

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24683>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Praktische gevolgen van farmacodynamische principes

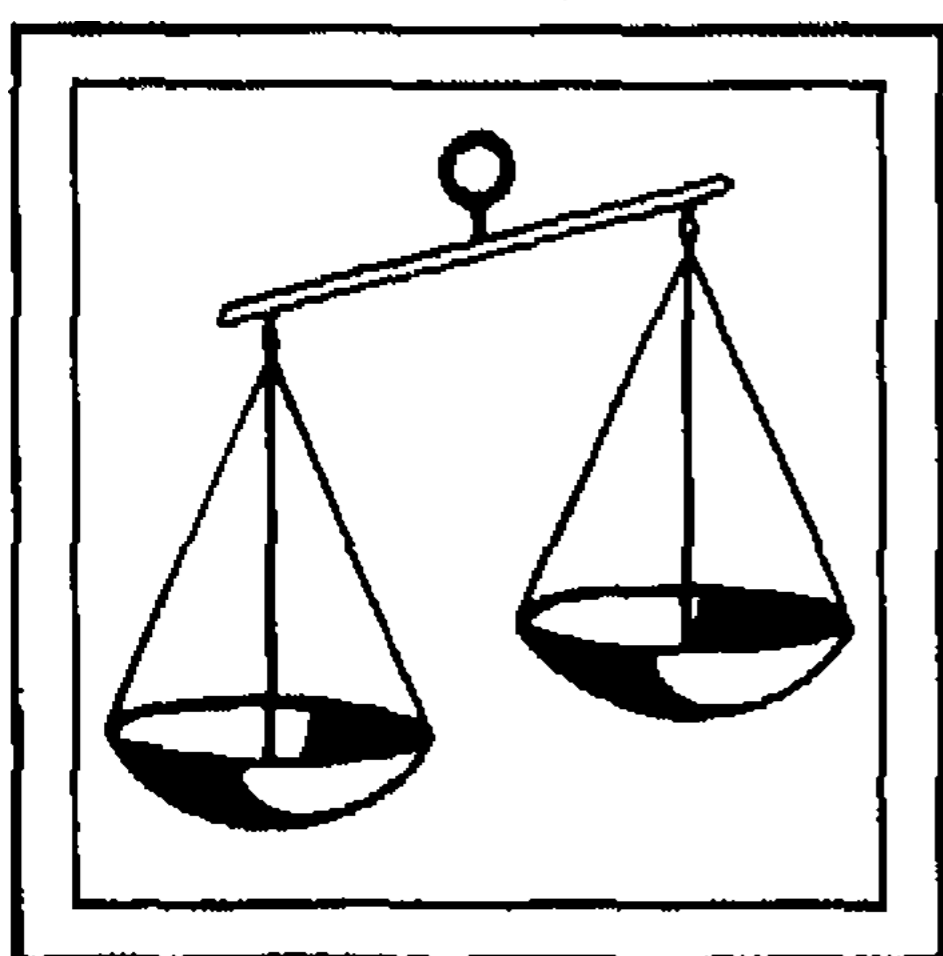
Het endotheel en de cardiovasculaire patiënt

Dr. G.A. Rongen
internist-in-opleiding, Ziekenhuis
Rijnstate, Arnhem

Het endotheel speelt een belangrijke rol in de regulatie van de vaattonus en bij de trombocytenuitstrooming. Nadelige invloed hierop hebben atherosclerose, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertensie of nicotinemisbruik. Bij ziek endotheel treden vasoconstrictie en thrombusformatie sneller op. De endotheelfunctie verbetert o.a. door te stoppen met roken.

(Tijdschr Huisartsgeneeskd 1997;14(10):383-7.)

Sleutelwoorden: atherosclerose, cocaïne, endotheel, hartvaatziekten.



In 1980 werd door Furchgott voor het eerst de aandacht gevestigd op het belang van het endotheel voor het opwekken van vaatverwijding.¹ Hij ontdekte tijdens experimenten met geïsoleerde bloedvaten bij toeval dat de aanwezigheid van een intact endotheel een vereiste is om met behulp van acetylcholine vaatverwijding tot stand te brengen. Wanneer (per ongeluk) het endotheel tijdens het prepareren van de bloedvaatjes was beschadigd, bleek acetylcholine juist een contractie van de gladde spiercellen in de vaatwand te bewerkstelligen. In de jaren die daarop volgden, werd deze paradoxale vasoconstrictie ook bij de mens in vivo waargenomen.² Op dit moment wordt het endotheel een belangrijke rol toebedacht in de pathofysiologie van veel voorkomende ziekten, zoals angina pectoris en hartinfarct. Aan de hand van een fictieve casus wordt de intrigerende rol die het endotheel heeft in de regulatie van de vaattonus toegelicht, evenals de betekenis die deze rol kan hebben bij de behandeling van patiënten met een cardiovasculaire aandoening.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Sigaretten en cocaïne

U wordt met spoed bij een 45-jarige man geroepen die sinds tien minuten

klaagt over een drukkend, pijnlijk gevoel midden op de borst met uitstraling naar de rug en de kaken. De klachten hebben geen relatie met de ademhaling, lichaamshouding of lichamelijke inspanning. Vlak voor het ontstaan van de klachten heeft hij cocaïne gebruikt.

In zijn familie komen, voor zover patiënt weet, geen hart- en vaatziekten voor. Hij heeft een drukke baan als vertegenwoordiger en rookt sinds twintig jaar vijftien sigaretten per dag. Sinds vijf jaar snuift hij vrijwel dagelijks cocaïne. Hij heeft deze klachten nooit eerder in deze mate gehad. Echter, de pijn in de kaken trad de laatste weken vaker op, vooral tijdens lichamelijke inspanning en gisteren voor het eerst ook na gebruik van cocaïne. Deze 'tandpijn' verdween steeds binnen enkele minuten. Voor het overige is patiënt altijd gezond geweest en levert de anamnese geen bijzonderheden op.

U verdenkt patiënt van angina pectoris, mogelijk zelfs een hartinfarct, geluxeerd door het gebruik van cocaïne. De man krijgt nitroglycerine sublinguaal. Om door cocaïne geïnduceerde convulsies te voorkomen, wordt 5 mg diazepam intraveneus gespoten. Vervolgens wordt zo snel mogelijk transport per ambulance naar het ziekenhuis geregeld. In de ambulance wordt begonnen met zuurstoftoediening nasaal. Vanwege het persisteren van de pijn, wordt nogmaals nitroglycerine sublinguaal toegediend.

TABEL 1.
Bevindingen bij de patiënt.

Algemene indruk: mager, transpirerend, zeer nerveus
 Bloeddruk: 180/110 mm Hg, pols 100/min regulair/aequaal
 Ademhaling: 25/min; lichte dyspnoe
 Temperatuur: 38,5 °C
 Hart/longen: gb
 Geen stuwning van halsvaten; geen tekenen van decompensatio cordis.
 ECG: oud onderwandinfarct, elevaties over voorwand (fig. 1)
 X-thorax: gb

Laboratoriumonderzoek

Cholesterol: 7,0 mmol/l
 Glucose: 5,0 mmol/l
 Geringe stijging CPK (max. 200 U/l), ASAT en LDH

In het ziekenhuis blijven de klachten van druk op de borst met uitstraling naar rug en kaken, hoewel ze mogelijk al iets minder zijn dan thuis. Voor lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek: zie tabel 1 en figuur 1. Er wordt nogmaals 5 mg diazepam intraveneus toegediend en er wordt begonnen met intraveneuze toediening van nitroglycerine en heparine. Carbasalaatcalcium wordt oraal toegediend. Dertig minuten later en 1 uur na het begin van de klachten is de pijn verdwenen en zijn de ST-segmenten op het ECG genormaliseerd. Er ont-

stonden geen ritmestoornissen. Hemodynamisch blijft patiënt stabiel met een bloeddruk rond 130/95 mm Hg en een hartfrequentie van 70/min in rust. Er zijn geen aanwijzingen voor decompensatio cordis.

Onder de diagnose 'klein non-Q-wave voorwandinfarct, geluxeed door cocaïnegebruik bij oud onderwandinfarct' wordt de patiënt versneld gemobiliseerd. Het roken van sigaretten wordt hem met klem afgeraden, evenals het gebruik van cocaïne. De patiënt wordt hiervoor mede begeleid door een psychiater.

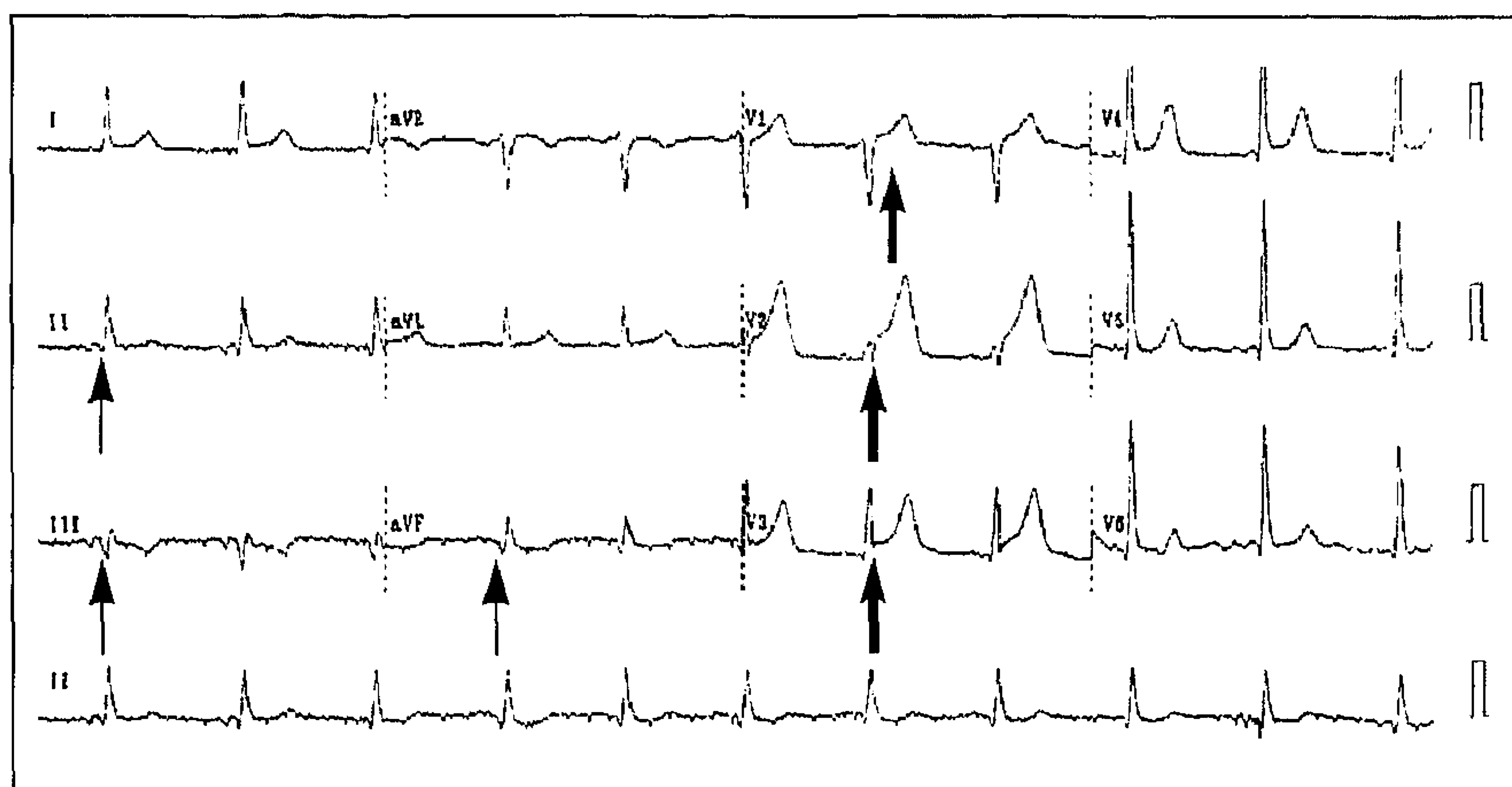
REGULATOR VAN VAATTONUS³

Als binnenbekleding van bloedvaten en direct omgeven door gladdespiercellen bevindt het endotheel zich op een strategische positie om de vaattonus te reguleren. Zowel fysische als chemische stimuli verhogen de afgifte van, meestal zeer labiele, stoffen uit het endotheel.

Nitro-oxide (NO) is van deze stoffen het bekendst en het best onderzocht. NO heeft een halfwaardetijd van enkele seconden. Het diffundeert zowel naar de bloedbaan, alwaar het de trombocytenaggregatie remt, als naar de gladdespiercellen in de vaatwand die door NO worden gelaaxeerd, zodat vaatverwijding optreedt. Verder remt NO de proliferatie van gladdespiercellen in de vaatwand. Ten slotte beïnvloedt NO mogelijk de functie van sympathische zenuwuiteinden in de vaatwand, waardoor de afgifte van noradrenaline wordt geremd.

De belangrijkste fysische stimuli die het endotheel aanzetten tot de afgifte van NO zijn hypoxie en 'shear stress' (wrijfspanning die door de bloedstroom op het endotheel wordt uitgeoefend). Er bestaan veel chemische stimuli van het endotheel, onder andere serotonine, ADP, ATP, substance P, bradykinine, histamine en acetylcholine. Veel van deze stoffen komen vrij tijdens trombocytenaggregatie. Daarnaast kan het endotheel zelf deze stoffen produceren. Ten slotte komen veel van deze stoffen (naast noradrenaline) vrij uit sympathische zenuwuiteinden, wanneer deze uiteinden elektrisch worden geactiveerd.

Stimulatie van het endotheel door deze stoffen leidt, via toege-

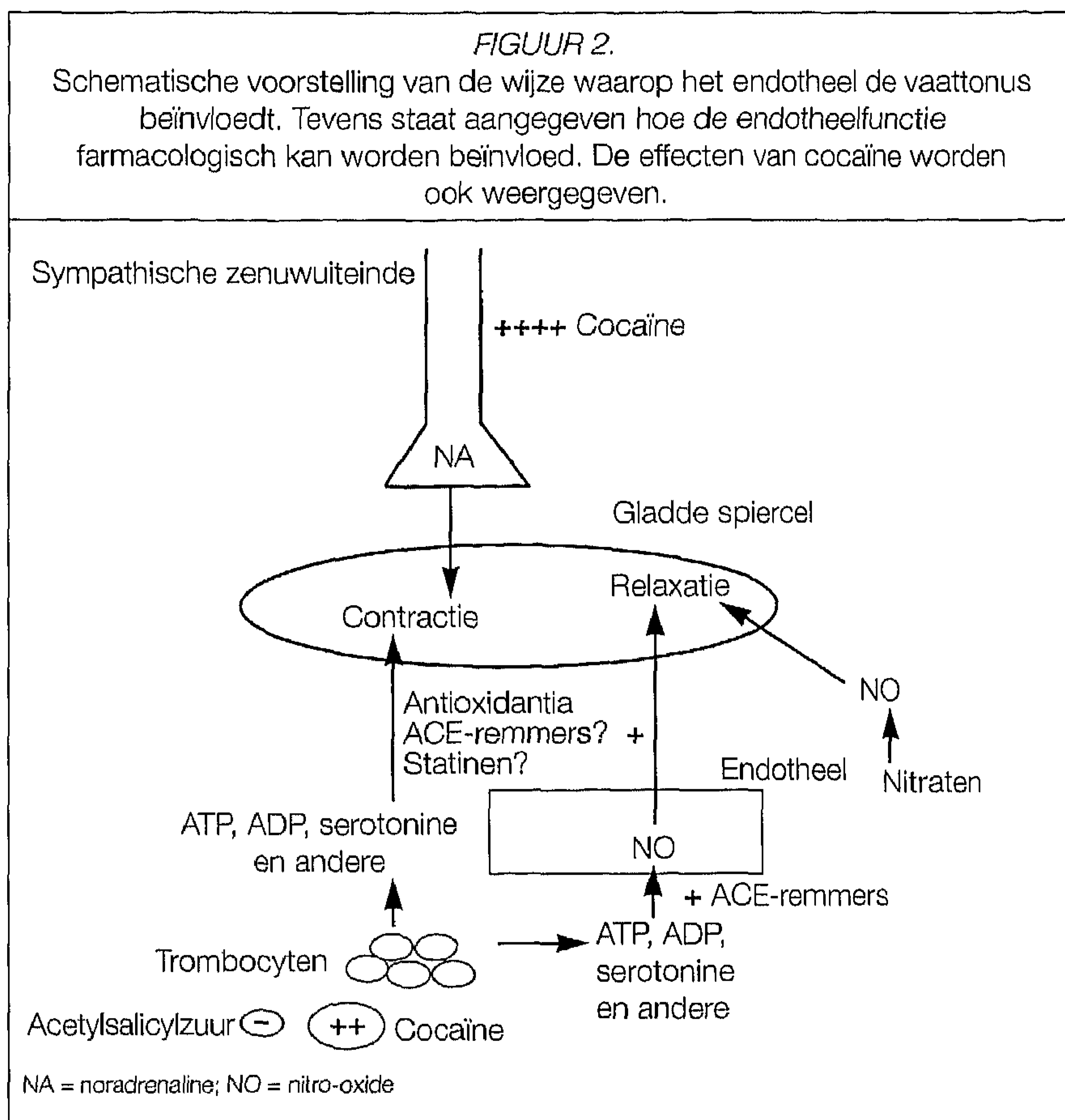


Figuur 1. ECG kort na opname, na toediening van 5 mg diazepam. Sinusritme (door geringe storing het best in precordiale afleidingen te beoordelen), frequentie: 65/min. Pathologische Q's in II, III en aVF (dunne pijlen) met negatieve T in III en vlakke repolarisatie in aVF, passend bij oud onderwandinfarct. ST-elevaties in V1-4 (dikke pijlen), passend bij acuut voorwandinfarct, zonder pathologische Q's of negatieve T's.

nomen NO-afgifte door het endotheel, tot vaatverwijding. Ze worden dan ook 'van endotheel afhankelijke vaatverwijders' genoemd. Een belangrijk fenomeen is dat niet alleen het endotheel, maar ook de gladde spiercellen in de vaatwand receptoren bevatten voor veel van deze stoffen. Stimulatie van deze receptoren leidt tot contractie van de gladde spiercellen. Dit verklaart waarom acetylcholine vasoconstrictie geeft op plaatsen waar het endotheel ontbreekt, terwijl juist vaatverwijding plaatsvindt wanneer het endotheel nog intact is.

NO wordt geïnactiveerd door vrij hemoglobine en vrije zuurstofradicalen. Antioxidantia versterken de van endotheel afhankelijke vaatverwijding, mogelijk doordat zij voorkomen dat NO wordt weggevangen door vrije zuurstofradicalen.

De van endotheel afhankelijke vaatverwijding blijkt verminderd te zijn op plaatsen waar het endotheel ernstig beschadigd is door atherosclerose. Deze functiestoornis van het endotheel treedt al erg vroeg op in het proces van atherosclerose. Subtiële afwijkingen worden al gevonden bij patiënten met risicofactoren voor het krijgen van atherosclerose (zoals hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie) in vaten die niet door atherosclerose zijn getroffen. Het is heel goed voorstelbaar dat een gestoorde endotheelfunctie een belangrijke oorzaak is voor het sneller optreden van vaatspasme en thrombusformatie. Beide factoren zijn essentiële onderdelen in de pathogenese van (instabiele) angina pectoris en myocardinfarct. Tevens kan een verminderde productie van NO of een afgenomen gevoelig-



heid voor NO leiden tot een toegenomen proliferatie van gladde spiercellen in de vaatwand en hierdoor bijdragen tot de progressie van een atherosclerotische afwijking.

Gebruik van cocaïne leidt tot een extreme activatie van het sympathische zenuwstelsel, waardoor de afgifte van noradrenaline toeneemt. Daarnaast treedt een versterkte trombocytenaggregatie op na gebruik van cocaïne. Hierdoor ontstaan coronaire spasmen, die juist optreden op die plaatsen waar het endotheel door atherosclerose is aangetast.⁴ Overigens speelt endotheeldisfunctie ook een rol bij patiënten met angina pectoris van Prinz-Metal (coronaire spasmen in rust zonder atherosclerose) en patiënten met coronaire spasme, gesuperponeerd

op een atherosclerotische laesie.⁵ In figuur 2 wordt de regulatie van de vaattonus door endotheel en sympathicus schematisch weergegeven. Tevens staat hierin aangegeven waar en hoe cocaïne deze regulatie verstoort.

Tijdens de revalidatie blijft het rust-ECG onveranderd. Wanneer hij echter voor het eerst weer begint met trappenlopen, ontstaat toch weer kortdurend pijn in de kaken. Tijdens een inspanningsonderzoek blijkt angina pectoris te bestaan.

Patiënt krijgt antiangineuze medicatie: isosorbidedinitraat retard 2-maal/dag 20 mg en een calciumantagonist, diltiazem retard 1-maal/dag 200 mg. Er wordt geen β -adrenoceptorantagonist gegeven bij deze patiënt, omdat dit bij

TABEL 2.
Overzicht van de genoemde medicamenten.

Stofnaam	Merknaam
diazepam	Valium
nitroglycerine (sublinguaal)	Nitrostat, Nitrobaat, Nitrolingual, e.v.a.
nitroglycerine (intraveneus)	Nitro Pohl
isosorbidedinitraat retard	Cedocard retard
nitroprusside	Nipride
heparine	Heparine Leo, Heparine Novo
carbasalaatcalcium	Ascal
vitamine C (ascorbinezuur)	Ascorbinezuur FNA, Davitamon C
diltiazem retard	Tildiem retard
pravastatine	Selektine

eventueel recidiveren van het cocaïnegebruik het risico op spasme van de coronaire vaten verhoogt door 'unopposed alpha-adrenerge stimulatie'.⁶ Er wordt begonnen met een 'angiotensine convertende enzyme'-remmer. Met deze medicatie wordt de patiënt klachtenvrij en wordt de bloeddruk weer normaal.

Tijdens een herhaling van het inspanningsonderzoek kan patiënt belast worden tot 180 Watt zonder dat er aanwijzingen bestaan voor myocardischemie. Wachtend op overplaatsing naar een ontwenningsskliniek wordt een coronair angiogram vervaardigd. Er blijken twee stenosen te bestaan van 80%: één ervan bevindt zich in het middentraject van de ramus descendens anterior en de ander in de ramus circumflexus. Er bestaat een normale linkerventrielfunctie met een ejectiefractie van 50%. Aangezien de klachten van de patiënt goed medicamenteus zijn te onderdrukken en er geen vitale indicatie bestaat voor revascularisatie door operatie of PTCA, wordt besloten verder een afwachtende houding aan te nemen. Poliklinisch wordt zes weken later nog een nuchtere plasmacholesterolbepaling verricht, waarbij een cholesterolgehalte van

6,5 mmol/l wordt gevonden. Patiënt is definitief gestopt met roken en ontkent nu cocaïnegebruik. Een behandeling met pravastatine wordt ingesteld. In verband met het gebruik van een ACE-remmer wordt nog een serumcreatinine gecontroleerd dat normaal blijft.

DOEL MEDICAMENTEUSE THERAPIE

De functie van het endotheel in de regulatie van de vaattonus kan op diverse manieren farmacologisch worden ondersteund. De oudste en meest bekende 'endotheltherapie' is de substitutietherapie met NO. Artsen doen dit dagelijks, wanneer zij een behandeling beginnen met nitraten (nitroglycerine en nitroprusside). Het vaatverwijdende effect van nitraten berust namelijk op een chemische omzetting van deze pharmaca in het lichaam, waarbij NO vrijkomt.

Van een aantal pharmaca is bekend dat zij bij de mens het vaatverwijdende effect van acetylcholine (een maat voor de endotheelfunctie) kunnen versterken. Een dergelijk effect is beschreven van ACE-remmers en HMG-CoA-reductaseremmers ('statinen').⁷ Voor lovastatine is aangetoond dat deze verbetering reeds optreedt,

wanneer de plasmacholesterolconcentratie niet verhoogd is.^{8,9} Ook van hoge doseringen vitamine C is bekend dat het de van endotheel afhankelijke vaatverwijding versterkt.¹⁰ Vitamine C is een antioxidant dat zo de productie van vrije zuurstofradicalen remt. Hierdoor wordt mogelijk NO minder snel geïnactiveerd. Ook van andere antioxidantia is bij de mens een gunstig effect op de endotheelfunctie beschreven.⁹

TERUG NAAR DE PATIËNT

Bij onze patiënt speelde de aanwezigheid van hypertensie en het gebruik van nicotine en cocaïne een belangrijke causale rol in het optreden van atherosclerose op zo'n jonge leeftijd. Naast versnelde atherosclerose door langdurig gebruik van cocaïne, kan eenmalig gebruik van deze stof leiden tot spasme van een kransslagader, meestal de ramus descendens anterior. Deze spasmen kunnen voorkomen worden door de aanwezigheid van een intact endotheel. Er was in dit geval echter sprake van coronaire sclerose en dus van een gestoorde endotheelfunctie. Suppletie van NO met nitraten is dan ook een goede therapie om het door cocaïne geïnduceerde coronaire spasme bij onze patiënt op te heffen. NO remt mogelijk ook enigszins de thrombusformatie die door cocaïnegebruik optreedt. Carbasalaatcalcium en heparine remmen de thrombusformatie verder af. Hierdoor komen ook minder vasoactieve stoffen vrij, zoals ATP, ADP en serotonine, die op plaatsen waar de endotheelfunctie ernstig is aangetast (atherosclerotische plaques) door paradoxale vasoconstrictie bijdragen tot de vaatspasmen.

Het effect van nicotine en cocaïne op de vaattonus is synergistisch (gecombineerd gebruik leidt tot een sterker vasospasme dan de som van de effecten van beide pharmaca afzonderlijk).⁴ Mogelijk speelt hierbij een negatief effect van nicotine op de endotheelfunctie een rol.¹¹ Stoppen met roken is daarom onderdeel van de endotheeltherapie.

Het gebruik van een ACE-remmer voor de behandeling van de essentiële hypertensie bij deze patiënt is enigszins omstreden. Er is geen onderzoek verricht naar het effect van ACE-remmers bij patiënten met essentiële hypertensie en een normale linker-ventrikelfunctie op mortaliteit en morbiditeit. Evenmin is bekend of verbetering van de endotheelfunctie uiteindelijk de prognose van patiënten met atherosclerose verbetert. Op het ogenblik wordt een grootschalig klinisch onderzoek uitgevoerd om op deze vraag een antwoord te krijgen.¹² Volgens onze huidige inzichten is het aannemelijk dat verbetering van de endotheelfunctie van de patiënt met een ACE-remmer de ernst van coronair spasme bij cocaïnegebruik vermindert. Het formele bewijs moet echter nog

worden geleverd en daarom zal hij zeker met dit medicament moeten stoppen als er bijwerkingen optreden.

Voor wat betreft de behandeling met statinen is de bewijsvoering verder gevorderd. Niet alleen blijken deze medicamenten de endotheelfunctie van patiënten met coronair vaatlijden te verbeteren: ook de prognose van deze patiënten wordt door deze medicamenten gunstig beïnvloed.¹³ ■

LITERATUUR

Op aanvraag verkrijgbaar bij de redactie.

PRAKTISCHE PUNTEN

- *Atherosclerotische beschadiging van het endotheel leidt tot vasoconstrictie en thrombusvorming.*
- *Beschadiging van het endotheel is gevonden bij patiënten met diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertensie en bij rokers.*
- *Therapie met ACE-remmers, statinen of antioxidantia versterkt de via het endotheel gemedieerde vaatverwijding.*
- *Behandeling met nitraten kan beschouwd worden als een vorm van 'endotheelsubstitutie therapie'.*
- *Coronair spasme, zoals bij cocaïnegebruik, komt vooral voor op plaatsen waar het endotheel beschadigd is. Nitraten vormen onderdeel van de eerstelijnsbehandeling om deze spasmen op te heffen.*
- *Het is nog niet bekend of verbetering van de via het endotheel gemedieerde vaatverwijding leidt tot vermindering van morbiditeit en mortaliteit; het is wel duidelijk dat behandeling met statinen de prognose van patiënten met coronaire atherosclerose verbetert (voor ACE-remmers wordt dit nu onderzocht).*

GLUCOBAY: DUBBELE TIJDWINST BIJ DIABETES MELLITUS

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling. Per tablet 50, resp. 100 mg acarbose. **Indicatie.** Niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (type II), waarbij dieet alleen of dieet in combinatie met andere antidiabetica onvoldoende resultaat geeft. **Contra-indicaties.** Overgevoeligheid voor acarbose, zwangerschap, lactatie, kinderen en tieners onder de 18 jaar. **Bijwerkingen.** Flatulentie, meteorisme, diarree, darmkrampen (deze kunnen verward worden met ileusachtige symptomen). Incidenteel kunnen er asymptomatische verhogingen van transaminasen en overgevoelighedsreacties op de huid en zelden hepatitis en geelzucht voorkomen. **Waarschuwingen.** Voorzichtigheid is geboden bij chronische darmziekten. Zo nodig dosering aanpassen bij ingewandstoornissen. Bij hypoglykemie dextrose (glucose) toedienen. Vermijd gelijktijdige inname van antacida, cholesterolverlagende harsen, adsorbentia, stoffen die de vertering bevorderen en laxantia, daar interacties met deze middelen mogelijk zijn. Glucobay® wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 25 ml/min). **Dosering.** In de beginperiode driemaal daags 50 mg, vervolgens driemaal daags 100 mg (=de gemiddelde dosering); tot maximaal driemaal daags 200 mg. **Verpakkingen.** Glucobay® 50 is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 en 120 tabletten. Glucobay® 100 is verkrijgbaar in verpakkingen met 30 en 120 tabletten. **RVG-nummers.** Glucobay®50 en Glucobay® 100 zijn ingeschreven in het register onder RVG 12604, resp. RVG 12605.

1) Risk factor for IDDM in white population, *The Paris Prospective Study*. Charles M.A., Fontbonne A., Thibault N. et al, *Diabetes*, 1991; 40, 796-799.

2) G.M. Reaven, *Syndrome X: 6 years later*. *Journal of Internal Medicine* 1994; 236 (Supplement 736): 13-22.

3) Puls et al. *Pharmacology of Amylase- and Glucosidase-Inhibitors*. In Creutzfeld, W., Fölsch, U.R., Hrg., *Delaying as a Therapeutic Principle in Metabolic Disease*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1983; S.70.

4) *The Essen Study*. Jürgen Hoffmann, MD, Manfred Spengler, PhD. *Efficacy of 24-Week Monotherapy With Acarbose, Glibenclamide or Placebo in NIDDM Patients*. *Diabetes Care* 17: 561-6, 1994.

Voor uitvoerige informatie over het geneesmiddel contact opnemen met: Bayer B.V., Division Healthcare, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht. Tel. 0297-280666.

Bayer 