

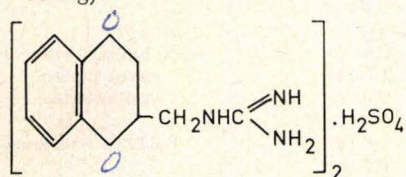
GUANOXAN (ENVACAR)

VERSLAG VAN EEN ONDERZOEK NAAR DE THERAPEUTISCHE BETEKENIS VAN GUANOXAN (ENVACAR) BIJ DE BEHANDELING VAN VERHOOGDE BLOEDDRUK, UITGEBRACHT DOOR

W. G. ZELVELDER, ARTS, EN DR. F. A. NELEMANS, ARTS-FARMACOLOGOOG

Inleiding

Guanoxan is het sulfaat van 2-guanidino methyl-benzo-1,4-dioxan. De stof is in de handel onder de naam Envacar (tabletten à 10 mg).



Farmacologische gegevens

Bij proeven op dieren blijkt guanoxan de vrijmaking van adrenaline en noradrenaline uit de postganglionaire sympathische zenuwen te blokkeren. Tevens vermindert de stof de concentratie van de catecholaminen in de weefsels, ook die in de bijnieren en in de hypothalamus (dit in tegenstelling tot guanethidine).

Guanoxan heeft een antagonistische invloed op de werking van adrenaline, ook ten aanzien van de perifere bloedvaten; dit laatste in tegenstelling tot guanethidine, welke stof de gevoeligheid van de perifere bloedvaten voor noradrenaline en adrenaline verhoogt. Bij dierproeven is vastgesteld, dat guanoxan de lichamelijke activiteit remt. De stof heeft geen invloed op het hartminuutvolume.

De bloeddrukverlagende werking van guanoxan zou niet alleen berusten op afneming van de activiteit van de — centraal gereguleerde — vasomotorentonus, doch ook op blokkering van de sympathicus; het vrijkomen van adrenaline en noradrenaline uit postganglionaire sympathische zenuwen wordt geblokkeerd, terwijl de concentratie van deze stoffen in de zenuwen daalt.

Door een en ander heeft men verondersteld dat de werking van guanoxan bij gelijkblijvende dosering minder of niet afneemt dan die van andere bloeddrukverlagende middelen. De acute LD₅₀ bij de muis is: intraveneus 35, oraal 320 mg per kg lichaamsgewicht. Subchronisch en chronisch toxiciteitsonderzoek bij de rat en de hond hebben geen hematologische of biochemische afwijkingen getoond bij dagelijkse orale giften ten bedrage van 40 mg/kg.

Klinische bevindingen

PEART en MACMAHON (1964) hebben 62 lijdende aan ernstige hypertensie — 31 patiënten hadden een diastolische bloeddruk hoger dan 140 mm kwik — met guanoxan behandeld. De beginndosis varieerde, op enkele uitzonderingen na, van 10 mg (poliklinische patiënten) tot 20 mg daags (klinische patiënten); het werd meestal des ochtends ineens gegeven. Elke vierde dag werd de dosis verhoogd totdat er een daling in de bloeddruk werd waargenomen; afhankelijk hiervan werd de dosis voorzichtig verder verhoogd.

Indien met 160 mg per dag geen voldoende resultaat werd behaald, werd deze dosis gehalveerd en werd er een thiazidediureticum aan toegevoegd. Thiazidediuretica werden eveneens toegevoegd wanneer de intensiteit van bijwerkingen een dosisverhoging van guanoxan onmogelijk maakte,

Samenvatting:

Uit de gegevens van 50 patiënten die wegens verhoogde bloeddruk gedurende 1 tot 79 weken werden behandeld met guanoxan (Envacar), blijkt dat dit middel een gunstige invloed op de bloeddruk kan uitoefenen, ook dan wanneer met andere bloeddrukverlagende middelen geen verbetering kon worden bereikt. Omdat het vermoeden bestaat dat guanoxan hepatotoxisch kan zijn, moeten patiënten die hiermee worden behandeld, nauwgezet onder controle worden gehouden.

of wanneer er zich vochtretentie voordoet. Op deze wijze kon bij 36 van de 62 patiënten een diastolische bloeddruk van minder dan 111 mm kwik bij liggen, en 101 mm bij staan worden bewerkstelligd. Bij twee der patiënten steeg de tolerantie, waardoor er slechts tijdelijk een werking op de bloeddruk is geweest.

Het bleek dat de bloeddruk ongeveer 24 uur na inneming van een werkzame dosis begon te dalen; na ongeveer 48 uur was de werking maximaal. Het verlaagde bloeddrukpeil bleef ongeveer 48 uur aanhouden; daarna steeg de druk weer tot het oorspronkelijke niveau.

De meest voorkomende klacht ten gevolge van de medicatie was moeheid; deze klacht kon meestal worden voorkomen door het middel tegen bedtijd te laten innemen.

Ook deed er zich geregeld diarree voor; vooral was dit het geval na toediening van guanoxan. Deze diarree, die meestal na 30-60 minuten verscheen en ongeveer een uur duurde, kwam minder vaak voor als het guanoxan 's avonds werd toegediend. Bij de meeste patiënten kon de diarree afdoende worden gestopt door gelijktijdige toediening van codeïnefosfaat; overigens bleef de diarree op den duur uit, indien met toediening van guanoxan werd voortgegaan. Bij geen der patiënten was het nodig, de toediening van guanoxan wegens diarree te staken.

Een aantal patiënten klaagde over misselijkheid. De intensiteit en de frequentie van deze klacht, die meestal gedurende 30 à 90 minuten na inneming aanwezig was, verminderde wanneer guanoxan na een maaltijd werd ingenomen. Bij patiënten die beide klachten hebben, moet die welke het zwaarst weegt het moment van innemen bepalen.

Een op de vier patiënten klaagde af en toe over orthostatische duizelingen bij doseringen die therapeutisch werkzaam waren. Slechts bij één patiënt waren deze duizelingen een reden tot stopzetten van de medicatie. Van 10 daarvoor ondervraagde mannen vermeldde 3 ejaculatiestoornissen, terwijl 2 andere klaagden over impotentie. Vijf patiënten hadden last van zwelling van het neusslijmvlies. Drie patiënten kregen tijdens de eerste drie weken van behandeling met guanoxan koorts en diarree, die verdwenen na weglating van het middel, doch terugkeerden bij hernieuwde toediening. Tijdens deze intoxicatie bleek er eosinofilie aanwezig te zijn.

Guanoxan bleek bij alle typen van verhoogde bloeddruk werkzaam te zijn. De bloeddruk daalt het meest, als de patiënt staat, en na inspanning. Soms was het middel werkzaam wanneer methyldopa (Aldomet) en (of) guanethidine geen effect (meer) had(den). Bij alle patiënten die op deze middelen reageerden, was guanoxan eveneens werkzaam.

MONTUSCHI en LOVEL (1964) kwamen bij een onderzoek van 48 patiënten tot vrijwel dezelfde conclusies als PEART en MACMAHON, maar zij vermeldde bij één van hun patiënten een ernstige leverbeschadiging na 14 weken toediening van guanoxan. Na weglaten hiervan (en van chloordiazepoxyde, tetracycline en ampicilline, die tegelijkertijd werden gegeven) trad langzaam herstel in.

Patienten nr., ge- leef- slacht, tijd			Oorzaak hypert. duur in jaren	Behan- deling vooraf	Bloeddruk (lig- gend, staand). Toestand fundus (KIV)	Reden van staken	Dosering Enva- car (mg/dd.) duur in maanden	Bijkomende behandeling	Bloeddruk werd: (liggend, staand)	Bij- werkingen	Eindoordeel der onderzoekers
1	v	49	essent. 10	Ismel. Aldom. Esidr.	180-120 — — II	succes 0 bijw.	10-25 (11)	Esidrex	180-110 — —	duiz. ±	Geringe (dubieuze) verbetering
2	v	60	essent. 6	Ismel. Esidr.	230-130 175-110 III	bijw. succes 0	20-50 (15)	Esidrex	200-115	±	Matige verbetering
3	v	64	essent. 11	Ismel. Esidr.	180-120 180-120 II	bijw. succes 0	10-20 (11)	Esidrex	180-110 150-100	—	Redelijk verbeterd zonder klachten
4	m	49	essent. 5	Ismel. Aldom. Esidr.	250-150 240-150 II	bijw.	20-60 (14)	Esidrex	190-120 160-100	—	1e halfjaar: duidelijk verbeterd
5	v	48	gravid. 19	Ismel. Darenth. Hydralaz.	230-150 210-140 II	duizel. succes 0	20-60 (14)	Esidrex	220-130 170-120 220-120 200-110	duiz. —	2e halfjaar: succes minder groot: nu ook klachten Duidelijke verbetering
6	m	55	essent. 5	Ismel. Esidr.	200-125 190-120 ?	duizel. succes ±	30 (13)	Esidrex	190-110 160-100	—	Duidelijke verbetering
7	m	55	onbek. ?	Ismel. Reserp. Esidr.	220-140 200-120 ?	succes 0	30-70 (12)	Esidrex	190-125 175-120	—	Geringe verbetering
8	v	56	aneur. L+R art. renal.	Ismel. Esidr.	220-130 190-120 II	duizel. succes ±	20-50 (15)	Esidrex	180-120 150-110	duiz. ±	Geringe verbetering, bloeddruk wis- selt sterk
9	v	72	pyelo- neph. 28	Ismel. Aldom. Hygrot.	225-120 180-110 II	duizel. succes 0	15-50 (15)	Esidrex	210-110 170-100	—	Geringe verbetering
10	v	54	essent. 6	Serpas. Esidr.	200-125 180-110	bijw.	20-30 (11)	Esidrex	170-115 150-100	—	Matige verbetering
11	m	47	? ?	—	220-130 190-120 I	—	20-40 (12)	Esidrex	190-120 170-110	ejacul. stoorn. duiz.	Succes minimaal: bijw. Ismel: ejac. stoorn. Aldom.: succes +, geen bijw.
12	m	55	essent. 7	Ismel. Serpas. Tenorm.	185-140 175-135 II	duizel. succes ±	5-40 (11)	Esidrex	150-120 135-100	duiz. ±	Duidelijk resultaat met geringe klachten
13	v	60	nefrog. ±6	Ismel. Aldom. Esidr.	230-120 210-115 II	duizel. nam niets meer in	30-40 (13)	Esidrex	200-110 200-105	duiz. ±	Geringe verbetering met weinig klachten
14	v	61	essent. 5	Ismel. Esidr. Serpas.	180-120 — — I	succes ±	20-60 (4)	Serpasil Esidrex	190-120 190-120	duiz.	Succes nihil, bijwerkingen; weigerde verdere medicatie
15	v	62	onbek. 13	Apresol. Dichl. K.	190-110 — — ?	succes 0	10 (1/4)	Dichl. K.	190-110 — —	missel. braken	Gestaakt wegens bijwerkingen
16	v	66	pyelo- nef. ?	Adelph. Dichl. K.	210-125 — — ?	succes 0	20 (1/2)	Dichl. K.	160-110 160-110	missel.	Staakte op eigen houtje
17	v	49	essent. 13	Dichl. K.	200-120 200-120 ?	succes 0	20 (1/2)	Dichl. K.	200-120 200-120	missel.	Staakte op eigen houtje
18	v	58	essent. 5	Serpas. Tensilest. Dichl. K.	200-105 190-100 I	?	40 (1/4)	Serpasil Dichl. K.	? ?	duiz.	Staakte op eigen houtje
19	v	69	essent. 0,6	Dichl. K.	180-120 190-120 ?	?	20 (1/4)	Dichl. K.	? ?	duiz.	Staakte op eigen houtje
20	v	54	essent. 0,1	Dichl. K.	220-120 190-125 I	succes 0	10-40 (6)	Dichl. K.	180-100 170-100	duiz. ±	Duidelijk resultaat, vrijwel geen klachten
21	v	53	nefrog. 6	Serpas. Tensil. Dichl. K.	190-120 180-120 II-III	succes ±	20 (2)	Serpasil Dichl. K.	170-100 150- 90	duiz. diarree	Duidelijk resultaat bij al te sterke bijwerkingen
22	v	46	essent. 9	Reserp. Dichl. K.	180-110 190-110 ?	succes ±	20-60 (12)	Dichl. K.	180-110 150-100	—	Gering resultaat
23	v	53	onbek. 6	Ismel. Serpas.	190-120 180-110 II	succes ±	20-40 (11)	Dichl. K.	220-120 170-110	missel.	Succes nihil, bijwerkingen
24	v	40	essent. 13	Reserp. Navidr. Aldom.	190-110 190-110 0	succes 0	10-60 (18)	Hygrot.	180- 95 170- 90	duiz. ±	Duidelijk resultaat; weinig klachten

Patienten			Oorzaak	Behan-	Bloeddruk (lig-	Reden	Dosering Enva-	Bijkomende	Bloeddruk	Bij-	Eindoordeel der onderzoekers
nr., ge- slacht, tijd	leeftijd		hypert. duur in jaren	deling vooraf	gend, staand). Toestand fundus (KW)	van staken	car (mg/dd.) duur in maanden	behandeling	werd: (liggend, staand)	werkingen	
25	m	61	essent. 8	Aldom. Navidr.	180-130 170-120 0	succes $\pm$ bijw.	10-40 (3)	Navidrex	200-130 190-120	moe duizel.	Succes nihil; bijwerkingen
26	v	50	essent. 2,5	Aldom.	180-100 180-100 II	succes 0	10-40 (8)	Navidrex	190- 90 170- 90	—	Geringe verbetering
27	v	83	essent. 10	Aldom.	235-110 240-120 IV	succes $\pm$	20 (2)		180-105 160-100	—	Redelijke verbetering
28	m	58	essent. 1,2	Aldom. Navidr.	210-110 210-120 II	succes $\pm$	20 (1)	Navidrex	210-120 200-100	missel.	Door bijwerkingen gestaakt
29	v	60	essent. 5	Aldom. Reserp.	230-110 220-115 I	succes 0	10-20 (6)	—	180- 90 170- 85	trillerig (geweest)	Duidelijk resultaat zonder blijvende klachten
30	v	62	essent. 6	Aldom. Navidr.	200-130 200-130 ?	succes 0	20-40 (2)	Navidrex	260-130 260-130	incontin. urinae	Succes nihil, incontinentie
31	v	70	essent. 21	Aldom. Hygrot.	220-120 220-120 II-III	missel. duizel.	40 (1/2)	Hygroton	215-110 195-105	—	Werd reeds na 2 weken behandeling overgeplaatst naar andere kliniek, waardoor oordeel niet gegeven kan worden
32	m	50	nefrog. (maligne) 1	Aldom. Hygrot.	200-140 175-140 III-IV	succes $\pm$	80-160 (5)	Hygroton Later ook: Reserpine	180-120 120- 90	duiz. diarree	Duidelijk effect; af en toe bijwerkingen
33	m	65	nefroscl. 6	Ro 57 Rauwop. Antur.	220-120 175-110	duizel.	40 (14)	Reserpine Anturan	180-105 140- 90 later: 220-130 180-110	—	1e jaar duidelijk succes, later $\pm$ succesloos (vermoedelijk door te lage dosering en te geringe zoutbeperking)
34	m	55	essent. hypt. (maligne) 8	Mevas. Reserp. Hygrot.	210-130 150-105 II	onregelm. inneming	40-320 (8)	Hygroton Mevas. Reserp. Hygroton	klinisch: 160- 90 140- 80 daarna: 220-140 220-140 160-100 100- 80	diarree duiz.	Klinisch: duidelijk beter polikl.: succes nihil
35	m	54	essent. 12	Aldom. Reserp. Hygrot.	160-100 120- 90 II	moeheid depress.	80-200 (1)	Hygroton	160-100 100- 80	duizel.	Succes gelijk aan dat van aldomet + reserpine: bijw. (te) sterk, moest staken
36	m	67	? 4	Ismel. Aldom.	180-110 150-110 ?	diarree diarree	80 (1)	—	140- 90 135- 90 (klinisch)	—	Na staken ismel. en aldom. is de diarree gebleven ook tijdens Envacar. Oorzaak onbekend. Envacar gestaakt
37	v	37	essent. 10	Eudatine Ismel. Aldom. Hygrot. Apresol.	200-120 190-115 II	succes 0	80-240 (14)	Hygroton Later tijd. Aldom.	190-115 180-110	duizel. $\pm$	Geen succes
38	m	38	essent. 4	Aldom. Chiotr.	140-110 135-100 I	duizel.	60-200 (4)	Hygroton	150- 95 110- 75	duizel. $\pm$	Goed succes, weinig klachten
39	m	26	essent. 2	Lasix Aldom. Eudatine	240-130 200-125 I-II	succes $\pm$	80-240 (4)	Lasix Ismel.	240-120 190- 90 230-120 180-100	—	Matig resultaat: kreeg tijdens Envacar + Lasix een recidief van ulcus duodeni. Envacar tijdelijk gestaakt
40	m	43	essent. 6	Reserp. Aldom. Hygrot.	170-115 160-120 II	succes $\pm$	60-120 (12)	Hygroton Later: Aldom.	190-120 190-125 185-115 185-120	—	Succes nihil
41	v	43	essent. 6	Ismel.	210-135 180-135 II	succes 0	60-320 (7)	Hygroton	185-120 145-110	diarree missel.	Goede reactie, maar effectieve dosis te toxisch
42	v	56	essent. 10	Aldom. Hygrot.	230-110 — — II	succes 0 bijw.	80 (1)	Hygroton	240-110 220-110	hoofdpijn duizel. missel.	Gestaakt wegens bijwerkingen
43	m	40	essent. 6	Aldom. Hygrot.	150-110 110- 85 II	—	20-80 (3)	?	190-120 140-100	duizel.	Kwam onvoldoende voor controle terug. Oordeel niet goed mogelijk. Door bijwerkingen gestaakt

Patiënten nr., ge- leef- slacht. tijd	Oorzaak hypert. duur in jaren	Behan- deling vooraf	Bloeddruk (lig- gend, st. and). Toestand fundus (KW)	Reden van staken	Dosering Enva- car (mg/dd.) duur in maanden	Bijkomende behandeling	Bloeddruk werd: (liggend, staand)	Bij- werkingen	Eindoordeel der onderzoekers
44 v 46	maligne 1,8 (uremie)	Aldom. Reserp. na Dialyse	210-120 210-120 I-II	duizel.	10 (2)	—	220-120 210-120	missel.	Wel enig succes, doch bij bloeddruk- daling duizeligheid en toeneming angineuze klachten. Misselijk ver- moedelijk door uremie
45 v 36	essent. (maligne) (encefalo- pathie) 15	Reserp. Diuret. Aldom. Purov. (tabl., infuus)	240-160 240-160 IV	succes 0	10-40 (8)	Hygroton Reserp.	180-110 140- 95 KW II	duizel. ±	Zeer goed succes!
46 m 55	essent. (maligne) 0,7 (terminale uremie)	Aldom. Reserp. (opneming) Dialyse	160-130 — — IV		120 (1)	Aldom. Reserp.	idem		Alleen opnemingsgegevens; zeer ern- stig; geen verandering
47 v 46	essent. 4	Aldom. Reserp.	200-125 210-130 II	temp. verh. rhinitis	40-50 (11)	Hygroton	180-100 150- 95	diarree in begin	Goede reactie! Geen blijvende klachten
48 v 54	essent. (maligne) 13	Ismel. Aldom.	210-130 205-125 III	duizel. succes ±	30-80 (15)	Esidrex Later: Aldom. Esidrex	210-130 200-125 200-120 185-115	maag- klachten	Geen succes, geringe klachten
49 v 44	essent. 10	Ismel.	240-130 220-140 II	duizel. hoofd- succes ±	80-120 (17)	Esidrex	210-120 190-120	diarree missel. duizel.	Matig succes, bijwerkingen
50 m 20	essent. (maligne) ±3	—	210-150 160-120	—	80 (11)	Esidrex	220-170 200-160	—	Aanvankelijk zeer goed succes. Later, door slecht gebruik van Envacar, geen succes; later met Ismelin (± 60) duidelijk effect en verbetering fundus-beeld. Bloed- druk werd 180-130 140-100

SIEDEK en medewerkers (1965) onderzochten 20 met guanoxan behandelde patiënten; bij 4 patiënten met maligne hypertensie vonden zij behalve duidelijke verbetering van de bloeddruk, ook verbetering van het fundus-beeld en van de algemene toestand. Door al te intensieve daling van de orthostatische brachialisdruk ontwikkelde zich bij één patiënt een vluchtige apoplectiforme toestand; bij 7 andere patiënten (onder wie 2 met renale hypertensie) nam de klaring af. Bij 4 van deze 7 patiënten herstelde deze zich bij verlaging van dosering; bij de 3 overige patiënten moest guanoxan deswege worden weggelaten. SIEDEK e.a. vermelden dezelfde onaangename reacties als de eerder genoemde onderzoekers.

OZEN en KADIGLU (1965) gaven guanoxan — in doseringen tot 200 mg per dag — aan 10 patiënten met ernstige hypertensie (4 maligne, 1 ernstige essentiële, 4 chronische pyelonephritis met maligne hypertensie en 1 systolische hypertensie). De observatieduur varieerde van 1 tot 52 weken. Door resp. 3, 3 en 3 patiënten werd geklaagd over resp. orthostatische duizelingen, moeheid en ejaculatiestoornissen, maar geen der patiënten had diarree, misselijkheid of zwelling van neusslijmvlies. Wel kreeg een patiënt die tevens aan een maagulus leed, melaena en haematemesis tijdens de behandeling.

Bij 6 van de 10 patiënten werd met guanoxan een goede bloeddrukverlaging verkregen; bij 3 van hen maakte gelijktijdige toediening van chlorothiazide een dosis verlaging van guanoxan mogelijk. Bij de patiënten bij wie guanoxan geen succes had, gaf toediening van chlorothiazide evenmin verbetering. Eén patiënt ontwikkelde tolerantie voor het middel na 4 maanden medicatie.

Aanvankelijk is vermeld dat er af en toe lichte stijgingen van de SGOT- en SGPT-waarden zijn gevonden, die

spontaan verdwenen bij voortgezette guanoxan-medicatie; latere analyse van ongeveer 200 langdurig met guanoxan behandelde patiënten heeft geleerd dat bij ongeveer 10 pct der patiënten deze waarden duidelijk stegen, terwijl bij enkele van deze patiënten tevens de alkalische fosfatase toenam en er geelzucht ontstond.

In de literatuur blijkt niet, dat deze bevindingen zouden kunnen berusten op de verhoogde bloeddruk als zodanig of door verlaging van bestaande hoge bloeddruk. Daarom wordt bij gebruik van guanoxan aanbevolen, regelmatig de leverfunctie te controleren. Bij aanwijzing van leverfunctiestoornissen moet men overwegen, de toediening van guanoxan te staken; men mag geen patiënten met dit middel behandelen die reeds verschijnselen van een leveraandoening hebben.

Eigen onderzoek

Wij beschikken over gegevens van 50 patiënten (30 vrouwen en 20 mannen, in leeftijd variërend van 26 tot 72 jaar), die guanoxan ontvingen gedurende 1 tot 79 weken. De meeste patiënten werden poliklinisch behandeld. Enkele zijn aanvankelijk klinisch behandeld, later poliklinisch.

Van de 50 patiënten waren 48 vooraf reeds behandeld met andere bloeddrukverlagende middelen. In bijgaande overzichtstabel is aangegeven, welke diagnoses bij de patiënten werden gesteld, hoe lang de hypertensie heeft bestaan, welke medicatie(s), voorafgaand aan behandeling met guanoxan, werd(en) gegeven en hoe daarbij de bloeddruk en oogfundus waren, waarom deze medicatie(s) werd(en) gestopt, hoe (gemiddeld) de bloeddruk is geworden bij welke dosering van guanoxan (initiele en hoogste doseringen), welke „bijwerkingen” er tijdens behandeling met guanoxan zijn waargenomen en tenslotte het eindoordeel der onderzoekers (zie het slot van dit artikel). Dit oordeel werd ge-

baseerd op de resultaten die tijdens de gehele periode van behandeling met guanoxan werden behaald. Bij het doorlezen van dit eindoordeel zou men de indruk kunnen krijgen dat guanoxan slechts een geringe therapeutische werking heeft (gehad); het betrof hier echter voornamelijk patiënten, bij wie met andere therapieën weinig of geen verbetering ten aanzien van de bloeddruk werd bereikt.

Bij vrijwel alle patiënten werd de aan guanoxan voorafgaande behandeling gestopt omdat er onaangename bijwerkingen ontstonden en (of) omdat het succes van deze behandeling nihil (o) of dubieus ($\pm$) was. Hiermee werd rekening gehouden bij de beoordeling van het therapeutisch resultaat van guanoxan. Handhaving van verbeterde bloeddruk gepaard gaande met verdwijning van de vroegere bijwerkingen, alsook de combinatie betere bloeddrukdaling met gelijkblijven van bijwerkingen — afgewogen naar aard en intensiteit — werden beschouwd als pluspunten voor guanoxan.

In het algemeen werd guanoxan in één enkele dagdosis toegediend; soms werd de dagdosis in tweeën verdeeld.

De dosering van guanoxan blijkt individueel zeer verschillend te zijn geweest, zonder dat er een duidelijke relatie met de aard of intensiteit en frequentie der bijwerkingen heeft bestaan.

Uit het verschil tussen begin dosering en hoogste dosering zou de indruk gewekt kunnen worden dat bij een groot deel der patiënten de tolerantie gestegen is; de in de tabel vermelde doseringen hebben echter betrekking op de initiële dosis en de hoogste dosering die op enig tijdstip tijdens de behandeling werd gegeven. Ten aanzien van deze hoogste dosering kan worden gezegd dat deze lang niet altijd de einddosering is geweest. Het kwam regelmatig voor dat bijwerkingen tot vermindering van dosering noopten, zonder dat een afnemende werking op tolerantie stijging wees. Slechts bij één patiënt (4) is er duidelijk sprake geweest van een verminderde werking ondanks stijgende dosering. Bij twee patiënten (33 en 50) wordt slordigheid ten aanzien van de leefregels als vermoedelijke oorzaak aangegeven dat het gunstig effect verdween bij gelijkblijvende dosering.

De veronderstelling dat guanoxan weinig of geen tolerantie stijging opwekt, wordt door de uitslag van dit onderzoek niet gelogenstraft.

De groep van de 50 met guanoxan behandelde patiënten is geformeerd op grond van een in hoofdzaak negatieve selectie; desondanks heeft het middel bij 10 patiënten (5, 6, 7, 12, 20, 24, 29, 38, 45 en 47) een duidelijke verbetering van de bloeddruk teweeggebracht, zonder dat er sprake is geweest van ernstige bijwerkingen.

Bij 4 patiënten (21, 32, 35 en 41) kon weliswaar een duidelijke bloeddrukdaling worden bewerkstelligd of gehandhaafd (nr. 35), doch noopten ongewenste reacties tot staken van verdere medicatie.

Bij 5 patiënten (2, 3, 10, 13 en 27) kon een matige bloeddrukdaling worden bereikt zonder dat de daartoe gegeven dosering met veel ongewenste reacties gepaard ging, terwijl bij één patiënt (49) matig succes met veel onaangename bijverschijnselen gepaard ging.

Bij 19 patiënten heeft guanoxan (vrijwel) geen therapeutische werking getoond; bij sommigen (1, 8, 9, 22, 26, 37, 40, 46 en 48) weliswaar zonder belangrijke bijwerkingen, bij anderen (11, 14, 15, 23, 25, 28, 30, 42, 43 en 44) daarentegen met duidelijke klachten en bijwerkingen.

Bij één patiënt (4) was het succes van guanoxan van voorbijgaande aard, ondanks stijgende dosering.

Het is niet mogelijk geweest, het therapeutisch effect van guanoxan te evalueren bij 10 patiënten, omdat 4 van hen op eigen houtje de inneming staakten (16, 17, 18 en 19, allen met klachten), terwijl van de 6 overige patiënten de redenen waarom geen oordeel omtrent guanoxan kan worden gegeven, in de overzichtstabel zijn aangegeven (31, 33, 34, 36, 39 en 50).

Wat de aard en intensiteit van de ongewenste bijwerkingen betreft, kan worden gezegd dat 32 patiënten klaagden over meer of minder ernstige duizelingen, die bij 4 patiënten (21, 25, 35 en 42) zodanig waren dat de toediening van guanoxan in de loop der tijd werd gestopt, terwijl één patiënt (14) hierom verdere medicatie weigerde.

Tien patiënten (15, 16, 17, 23, 28, 41, 42, 44, 48 en 49) klaagden over misselijkheid, al dan niet met braken; bij de meesten van hen werd het guanoxan weggelaten.

Zeven patiënten (21, 32, 34, 36, 41, 47 en 49) klaagden over diarree, die bij één van hen (47) alleen in het begin van de behandeling aanwezig was en bij één (36) reeds voorafgaande aan de behandeling met guanoxan bestond.

Slechts één (11) van de twintig mannen vermeldde ejaculatiestoornissen tijdens de behandeling met guanoxan.

Bij 6 patiënten (11, 21, 32, 34, 41 en 42) waren twee of meer van de zojuist vermelde klachten aanwezig.

Evenals in de literatuur bleek het ook in het hier beschreven onderzoek regelmatig voor te komen, dat — ondanks de grote verschillen in dosering bij de diverse patiënten — de therapeutische breedte bij een en dezelfde patiënt klein was. Geringe verschillen in dosis waren in staat hierbij de werking op de bloeddruk op te heffen, hetzij ongewenste reacties op te roepen.

In de ziektegeschiedenissen van de met guanoxan behandelde patiënten werden geen aanknopingspunten gevonden voor een stoornis in de leverfuncties. Hierbij moet worden opgemerkt dat slechts 15 patiënten guanoxan gedurende een jaar of langer ontvingen.

Het bestuur van de Afdeling Klinisch Geneesmiddelen-onderzoek T.N.O. zegt de onderzoekers, te weten de heren Dr. E. J. DORHOUT MEES, L. VAN LANGE, J. H. PANNEKOEK en de heren J. F. OOSTENRIJK en L. ROOK (afdeling Cardiologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen; hoofd: Prof. Dr. J. NIEVEEN) gaarne dank.

Summary:

Guanoxan (Envacar). — Fifty patients with high blood pressure were treated with guanoxan (Envacar) for periods varying from 1-79 weeks. The results were favourable, even in those cases where other hypotensives had failed to effect an improvement. As it is suspected that guanoxan may possibly be hepatotoxic, patients treated with this drug should be kept under strict supervision during medication.

Literatuur: MONTUSCHI, E. en T. W. I. LOVEL (1964) Guanoxan in hypertension. *Lancet* II, 1339. — OZEN, M. A. en A. KADIGLU (1965) Guanoxan (compound 1003) in the treatment of hypertension. *Ann. ther. Res.* 7, 548. — PEART, W. S. en M. T. MACMAHON (1964) Clinical trial of 2-guanidinomethyl (1,4) benzodioxan (compound 1003). *Brit. med. J.* I, 398. — SIEDEK, H., K. KLEIN en M. GRÜBL (1965) Zur Beurteilung der Therapiewirkung bei Hypertonie. *Münch. med. Wschr.* 107, 2119.

Juni 1966