

TWEE BLOEDDRUKVERLAGENDE MEDICATIEGROEPEN (ACE-INHIBITOREN EN A2-RECEPTORBLOKKERS): HOE WERKEN ZE? WELKE GUNSTIGE EFFECTEN HEBBEN ZE?

VERBANCK Dr. J.
nefroloog
H.-Hartziekenhuis
Roeselare-Menen

Hoofdstuk 1 :

Hoe werken Angiotensine convertie enzyme (ACE) inhibitoren en Angiotensine 2 receptor (A2R) blokkers?

Op welke processen in het lichaam grijpen die medikaties in ??Wat zijn de onderliggende MECHANISMEN??Om op deze vraag te antwoorden moet men een beetje inzicht hebben in het renine angiotensine aldosteronsysteem (RAAS) , dat door beide medicatiegroepen wordt geblokkeerd.

a) Het renine angiotensine aldosteronsysteem (RAAS):

1. In veel lichaamsweefsels gebeuren omvormingen van eiwitten volgens een vaste en vooraf bepaalde volgorde, leidend tot "metabool actieve" eiwitten, die via hun effect op zogenaamde "celreceptoren" aan de celoppervlakte, bepaalde belangrijke gevolgen, zoals hoge bloeddruk, kunnen veroorzaken.

Met name gebeurt het volgende in het RAAS :

In de lever wordt angiotensinogeen via een enzym (renine) omgezet tot angiotensine 1 , dat in de long wordt omgezet tot angiotensine 2 met behulp van het angiotensine convertie enzyme.

2. Effecten van Angiotensine 2:

Het angiotensine 2 werkt vooral in op de angiotensine receptoren -type 1, met als gevolgen onder andere :

- vasoconstrictie (toeknijpen van bloedvaten);
- daling van de glomerulaire infiltratie (nierfiltering) zodat onder andere meer wateropstapeling in het lichaam optreedt ;
- toename van vaatcel groei (proliferatie) met verdikken van de wand van de kleine bloedvaten (arteriolen) leidend tot weefselzuurstoftekort en hypertensie ;
- verhoogde neiging tot bloedplaatjes aggregatie (aaneenkitten van bloedplaatjes)

en ook een gedaalde productie van stikstofoxide in het endotheel (de tapis-plein van de bloedvaten) met als gevolg verhoogde tromboseneiging;

- verdikking van de hartspier zodat sneller zuurstoftekort in het hart ontstaat ;
- verlittekening van de hartspier (fibrose);
- toegenomen neiging tot eiwitverlies in de urine ,een parameter die recht evenredig is met de snelheid van nierfunctie achteruitgang;
- hoge bloeddruk via toegenomen natrium (zout) retentie in de nier, zowel in de eerste kronkelbuizen als in de tweede kronkelbuizen (in deze laatste ,zogenaamde "distale tubuli " oefent angiotensine 2 zijn zoutretinerend effect uit via een hormoon, het aldosterone , dat losgelaten wordt uit de bijnier etc...

Noot:

Er bestaan ook Angiotensine receptoren type (2) , die minder worden beïnvloed door het Angiotensine 2 dan de Angiotensine receptoren type (1)

3 Oorzaken van verhoogde renine productie :

Het enzyme "renine" wordt vooral in de nier geproduceerd in het juxta glomerulair apparaat doch ook soms buiten de nier in de weefsels.

In de nier wordt renine méér geproduceerd bij volgende fysiologische toestanden:

- een daling van de hydrostatische druk in de aanvoerende bloedvaten (afferente arteriolen) van de nierglomeruli (waar de urine gefilterd wordt uit het bloed in de nier) ;
- ook als gevolg van een gedaald aanbod van zout (Natrium) ionen in de distale kronkelbuizen (de zogenaamde "macula densa") van de nier;
- ook wanneer de spiegels in het bloed van angiotensine 2 aan het dalen gaan (zogenaamde autoregulatie door "negatieve feedback") ;

- en ook de kaliumbalans in het lichaam heeft zijn invloed op renine loslating in de nier.

Renine wordt echter ook buiten de nier geproduceerd in vele weefsels, doch in mindere hoeveelheden dan in de nier.

4. Effect van bepaalde medicamenten, zoals de ACE-inhibitoren en de Angiotensine 2 Receptorblokkers, op het RAA-systeem:

ACE-inhibitoren (angiotensine convertende enzyme inhibitoren) veroorzaken slechts een gedeeltelijke blokkering van het RAA-systeem, omdat angiotensine 2 ook gevormd kan worden vanuit andere metabole "pathways", zoals cathepsine G, elastase, tissue plasminogeen activator (tpa), en vooral in het cardiovasculair weefsel via tussenkomst van bepaalde eiwitten namelijk de chymasen.

(Chymasen, die in de hartspeer zelf verantwoordelijk zijn voor 80% van de vorming van de angiotensine 2 hoeveelheden, dus buiten het angiotensine convertende enzyme om).

Angiotensine 2 receptor blokkers geven echter een meer volledige blokkade van het RAA-systeem dan de ACE-inhibitoren.

Bovendien blokkeren de Angiotensine 2-receptor (type 1) blokkers niet, de gunstige effecten van de angiotensine receptoren (type 2), waardoor meer vasodilatatie, minder hartspeerhypertrofie en een vermindering van oxidatieve nadelige processen in de weefsels optreden.

Theoretisch zijn de Angiotensine 2-receptor (type 1) blokkers dus meer geschikt voor blokkering van het RAA-systeem dan de Angiotensine convertende enzyme-inhibitoren.

In de praktijk blijken de effecten van beide mediakiegroepen grotendeels vergelijkbaar.

Hoofdstuk 2:

Wat zijn de gunstige klinische effecten van ACE-inhibitoren en A2-receptor 1 blokkers?

1. Algemene gunstige effecten:

Zoals verwacht uit bovenstaande zal bij een blokkering van het RAA-systeem:

- er minder hypertensie of hoge bloeddruk optreden,

- er een lagere kans zijn op hartinfarct,
- er minder cerebrovasculair accidenten (of hersentrombosen) optreden,
- minder hartfalen,
- minder diabetes type 2,
- minder chronische nierinsufficiëntie,
- en minder insulineresistentie.

2. De combinatie van zowel Angiotensine 2-receptorblokkers plus Angiotensine convertende enzyme inhibitoren, heeft in de literatuur frekwent reeds een bewezen gunstig effect aangetoond, dat sterker is dan het effect van elk van beide groepen medikaties afzonderlijk, waarbij de daling van hartfalen, significant meer uitgesproken was.

Ook de cardiale mortaliteit daalt bij de combinatie van beiden. In kleine studies werd een gunstig effect van de combinatie van beide producten ook reeds aangetoond voor de daling van de proteïnurie of eiwitverlies in de urine, en hiermee gelinkt een gunstig effect op de evolutie naar terminale chronische nierinsufficiëntie en dialyse.

3. Gunstig effect van ACE-inhibitoren en A2-receptorblokkers op het optreden van suikerziekte type 2:

Inderdaad, deze beide groepen medicaties, die aanvankelijk bedoeld waren als bloeddrukverlagende medicatie, hebben ook een bewezen gunstig effect op het optreden van diabetes type 2.

In 12 op de 13 internationale studies (gepubliceerd tot de zomer 2006) waarbij men gekeken heeft naar de incidentie van type 2 diabetes mellitus, bij patiënten die tussen de 1 en de 6 jaar werden gevolgd terwijl ze ACE-inhibitoren of A2-receptorblokkers innamen voor hypertensieredenen, zag men dat er een significante daling (gemiddeld tussen de 20 en de 50%) optrad van het risico, op nieuwe diabetes type 2 vorming. Dit is dus hoopgevend. De reden waarom het blokkeren van het renine-angiotensine aldosteronesysteem (RAAS) ook diabetes kan voorkomen is het feit dat deze medicaties de insulineresistentie doen verminderen.

Waarom insulineresistentie vermindert bij blokkeren van het RAA-systeem is multifactorieel, en wordt gemedieerd onder andere via:

- een beter bewaren van het intracellulair kalium;
- een lagere graad van vasoconstrictie (bloedvate, vernauwing) in de skeletspieren,
- een verminderde opstapeling van "metabool inactieve" vetcellen;
- een vermindering van de factoren die de insulineloslating in het pancreas beletten;
- gunstige effecten op de "p-par gamma" receptoren (bij 1 product namelijk Telmisartan).

Hoofdstuk 3:

Besluit:

Angiotensine convertende enzymen (ACE)- inhibitoren en angiotensine 2 (A2) –receptorblokkers, hebben beiden gunstige effecten op hoge bloeddruk, doch doen nog veel meer dan dit.

Ze zijn ook beschermend voor hartziekten en voor nierziekten en ze voorkomen, het nieuw optreden van diabetes of suikerziekte type 2.

Elke medicatie heeft echter potentiële bijwerkingen.

De bijwerkingen van de ACE-inhibitoren zijn weinig frequent, doch allergie met prikkelhoest bestaat en kan een reden zijn tot stoppen van deze medikaties.

De bijwerking van A2 receptorblokkers zijn minder frequent, met name ze geven nooit aanleiding tot prikkelhoest.

Beide medikaties kunnen de bloeddruk te fel doen dalen bij zeldzame patiënten met een zeer slecht hart.

Erg belangrijk is, om hyperkaliëmie en erge nierfunctie achteruitgang binnen de week na het opstarten van deze medikaties systematisch op te sporen met een kleine bloedname (serum kalium en serum creatinine), zeker bij mensen met voorafbestaand nierlijden en bij 65 plussers. Immers, deze mensen kunnen wegens belangrijke en misschien onbekende nierarterie vernauwingen, bijzonder "at risk" zijn voor het optreden van hyperkaliëmie en akute nierinsufficiëntie.

Tevens is het omwille van een verhoogd risico op acuut nierfalen nodig, om aan alle patiënten die ACE inhibitoren en/ of Angiotensine Receptor blokkers nemen, hen op het hart te drukken, dat patiënten deze medikaties tijdelijk dienen te

stoppen, in perioden van erge uitdroging zoals bv diarree of hoge koorts.

Uiteraard is het aan de arts, om in elk individueel geval de wenselijkheid van het starten van deze medicaties goed te overwegen, waarbij steeds de gunstige effecten moeten overwegen boven de potentiële nadelen.

Hierbij is de individuele dosis uiteraard belangrijk, waarbij de optimale dosis moet gezocht worden met de beste baten /nadelen verhouding voor elke individuele patiënt.

Nota 1: Hierbij volgt de lijst van de momenteel (2006) meest frequent gebruikte

ACE-inhibitoren :

- Captopril / Capoten / Doccaptopri
- Cilazapril / Inhibace
- Enalapril / Renitec
- Fosinopril / Fosinil
- Lisinopril / Zestril / Novatec
- Perindopril / Coversyl
- Quinalapril / Accupril
- Ramipril / Tritace / Ramace

Nota 2: Hierbij volgt de lijst van de momenteel (2006) beschikbare

Angiotensine 2 receptorblokkers (synoniem:Sartanen) :

- Candesartan /Atacand
- Eprosartan /Teveten
- Irbesartan /Aprovel
- Losartan / Cozaar / Loortan
- Olmesartan / Olmetec / Belsar
- Telmisartan / Kinzalmono / Micardis
- Valsartan / Diovane