

Wirkung des selektiven α_1 -Blockers Urapidil auf die Hämodynamik von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne arterielle Hypertonie

S. SILBER¹, F. HANY, M. WEBER, K. THEISEN und H. JAHRMÄRKER

Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz findet das Prinzip der medikamentösen Entlastung mit Vasodilatoren als „dritte Säule“ neben Digitalis und Diuretika zunehmend Anwendung [6, 7, 10, 18, 30, 32, 38, 55]. Hierzu kommen entweder überwiegend arteriell angreifende, d. h. die Nachlast senkende Vasodilatoren (z. B. Minoxidil, Hydralazin, Nifedipin, Phentolamin) oder Nitrate, die über eine Venodilatation die Vorlast reduzieren, in Betracht. Eine Mittelstellung nehmen Substanzen wie Natriumnitroprussid und Captopril ein, die sowohl im arteriellen als auch im venösen Bereich dilatierend wirken.

Zur gleichzeitigen Senkung der Vor- und Nachlast eignen sich insbesondere die selektiven α_1 -Blocker, die hinsichtlich ihrer Häufigkeit in der klinischen Anwendung durch das Prazosin repräsentiert werden. Obwohl die günstigen Akuteffekte des Prazosins auf die Hämodynamik von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gut dokumentiert sind, fanden sich in den letzten Jahren zunehmend Hinweise für einen Wirkungsverlust, d. h. eine Toleranzentwicklung bei chronischer Verabreichung, die den Wert einer Langzeittherapie der Herzinsuffizienz mit Prazosin in Frage stellen [1, 2, 12, 13, 22, 23, 31, 36].

Urapidil gehört als Phenylpiperazinderivat zu einer neuen Klasse von α_1 -Blockern (Abb. 1). Es ist seit 1981 in der BRD zur intravenösen und oralen Anwendung bei arterieller Hypertonie zugelassen (Handelsname: Ebrantil, Byk-Gulden, Konstanz). Urapidil ist kein Ganglienblocker, wirkt peripher (postsynaptisch) α_1 -blockierend [14, 43] und führt über einen noch unbekanntenen zentralen Mechanismus (zentrale α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren sind nicht beteiligt) zu einer Verminderung des Sympathikotonus [43, 44, 48]. Eventuell zusätzlich bestehende geringere β_1 -blockierende Eigenschaften werden diskutiert [48]. Nach intravenöser Anwendung wird das Wirkungsmaximum in 10 bis 20 min erreicht, bei oraler Gabe (Bioverfügbarkeit der Retardkapseln ca. 90%) sind maximale Blutspiegel nach ca. 1 h, bei Retardformen nach ca.

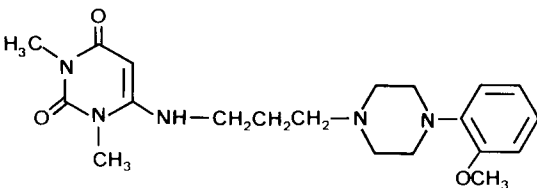


Abb. 1. Strukturformel von Urapidil, einem Phenylpiperazinderivat, (Aus [44])

¹ Medizinische Klinik Innenstadt der Universität, Herzkatheterlabor, Ziemssenstraße 1, D-8000 München 2

2 bis 4 h nachweisbar [44]. Die mittlere Halbwertszeit beim Menschen beträgt 4–5 h [44]. Urapidil wird hauptsächlich renal eliminiert. Ca. 15% erscheinen unverändert im Urin, die Metabolite (überwiegend p-hydroxyliert) sind nahezu inaktiv [54].

Die blutdrucksenkende Wirkung des Vasodilatators Urapidil ist sowohl experimentell [25, 26, 43] als auch bei Patienten mit chronischer arterieller Hypertonie [8, 9, 27, 34, 44] gut belegt. Als Notfallmedikament hat es sich bei hypertensiver Krise [9, 20, 43, 45, 53] und bei bedrohlichem Blutdruckanstieg im Rahmen einer Anästhesie [4, 9, 17] bewährt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und arterieller Hypertonie führte Urapidil neben einer signifikanten Senkung des mittleren arteriellen Druckes auch zu einer Abnahme des erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes [40].

Da zur Akutwirkung von Urapidil bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne arterielle Hypertonie bislang keine Studie vorlag, war es unser Ziel, erste, orientierende Daten mit dieser Fragestellung zu gewinnen.

Patienten und Methodik

In die Studie wurden nur Patienten mit folgenden Kriterien eingeschlossen: Anamnese einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III), röntgenologisch vergrößerter Herzschatten (Herz/Thorax-Quotient $> 0,55$), Sinusrhythmus, weder anamnestisch noch durch 3mal tägliche Blutdruckmessung auf Station bestehende Hinweise auf eine arterielle Hypertonie und eine radionuklidventrikulographisch gemessene linksventrikuläre Auswurfraction unter 45%. Die bestehende Therapie mit Digitalis und Diuretika wurde während des gesamten Untersuchungszeitraums konstant beibehalten. Eine Verabreichung anderer Vasodilatoren, insbesondere Nitrate, war nicht gestattet, d. h. Patienten mit nitratbedürftiger koronarer Herzerkrankung oder unter antiarrhythmischer Therapie mit dem vasodilatierenden Amiodarone wurden ausgeschlossen. Die offene Akutstudie wurde mit dem Einverständnis der Patienten im Rahmen einer Routineherzkatheterisation durchgeführt: Unmittelbar vor sowie 5, 10 und 20 min nach der intravenösen Injektion von 25 mg Urapidil wurden folgende Parameter bestimmt: Herzfrequenz (aus EKG), arterieller Blutdruck (blutige Messung), linksventrikulärer enddiastolischer Druck, Pulmonalarteriendruck und das nach der Kälteverdünnungsmethode bestimmte Herzminutenvolumen (Swan-Ganz-Technik, Cardiac Output Computer 9520, Edwards Laboratories, jeweils Mittelwert aus 3 konsekutiven Injektionen). Um mögliche Schwankungen der Thermistorgenaugigkeit zu berücksichtigen, wurde bei jedem Patienten jeweils derselbe Einschwemmkatheter verwendet. Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion erfolgte anhand der simultan im Herzkatheterlabor durchgeführten Radionuklidventrikulographie: Nach In-vivo-Markierung der patienteneigenen Erythrozyten mit ca. 20 mCi (ca. 710 MBq) 99-m-Technetium erfolgte die Positionierung des Kristallkopfes der mobilen Anger-Gammakamera (Dynamo, Fa. Picker) in modifizierter linksschräger Projektion. Die Daten wurden EKG-getriggert analog auf einem Videorecorder (U-Matic, Fa. JVC) aufgenommen und zu einem späteren Zeitpunkt in ein Computersystem (MDS/A²) überspielt. Die Aufnahmedauer betrug 4 min (jeweils 2 min vor und nach den Meßzeitpunkten, siehe oben). Die Berechnung der linksventrikulären Auswurfraction nach der

Count-rate-Methode erfolgte mit einem halbautomatischen, klinisch validierten Programm [46, 47]. Im Anschluß an den 20-min-Wert nach der Urapidilinjektion erfolgte die Kontrastmittel-Lävokardiographie und die Koronararteriographie.

Insgesamt wurden 7 Patienten untersucht. Bei einem Patienten kam es ca. 5 min nach der Urapidilinjektion zu einer Sinusbradykardie von 35/min, die sofort auf Atropin ansprach. Bei einem Patienten fiel ca. 10 min nach der Urapidilinjektion der systolische Blutdruck auf 75 mm Hg ab, der unproblematisch durch Gabe von Humanalbumin wieder erhöht werden konnte. Die folgenden Daten stützen sich somit auf die Erfahrung an 5 Patienten, alle mit dilatativer Kardiomyopathie. Drei Patienten waren nach weiteren 4 Wochen oraler Einnahme von Urapidil-Retard (3 × 30/mg) mit einer Kontrolleinschwemmkatheteruntersuchung einverstanden. Bei diesen drei Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt und nach weiteren 8 Wochen ein Radionuklidventrikulogramm angefertigt werden.

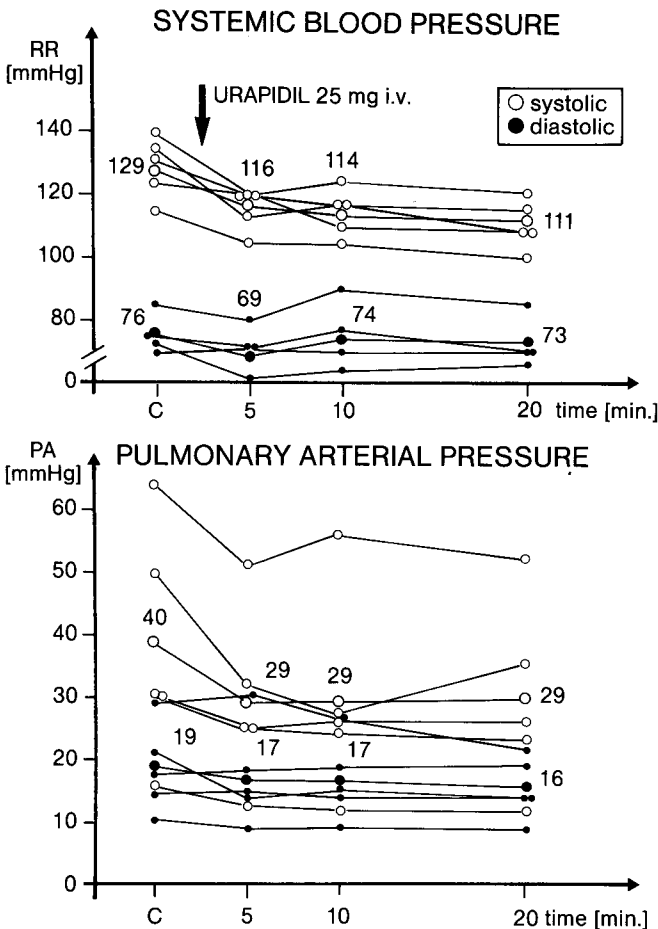


Abb. 2. Einzel- und Mittelwerte des systolischen und diastolischen arteriellen Druckes (RR, oben) bzw. des Pulmonalarteriendruckes (PA, unten) vor (C) sowie 5, 10, und 20 min nach intravenöser Injektion von 25 mg Urapidil

Aufgrund der geringen Patientenzahl verzichteten wir auf eine statistische Auswertung, aus den Abbildungen gehen jeweils die Einzelwerte sowie die Mittelwerte hervor.

Ergebnisse

Die Abb. 2 bis 5 zeigen die Ergebnisse der Akutstudie: Der systolische arterielle Druck nahm nach Urapidil von im Mittel 129 mm Hg auf 111 mm Hg ab, diastolisch blieb er im wesentlichen unverändert (Abb. 2). Der systolische Pulmonalarterien- druck zeigte eine deutliche Abnahme von im Mittel 40 mm Hg auf 29 mm Hg (Abb. 2). Diese deutliche Reduktion trat bereits 5 min nach der Urapidilinjektion ein und war über mindestens 20 min nachweisbar (Abb. 2). Die Herzfrequenz stieg bei 2 Patienten an und blieb bei 3 Patienten unverändert, im Mittel wurde praktisch keine Änderung der Herzfrequenz beobachtet (Abb. 3). Der Schlagvolumenindex zeigte keine wesentliche Änderung, der Herzindex stieg nur gering von im Mittel 2,5 auf 2,8 l/min·m² (Abb. 3). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck nahm bei einigen Patienten deutlich, bei einem Patienten nicht ab, im Mittel ergab sich eine Abnahme von 20 mm Hg auf 15 mm Hg (Abb. 4). Die linksventrikuläre Auswurf- fraktion zeigte bei einigen Patienten eine ansteigende Tendenz. Die mittlere Zunahme von 27% auf 32% (Abb. 5) liegt jedoch im Bereich der methodischen Unschärfe.

Die Abb. 6 bis 8 lassen unter oraler Langzeittherapie gemessenen Werte im Ver- gleich zu den jeweiligen Maximalwerten der Akutstudie erkennen: Der Schlagvolu-

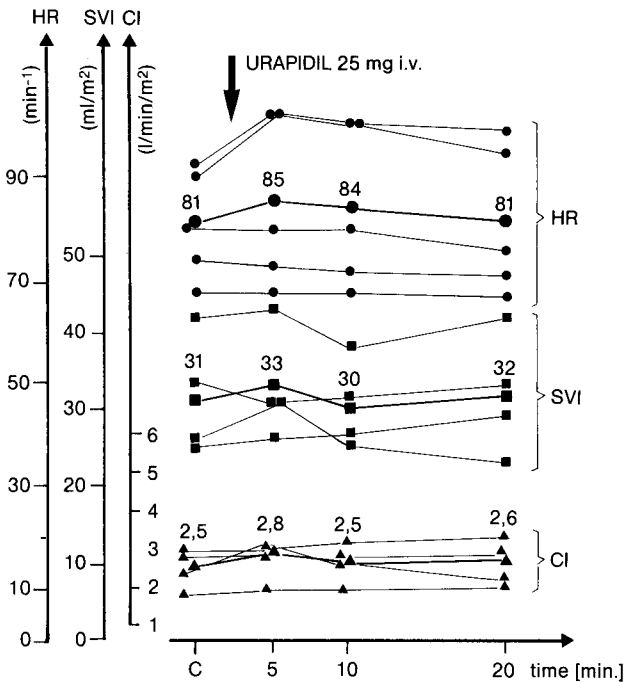


Abb. 3. Herzfrequenz (HR), Schlagvolumenindex (SVI) und Herzindex (CI) vor (C) sowie 5, 10 und 20 min nach intravenöser Injektion von 25 mg Urapidil

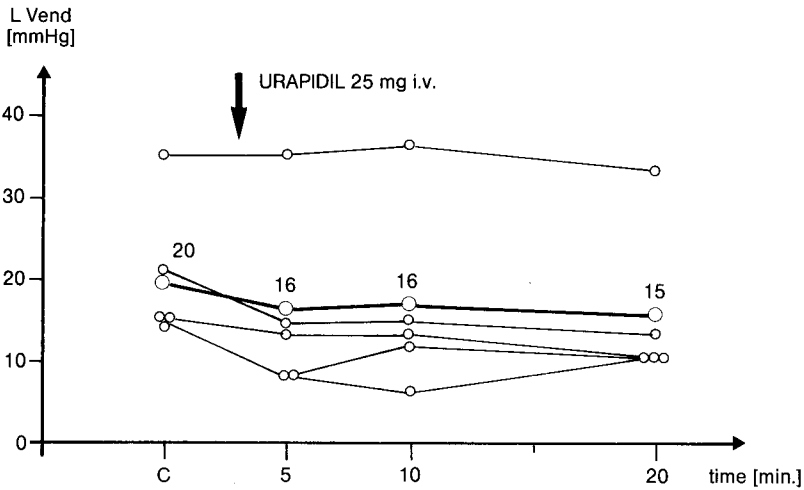


Abb. 4. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (C) vor sowie 5, 10 und 20 min nach intravenöser Injektion von 25 mg Urapidil

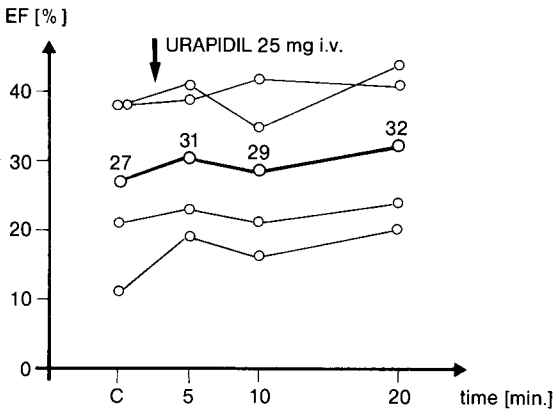


Abb. 5. Radionuklidventrikulographisch gemessene linksventrikuläre Auswurfraction (EF) vor (C) sowie 5, 10 und 20 min nach intravenöser Injektion von 25 mg Urapidil

menindex zeigt auch weiterhin keine Änderung, der initial bei 2 Patienten nachgewiesene Anstieg des Herzindex erreichte nach 4wöchiger oraler Therapie wieder die Ausgangswerte (Abb. 6). Auch die linksventrikuläre Auswurfraction lag nach 4 und 12 Wochen im Bereich der Ausgangswerte (Abb. 7). Dagegen konnte unter 4wöchiger oraler Therapie mit Urapidil eine bleibende Senkung des systolischen und diastolischen Pulmonalarteriendruckes von 39 mmHg auf 30 mmHg (Akutstudie) bzw. 31 mmHg (nach 4 Wochen) nachgewiesen werden.

Diskussion

Die „klassischen“, nicht-selektiven α -Blocker wie z.B. Phentolamin und Phenoxybenzamin sind aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen, insbesondere der deutli-

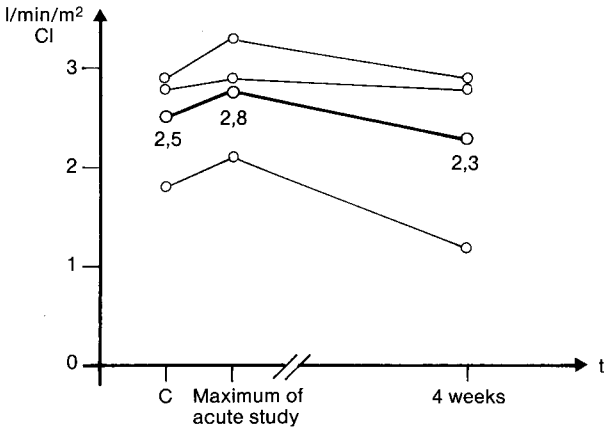
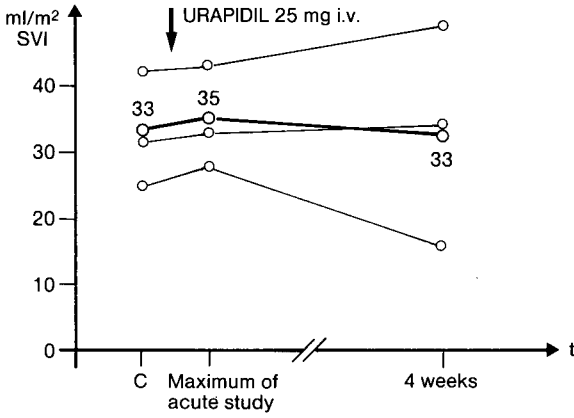


Abb. 6. Schlagvolumenindex (SVI, oben) und Herzindex (CI, unten) vor Urapidil sowie maximale Änderung nach intravenöser Injektion von 25 mg und nach 4wöchiger Einnahme von Urapidil-Retard 3 × 30 mg/die

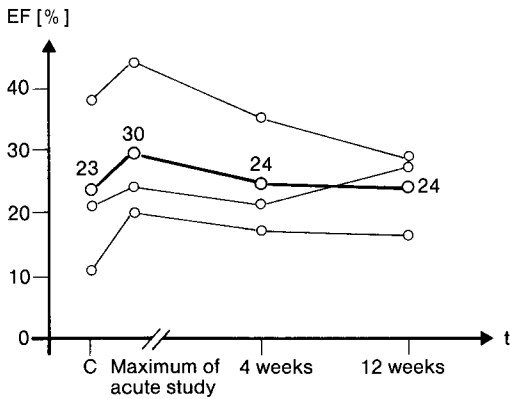


Abb. 7. Radionuklidventrikulographisch gemessene linksventrikuläre Auswurf-fraction (EF) vor Urapidil, maximale Änderung nach intravenöser Injektion von 25 mg sowie nach 4- bzw. 12wöchiger Einnahme von Urapidil-Retard 3 × 30 mg/die

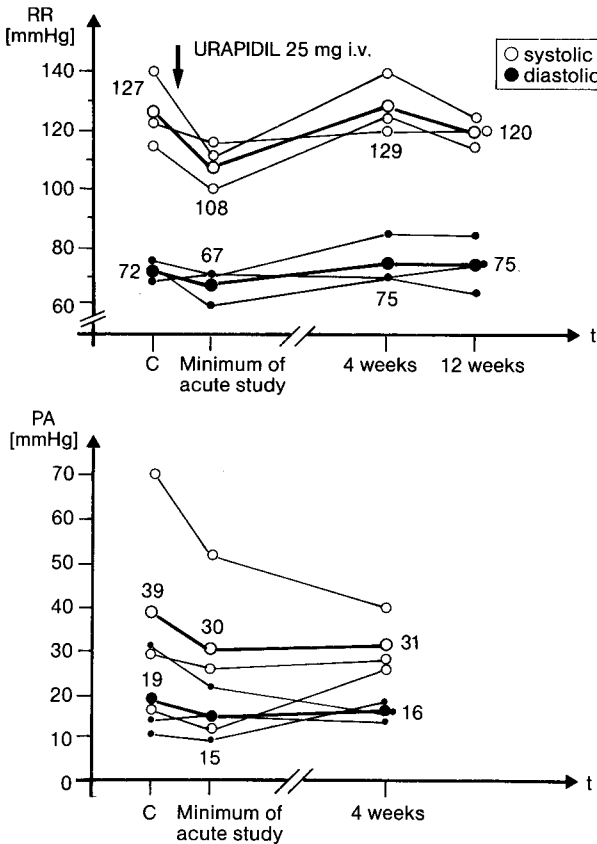


Abb. 8. Arterieller Druck (RR, oben) und Pulmonalarteriendruck (PA, unten) vor Urapidil sowie nach intravenöser Injektion von 25 mg (maximale akute Änderung) und nach 4wöchiger Einnahme von Urapidil-Retard (3×30 mg/die)

chen Orthostasesymptomatik und der Reflextachykardie für die Therapie der Herzinsuffizienz nicht besonders geeignet [10]. Außerdem steigern sie, ebenso wie die selektiven α_2 -Blocker (z. B. Yohimbin), den myokardialen Sauerstoffverbrauch über eine Noradrenalinfreisetzung [21, 29]. Dagegen blockieren die vasodilatierenden, selektiven α_1 -Antagonisten einen erhöhten Sympathikotonus ohne Noradrenalin-Freisetzung [21]. Klinische Anwendung finden vor allem Quinazolinderivate (z. B. Prazosin, Triamzosin), aber auch Indolderivate (z. B. Indoramin), Ethanolamine (z. B. Labetalol) und das Phenylpiperazinderivat Urapidil [11, 21, 24, 27, 35].

Wie einleitend erwähnt, wurde die Euphorie über initiale Prazosinwirkungen auf die Hämodynamik herzinsuffizienter Patienten durch widersprüchliche Langzeitstudien relativiert: Hierbei fällt auf, daß die in offenen Studien [28] gefundene anhaltende Prazosinwirkung in plazebokontrollierten Studien nicht mehr bestätigt werden konnte [13, 22, 23, 31]. Auch kann derzeit nicht schlüssig beantwortet werden, ob der Wirkungsverlust unter Prazosinlangzeittherapie durch eine Dosissteigerung [2] oder durch zusätzliche Spironolactongabe kompensiert werden kann [37, 42]. Summarisch wird die Wahrscheinlichkeit der Effektivität einer Prazosinlangzeittherapie mit ca. 30% angegeben [36, 38], so daß einige Autoren die aufwendige Therapiekontrolle bei jedem einzelnen Fall vorschlagen [1]. Die Ergebnisse mit Tri-

mazosin sind noch widersprüchlich, die Erfahrungen im Vergleich zu Prazosin bei weitem geringer [24, 49].

Die intravenöse Gabe von Urapidil führte bei Patienten mit arterieller Hypertonie ohne Herzinsuffizienz zur signifikanten Abnahme des systemischen Widerstandes um ca. 25% [27, 44] und zu einer deutlichen Zunahme des Herzindex um ca. 10% [44, 53] bis zu 25% [4, 27] – meistens ohne Reflextachykardie [17, 20, 44, 45, 53]. Gleichzeitig konnte übereinstimmend in zahlreichen Untersuchungen eine vorlastsenkende Wirkung [5, 21, 27, 39] mit Abnahme des mittleren Pulmonalarterien-druckes um ca. 25% [40, 50] bzw. 35% [4, 53] nachgewiesen werden.

In unserer orientierenden Untersuchung stand die bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Regel erwünschte Abnahme des Pulmonalarterien-druckes im Vordergrund (s. Abb. 2). Diese war auch nach 4wöchiger oraler Gabe nachweisbar (s. Abb. 8). Sicher reichen unsere Daten nicht aus, um Schlußfolgerungen zu ziehen [3]. Sie können allenfalls als Grundlage für die Durchführung einer kontrollierten Langzeitstudie angesehen werden.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welcher Parameter überhaupt zur Beurteilung des Erfolges einer Herzinsuffizienztherapie primär beurteilt werden soll: Der „härteste“ Parameter, die ohnehin schon bei diesen Patienten hohe Mortalität [33], konnte bislang in keiner mit verschiedenen Therapieformen durchgeführten Langzeitstudie beeinflusst werden, allerdings war die Anzahl der jeweils untersuchten Patienten zu gering [19]. Von großer Bedeutung erscheint in diesem Zusammenhang die erst kürzlich vorgestellte amerikanische V-HeFT-Studie an über 600 Patienten: Knapp jeweils 1 Drittel erhielt über mehrere Jahre entweder nur Digitalis und Diuretika oder zusätzlich Prazosin bzw. die Kombination Isosorbiddinitrat und Hydralazin. Während sich die Mortalität der Prazosin-Gruppe nicht von der der Kontrollgruppe (Digitalis und Diuretika) unterschied, konnte durch Gabe von Isosorbiddinitrat und Hydralazin die Mortalität deutlich gesenkt werden. Leider gestattet es diese Studie nicht, zwischen Isosorbiddinitrat und Hydralazin hinsichtlich ihrer lebensverlängernden Wirkung zu differenzieren.

Die Tatsache, daß der klinische Schweregrad nach NYHA nicht mit der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Belastungsdauer korreliert [15, 16] läßt ergometrische Untersuchungen zunehmend als sinnvoll für die Erfolgsbeurteilung einer Herzinsuffizienztherapie erscheinen [15]. Somit kristallisiert sich als entscheidendes, die Symptomatik bestimmendes Ziel, die Senkung des linksventrikulären Füllungsdruckes in Ruhe und während Belastung heraus. Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine die „Lebensqualität“ verbessernde Therapie nicht nur kardial entlasten, sondern auch eine Erhöhung der Durchblutung der Extremitätenmuskulatur bewirken [51].

Inwieweit sich hierzu neuere selektive α_1 -Blocker, insbesondere solche mit zusätzlicher antiischämischer, für Patienten mit Herzinsuffizienz bei koronarer Herzerkrankung wünschenswerter Wirkung eignen [11, 24, 41, 52], bleibt in größeren Untersuchungen zu klären.

Zusammenfassung

Da Urapidil, ein relativ neuer α_1 -Blocker, bei Patienten mit arterieller Hypertonie erfolgreich eingesetzt wurde, aber bislang keine Erfahrungen mit diesem Vaso-

dilatator bei chronischer Herzinsuffizienz vorlagen, führten wir bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz eine orientierende Untersuchung durch. Das im Rahmen einer Routineherzkatheterisation injizierte Urapidil (25 mg) führte vor allem zu einer Abnahme der Druckwerte in der A. pulmonalis. Der Herzindex stieg bei im Mittel unveränderter Herzfrequenz nur leicht an. Nachuntersuchungen im Abstand von 4 Wochen konnten unter Einnahme von Urapidil in retardierter Form (3 × 30 mg/die) eine bleibende Senkung des Pulmonalarteriendruckes objektivieren. Diese orientierenden Daten weisen darauf hin, daß Urapidil die Hämodynamik bei Patienten mit Herzinsuffizienz günstig und anhaltend beeinflusst. Allerdings sollte dies im Rahmen einer kontrollierten Studie erhärtet werden.

Literatur

1. Arnold SB, Williams RL, Ports TA, Baughman RA, Benet LZ, Parmley WW, Chatterjee K (1979) Attenuation of prazosin effect on cardiac output in chronic heart failure. *Ann Int Med* 91: 345–349
2. Awan NA, Lee G, DeMaria AN, Mason DT (1981) Ambulatory prazosin treatment of chronic congestive heart failure: Development of late tolerance reversible by higher dosage and interrupted substitution therapy. *Am Heart J* 101: 541–547
3. Bailar JC, Louis TA, Lavori PW, Polansky M (1984) Studies without internal controls. *N Engl J Med* 311: 156–162
4. Barankay A, Göb E, Richter JA (1981) Treatment of hypertension in coronary bypass surgery. Clinical experience with urapidil. *Arzneimittelforsch* 31: 849–852
5. Belz GG (1984) Die Wirkungen von Urapidil auf das kardiovaskuläre System des Menschen. Symposium: Urapidil bei Hypertonie und Herzinsuffizienz. IX. Europäischer Kongress für Kardiologie, 11. Juli, Düsseldorf
6. Bertel O (1983) Behandlung der Herzinsuffizienz mit Vasodilatoren. *Fortschr Med* 101: 1437–1439
7. Braunwald E (1984) Vasodilator therapy of heart failure. *New Engl J Med* 310: 459–461
8. Bruckschen EG, Henze F, Michael G (1978) Clinical trials of urapidil. Review of human pharmacological studies with a summary of a multicenter study. *Arzneimittelforsch* 28: 1176–1184
9. Bruckschen EG, Haerlin R (1980) Hochdrucktherapie mit Ebrantil. *Therapiewoche* 30: 7850–7851
10. Cohn JN, Franciosa JA (1977) Vasodilator therapy of cardiac failure. *New Engl J Med* 297: 228–258
11. Collins P, Sheridan D (1985) Improvement in angina pectoris with alpha adrenoceptor blockade. *Br Heart J* 53: 488–492
12. Desch CE, Magorien RD, Triffon DW, Blanford MF, Unverferth DV, Leier CV (1979) Development of pharmacodynamic tolerance to prazosin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 44: 1178–1182
13. Elkayam U, Lejemtel TH, Mathur M, Ribner HS, Frishman WH, Strom J, Sonnenblick EH (1979) Marked early attenuation of hemodynamic effects of oral prazosin therapy in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 44: 540–545
14. Eltze M (1979) Investigation on the mode of action of a new antihypertensive drug, urapidil, in the isolated rat vas deferens. *Eur J Pharmacol* 59: 1–9
15. Franciosa JA (1984) Exercise testing in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 53: 1447–1450
16. Franciosa JA, Dunkman B, Leddy CL (1984) Hemodynamic effects of vasodilators and long-term response in heart failure. *JACC* 6: 1521–1530
17. Franke N, Schmucker P, van Ackern K, Reichert B (1980) Antihypertensive Therapie mit Urapidil während der Narkose. *Therapiewoche* 30: 880–886
18. Freis ED (1984) Preload and afterload reduction in treating congestive heart failure. *J Cardio-vasc Pharmac* 6: 895–902

19. Furberg CD, Yusuf S, Thom TJ (1984) Potential for altering the natural history of congestive heart failure: Need for large clinical trials. *Am J Cardiol* 55:45A-47A
20. Gless K-H, Gram N, Helmstädter V (1978) Die Wirkung von intravenös appliziertem Urapidil auf den Blutdruck bei Patienten mit krisenhaft erhöhtem Blutdruck. *Therapiewoche* 28:6266-6270
21. Graham RM (1984) Selective alpha₁-adrenergic antagonists: Therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 53:16A-20A
22. Harper RW, Claxton H, Anderson S, Pitt A (1980) The acute and chronic haemodynamic effects of prazosin in severe congestive heart failure. *Med J Aust* 2 (Suppl):36-38
23. Higginbotham M, Morris K, Coleman RE, Cobb FR (1982) Is long-term ambulatory therapy with prazosin effective in chronic heart failure? *Circulation* 66 (Suppl II):II-210
24. Kern MJ, Horowitz JD, Ganz P, Gaspar J, Colucci WS, Lorell BH, Barry WH, Mudge GH (1985) Attenuation of coronary vascular resistance by selective alpha₁-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 5:840-846
25. Kobrin I, Gallo A, Pergam BL, Frohlich ED (1984) Urapidil in normotensive and spontaneously hypertensive rats: The effects on systemic and regional hemodynamics and cardiac mass. *J Hypertens* 2:317-320
26. Kobrin I, Gallo A, Kumar A, Pegram BL, Frohlich ED (1984) Immediate hemodynamic changes produced by urapidil in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A6*:685-697
27. Kobrin I, Amodeo C, Ventura HO, meserli FH, Frohlich ED (1985) immediate hemodynamic effects of urapidil in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 55:722-725
28. Kuhn H, Boch H, Lösse B (1981) Wirkung einer chronischen Verabreichung von Prazosin bei Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 70:501-507
29. Langer SZ (1981) Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 32:337-362
30. Levine TB (1985) Role of Vasodilators in the Treatment of Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 55:32A-35A
31. Markham RV, Corbett JR, Gilmore A, Pettinger WA, Firth BG (1983) Efficacy of prazosin in the management of chronic congestive heart failure: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 51:1346-1352
32. Mason DT (1978) Ventricular afterload reduction in management of congestive heart failure – A rational new concept that has rapidly come of age by vasodilator drugs. *Clin Cardiol* 1:55-59
33. McFate-Smith W (1985) Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55:3A-8A
34. McMahon FG (1978) Management of essential hypertension. Futura, Mount Kisco NY
35. Nicholis DP, Harron DWG, Shanks RG (1981) Acute and chronic cardiovascular effects of indoramin and prazosin in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 6:61S-66S
36. Packer M, Meller J, Gorlin R, Herman MV (1979) Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. *Circulation* 59:531-539
37. Packer M, Meller J, Medina N, Yushak M, Gorlin R (1982) Serial hemodynamic studies indicate that early tolerance to prazosin in heart failure is not reversible (abstr). *Circulation* 66 (Suppl II):II-210
38. Packer M (1983) Vasodilator and inotropic therapy for severe chronic heart failure: Passion and scepticism. *JACC* 2:841-852
39. Rasmussen K (1982) Hemodynamic effects of alpha receptor blockade during acute administration and chronic treatment. *Acta Med Scand (Suppl)* 665:83-85
40. Reiterer W (1981) Der Akuteffekt von Urapidil (i.v.) auf die Belastungshämodynamik bei Hypertonikern mit Linksherzinsuffizienz. In: Kaufmann W, Bruckschen EG (Hrsg) 1. Urapidil-Symposium, 20.-21.11.1981. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton, S 166-178
41. Robertson RM, Bernard YD, Carr RK, Robertson D (1983) Alpha-adrenergic blockade in vasotonic angina: Lack of efficacy of specific alpha-1 receptor blockade with prazosin. *J Am Coll Cardiol* 2:1146-1150
42. Rouleau J-L, Warnica JW, Burgess JH (1981) Prazosin and congestive heart failure: Short- and long-term therapy. *Am J Med* 71:147-152
43. Schoetensack W, Bischler P, Dittmann EC, Steinijs V (1977) Studies on the influence of the antihypertensive drug urapidil on blood circulation and its regulation in animal experiments. *Arzneimittelforsch* 27:1908-1919

44. Schoetensack W, Bruckschen EG, Zech K (1983) Urapidil. In: Scriabine A (ed) *New drugs annual: Cardiovascular drugs*. Raven, New York, pp 19–48
45. Schuster P (1981) Einsatz des Antihypertоникums Ebrantil bei Hochdruckkrisen. *Klinikerzt* 10: 202–211
46. Silber S, Schwaiger M, Klein U, Rudolph W (1980) Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der Radionuklid-Ventrikulographie. *Herz* 5: 146–158
47. Silber S, Krause H, 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
48. van Zwieten PA (1984) Mechanism of antihypertensive action of urapidil in animals. *Urapidil workshop*, Gottlieben, 5th–6th July
49. Weber KT, Kinasewitz GT, West JS, Janicki JS, Reichek N, Fishman AP (1980) Long-term vasodilator therapy with trimazosin in chronic cardiac failure. *N Eng J Med* 303: 242–250
50. Wießmann K-J, Münnighoff J, Krüger C (1983) Antihypertensive Therapie mit Urapidil bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen. *Fortschr Med* 101: 291–294
51. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N (1984) Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: Role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 69: 1079–1087
52. Winniford MD, Filipchuk N, Hillis LD (1983) Alpha-adrenergic blockade for variant angina: A long term, double-blind, randomized trial. *Circulation* 67: 1185–1188
53. Zähringer J, Klepzig M, Greif J, Ludwig B, Strauer B (1984) Therapie der hypertensiven Krise mit Urapidil. *Fortschr Med* 102: 624–628
54. Zech K, Sturm E, Steinijs V (1981) Pharmakokinetik und Metabolismus von Urapidil bei Tier und Mensch. In: Kaufmann W, Bruckschen EG (Hrsg) 1. Urapidil-Symposium, 20–21. 11. 1981, Bad Kreuznach. *Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton*, S 50–64
55. Zelis R, Flaim SF, Moskowitz RM, Nellis SH (1979) How much can we expect from vasodilator therapy in congestive heart failure? *Circulation* 59: 1092–1097

Diskussion

Herr Bussmann hätte unter der vasodilatatorischen Substanz Urapidil eine Zunahme des Herzminutenvolumens erwartet. Außerdem plädierte er für eine Kontrollgruppe. Herr Silber verwies auf die 4 Wochen lang aufrechterhaltene Senkung des Pulmonalarteriendruckes und empfahl eine größere Studie mit Einschwemmkathe-
ter.

Dem entgegen plädierte auch Herr Kaltenbach grundsätzlich – auch aus ethischen Gründen – dafür, eine Kontrollgruppe mitzuführen, um verbindliche Aussagen über Resultate machen zu können.