

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING BIJ LICHTE TOT MATIGE BLOEDDRUKVERHOOGING*

I N L E I D I N G E N D E F I N I T I E S

Hypertensie belast de cardiovasculaire prognose en versterkt bovendien de nadelige effecten van andere risico-indicatoren, zoals roken en hypercholesterolemie.

Daar het risico van bloeddrukverhoging vooral in verband wordt gebracht met de diastolische druk, kan men -in navolging van onder meer de WHO en de consensus inzake hypertensie (CBO)- de volgende hypertensietrappen onderscheiden: hoog-normaal = 90 t/m 94 mm Hg, licht = 95 t/m 104 mm Hg, matig = 105 t/m 114 mm Hg en ernstig 115 mm Hg en hoger. Als criteria voor geïsoleerde systolische hypertensie gelden: hoog-normaal = 140 t/m 159 mm Hg, hypertensie = 160 mm Hg en hoger.

Op het kruispunt tussen algemene gezondheidszorg en individuele zorg hebben wij vooral te maken met de problematiek rondom lichte en matige hypertensie. Een individu kan pas naar de graad van hypertensie worden geclassificeerd na een voldoende aantal metingen, dat wil zeggen twee à drie metingen bij drie gelegenheden. Deze drempel is noodzakelijk om onnodige stigmatisering en behandeling zo veel mogelijk te voorkómen.

A F W E G I N G V A N D E V O O R D E L E N V A N M E D I C A M E N T E U Z E B E H A N D E L I N G T E G E N O V E R D E N A D E L E N

De voordelen van de behandeling bestaan uit een potentiële gezondheidswinst en verbetering van levensverwachting, indien men erin zou slagen cardiovasculaire complicaties van hypertensie te voorkómen.

De resultaten van de Medical Research Council Working Party¹ en het Australian Management Com-

mittee² hebben laten zien, dat er in de categorie 'hoog-normale' bloeddruk (d.w.z. een diastolische druk van 90 t/m 94 mm Hg) bij het individu zeker op korte termijn geen spectaculaire resultaten zijn te behalen. Uiteraard wordt de winst van de behandeling duidelijker zichtbaar naarmate de uitgangsbloeddruk hoger, de patiënt ouder en de behandeling langduriger is. Op basis hiervan komen personen met lichte tot matige hypertensie (diastolische druk 95-104 resp. 105-114 mm Hg) in principe in aanmerking voor bloeddrukverlagende behandeling, al laat men het medicamenteuze behandelingstraject doorgaans bij 100 mm Hg beginnen. Aanpassing van leefgewoonten, zoals stoppen met roken, vermageren, zoutbeperking en lichaamsbeweging, is hierbij vanzelfsprekend het uitgangspunt. Voor een volledige correctie van de bloeddruk zal men echter in vele gevallen niet aan medicamenteuze behandeling kunnen ontkomen. De potentiële nadelen hiervan zijn als volgt samen te vatten: het gebruik van geneesmiddelen draagt bij aan de stigmatisering, werkt daarmee ook het ontstaan van vermeende bijwerkingen in de hand, kan 'reële' bijwerkingen veroorzaken en houdt tenslotte een risico in van te sterke bloeddrukdalingen. Gezien de diversiteit van deze nadelige effecten is vooral in de beginfase een zorgvuldig toezicht vereist alsmede een open oor voor eventuele klachten over bijverschijnselen.

In het onderstaande volgt een beknopte opsomming van de eigenschappen van de gangbare groepen anti-hypertensiva. De ruimte ontbreekt voor een detaillering met betrekking tot stofnamen, al wordt hierop een enkele maal een uitzondering gemaakt. Van de bijwerkingen worden alleen de meest vóórkomende en/of meest bijzondere genoemd.

Diuretica

Het primaire effect van diuretica is een vermindering van het totale extracellulaire volume en daarmee van het plasmavolume. Bij hypertensie gebruikt men diuretica met een gelijkmatige, langdurige werking van het type thiazide. Op lange termijn bedraagt de verkleining van het plasmavolume weinig meer dan 5% van de uitgangswaarde. De bloeddrukverlaging is waarschijnlijk

* Onder verantwoordelijkheid van de redactiecommissie/staf in samenwerking met prof. dr W.H. Birkenhäger en dr P.W. de Leeuw

mede te danken aan bijkomende factoren, zoals arteriële dilatatie. Het mechanisme daarvan is complex en nog niet volledig opgehelderd.

De bijwerkingen zijn te onderscheiden in objectieve en subjectieve bijwerkingen. De objectieve (metabole) bijwerkingen zijn in meer of mindere mate gekoppeld aan de hoofdwerking: verlies van andere elektrolyten dan alleen natrium, bijvoorbeeld kalium en magnesium, retentie van urinezuur en calcium en activering van het renine-angiotensinesysteem. Er bestaat een licht hyperglykemisch effect, dat bij sommige (latente) diabetici tot een verergering of manifest worden van de afwijking kan leiden. De afgelopen jaren is zeer veel aandacht en onderzoek besteed aan stoornissen in de vetstofwisseling, zoals stijging van het triglyceride- en LDL-cholesterolgehalte en daling van het (protectieve) HDL-gehalte. Dit blijkt vooral bij kortlopende onderzoeken te zijn geconstateerd. Onder de objectief waarneembare bijwerkingen heeft hypokaliëmie directe klinische betekenis, aangezien volgens sommige onderzoeken ook betrekkelijk marginale dalingen in het kaliumgehalte (tot waarden in de orde 3,5 mmol/l) kunnen predisponeren tot het ontstaan van tachyarritmieën.³ Dit geldt uiteraard vooral wanneer er bezwarende omstandigheden bestaan of ontstaan: linker ventrikelhypertrofie, hartinfarct of digoxinegebruik. Daar dergelijke situaties juist bij hypertensie relatief vaak vóórkomen, dient het kaliumgehalte (vooral in de aanloopfase) te worden gecontroleerd, zelfs indien men een lage dosis thiazide geeft. Het alternatief is vanaf het begin het thiazide te combineren met een kaliumretinerende stof (triamteren of amiloride).

Subjectieve bijwerkingen zijn (in vergelijking met placebo) blijkens het goed gedocumenteerde MRC-onderzoek:⁴ impotentie, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en misselijkheid.

β-blokkerende stoffen

Hoe de bloeddrukverlagende werking van β-blokkerende stoffen tot stand komt is nog geenszins opgehelderd. Na β-blokkade daalt het hartminuutvolume door een verlaging van de hartfrequentie zonder compensatoire vergroting van het slagvolume. Daarnaast vermindert de reninesecretie en daarmee de vorming van angiotensine II. Er zijn echter tal van twijfels. Bij β-blokkerende stoffen met een uitgesproken partieel agonisme kan de bloeddruk zeer wel dalen, hoewel de onderdrukking van het hartminuutvolume respectievelijk van de reninesecretie hierbij grotendeels wordt voorkomen. In het algemeen biedt een partieel agonisme geen adequate bescherming tegen het ontstaan van hartfalen of bradycardie indien daartoe een aanleg aanwezig is.

De bijwerkingen van β-blokkerende stoffen hangen in theorie samen met aspecten als β-aselectiviteit en lipofilie. In de praktijk is het moeilijk een scherp onderscheid te maken. Het gaat om beperkte kwantitatieve verschillen. Blijkens het eerder genoemde MRC-onderzoek⁴ traden bij gebruik van propranolol (vs placebo) de volgende symptomen op de voorgrond: slaperigheid, indolentie, slaapproblemen (incl. nachtmerries), duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, kortademigheid, impotentie en koude acra (incl. Raynaud-verschijnselen). Dergelijke bijverschijnselen doen zich

eveneens voor bij β-selectieve of niet-lipofiele β-blokkerende stoffen. Ook de meeste β-blokkerende stoffen kunnen leiden tot verhoging van het triglyceridegehalte en verlaging van het HDL-cholesterolgehalte.

'Angiotensin Converting Enzyme' (ACE)-remmers

Het werkingsprincipe berust grotendeels op een remming van de omzetting van het biologische inactieve angiotensine I in het vaatvernauwende angiotensine II. De gelijktijdige remming van de afbraak van het vaatverwijdende bradykinine is waarschijnlijk van minder grote betekenis dan aanvankelijk werd gedacht. De werking wordt sterk gepotentieerd door zoutbeperking respectievelijk het gebruik van diuretica. Indien een behandeling met een ACE-remmer wordt ingesteld of toegevoegd bij een patiënt die reeds met een diureticum wordt behandeld, dient een therapievrije periode van een aantal dagen in acht te worden genomen. De ACE-remmer dient dan in de laagst mogelijke dosering te worden gegeven. De bijwerkingen van captopril doen zich vooral voor bij hoge dosering (> 150 mg/dag): angio-oedeem, agranulocytose, proteïnurie, morbilliform exantheem met min of meer eczematuze beelden en verlies van smaak. Deze bijwerkingen zijn na staken reversibel.

Bij de thans geldende doseringen bestaat er geen noemenswaardig verschil met de andere beschikbare ACE-remmers. Een opmerkelijke bijwerking van alle ACE-remmers is een hardnekkige droge kuch, die wellicht in enig verband staat met de gestoorde afbraak van bradykinine.

Tot nu toe is er geen nadelige invloed van ACE-remmers op de glucosetolerantie en de lipidenstofwisseling aangetoond. Wel is er sprake van een gunstige invloed op diabetische nefropathie.

Calciumantagonisten

Het betreft een groep stoffen met sterk uiteenlopende accenten. Hoewel zij gemeen hebben, dat de instroom van calcium in hart- en vaatpieren wordt geremd, verschillen de hemodynamische effecten van de dihydropyridinen (o.a. nifedipine) van die van verapamil of diltiazem. Dit betreft met name de invloed op het geleidingssysteem waaronder de sinusknoop en de atrio-ventriculaire geleiding, die door de eerste categorie niet en door de andere klassen wel wordt geremd. Door de vaatverwijding kunnen zowel tachycardie als 'opvliegingen' optreden. Daarnaast kent men hoofdpijn en enkeloedeem als bijwerkingen van deze stoffen; dit geldt in mindere mate ook voor verapamil en diltiazem. Verapamil en diltiazem laten zich -in tegenstelling tot de dihydropyridinen- moeilijk combineren met andere negatief-chronotrope stoffen, zoals β-blokkerende stoffen. Verapamil veroorzaakt nogal eens obstipatie. Er zijn aanwijzingen dat de calciumantagonisten, met name de dihydropyridinen, een gunstige invloed hebben bij het ontstaan van atherosclerose.

α₁-blokkerende stoffen

Het prototype van deze serie, prazosine, heeft zijn waarde als bloeddrukverlagend middel bewezen, maar is niet gemakkelijk hanteerbaar. Orthostatische hypotensie, vooral in het begin van de behandeling, maar daarna geenszins uitgesloten, is door zorgvuldig

titreren van de dosis niettemin goeddeels te ondervangen. De werking van doxazosine treedt wat geleidelijker in en houdt langer aan dan die van prazosine.

Serotonine-antagonisten

Deze middelen, in het bijzonder ketanserine, ontleen hun werkzaamheid aan selectieve blokkade van vaatvernauwende 5-HT₂-receptoren alsmede aan een lichte anti-adrenerge component.

Het bloeddrukverlagende effect lijkt meer uitgesproken bij oudere hypertensiepatiënten. De betekenis van de remming van de trombocytenaggregatie (op basis van het vrijkomen van serotonine uit trombocyten) is nog onduidelijk wat het voorkómen van cardiovasculaire complicaties van hypertensie betreft. Bij de toepassing van ketanserine dient men zich te wapenen tegen hypokaliëmie (in het bijzonder op basis van het gebruik van kaliumverliezende diuretica) om het risico van mogelijk levensgevaarlijke tachyarritmieën te voorkómen.

'Centraal' werkende middelen

Deze groep stoffen, met als belangrijkste vertegenwoordigers reserpine, methyldopa en clonidine, is reeds lang in gebruik ter bestrijding van hypertensie. Deze stoffen worden echter niet meer bij lichte tot matige hypertensie toegepast.

Directe vaatverwijders

Directe vaatverwijders worden alleen als additieve therapie toegepast, bijvoorbeeld hydralazine of endralazine te zamen met een β -blokkerende stof en een diureticum. Als monotherapie zijn ze weinig effectief en lokken ze onacceptabele bijwerkingen uit, zoals reflex-tachycardie en water- en zoutretentie.

Stoffen met meervoudige aangrijpingspunten

Er is een indrukwekkende reeks bloeddrukverlagende middelen in ontwikkeling, waarbij in de moleculaire structuren een veelvoud aan potenties is ingebouwd. Het aantal varianten is te groot voor een volledige opsomming, zodat wij met enkele voorbeelden volstaan. Labetalol (inmiddels al ruimschoots in de praktijk toegepast) verenigt α_1 - met β -blokkade. Celiprolol combineert β -blokkerende met vaatverwijdende eigenschappen.

Daarnaast bestaan er produkten met zowel een centraal als een perifeer aangrijpingspunt; zo oefent urapidil waarschijnlijk perifeer een α_1 -blokkerende werking uit en geeft het centraal een stimulering van serotonerge (5-HT 1A) neuronen gevolgd door remming van de preganglionaire sympathische neuronen in het ruggemerg.

Deze willekeurige voorbeelden duiden aan dat er een stormachtige ontwikkeling gaande is.

De directe voordelen van het gebruik van dergelijke 'intrinsieke combinatiepreparaten' zijn nog onvoldoende geïnventariseerd. Niettemin staan -na labetalol en urapidil- sommige andere middelen eveneens op het punt te worden geïntroduceerd.

Trefwoorden: hypertensie, antihypertensiva, β -blokkers, diuretica, ACE-remmers, calciumantagonisten

SLOTBESCHOUWING (SAMENVATTING)

In het licht van het verhoogde risico op het ontstaan van cardiovasculaire complicaties bij lichte en matige hypertensie verdient het overweging de bloeddruk zo goed mogelijk te 'normaliseren'.

Wanneer eenmaal het besluit tot medicamenteuze behandeling is genomen, is de keuze van het medicament betrekkelijk arbitrair⁵. Bij de aanvangsbehandeling van hypertensie begint men met een middel uit één van de volgende groepen: diuretica, β -blokkerende stoffen, ACE-remmers of calciumantagonisten. Het middel van de eerste keuze wordt bepaald door de mogelijke gunstige invloed op de incidentie van cardiovasculaire complicaties, door de aanwezigheid van voorkeursindicaties en relatieve contra-indicaties (zie tabel), door de algemene en de persoonlijke ervaring met het middel, de eenvoud van innemen (bij voorkeur 1 tablet 's ochtends) en kostenoverwegingen. De meeste gangbare middelen zijn ongeveer equivalent in bloeddrukverlagende werking. De bijwerkingen vormen het grootste probleem. Het ontstaan of de bewustwording hiervan is voor een deel het gevolg van het tabletgebruik als zodanig. Het is goed aan dit verschijnsel tekst en uitleg te geven. Meer specifieke bijwerkingen dienen uit de weg te worden geruimd door het middel tijdig te vervangen.

Indien na één tot drie maanden behandeling met het gekozen middel het effect onvoldoende is, is het mogelijk om de dosis te verhogen of om het te vervangen door één uit een andere groep of om een middel uit één van de andere drie groepen toe te voegen. Aan de initiële therapie van een diureticum wordt bij voorkeur een β -blokkerende stof toegevoegd, of een ACE-remmer nadat het diureticum enkele dagen is gestopt. Aan een β -blokkerende stof bij voorkeur een diureticum of een calciumantagonist, aan een ACE-remmer een diureticum of een calciumantagonist en aan een calciumantagonist een ACE-remmer of een β -blokkerende stof. Niet combineerbaar zijn een kaliumverlies inducerend diureticum met ketanserine en liever geen β -blokkerende stof met verapamil of diltiazem.

De tredmolen van de 'stepped care' zoals destijds vanuit de VS geïntroduceerd, is inmiddels terecht tot stilstand gebracht. Dit voorschrijfpatroon is nu geliberaliseerd en richt zich vooral naar de betrouwbaarheid van en de ervaring met het soort antihypertensivum en de situatie van de individuele patiënt. Ook het kostenaspect en het gemak van innemen spelen een steeds belangrijkere rol.

De volgorde van de opties, waarbinnen men bij voorkeur manoeuvreert, is in de tabel globaal weergegeven.

Aanbevolen voor verdere oriëntatie

- Birkenhäger WH, Reid JL. Series editors. Handbook of hypertension. Clinical pharmacology of antihypertensive drugs, vol. 11. Ed. Doyle AE. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam 1988.

Geneesmiddelengroep	Situaties medebepalend voor de keuze	(Liever) niet toepassen bij
diuretica + kaliumretinerende stof	hartfalen vochtretentie hypercalciurie hypokaliëmie	diabetes mellitus hyperurikemie (jicht) hyperlipidemie hypercalciëmie hyperkaliëmie nierstenen
β-blokkerende stoffen	oud myocardinfarct myocardischemie tachycardie tachyarritmie	hartfalen geleidingsstoornissen perifeer vaatlijden CARA diabetes mellitus hyperlipidemie
ACE-remmers	hartfalen	nierarteriostenose diabetes mellitus proteïnurie
calciumantagonisten	myocardischemie tachyarritmie	hartfalen geleidingsstoornissen

←

Overige stoffen: α-blokkerende stoffen, serotonine-antagonisten, centraal werkende stoffen, directe vaatverwijders en stoffen met meervoudige aangrijpingspunten

Stofnaam*	Merknaam®
amiloride	Amiloride (div.fabr.), Midamor
captopril	Capoten
clonidine	Catapresan, Dixarit
diltiazem	Diltiazem (div.fabr.), Tildiem
doxazosine	Cardura
endralazine	Miretilan
hydralazine	Apresoline, Hydralazine (div.fabr.)
ketanserine	Ketensin
labetalol	Labetalol (div.fabr.), Trandate
methylodopa (L)	Aldomet, Methylodopa (div.fabr.), Sembrina
nifedipine	Adalat (Retard), Nifedipine (div.fabr.)
prazosine	Minipress, Prazosine (div.fabr.)
propranolol	Inderal (Retard), Propranolol (div.fabr.)
triamtereen	Dytac, Triamtereen (div.fabr.)
urapidil	Ebrantil
verapamil	Geangin, Isoptin(e) (SR), Verapamil (div.fabr.), Vortac

Literatuurreferenties

1. Medical Research Council Working Party. MRC-trial of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97.
2. The Australian Therapeutic Trial in mild hypertension. Management Committee. *Lancet* 1980; i: 1261.
3. Whelton PK. Diuretics and arrhythmias in the Medical Research Council Trial. *Drugs* 1984; 28 (S1): 54.
4. Medical Research Council Working Party on mild to moderate hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; i: 1261.
5. Kaplan NM in: Hypertension annual. Individualization of anti-hypertensive therapy, 21. Ed. Hansson L. Gower Academic Journals, London 1988.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P.C.M. van den Berg, Amsterdam; dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B.C.P. Poiak, Rotterdam; R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie

prof. dr E. van der Does (voorzitter); prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid). Kopenhagen: Mw. L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf /secretariaat

W.G.M. Toenders / Mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, Mw.M. Klopper, /Mw. H.G. Oetomo-Ratha Postbus 5406/ H-1701, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)3407007/06

Distributie

Wegener Tijl Medische Media Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)5182828 Abonnementen 06-0224222 Adreswijzigingen aan bovenstaand adres

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

In het Gebu 1989; 23: nr 5 hebben wij aandacht besteed aan de kaliumretinerende diuretica.

In de komende afleveringen van het Geneesmiddelenbulletin zal nader worden ingegaan op de farmacotherapie van de volgende groepen antihypertensiva:

- β-blokkerende stoffen
- calciumantagonisten
- ACE-remmers
- ACE-remmers en diuretica in vaste combinaties