

'Een pilletje voor het hart'

H. WESSELING

Hartziekten zijn een stuk van het dagelijks leven en hartpillen staan op het dagelijks menu van zeer velen. In deze bijdrage komen aan de orde: nitraten, bètablokkers, calcium-antagonisten, ACE-remmers, antistollingsmiddelen en anti-aritmica. De medicamenteuze behandeling van decompensatio cordis en acuut myocardinfarct blijft buiten beschouwing.

Inleiding

Een pilletje voor het hart is veelal een eufemisme voor een plastic tas of een schoenendoos vol met flesjes en door-drukstrips met allerlei pillen en capsules. Hartziekten zijn een stuk van het dagelijkse leven en hartpillen staan op het dagelijkse menu van zeer velen van ons. Het gaat daarbij meestal om de volgende hartziekten en geneesmiddelen:

- *Chronisch hartfalen*
 - diuretica;
 - digitalis;
 - vaatverwijders (afterload-reductoren);
 - inotrope stoffen.
- *Angina pectoris*
 - bètablokkers;
 - calcium-antagonisten;
 - ACE-remmers.
- *Acuut myocardinfarct*
 - pijnstillers, met name opiaten;
 - lidocaïne (atropine);
 - streptokinase, TPA.
- *Toestand na acuut myocardinfarct*
 - anti-aritmica: quinidine, mexiletine, disopyramide c.s., amiodarone;
 - antistolling: coumarines, acetosal, etc.
- *Ritmestoornissen*
 - ventriculaire: anti-aritmica;
 - supraventriculaire.

Het voor de huisarts, in ieder geval naar frequentie, belangrijkste probleem van decompensatio cordis blijft in deze bijdrage buiten beschouwing. Ook de geneesmiddelen die worden toegepast bij het acute myocardinfarct, worden niet besproken; het gaat hier om medica-

menten die door de huisarts zelden – en dan nog parenteraal – worden toege-dien. Bij angina pectoris komen alleen de aanvalsbehandeling en de behande-ling van stabiele angina aan de orde; instabiele angina is te beschouwen als een ziekenhuisindicatie.

Nitraten

Al meer dan een eeuw is de werking van nitraten bij angina pectoris bekend. In volgorde van afnemend belang berust de werking op:

- relaxatie van het veneuze vaatbed, waardoor de einddiastolische vul-lingsdruk ('preload') afneemt en het hart een minder groot volume per slag hoeft uit te persen;
- relaxatie van het arteriële stelsel, waardoor de druk waartegen het hart moet inpompen afneemt ('afterload-reductie');
- relaxatie van de coronairarteriën; deze eigenschap is vooral van belang bij een zuiver spastische (Prinzmetal-of variant) angina.

Het aloude nitroglycerine wordt na ora-le toediening heel snel in de lever tot inactieve metabolieten afgebroken. Daarom is de sublinguale toediening terecht populair: de lever wordt dan omzeild en het nitraat verschijnt snel in de circulatie. Nitroglycerine is dan ook bij uitstek geschikt voor de aanvalsbe-handeling.

Ook isosorbide dinitraat (ISDN) wordt sublinguaal goed geresorbeerd en bij orale toediening door de lever afge-broken. Twee van de metabolieten die ontstaan – het 5-mononitraat en in min-dere mate het 2-mononitraat – zijn ech-ter eveneens werkzaam. De vereiste dosis is afhankelijk van de hoeveelheid ISDN die de lever 'doorlaat' en de hoe-veelheid die wordt omgezet in actieve metabolieten. Die dosis kan variëren van $2-3 \times 5$ mg dd tot $3-4 \times 40$ mg dd.

Het 5-mononitraat is zelf ook als anti-anginamiddel in de handel (Mono Mack®, Monocedocard®). Als rechtge-aarde metaboliet is het minder lipoïd-oplosbaar dan de moederstof ISDN, wat zich verraadt door een slechte sublingu-

ale resorptie. Daardoor is het ook meer geschikt voor een onderhoudsbehande-ling dan voor het couperen van een acute aanval. ISDN zelf wordt voor beide gebruikt.

De halfwaardetijd van het 5-mononi-traat is lang, circa 7 uur. Over het alge-meen is het in de handel brengen van 'retard'-preparaten van stoffen met zo'n lange halfwaardetijd niet erg zinvol; waar 5-mononitraat de natuurlijke me-taboliet van ISDN is, bestaat dan ook gerechte twijfel aan de zin van ISDN-retard tabletten.

Er is nog een argument om terughou-dend te zijn met ons enthousiasme voor nitraten met zo'n lange halfwaardetijd. Er zijn aanwijzingen dat het voortdu-rend bezet houden van de vasculaire nitraatreceptoren met nitraatmoleculen tot tolerantie leidt: een afname van de gevoeligheid voor nitraat en dus tot geringere werkzaamheid bij gelijk blij-vende doses en bloedspiegel.^{1,3}

Dat probleem doet zich ook voor bij de zogenaamde nitraatpleister. Er is momenteel een heftige discussie gaande of deze pleisters nu wel of niet tolerantie veroorzaken, m.a.w. of ze wel of niet na enkele dagen gebruik onwerkzaam zijn geworden. De registratie van deze pleis-ters is in eerste instantie op grond van biobeschikbaarheidsgegevens (in verge-lijking met tabletten) gebeurd, maar men moet zich afvragen of voortaan studies naar de werkzaamheid – en vooral het aanhouden van die werk-zzaamheid – niet doorslaggevend moeten zijn.

Bètablokkers

Bètablokkers ('bèta-adrenoceptor blokkerende stoffen') zijn middelen van eerste keuze bij stabiele angina; zij wer-ken vooral door de hartfrequentie en de contractiekracht van het hart zowel in rust als bij inspanning te verlagen. Op den duur ontstaat ook een afname van de perifere weerstand ('afterload-re-ductie'). Bij stoffen met een eigen, in-trinsieke sympathische activiteit, zoals pindolol, ontstaat dat wellicht wat eer-der dan bij stoffen die deze eigenschap missen.⁴

Voor de anti-angineuze werking op het hart heeft deze eigenschap niet veel betekenis. Over het algemeen wordt de voorkeur gegeven aan bèta,-selectieve blokkers (atenolol, metoprolol). Deze veroorzaken een beduidend geringere blokkade van de bèta,-receptoren, die onder meer in bronchiën en perifere arteriolen voorkomen en daar bij stimu-latie spierverslapping bewerkstelligen.

Daarom zijn atenolol en metoprolol redelijk hanteerbaar bij angina-patiënten met CARA. Ook geven ze wat minder aanleiding tot koude extremiteiten.

Deze geringere neiging tot vasospasme is misschien ook van betekenis als men variant-angina met bètablokkers zou willen behandelen. Als de hartfrequentie en de intracoronaire druk al te ver dalen, kan dat ook weer ongunstig zijn voor de zuurstofvoorziening van het myocard; men moet daar met de dosering rekening mee houden. Bij nitraten speelt dit probleem niet.

Calcium-antagonisten

Hartspiercellen worden geactiveerd door de actiepotentiaal, waarbij eerst zeer snel natriumionen de cel binnenvloeden en vervolgens calciumionen. Door beide processen stijgt het intracellulaire vrije calcium. De verhoging van de intracellulaire calciumionen-concentratie bewerkstelligt de excitatie-contractiekoppeling, waarbij het actine/myosinecomplex geactiveerd wordt en in contractie wordt gebracht.

Bij glad spierweefsel is veeleer sprake van een langzamer, over de hele spier voortschrijdend elektrisch front. De instromende ionen bestaan hier bijna geheel uit calcium, dat (zij het op een iets andere wijze dan in de hartcel) ook nu weer verantwoordelijk is voor de contractie.⁵

In beide gevallen geschiedt de Ca⁺-instroom via zeer specifieke calciumkanalen, die ook op een zeer specifieke wijze geblokkeerd kunnen worden. De stoffen die hiertoe in staat zijn, noemt men calcium-antagonisten. Beter is de Engelse term 'calcium entry blockers'. Op dwarsgestreepte spieren hebben ze geen effect, omdat de Ca⁺-influx geen rol speelt bij de zeer snelle actiepotentialen van dwarsgestreepte spieren.

Er zijn drie groepen van zulke calcium entry blockers, die alle drie een iets ander aangrijpingspunt op het calciumkanaal hebben.

Verapamil

Van de eerste groep is – althans voor de cardiologie – alleen het verapamil (Isopstin®) in Nederland in de handel. Verapamil werkt krachtiger op de calciumkanalen van de hartcellen dan op die van gladde spiercellen; de stof vermindert dan ook vooral de contractiekracht van de hartspier. Maar ook in het geleidingsweefsel van het hart worden de calciumkanalen geblokkeerd: zowel de hartfrequentie als de prikkelgeleidingsnelheid nemen af, en met name de

cellen van de atrioventriculaire (AV) knoop zijn zeer gevoelig. Op de perifere vaten (arteriën, arteriolen) is verapamil maar matig actief en dat geldt dus ook voor de coronairarteriën.

Als we dit profiel overzien, zal het duidelijk zijn dat verapamil en bètablokkers elkaars werking zullen versterken. Vooral wat de blokkade van de AV-knoop betreft, is dat niet zonder risico en daarom wordt combineren dan ook ontraden. Ook combineren met digitalis, zonder controle van de digoxinespiegels (eventueel zelfs dosiscorrectie) is onverstandig: op complexe wijze kan verapamil namelijk de spiegels van digoxine met 50-100 procent doen toenemen.⁶ Digoxine zou minder gevoelig zijn voor dit verapamil effect.

Nifedipine

De tweede groep calcium-antagonisten wordt gevormd door de dihydropyridines, waarvan nifedipine (Adalat®) momenteel de enige in Nederland geregistreerde vertegenwoordiger is. Er zullen evenwel nog vele andere middelen uit deze groep bijkomen (nitrendipine, nisoldipine, etc.).

Hoewel minuscule verschillen in werking tussen deze middelen voorkomen, zijn die – voor zover nu bekend – klinisch van geen enkele betekenis; men moet aannemen dat de '-pine's' allemaal hetzelfde doen en dat de arts zich bij het maken van een keuze door ervaring en kostprijs kan laten leiden.

De dihydropyridines blokkeren, evenals verapamil, de calciumioneninstroom via kanalen, maar zijn juist veel actiever op de gladde spiercel dan op de hart(spier)cel. Nifedipine vermindert in eerste instantie de arteriële systemische weerstand; het reduceert dus de afterload. Het heeft een verwijdend effect op de coronairvaten. In het dierenhart in vitro geeft het, evenals verapamil, een contractiekracht-afname en een blokkade van de AV-knoop.

In het totale dier – c.q. in de mens – is het vasodilatatoire effect evenwel van veel meer belang. De bekendste neveneffecten van nifedipine – blozen, perifere oedeem, hartkloppingen – zijn logische gevolgen van deze vasodilatatoire (hoofd)werking. Door de vasodilatatie ontstaat een sympathische reflexactiviteit die het remmende effect op het hart (met name de AV-knoop) weer te niet doet. Daarom is Adalat® ook minder geschikt als monotherapie bij angina pectoris: het kan zelfs een angina-aanval provoceren. In tegenstelling tot verapamil is het dan ook wel heel geschikt om met bètablokkers te combineren (als

deze laatste als monotherapie tenminste onvoldoende effect geven). Bij patiënten die al bètablokkers gebruiken kan nifedipine worden aangewend ter coupering van een angina-aanval (doorbijten van een tablet/capsule).

Het ligt voor de hand dat nifedipine bij de zeldzame (spastische) variant-angina wel goed als monotherapie kan worden aangewend.⁷

Diltiazem

De derde groep calcium-antagonisten kent maar één vertegenwoordiger, het diltiazem (Tildiem®). Diltiazem bekleedt een tussenpositie tussen verapamil en nifedipine. Men zou populair kunnen zeggen: het werkt ongeveer als verapamil plus nifedipine, gedeeld door twee. Op receptorniveau versterkt diltiazem de werking van nitrendipine, een nifedipine-analoog dat op zijn beurt de binding van verapamil verzwakt: dit illustreert nog eens dat de drie stoffen gerelateerd zijn, maar zeker niet identiek. Ook bij diltiazem moet men met een eventuele digitalis-interactie rekening houden.

Alle drie de groepen calcium-antagonisten kunnen bij de onderhoudsbehandeling van angina pectoris worden aangewend als behandeling met bètablokkers ongewenst of ontoereikend is.⁷ Deze middelen hebben het voordeel dat ze enige 'quality of life'-verminderende neveneffecten van bètablokkers missen en dat ze gewoonlijk geen problemen geven bij CARA-patiënten en bij diabeten. Het sterk vasodilatatoire effect van nifedipine (en in mindere mate van diltiazem) en de geleidingsblokkerende effecten van verapamil op het hart wegen het zwaarst op de ander kant van de schaal.

ACE-remmers

Van de groep remmers van het angiotensine converterend enzyme (ACE-remmers) zijn in ons land captopril (Capoten®) en enalapril (Renitec®) geregistreerd, maar niet voor de indicatie angina pectoris. Eigenlijk is dat merkwaardig, omdat ACE-remmers zowel een perifere arteriële vasodilatatie bewerkstelligen – waardoor afterload-reductie optreedt – als een preload-reductie, vermoedelijk door een remmend effect op het ontstaan van angiotensine II, ter plaatse in de vaatwand. De hartfrequentie wordt niet veranderd, terwijl er ook aanwijzingen zijn dat in elk geval captopril ook een coronairvat-verwijdend effect heeft, althans bij dierproeven.⁸

Het onderzoek naar de mogelijke bruikbaarheid van ACE-remmers bij angina pectoris komt momenteel op gang. De voornaamste reden van terughoudendheid schijnt te zijn dat men niet graag normotensieve angina-patiënten met een uitgesproken hypotensivum wil behandelen.

Bêtablokkers en antistollingsmiddelen na hartinfarct

Bij patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt en dit hebben overleefd, is medicamenteuze behandeling vooral gericht op drie zaken:

- een eventueel secundair hartfalen;
- een blijvende ventriculaire ritme stoornis; hiervoor komen bij voorkeur in aanmerking membraanstabilerende anti-aritmica (zie volgende paragraaf), in samenhang met middelen in gebruik bij supraventriculaire stoornissen;
- preventie van een volgend infarct; hiervoor komen antistollingsmiddelen en bèta-blokkerende stoffen in aanmerking.⁹

In het begin van de jaren '70 zijn verschillende grootschalige onderzoeken verricht waarbij een bètablokker/placebo werd gegeven aan patiënten die een infarct hadden doorgemaakt. Wanneer de behandeling 4-28 dagen na het ontstaan van het infarct werd gestart, werd bij een aantal bètablokkers (propranolol, timolol en metoprolol) een reductie van de acute sterfte over één jaar van 25-30 procent ten opzichte van de placebogroep vastgesteld. Wanneer de behandeling zeer vroeg intraveneus werd gestart (atenolol, metoprolol) en slechts kort werd voortgezet (1-2 week), bedroeg de sterftereductie over één jaar ongeveer 15 procent ten opzichte van de placebogroep.¹⁰⁻¹⁴

Het grote probleem voor de huisarts is nu: moet men 98 op de honderd patiënten 'voor niets' blootstellen aan een langdurige bètablokkade om er twee te redden? Daarbij komt dat het zeer moeilijk, zo niet onmogelijk is om de risico's voor een individuele patiënt te beoordelen.

De Zweedse onderzoekers die de metoprolol-trial hebben gedaan, beschouwen niet-behandelen vrijwel als onechtisch; anderen vinden dat de behandeling hooguit dient te worden ingesteld bij risicogroepen, gekenmerkt door blijvende ischemische verschijnselen, persisterende ventriculaire aritmieën en verhoogde diastolische druk.

In ons land helt men over tot de

laatste zienswijze, waarbij moet worden aangetekend dat bij ons de situatie nog gecompliceerd wordt doordat zeer veel post-myocardinfarct-patiënten met antistolling worden behandeld, terwijl deze combinatie nooit in de bètablokker trials is onderzocht. Op farmacologische gronden is het aannemelijk dat de bescherming additief zal zijn; er is voorts niet veel te vrezen voor onaanvaardbare interacties van de combinaties. Bij de risicogroepen lijkt het voor schrijven derhalve aanvaardbaar.

De volgende vraag luidt: is iedere bètablokker goed? Het antwoord is eenvoudig: we weten het niet zolang het niet is onderzocht. Het lijkt voor de hand te liggen dat ook andere, al dan niet selectieve bètablokkers zonder intrinsieke sympatische activiteit even effectief zullen blijken te zijn. Maar hoe zit het met stoffen mét duidelijke intrinsieke sympatische activiteit? Bij alprenolol (Aptine®) en oxprenolol (Trasicor®) was een protectieve trend waarneembaar, maar de onderzochte groepen waren klein.^{15 16} Hoe het gesteld is met produkten met nog sterkere intrinsieke sympatische activiteit zoals pindolol (Viskeen®) staat, is onbekend.

Tenslotte de vraag: als we een bètablokker geven, wanneer en hoelang?

De grootste sterftereductie treedt tijdens de eerste dagen van de behandeling op, al blijken de 'overlevingscurven' bij bètablokker en placebo ook bij voortgezette behandeling wat uiteen te lopen. Zo vroeg mogelijk beginnen lijkt dus de juiste strategie. Over hoelang men zou moeten doorgaan, bestaat nog steeds geen eensluidend oordeel. De propranololonderzoekers (BHAT-studie) bevelen drie jaar aan; het lijkt er op dat er na één jaar behandelen niet veel meer gewonnen wordt.

Een zinnige vergelijking van bètablokkers met antistollingsbehandeling is (nog) niet te maken. Nederland bekleedt een uitzonderingspositie wat betreft de antistollingsbehandeling van het acute infarct en resultaten van een grootschalig, met de bètablokker-studies vergelijkbaar onderzoek zijn nog niet voorhanden. Wel kan gezegd worden dat het de behandeling met acetosal in het algemeen een minder resultaat geeft dan de behandeling met bètablokkers;¹⁷ er is maar één duidelijk positief onderzoek, maar ook daar is de winst nog bescheiden.¹⁸ Het geven van acetosal in niet te lage doses (300 mg dd) lijkt vooral nuttig bij toestanden van dreigende coronaire trombose (instabiele angina).¹⁹

Er is geen klinisch onderzoek bekend waaruit blijkt dat toevoeging van dipyridamol (Persantin®) in dezen enig nut heeft.

Ook is onderzocht in hoeverre calcium entry blockers een mogelijk secundair protectief effect hebben. Er is echter weinig zicht op een indicatie in dezen; er zijn bijwerkingen gemeld (AV-block bij verapamil, perifeer oedeem bij nifedipine) en een positief effect was soms niet aantoonbaar. Of ACE-remmers iets te bieden hebben, weten we nog niet; er is enige reden tot hoop.

Een belangrijke vraag betreft tenslotte de mogelijkheden tot primaire preventie van het acuut myocard infarct.

In het afgelopen decennium hebben drie grote onderzoeken plaatsgehad bij hypertensiepatiënten waarbij metoprolol en oxprenolol werden vergeleken met een diureticum, of waarbij een bètablokker (propranolol) werd vergeleken met een diureticum en een placebo.²⁰⁻²² Er was weliswaar een duidelijke reductie van de cerebrovasculaire sterfte, maar de invloed op de cardiovasculaire sterfte was niet indrukwekkend. De beste resultaten wat dat laatste betreft lijken nog te worden bereikt bij niet-rokende mannen en bij de hogere bloeddrukken.²³

Men concludeert nu overigens niet dat hypertensiebehandeling weinig zin zou hebben. Hoogte van de bloeddruk, andere risicofactoren, aard van de middelen, karakteristieken van de patiënt en dergelijke verschillen daarvoor te zeer van onderzoek tot onderzoek.

Anti-aritmica

Tenslotte: een pilletje voor harten die niet ritmisch kloppen.

Anti-aritmica zijn te verdelen in vier klassen, gebaseerd op hun elektrofarmacologische eigenschappen.²⁴ De meest toegepaste zijn de zogenaamde membraanstabilerende (klasse I) anti-aritmica. Zij omvatten weer drie subklassen, Ia, Ib en Ic, een indeling die berust op de verschillende wijze waarop zij de relatie geleidingsnelheid/refractairperiode beïnvloeden.

Tot de klasse I antiaritmica behoren stoffen als lidocaine en ook de oraal toepasbare produkten kinidine, procainamide, disopyramide, mexiletine, etc.

Supraventriculaire aritmieën vormen een groep heterogene aandoeningen, waarvan boezemfibrilleren de bekendste en meest voorkomende is. Conversie van de acute vormen geschiedt meestal elektrisch,²⁵ al worden klasse I antiaritmica hier ook toegepast; zij worden

echter vooral gebruikt bij de preventie en onderhoudsbehandeling van supraventriculaire aritmieën.²⁶

à Acute ventriculaire aritmieën worden nog steeds op goede gronden behandeld met intramusculair of intraveneus lidocaïne, zo snel mogelijk toegediend.^{27 28}

Bij de behandeling van de chronische ventriculaire aritmieën doet zich een probleem voor bij patiënten met frequente en complexe ventriculaire aritmieën (ook zonder voorafgaand infarct) met 'runs' van ventriculaire extrasystolieën en met bigeminie. Hoewel deze ritmestoornissen onder behandeling met klasse I anti-aritmica verminderen, verandert de prognose quoad vitam er nauwelijks door.^{29 30} Toch worden anti-aritmica veel voorgeschreven; veel patiënten hebben ook subjectief ernstige hinder van hun aritmie.

Bij het maken van een keuze moet de arts erop letten

- of de stof goed geresorbeerd wordt na orale toediening (lidocaïne dus niet);
- of de halfwaardetijden niet zo kort zijn dat onaardvaardbare bloedspiegelschommelingen optreden (soms wordt dat door de vorming van een actieve, lang aanwezig blijvende metaboliet ondervangen);
- of de negatief-inotrope effecten van de stof niet zo uitgesproken zijn dat de vaak toch al minder goede pompfunctie van het hart nog verder wordt aangetast;
- of hetzij de metabolieten, hetzij de moederstof niet te veel hinderlijke bijwerkingen heeft, met name hoofdpijn, misselijkheid en slaapproblemen;
- of de stof niet zelf onaanvaardbaar vaak kameraritmieën veroorzaakt (het zogenaamde pro-aritmogene effect).

Aan patiënten met ventriculaire ritmestoornissen wordt nogal eens het klasse III antiaritmicum amiodarone (Cordarone®) voorgeschreven. Hoewel dit middel bij refractaire kamerritmestoornissen een uitkomst kan zijn en het proaritmogene effect heel gering is, dient het uitsluitend te worden voorgeschreven wanneer andere middelen hebben gefaald en alleen op specialistisch advies. Het middel heeft een aantal ernstige bijwerkingen zoals huidreacties, pneumonitis en neurologische stoornissen. Mogelijk berusten deze op stapeling van het amiodarone, samenhangend met de uitzonderlijk lange halfwaardetijd (soms een aantal maanden).³¹

Terug naar de schoenendoos

De schoenendoos of plastic tas uit het begin van deze uiteenzetting, gevuld met vele pilletjes-voor-het-hart, kent een prototype-eigenaar. Dat is een oudere patiënt, vaker nog patiënte, tensie 170/110 mm Hg, wat pijn op de borst bij inspanning, lang geleden een infarct gehad en klagend over dikke voeten aan het eind van de dag. Een dergelijke patiënte heeft al gauw op haar dagmenu staan: digoxine-hydrochlorothiazide, kaliumdurettes, nitrobaat, isosorbide dinitraat, disopyramide, een bètablokker of calcium antagonist en een laxans. En dan laten we eventuele benzodiazepinen, antidiabetica, CARA-middelen, pilletje voor artrose en dergelijke maar even buiten beschouwing.

Eerbiedig slaan wij het krasse mens gade: het moet niet mee vallen oud te worden met zo'n dieet. De wijsheid (?) van de ouderdom heeft wellicht een zegenrijke non-compliance bewerkstelligd. Of is in ernst vol te houden dat het met 'minder' slechter zou zijn gegaan?

Het is moeilijk; wie onzer een eerste steen naar de schoenendoos zou willen werpen zou kunnen proberen antwoord te geven op vragen als:

- is het echt nodig digitalis te blijven geven, vooral als ook een afterload-reducer is voorgeschreven;
- is het echt nodig zowel een calcium antagonist als een langwerkend nitraat te geven;
- zou het - alleen al gezien de kans op tolerantie-ontwikkeling - niet mogelijk zijn de frequentie van het isosorbide-dinitraat terug te brengen naar 2 dd;
- moet koste wat het kost de ECG-strook extrasystolie-vrij worden gemaakt (en dan ook nog met een anticholinerg werkend middel bij een oudere patiënt);
- is het erg rationeel een patiënte die flink wordt ontwaterd en die een glade, spierverlappende - dus obstipatie veroorzakende - calcium-antagonist gebruikt een laxans voor te schrijven;
- is oedeem bij een weinig mobiele oude dame een indicatie voor een diureticum?

Enzovoort. Laten we bedenken: het hele verschil tussen 'een pilletje voor het hart' en 'één pilletje voor het hart' is een kwestie van accenten leggen.

¹ Anoniem. Medicamenteuze behandeling van angina pectoris. Geneesmiddelenbulletin 1987; 21: 17-22.

- ² Silber S. Nitrattoleranz: Pro und Contra. Dtsch Med Wochenschr 1984; 109: 1124-32.
- ³ Cowan JC. Nitrate tolerance. Int J Cardiol 1986; 12: 1-19.
- ⁴ Man in 't Veld AJ, Schalekamp MADH. Effects of 10 different beta-adrenoceptor antagonists on hemodynamics, plasma renin activity, and plasma nor-epinephrine in hypertension: the key role of vascular resistance in relation to partial agonist activity. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: S30.
- ⁵ Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Eng J Med 1982; 307: 1618-27.
- ⁶ Hooymans PM. Interactions. Pharm Weekbl 1985; 120: 726-32.
- ⁷ Kan G, Koolen JJ, Visser CA. Calcium antagonisten bij de behandeling van angina pectoris. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 531-7.
- ⁸ Van Gilst WH, Van Wijngaarden J, Scholten E, et al. Captopril-induced increase in coronary flow: an SH-dependent effect on arachidonic acid metabolism? J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: S31-6.
- ⁹ Kan G, Jaarsma W, Visser CA, et al. Secundaire preventie van myocard infarct. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 257-61.
- ¹⁰ Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-14.
- ¹¹ The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Eng J Med 1981; 304: 801-7.
- ¹² Hjalmarsen A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double blind randomised trial. Lancet 1981; ii: 823-7.
- ¹³ Hjalmarsen A, ed. MIAMI: metoprolol in acute myocardial infarction. Am J Cardiol; 56: 1G-57G.
- ¹⁴ Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Lancet 1986; ii: 57-66.
- ¹⁵ Andersen MP, Bechsgaard P, Frederiksen J, et al. Effect of alprenolol on mortality among patients with definite or suspected acute myocardial infarction: preliminary results. Lancet 1979; ii: 865-7.
- ¹⁶ Taylor SH, Silke B, Ebutt A, et al. A long term prevention study with oxprenolol in coronary heart disease. N Eng J Med 1982; 307: 1293-1301.
- ¹⁷ Kan G, Visser CA, Manger Cats V, Lie KI. Secundaire preventie van myocard infarct. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 257-61.
- ¹⁸ The Persantin-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Circulation 1980; 62: 449-460.
- ¹⁹ Anonymous. Aspirin and myocardial infarction. Drug Ther Bull 1987; 25: 5.
- ²⁰ Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta blockers versus saluretics in hypertension. Comparison of total mortality, myocardial infarctions and sudden death;

study design and early results on blood pressure reduction. *Prev Med* 1981; 10: 38-49.

²¹ IPPPSH collaborative group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the β -blocker oxprenolol. The international prospective primary prevention study in hypertension (IPPPSH). *J Hypertension* 1985; 3: 379-96.

²² Medical Research Council working party. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.

²³ Birkenhäger W. Bloeddrukverlagende behandeling ter beperking van cardiovasculaire complicaties van hypertensie. *Ned*

Tijdschr Geneesk 1985; 129: 2341-3.

²⁴ Kingma JH, Wellens HJJ. Antiarrhythmica. In: Wesseling H, Neef C, red. *Algemene farmacotherapie*. Alphen a/d Rijn: Samsom Stafleu, 1986.

²⁵ Anoniem. Antiarrhythmica. *Geneesmiddelenbulletin* 1983; 17: 79-92.

²⁶ Keefe D, Miura D, Somberg JC. Supraventricular tachyarrhythmias: their evaluation and therapy. *Am Heart J* 1986; 111: 1150-9.

²⁷ Lie KI, Wellens HJJ, Capelle FJ van, Durrer D. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation: a double blind, randomised study of 212 consecutive

patients. *N Eng J Med* 1974; 291: 1324-6.

²⁸ Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular lidocaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1985; 313: 1105-10.

²⁹ Somberg JC, Muira D, Keefe DL. The treatment of ventricular rhythm disturbances. *Am Heart J* 1986; 111: 1162-77.

³⁰ May GS, Eberlein KA, Furberg CD. Secondary prevention after myocardial infarction: a review of long-term trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1982; 24: 331-52.

³¹ Mason JW. Amiodarone. *N Eng J Med* 1987; 316: 455-66.

Verantwoording

Aan deze aflevering van *Huisarts & Praktijk* werken mee:

Auteurs

Dr. P. Deurenberg, vakgroep Humane Voeding, Landbouwwuniversiteit Wageningen;

Prof. dr. E. van der Does, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam;

Prof. dr. K. Gill, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden;

F. P. J. M. Groeneveld, huisarts te Krimpen aan den IJssel;

Prof. dr. H. G. A. J. Hautvast, vakgroep Humane Voeding, Landbouwwuniversiteit Wageningen;

Prof. dr. F. J. A. Huygen, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen;

Drs. C. J. IJzermans, socioloog, Instituut voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit van Amsterdam;

Prof. dr. J. A. Knottnerus, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg;

Prof. dr. H. Lamberts, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Universiteit van Amsterdam;

C. L. Lamberts-Eenschooten, publiciste, Vinkeveen;

Dr. A. Prins, huisarts, Krimpen aan den IJssel, Rotterdams Universitair Huisartsen Instituut;

Dr. J. W. van Ree, huisarts te Wijchen, Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut;

Dr. ir. J.C. Seidell, Department of Medicine, University of Göteborg;

Prof. dr. H. G. M. van der Velden, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen;

Prof. dr. H. Wesseling, hoogleraar farmacologie, Rijksuniversiteit Groningen.

Vormgeving, illustraties

Ted van Lieshout, Amsterdam (omslagontwerp, pp. 2 en 3);

Maarten Balyon, Leiden (pp. 27-30).

Coördinatie

Prof. dr. H. Lamberts;

Prof. dr. H. G. M. van der Velden.