

Hydralazin

Synonym:

1-Hydrazinophthalazin

Chemische Formel:**Vorkommen:***1950 synthetisiert.**Dosierung:* 20-50 mg TD

USA: Apresolin

Dihydralazin: Nepresol Amp., Tabletten 10-25 mg

Wirkungscharakter:

Hydralazin ist ein Phthalazin-Derivat mit Hydrazinsubstitution. Es wirkt vasodilatatorisch durch direkten Angriff an der Gefäßmuskulatur. Durch die reflektorische Steigerung der Herzfrequenz kann eine Erhöhung des Herzzeitvolumens auftreten. Entsprechendes gilt für Dihydralazin, das im deutschsprachigen Raum anstelle von Hydralazin verwendet wird. Hydralazin ist eine Base. Es wird nach p.o. Gabe zu etwa 80% resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit ist durch einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus in Darmwand und Leber reduziert (auf ungefähr 22% bei schnellen Azetylierern und ungefähr 30% bei langsamen Azetylierern). Es wird zu Phthalazinon oxidiert und zu 3-Methylthiazolophthalazin (MTP) und Acetylhydrazinophthalazinon acetyliert. Acetylhydrazinophthalazinon wird zu Triazolophthalazin metabolisiert. MTP hat eine starke Proteinbindung und kann daher kumulieren (Israel). Hydrazin wird größtenteils metabolisiert (3-14% unverändert) ausgeschieden: 81% im Urin, ca. 12% im Stuhl in den ersten 72 Stunden. Die Plasma-HWZ beträgt bei schnellen Azetylierern 2-8 h, bei langsamen Azetylierern 2-6 h. Bei Niereninsuffizienz sind die Plasmaspiegel erhöht und die HWZ verlängert (7-16 h). Die HWZ der antihypertensiven Wirkung ist meist deutlich länger als die Plasma HWZ. Im abgenommenen Serum oder Urin kann Hydrazin nach einiger Zeit nicht mehr nachgewiesen werden (Talseth). Alle Vergiftungssymptome verschwinden nach 6 Monaten, bis auf eine Hyperglobulinämie (bis 30 Monate) und antinukleäre Antikörper (10 Jahre). Die Vergiftungssymptome kommen von einer allergischen Disposition und einer Auslösung eines Lupus erythematoses.

Wechselwirkungen: Additive Wirkungen mit anderen Antihypertensiva. Diuretika, MAO-Hemmer, Procainamid und Chinidin verstärken die antihypertensive Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von Adrenalin ist die Vasodilatation verstärkt.

Toxizität:

Therapeut. Dosis: 0,27-0,91 mg/l im Blut (Jack)

Symptome:

Gelenksbeschwerden, Brustschmerzen, Schwäche, Fieber, Hepato-splenomegalie, Drüsenschwellungen, Lupus erythematoide Hauterscheinungen, Anämie, periphere Neuritis, Hämolyt. Anämie, Schock.

Nachweis:

Kolorimetrie mit p-Hydroxybenzaldehyd (Schulert) oder p-Methoxybenzaldehyd (Zak). GC (Jack), HPLC (Ludden)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich

Literatur:

- ANGELO, R., CHRISTENSEN, J. M., CHRISTENSEN, M., McNAIR, A.: Gas Chromatographie method for the simultaneous determination of hydralazine and its acetylated metabolite in serum using a nitrogen-selective detector. J. Chrom. 183: 159-166,1980.
- BENDERSKY, G., RAMIREZ, C: Hydralazine poisoning. J. Am. Med. Asso. 173: 1789—1794,1960.
- DEGEN, P. H.: Determination of unchanged hydralazine in plasma by gas-liquid chromatography using nitrogen-specific detection. J. Chrom. 176: 375-380,1979.
- ISRAILI, Z. H., DAYTON, P. G.: Metabolism of hydralazine. Drug. Met. Rev. 6: 283-305,1977.
- JACK, D. B., BRECHBUHLER, S., DEGEN, P. H. et al.: The determination of hydralazine in plasma by gas-liquid chromatography. J. Chrom. 115: 87-92,1975.
- LUDDEN, I. M., GOGGIN, L. K., MCNAY, J. L., Jr. et al.: High-pressure liquid Chromatographie assay for hydralazine in human plasma. J. Pharm. Sei. 68:1423-1425,1979.
- PERRY, H. M., Jr.: Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Am. J. Med. 54: 58-72,1973.
- PROVEAUX, W. J., O'DONNELLA, J. P., MA, J. K. M.: Liquid Chromatographie analysis of hydralazine and metabolites in plasma. J. Chrom. 176: 480-484,1979.
- REECE, P. A., COZAMANIS, I., ZACEST, R.: Kinetics of hydralazine and its main metabolites in slow and fast acetylators. Clin. Pharm. Ther. 28: 769-778,1980a.
- REECE, P. A., COZAMANIS, I., ZACEST, R.: Selective high-performance liquid Chromatographie assays for hydralazine and its metabolites in plasma of man. J. Chrom. 181: 427—440,1980b.
- SCHULERT, A. R.: Psychological disposition of hydralazine (1 -hydrazinophthalazine) and a method for its determination in biological fluids. Arch. Int. Pharm. Ther. 132: 1-15,1961.
- SHEPHERD, A. M. M., LUDDEN, T. M., MCNAY, J. L., LIN, M. S.: Hydralazine kinetics after Single and repeated oral doses. Clin. Pharm. Ther. 28: 804-811,1980.
- TALSETH, T.: Studies on hydralazine. I. Serum concentrations of hydralazine in man after a Single dose and at steady-state. Eur. J. Clin. Pharm. 10: 183-187,1976a.
- TALSETH, T.: Studies on hydralazine. II. Elimination rate and steady-state concentration in patients with impaired renal function. Eur. J. Clin. Pharm. 10: 311-317,1976b.
- WAGNER, J., FAIGLE, J. W., IMHOF, P., LIEHR, G.: Metabolism of hydralazine in man. Arz. Forsch. 27: 2388-2395, 1977.
- ZACEST, R., KOCH-WESER, J.: Relation of hydralazine plasma concentration to dosage and hypotension action. Clin. Pharm. Ther. 13: 420-425,1972.
- ZAK, S. B., BARTLETT, M. F., WAGNER, W. E. et al.: Disposition of hydralazine in man and a specific method for its determination in biological fluids. J. Pharm. Sei. 63: 225-229,1974a.
- ZAK, S., GILLERAN, T. G., KARLINER, J., LUKAS, G.: Identification of two new metabolites of hydralazine from human urine. J. Med. Chem. 17: 381-382,1974b.
- ZAK, S. B., LUKAS, G., GILLERAN, T. G.: Plasma levels of real and »apparent« hydralazine in man and rat. Drug. Met. Disp.5: 116-121,1977.