

University of Groningen

Converting-enzyme inhibition experiences with captopril in hypertensive patients

Prins, Erik Jan Leonard

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1979

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Prins, E. J. L. (1979). Converting-enzyme inhibition experiences with captopril in hypertensive patients
Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

In Westerse landen is verhoogde bloeddruk een veel voorkomende ziekte en een belangrijke factor in de sterfte ten gevolge van hart- en vaatziekten. Wanneer hypertensie behandeld wordt, blijken mortaliteit en morbiditeit af te nemen. Adequate behandeling is daarom wenselijk, maar de behandeling zal meestal specifiek zijn aangezien bij het merendeel van de patiënten geen oorzakelijke factor kan worden aangetoond. Inzicht in (patho)fysiologische processen van belang bij de regulatie van de bloeddruk zal kunnen leiden tot een méér doelgerichte therapie. Eén van de mechanismen die een rol spelen bij het reguleren van de bloeddruk is het renine-angiotensine-aldosteron (RAA) systeem, waarin veel onderzoekers zich het laatste decennium hebben verdiept. In hoofdstuk I wordt aangegeven op welke wijzen men getracht heeft de rol van dit systeem in de bloeddrukhomeostase en bij pathologisch verhoogde bloeddruk te onthullen. Zo won de ontdekking van het angiotensine I convertiering-enzyme — dat het niet-vasoactieve angiotensine I omzet in het vasoconstrictieve angiotensine II — aan betekenis, toen bleek dat een mengsel van peptiden uit het slangegif van de *Bothrops Jararaca*, naast het vermogen om de afbraak van bradykinine te remmen ook de eigenschap bezat de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II te voorkómen. Tegenwoordig wordt algemeen aangenomen dat het angiotensine I convertiering-enzyme (het peptidyl peptidase) identiek is aan het enzym dat bradykinine afbreekt. De bloeddrukverlagende werking van remmers van angiotensine I convertiering-enzyme kan dus het gevolg zijn van een verminderde vorming van het vasoconstrictoire angiotensine II enerzijds, en van een verminderde afbraak van het vasodilaterend bradykinine anderzijds.

De ontdekking van de remmende eigenschappen van de peptide-mengsels van de *Bothrops Jararaca* op het convertiering-enzyme opende nieuwe mogelijkheden om het RAA systeem te onderzoeken. Eén van de vervolgens ontwikkelde remmers is het teprotide (SQ 20,881) waarmee veel dierexperimenteel en klinisch onderzoek is verricht, maar dat geen praktisch-therapeutische waarde blijkt te bezitten. Het preparaat kan namelijk alleen intraveneus worden toegediend en heeft slechts een korte werkingsduur.

De ontwikkeling van het potente, oraal werkzame captopril (SQ 14,225) maakte het mogelijk om naast het bloeddrukverlagende effect zelf, verschillende bloeddrukregulatiemechanismen gedurende langere tijd te bestuderen. Van deze mogelijkheid werd in het beschreven onderzoek gebruik gemaakt.

Negentien patiënten werden chlorothiazide of, bij onvoldoende effect, met furosemide behandeld. Bij combinatie van beide. Elf andere patiënten werden behandeld met furosemide alleen. Zonder succes met verschillende andere diuretica. In totaal ingesteld op captopril, zonodig gecombineerd met diuretica, konden er 29 ge-

In hoofdstuk II worden de resultaten van de onderzoeksprotocollen en onderzoeksresultaten besproken (17 essentiële en 9 renovasculaire hypertensie het gevolg van een in het algemeen chronische resectie van een doorsnijdingssyndroom).

In hoofdstuk III worden de resultaten van de bloeddrukbehandeling besproken. Uit de studie is de tensieve toestand bereikt, hetzij met furosemide alleen ($n=3$), hetzij met captopril.

De daling van de gemiddelde bloeddruk bij renovasculaire als bij essentiële hypertensie is de initiële gevonden MAP. Er is geen correlatie gevonden tussen de daling van de PRA-activiteit (PRA) en de Δ MAP. Het bloeddrukverlagende effect van captopril is een verhoging van de angiotensine II-activiteit, eventueel lokaal, is hierbij met name bij renovasculaire hypertensiepatiënten te zien. De spiegels van de renine-angiotensine systeem zijn wel de meest waarschijnlijk de oorzaak van het verlagende effect van captopril. Er is een goede correlatie gevonden tussen de daling van de bloeddruk en de waargenomen verschillen tussen de afname in circulere renine-angiotensine, toename van plaatselijk gevormde bradykinine, een (wisselend) aantal renine-angiotensine weerstand.

Het additionele effect van captopril op de renine-angiotensine systeem wordt tenslotte voorgesteld. Het effect van captopril in een dosering van 25 mg/dag is een verhoging van de bloeddrukverlagende effect van captopril.

Bij sommige patiënten met renovasculaire hypertensie overigens enkele weken na de diagnose van de continuering van het zoutbehoefte steeg.

Negentien patiënten werden poliklinisch ingesteld op captopril of hydrochlorothiazide of, bij onvoldoende effect op de maximale dosis, op een combinatie van beide. Elf andere patiënten met ernstige hypertensie, tevoren zonder succes met verschillende antihypertensiva behandeld, werden klinisch ingesteld op captopril, zonedig met toevoeging van een diureticum. Van deze 30 patiënten konden er 29 gedurende langere tijd vervolgd worden.

In hoofdstuk II worden de patiënten kort beschreven en de behandelingsprotocollen en onderzoeksmethodieken vermeld. Van de 30 patiënten hadden 17 essentiële en 9 renovasculaire hypertensie; bij 4 patiënten was de hypertensie het gevolg van een intrinsiek nierlijden (respectievelijk cystenieren, chronische resectie van een donornier, niertuberculose, hemolytisch uremisch syndroom).

In hoofdstuk III worden de resultaten van de eerder genoemde therapie op de bloeddruk behandeld. Uiteindelijk werd bij alle 30 patiënten een normotensieve toestand bereikt, hetzij met captopril ($n=20$) of met hydrochlorothiazide alleen ($n=3$), hetzij met een combinatie van beide ($n=7$).

De daling van de gemiddelde arteriele bloeddruk (Δ MAP) bleek zowel bij renovasculaire als bij essentiële hypertensie patiënten gecorreleerd te zijn met de initiële gevonden MAP. Bij de patiënten met essentiële hypertensie werd geen correlatie gevonden tussen de initiële logaritme van de plasma renine activiteit (PRA) en de Δ MAP tijdens captopril, hetgeen suggereert dat het bloeddrukverlagende effect van captopril niet alleen afhankelijk is van een verlaging van de angiotensine II spiegels. Accumulatie van bradykinine, eventueel lokaal, is hierbij mogelijk een factor van betekenis. Bij de renovasculaire hypertensiepatiënten echter, lijkt de verlaging van angiotensine II spiegels wel de meest waarschijnlijke verklaring te zijn voor het bloeddrukverlagende effect van captopril. Zowel na enkele dagen als na maanden werd een goede correlatie gevonden tussen de initiële log PRA en de Δ MAP. De waargenomen verschillen tussen de twee groepen patiënten duiden erop dat zowel de afname in circulerend (of plaatselijk gevormd) angiotensine II, als de toename van plaatselijk gevormde (of circulerende) vasodilatoren zoals bradykinine, een (wisselend) aandeel hebben in de verlaging van de perifere weerstand.

Het additionele effect van diuretica bij convertie-enzyme inhibitie en vice versa wordt ook in de literatuur algemeen onderschreven. In hoofdstuk III wordt tenslotte voorgesteld om diuretica aan de therapie toe te voegen als captopril in een dosering van 100 mg 3x daags gedurende minstens één week, geen verlaging van de bloeddruk teweegbrengt.

Bij sommige patiënten met renovasculaire hypertensie kon het diureticum overigens enkele weken na toevoeging aan captopril gestaakt worden — onder continuering van het zoutbeperkte dieet —, zonder dat daarna de bloeddruk steeg.

In hoofdstuk IV wordt het effect van convertings-enzyme inhibitie met captopril op de PRA en de plasma aldosteron concentratie (PAC) beschreven. Captopril alléén veroorzaakte een stijging van de PRA en een daling van de PAC. Deze veranderingen bleken zowel kort na instellen, als na maanden aanwezig te zijn. De daling van de PAC ging bij onze patiënten gepaard met een lichte, doch significante stijging van de serumkaliumconcentratie. Toevoeging van diuretica aan captopril deed zowel de PRA als de PAC stijgen.

Of de stijging van de PRA tijdens captopril alléén het gevolg is van het onderbreken van het angiotensine-terugkoppelingsmechanisme op de renine afgifte wordt in twijfel getrokken. Bij twee patiënten die op captopril alléén geen verandering van de bloeddruk vertoonden en bij wie tevens lage initiële PRA waarden gevonden waren, werd namelijk geen stijging van de PRA gezien tijdens captopril. De stijging van de PRA tijdens effectieve behandeling met captopril zou ook verklaard kunnen worden door stimulatie van de baroreceptoren in het juxtaglomerulaire apparaat.

De gevonden relatie tussen Δ MAP en Δ PAC steunt de in de literatuur geuite veronderstelling dat de bloeddrukdaling tijdens captopril gebruik toch voor een aanzienlijk deel het gevolg moet zijn van een verminderde angiotensine II vorming.

In hoofdstuk V wordt de invloed van captopril op de nierfunctie beschreven. Bij patiënten met essentiële hypertensie gaf captopril een stijging van de effectieve renale plasma doorstroming (ERPF) te zien, terwijl de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) onveranderd bleef. Bij patiënten met renovasculaire hypertensie veroorzaakte captopril een daling van de GFR, zonder verandering van de ERPF. Een verklaring voor de verschillen tussen deze 2 groepen is, dat ten eerste de renovasculaire hypertonici een hogere uitgangsbloeddruk en een grotere daling ervan onder captopril hadden dan de essentiële hypertensie patiënten. In de tweede plaats hadden de renovasculaire patiënten een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose, die op zich al een verlaging van de renale bloeddrooming veroorzaakt, vooral wanneer de bloeddruk normaliseert. Ten derde gebruikten de renovasculaire hypertonici een strenger zoutbeperkt dieet en waren zij in het algemeen in een toestand van zoutdepletie.

De afwezige relatie tussen de initiële log PRA en Δ ERPF die werd vastgesteld, suggereert dat de intrarenale angiotensine II concentratie (of actie) niet de perifere PRA weergeeft, òf dat captopril een additioneel effect op de renale bloeddrooming oproept, bijvoorbeeld door potentiering van (renaal) bradykinine. De bevinding van een stijging van de ERPF bij de twee eerder genoemde patiënten met lage initiële PRA, die evenals de bloeddruk niet veranderde tijdens captopril toediening — is met deze laatste veronderstelling in overeenstemming.

De procentuele veranderingen van de GFR en van de MAP bleken gecorreleerd te zijn. De afhankelijkheid van de GFR van de renale doorbloeding is reeds lang bekend en de gevonden correlatie tussen de procentuele verande-

ring van de GFR en van de ERPF, de veranderingen in de GFR lijken in bloeddruk én in ERPF, de correlatie tussen de procentuele verandering van het product ERPF

De invloed van captopril op de angiotensine I, angiotensine II en de renine activiteit (RA) is in hoofdstuk VI. Bij stijgende doseringen captopril werd een afname van de angiotensine I geobserveerd, wat kan worden veroorzaakt door de ophoging van de hoeveelheid angiotensine I die wordt afgegeven, of door een drukstijging te veroorzaken, die de renine I naar angiotensine II al tijdig omzet. De relatie tussen de renine activiteit en de angiotensine I en II is het convertings-enzyme.

De waarneming dat de gevoeligheid voor angiotensine II op stijgende doseringen captopril nog niet eerder beschreven is, kan het gevolg zijn van de toediening van captopril tijdens convertings-enzyme inhibitie. Het is mogelijk dat de toediening van captopril op toegediend angiotensine II een verminderde angiotensine II vorming veroorzaakt, of dat de verminderde angiotensine II vorming van angiotensine II-receptoren afhangt. Het is ook mogelijk dat de gevoeligheid van de receptoren voor angiotensine II ook een rol spelen bij de veranderingen in de vasculaire reactiviteit. De natriuretische eigenschappen van angiotensine II kunnen andere vasoactieve peptiden veroorzaken. De dose-response curves van angiotensine II kunnen endogeen voorkomen, of door de toediening van captopril daarom zeer wenselijk.

De toegenomen gevoeligheid voor angiotensine II op een verminderde klaring van angiotensine II kunnen tegelijkertijd de effecten van endogeen bradykinine en angiotensine II op de prostaglandine synthese van de renale doorbloeding veroorzaken.

Aangezien de effecten van captopril op de renale doorbloeding van angiotensine II reeds maximaal zijn op lage doseringen (100 mg daags), en volgens mededelingen van de fabrikant het effect van deze dosis gelijk is aan dat van angiotensine I convertings-enzyme inhibitie. Verhoging van de dosis veroorzaakt een verlaging van de renale doorbloeding. De tijdsrelaties tussen plasma spiegel en de effecten van captopril

ring van de GFR en van de ERPF was dan ook niet onverwacht. De gehandhaafde filtratie, respectievelijk de eventueel door captopril geïnduceerde veranderingen in de GFR lijken derhalve samen te hangen met veranderingen in bloeddruk én in ERPF, hetgeen wordt geïllustreerd door de significante correlatie tussen de procentuele verandering in GFR en de procentuele verandering van het product $ERPF \times MAP$.

De invloed van captopril op de gevoeligheid voor exogeen toegediend angiotensine I, angiotensine II en bradykinine wordt beschreven in hoofdstuk VI. Bij stijgende doseringen captopril werd een afname van de gevoeligheid voor exogeen angiotensine I gezien. Het bleek echter steeds mogelijk om door ophogen van de hoeveelheid toe te dienen angiotensine I toch een bloeddrukstijging te veroorzaken, hetgeen aangeeft dat omzetting van angiotensine I naar angiotensine II altijd nog mogelijk was. Het demonstreert de competitie tussen angiotensine I en captopril om de actieve bindingsplaatsen van het convertie-enzyme.

De waarneming dat de gevoeligheid voor exogeen toegediende angiotensine II op stijgende doseringen captopril toeneemt is bij hypertensieve personen nog niet eerder beschreven. Aangezien endogene angiotensine II spiegels tijdens convertie-enzyme inhibitie dalen, kan de versterkte vasculaire reactie op toegediend angiotensine II bij onze patiënten verklaard worden door een verminderde angiotensine II vorming en daardoor een verminderde bezetting van angiotensine II-receptoren. Een afname van de receptor beschikbaarheid en van de gevoeligheid van het gladde spierweefsel der arteriolen kan echter ook een rol spelen bij de verhoogde vasoconstrictiviteit, aangezien captopril natriuretische eigenschappen bezit. Ook de accumulatie van bradykinine of andere vasoactieve peptiden zouden de gevoeligheid voor toegediend angiotensine II kunnen beïnvloeden. Nadere evaluatie door het vastleggen van dose-response curves van angiotensine II en de positie daarop van de op dat ogenblik endogeen voorkomende plasma angiotensine II concentraties lijkt daarom zeer wenselijk.

De toegenomen gevoeligheid voor exogeen toegediend bradykinine wijst op een verminderde klaring van dit kinine (in de long). Op de toegenomen gevoeligheid kunnen tegelijkertijd andere factoren — zoals de bestaande endogene bradykinine en angiotensine II spiegels, en een gestimuleerde renale prostaglandine synthese van invloed zijn.

Aangezien de effecten van zowel exogeen toegediend bradykinine als van angiotensine II reeds maximaal waren op de laagste dosis captopril (25 mg, 3x daags), en volgens mededelingen uit de literatuur het bloeddrukverlagende effect van deze dosis gelijk is aan dat van hogere doses, lijkt de remming van angiotensine I convertie-enzyme op deze lage dosis al maximaal te zijn. Verhoging van de dosis verlengt waarschijnlijk slechts de duur van de remming van convertie-enzyme en van de bloeddrukverlaging. Onderzoek naar tijdsrelaties tussen plasma spiegels van captopril, het antihypertensieve effect ervan en de effecten van exogeen toegediende agentia als angiotensine II en

bradykinine zou waardevolle informatie kunnen verschaffen, die kan leiden tot een rationele dosering en toepassing van captopril.

In hoofdstuk VII wordt ingegaan op de nadelige gevolgen en bijwerkingen van captopril zoals die bij onze patiënten zijn waargenomen. Deze worden vergeleken met wat hierover in de medische literatuur bekend is. Bij 6 patiënten werden tijdens captopril gebruik antinucleaire factoren aangetoond; bij één patiënte ontwikkelde zich daarbij anti-dsDNA. Deze waarneming is bij captopril gebruik niet eerder beschreven en verdient met name aandacht omdat in de nierbiopten van 3 patiënten – van wie er 2 positieve antinucleaire factoren hadden – bij elektronenmicroscopisch onderzoek en immunofluorescentie het beeld van een membraaneuze glomerulopathie bleek te bestaan. Bij deze 3 patiënten lijkt een immunologisch mechanisme actief te zijn. De wijze waarop captopril een immuuncomplex nefropathie lijkt te induceren dient nader te worden onderzocht. Bij één van de bovengenoemde 3 patiënten vertoonde het klinisch beeld gelijkenis met de z.g. 'serumziekte': koorts, gegeneraliseerd maculopapuleus exantheem met oedeem en epidermolyse, gegeneraliseerde lymfadenopathie, en leucocytose met evidente eosinofilie. Een soortgelijke allergische reactie is eerder beschreven bij gebruik van carbamazepine. Lymfocyten-transformatie testen en huidtesten zullen voor een nadere evaluatie waardevol kunnen zijn.

De bij verschillende patiënten waargenomen huidreactie is uit de literatuur bekend en komt bij 10 % van de behandelde patiënten voor. De huidreacties lijken dosis afhankelijk te zijn, aangezien de verschijnselen kunnen verdwijnen als de captoprildosering wordt verminderd. Een lagere dosis wordt daarna vaak goed verdragen.

Bij enkele, tevoren onbehandelbare, patiënten werd een toenemende nierfunctiestoornis gesignaleerd tijdens gebruik van captopril, vooral na toevoegen van een diureticum. Primair lijkt hieraan de dramatische daling van de bloeddruk, tezamen met de aanwezigheid van een nierarteriestenose, ten grondslag te liggen. Verslechtering van de nierfunctie is uit de literatuur bekend bij renovasculaire hypertensie patiënten die tevoren in een toestand van zoutdepletie waren of ingeval van een z.g. 'high-renin hyponatraemic state'. Onder zulke omstandigheden is grote waakzaamheid vereist. De reversibele nierinsufficiëntie bij captopril, zoals ook enkele malen in de medische literatuur beschreven, lijkt niet te wijten aan een nefrotoxisch effect van het geneesmiddel.

Na toevoeging van diuretica aan de bestaande captopril therapie ontstond bij 2 patiënten een 'urémie par manque de sel'. Hyponatremie wordt zelden gezien bij diuretica alléén en is dan in het algemeen een gevolg van een gestoorde vrije waterklaring. Omdat captopril met de renale homeostase mechanismen interfereert (zoals renale angiotensine II vorming, renale vaatweerstand, ERPF, GFR, en aldosteron) en daardoor zelf natriuretische eigenschappen heeft, zal de combinatie van captopril met zoutbeperking en

diuretica aanleiding kunnen geven tot een gestoorde

Geconcludeerd wordt tenslotte dat de verschijnselen bezit welke die van hypertensie patiënten treffen. Het lijkt echter aangeel dat de omvang van de waargenomen

diuretica aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van hyponatremie ten gevolge van èn een gestoorde vrije waterklaring èn een werkelijk zouttekort.

Geconcludeerd wordt tenslotte dat captopril bloeddrukverlagende eigenschappen bezit welke die van tot dusver toegepaste antihypertensiva overtreffen. Het lijkt echter aangewezen het middel te reserveren voor onbehandelbare hypertensie patiënten tot meer duidelijkheid over de aard en de omvang van de waargenomen bijwerkingen verkregen is.

934
—
1980