
GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 15, nr 18

30 december 1981

PLAATSBEPALING VAN PRAZOSINE BIJ HYPERTENSIE

In de meeste gevallen van essentiële hypertensie is de perifere vaatweerstand verhoogd. De voorkeur lijkt daarom uit te gaan naar geneesmiddelen die de perifere bloedvaten verwijden. Dergelijke middelen hebben evenwel vaak hinderlijke hemodynamische neveneffecten zoals tachycardie en stijging van het hartminuutvolume. Bovendien hebben ze een stimulerende werking op de plasmarenine-activiteit.

Er bestaat dan ook behoefte aan vaatverwijdende farmaca waarbij deze nadelen zoveel mogelijk ontbreken. Met dit doel is het quinazolinederivaat prazosine (Minipress®) een aantal jaren geleden op de markt gebracht.

Prazosine veroorzaakt niet alleen een afname van de arteriële, maar ook van de veneuze vaatweerstand. Waarschijnlijk heeft het geen directe vaatverwijdende werking. De meest gangbare hypothese is dat het effect tot stand komt door een α -sympathicolytische werking, waarbij prazosine selectief de postsynaptische α_1 -receptoren blokkeert. Een andere theorie is dat prazosine de gevoeligheid van de baroreceptoren verhoogt. Op deze beide hypothesen zal hier niet verder worden ingegaan.

FARMACOKINETIEK

Prazosine wordt na orale toediening

voor ongeveer 60% geresorbeerd. Er bestaat echter een grote inter-individuele variatie zowel in de piek van de serumconcentratie als in de tijd waarin deze wordt bereikt. De maximale bloedspiegel wordt één tot drie uur na het innemen verkregen. De invloed van voedsel op de mate van resorptie is niet voor iedereen hetzelfde: zowel toe- als afname van de serumconcentratie is beschreven.

De plasmahalfwaardetijd varieert tussen de 2,5 en 4 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt echter langer aan dan op grond van deze halfwaardetijd zou worden verwacht. Deze bevinding is voor antihypertensiva echter vrij algemeen.

Prazosine wordt voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwitten. Het wordt in de lever gemetaboliseerd (door demethylering en conjugering) en hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal; minder dan één procent wordt in onveranderde vorm in de urine teruggevonden.

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Prazosine is toegepast bij alle gradaties van essentiële hypertensie, zowel afzonderlijk als in combinatie met diuretica of andere antihypertensiva. De dosering varieerde tussen 1,5 en 38 mg per dag.

Over de werkzaamheid van prazosine als monotherapie zijn de uitkomsten van onderzoekingen niet eensluidend. Bij patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolisch tussen 90 en 115 mm Hg) had 3-7,5 mg prazosine een overeenkomstig effect als 750 mg methyldopa.

Bij andere onderzoekingen bleek de bloeddrukverlaging echter gering te zijn en niet significant te verschillen van die na toepassing van een placebo.

Dit werd toegeschreven aan vochtretentie die tijdens de behandeling kan optreden en de bloeddrukdaling voor een deel weer te niet doet.

Daarentegen is gebleken, dat wanneer prazosine wordt toegevoegd aan één of meer andere bloeddrukverlagende middelen die op zichzelf onvoldoende werkzaam zijn, het effect wordt versterkt.

Zo is in verschillende onderzoekingen aangetoond dat de combinatie van prazosine met een diureticum effectiever is dan beide geneesmiddelen afzonderlijk. Ook is prazosine werkzaam gebleken indien het werd toegevoegd aan een combinatie van diuretica en β -blokkerende stoffen en/of centraalwerkende middelen (o.a. clonidine¹ en methyldopa²) bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie bij wie deze combinatie onvoldoende effect had.

Het effect van prazosine is verder vergeleken met dat van hydralazine³ in onderzoekingen waarin beide middelen zijn toegevoegd aan een reeds ingestelde antihypertensieve therapie. Daarbij bleek 1 mg prazosine overeen te komen met 20-30 mg hydralazine. Bijwerkingen die staken van de behandeling noodzakelijk maakten kwamen met prazosine veel minder vaak voor. Bij een ander onderzoek echter bedroeg de verhouding tussen de effectieve doses 1:11 en viel de vergelijking van de bijwerkingen, althans gedurende de eerste maand, in het voordeel uit van hydralazine.

Tijdens de behandeling werd vrijwel geen toename gevonden van de hartfrequentie en was de plasmarenine-

activiteit niet, of slechts in geringe mate verhoogd.

BIJWERKINGEN

Orthostatistische bloeddrukdaling

De meest voorkomende bijwerking is orthostatistische bloeddrukdaling die vaak optreedt binnen drie uur na het innemen. Deze reactie wordt toegeschreven aan daling van het aanbod van veneus bloed aan het hart en daardoor afname van het hartminuutvolume. Verschijnselen zijn: duizeligheid, zwaktegevoel, zweten, misselijkheid, hoofdpijn en tachycardie. Deze treden vaak op in het begin van de behandeling, vooral na de eerste toediening. Ze verdwijnen echter of nemen in de loop van de tijd sterk af, ook als de dosis verder wordt verhoogd.

Kortdurende episoden van bewustzijnsverlies door orthostatistische bloeddrukdaling zijn beschreven bij 0,15% van de patiënten die met een dagdosis van 3x 1 mg waren begonnen. Patiënten die een streng zoutloos dieet houden of die met diuretica of andere bloeddrukverlagende middelen, zoals β -blokkerende stoffen, clonidine of methyldopa, worden behandeld, blijken voor deze werking gevoeliger te zijn.

Het verdient dan ook sterk aanbeveling met een lage dosis aan te vangen en deze vervolgens geleidelijk te verhogen (zie verder onder 'Toepassing'). Verder is het, vooral in het begin van de behandeling, belangrijk dat de patiënt situaties vermijdt die bloeddrukdaling bevorderen, zoals het vlug overeind komen uit een liggende of bukkende houding en plotselinge zware lichamelijke inspanning. Indien bovengenoemde verschijnselen van bloeddrukdaling optreden moet de patiënt gaan liggen totdat de symptomen zijn verdwenen. Autorijden dient tijdens het begin van de behandeling te worden ontraden.

Overige bijwerkingen

Andere bijwerkingen die met prazosine in verband worden gebracht zijn: wazig zien (niet bekend of dit wordt veroorzaakt door accommodatiestoornissen of pupilverandering), droge mond, oedeem, palpitations, hoofdpijn, sufheid, congestie van het neusslijmvlies, misselijkheid, frequente mictie, impotentie, futloosheid, zwakte,

¹Catapresan®

²Aldomet®, Hyperpax®, Mulfasin®, Sembrina®

³Apresoline®

exantheem en eosinofilie.

VOORZORGEN

Zoals ook met andere antihypertensiva het geval is, zal een sterke verlaging van de bloeddruk kunnen resulteren in verschijnselen van cerebrovasculaire insufficiëntie of angina pectoris. Bij oudere patiënten en bij patiënten met coronaire afwijkingen dient de dosis daarom zeer geleidelijk te worden verhoogd. Wanneer ook nitroglycerine wordt gebruikt kan de bloeddrukdaling worden versterkt.

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat prazosine bij patiënten met nierinsufficiëntie geen verdere achteruitgang van de nierfunctie veroorzaakt. Bij chronische nierziekten zijn echter wel verhoogde bloedspiegels van prazosine geconstateerd; dit ondanks het feit dat de stof vrijwel volledig in de lever wordt gemetaboliseerd. Mogelijke verklaringen zijn een veranderde samenstelling van de serumeiwitten, een gewijzigde verdeling over de vloeistofcompartimenten en weefsels en/of in een afgenomen 'first-pass'-effect in de lever.

Bij dergelijke patiënten dient de dosisverhoging dus zeer geleidelijk plaats te vinden. Verder wordt prazosine niet aanbevolen voor de behandeling van kinderen jonger dan 12 jaar omdat over eventueel nadelige effecten bij deze leeftijdscategorie nog weinig bekend is. Ook wordt toepassing gedurende de zwangerschap ontraden omdat er nog onvoldoende gegevens zijn om eventuele schadelijkheid voor de vrucht uit te sluiten.

TOEPASSING EN DOSERING

Prazosine wordt geleverd in de vorm van tabletten van 1 mg, 2 mg en 5 mg.

Het instellen van de dosering vindt eerst plaats op geleide van het optreden van bijwerkingen.

Als aanvangsdosis wordt geadviseerd 0,5 mg vóór het slapen. In de loop van één week wordt deze dosis geleidelijk verhoogd tot twee of drie keer daags 0,5 mg gedurende tenminste drie dagen. Wanneer zich geen ongewenste verschijnselen voordoen kan deze dosis verder worden verhoogd tot twee- of driemaal daags 1 mg gedurende tenminste nog eens drie dagen.

Daarna wordt de dagelijkse dosis aangepast op geleide van het gewenste bloeddrukverlagend effect.

Wanneer een bepaalde dosis effect heeft, wordt dit meestal na één tot veertien dagen waargenomen. De behandeling dient dan met deze dosis te worden voortgezet totdat de bloeddruk niet verder daalt. Dit kan vier tot zes weken duren.

De gebruikelijke onderhoudsdosering ligt tussen de 3 en 20 mg per dag, verdeeld over twee à drie giften.

Wanneer prazosine aan een behandeling met andere antihypertensiva, wordt toegevoegd dient de dosering van deze laatste stoffen te worden verminderd.*

CONCLUSIE EN PLAATSBEPALING

Prazosine is een antihypertensivum dat de perifere vaatweerstand verlaagt en waarvan de werking wordt toegeschreven aan selectieve blokkering postsynaptische α -receptoren.

Als monotherapie is prazosine weinig effectief gebleken. Wel is het één van de middelen die met goed gevolg aan een diureticum of een β -blokkerende stof, of een combinatie van beide, kan worden toegevoegd indien deze stoffen de bloeddruk onvoldoende verlagen. Wegens het vochtretinerend effect dat aan prazosine wordt toegeschreven wordt echter geadviseerd dit middel bij voorkeur te combineren met een diureticum.

Afgezien van de met name in het begin van de behandeling optredende orthostatische hypotensie, die echter grotendeels met lage aanvangsdoses is te voorkómen, onderscheidt het bijwerkingenpatroon zich niet ongunstig van die van andere middelen die bij de behandeling van hypertensie worden gebruikt. Vooral de hinderlijk reflectoire tachycardie, zoals die bij andere 'vaatverwijders' kan vóórkomen (althans wanneer niet tevens β -blokkerende stoffen worden toegepast) treedt bij gebruik van prazosine vrijwel niet op. Ook vertoont de plasmarenine-activiteit nauwelijks een stijging van betekenis.

Een nadeel is echter dat prazosine, als gevolg van individueel verschil-

* Bij dosisverlaging van de andere antihypertensiva dienen de instructies in de bijsluiter te worden opgevolgd

lende gevoeligheid voor deze stof, bij het instellen van de behandeling moeilijk is te hanteren. Bij de aanvangsdosering en de verhoging daarvan dient daarom de nodige voorzichtigheid in acht te worden genomen. Dit geldt in het bijzonder voor oudere patiënten, voor patiënten met coro-

nairlijden of met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Wanneer het noodzakelijk blijkt prazosine met twee of meer andere middelen te combineren wordt bovendien geadviseerd de patiënt voor verder onderzoek te verwijzen naar een specialist.

Literatuur op aanvraag verkrijgbaar

CORRECTIE

De dosering van chloralhydraat op pagina 68 van het Geneesmiddelenbulletin 15 (1981) nr 14 moet worden gelezen als 0,25-2 g.

AANVULLING

Enige tijd geleden verscheen het artikel 'Chemotherapie van virusinfecties' (Geneesmiddelenbulletin 15 (1981) nr 11). In dit artikel werden zowel idoxuridine als trifluridine uitvoerig besproken. In aanvulling hierop wordt gewezen op de mogelijkheid van kruisallergie tussen deze twee aan elkaar verwante stoffen. Het optreden ervan is bij één patiënt beschreven.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr J. Lubsen, Rotterdam
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Leidschendam
Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Duker (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen