

GENEESMIDDELENBULLETIN

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

Jaargang 15, nr 1

6 januari 1981

IN DIT NUMMER:

Nifedipine bij variant-angina
Nogmaals amfetaminen
Index

NIFEDIPINE BIJ VARIANT-ANGINA

De laatste tijd is in toenemende mate belangstelling ontstaan voor spasmen van de coronairarteriën als oorzaak van angina pectoris en voor de mogelijkheid deze met vaatverwijdende middelen op te heffen. Een dergelijk middel is het kortgeleden geïntroduceerde nifedipine (Adalat®) ter behandeling van die vorm van angina pectoris die met redelijke zekerheid aan deze spasmen kan worden toegeschreven.

ANGINA PECTORIS EN SPASMEN

Angina pectoris ontstaat wanneer de zuurstofvoorziening van de hartspier tijdelijk tekortschiet.

De 'klassieke' angina pectoris zoals die reeds in 1772 door Heberden is beschreven treedt min of meer voorspelbaar op bij inspanning en emoties d.w.z. als de zuurstofbehoefte van de hartspier is verhoogd. Door rust verdwijnt de pijn; met sublinguaal nitroglycerine kan de pijnaanval meestal snel worden gecoupeerd.

Atherosclerotische vernauwingen in de coronairarteriën vormen het belangrijkste anatomische substraat.

Daarnaast is er een herleving van de vroegere opvatting dat spasme van de

coronairarteriën kan leiden tot een verminderd zuurstofaanbod en bijgevolg tot ischemie van de hartspier.

In 1959 beschreven Prinzmetal en medewerkers een aantal patiënten met aanvallen van pijn die hetzelfde karakter hadden als de 'klassieke' angina pectoris en die eveneens snel waren te beëindigen met nitroglycerine.*

Het bijzondere echter was dat de aanvallen meestal in rust en/of 's nachts optraden. Op het ECG werden, anders dan bij de 'klassieke' vorm, tijdens de pijnaanval voorbijgaande *ST-stijgingen* gezien, vaak gepaard gaande met ritme- en/of geleidingsstoornissen. Inspanning had geen duidelijke invloed op het optreden van de pijn.

Bij obducties bleken anatomische vernauwingen van de coronairarteriën nogal eens te ontbreken. Van de vele verklaringen voor deze zgn. variant angina bleef die van het optreden van spasmen van de coronairarterie als belangrijkste oorzaak over. Later konden deze spasmen inderdaad angiografisch worden aangetoond, hetzij tijdens een spontane, hetzij tijdens een door ergometrine geïnduceerde pijnaanval.

*Nitrobaat®, Nitroglycerine FNA, Nitrolingual®

Tegenwoordig gaat de belangstelling echter ook uit naar de betekenis van spasme bij de 'klassieke' aan inspanning gebonden angina pectoris en de 'instabiele' angina pectoris waarbij de pijnaanvallen toenemen in ernst of frequentie of waarbij er tevens aanvallen zijn in rust. Verder wordt het optreden van myocardinfarct wel in verband gebracht met spasme van de coronairarteriën, maar onderzoek hierover is nog gaande.

NIFEDIPINE

Nifedipine is een stof met een vaatverwijdende werking die voornamelijk de arteriële kant van de circulatie betreft. De werking wordt toegeschreven aan remming van het transport van calciumionen naar de cel. Het antagooneert daardoor de van calciumionen afhankelijke contractie van de vaatwand en van het myocard. Dit leidt onder meer tot relaxatie van de vaatwand, waardoor de perifere arteriolen worden verwijd en de bloeddruk daalt. Ook neemt de contractiekracht van het myocard af, maar dit effect wordt gecompenseerd doordat reflectoir de hartfrequentie stijgt zodat het hartminuutvolume toeneemt.

Op grond van deze werking op het transport van calciumionen wordt nifedipine wel gerekend tot de zgn. calciumantagonisten, een groep van stoffen waarvan de werking overigens uiteenloopt. Een andere vertegenwoordiger van deze groep is verapamil (Isoptin®) dat al langer in gebruik is voor de behandeling van supraventriculaire ritmestoornissen en van angina pectoris.

NIFEDIPINE EN ANGINA PECTORIS

Met nifedipine zijn bij de *variant-angina van Prinzmetal* gunstige resultaten gepubliceerd. Bij een aantal (niet-'dubbelblind' uitgevoerde) onderzoeken nam het aantal pijnaanvallen en daarmee ook het gebruik van nitroglycerine aanmerkelijk af. Bovendien lukte het niet meer met ergometrine pijnaanvallen te provoceren bij patiënten bij wie dit eerst wel mogelijk was. Deze variantvorm van angina pectoris wordt echter als een zeldzame ziekte beschouwd (acht grote Amerikaanse cardiologische centra rappor-

teerden, in vijf jaar tijd, over 127 patiënten).

Het therapeutisch effect bij andere vormen van angina pectoris is nog onvoldoende aangetoond. Er zijn aanwijzingen dat nifedipine ook werkzaam is bij patiënten met een stabiel klachtenpatroon, met even goede resultaten als bij het gebruik van isosorbidedinitraat* maar met een minder goed effect dan met propranolol.**

Evenwel was de combinatie van nifedipine en propranolol effectiever dan elk van de stoffen afzonderlijk. De aantallen patiënten waren echter klein zodat deze uitkomsten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

TOEDIENING, DOSERING

De gebruikelijke dosering bedraagt drie- tot viermaal daags één capsule (10 mg). Zonodig wordt de dosering geleidelijk tot maximaal zesmaal daags twee capsules verhoogd. Wanneer twee capsules per keer worden ingenomen dient met de volgende toediening ten minste twee uur te worden gewacht. De capsules moeten in het geheel, zonder stukbijten, met vloeistof worden ingenomen. Wanneer zich tijdens de behandeling met nifedipine angineuze aanvallen voordoen kunnen deze op de gebruikelijke wijze met kortwerkende nitraten worden beëindigd.

BIJWERKINGEN, VOORZORGEN

De bijwerkingen zijn merendeels toe te schrijven aan de vaatverwijdende eigenschappen van de stof. In enkele gevallen noodzaken zij tot staken van de therapie. Het meest komen voor: hoofdpijn, duizeligheid, roodheid ('flushing') in het gezicht, hartkloppingen, bloeddrukdaling en oedeem aan de enkels. Beschreven zijn voorts: paresthesieën in de vingers, misselijkheid, vermoeidheid, kuitkrampen en incidenteel exantheem.

Bij enkele patiënten is het optreden van langdurige, ernstige angina pectoris gemeld in het begin van de behandeling met nifedipine, of nadat de dosis was verhoogd; bij één van deze patiënten ontwikkelde zich een hart-

*Cedocard®
**Inderal®

infarct. Wanneer dit zich voordoet dient de behandelende cardioloog hiervan onmiddellijk in kennis te worden gesteld en moet de behandeling met nifedipine voorlopig worden gestaakt. Bij één patiënt met een ernstige aortastenose ontstond, eveneens in het begin van de behandeling met nifedipine, acuut longoedeem. Verder kan gebruik van nifedipine en β -blokkerende stoffen het optreden van hartdecompensatie in de hand werken. Aangezien nifedipine de bloeddruk verlaagt moet bij gebruik van antihypertensiva de bloeddruk geregeld worden gecontroleerd.

DE BEPERKTE PLAATS VAN NIFEDIPINE

Volgens de nu beschikbare gegevens is de werkzaamheid van nifedipine voldoende aangetoond bij de 'variant angina' van Prinzmetal; β -blokkerende stoffen en langwerkende nitraten hebben hierbij vaak onvoldoende effect. Omdat het optreden van de pijn aanvallen niet altijd voorspelbaar is, is nitroglycerine, dat wel een pijn aanval kan afbreken, als profylactisch middel ongeschikt.

Bij de klassieke, aan inspanning gebonden angina pectoris geven de tot nu toe bereikte resultaten geen reden om aan nifedipine de voorkeur te geven boven de gebruikelijke therapie met β -blokkerende stoffen of langwerkende nitraten.

De waarde van nifedipine bij de behandeling van 'instabiele angina pecto-

ris' of voor de preventie van myocardinfarct staat nog niet vast. Enerzijds zou nifedipine bijkomende spasmen kunnen opheffen en de myocardischemie verminderen. Anderzijds zouden de bloeddrukdaling en toename van de hartfrequentie ongunstige voorwaarden kunnen scheppen voor het ontstaan van hartinfarct.

Door zijn bloeddrukverlagend effect zou nifedipine een nuttig hulpmiddel kunnen zijn bij de behandeling van hypertensie. De ervaringen hiermee zijn thans nog te gering om enige aanbeveling in die richting te rechtvaardigen.

Bij het gebruik van nifedipine moet men rekening houden met het optreden van bijwerkingen die grotendeels het gevolg zijn van vasodilatatie. In enkele gevallen nopen zij tot staken van de therapie.

De toepassing van nifedipine dient, in afwachting van nieuwe onderzoekresultaten, voorlopig dus nog te worden beperkt tot de variant angina pectoris van Prinzmetal. Deze diagnose kan slechts worden gesteld met specialistische hulpmiddelen. Dit betekent dat de toepassing van nifedipine moet worden voorbehouden aan hartspecialisten.

Nifedipine kan worden beschouwd als een beperkte aanvulling op de beschikbare middelen bij angina pectoris. Wel lijken vertegenwoordigers uit de groep van de calciumantagonisten de weg te openen naar nieuwe therapeutische mogelijkheden.

De literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar

NOGMAALS AMFETAMINEN

Misbruik van amfetamine en analoog werkende stoffen ('amfetaminen', 'wekaminen') is nog steeds een belangrijk medisch en sociaal probleem. In het Geneesmiddelenbulletin zijn deze stoffen herhaaldelijk besproken.

In het artikel 'Amfetaminen aan de teugel' (2, nrs 17 en 18) werd in 1968 reeds bepleit bij het voorschrijven ervan grote terughoudendheid te betrachten. In 1972 trad het Besluit Amfetaminen in werking, waarbij werd

bepaald op welke wijze deze stoffen moesten worden voorgeschreven. Deze bepalingen werden eveneens in het Geneesmiddelenbulletin gepubliceerd (6 (1972) nr 5). Het gebruik van amfetaminen als genotmiddel nam niettemin toe; dit leidde in het artikel 'Executie der wekaminen' (7 (1973) nr 1) tot de uitspraak dat het indicatiegebied drastisch moest worden beperkt.

Onlangs heeft het College ter beoordeling van geneesmiddelen een Richtlijn Amfetaminen opgesteld. Op grond van deze richtlijn wordt de toepassing van amfetaminen en analoog werkende stoffen tot de volgende twee indicaties beperkt:

Narcolepsie, indien een tricyclisch antidepressivum (bv. imipramine) of

efedrine niet voldoende resultaat heeft gegeven.

Bepaalde motorische stoornissen bij kinderen ('hyperkinesie'), voor zover deze niet berusten op psychische stoornissen of op ernstig hersenletsel. Deze behandeling dient met psychotherapeutische en/of pedagogische maatregelen te worden gecombineerd.

Een belangrijk gevolg van deze richtlijn is dat amfetaminen niet meer als eetlustremmende middelen mogen worden aangeprezen. Ook het reeds omstreden gebruik van amfetaminen als psychostimulans voor bejaarden vervalt hiermee.

In de tabel volgt een overzicht van de stoffen waarop de richtlijn betrekking heeft.

<i>Stoffen</i>	<i>Preparaten</i>
amfepramon	Apisate®*, Frekentine®
amfetamine dl-vorm	Amfetamine FNA
d-vorm	Coffadyn®*, Dexamfetamine FNA, Pento-Adiparthrol®*
benzfetamine	
etilamfetamine	Apetinil®*
fencamfamine	Reactivan®*
fendimetrazine	
fenetylline	
fenmetrazine	
fentermine	Ionamin®, Mirapront®
levofacetoperan	
methamfetamine	
methylfenidaat	Ritalin®
pemoline	Stimulol®
pipradrol	
propylhexedrine	

* *Combinatiepreparaten. Opgemerkt wordt dat combinatiepreparaten die een amfetamine bevatten, op grond van de combinatierichtlijn niet meer in aanmerking komen voor inschrijving in het register van farmaceutische producten van het College ter beoordeling van geneesmiddelen.*

Gebu©27'80

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam

Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen