinblick auf Spätschäden des kardiovaskulären Systems [6, 7, 8, 9, 12, 21]. Im Sinne einer primären Prävention von Hypertoniefolgen sollte frühzeitig die Indikation zu einer standardisierten ergometrischen Untersuchung gestellt werden, um abnorm hohe Blutdruckwerte einer gezielten Therapie zuzuführen [26, 27]. Unter statischer (isometrischer) Belastung, die im täglichen Leben bei vielfältigen Arbeitsformen auftritt, stehen die erreichten Blutdruckwerte kaum jenen Werten nach, die unter dynamischer Arbeit (Fahrrad- oder Laufbandergometrie) gemessen werden [5, 6]. Als einfacher Screening-Test für Patienten mit labiler Hypertonie, der Frühform der essentiellen Hypertonie, bietet sich der Handgrip-Test an, da hiermit Abweichungen vom Normalverhalten klar erfaßt werden können [25].

Das erstellte „profile tensionelle“ [19] — Ruhewert, Blutdruckverhalten unter dynamischer und statischer Belastung

— kann als Testmodell für den antihypertensiven Effekt von neuartigen Medikamenten verwendet werden [4, 10, 16, 18, 24]. Durch den Einsatz dieser nicht-invasiven Untersuchungstechniken (unblutige Druckmessung) wird die Aussage nicht geschmälert [13]. Die Untersuchungen können nicht nur an einem größerem Patientenkollektiv durchgeführt, sondern auch beliebig oft wiederholt werden.

Im Gegensatz zur Volumsleistung stellt eine vermehrte Druckerarbeit (erhöhtes „afterload“) für den Herzmuskel eine beträchtliche Mehrbelastung dar. Dieser erhöhte myokardiale Sauerstoffbedarf kann durch das Doppelprodukt (Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt) näher beschrieben werden. Neben der Wirkung auf die Blutdruckregulation unter Orthostasebedingungen sollte die Verminderung des bei Hypertonikern unter körperlicher Belastung beträchtlich überhöhten Doppelproduktes ein Prüfstein der antihypertensiven Therapie sein [2, 4, 24, 25, 28, 30].

Durch die Monotherapie mit dem Guanethidinderivat Guanazodin können bei Patienten mit leichter und schwerer Hypertonie die Ruheblutdruckwerte, insbesondere der diastolische Wert, nahezu normalisiert werden. Anzeichen für eine orthostatische Fehlregulation in Ruhe und nach körperlicher Belastung fehlen. Auf vergleichbaren maximalen Belastungsstufen während Ergometerarbeit fällt das Doppelprodukt auf $165,4 \times 10^2$ mm Hg/min ab (Leerwert: $268,8 \times 10^2$ mm Hg/min). Diese bedeutsame Verminderung des „afterload“ des linken Ventrikels und der Druckbelastung des Gefäßsystems wird insbesondere Hypertonikern mit eingeschränkter Herzfunktion zum Vorteil reichen und die Prognose verbessern [4, 12]. Die Verkleinerung dieses Index folgt aus dem Druckabfall und der ausgeprägten Herzfrequenzsenkung. Gleichgerichtete Wirkungsspektren finden sich unter der Therapie mit Debrisophin und weniger ausgeprägt nach β -Rezeptorenblockern [10, 18, 24].

Abgesehen von einem frühzeitiger einsetzenden Ermüdungsgefühl in den arbeitenden Muskeln wird die Toleranz einer mittleren Belastungsintensität nicht vermindert. Durch eine individuellere Dosierung ließen sich diese Beschwerden sowie unangenehmere Nebenwirkungen (Potenzstörung, Diarrhoe) hintanhalten.

Unter maximaler isometrischer Belastung (Hand-grip-Test) fällt das Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt im Vergleich zum Leerwert ($154,5 \times 10^2$ mm Hg/min im Mittel) auf $123,3 \times 10^2$ mm Hg/min ab. Dies resultiert aus erniedrigten maximalen Druckwerten und der deutlich verminderten Herzfrequenz. Der Index für den Blutdruckanstieg unter stati-

scher Belastung, welcher die Zunahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes — unabhängig vom Ausgangswert — berücksichtigt [25], läßt eine Dämpfung des Blutdruckanstieges erkennen. Der hyperreaktive Pressor-Effekt der isometrischen Arbeit ist bereits bei Patienten mit labiler Hypertonie anzutreffen [25]. Im Vergleich zur weitgehenden Unterdrückung des Blutdruckanstieges unter dynamischer Belastung durch Guanazodin (Abb. 1) erscheint die Blutdruckregulation unter statischer Belastung therapeutischen Maßnahmen weniger zugänglich [16].

Das Hydralazinderivat Todralazin erwies sich in der ungebrauchlichen Verabreichung als Monosubstanz und in Anbetracht der eher niedrig gewählten Dosierung (im Mittel 90 mg) nur in der Patientengruppe mit leichter Hypertonie blutdrucksenkend. Unter dynamischer Belastung fällt lediglich der diastolische Blutdruck geringfügig ab. Die Herzfrequenz stieg weder in Ruhe noch unter körperlicher Belastung über die Werte der Leerperiode an. Der Einfluß auf die Blutdruckregulation unter statischer Belastung ist gering und ohne praktische Bedeutung. Unter beiden Arbeitsbedingungen weicht das Doppelprodukt nicht vom Referenzwert ab. Wegen seiner geringen Toxizität scheint dieses Hydralazinderivat für die antihypertensive Kombinations-therapie von Interesse zu sein [20, 33, 34].

5. Literatur

- [1] Adi, F. C., Eze, D. J., Anwunah, A., Brit. Med. J. 1, 482—485 (1975) — [2] Barjon, P., Fourcade, J., Ann. Anesth. Franc. 15, 1—15 (1974) — [3] Binazine. Manual. Scientific information, Pharmaceutical Works Polfa-Pabianice, Łódz (1968) — [4] Bruce, R. A., Eleady-Cole, R., Bennett, L. J., Kusumi, F., Amer. J. Cardiol. 30, 768—774 (1972) — [5] Donald, K. W., Lind, A. R., McNicol, G. W., Humphreys, P. W., Taylor, S. H., Staunton, H. P., Circul. Res. 20/21, Suppl. 15—30 (1967) — [6] Ewing, J. D., Irving, J. B., Kerr, F., Kirby, B. J., Brit. Heart J. 35, 413—421 (1973) — [7] Frohlich, E. D., Chest 64, 94—99 (1973) — [8] Glezer, G. A., Lediashova, G. A., Cor vasa 17, 1—13 (1975) — [9] Guyton, A. C., Cowley, A. W., Coleman, T. G., DeClue, J. W., Norman, R. A., Manning, R. D., Chest 65, 328—338 (1974) — [10] Gyntelberg, F., Persson, I., Frische, L., Ulrich, J., Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 228—232 (1972) — [11] Hama, A., Tamura, K., Toxicological studies of Egypt-739. Subacute and chronic toxicity. Manuskript, Osaka. — [12] Hochrein, M., Arztl. Praxis 20, 3015—3027 (1968) — [13] Kleinhanß, G., Jürgl, S., Passmann, U., Z. Kreisf. Forsch. 60, 136—150 (1971) — [14] Koch-Weser, J., Amer. J. Cardiol. 32, 499—510 (1973) — [15] Krönig, B., Dufey, K., Moergel, K., Michaelis, J., Jahnecke, J., Klin. Wschr. 52, 809—815 (1974) — [16] Lamid, J., Wolff, F. W., Amer. Heart J. 86, 211—215

(1973) — [17] Linss, G., Schmidt, P. K. H., Günther, K. H., Dtsch. Ges.-wesen **29**, 1057—1061 (1974) — [18] Lydtin, H., Kusus, T., Daniel, W., Schierl, W., Ackenheil, M., Kempter, H., Lohmöller, G., Niklas, M., Walter, I., Amer. Heart J. **83**, 589—595 (1972) — [19] Mallion, J. M., Debru, J. L., Mikler, F., Avezou, F., Cau, G., Muller, J. M., Arch. Mal. Coeur **68**, 1001—1009 (1975) — [20] Mezey, K. C., Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis) **63**, 612—617 (1974) — [21] O'Rourke, M. F., Circul. Res. **26/27**, Suppl. II, 123—133 (1970) — [22] Past, T., Tényi, I., Jávör, T., Németh, M., Dancs, G., Keszthelyi, B., Pharmacokinetic study in man of "Sanegy" 2-guanidomethylene-heptamethylene-iminesulfate monohydrate. Manuskript — [23] Petrányi, G., Clinical study with Sanegy (Egypt-739). Results of the informative stage and the initial phase of clinico-pharmacological investigation. Manuskript. Debrecen (1969) — [24] Pozenel, H., Wien. klin. Wschr. **87**, 767—772 (1975) — [25] Reiterer, W., Nissel, H., Acta Med. Austriaca **1**, 131—136 (1974) — [26] Reiterer, W., Herz/Kreisl. **7**, 457—462 (1975) — [27] Reiterer, W., Bas. Res. Cardiol. **71**, 482—503 (1976) — [28] Sannerstedt, R., Bjure, J., Varnauskas, E., Amer. J. Cardiol. **26**, 117—122 (1970) — [29] Szekeres, L., Papp, G., Fischer, E., Méhes, G., Circulatory-pharmacological investigation of the compound marked Egypt-739 and Guanethidine. Manuscript, Pécs, Budapest — [30] Sheffield, T. L., Roitman, D., Chest **63**, 327—335 (1973) — [31] Thurau, K., Münch. med. Wschr. **116**, 595—602 (1974) — [32] Witchitz, S., Seban, C., Kolsky, H., Rev. Méd. **17**, 615—622 (1976) — [33] Würsten, D., Siegenthaler, G., Siegenthaler, W., Nussberger, J., Schmied, U., Beckerhoff, R., Vetter, W., Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis) **64**, 373—382 (1975) — [34] Zacest, R., Med. J. Australia Suppl. **1**, 4—7 (1975)

Danksagung

Versuchsmengen der Prüfsubstanzen wurden von der Fa. Klinge & Co., München, zur Verfügung gestellt.

Für die Verff.: OA Dr. W. Reiterer, Kardio-pulmonales Funktionslabor der I. Med. Abt. der Poliklinik Wien, A-1090 Wien (Österreich)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. Hans Georg Classen, Stellvertreter: V. Schramm. Redaktions-Sekretariat: H. Nowak, Verlag: Editio Cantor, 7960 Aulendorf/Württ., Ruf: Aulendorf (0 75 25) 4 31—4 33. Druck: Vereinigte Buchdruckereien, August Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau. Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich. Pro Jahr 2 Bände (I. u. II). 6 Hefte ergeben einen Band (keine Berechnung zusätzlicher Sonderhefte). Die Zeitschrift kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Band 100,— DM inklusive MwSt. zuzügl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 20,— DM inklusive MwSt. zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany — ISSN 0004 — 4172