

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337, telex 32362

Jaargang 11, nr 9

28 oktober 1977

ANGINA PECTORIS:

NITRATEN OF ' β -BLOKKERS'

Angina pectoris treedt op als de zuurstofvoorziening van een deel van de hartspier tijdelijk tekort schiet; de pijnaanval wordt uitgelokt door koude, lichamelijke inspanning en emoties. Bij de meeste patiënten zijn arteriosclerotische vernauwingen van coronairvaten de oorzaak van de klachten; de zeldzaam voorkomende 'variant'-angina - waarbij de aanvallen in rust optreden - zou voortkomen uit een vaatspasme.

Lange tijd was de medicamenteuze therapie geheel gericht op het afbreken van de pijnaanval; nu ook op het verhogen van de inspanningstolerantie, in de verwachting dat daarmee de duur en de frequentie van de aanvallen zullen afnemen.

Wanneer de medicamenteuze therapie onvoldoende resultaat heeft, komt de cardiochirurgische behandeling ('coronary bypass' operatie) ter sprake.

Het resultaat van de behandeling van angina pectorispatiënten wordt hoofdzakelijk beoordeeld naar de verandering van het klachtenpatroon.

Psychische factoren zijn van grote invloed; bij 40-60 van de 100 patiënten heeft de toepassing van een placebo hetzelfde resultaat als de medicamenteuze of een chirurgische behandeling. Wel zijn er aanwijzingen dat de behandeling het risico van myocardinfarct en levensbedreigende aritmieën doet afnemen en daarmee de levensverwachting verbetert.

MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Van oudsher zijn bij angina pectoris

vaatverwijdende stoffen toegepast, in overeenstemming met de opvatting dat de pijn wordt verlicht doordat de kransvaten worden verwijd. Deze opvatting is verlaten. Wel is bij dierfarmacologische onderzoeken gebleken dat vaatverwijdende stoffen van invloed zijn op de subendocardiale bloedvoorziening; de doorstroming vanuit gezond weefsel naar het ischemische gebied via collaterale vaten zou toenemen. Het is evenwel de vraag, of dit mechanisme een rol van enige betekenis speelt bij de uitwerking van de geneesmiddelen bij angina pectorispatiënten. Het effect van die geneesmiddelen zou veeleer berusten op hemodynamische veranderingen die de zuurstofbehoefte van de hartspier doen afnemen.

Bij de *nitraten* zou dit het gevolg zijn van een verlaging van de tonus van glad spierweefsel in de bloedvaten, die leidt tot het afnemen van de veneuze bloedstroom naar het hart en van de veneuze vullingsdruk; ook de perifere weerstand neemt af.

De *β -adrenergische receptorblokkerende stoffen* zijn van invloed op het contractiepatroon van het hart en op het perifere vaatstelsel, door 'blokkering' van het ' β -effect' van de sympathicus.

nitraten

De werkingsduur van de diverse nitraten is mede afhankelijk van de wijze van toedienen.

Bij de *sublinguale toediening* van de hiertoe geschikte nitraten, zoals ni-

troglycerine en isosorbidedinitraat, treedt het effect op binnen 1-2 minuten; de werking houdt $\frac{1}{2}$ -1 uur resp. 1-2 uur aan. Overigens verhogen beide stoffen de inspanningstolerantie in gelijke mate, beoordeeld naar de vertraging van het optreden van de pijn en van elektrocardiografische tekenen van myocardischemie.

Bij *orale toediening* hebben de gebruikelijke doses nitroglycerine geen hemodynamisch effect. Voor de orale toepassing worden de zgn. langwerkende nitraten gebruikt; van deze is slechts één, isosorbidedinitraat, uitvoerig onderzocht. Onder meer is aangetoond dat een éénmalige dosis van 20-50 mg de inspanningstolerantie verhoogt gedurende 4-6 uur. Het effect op de inspanningstolerantie zou gedurende enige maanden kunnen worden gehandhaafd wanneer de behandeling met hoge doses tot 50 mg/dag wordt voortgezet.

Gewenning kan ontstaan als nitraten gedurende langere tijd worden toegepast. Bij de incidentele sublinguale toepassing van nitroglycerine of van isosorbidedinitraat, is het ontstaan van gewenning niet waargenomen. Het mechanisme is niet bekend. Misschien berust het afnemen van het effect op een compenserende vasoconstrictie, maar er zijn ook aanwijzingen voor een veranderde gevoeligheid van de weefsels; bij voorbeeld treedt gewenning voor de werking op de bloedvaten van de meningeae reeds binnen enkele dagen op, maar gewenning voor de cardiovasculaire werking pas na 1-3 weken. Er zijn aanwijzingen dat het sublinguaal gebruik van nitroglycerine of het orale gebruik van isosorbidedinitraat leidt tot het afnemen (door gewenning) van het effect op de bloeddruk en de hartfrequentie, maar dat het anti-angineuze effect waarschijnlijk vrijwel onveranderd blijft.

Bijwerkingen

Hoofdpijn, duizeligheid en verwardheid zijn bijwerkingen van korte duur, die vooral voorkomen bij het begin van de behandeling. Bloeddrukdaling kan optreden als hoge doses nitraten worden toegepast; het bloeddrukverlagende effect neemt toe bij het gelijktijdig gebruiken van alcohol.

'Nitriet-shock' treedt vrijwel alleen bij zeer hoge doses op, maar bij sommige patiënten reeds bij therapeuti-

sche doses. De shock kondigt zich meestal aan met misselijkheid en braken, bleekheid en syncope.

OMGAAN MET NITRATEN

Omdat nitroglycerine vluchtig is, dient de voorraad tabletten klein te worden gehouden en te worden bewaard in glazen flesjes die goed kunnen worden afgesloten (geen kunststofsluiting).

Bij het gebruik onder de tong veroorzaakt nitroglycerine een licht branderige sensatie; na het nemen van een proefdosis kan de patiënt dit effect gemakkelijk herkennen.

Ten einde het optreden van bijwerkingen te voorkomen moet de dosis zo klein mogelijk zijn. De laagste dosis waarbij het gewenste effect wordt bereikt ligt tussen $\frac{1}{4}$ -1 mg; tijdens een pijn-aanval moet bij voorkeur niet meer dan 1-2 mg worden gebruikt.

Indien de pijn niet verdwijnt, langer duurt dan 10-15 minuten en vergezeld gaat van misselijkheid en transpireren, kan een myocard-infarct zijn opgetreden; de patiënt dient dan met spoed onder medische zorg te komen. Iedere angina pectorispatiënt dient hierover te worden geïnstrueerd. Het sublinguale gebruik van nitroglycerine of isosorbidedinitraat moet bij voorkeur geschieden kort voor een te verwachten verhoogde inspanning of emotie.

' β -blokkers'

Onder de invloed van stoffen die de β -adrenerge receptoren blokkeren (' β -blokkers') daalt de zuurstofbehoefte van het myocard, voornamelijk doordat de hartfrequentie, de contractiliteit van het myocard en de spanning van de hartwand afnemen.

Het afnemen van de hartfrequentie en de snelheid van contractie wordt toegeschreven aan blokkering van β_1 -receptoren van het hart. Blokkering van β_1 - en β_2 -receptoren in de perifere bloedvaten zou leiden tot het afnemen van de veneuze terugvloed naar het hart en van de perifere weerstand; het mechanisme dat ook bij de nitraten in het spel zou zijn.

De zuurstofbehoefte van het myocard kan bij de toepassing van β -blokkers

echter ook toenemen, vooral bij patiënten met een latente insufficiëntia cordis. Bij deze patiënten is de reservekracht van het myocard gering; een voldoende hartfunctie is alleen mogelijk bij een hoge graad van sympathicusactiviteit. Dan leidt de behandeling met β -blokkers tot decompensatio cordis. De decompensatie gaat gepaard met een toename van de ventrikelafmetingen en van de spanning in de hartwand; de zuurstofbehoefte neemt hierdoor toe. De toepassing van β -blokkers kan bij deze patiënten het verergeren of weer optreden van angina pectoris teweegbrengen.

Verschillen in eigenschappen van β -blokkers

Specificiteit. De β -blokkers remmen niet alleen de β_1 -adrenerge prikkeling van het hart, maar ook die van de bronchiën (blokkering β_2 -receptoren); dit leidt tot bronchoconstrictie. Bij sommige β -blokkers (metoprolol, atenolol) overheerst de invloed op het hart. Deze 'cardioselectiviteit' geldt alleen voor de geringe doses; bij de vaak toegepaste hogere doseringen treedt evengoed blokkering op van β_2 -receptoren van onder andere de bronchiën. Een *intrinsieke sympathicomimetische activiteit* hebben alprenolol, oxprenolol en pindolol; naast de receptor-blokkerende, hebben deze stoffen ook enige receptor-stimulerende werking. Deze eigenschap is niet van noemenswaardige betekenis voor de therapeutische toepassing. De veronderstelling dat dit type β -blokker - dat enigszins sympathicomimetisch werkt - minder aanleiding geeft tot insufficiëntia cordis, is niet alleen theoretisch aanvechtbaar (het insufficiënte hart is immers afhankelijk van een hoge sympathische activiteit), maar wordt ook niet gesteund door uitkomsten van goed uitgevoerde klinische onderzoeken.

Farmacokinetische verschillen. Vrijwel alle β -blokkers worden na orale toediening volledig uit het maagdarmkanaal opgenomen; atenolol zou voor 50% worden geresorbeerd. De biologische beschikbaarheid loopt bij de diverse stoffen evenwel ver uiteen, van gering (b.v. alprenolol) tot vrijwel 100% (pindolol). De oorzaak van deze verschillen wordt niet gezocht in de

resorptie, maar in de mate van omzetting in de lever (verschillen in hepatische klaring in het door de vena portae aangevoerde bloed).

Bij toepassing van de stoffen die *voornamelijk* door omzetting in de lever worden geëlimineerd, lopen de bij verschillende patiënten gemeten plasmaconcentraties nog verder uiteen dan bij toepassing van de stoffen die hoofdzakelijk door de nieren worden uitgescheiden.

Niet alleen zijn er van patiënt tot patiënt grote variaties in de plasmaconcentraties van β -blokkers, ook loopt de hoogte van de plasmaspiegels waarbij het gewenste effect optreedt individueel sterk uiteen. Het valt dan ook niet te voorspellen, welke uitwerking een bepaalde dosis bij orale toediening zal hebben.

Bijwerkingen

- decompensatio cordis en recidieven of verergeren van angina pectoris bij patiënten met een onvoldoende hartfunctie (latente insufficiëntia cordis);
- bronchospasmen; bij patiënten met broncho-obstructie kan een astma-aanval optreden;
- koude extremiteiten en het syndroom van Raynaud; vermoedelijk t.g.v. het afgenomen hartminuutvolume en geringere perifere circulatie;
- stoornissen van het centrale zenuwstelsel die zich uiten in slapeloosheid, onaangenaam dromen, hallucinaties en depressie;
- metabole stoornissen, zoals hypo- of hyperglykemie en maskeren van thyreoïditose, zijn ernstige, maar zelden voorkomende bijwerkingen;
- bloedafwijkingen komen eveneens zelden voor;
- immunologische reacties, zoals het 'oculo-muco-cutane syndroom' (geringe traanvloed, ulceraties van de cornea, psoriasiforme huidaandoening), peritoneumafwijkingen en pericarditis, zijn opgetreden bij het langdurig gebruik van practolol (is inmiddels uit de handel genomen). Deze bijwerkingen zijn tot nog toe niet waargenomen bij de toepassing van andere β -adrenerge receptorblokkerende stoffen.

OMGAAN MET β -BLOKKERS

Aangenomen dat de dosering individueel is bepaald, hebben de diverse β -blok-

kers hetzelfde therapeutische effect; variaties in farmacologische eigenschappen kunnen ertoe leiden dat de ene β -blokker bij sommige patiënten meer bijwerkingen veroorzaakt dan een andere. Vooral nog valt aan geen van de thans beschikbare β -blokkers een uitgesproken voorkeur te geven.

Met de ernstige gevolgen van het langdurig gebruik van practolol in gedachte kan de voorkeur uitgaan naar propranolol waarmee tot nog toe de meeste ervaring is opgedaan; bij angina pectorispatiënten die leiden aan astmatische bronchitis blijken sommige stoffen, bij voorbeeld alprenolol, metoprolol en pindolol, minder van invloed te zijn op de bronchiën dan andere. Voor iedere patiënt geldt dat de toediening van een β -blokker een relatief sterk afnemen van de sympathicusactiviteit teweegbrengt.

Omdat niet steeds tevoren kan worden uitgemaakt of de patiënt een latente *insufficiëntia cordis* heeft, dient de behandeling te worden begonnen met een geringe 'proef'-dosis, bij voorbeeld drie- of viermaal per dag 10 mg propranolol.

Treden bijwerkingen niet op, dan kan de dosering snel worden verhoogd, bij voorbeeld door de dosis telkens te verdubbelen.

Patiënten met *insufficiëntia cordis* dienen te worden behandeld met digitalis en diuretica, alvorens met het toepassen van een β -blokker kan worden begonnen.

Het is gewenst de dosering te blijven verhogen totdat geen verdere verbetering wordt bereikt; daarna kan worden bezien of het resultaat kan worden behouden met lagere doses.

De dosering is niet hoog genoeg als de hartfrequentie in rust nog niet is gedaald tot 50-70/min. Is deze frequentie bereikt, dan betekent dit niet zonder meer dat de patiënt geen klachten meer heeft.

Een snelle pols in rust is - tenzij deze voortkomt uit *insufficiëntia cordis*! - een teken dat de β -blokkering onvoldoende is.

De totale dagelijkse dosis van de β -blokker moet - afhankelijk van de halfwaardetijd - meestal worden verdeeld over twee tot vier giften.

Het *abrupt beëindigen* van de behandeling met β -adrenerge receptorblokke-

rende stoffen heeft tot gevolg dat de sympathicusactiviteit plotseling toeneemt; hierdoor wordt de kans op myocardinfarct verhoogd.

De patiënt dient te weten dat het plotseling staken van de onderhoudstherapie het risico van recidieven of verergeren van de verschijnselen inhoudt.

nitraten of ' β -blokkers'

Bij de behandeling van angina pectoris staat, waar het gaat om het afbreken of het verhoeden van de pijn aanval, de incidentele *sublinguale* toepassing van nitraten nog steeds op de eerste plaats.

Als de patiënt, ondanks het sublinguale gebruik van nitraten nog sterk is belemmerd in zijn dagelijkse bezigheden, valt te overwegen over te gaan tot de regelmatige orale medicamenteuze behandeling. Daartoe komen de β -blokkers in aanmerking, mits aan de voorwaarden voor de toepassing zoals de individuele bepaling van de dosering, wordt voldaan.

De nitraten voor *orale* toepassing zijn hierbij vooral nog preparaten van tweede keuze. De regelmatige toepassing heeft het nadeel dat gewenning kan ontstaan; het sublinguale gebruik van een adequate dosis nitraat (b.v. nitroglycerine) bij een pijn aanval heeft dan weinig effect. Ook is het geenszins zeker dat bij het voortzetten van het orale gebruik van nitraten als onderhoudsbehandeling, het gewenste effect aanhoudt.

NITRATEN BIJ ANGINA PECTORIS				
stofnaam	preparaten	tabl./caps.	dosering	
			sublinguaal per keer	oraal per dag
nitroglycerine	Nitrobaat®	1 mg	0,5-2 mg	-
	Nitroglycerine FNA	1 mg		
	Nitrolingual®	0,8 mg		
isosorbidedinitraat	Cedocard®	5 mg	5 - 10 mg	40 mg
	Cedocard® Retard	20 mg	-	40 mg

Gebu®5'77

β-BLOKKEERDERS BIJ ANGINA PECTORIS, dosering per dag							
stofnaam	preparaten	tabletten	'selectief'	ISA*	beginnen met	zonodig verhogen tot	totale dosis verdelen over
alprenolol	Aptine®	50, 100 mg	-	+	200 mg	400 mg	2-4 keer
	Aptine® Durettes	200 mg	-	+	200 mg	400 mg	1-2 keer
atenolol	Tenormin®	50 mg	+	-	100 mg	200 mg	1-2 keer
metoprolol	Lopresor®	50, 100 mg	+	-	150 mg	200 mg	2-3 keer
	Selokeen®	100 mg	+	-	150 mg	200 mg	2-3 keer
oxprenolol	Trasicor®	20, 40, 80 mg	-	+	80 mg	320 mg	4 keer
	Trasicor® Retard	160 mg	-	+	160 mg	320 mg	1 keer
pindolol	Viskeen®	5 mg	-	+	15 mg	15 mg	3 keer
propranolol	Inderal®	10, 40, 80 mg	-	-	40 mg	400 mg	4 keer
sotalol	Sotacor®	80 mg	-	-	160 mg	480 mg	2-4 keer
timolol	Blocadren®	10 mg	-	-	15 mg	45 mg	3-4 keer

*ISA = intrinsieke sympathicomimetische activiteit

Gebu®6'77

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
 Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
 Dr. J. Bijlmer, Deventer
 Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
 R. Drion, Leidschendam
 S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
 Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
 J.F.A. Idema, de Wijk (Drenthe)
 Dr. W. de Jong, Utrecht
 I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
 L. Kuenen, Leiden
 Dr. H. Mattie, Leiden

Dr. Jan van der Meer, Rotterdam
 Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
 Dr. J.P. Nater, Groningen
 Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
 Dr. P. Siderius, Leidschendam
 Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
 R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiestaf: Dr. M.N.G. Dukes, H.H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis, Dr. N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne