

Mild hypertension : studies on pathophysiology and treatment

Citation for published version (APA):

Böhm, R. O. B. (1986). *Mild hypertension : studies on pathophysiology and treatment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19861010rb>

Document status and date:

Published: 01/01/1986

DOI:

[10.26481/dis.19861010rb](https://doi.org/10.26481/dis.19861010rb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

9.1 SUMMARY

The role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of essential hypertension is still controversial. Possibly an enhanced activity of this system causes chronic elevation of blood pressure in man. Borderline hypertension is a condition in man which could serve as a model to study a progression to essential hypertension. A longitudinal study in a group of borderline hypertensive subjects and normotensive controls could give insight in such a role of the sympathetic nervous system. Furthermore, a reduced parasympathetic tone could influence sympathetic activity at rest.

Patients with essential hypertension are often treated for a prolonged time with antihypertensive drugs. They need a drug which lowers blood pressure at rest and during situations with increased sympathetic activity like stress and/or exercise. Lately, proposals have been made to add angiotensin converting enzyme inhibitors to beta blockers and diuretics used in monotherapy of essential hypertension. During beta blocker treatment patients often complain about muscular fatigue during exercise. It is suggested that some types of beta blockers behave differently during exercise. The effects of three different beta blockers at rest and during submaximal exercise were investigated.

As mentioned before, angiotensin converting enzyme inhibitors are available for treatment of essential hypertension. However, due to some side-effects and the short duration of action of the first generation of these drugs, new drugs of this type are being developed. Ramipril is such a new angiotensin converting enzyme inhibitor and was investigated in patients with essential hypertension.

Chapter 1 of this thesis gives a general outline of and introduction to the symptom hypertension in man. The attention is focused on the definition of high blood pressure (hypertension) as well as the consequences of this condition. Improvement of the prognosis through treatment is indicated and the clinical view on the condition hypertension is illustrated. The most important factors which control blood pressure in man are shortly described. Furthermore, the complex function and the role of the sympathetic nervous system as a regulating

and modulating mechanism in the control of the cardiovascular system and blood pressure is outlined. The description of the synthesis and the metabolism of the transmitters noradrenaline, adrenaline and acetylcholine follows. Several aspects among the theories about the pathogenesis of essential hypertension will be considered, like genetic and environmental factors and salt intake. The possible role of the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension are reviewed. The role of the parasympathetic nervous system is outlined. A description of the zone between normotension and hypertension, i.e. borderline hypertension, follows. The prevalence rate, including the risks of borderline hypertension with respect to the possible progression towards hypertension reminds the reader that borderline hypertension is a zone which should not be overlooked. Furthermore, a number of physiological abnormalities of borderline hypertension are described. The motive to investigate subjects with borderline hypertension in a longitudinal study is explained. At the end of the first chapter, the benefits of treatment of mild hypertension and the difficult decision whether to treat or not to treat are recalled. A short description of the available drugs concludes this chapter.

Chapter 2 contains the results of the longitudinal study performed in a group of 26 borderline hypertensive subjects and 24 age-matched normotensive controls. The aim was to investigate plasma catecholamine levels and plasma renin activity (PRA) at rest and during ergometry exercise during several years of follow-up. Another important aspect was to observe the possible progression to essential hypertension. Normotension was defined as $\leq 125/85$ mm Hg (mean arterial pressure (MAP) ≤ 98 mmHg) and borderline hypertension as $\geq 140/90$ - $< 160/100$ mm Hg (MAP ≥ 107 - < 120 mmHg), both after 2 min standing (Korotkoff IV). Hypertension was defined as $\geq 160/100$ mmHg (MAP ≥ 120 mmHg) after 2 min standing at two successive measurements and the subjects being hypertensive dropped out of the study to receive anti-hypertensive treatment. The study started in 1977 and was finished in 1984. During this period 3 subjects were lost to follow-up. At the end of the study (1984), the normotensive and borderline subjects were subdivided. 15 subjects from the normotensive group (subgroup 1)

stayed normotensive and 10 subjects (subgroup 3) of the borderline group remained borderline hypertensive. During the 7 years of follow-up 5 subjects of the originally borderline hypertensive subjects became hypertensive (MAP ≥ 120 mmHg) (subgroup 4) and were excluded from further follow-up in order to receive antihypertensive treatment. There were no differences in plasma noradrenaline levels at rest and during exercise between the total group of normotensive subjects and subjects with borderline hypertension at repeated measurements in 1977, 1979 and 1984. However, when considering the subgroups separately, subgroup 4 had consistently high plasma noradrenaline levels at rest. In contrast, subgroup 3 and subgroup 1 had relatively high resting noradrenaline levels only at entrance into the study; at successive measurements the plasma noradrenaline levels were considerably lower than in subgroup 4. Plasma adrenaline and PRA at rest as well as plasma noradrenaline, plasma adrenaline and PRA during exercise did not differ between the groups and the subgroups. It is concluded that 20% of borderline hypertensive subjects become definitively hypertensive. The consistently high plasma noradrenaline levels at rest in these subjects suggest an enhanced sympathetic activity.

Chapter 3 deals with a study of salivary flow in the same borderline and normotensive subjects. Salivary flow at rest, which is predominantly under the influence of the parasympathetic nervous system, was measured in both groups during adrenergic blockade and stimulation and during parasympathetic stimulation and blockade. Plasma noradrenaline levels in the borderline and normotensive group, which were determined as well, were not different. At rest, salivary flow was significantly higher in the normotensive group than in the borderline hypertensive group. Intravenous propranolol, phentolamine and noradrenaline had no influence on salivary flow. Atropine decreased salivary flow in both groups. The effect of parasympathetic stimulation with neostigmine on salivary flow was more pronounced in the normotensives than in the borderline hypertensive subjects. The data of this study support the assumption that in subjects with borderline hypertension the parasympathetic influence on the salivary glands is reduced.

In chapter 4, a study is described which was performed to com-

pare the effects of three beta-adrenoceptor blocking agents (propranolol, metoprolol, pindolol) during long-term treatment (6 months) in 7 mild to moderate hypertensive patients. Among the parameters investigated were plasma noradrenaline levels at rest and during submaximal ergometry exercise. Possible differences between the three beta blockers concerning exercise endurance time were a further point of interest. All three beta blockers reduced systolic blood pressure in supine position and during exercise, whereas diastolic blood pressure fell only significantly in supine position. As was expected, supine heart rate fell during treatment with metoprolol and propranolol, but stayed unchanged during pindolol. During submaximal exercise, a comparable decrease of heart rate was found during all three beta blockers. Plasma noradrenaline levels at rest and during exercise tended to be decreased during pindolol; no consistent changes were found during propranolol and metoprolol. Endurance time was reduced similarly by all three drugs and no statistical differences between the beta blockers was found, although the tendency of more reduced endurance time during non-selective beta blockade was found. Furthermore, the impairment of endurance time was more pronounced after 6 months than after 1 week.

In chapter 5, the metabolic variables at rest and during exercise from the same study are presented. During propranolol an increase in total and LDL+VLDL serum triglyceride concentrations was found. During exercise, non-selective beta blockade reduced plasma glycerol and non-esterified fatty acid concentrations more than during beta₁-blockade. Plasma glucose and lactate levels were largely unaffected at rest and during exercise during treatment with all three beta blockers. However, oxygen uptake was decreased slightly and respiratory exchange ratio was increased. These data suggest a decreased utilization of non-esterified fatty acids and increased carbohydrate combustion during treatment with the three beta blockers. Plasma potassium increase during exercise was more pronounced during non-selective than during beta₁-selective blockade. In this study no effects on these parameters during exercise were found when comparing the first week and the 20/24th week of treatment.

The study presented in chapter 6 deals with the time course of the blood pressure lowering effect and the dose-response relationship

the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril (HOE 498). Eight patients with essential hypertension were studied and single doses of 2.5 mg up to 10 mg ramipril orally were given. As compared with placebo, a single dose of 2.5 mg ramipril lowered supine and standing systolic and diastolic blood pressure, but the effects of single doses of 5, 7.5 and 10 mg ramipril were more pronounced. A blood pressure lowering effect was still found after 12 hours. No reflex tachycardia occurred after administration of the drug. Angiotensin converting enzyme activity was suppressed after all doses of ramipril studied. No side-effects were reported. This study shows that the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril is an orally effective agent and has a long duration of action.

The concluding remarks about the different studies are presented in chapter 7. The difficulty of analyzing and investigating factors which could induce hypertension is depicted. It is underlined that not all borderline hypertensive subjects will develop definitive essential hypertension. The relationship between a reduced parasympathetic tone and a sympathetic nervous overactivity at rest and/or increased responsiveness to noradrenaline is described to explain blood pressure and heart rate differences at rest between borderline hypertensive and normotensive subjects. The possibility of an overactivity of the sympathetic nervous system in those borderline hypertensive subjects who developed definite hypertension is suggested.

The cause for decreased plasma noradrenaline levels at rest and during exercise during treatment with pindolol is not clear and needs further investigation. The reduced submaximal endurance time during treatment with all three beta blockers and the possible metabolic causes are discussed. The suggestion for prescription of calcium channel blockers is made for those patients treated with beta blockers who complain about impaired exercise performance. Finally, the results of the study with single oral doses of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril are shortly depicted in comparison with the other related drugs. The need for further studies to investigate long-term effects is proposed.

A list of the references of this thesis is given in chapter 8.

9.2 SAMENVATTING

De rol van het sympathische zenuwstelsel in de pathogenese van essentiële hypertensie is tot op heden nog niet geheel duidelijk. Bij de mens zou een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel een verhoging van de bloeddruk teweeg kunnen brengen. Borderline hypertensie bij de mens kan als model gebruikt worden om de ontwikkeling naar essentiële hypertensie te bestuderen. Een longitudinale studie van personen met borderline hypertensie en normotensieve controle personen zou de vraag naar de invloed van het sympathische zenuwstelsel op deze ontwikkeling kunnen beantwoorden. Bovendien kan een verlaagde tonus van het parasympathische zenuwstelsel in rust de activiteit van het sympathische zenuwstelsel beïnvloeden.

Patienten met essentiële hypertensie worden vaak gedurende langere tijd met antihypertensieve geneesmiddelen behandeld. Een voorwaarde voor een dergelijk antihypertensief geneesmiddel is dat het de bloeddruk zowel in rust als ook tijdens verhoogde sympathische activiteit, bijvoorbeeld tijdens stress en/of lichamelijke inspanning, verlaagt. Vaak klagen patienten onder beta-blokker behandeling over vermoeidheid, met name tijdens lichamelijke belasting. De verschillende soorten beta-blokkers zouden verschillende effecten tijdens lichamelijke inspanning teweeg kunnen brengen. Om dit te onderzoeken werden drie verschillende beta-blokkers op hun effecten tijdens rust en submaximale lichamelijke inspanning onderzocht.

Zoals vermeld worden angiotensin convertie enzyme remmers toegepast bij de behandeling van essentiële hypertensie. De laatste tijd zijn er voorstellen gedaan om aan de als monotherapie te gebruiken antihypertensiva ook angiotensin convertie enzyme remmers toe te voegen. De bijwerkingen en de korte werkingsduur van de middelen van de eerste generatie hebben ertoe geleid dat nieuwe middelen ontwikkeld werden. Ramipril behoort tot de nieuwere angiotensin convertie enzyme remmers en werd bij patiënten met essentiële hypertensie onderzocht.

In hoofdstuk 1 van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van en een inleiding tot het symptoom hypertensie bij de mens. De aandacht wordt gevestigd op de definitie van hoge bloeddruk en de consequenties van dit beeld. De verbetering van de prognose door

behandeling van hypertensie wordt uiteengezet. De belangrijkste factoren die een rol spelen bij de controle van de bloeddruk bij de mens worden kort beschreven. De modulerende en regulerende complexe invloeden van het sympathische zenuwstelsel op het kardiovaskulaire systeem en de bloeddruk worden belicht. Aansluitend volgt de beschrijving van de synthese en het metabolisme van de transmitterstoffen noradrenaline, adrenaline en acetylcholine. De verschillende theorieën, die voor de pathogenese van essentiële hypertensie zijn opgesteld, zoals de genetische en omgevingsfactoren en het zoutgebruik, worden kort belicht. De mogelijke rol van het renin-angiotensin systeem en het sympathische zenuwstelsel in de pathogenese van hypertensie wordt beschreven. De invloed van het parasympathische zenuwstelsel wordt aangegeven. Hierna volgt een beschrijving van het gebied tussen normale bloeddruk en hypertensie, de borderline hypertensie. Het voorkomen, de risico's en de mogelijke ontwikkeling tot hypertensie herinnert de lezer eraan dit tussengebied borderline hypertensie niet te veronachtzamen. Een beschrijving van afwijkende parameters zoals deze bij borderline hypertensie gevonden werden, volgt. Het doel van de studie waarin borderline hypertensieve personen longitudinaal gevolgd werden wordt uiteengezet. Het profijt van de behandeling van milde hypertensie en de niet altijd eenvoudige beslissing om milde hypertensie wel of niet actief te behandelen worden besproken. Een korte beschrijving van de belangrijkste antihypertensiva die hiervoor ter beschikking staan sluit dit hoofdstuk af.

In hoofdstuk 2 worden de resultaten van de longitudinale studie met 24 borderline hypertensieve en 26 normotensive personen, jonge mannen van vergelijkbare leeftijd, beschreven. Het doel was de plasma katecholaminespiegels en de plasma renine aktiviteit (PRA) in rust en tijdens lichamelijke inspanning gedurende meerdere jaren te volgen. Tevens kon met behulp van regelmatige bloeddruk controles de mogelijke ontwikkeling tot essentiële hypertensie vroegtijdig ontdekt worden. Normotensie werd gedefinieerd als $\leq 125/85$ mmHg (gemiddelde bloeddruk (MAP) ≤ 98 mmHg) en borderline hypertensie was $\geq 140/90 - < 160/100$ mmHg (MAP $\geq 107 - < 120$ mmHg) na 2 min staan (Korotkoff IV). Als hypertensie werd beschouwd $\geq 160/100$ mmHg (MAP ≥ 120 mmHg) na 2 min staan tijdens twee opeenvolgende controles. De proefpersonen die hypertensief waren

verlieten de studie en een antihypertensieve behandeling werd ingesteld. Het begin van de studie lag in 1977 en het einde was in 1984. Drie proefpersonen onttrokken zich gedurende deze tijd aan de studie. In 1984 werden beide groepen onderverdeeld. Vijftien personen uit de normotensieve controlegroep (subgroep 1) waren normotensief en 10 personen (subgroep 3) uit de borderline hypertensieve groep waren borderline hypertensief. Gedurende de 7 jaar observatie werden 5 oorspronkelijk borderline hypertensieve mannen definitief hypertensief (subgroep 4) en werden uit de studie genomen om met antihypertensiva behandeld te worden. De plasma noradrenalineconcentratie in rust en tijdens inspanning verschilde niet tussen de totale groep van normotensieven en borderline hypertensieven tijdens achtereenvolgende metingen in de jaren 1977, 1979 en 1984. Indien men de subgroepen afzonderlijk analyseert heeft subgroep 4 een aanhoudend hoge plasma noradrenalineconcentratie in rust. In tegenstelling tot subgroep 1 en 3, die alleen bij het begin van de studie relatief hoge plasma noradrenalinespiegels in rust hadden. De achtereenvolgende metingen van plasma noradrenaline bij subgroep 1 en 3 waren aanzienlijk lager dan bij subgroep 4. Plasma adrenaline en PRA in rust zowel als plasma noradrenaline, plasma adrenaline en PRA tijdens inspanning waren niet verschillend tussen de groepen en de subgroepen. Er werd vastgesteld dat 20% van een groep met borderline hypertensieve personen gedurende 7 jaar definitief hypertensief werden. Verder wordt gesuggereerd dat de blijvend hoge plasma noradrenaline spiegels in rust bij deze personen een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel weerspiegelen.

Hoofdstuk 3 behandelt een studie over speekselsekretie in bovengenoemde groepen met normale bloeddruk en borderline hypertensie. De speekselproductie in rust werd tijdens adrenerge stimulatie en blokkade en tijdens parasymphatische stimulatie en blokkade gemeten. De speekselproductie staat in rust hoofdzakelijk onder invloed van het parasymphatische zenuwstelsel. De tegelijkertijd in rust gemeten plasma noradrenalineconcentratie was niet verschillend tussen de twee groepen. Speekselsekretie in rust was significant hoger in de normotensieve groep dan in de borderline hypertensieve groep. Intraveneus toegediend propranolol, phentolamine en noradrenaline hadden geen

invloed op de speekselsekretie. De speekselproductie werd door atropine in beide groepen verlaagd. De parasymphatische stimulatie van de speekselsekretie met neostigmine was meer uitgesproken in de normotensieve dan in de borderline hypertensieve groep. De resultaten van deze studie suggereren dat de parasymphatische invloed op de speekselklieren in de groep met borderline hypertensie verminderd is.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie over effecten in rust en tijdens inspanning van drie verschillende beta-blokkers (propranolol, metoprolol en pindolol) tijdens langdurige behandeling (6 maanden) bij 7 patienten met milde tot matige essentiële hypertensie. De bloeddruk en plasma noradrenaline spiegels werden in rust en tijdens submaximale fietsergometertesten gemeten. Verder werden mogelijke verschillen in volhoudtijd tussen de drie beta-blokkers onderzocht. Tijdens behandeling met de drie beta-blokkers daalde de systolische bloeddruk in rust en tijdens inspanning; de diastolische bloeddruk daalde alleen significant in liggende houding. De hartslag in rust daalde tijdens behandeling met metoprolol en propranolol, maar bleef onveranderd tijdens behandeling met pindolol. Tijdens submaximale inspanning werd een vergelijkbare daling van de hartfrequentie tijdens alle drie beta-blokkers gevonden. Plasma noradrenaline in rust en tijdens inspanning vertoonde een tendens tot daling tijdens pindolol; tijdens metoprolol en propranolol werden geen veranderingen gevonden. De volhoudtijd was vergelijkbaar verlaagd tijdens behandeling met alle drie beta-blokkers. Het verschil tussen de beta-blokkers was niet statistisch significant, hoewel de tendens tot sterker gedaalde volhoudtijd tijdens niet-selektieve beta-blokkade gevonden werd. De volhoudtijd na 6 maanden was meer gedaald dan na 1 week behandeling.

In hoofdstuk 5 worden de metabole parameters van de hierboven vermelde studie in rust en tijdens inspanning beschreven. Tijdens propranolol behandeling werd een toename van de totale en LDL+VLDL serum triglycerideconcentratie gevonden. Plasma glycerol en niet-veresterde vrije vetzuren waren tijdens inspanning verlaagd, in sterkere mate tijdens niet-selektieve dan tijdens beta₁-blokkade. De spiegels van plasma glukose en laktaat waren weinig veranderd in rust en tijdens lichamelijke inspanning tijdens beta-blokkade. De zuurstofopname was licht gedaald en het respiratoire kwotient verhoogd. Deze resul-

taten wijzen op een gedaald gebruik van niet-veresterde vrije vetzuren en een verhoogde verbranding van koolhydraten tijdens behandeling met de drie beta-blokkers tijdens inspanning. Tijdens inspanning was de toename van plasma K^+ meer uitgesproken tijdens niet-selektieve dan tijdens β_1 -selektieve blokkade. De genoemde parameters verschilden tijdens inspanning bij vergelijking van de 1e met de 20/24e week beta-blokker behandeling niet.

In hoofdstuk 6 wordt het verloop van de daling van de bloeddruk in de tijd en de dosis-werkingsrelatie van de nieuwe angiotensin convertende enzyme remmer ramipril (HOE 498) onderzocht. Acht patiënten met essentiële hypertensie kregen een enkele dosis van 2.5 tot 10 mg ramipril oraal. Vergeleken met placebo verlaagde een dosis van 2.5 mg ramipril de staande en liggende systolische en diastolische bloeddruk. De effecten van hogere doses (5, 7.5 en 10 mg) ramipril waren meer uitgesproken. Twaalf uur na toediening was nog een bloeddrukdaling aanwezig. Na toediening van het geneesmiddel trad geen reflex-tachykardie op. Alle bestudeerde doses ramipril onderdrukten de angiotensin convertende enzyme activiteit. Er werden geen bijwerkingen geconstateerd. De studie geeft aan dat de nieuwe angiotensin convertende enzyme remmer ramipril na orale toediening een effectief bloeddrukdalend middel is en een lange werkingsduur heeft.

In hoofdstuk 7 wordt in de slotbeschouwing op de verschillende studies ingegaan. Er wordt onderstreept dat niet alle borderline hypertensieve personen ook essentieel hypertensief worden. De relatie tussen een verminderde parasymphathicus-tonus en een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel en/of verhoogde gevoeligheid van de vaten voor noradrenaline wordt gelegd. Op grond van de verhoogde plasma noradrenalinespiegels in de borderline hypertensieve personen, die hypertensief werden, wordt een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel verondersteld.

De reden voor verlaagde plasma noradrenalinespiegels in rust en tijdens inspanning tijdens behandeling met pindolol is niet duidelijk en vergt verder onderzoek. De verlaagde volhoudtijd tijdens submaximale inspanning met alle drie beta-blokkers en de mogelijke metabole oorzaken daarvan worden beschreven. Er wordt voorgesteld om in geval van afgenomen inspanningsvermogen van de patiënt tijdens beta-blokker

behandeling calcium-antagonisten voor te schrijven. De resultaten van de studie met de nieuwe angiotensin convertende enzyme remmer ramipril worden kort met de andere vertegenwoordigers uit deze groep van anti-hypertensiva vergeleken. De noodzaak van nieuwe studies om de werking op lange termijn te onderzoeken wordt duidelijk gemaakt.

In hoofdstuk 8 van dit proefschrift is de referentielijst opgenomen.

9.3 LIST OF PUBLICATIONS

Articles

- Bogaard AEJM van den, Böhm ROB, Weidema WF. Antimikrobielle Prophylaxe in der Veterinärchirurgie. Der prakt Tierarzt 4: 287-294, 1985.
- Rahn KH, Mooy J, Böhm R, Vet A van de. Reduction of bioavailability of verapamil by rifampin. New Engl J Med 312: 920-921, 1985.
- Böhm R, Baak M van, Hooff M van, Mooy J, Rahn KH. Salivary flow in borderline hypertension. Klin Wschr 63 (suppl 3): 154-156, 1985.
- Arends BG, Böhm ROB, Kemenade JE van, Rahn KH, Baak MA van. The influence of physical exercise on the pharmacokinetics of propranolol. Eur J Clin Pharmacol (in press).
- Boogaard AEJM van den, Böhm ROB. Silbersulfadiazin-creme als Therapie bei chronischen Pseudomonas Infektionen des äusseren Gehörganges des Hundes. Der prakt Tierarzt (in press).
- Böhm R, Baak MA van, Rahn KH. Studies of the antihypertensive effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril (HOE 498) in man. Eur J Clin Pharmacol (in press).
- Mooy J, Arends B, Kemenade J van, Böhm R, Rahn KH, Baak M van. Influence of prolonged submaximal exercise on the pharmacokinetics of verapamil in man. J Cardiovasc Pharmacol (in press)

Abstracts

- Arends BG, Böhm R, Rahn KH, Baak MA van. Studies on the pharmacokinetics of propranolol during physical exercise. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, suppl 329: nr 392, 1985.
- Arends BG, Böhm R, Hooff M van, Rahn KH, Baak MA van. Comparison of three beta blockers during exercise. Naunyn Schmiedeberg's