

# geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

**Redactieraad:** Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 1, nr. 6

8 juni 1967.

## PROPRANOLOL \*

De empirie leerde vroeger reeds, dat de invloed van een sympathische prikkel op een bepaald orgaan niet alleen door de adrenalinewerking kan worden verklaard. Dit bleek pas toen men in staat was, de prikkelende of remmende werking van adrenaline door sympathicolytica op te heffen. Ergotamine b.v. heft slechts de spasmen van de gladde spieren op. Andere werkingen van adrenaline, zoals verwijding van de bronchiaalmusculatuur, de metabolische werking (glycogeenstapeling) en de aanzetting van de hartfunctie, worden niet door ergotamine opgeheven. Op grond hiervan worden twee soorten receptoren voor adrenaline aangenomen, de alfa- en bèta-receptoren. Alfa-receptoren worden door stoffen, zoals ergotamine geblokkeerd; bèta-receptoren niet. Propranolol is één van de stoffen, die selectief de bèta-receptoren blokkeren<sup>1</sup>.

Pronethalol en het hiermee verwante propranolol zijn de eerste voor therapeutisch gebruik beschikbaar gekomen stoffen, die een specifieke blokkering van de adrenergische bèta-receptoren veroorzaken (bèta-sympathicolytica). Deze geneesmiddelen zijn voor de clinicus belangrijk, omdat zij voor het eerst de mogelijkheid bieden, om de werking van de catecholaminen adrenaline en noradrenaline op de bèta-receptoren te blokkeren; de door de sympathicus veroorzaakte toename in contractiekracht, -frequentie en prikkelbaarheid van de hartspier kan daardoor worden geremd. De blokkering van de bèta-receptoren zal het hart minder op inspanning en emoties doen reageren en derhalve de zuurstofbehoefte van het myocard verminderen. Door deze blokkering zal het hart bovendien minder sterk reageren bij toestanden van grotere gevoeligheid voor catecholaminen en op verhoogde bloedspiegels van deze aminen. De bèta-receptoren blokkerende geneesmiddelen zijn daardoor voor de behandeling van angina pectoris en hartaritmieën van belang. De genoemde stoffen zullen evenwel ook de bèta-receptoren op andere plaatsen van het lichaam blokkeren, bijvoorbeeld die, welke bij ontspanning van de bronchiaalspiers een rol spelen. Sedert een aantal jaren stonden reeds geneesmiddelen ter beschikking, die de voor vasoconstrictie verantwoordelijke alfa-receptoren blokkeren<sup>2</sup>; met de introductie van de bèta-

\* Ontleend aan: Hodge, R.L. Prescribers' Journal, 5, (1965), 46-48.

receptoren blokkerende farmaca is het thans mogelijk vrijwel alle belangrijke catecholamine-effecten bij de mens te remmen<sup>3</sup>.

Ongeveer vier jaar geleden werd pronethalol als eerste, voor klinisch gebruik geschikt geacht bèta-sympathicoliticum geïntroduceerd. Later bleek dit geneesmiddel bij de muis - maar niet bij andere proefdieren - carcinogeen te werken. De bevindingen bij een aantal onderzoeken met pronethalol kunnen als leidraad dienen voor het nieuwe geneesmiddel propranolol, waarvan geen carcinogeen effect bij de muis is gebleken. De volgende resultaten worden vermeld:

1. Bij angina pectoris. Gecontroleerde klinische onderzoeken wijzen uit, dat pronethalol het aantal angineuze aanvallen vermindert. Een incidentele, belangwekkende waarneming is, dat het geneesmiddel bij enkele patiënten een zich langzaam ontwikkelende hypotensieve werking vertoonde.
2. Bij aritmieën. Bij de behandeling van tijdens narcose of door digitalisintoxicatie optredende aritmieën bleek pronethalol van waarde te zijn; bij andere typen ritmestoornissen trad het gunstige effect minder regelmatig op.
3. Bij feochromocytoom. Pronethalol werd in combinatie met een alfa-receptoren blokkerende stof vóór en tijdens de operatie van feochromocytoom toegediend ter bescherming van het hart tegen de bij dit ziektebeeld en onder deze omstandigheden optredende, abnormaal hoge catecholaminespiegels.
4. Bijwerkingen. Genoemd worden: diarree, misselijkheid en braken, duizeligheid, vermoeidheid, onzekere gang, paresthesieën en huiduitslag. Pronethalol kan bij sommige patiënten een bestaande hartzwakte verergeren.

Propranolol (Inderal(R)) werkt in het dierexperiment per gewichtseenheid vijf tot tienmaal sterker dan pronethalol en heeft - behoudens de carcinogene - dezelfde bijwerkingen, doch deze treden minder frequent op; als uitzondering hierop geldt, dat propranolol in dezelfde mate als pronethalol hartinsufficiëntie kan veroorzaken of verergeren.

Bij angina pectoris. Hodge concludeert uit de tot 1965 gepubliceerde gegevens, dat propranolol de prestaties van patiënten met angina pectoris op de pedaal-ergometer verbetert en zowel een normale als een verhoogde bloeddruk bij deze patiënten verlaagt; ook bij patiënten met hypertensie zonder angina pectoris treedt dit bloeddrukverlagende effect op. Uit de, volgens de dubbelblind techniek uitgevoerde, onderzoeken naar de werkzaamheid van propranolol bij de behandeling van angina pectoris bleek, dat met doseringen tot 60 mg per dag geen (1), doch dat met hogere doseringen (90 mg per dag) wèl een statistisch significante vermindering werd geconstateerd van het aantal aanvallen en van het aantal nitroglycerinetabletten, dat moest worden ingenomen (2). Gillam e. a. (3) zagen in een onderzoek met individueel aangepaste doseringen van propranolol (120-400 mg per dag) eveneens een overtuigende verbetering bij angina pectoris. Tijdens het onderzoek werden geen bijwerkingen geconstateerd; er bleek evenwel een individuele tolerantie voor het geneesmiddel te bestaan. Werden de grensdoses overschreden, dan traden de volgende bijwerkingen op: vermoeidheid, prikkelbaarheid, depressie (voorbijgaand) en visuele hallucinaties. Uit de tot nu toe gepubliceerde, dubbelblind uitgevoerde onderzoeken (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) blijkt, dat propranolol een statistisch significant groter therapeutisch effect heeft, dan een placebo; een belangrijk aantal van de aan angina pectoris lijdende patiënten reageert gunstig op de behandeling met propranolol (9). Bij de meestal benodigde dosering van 150-200 mg per dag treedt een bloeddrukdaling op, waarvan de graad wisselt en dus moeilijk te voorspellen is (10).

Bij hartaritmieën en myocardinfarct. Tot dusverre komen de bevin-

dingen bij hartaritmieën met die van pronethalol overeen, d. w. z. vooral de ventrikelfrequentie daalt, zelfs bij volledig gedigitaliseerde patiënten. Bij boezemfladderen verandert het atriumritme niet, doch de ventrikelfrequentie neemt belangrijk af (toename atrioventriculair blok); bij paroxysmale ventriculaire tachycardie daalt de ventrikelfrequentie, doch verdwijnen de ectopische contracties - en daarmee het abnormale ritme - niet geheel (11). Bij recidiverende ventrikelfibrillatie tijdens digitalisintoxicatie en bij myocardinfarct bleek propranolol, intraveneus toegediend, ook na falen van een voorgaande behandeling met procainamide, het ventrikelritme te normaliseren; er trad hypotensie op en de decompensatio cordis verergerde (12).

Bij acht patiënten met een acuut myocardinfarct veroorzaakte 5 mg intraveneus toegediend propranolol een - vooral aan de daling van de hartfrequentie toe te schrijven - vermindering van het hartminutenvolume; bij drie patiënten dreigde zich shock te ontwikkelen (13). In aansluiting op intraveneuze toediening van 5-7,5 mg propranolol bij patiënten met een acuut hartinfarct werd een fatale afloop gezien (14). De op de effecten van propranolol gebaseerde verwachting dat dit geneesmiddel voor profylactische behandeling van het myocardinfarct van nut zou zijn, werd niet bevestigd. Clausen (15), vond, in een dubbelblind uitgevoerd onderzoek bij 110 patiënten, geen invloed van 40 mg per dag per os gegeven propranolol op het optreden van aritmieën en op de mortaliteit bij myocardinfarct. Uit een gecontroleerd onderzoek bij 114 patiënten trekt Balcon (16) de conclusie, dat propranolol voor routinebehandeling bij acuut myocardinfarct niet in aanmerking komt. Ook bij een, in diverse centra dubbelblind opgezet onderzoek bij 195 patiënten, werd geen invloed op de mortaliteit bij acuut myocardinfarct gevonden; de met propranolol per os behandelde patiënten vertoonden frequenter hartinsufficiëntie en hypotensie dan de patiënten in de controlegroep (17). Wellicht is de resorptie van per os toegediend propranolol wisselend of onvolledig, waardoor enkele verschillen in de onderzoekresultaten zouden kunnen worden verklaard.

Zonder twijfel kan men ernstige aritmieën door intraveneuze toediening van propranolol in een aantal gevallen reguleren, in het bijzonder bij door digitalisoverdosering veroorzaakte ritmestoornissen. De inspuiting dient - bij voorkeur alleen onder E. C. G. -controle - met de grootste voorzichtigheid, met een injectiesnelheid van maximaal 1 mg per minuut, te worden uitgevoerd. Orale toediening van propranolol bleek bij de behandeling van hartaritmieën teleur te stellen; bij door inspanning of emoties optredende ectopische contracties kan tijdelijk een gunstig effect bereikt worden. Orale toediening bij atriumfibrillatie doet vaak het ventrikelritme dalen; deze werking kan bij de behandeling van mitraalstenose van belang zijn, wanneer de hartfrequentie, ondanks volledige digitalisatie, hoog blijft (10).

Voorzorgen en bijwerkingen. De mogelijkheid, dat het blokkeren van de bèta-receptoren nadelig zou kunnen werken bij astmatici - in het bijzonder bij de onder behandeling met sympathicomimetische bronchodilatoren staande patiënten - werd in 1965 bij een klein aantal patiënten onderzocht. Na intraveneuze toediening van propranolol vertoonde een aantal der onderzochte patiënten een belangrijke vermindering van de longventilatie, hetgeen impliceert, dat het geneesmiddel bij astmatici met de grootst mogelijke voorzichtigheid moet worden gebruikt.

Bij intraveneuze toediening van bèta-receptoren blokkerende stoffen is grote waakzaamheid geboden en dit geldt vooral voor patiënten, die tot hartinsufficiëntie neigen. De functie van het hart is onder die

omstandigheden bijzonder afhankelijk van de prikkels van de sympathicus; de bèta-receptoren blokkerende geneesmiddelen oefenen tevens een specifieke (wellicht kinidine-achtige) remmende werking uit op het myocard. Daarom moeten bij patiënten, die dit risico lopen, slechts kleine doses onder scherpe observatie langzaam worden ingespoten en mogen deze alleen dan worden herhaald, indien men zich ervan heeft overtuigd, dit zonder gevaar te kunnen doen.

In een recent verschenen overzicht hebben Epstein e. a. (18) de ervaringen betreffende propranolol weergegeven. Als bijwerkingen werden beschreven: misselijkheid, vermoeidheid, moeilijkheden met het zien, diarree, huidafwijkingen en slapeloosheid. Bij de patiënten, die als bijwerking huidafwijkingen kregen, moest de toediening van het middel worden gestaakt. In een serie van 2000 met propranolol behandelde patiënten - waarvan de gegevens door S. A. Stephen werden verzameld - werden 26 sterfgevallen geconstateerd; het grootste aantal van deze patiënten was vóór de behandeling met propranolol reeds ernstig ziek. Propranolol werd in drie gevallen als zeker en in elf gevallen als waarschijnlijk mede aansprakelijk voor de dood geacht. Bijwerkingen samenhangend met de farmacologische werking, zoals ernstige hypotensie met of zonder verschijnselen van shock en het plotseling toenemen van een bestaande decompensatio cordis, werden nogal eens beschreven.

Contra-indicaties. Op grond van het bronchospastische effect van propranolol is deze stof gecontra-indiceerd bij patiënten lijdende aan astma bronchiale of pulmonale insufficiëntie. Andere, relatieve contra-indicaties zijn: toestanden met metabole acidose (nierinsufficiëntie, diabetogene ketose); met insuline of oraal hypoglykemisch werkende stoffen behandelde diabetes mellitus (19, 20); bradycardie en hypotensie (21); combinatie met andere geneesmiddelen, b. v. bloeddrukverlagende stoffen.

De fabrikant geeft onder meer de volgende doseringen op voor propranolol:

angina pectoris: oraal: eerste week 4 dd 20 mg, daarna 4 dd 40 mg, in sommige gevallen een hogere dosis (tot 400 mg).

aritmieën: oraal: 3-4 dd 10-30 mg.

intraveneus: patiënten bij bewustzijn : 3-10 mg met een injectiesnelheid van 1 mg per minuut.

patiënten onder anesthesie : 3-5 mg met een injectiesnelheid van 1 mg per minuut.

Een eventueel tijdens de therapie met propranolol optredende bradycardie dient met atropine, hypotensie met isoprenaline te worden bestreden.

1. Kuschinsky, G., H. Lüdlmann "Pharmakologie", (1964), 18, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

2. Zoals b. v. fentolamine en fenoxylbenzamine.

3. Cave het uitschakelen van fysiologische regulatiemechanismen b. v. bij shockverwekkende toestanden, zoals bloed- en vochtverlies (Red.). Zie ook (22).

#### LITERATUUR:

(1) Srivastava, S. C. e. a. Brit. med. J., II, (1964), 724.  
(2) Keelan, P. Brit. med. J., I, (1965), 897.  
(3) Gillam, P. M. S. & B. N. C. Prichard. Brit. med. J., II, (1965), 337.  
(4) Ginn, W. M., Jr. e. a. J. A. M. A., 198, (1966), 192.  
(5) Gillam, P. M. S. & B. N. C. Prichard. Amer. J. Cardiol., 18, (1966), 366.  
(6) Grant, R. H. E. e. a. Amer. J. Cardiol., 18, (1966), 361.  
(7) Nestel, P. J. Med. J. Austr., II, (1966), T274.  
(8) Rabkin, R. e. a. Amer. J. Cardiol., 18, (1966), 370.  
(9) Wolfson, S. e. a. Amer. J. Cardiol., 18, (1966), 345.  
(10) Dornhorst, A. C. Prescr. J., 7, (1967), 25.  
(11) Rowlands, D. J. e. a. Brit. med. J., I, (1965), 891.

(12) Sloman, G. e. a. Brit. med. J., I, (1965), 895.  
(13) Bay, G. e. a. Brit. med. J., I, (1967), 141.  
(14) Lancet, I, (1967), 165.  
(15) Clausen, J. e. a. Lancet, II, (1966), 920.  
(16) Balcon, R. e. a. Lancet, II, (1966), 917.  
(17) Lancet, II, (1966), 1435.  
(18) Epstein, S. E. & E. Braunwald. New Engl. J. of Med., 275, (1966), 1106, 1175.  
(19) Abramson, E. A. Lancet, II, (1966), 1386.  
(20) Kotler, M. N. Lancet, II, (1966), 1389.  
(21) To day's drugs. Brit. med. J., II, (1966), 1311.  
(22) Offerhaus, L. Ned. T. v. Geneesk., 111, (1967), 779.