

# Studies on the pharmacokinetics and antihypertensive action of verapamil

## Citation for published version (APA):

Mooij, J. M. V. (1986). *Studies on the pharmacokinetics and antihypertensive action of verapamil*. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19860228jm>

## Document status and date:

Published: 01/01/1986

## DOI:

[10.26481/dis.19860228jm](https://doi.org/10.26481/dis.19860228jm)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting



Calcium antagonisten worden sinds een aantal jaren toegepast ter behandeling van hypertensie. Zij hebben een aantal eigenschappen die hen voor deze indicatie geschikt maken. Zij verminderen de contractie van de gladde spieren in de vaatwand en bewerkstelligen daardoor een daling van de perifere weerstand die in het algemeen verhoogd is bij essentiële hypertensie. Daarbij veroorzaken zij in tegenstelling tot andere vaatverwijders geen of veel minder vocht- en zoutretentie, en zijn orthostatische klachten zeldzaam. De oudste representant van deze groep geneesmiddelen, verapamil, heeft daarbij nog het voordeel dat het nauwelijks reflectoire sympathicus activiteit opwekt. Voor bepaalde groepen van hypertensie patiënten worden daarom calcium antagonisten en in het bijzonder verapamil als middel van eerste keuze genoemd. Hoewel er reeds veel over verapamil is onderzocht, is over een aantal aspecten van de toepassing van dit middel bij hypertensie minder bekend.

### *1. Farmacokinetiek van verapamil bij nierinsufficiëntie (hoofdstuk 2)*

Bij niersufficiëntie komt frequent hypertensie voor. Daarom zal het vaak wenselijk zijn sommige patiënten met nierinsufficiëntie te behandelen met verapamil. Hoewel verapamil grotendeels door de lever wordt afgebroken, is het toch mogelijk dat de farmacokinetiek van dit middel door uremie wordt beïnvloed. Door andere onderzoekers was reeds vastgesteld dat de eitwitbinding van verapamil door uremie niet verandert.

Wij onderzochten de farmacokinetiek van verapamil na toediening van een enkele intraveneuze dosis, na een enkele orale dosis, en na een orale toediening gedurende 5 dagen. Er werden ten opzichte van een groep van controle personen geen verschillen geconstateerd in de halfwaardetijd, de totale lichaamsklaring, de biologische beschikbaarheid, en het verdelingsvolume. De hoeveelheid die door een kunstnier werd uitgescheiden, was zeer klein in vergelijking met de totale lichaamsklaring. Daarom kan worden geconcludeerd dat de dosering van verapamil niet hoeft te worden aangepast bij ernstige nierinsufficiëntie en tijdens haemodialyse.

### *2. Geneesmiddeleninteracties met verapamil (hoofdstuk 3)*

Verapamil wordt grotendeels door de lever gemetaboliseerd. Factoren die het levermetabolisme beïnvloeden, kunnen daarom ook de farmacokinetiek van verapamil veranderen. Bepaalde medicamenten hebben een invloed op het levermetabolisme. Van cimetidine is het bekend dat het de leverenzymen

remt, terwijl rifampicine een sterke stimulator hiervan is. Daarom onderzochten wij de invloed van deze middelen op de farmacokinetiek van verapamil. Hierbij bleek dat cimetidine geen invloed had op de kinetiek van oraal toegediend verapamil. In de literatuur zijn hierover tegenstrijdige publicaties verschenen. Op grond van onze studie en de literatuur gegevens kan echter worden geconcludeerd dat cimetidine in de normale dosering de farmacokinetiek van oraal verapamil niet beïnvloedt.

Daarentegen hadden tuberculostatica, waaronder rifampicine, een grote invloed op de kinetiek van oraal verapamil, en wel veroorzaakten zij een sterke reductie van de biologische beschikbaarheid. Dit effect was ook aanwezig met een monotherapie van rifampicine, en verdween na het staken van dit middel. Deze bevinding suggereert dat de lage bloedspiegels van verapamil tijdens het gebruik van de tuberculostatica een gevolg zijn van het gebruik van rifampicine. Het effect van rifampicine en andere tuberculostatica op de kinetiek van intraveneus toegediend verapamil was veel minder duidelijk dan na orale toediening, hetgeen verklaarbaar is bij een geneesmiddel met een hoog "first-pass effect" door de lever. Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat oraal verapamil bij patienten die tevens rifampicine gebruiken, in een hogere dosering dan normaal moet worden toegediend om therapeutische bloedspiegels te verkrijgen.

### *3. De invloed van inspanning op de farmacokinetiek van verapamil (hoofdstuk 4).*

De meeste farmacokinetische studies met verapamil zijn uitgevoerd in rust. Echter, veel patienten verrichten dagelijks ook regelmatig lichamelijke inspanning. Lichamelijke inspanning kan de kinetiek van geneesmiddelen op verschillende wijze beïnvloeden. Door lichamelijke oefening wordt de lever- en darmdoorbloeding verminderd, en hierdoor neemt de resorptie en het levermetabolisme af. Ook kan de eiwitbinding en het verdelingsvolume worden veranderd. Over de invloed van inspanning op de kinetiek van geneesmiddelen is weinig bekend. Onlangs is een studie gepubliceerd over het effect van lichamelijke inspanning op de kinetiek van propranolol. Daarbij werd verrassenderwijs een verminderde halfwaardetijd en biologische beschikbaarheid van dit middel gevonden tijdens inspanning. In onze studie werd echter geen verschil gevonden in de farmacokinetiek van verapamil in rust en tijdens submaximale inspanning. Daarom kan worden geconcludeerd dat normale lichamelijke inspanning de kinetiek van verapamil, in tegenstelling tot die van propranolol, niet beïnvloedt.

*4. Een vergelijking van de invloed van propranolol en verapamil op de submaximale inspanningstolerantie bij patienten met essentiële hypertensie (hoofdstuk 5).*

Reeds lang is het bekend dat beta-blokkers vermoeidheidsklachten veroorzaken en de maximale inspanningstolerantie verminderen. Submaximale inspanning is waarschijnlijk een betere test om de inspanningstolerantie te beoordelen daar het meer gelijkt op de dagelijkse lichamelijke activiteiten. Wij onderzochten nu bij een zelfde groep van patienten met essentiële hypertensie de invloed van propranolol en verapamil op de tolerantie bij submaximale inspanning, en vergeleken die met elkaar en met placebo. De dosering van propranolol en verapamil werd zodanig vastgesteld dat beide een zelfde bloeddrukdaling veroorzaakten bij de verschillende patienten. Propranolol veroorzaakte een duidelijke vermindering van de volhoudtijd tijdens submaximale inspanning in vergelijking met placebo, terwijl tijdens verapamil geen significant verschil werd gezien. Deze bevinding kan van belang zijn voor hypertensie patienten met klachten van vermoeidheid tijdens het gebruik van beta-blokkers. Voor deze patienten kan verapamil wellicht een goed alternatief bieden.