



## Inhoud

Hart- en vaatziekten in België  
meer dan 1/3 van het aantal sterfgevallen  
= 40.000 mensen/jaar = meer dan 100/dag

1. Angina pectoris
2. Hartinfarct (secundaire preventie)
3. Hartfalen
4. VKF
5. Hypertensie



## Deel 1 : angina pectoris



## Angina pectoris

stabele                      onstabele                      Prinzmetal's



## Anti-anginosa

- Angineuze klachten worden behandeld door middelen die:
  - de perfusie van het myocard ↑
  - het O<sub>2</sub>-verbruik van het myocard ↓
- **NO-donoren (organische nitraten en spontane) en calciumantagonisten**
  - Zijn vasodilatoren
  - Produceren beide effecten
- **Betablokkers**
  - vertragen het hart → O<sub>2</sub>-nood ↓



## Geneesmiddelen bij stabiele angina pectoris (klassieke angina)

Bij acute aanval

- Nitraten (sublinguaal)

Voor onderhoudsbehandeling (indien > 2 aanvallen/week)

- $\beta$ 1-blokker
- Nitraten : langwerkende preparaten (oraal of TTS), molsidomine
- Diltiazem of verapamil
- Combinatiebehandeling
  - $\beta$ 1-blokker + nitraat
  - $\beta$ 1-blokker + langwerkend dihydropyridine

Voor secundaire preventie van risicofactoren

- ASA 75-160 mg/dag of clopidogrel 75 mg/dag
- Behandeling hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes



## Geneesmiddelen bij stabiele angina pectoris (klassieke angina)

### Ivabradine (Procoralan®)

- Bradycardiserend effect door directe werking op de sinusknoop (selectieve blokker van I<sub>f</sub>-kanalen)
- Alternatief indien betablokkers niet verdragen worden of C.I.
- Leidt frequenter tot:
  - Cardiale ongewenste effecten (bradycardie, 1<sup>e</sup> graad AV-blok)
  - Stoornissen t.h.v. de retina (h-kanalen) : fosfenen



I<sub>r</sub>-kanaal enkel in **sinusknoop**  
pacemaker I<sub>r</sub>-stroom regelt de **SNELHEID** van  
spontane depolarisatie  
**cAMP-binding opent kanaal**

**Beta-blokker:**  
**INDIRECTE**  
**REDUCTIE** van I<sub>r</sub>-  
kanaal activering  
→ **BRADYCARDIE**

**Ivabradine:**  
**DIRECTE** I<sub>r</sub>-kanaal **blokking**  
→ **BRADYCARDIE**



## Geneesmiddelen bij Prinzmetal (variant) angina pectoris

- In acute fase
  - Ca-antagonisten (bv. dihydropyridines, diltiazem)
- Nitraten
- ASA
- **GEEN β-blokkers !!! (VD is het doel)**



## Organische nitraten

**Nitroglycerine, ISMN, ISDN**

- Moeten in cellen (o.a. gladde spiercellen, fibroblasten, EC) getransformeerd worden om NO af te geven
- De mechanismen en de enzymen betrokken bij die transformatie zijn nog niet volledig gekarakteriseerd
  - -SH groepen zijn nodig
- Bij aanhoudend en frequent gebruik (langwerkende middelen, vertraagde vrijstelling) treedt **tolerantie** op
  - Mechanisme is nog onduidelijk
  - De cel kan geen NO meer vormen (mogelijk door uitputting van de -SH groepen)
  - Het gevormde NO wordt geïnactiveerd t.g.v. een toename in de productie van superoxide-anionen
  - Koppeling van een cysteine aan een organisch nitraat voorkomt tolerantie (per molecule NO wordt een -SH groep bijgeleverd)



## Werkingsmechanisme van NO

NO → sGC → cGMP ↑ → proteïnekinase G → inactivering myosinekinase  
→ fosforylering myosine ↓ → relaxatie gladde spiercel



## Effecten van NO-donoren

**Cardiovasculair**

- Dilatatatie van de perifere venen
  - **preload** ↓ → vullingsdruk van het ventrikel ↓ → wandspanning ↓ → O<sub>2</sub>-verbruik ↓ en een betere doorbloeding van de subendocardiale vaten
- Dilatatatie van de grote epicardiale vaten en grote collateralen zonder dilatatatie van de intramurale arteriolen
  - **positief "steal" effect** met een verbeterde distributie van het bloed naar de ischemische regionen



## Effecten van NO-donoren



## Effecten van NO-donoren

### Cardiovasculair

- Bij hogere doses : ook dilatatie van de perifere arteriolen met afterload ↓
  - in principe gunstig omdat het hart minder moet werken en dus minder O<sub>2</sub> verbruikt
- de bloeddrukdaling → reflectoire tachycardie die het gunstig effect van de afterload reductie vermindert

### Andere gladde spiercellen

- Relaxatie van gladde spiercellen van
  - maag-darmkanaal
  - galwegen, galblaas
  - urinewegen
  - bronchi



## Neveneffecten van NO-donoren

- Kloppende hoofdpijn
- Flushing
- Orthostatische hypotensie



## Voornaamste klinische toepassingen van NO-donoren

- Stabiele angina pectoris
  - behandeling (sublinguaal) van hartkrampaanval
  - preventie (oraal, transdermaal, sublinguaal voor inspanning)
- Onstabiele angina (i.v. NTG)
- Prinzmetal angina
- Hartfalen
  - Acuut: i.v. NTG  
VD effect → behandeling van acute longstuwung (astma cardiale);  
Doel: kortademigheid t.g.v. longoedeem ↓
  - Chronisch: ISMN + hydralazine (bij patiënten van Afrikaanse origine)



## Nitraten – Tolerantie

- Om tolerantie te voorkomen is een **nitraatvrije periode** van 8-12 uur (meestal nacht) per etmaal nodig
- Asymmetrisch doseringsschema :
  - Laatste dagdosis niet later innemen dan bij avondmaal
  - Pleister voor het naar bed gaan verwijderen
  - Bij voornamelijk pijn 's nachts : alleen 's nachts pleister of langwerkend nitraat gebruiken
  - I.v. infuus : niet langer dan 36 u toedienen, tenzij na een onderbreking van ten minste enkele uren



## Nitraten - Interacties

- Ergotalkaloiden
  - Kunnen de coronaire VD-werking van nitraten tegengaan
- Sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis) (IA 156)
  - Plotselinge en langdurige BD ↓
  - Niet gelijktijdig gebruiken met nitraten !!!



## Toename van cyclisch GMP

- **Stimuleren van guanylaatcyclase**  
NO-donoren
- **Inhiberen van fosfodiesterase**  
sildenafil (FDE V)



## Molsidomine (Coruno, Corvaton)

**Molsidomine** (via actieve metaboliet SIN-1)

- Stelt NO vrij zonder dat daarbij de aanwezigheid van -SH groepen vereist is
- Kan bij angor chronisch peroraal gebruikt worden



## Beta-blokkers

- Ook gebruikt als anti-anginosa
- Vertragen het hart en verminderen de contractiliteit waardoor de O<sub>2</sub>-nood daalt



## Belangrijkste effecten van het autonoom zenuwstelsel op het hart

Plaats	Sy effect	Receptor	P.Sy effect	Receptor
SA-knoop	Hartfrequentie ↑ <b>CHRONOTROOP</b>	$\beta_1$	Hartfrequentie ↓	$M_2$
Atrium (spier)	Contractiekracht ↑ <b>INOTROOP</b>	$\beta_1$	Contractiekracht ↓	$M_2$
AV-knoop	Automaticiteit ↑ <b>DROMOTROOP</b>	$\beta_1$	Geleidings-snelheid ↓ AV-blok	$M_2$
Ventrikel (spier)	Automaticiteit ↑ Contractiekracht ↑	$\beta_1$	Geen effect	$M_2$



## $\beta_1$ -receptoren in het hart

fosforylatie van Ca<sup>2+</sup>-kanalen  
→ inwaartse calciumstroom ↑

fosforylering van troponine C  
→ gevoeligheid van de contractiele proteïnen voor Ca<sup>2+</sup> ↑

$\beta$ -blokker	Cardio-selectief	ISA	lipofiel	Invloed voedsel op biod.
Acebutolol (Sectral e.a.)	Ja	Ja (gering)	Ja	-
Atenolol (Tenormin e.a.)	Ja	Neen	Neen	↓ 20 %
Betaxolol (Kerlone)	Ja	Neen	Ja	-
Bisoprolol (Emconcor, Isoten)	Ja	Neen	Ja	-
Celiprolol (Selectol)	Ja	Ja ( $\beta_2$ )	Neen	↓70-80%
Esmolol (Brevibloc)	Ja	Neen	Neen	i.v. (HG)
Metoprololtartraat (Seloken, Lopressor e.a.) Metoprololsuccinaat (Selozok)	Ja	Neen	Ja	↑20-50% bij gewoon preparaat
Nebivolol (Nobiten)	Ja	Neen	Ja	-



## Nebivolol (Nobiten)

Microvaten glomeruli nier

**ACTIVEERT**  
 $\beta_2$   $\beta_3$

Grote vaten Weerstandsvaten

$\beta_1$  : HART

**ANTAGONIST**

<b>β-blokker</b>	Cardio-selectief	ISA	lipofiel	Invloed voedsel op biod.
Carvedilol (Dimitone, Kredex)	Neen ook α <sub>1</sub> -blokker	Neen	Ja !	-
Labetalol (Trandate)	Neen ook α <sub>1</sub> -blokker	Neen	Ja	↑ 20 %
Nadolol (Corgard)	Neen	Neen	Neen	-
Pindolol (Visken)	Neen	Ja !	Ja	-
Propranolol (Inderal e.a.)	Neen	Neen	Ja !	↑50-100 %
Sotalol (Sotalex e.a.)	Neen	Neen	Neen	↓ 20 %
Timolol (Blocadren)	Neen	Neen	Ja	-

## β-blokkers - Aandachtspunten

### DIABETES

- Niet-selectieve β-blokkers
  - Herstel uit een hypoglycemische periode vertraagt
  - Maskeren van symptomen van hypoglycemie (tachycardie, trillen)
- Selectieve β-blokkers
  - Maskeren van symptomen van hypoglycemie (tachycardie, trillen)

### ASTMA/COPD

- Niet-selectieve β-blokkers (en selectieve in hogere dosering)



## β-blokkers - Interacties

- NSAIDs > 2 weken : BD controleren (IA 061)
- Allergeenextracten
  - niet samen met β-blokkers gebruiken ! (IA 139)
  - bovendien worden de gunstige effecten van adrenaline tegengewerkt ! (IA 277)
- Clonidine, moxonidine → risico rebound-hypertensie ↑ (eerst β-blokker stoppen !!!)



Stoppen met moxonidine → catecholamine spiegel ↑

α-receptoren → vasoconstrictie

β<sub>2</sub>-receptoren → vasodilatatie



## β-blokkers - Interacties

- Anti-aritmica
  - Klasse IA (disopyramide, kinidine) : neg. inotroop
  - Klasse IC (propafenon, flecaïnide, cibenzoline) : neg. inotroop
  - Klasse IV (verapamil, diltiazem) : neg. inotroop
  - Klasse III (amiodaron) : neg. chronotroop
- Verapamil, diltiazem → bradycardie, AV-block, hypotensie (combinatie klinisch instellen; verapamil i.v. = C.I.) (IA 092)



## β-blokkers - Aandachtspunten

- Nooit plots staken !
- Bij staken : afbouwen over 1-2 weken
- Cave : β-blokkers in oogdruppels → interacties



## Calciumantagonisten

- Blokkeren de calciumkanalen  
→ reduceren de trage inwaartse  $Ca^{2+}$ -stroom
- Indeling op basis van scheikundige structuur
  - fenylalkylaminen (**verapamil**)
  - benzothiazepinen (**diltiazem**)
  - dihydropyridines (o.a. **nifedipine**, amlodipine)



## Effecten gemedieerd door de L-type en T-type kanalen

Cel type	Rol van calcium	L-type	T-type
Vasculaire gladde spiercel	Contractie	++	+
Sinusknoop	Pacemaker-functie	+	+++
Myocardcellen	Contractie	+++	+/-



## L-type kanalen

- brengen een langer (L-) durende instroom van calcium tot stand
- vereisen een hogere depolarisatiedrempel (-20 mV) om te worden geopend
- vooral betrokken bij het mechanisme van de **excitatie-contrastiekoppeling** en excitatie-secretiekoppeling



## Excitatie-contrastiekoppeling in gladde spiercellen



## T-type kanalen

- Zijn verantwoordelijk voor een kortdurende, transiënte (T-) influx van calcium
- Vertonen een lage depolarisatiedrempel wat betekent dat ze reeds worden geactiveerd bij -40 mV.
- Zijn vooral betrokken in het tot stand brengen van de **pacemakeractiviteit**
- Voornamelijk gelokaliseerd ter hoogte van de **SA en AV knoop**
- Zijn normaal niet aanwezig op de ventriculaire myocardcellen behalve in bepaalde omstandigheden o.a. in het hypertrofisch myocard en bij hartfalen



## Werkingsmechanisme van de calciumantagonisten

- **L-type kanaal (voornamelijk)**
  - Fenylalkylaminen en benzothiazepinen
  - Dihydropyridines
- T-type kanalen
  - Verapamil en diltiazem mogelijk enige interactie
  - Dihydropyridines interageren NIET met de T-kanalen

Cel type	Rol van calcium	L-type	T-type
Vasculaire gladde spiercel	Contractie	++	+
Sinusknoop	Pacemaker-functie	+	+++
Myocardcellen	Contractie	+++	+/-



## Weefsel-specificiteit van de calciumantagonisten

- **Verapamil** en **diltiazem**
  - nagenoeg equipotente selectiviteit voor het myocard, het SA en AV-geleidingsweefsel en het vaatstelsel
- **Dihydropyridines**
  - Hoofdzakelijk invloed op de vasculatuur

	Coronaire vasodilatatie	Systemische vasodilatatie	Contractiliteit myocard	Hartfrequentie	Geleiding in AV-knoop
<b>Verapamil</b>	↑↑	↑	↓↓	↓↓	↓
<b>Diltiazem</b>	↑↑	↑↑	↓	↓	↓
<b>Nifedipine</b>	↑↑	↑↑	0 of ↓	0 of ↑	0



## Effecten van de calciumantagonisten

- Vasodilerend effect (vnl. **dihydropyridines**)
  - is vooral gericht op de **weerstandsvaten** → **afterload** ↓
  - dilateren ook de **coronaire vaten** wat belangrijk is bij de behandeling van variant angina
- Effect van **verapamil** en **diltiazem** op het hart
  - anti-aritmische activiteit (vnl. atriale tachycardiën) omwille van
    - het onderdrukken van de AV-geleiding
    - afname van de contractiliteit



## Klinische indicaties van calciumantagonisten

- **Angina pectoris**
  - bv. **diltiazem** of **dihydropyridine**
  - hartarbeid ↓
- **Ritmestoornissen**
  - **verapamil** en **diltiazem**
  - om de ventrikelfrequentie te verlagen bij VKF
- **Hypertensie**
  - vnl. **dihydropyridines**



## Dihydropyridines

- Farmacokinetische verschillen
  - Doseringsfrequentie
  - $T_{max}$  (indien langer : kleinere kans op reflxtachycardie na eerste gift)
  - BB : bij sommige zeer gering → cave : leverfunctiestoornissen, gevolgen van interacties



## Reflex tachycardie met dihydropyridines

- **Nifedipine**
  - Reflxtachycardie is duidelijk aanwezig in het begin van de behandeling
  - Verdwijnt echter tijdens het chronisch gebruik als gevolg van een bijstellen van de baroreceptoren
  - Komt praktisch niet meer voor tijdens het gebruik van preparaten met een vertraagde vrijstelling
- **Amlodipine**
  - GEEN reflectoire tachycardie wegens traag optredende binding met het calciumkanaal → meer geleidelijk optredende vasodilatatie



## Dihydropyridines

## Ca-antagonisten – Bijwerkingen

- T.g.v. perifere vasodilatatie
  - Hoofdpijn
  - Enkeloedeem (**NIET TE BEHANDELEN MET DIURETICA !**)
  - Hypotensie en reflectoire tachycardie (vooral met de dihydropyridines)
- Overdreven vermindering van contractiliteit en frequentie van het hart (vooral met verapamil)
- Obstipatie

## Ca-antagonisten – Interacties

- Alle Ca-antagonisten zijn substraten van CYP3A4
  - Pompelmoessap
    - felodipine ↑↑, andere dihydropyridines ↑, geen relevante interactie met amlodipine
  - Ernst van de interactie mede afhankelijk van BB van Ca-antagonist (weinig problemen met amlodipine)
- Enzyminductoren (IA 199)
  - Effect Ca-antagonist ↓

## Ca-antagonisten – Interacties

- Verapamil, diltiazem : remmers van CYP3A4
  - Carbamazepine → toxiciteit ↑ (IA 199)
  - Simvastatine → risico op myopathie ↑ (IA 136)
    - Max. 20 mg/dag met verapamil
    - Max. 40 mg/dag met diltiazem
  - Alprazolam, midazolam, triazolam : effect ↑ en verlengt (IA 109)
  - Tacrolimus, sirolimus, everolimus ↑ (IA 194)
  - Theofylline ↑ (IA 290)
- Cave QT ↑ en hartritmestoornissen met:
  - Pimozide (IA 167)
  - Sertindol (IA 241)
  - Erytromycine (IA 266)
  - Cisapride (IA 122)
  - Buspiron (IA 184)

## Ca-antagonisten – Interacties

- Verapamil, diltiazem : remmers van P-gp
  - Digoxine ↑↑ (IA 031)
    - Met verapamil (ook met diltiazem, maar in mindere mate; dosisafhankelijk 160-240 mg/dag) (niet met digitoxine)
    - Remmende werking van verapamil en diltiazem op de AV-geleiding en digoxine kan additief zijn; combinatie diltiazem (of verapamil) + digoxine wordt soms toegepast bij atriumfibrilleren
- Verapamil, diltiazem : remmers van CYP3A4 én P-gp
  - Kinidine ↑ (IA 166)
  - Colchicine ↑ (IA 265)
  - Ciclosporine ↑ (IA 081)
- Verapamil, diltiazem
  - β-blokkers (IA 092)

## Geneesmiddelen bij instabiele angina pectoris

- In korte tijd in ernst toenemende angina pectoris
  - Aanvallen : frequenter, of bij lager inspanningsniveau, of dueren langer; ondanks rust of sublinguaal nitraat
- Kan overgaan in coronairtrombose
- Direct naar ziekenhuis wegens groot risico MI
- Wordt behandeld als dreigend MI



## Deel 2 : hartinfarct





## Hartinfarct

- In België : 15.000 gevallen/jaar
- 1 op 2 loopt fataal af, waarvan 2/3 vóór de ziekenhuisopname
- Ongeveer 25 % van de eerste infarcten bij mannen: < 55 jaar
  - Hierbij is 1 op 3 fataal
- Dit is grotendeels vermijdbaar door snel te reageren !



## Hartinfarct

### Alarmsignalen

- Bij **pijn in de borststreek**: langer dan 20 minuten of meer dan 1x/uur
- Bij één van de volgende klachten:
  - **uitstralende pijn** naar keel, kaak, armen of schouders
  - **pijn** waardoor de patiënt zich **onwel** voelt, zweet, kortademig of duizelig wordt
- **Elke minuut telt**. Hoe sneller de behandeling start, hoe kleiner het risico op blijvende schade aan de hartspier en hoe groter de overlevingskansen.
  - Complicaties : ritmestoornissen, hartfalen
  - Complicaties voorkomen en schade aan het hart beperkt houden = secundaire preventie



## Hartinfarct

- In afwachting van vervoer naar ziekenhuis :
  - **ASA** kan infarctzone beperken en complicaties vermijden
  - ASA moet **snelwerkend** zijn (bv. Aspegic® ↔ Cardioaspirine®)
- In ziekenhuis wordt het **verstopte bloedvat zo snel mogelijk opengemaakt**
  - Medicatie (trombolyse)
  - Ballondilatatie (+ stent)



## Secundaire preventie na hartinfarct

### Levensstijl

- Stoppen met roken : kans op overlijden ↓ met > 40 % !!!
- Vetgebruik beperken; onverzadigde vetten gebruiken

### Medicatie

- **ASA 75-100 mg/dag**
  - risico van recidief-infarct of ischemische beroerte ↓ met 50 %
  - alternatief : clopidogrel 75 mg/dag indien ASA niet verdragen wordt of onvoldoende doeltreffend is
- Langdurig gebruik β-blokker !!!
- ACE-remmer
  - gunstig effect op overleving; ontwikkeling van later hartfalen en recidief infarct ↓
- Statine
  - statines hebben na een MI een gunstig effect op de morbiditeit door coronaire hartziekte, ook als cholesterol matig is verhoogd !



## Rol van bloedplaatjes bij de vorming van een trombus in een atherosclerotisch bloedvat



## Remmers van bloedplaatjesaggregatie



## Acetylsalicylzuur

- **Secundaire preventie** van de vorming van arteriële trombose (75 – 100 mg 1x/dag) :
  - om trombo-embolische verwikkelingen te voorkomen bij patiënten met reeds klinische verschijnselen van atherosclerose



## Acetylsalicylzuur

- **Primaire preventie** van de vorming van arteriële trombose
  - doeltreffendheid van ASA blijft hierbij betwist, tenzij bij groepen met duidelijk verhoogd risico (b.v. **diabetici !!!** (MAAR: nut van ASA in de **primaire** preventie bij diabetici werd recent ontkent (BMJ, 2008)), patiënten met hypertensie en patiënten met **voorkamerfibrillatie**)
- **Acute fase van MI en van instabiele angor**
  - Eerste dosis (oplosbare vorm!) 300 mg zo vlug mogelijk na de eerste symptomen
  - Daarna 160 mg/dag gedurende 1 maand
  - Nadien secundaire preventie: 75-100 mg/dag
- **Acute fase van ischemisch CVA**
  - Eerste dosis: 160-300 mg
  - Daarna 75-100 mg/dag



## Acetylsalicylzuur

- **Interacties** : o.a.
  - **Ibuprofen, indomethacine ! (IA 191) [niet met diclofenac]**
  - **Cumarines (IA 116)**
  - Ginkgo, knoflook, ginseng met ASA, thiënoprydines, pentoxifylline : kans op bloedingen ↑
- **Wat te doen vóór een tandextractie en chirurgische ingreep?**
  - ASA niet systematisch onderbreken in de peri-operatieve periode, behalve als het risico van bloedingscomplicaties opweegt tegen het risico van trombotische complicaties (bv. bij intracraniele chirurgie, transurethrale prostatectomie, tonsillectomie)



## Clopidogrel (Plavix, Iscover)

- Gebruik
  - Secundaire preventie
    - Bij personen die acetylsalicylzuur niet verdragen
    - Bij personen die onder behandeling met acetylsalicylzuur een nieuw trombotisch accident doormaken
  - In combinatie met ASA bij ACS (onstabiele angor, MI) ged. 12 maanden na het ACS
  - In combinatie met ASA na implantatie van coronaire stents gedurende min. 1 (bij klassieke stent) tot 12 maanden (bij DES)
- Wat bij (niet-dringende) chirurgische ingreep?
  - **Hoog CV-risico, geen stent**: ASA verder zetten; clopidogrel stoppen (5 à 10 dagen vooraf); herstart na ingreep
  - **Hoog CV-risico, BMS**: ASA+clopidogrel NIET stoppen ged. de eerste 6 weken na stentplaatsing; anders zeker ASA, clopidogrel snel herstarten
  - **Hoog CV-risico, DES**: ASA+clopidogrel NIET stoppen ged. de eerste 12 maanden na stentplaatsing; anders zeker ASA, clopidogrel snel herstarten
  - **Laag CV-risico** : ASA of clopidogrel 7 à 10 dagen vooraf stoppen; herstarten 24 u na ingreep



## Drug-eluting stents

- **Voordelen**:
  - Minder restenose
- **Nadelen**:
  - Vertraagde endotheelregeneratie → stenttrombose → MI
  - Vroege (< 30 d) en late (> 30 d - 1 j) stenttrombose



## Antiaggregerende medicatie

- **Thiënoprydines**: clopidogrel 75 mg (Plavix®)  
ticlopidine 250 mg (Ticlid®)
- **Acetylsalicylzuur**: Asaflow®, Cardioaspirine®

BMS: min. 1 mnd Plavix® + levenslang ASA  
DES: min. 12 mnd Plavix® + levenslang ASA



## Medicatiebewaking

- Belang Plavix® en ASA niet onderbreken
- Interactie Plavix® – PPI (JAMA maart '09)



## Farmaceutische zorg

- PPI met Plavix®
  - arts bellen
  - alternatief: H<sub>2</sub> antihistaminicum, antacidum
  - gescheiden innamen
- Controle therapietrouw stentpatiënt



## β-blokkers

- Secundaire preventie na acuut MI : sterfte ↓
  - Indien gebruik β-blokker > 6 maanden
  - Ook bij patiënten met co-morbiditeit (COPD, diabetes mellitus, hartfalen)
  - Werking :
    - Zuurstofbehoefte hart ↓ (neg. inotrop en chronotrop)
    - Anti-aritmisch
  - Grootste effect met lipofiele zonder ISA (b.v. metoprolol, propranolol, carvedilol)
    - Lipofiel : betere penetratie in hartweefsel



## ACE-remmers

- Secundaire preventie na een MI
  - Vanaf 24 u na het infarct : behandeling van ongeveer 6 weken ter preventie van de ongunstige remodellering van het hart
  - Herevaluatie na 6 weken tot 3 maand; behandeling wordt verder gezet bij bestaan van tekenen van linkerventrikeldisfunctie
  - Bij klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie
    - Totale en cardiovasculaire sterfte ↓
    - Symptomen van en hospitalisatie voor hartfalen ↓
    - Opnieuw optreden infarct ↓



Variabele	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
LDL-cholesterol reductie (dosistrage, mg)	38-54 % (10-80)	17-33 % (20-80)	19-40 % (10-40)	52-63 % (10-40)	28-48 % (10-80)
Eliminatie halfwaardetijd, uren	15-30	0.5-2.3	1.3-2.8	19	2-3
Biobeschikbaarheid, %	12	19-29	18	20	5
Proteïnebinding, %	80-90	>99	43-55	88	94-98
Oplosbaarheid	Lipofiel	Lipofiel	Hydrofiel	Hydrofiel	Lipofiel
Cytochroom P450 metabolisme	3A4	2C9	-	Beperkt 2C9	3A4, 3A5
Actieve metabolieten	Ja	Neen	Neen	Neen	Ja
Effect van voeding op de absorptie	Geen	Verwaarloosbaar	Verminderd	Geen	Geen
Optimaal toedienings-tijdstip	Geen belang	Voor het slapengaan	Voor het slapengaan	Geen belang	Avond
Renale excretie, %	2	< 6	20	10	13

## Pleiotrope effecten van de statines

- Statines hebben een breder werkingspectrum dan enkel het verlagen van de cholesterol
- Pleiotrope effecten → mogelijk therapeutisch effect
  - Verbeterde endotheliale functie (met ↑ synthese van NO)
  - Ontsteking van de vaatwand ↓ (C-reactive proteïn ↓)
  - Plaatjesaggregatie ↓
  - Stabiliseren van de atheroomplaque

## Klinisch gebruik van statines

- Secundaire preventie van hartinfarct en beroerte
  - bij patiënten met symptomatische atherosclerose (bv. angina pectoris, TIAs of na hartinfarct of beroerte)
- Primaire preventie van arteriële aandoeningen bij patiënten met hoog risico

## Primaire vs secundaire preventie

### ■ Secundaire preventie

- Duidelijke bewijzen uit klinische studies
  - vb. 40% daling mortaliteit MET blijvend voordeel na 10 jaar opvolging
- Intensieve therapie: LDL-c < 70 mg/dl (t.o.v. 100 mg/dl)
  - Enkel bij hoogrisicopatiënten

### ■ Primaire preventie

- Werking bewezen
  - vb. 30% minder hartaanvallen
  - EN langetermijnopvolging van 10 jaar toonde blijvend voordeel aan
- Wie komt in aanmerking? Risicofactoren: SCORE-tabel
- Levensstijlmaatregelen NIET vergeten!

## Neveneffecten van de statines

- Myalgieën
- Rhabdomyolyse
  - Zeldzaam
  - Vnl. bij te hoge dosis of t.g.v. geneesmiddeleninteracties

## Statines – Interacties

- Risico op myopathie ↑ indien samen met
  - **CYP3A4-remmers** (inclusief pompelmoessap bij het ontbijt ! )
    - Interactie enkel met atorvastatine en simvastatine
    - LET OP DOSIS STATINE EN STERKTE CYP3A4-REMMER ! (IA 150, 160, 301, 136, 242)
    - Let op : BB van simvastatine < 5 % !
  - **Ciclosporine** (IA 106)
    - Ciclosporine remt OAPT2 → opname statine in lever ↓ → AUC van statine ↑ (rosuvastatine zelfs 700 % → C.I.; minste ↑ met fluvastatine (200 %))
    - Statine in zo laag mogelijke dosering; geen rosuvastatine gebruiken !!!
  - **Fibraten** : let op indicatie, verschillende voorschrijvers (IA 110)

### Interactie simvastatine of atorvastatine met CYP3A4-remmers

Statine	CYP3A4-remmer	Oplossing
Simvastatine Atorvastatine	Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, Fluconazol >200 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ander antimycoticum</li> <li>• Statine stoppen tijdens kuur</li> <li>• Ander statine (evt. alleen tijdens de kuur)</li> </ul>
Simvastatine Atorvastatine	Erytromycine, claritromycine (meerdaagse kuur)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statine stoppen tijdens kuur</li> <li>• Dosis statine ↓ tijdens kuur: simvastatine max. 20 mg/d, atorvastatine max. 40 mg/d; plotse hevige spierpijn melden</li> </ul>
Simvastatine	Verapamil, amiodaron	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis simvastatine max. 20 mg/d, plotse hevige spierpijn melden</li> <li>• Anders ander statine</li> <li>• Alternatief voor verapamil of amiodaron</li> </ul>
Simvastatine	Diltiazem, imatiniib (Glivec)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis simvastatine max. 40 mg/d, plotse hevige spierpijn melden</li> <li>• Anders ander statine</li> <li>• Alternatief voor diltiazem</li> </ul>



## Deel 3 : hartfalen



## Excitatie-contractiekoppeling in hartspiercellen

Ca<sup>2+</sup>-kanalen openen tijdens plateaufase

Nog te weinig Ca<sup>2+</sup> voor contractie

RyR = ryanodine receptor



## Fasen van de actiepotentialiaal

**Fase 0** : snelle depolarisatie door inwaartse Na<sup>+</sup>-stroom via snelle natriumkanalen

**Fase 1** : partiële repolarisatie door inactivatie van snelle Na<sup>+</sup>-stroom

**Fase 2** : plateau fase die tot stand komt door een trage, inwaartse (depolariserende) Ca<sup>2+</sup>-stroom via calciumkanalen

**Fase 3** : repolarisatie door naar buiten migreren van K<sup>+</sup>-ionen

**Fase 4** : herstel van Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> evenwicht door de Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> pomp



## Hartcontractie

Interactie actine - myosine wordt normaal geblokkeerd door **tropomyosine** gebonden aan het actinefilament

Tropomyosine is een onderdeel van het troponinecomplex, waarvan **troponine C** bindingsplaatsen vertoont voor 3 of 4 calciumionen

Calcium bindt met troponine C  
→ conformatie van het troponinecomplex verandert  
→ tropomyosine verschuift  
→ myosine en actine kunnen interageren met de vorming van cross-bridges  
→ contractiel proces

De intracellulaire calciumconcentratie is bepalend in dit proces



## Myocardcontractie

- Hartfalen
  - daling van de cardiac output die niet langer in staat is om te voldoen aan de circulatorie behoeften van het organisme (in rust of tijdens inspanning)



## Geneesmiddelen bij chronisch hartfalen

- Diuretica
- ACE-remmers
- Beta-blokkers
- Spironolacton
  
- Digoxine
  
- (ISDN+hydralazine)

## Aangrijpingspunten bij hartfalen

	Neurohumoraal	Hemodynamisch
Diuretica		Veneuze ontlasting hart
ACE-remmers	Angiotensine en aldosteron ↓	Vnl. A + iets V VD
β-blokkers	Sy activiteit ↓	Hartritmie ↓
Spironolacton	Aldosteronwerking ↓	
Digoxine	Vagale tonus ↑ Sy activiteit ↓	Geringe verbetering pompfunctie
Nitraten		Vrijwel alleen V VD
Hydralazine		Vrijwel alleen A VD



## Geneesmiddelen bij chronisch hartfalen

- **Diuretica**
  - Als symptoombehandeling (symptomatisch hartfalen, veelal met vochtretentie)
  - Lisdiureticum, zo nodig overstappen op thiazide, i.e. bij geringere klachten, bij prostaathyperplasie
  - Lisdiuretica blijven actief bij ernstige nierinsufficiëntie
  - Laagst effectieve dosis
- **ACE-remmers**
  - Basisbehandeling
  - Met lage dosis beginnen; hogere dosis effectiever als onderhoudsbehandeling
  - Cave patiënten die reeds een diureticum nemen : toediening diureticum 2-3 dagen staken voor instelling ACE-remmer
  - Morbiditeit en mortaliteit ↓
  - Indien ACE-remmers niet verdragen worden : sartaan als alternatief
- **β-blokkers (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol)**
  - Bij klinisch stabiele patiënten tot 75 jaar; NYHA-klasse II-III
  - Toevoeging aan standaardbehandeling van diuretica en ACE-remmers : prognose ↑, mortaliteit ↓
  - Omzichtigheid, beginnen met laagst mogelijke dosis, « start low, go slow »



## Geneesmiddelen bij chronisch hartfalen

- **Spironolacton (12,5-50 mg/dag, meestal 25 mg/dag)**
  - Bij ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV)
  - Toevoegen aan behandeling met diuretica, ACE-remmers, digoxine : prognose ↑
- **Digoxine**
  - Toevoegen bij boezemfibrilleren en bij NYHA-klasse III-IV
  - Kan symptomatologie verbeteren, maar cave intoxicatie !
  - Alleen op morbiditeit is winst aangetoond, bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en een diureticum
  - Waarschijnlijk geen invloed op mortaliteit
- **Combinatie van isosorbidedinitraat en hydralazine**
  - Als alternatief indien ACE-remmers of sartanen niet worden verdragen of als klachten van hartfalen ↑
  - Over het nut van nitraten bij de behandeling van chronisch hartfalen bestaat geen goede evidentie (gunstig effect op mortaliteit, maar geringer dan met ACE-remmer)



## Juxtamedullair nefron en zijn bloedvoorziening



## Diuretica



## Diuretica

- **Lisdiuretica** zijn krachtiger dan **thiaziden**
- **K<sup>+</sup>-sparende diuretica** (amiloride, triamteren, spironolacton ) zijn zwakkere diuretica

## Voornaamste klinische toepassingen van lisdiuretica

- Bij patiënten met water en zout overload t.g.v.
  - Acuut longoedeem
  - **Chronisch hartfalen**
  - Levercirrose met ascites
  - Nefrotisch syndroom
  - Nierfalen
- Hoge bloeddruk voornamelijk in aansluiting met nierlijden
- Behandeling van hypercalciëmie

## Lisdiuretica

- Bumetanide (Burinex)
- Furosemide (Lasix e.a.)
  - Lasix
  - Lasix P : vertraagde vrijstelling; werking  $\approx$  thiaziden; bij hypertensie; 1x/dag 's morgens
  - Lasix 500 mg : bij nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
  - Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan daglicht blootstellen)
- Torasemide (Torrem)
- Associatie met K-sparend diureticum
  - Furosemide + amiloride (Frusamil)

## Lisdiuretica

- Maximale diurese is veel groter dan bij andere diuretica
- Lisdiuretica geven minder aanleiding tot hypokaliëmie dan thiaziden (vanwege de kortere werkingsduur)

## Lisdiuretica - Bijwerkingen

- Hypovolemie
- Hypo-K, Hypo-Na, Hypo-Mg, Hypo-Cl-emie
- HYPOcalciëmie ( $\leftrightarrow$  thiaziden)
- Hyperuricemie  $\rightarrow$  cave : jicht
- Hyperglycemie bij diabetespatiënten, vooral bij hoge doses
- Dehydratie; activering van RAAS
- Fotosensibilisatie

## Lisdiuretica - Interacties

- **ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist** (IA 082)
  - Bij toevoegen aan diureticumtherapie  $\rightarrow$  plotselinge hypotensie
  - Toediening van diureticum 2-3 dagen staken alvorens met ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist te beginnen
- **Lithium**  $\rightarrow$  cave : intoxicatie ! (IA 039)
- **Aminoglycosiden** : ototoxiciteit kan worden versterkt ! (IA 027)
  - Geen lisdiuretica toedienen tijdens antibioticatherapie met aminoglycosiden
- **NSAIDs** : kunnen Na- en waterretentie veroorzaken (IA 063)
  - Bij hypertensie : indien NSAID > 2 weken : BD controle
  - Bij hartfalen/oedemen : NSAID vervangen of controle ziektebeeld

## Juxtaglomerulair apparaat

## Voornaamste klinische toepassingen van thiazidediuretica

- Hoge bloeddruk
- Mild hartfalen
- Profylaxis van calciumstenen in de urine

## Thiaziden - Bijwerkingen

- Hypo-K, Hypo-Na, Hypo-Mg, Hypo-Cl-emie
- HYPERcalciëmie ( $\leftrightarrow$  lisdiuretica)
- Hyperuricemie  $\rightarrow$  cave : jicht
- Hyperglycemie bij diabetespatiënten, vooral bij hoge doses
- Dehydratie (cave braken, diarree); activering van RAAS
- Fotosensibilisatie

## Thiaziden - Interacties

- ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist (IA 082)
  - Bij toevoegen aan diureticumtherapie  $\rightarrow$  plotselinge hypotensie
  - Toediening van diureticum 2-3 dagen staken alvorens met ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist te beginnen
- Lithium  $\rightarrow$  cave : intoxicatie ! (IA 039)
- Bij hypokaliëmie
  - Toxiciteit hartglycosiden  $\uparrow$  (IA 017)
- NSAIDs (vgl. met IA 063)

## Thiaziden – enkelvoudige preparaten

- Chloortalidon (Hygroton e.a.)
  - Bij voorkeur 1 dosis 's morgens
- Indapamide (Fludex e.a.)
  - Bij voorkeur 's morgens
  - De invloed op de glucosetolerantie en op de lipidenspiegel zou kleiner zijn dan bij andere diuretica uit deze groep

## Thiaziden associaties met K-sparende diuretica

Om K-depletie tegen te gaan door K-verliezende diuretica

- Weinig waarschijnlijk bij behandeling essentiële hypertensie
- Cave : patiënten met hartfalen, patiënten op digitalis, patiënten met levercirrose of op een kaliumarm dieet  $\rightarrow$  K-depletie tegengaan
  - Kaliumsupplement (cave : gastro-intestinale last) OF
  - Toevoeging van kaliumsparend diureticum aan thiazide of lisdiureticum
  - Nooit kaliumsupplementen met K-sparende diuretica combineren

## K-sparende diuretica

- Zwak diuretisch vermogen
- Niet van aldosteron afhankelijke middelen
  - **Amiloride** (in associatie met thiazide of lisdiureticum)
  - **Triamteren** (Dytac en in associaties)
- Aldosteronantagonisten
  - Enkel effect in aanwezigheid van aldosteron
  - Grotere kans op bijwerkingen
  - **Spironolacton** (Aldactone e.a. en in associaties)
  - **Kaliumcanrenoaat** (Canrenol, Soldactone)





## Voornaamste klinische toepassingen van kaliumsparende diuretica

- In combinatie met lisdiuretica of thiazidediuretica om het kaliumverlies te beperken, in situaties waarbij hypokaliëmie gevaarlijk is (bv. patiënten op digoxine)
- K-sparende diuretica geven een geleidelijke correctie van renaal K-verlies. Acute tekorten moeten worden aangevuld met K-suppletie.
- Spironolacton wordt gebruikt
  - bij hartfalen : doet de overleving toenemen
  - bij primair hyperaldosteronisme (Conn's syndroom)
  - bij secundair hyperaldosteronisme veroorzaakt door levercirrose gecompliceerd door ascites



## K-sparende diuretica

- Kaliumcanrenoaat (Canrenol, Soldactone)
  - Kaliumcanrenoaat is de oplosbare vorm van canrenon, één van de actieve metabolieten van spironolacton
  - Zelfde werking als spironolacton, maar effect treedt sneller in en houdt langer aan
  - Minder anti-androgene bijwerkingen



## K-sparende diuretica – Interacties

- Kaliumzouten (IA 040)
  - kans op ernstige hyperkaliëmie !!! NIET COMBINEREN !!!
  - heb aandacht voor **therapietrouw** met K-sparend diureticum !!!
- ACE-remmers of Angiotensine-II-antagonisten (IA 083)
  - aldosteron ↓ → K-retentie ! Wees voorzichtig !
  - vnl. belangrijk bij verminderde nierfunctie (bv. diabetes)



## RAAS-remmers

- ACE-remmers
- Angiotensine-II-antagonisten (sartanen)
- Renine-inhibitoren



## ACE-remmers - Indicaties

- Hartfalen
- Secundaire preventie na een MI
- Essentiële en renovasculaire hypertensie
- Diabetische of niet-diabetische nefropathie



## ACE-remmers

- Hartfalen
  - Belangrijkste indicatiegebied van ACE-remmers
    - Veelal in combinatie met een diureticum
    - Morbiditeit en sterfte ↓
  - Remmen ziekteprogressie bij asymptomatische linkelventrikeldisfunctie (ejectiefractie ≤ 35 %)
  - Beginnen met lage dosis; dosis geleidelijk ↑



## RAAS



## Inactivering van bradykinine door ACE



## ACE-remmers – Bijwerkingen

- **PRIKKELHOEST !** (bij 5-20 %)
  - T.g.v. verminderde afbraak BK, cumulatie subst P en PGs
  - Bij start en dosis↑; soms pas na verscheidene weken
  - Prikkelhoest verdwijnt binnen enkele dagen na staken van de ACE-remmer
  - Dyspnoe en (verergering van) astmatische symptomen
- Angioneurotisch oedeem is een zeldzame (0.1-0.5 %), maar potentieel levensbedreigende bijwerking
  - cave zwellingen aan strottenhoofd, stembanden, tong
  - adrenaline en/of onderhouden van een open luchtweg
- Smaakstoornis en verlies van smaak (vooral bij captopril)



## ACE-remmers – Bijwerkingen

- Plasma-K-conc ↑
  - Bij hartfalen is hiervoor een verhoogde gevoeligheid (want RAAS is geactiveerd)
  - maar veelal combinatie ACE-remmer + thiazide of lisdiureticum, waardoor K-gehalte redelijk stabiel



## ACE-remmers – Contra-indicaties

- **Ganse duur van de zwangerschap !!! Risico van congenitale afwijkingen !!!**
- Overgevoeligheid, angioneurotisch oedeem in anamnese



## ACE-remmers – Interacties

- Toediening eerste dosis van een ACE-remmer bij patiënten met voorafbestaande Na-depletie door zoutarm dieet, diarree, braken of diureticum → hypotensieve reactie (IA 082)
  - Diureticumgebruik 2-3 dagen staken voordat met ACE-remmer wordt begonnen, want bij patiënten die een diureticum gebruiken is plasma-renine-activiteit ↑
  - Indien diureticum niet kan worden gestaakt : aanvangsdosering van ACE-inhibitor zo nodig met 75 % ↓
  - Toevoegen van een diureticum aan een ACE-remmer is wel goed mogelijk



## ACE-remmers – Interacties

- **NSAIDs en ASA (IA 056)**
  - > 2 weken : antihypertensieve werking ↓
  - Hemodynamische voordelen van ACE-remmers ↓, vooral bij hartfalen
  - Geen probleem met ASA 100 mg (Cardioaspirine e.a.)
  - Combinatie soms gebruikt bij nefrotisch syndroom
- **K-sparende diuretica, K-zouten** → hyperkaliëmie (vooral een probleem bij nierinsufficiëntie) (IA 083)
- Hypoglycemische werking van **bloedglucoseverlagende middelen** kan worden versterkt (CI 006, 009)
- **Allergeenextracten (IA 305)**
  - Kans op langer aanhouden en moeilijker herstel van anafylactische reactie
- **Lithium** : uitscheiding ↓, toxiciteit ↑ (IA 060)



## Juxtaglomerulair apparaat



## Angiotensine-II-antagonisten (sartanen)

- |                                      |                              |
|--------------------------------------|------------------------------|
| • Candesartan (Atacand)              | prodrug                      |
| • Eprosartan (Teveten)               | als zodanig actief           |
| • Irbesartan (Aprovel)               | als zodanig actief           |
| • Losartan (Cozaar, Loortan)         | als zodanig actief + prodrug |
| • Olmesartan (Belsar, Olmetec)       | prodrug                      |
| • Telmisartan (Micardis, Kinzalmono) | als zodanig actief           |
| • Valsartan (Diovane)                | als zodanig actief           |



## Angiotensine-II-antagonisten (sartanen)

- Antagoneren het effect van angiotensine-II ter hoogte van de angiotensine-AT<sub>1</sub>-receptoren.
- Hemodynamische effecten zijn vergelijkbaar met deze van de ACE-remmers.
- De ongewenste effecten van de sartanen zijn gelijkaardig aan deze van de ACE-remmers (b.v. hyperkaliëmie, angioneurotisch oedeem ...), maar hoest is minder een probleem.
- Er is groeiende evidentie dat hun doeltreffendheid voor de meeste indicaties dezelfde is als deze van de ACE-inhibitoren



## Renine-inhibitoren

### Aliskiren (Rasilez®)

- Werkt in op RAAS
- In monotherapie of in associatie bij essentiële hypertensie (plaats ???)
- Ongewenste effecten
  - Gevallen van angiooedeem
- Voorzorgen i.v.m. risico van hypotensie, hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie = ACE-remmers / sartanen
- C.I.: zwangerschap



## β-blokkers

- Hartfalen
  - β-blokkers enkel bij patiënten die in een stabiele situatie verkeren
  - Aanvangsdosis laag; dosering wordt langzaam ↑
  - Werking
    - Bescherming tegen te sterke stimulatie van het hart door catecholaminen → voorkomen van ventriculaire aritmieën
    - Hartfrequentie ↓ → zuurstofvoorziening verbeterd, efficiëntere pompfunctie van het hart
- Welke?
  - Metoprolol en bisoprolol (MERIT-HF, CIBIS-II trials)
  - Carvedilol
  - Nebivolol



## Voorbeelden van geneesmiddelen die belangrijk zijn tegenaangewezen bij hartfalen (CI 014)

- Anti-aritmica klasse Ia en Ic (disopyramide, kinidine, propafenon, flecaïnide, cibenzoline)
- TCA bij depressie (geen CI bij neuropathische pijn)
- Verapamil, diltiazem: CI bij ernstig hartfalen
- NSAIDs
- TZD (pioglitazon, rosiglitazon): belangrijke CI bij hartfalen klasse III en IV
- Thyreomimetica
- Itraconazol
- Parasympaticomimetica
- Infliximab



## Hartglycosiden

### Positief inotroop (vooral ventrikels)

- Inhibitie van membraangebonden  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase
  - intracellulaire  $\text{Na}^+$ -concentratie  $\uparrow$
  - activiteit van de  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  uitwisselingspomp  $\downarrow$
  - intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$   $\uparrow$
- Trage inwaartse calciumstroom tijdens de plateau-fase van de actiepotential  $\uparrow$
- Resultaat = intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie  $\uparrow$  → contractiekracht myocard  $\uparrow$



## Effecten van hartglycosiden



## Hartglycosiden

### Hartfrequentie $\downarrow$ (negatief chronotroop)

- t.g.v. remmend effect op de AV-geleiding (**negatief dromotroop**) met
  - remming van de sinusknop
  - vertraagde geleiding
  - refractaire periode in de AV knoop  $\uparrow$
- Mechanisme:
  - directe effecten:
    - op de sinus- en AV knoop (bij hogere, toxische dosis)
  - indirecte effecten:
    - stimulering P.Sy : **bradycardie**
    - gevoeligheid van de sinus- en AV-knoop voor catecholaminen  $\downarrow$



## Kinetiek van de hartglycosiden

### Digoxine

- Uitscheiding via nier (cave verminderde nierfunctie)
- Plasmahalffleven: 36 uur
- Substraat van P-gp
- Interacties: plasmaspiegel  $\uparrow$  door P-gp-remmers: bv. amiodaron, verapamil, diltiazem, macroliden, ciclosporine

### Digitoxine

- Afgebroken in de lever
- Plasmahalffleven: 6 dagen



## Intoxicatie door hartglycosiden

- Kleine therapeutische index → cave overdosis, interacties, hypokaliëmie, hypomagnesemie
- Matige intoxicatie:
  - Anorexie
  - Extrasystolen: bigeminie (ectopische pacemakeractiviteit)
- Ernstige intoxicatie:
  - Visusstoornissen vnl. in kleurperceptie
  - Ventriculaire tachycardie → fibrillatie
- Gevoeligheid voor intoxicatie is hoger bij:
  - Oudere patiënten (gedaalde nierfunctie: cave digoxine !!!)
  - Hypokaliëmie en hypomagnesemie (cave diuretica)



## Voornaamste klinische toepassingen van digoxine

- Bij **VKF** om het ventrikelfrequentie te vertragen
- Bij **hartfalen** bij patiënten die symptomatisch blijven ondanks optimaal gebruik van diuretica en ACE-remmers (vooral indien ook VKF)



## Digoxine – Interacties

- **Digoxine is substraat van P-gp**
  - Remming P-gp in darmwand : resorptie digoxine ↑
  - Remming P-gp in tubuluscellen : tubulaire secretie van digoxine ↓
- Digoxine ↑ door:
  - Kinidine (IA 032)
  - Verapamil, diltiazem (IA 031)
  - Amiodaron (IA 030), propafenon (IA 104)
  - Itraconazol, ketoconazol (IA 020)
  - Macroliden (erytromycine, claritromycine, azitromycine, roxitromycine) (IA 132)
  - Ritonavir (IA 508)
  - Ciclosporine (IA 278)
- Thiaziden en lisduretica (IA 017)
  - Hypokaliëmie → toxiciteit digoxine ↑



## Deel 4 : VKF



## Klinische indeling van hartritmestoornissen

- Volgens de plaats van **oorsprong**
  - supraventriculair
  - ventriculair
- Volgens een toe- of afname van het **ritme**
  - tachycardie
  - bradycardie



## Klasse I anti-aritmica

Klasse	Voorbeeld	Werkingsmechanisme	Effecten op het hart			
			APD	ERP	AV geleiding	Contractiliteit
Ia	Disopyramide	Blokkeren Na <sup>+</sup> kanalen	↑	↑	↓↓	↓
Ib	Lidocaine	Blokkeren Na <sup>+</sup> kanalen	↓	↑↑	-	-
Ic	Flecainide	Blokkeren Na <sup>+</sup> kanalen	-	-	↓↓	↓↓

APD = actiepotentiaal duur; ERP = effectieve refractaire periode



## Klasse II anti-aritmica

β-blokkers			Effecten op het hart			
Klasse	Voorbeeld	Werkingsmechanisme	APD	ERP	AV geleiding	Contractiliteit
II	Propranolol	β-receptorblokker	-	-	↓	↓↓

**AV geleiding** wordt in belangrijke mate bepaald door de **orthosympaticus**

APD = actiepotentiaal duur; ERP = effectieve refractaire periode



## Klasse III anti-aritmica

			Effecten op het hart			
Klasse	Voorbeeld	Werkingsmechanisme	APD	ERP	AV geleiding	Contractiliteit
III	Amiodaron	K <sup>+</sup> -kanaalblokker	↑↑↑	↑↑↑	↓	-
	Sotalol	+ β-blokkade	↑↑↑	↑↑↑	↓	↓↓

Blokken kaliumkanalen waardoor de refractaire periode wordt verlengd

APD = actiepotentiaal duur; ERP = effectieve refractaire periode



## Amiodaron (Cordarone e.a.)

- **Indicaties**
  - VKF (rhythm control, vooral bij onderliggende cardiopathie)
  - Ventrikularitmieën
- **Lange t<sub>1/2</sub> : 2-3 maanden ! Let op voor ongewenste effecten en interacties na stoppen van de behandeling !**
- **Ongewenste effecten (dosisgebonden)**
  - Schildklierfunctiestoornissen (controle elke 6 maand !)
  - Neerslag in de cornea (jaarlijkse oogcontrole !)
  - Fotosensibilisatie en pigmentatie (UV-protectie !)
  - Bradycardie
- **Is in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap**
  - De behandeling moet meerdere maanden vóór de conceptie worden onderbroken !!!
  - Bij de pasgeborene zijn congenitale hypothyreose en ernstige bradycardie vastgesteld



## Amiodaron (Cordarone e.a.)

### Interacties

- Amiodaron is een **P-gp remmer**
  - Digoxine ↑ (IA 030)
  - Ciclosporine ↑ (IA 081)
- Amiodaron is een **CYP2C9 remmer**
  - Cumarines ↑ (IA 054)
  - Fenytoïne ↑ (IA 249)
- Substraat van CYP3A4: cimetidine > 400 mg/dag → amiodaron ↑ (IA 144)



## Klasse IV anti-aritmica

Ca <sup>2+</sup> -antagonisten (niet-dihydropyridines)			Effecten op het hart			
Klasse	Voorbeeld	Werkingsmechanisme	APD	ERP	AV geleiding	Contractiliteit
IV	Verapamil (Diltiazem)	Ca <sup>2+</sup> -kanaalblokker	↓↓	-	↓↓	↓↓↓

Blokken van calciumkanalen

→ trage inwaartse Ca<sup>2+</sup>- stroom ↓

→ verkorting van de plateau fase (fase 2) van de AP en contractiekracht ↓

APD = actiepotentiaal duur; ERP = effectieve refractaire periode



## Behandeling van VKF

### Voorkamerfibrillatie (VKF)

= hartritmeprobleem + embolrisico

- **Rhythm control: herstel van het sinusritme**
  - bv. disopyramide, flecainide, amiodaron, sotalol
- **Rate control: ventrikelfrequentie verlagen**
  - Beta-blokker (of diltiazem, verapamil)
  - Eventueel + digoxine
- **Antitrombotische behandeling**
  - Cumarines (ook >75 jaar) : Bij eerder CVA, TIA, reumatische hartklepafwijking, bij risicofactoren voor trombo-embolie
  - ASA 80 mg : Indien geen risicofactoren voor trombo-embolie of indien CI voor cumarines



## Anticoagulantia

- **Cumarines (vitamine K-antagonisten)**
  - indirect werkende anticoagulantia
- **Heparines**
  - Heparine
  - Heparines met laag moleculair gewicht = LMWH
  - Laag moleculair gewicht heparinoïden



## Werkingsmechanisme van cumarines en heparine



## Cumarine-anticoagulantia = Vitamine K-antagonisten

- Werkingsmechanisme
  - competitieve antagonisten van vitamine K
  - inhiberen de synthese t.h.v. de lever van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X, en van de stollingsinhibitoren proteïne C en proteïne S
- Effect
  - maat = verlenging van de protrombinetijd
  - resultaat wordt uitgedrukt als **INR**
  - veranderen van producten enkel onder nauwgezette controle



## Cumarine-anticoagulantia

- **Fenprocoumon (Marcoumar)**
  - Lange  $t_{1/2}$ =140-160 u en daardoor stabielere instelling
- **Warfarine (Marevan)**
  - Intermediaire  $t_{1/2}$ =20-60 u
- **Acenocoumarol (Sintrom)**
  - Kortere  $t_{1/2}$ = 8 u; geeft meer schommelingen



## Cumarine-anticoagulantia

- **Therapeutische range INR 2 – 3.5**
  - Bij o.a. DVT, longembolie, VKF, ischemisch herseninfarct, TIA
- **Therapeutische range INR 2.5 – 4.0**
  - Bij o.a. hartklepoperatie, reëdief veneuze trombo-embolie tijdens adequate antistolling, MI, arteriële embolie
- Bij een chirurgische ingreep met hoog bloedingsrisico worden cumarines bij patiënten met gering risico van trombo-embolie toegediend aan lagere dosis (**INR streefdoel 1,5 tot 2**)
- Bij patiënten met hoog risico van trombo-embolie worden ze **tijdelijk** vervangen door **heparine**
- **Bejaarde** patiënten zijn gevoeliger aan cumarines
  - moeilijker een evenwicht te bereiken !!!
- Sommige patiënten zijn **genetisch** extra gevoelig voor warfarine



## Cumarine-anticoagulantia

### Ongewenste effecten

**bloeding**, allergische reacties, huidnecrose

- **Bij mineure bloeding**
  - INR < 5 : tijdelijk stoppen van de behandeling
  - INR 5-9 : vit. K<sub>1</sub> in lage dosis (1 à 2 mg oraal)
  - INR >9 of bij fenprocoumon : vit. K<sub>1</sub> in hoge dosis (3-5 mg oraal)
  - Daarna antico aan lagere dosis opnieuw toedienen
- **Bij majeure bloeding**
  - Stop antico
  - Vit. K<sub>1</sub> 10 mg traag IV
  - bij hoogdringendheid PPSB (een concentraat van Factoren II, VII, IX en X) infunderen



## Cumarine-anticoagulantia

- **Bij zwangere vrouwen worden cumarines in principe vermeden**
  - teratogeen effect (tijdens conceptie en eerste 13 weken van de zwangerschap) : C.I. !!! **Geen cumarines gebruiken !!!**
  - verhoogd risico van bloedingen bij de pasgeborene (einde van de zwangerschap, vanaf week 36): C.I. !!! **Geen cumarines gebruiken !!!**
  - heparine of dalteparine (Fragmin) of tinzaparine (Innohep) verdienen de voorkeur



## Coumarine-anticoagulantia

### Interacties !!!

- Geneesmiddelen en voedingsmiddelen kunnen het anticoagulerend effect van cumarines beïnvloeden !!!
- **Farmacodynamische interacties**
  - gelden voor de drie beschikbare cumarines
- **Farmacokinetische interacties**
  - gelden zeker voor warfarine (CYP2C9 !), dat best bestudeerd is
  - waarschijnlijk ook voor acenocoumarol
  - waarschijnlijk minder belangrijk voor fenprocoumon
- Indien men geneesmiddelen associeert, is **meer frequente meting van de INR** nodig



### Situatie 1

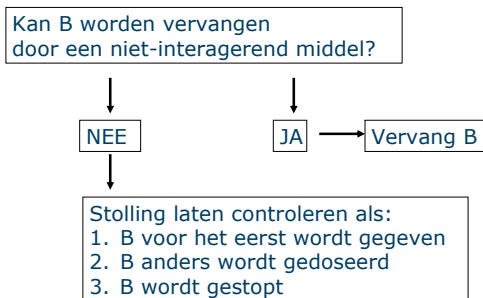
- Patiënt staat onder Marcoumar® (fenprocoumon). Krijgt voor de eerste maal Elthyrone® (levothyroxine) voorgeschreven.
- Uw reactie? Actie?

### Situatie 2

- Patiënt neemt reeds jaren Elthyrone® (levothyroxine). Krijgt voor het eerst Marcoumar® (fenprocoumon).
- Uw reactie? Actie?



## Anticoagulans A Interagerend middel B



## Effect cumarines ↑

### Niet afleveren:

- **Miconazol** oraal (ook gel) en vaginaal (IA 247)
- **Salicylaten, analgetisch** (> 300 mg/dag) (IA 116)  
**DUS GEEN ASA > 300 mg/dag in combinatie met cumarines !!!**

### Alternatief voorstellen



## Wat met NSAIDs? (IA 007)

- **Bloedingsrisico ↑**, maar **INR =**
- NSAIDs zo min mogelijk gebruiken in combinatie met cumarines
- Indien toch nodig: NSAID in zo laag mogelijke dosis
- Liefst geen piroxicam (Feldene®): geeft hoger bloedingsrisico (IA 324)
- Eventueel ulcusprofylaxe, zeker bij patiënten met ulcus pepticum in anamnese (toevoeging PPI of misoprostol)



## Wat met salicylaten ≤ 300 mg/dag? (IA 116)

- **Bloedingsrisico ↑**, maar **INR =**
- Nauwelijks indicatie voor combinatie laaggedoseerd salicylaat en cumarine, tenzij bij hartklepprothesen
- Cumarine en laaggedoseerd salicylaat van **dezelfde cardioloog**: afleveren
- Cumarine en laaggedoseerd salicylaat van **dezelfde voorschrijver, niet-cardioloog**: afleveren, maar wijzen op verhoogd bloedingsrisico
- Cumarine en laaggedoseerd salicylaat van **verschillende voorschrijvers**: afleveren, maar wijzen op verhoogd bloedingsrisico





## Deel 5 : hypertensie



### Streefwaarden voor het doen dalen van de bloeddruk

Consensus RIZIV 6 mei 2004

- Algemeen < 140 / 90 mmHg
- Bij diabetes < 130 / 80 mmHg
- Bij nierfalen < 130 / 80 mmHg
- Bij nierfalen met proteïnurie > 1 g/dag < 125 / 75 mmHg



## Behandeling van hypertensie

- Medicamenteuze therapie
  - Indien < 60 jaar : herhaaldelijk DBP > 95 mmHg; ook andere risicofactoren worden in overweging genomen
  - > 60 jaar : ook zinvol; bejaarden : cave verminderde perfusie hersenen, nieren, hart; geleidelijke instelling
  - Starten bij ouderen > 80 jaar : ook zinvol, met een streefwaarde van 150/80 mmHg
  - Effect pas na 6 weken beoordelen ('start low – go slow')
  - Jaarlijkse poging om dosis te verminderen is zinvol



## Behandeling van hypertensie

- BD-daling is waarschijnlijk belangrijker dan de eigenschappen van de medicatie waarmee dit wordt bereikt
- Elk van de GM-classes met bewezen gunstig effect op de morbiditeit en mortaliteit (diuretica,  $\beta$ -blokkers, ACE-remmers, sartanen, Ca-antagonisten) is een goede eerste keuze



## Geneesmiddelen bij hypertensie

$$BD = CO \times PW$$

$$BD = HR \times SV \times PW$$

HR : Beta-blokkers, verapamil, diltiazem

SV : 1) contractiliteit : beta-blokkers, verapamil, diltiazem  
 2) preload : a) veneuze tonus : ACE-remmers, sartanen, alfa1-blokkers  
 b) intravasculair volume (Na<sup>+</sup>/water-retentie) : diuretica, ACE-remmers, sartanen

PW : ACE-remmers, sartanen, dihydropyridines, alfa1-blokkers, vasodilatoren, centrale alfa2-agonisten



## Geneesmiddelen bij hypertensie

### Stap I (morbiditeit en mortaliteit ↓)

- Diureticum
- Cardioselectieve  $\beta$ -blokker
- Bij onvoldoende effect : voorkeur combinatie i.p.v. dosis ↑ of andere therapie

### Stap II : bij C.I. of in functie van geassocieerde pathologie

- ACE-remmer : bij hartfalen, infarct, diabetische nefropathie !
- Angiotensine-II-receptor-antagonist (sartan)
- Ca-antagonist
- Vasodilator /  $\alpha$ -blokker
- Antihypertensivum met centrale werking

### Stap III : bij onvoldoende effect combineren

Bij zwarte mensen : diuretica, Ca-antagonisten >  $\beta$ -blokkers, ACE-remmers



## Thiaziden - Indicaties

- Bij **hypertensie**
  - Risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (CVA, MI) ↓
    - Bij ouderen : efficiëntie thiaziden >>> β-blokkers
  - Zo laag mogelijke dosis
  - Dosis voor bloeddrukverlaging < < voor diurese



## β-blokkers

- Hypertensie
  - Aantal CVA's ↓, totale mortaliteit =
  - Metoprolol vs. atenolol : minder gunstige effecten van atenolol op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit



## ACE-remmers

- Essentiële en renovasculaire hypertensie
  - Wanneer er C.I. bestaan voor diuretica of β-blokkers
  - Bij geassocieerde pathologieën zoals hartfalen, MI, diabetische nefropathie



## α-blokkers

- Prazosine (Minipress) en terazosine (Hytrin)
  - selectieve α<sub>1</sub>-blokkers
  - ontkoppelen de sympaticus
- Nevenwerkingen:
  - vooral bij het starten van de behandeling is overdreven bloeddrukdaling, soms met syncope, mogelijk
  - orthostatische hypotensie



## Antihypertensiva met centrale werking

- **Clonidine (Catapressan)**
  - Ongewenste effecten : sedatie, monddroogte, bradycardie
  - Bij staken en indien ook betablokker: eerst betablokker staken
  - Mirtazapine en TCA → antihypertensieve werking clonidine ↓ (IA 019)
- **Moxonidine (Moxon)**
  - Zelfde ongewenste effecten
  - gunstige effecten op glucosemetabolisme en lipidenprofiel gerapporteerd
  - bij staken en indien ook betablokker: eerst betablokker staken



## Clonidine

- Inhibitie van de activiteit van de sympaticus
- Centraal werkende α<sub>2</sub>-agonist



## Moxonidine

- Imidazoline I<sub>1</sub>-agonist (t.h.v. rostrale ventrolaterale medulla)
- Imidazoline I<sub>1</sub>-receptor kan beschouwd worden als een allosterische modificatie van de α<sub>2</sub>-receptor
- Inhibitie van de activiteit van de sympathicus



## Behandeling van hypertensie met co-morbiditeit

ANTIHYPERTENSIVA	Stap 1	Stap 2	
		Eerste keus	Tweede keus
Geen co-morbiditeit	Thiazide	β-blokker	Ca-antagonist (dihydropyridine)
Astma/COPD	Thiazide	Ca-antagonist (dihydropyridine)	ACE-remmer Sartan
Manifeste (recidiverende) jicht	Cardiosel β-blokker	Ca-antagonist (dihydropyridine)	ACE-remmer of eventueel een diureticum in combinatie met allopurinol



## Behandeling van hypertensie met co-morbiditeit

Diabetes type 1	
zonder microalbuminurie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. thiazidediureticum (niveau I a: co-amlozide, chlorthalidone)</li> <li>2. en/of ACE-I (niveau I a: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril)</li> <li>3. of sartanen (niveau I a: losartan, irbesartan) bij intolerantie voor ACE-I</li> <li>4. en/of beta-blokkers (niveau I a: atenolol)</li> <li>5. en/of calciumantagonisten (niveau I a: nifedipine, nisoldipine, nifedipine, amlodipine)</li> </ol>
met microalbuminurie of nierfalen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ACE-I (niveau I a: captopril)</li> <li>2. of sartanen (niveau III: losartan) zeker bij intolerantie voor ACE-I</li> <li>3. + diuretica <ul style="list-style-type: none"> <li>• indien creatinineklaring &gt; 40 ml/min: thiazide</li> <li>• indien creatinineklaring &lt; 40 ml/min: lisdiureticum</li> </ul> </li> <li>4. + beta-blokkers</li> <li>5. en/of calciumantagonisten</li> </ol>

Consensus RIZIV 6 mei 2004



## Behandeling van hypertensie met co-morbiditeit

Diabetes type 2	
zonder nierfalen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. thiazidediureticum (niveau I a: co-amlozide, chlorthalidone)</li> <li>2. en/of ACE-I (niveau I a: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril)</li> <li>3. of sartanen (niveau I a: losartan, irbesartan) bij intolerantie voor ACE-I</li> <li>4. en/of beta-blokkers (niveau I a: atenolol)</li> <li>5. en/of calciumantagonisten (niveau I a: nifedipine, nisoldipine, nifedipine, amlodipine)</li> </ol>
met nierfalen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ACE-I (niveau I a: ramipril) zeker indien reeds genomen tevoren</li> <li>2. en/of sartanen (niveau I a: losartan)</li> <li>3. + diuretica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• indien creatinineklaring &gt; 40 ml/min: thiazide</li> <li>• indien creatinineklaring &lt; 40 ml/min: lisdiureticum</li> </ul> </li> <li>4. + beta-blokkers</li> <li>5. en/of calciumantagonisten</li> </ol>

Consensus RIZIV 6 mei 2004



## Behandeling van hypertensie met co-morbiditeit

Hartfalen	De 4 klassen geneesmiddelen (diuretica, beta-blokkers, ACE-I en anti-aldosterone preparaten) gebruikt bij de behandeling van hartfalen hebben tevens een antihypertensief effect.
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ACE-I</li> <li>2. (of sartanen bij intolerantie voor ACE-I)</li> <li>3. en/of (thiazide)diureticum</li> <li>4. en/of beta-blokkers</li> <li>5. en/of spironolactone</li> </ol>
Bij acuut hartfalen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lisdiuretica</li> </ul>

Consensus RIZIV 6 mei 2004



## Behandeling van hypertensie met co-morbiditeit

Coronaire insufficiënte	Er bestaat geen harde evidentie over de behandeling van hypertensie gecompliceerd met coronaire insufficiënte. De behandeling dient gericht te zijn op het voorkomen van nieuwe ischemische events.
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. beta-blokkers (ook zonder hypertensie) (niveau I b)</li> <li>2. en/of ACE-I</li> <li>3. (of sartanen bij intolerantie voor ACE-I)</li> <li>4. en/of thiazidediureticum</li> <li>5. en/of calciumantagonisten</li> </ol>
Bij acuut coronair event: Bijkomende secundaire preventie met:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE-I (ook zonder hypertensie) (niveau I b)</li> <li>• Statines bij TC&gt;190 mg/dl of LDL&gt;100 mg/dl (niveau I a)</li> <li>• Simvastatine zelfs zonder 'hyperlipidemie' (niveau I b)</li> <li>• Acetylsalicylzuur in lage dosis (75 – 150 mg) (niveau I a)</li> <li>• Clopidogrel of ticlopidine 1 jaar na AMI</li> </ul>

Consensus RIZIV 6 mei 2004