

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 9, nr 13

4 juli 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

β -RECEPTORBLOKKERENDE STOFFEN BIJ HYPERTENSIE

Prikkeling van de sympathicus heeft uiteenlopende effecten ten gevolge. Sommige sympathicomimetica brengen deze ook alle teweeg, andere daarentegen slechts enkele. Ter verklaring wordt aangenomen dat sympathische zenuwvezels - en hun 'transmitters', de catecholaminen - de organen beïnvloeden via verschillende soorten adrenerge celreceptoren, de α - en de β -receptoren.

Hiervan uitgaande onderscheidt men stoffen die affiniteit hebben voor óf beide receptoren, óf voornamelijk voor α -, dan wel voor β -receptoren. Al deze stoffen 'bezetten' de receptor; daardoor wordt het fysiologische functioneren van de catecholaminen belet. Indien de 'bezetting' gepaard gaat met een eigen werking op de celreceptor is de stof een (α - of β -)sympathicomimeticum; als de stof niet of nauwelijks een eigen werking op de celreceptor uitoefent, is het gebruikelijk te spreken van een (α - of β -)receptor-'blokkerende' stof. De 'blokkerende' stof wedijvert met de catecholaminen in het bezetten van de receptor.

Adrenerge β -receptoren bevinden zich behalve in bloedvaten en hart ook in bronchiën en skeletspieren. Deze verschillende groepen β -receptoren worden door de diverse ' β -blokkers' waarschijnlijk niet in gelijke mate geblokkeerd; bij sommige van deze stoffen is de werking op (blokkering van) β -receptoren in de spieren en/of de luchtwegen geringer dan bij andere β -blokkers.

Een aantal β -blokkers oefent zelf enige werking uit op de β -adrenerge celreceptoren, dat wil zeggen zij hebben ook een 'intrinsieke sympathicomimetische werking', die het effect van de blokkering in zekere mate verloren doet gaan. Naast het blokkerende effect hebben sommige β -blokkers een lokaalanesthetische werking die leidt tot een (op dat van kinidine gelijkend) remmend effect op de prikkelgeleiding in het

myocard. Doordat de β -blokkering berust op competitie, wordt zij meer of minder teruggedrongen door sterke sympathicusprikkeling of door hoge doses van een sympathicomimeticum zoals isoprenaline. Het aanbod van catecholaminen varieert (voortdurend) naar gelang de verschillen in activiteit van de sympathicus bij rust dan wel bij lichamelijke of psychische belasting.

β -Receptorblokkerende stoffen belemmeren de prikkeling van adrenerge receptoren en het optreden van de daaruit voortkomende reacties van hart en bloedvaten, waarbij onder meer de frequentie, de atrioventriculaire geleidingssnelheid en de contractiekracht van het hart afnemen; bij sommige β -blokkers speelt wellicht ook een direct remmend ('kinidine'-)effect op de prikkelgeleiding een rol.

De β -blokkers laten andere, niet adrenerge, celreceptoren waarschijnlijk ongemoeid, maar het effect van een β -receptorblokkerende stof kan wel interfereren met de uitwerking van andere farmaca; zo kan het, de contractiekracht bevorderende (inotrope), effect van digitalisglucosiden op het hart door β -blokkers worden verzwakt en het vertragende effect op de atrioventriculaire prikkelgeleiding worden versterkt.

Doordat de β -receptorblokkerende stoffen de uitwerking van sympathicusprikkels op het hart belemmeren, reageert het hart minder op inspanning en emoties. β -Blokkers hebben dan ook een gunstige uitwerking bij *angina pectoris*; het kritische punt waarop de behoefte aan zuurstof van het myocard niet meer wordt gedekt door aanvoer via de coronairarteriën wordt pas na een langer aanhoudende belasting bereikt. De β -receptorblokkering doet de hartfrequentie en de atrioventriculaire geleidingssnelheid in het myocard afnemen, bij *hartaritmieën* daalt vooral de ventrikelfrequentie; de atrioventriculaire gelei-

ding wordt vertraagd en het optreden van ectopische contracties wordt tegengegaan. Ook verschijnselen die met sympathicus-prikkeling samenhangen zoals de tachycardie bij *thyreotoxicose*, worden door β -blokkers onderdrukt.

' β -BLOKKERS' EN HYPERTENSIE

De meeste β -blokkers hebben bij een kortdurende toepassing weinig invloed op een normale bloeddruk; ernstige hypotensie en shock treden vrijwel alleen op ingeval β -receptorblokkerende stoffen (te) snel intraveneus worden ingespoten.

De laatste jaren is echter gebleken dat β -blokkers, indien de toediening enkele weken wordt voortgezet, bij lichte of matige *hypertensie* de bloeddruk kunnen doen dalen.

In de zestiger jaren toen β -blokkers - met name het prototype propranolol - toepassing hadden gevonden bij de behandeling van angina pectoris en hartaritmieën, werd het optreden van bloeddrukdaling als een ongewenste werking beschouwd; thans worden deze farmaca goed geschikt geacht als antihypertensivum, voornamelijk omdat zij geen aanleiding geven tot orthostatistische hypotensie - zowel 's nachts als overdag kan een gelijkmatige bevredigende bloeddrukdaling worden verkregen - en omdat zij geen ejaculatiestoornissen veroorzaken.

Op welke wijze de bloeddrukdaling door β -blokkers tot stand komt is niet duidelijk; waarschijnlijk zijn hierbij tal van mechanismen betrokken, zoals afnemen van het hartminuutvolume bij rust en weinig toenemen bij inspanning, een geleidelijk afnemende activiteit van de bloeddrukregulatie via de zogenaamde baroreceptoren en van het plasma-renine, interactie met circulerende catecholaminen, en (indirect) via beïnvloeding van het centrale zenuwstelsel.

Hoe dit ook zij, de bloeddrukdaling treedt op ondanks het feit dat de perifere vaatweerstand als regel toeneemt doordat de verwijdende invloed van de sympathicus op de bloedvaten in de skeletspieren door de β -blokkering wordt tegengewerkt.

Niet alleen de therapeutische werkzaamheid maar ook de ongewenste werkingen komen grotendeels voort uit de bereikte β -blokkering; sommige bijwerkingen hangen samen met een langdurige toepassing.

Het effect op de bloeddruk blijft behouden zolang de β -blokker wordt gebruikt. Bij de behandeling van hypertensie is sprake van een langdurige toepassing in een dosering die doorgaans aanmerkelijk hoger ligt dan die bij angina pectoris of hartaritmieën; in het licht van deze wijze van toepassen dienen dan ook de ongewenste werkingen en bijwerkingen van β -blokkers opnieuw te worden gezien.

BIJWERKINGEN

De eigenschappen van de verschillende β -blokkers komen in hoofdlijnen overeen met die van propranolol. Op grond van farmacologische bevindingen is het wel aannemelijk dat een aantal van de na propranolol geïntroduceerde β -blokkers minder invloed heeft op de β -receptoren van de perifere bloedvaten in de spieren en van de luchtwegen, dan op die van het hart; wellicht speelt hierbij ook de 'intrinsieke' sympathicomimetische werking van deze β -blokkers een rol.

Deze eigenschappen worden wel inwaarderende zin (door de fabrikanten van deze preparaten) met 'cardioselectiviteit' aangeduid; in wezen is er slechts sprake van een minder op de voorgrond treden van sommige ongewenste werkingen.

Ook de ongewenste werkingen van β -blokkers kunnen voor een deel worden verklaard uit de blokkering van β -receptoren. Ernstige complicaties kunnen reeds ontstaan kort na het toedienen van relatief lage doses.

Practolol-syndroom. In de afgelopen anderhalf jaar is gebleken dat practolol - vooral bij langdurig gebruik - aanleiding geeft tot een syndroom met een op psoriasis gelijkende huidandoening en oogafwijkingen zoals keratoconjunctivitis sicca en ulceratie van de cornea. In een aantal gevallen ontstond een ongewone chronische fibroserende peritonitis, die leidde tot darmpassage stoornissen en op den duur tot mechanische ileus. Bovendien is het ontstaan van pericarditis en pleuritis beschreven.

Ook is het optreden van een op lupus erythematoses gelijkend ziektebeeld met erytheem, koorts en gewrichtspijnen in verband gebracht met practolol. Practolol wordt dan ook alleen voor de kortdurende behandeling van hartaritmieën geschikt geacht; bij angina pectoris of bij hypertensie dient practolol niet (meer) te worden toegepast. De vraag, of de genoemde complicaties zich bij andere β -receptorblokkerende stoffen ook zullen voordoen, valt nog niet te beantwoorden. Alleen van propranolol, dat al vele jaren op ruime schaal - ook in hoge dosering als antihypertensivum - wordt toegepast, is het zo goed als zeker dat het beschreven syndroom niet voorkomt.

Hart en vaatstelsel. Ernstige, soms zelfs levensbedreigende, bijwerkingen zijn meestal het gevolg van acute verslechtering van de hartfunctie. Deze reacties zijn niet zozeer uiting van overmatige β -receptorblokkering, maar van het feit dat patiënten met een marginale hartfunctie een zelfs geringe vermindering van de sympathicusactiviteit slecht verdragen omdat de inotropie van het myocard afneemt, de hartfrequentie daalt en de atrioventriculaire prikkelgeleiding vertraagt. Longoedeem,

atrioventriculair hartblok en shock kunnen hiervan het gevolg zijn. Ook kunnen lichte cardiovasculaire stoornissen optreden met duizeligheid, neiging tot collaberen en bradycardie. De toepassing van een β -blokker kan perifere doorbloedingsstoornissen veroorzaken, die gelijken op die bij de ziekte van Raynaud.

Luchtwegen. Alle β -blokkers kunnen bronchusvernauwing veroorzaken en daardoor asthma bronchiale verergeren of provoceren. Hoewel dit effect bij een aantal β -blokkers geringer is dan bij propranolol, blijft waakzaamheid geboden.

Maagdarmstelsel. Misselijkheid, braken, buikpijn en diarree komen het meest voor.

Huidverschijnselen. Veelal zijn dit verschillende vormen van exantheem.

Psychische reacties en neurologische verschijnselen. Het meest frequent zijn klachten over vermoeidheid en gevoel van zwakte. Paresthesiën in de extremiteiten en visusstoornissen zijn voorgekomen. Ook kan een depressieve stemmingstoestand ontstaan. Soms werd over angstaanjagende, bizarre dromen geklaagd of traden opwindings- en verwarringstoestanden met hallucinaties op.

Glucosestofwisseling. Waarschijnlijk kunnen β -blokkers geen hypoglykemie veroorzaken. Wel worden de compensatoire reacties op hypoglykemie vertraagd. De (adrenerge) symptomen van hypoglykemie, zoals tremoren, bleekheid en transpireren, worden door de β -receptorblokkering gemaskeerd; hierdoor wordt hypoglykemie gemakkelijk over het hoofd gezien. De invloed van β -blokkers op het effect van insuline of oraal werkzame bloedsuikerverlagende stoffen is weliswaar niet opgehelderd, maar waarschijnlijk van weinig betekenis.

TOEPASSING EN DOSERING

Over de keuze van de geneesmiddelen ter behandeling van hypertensie en over de volgorde waarin die worden toegepast bestaan verschillende opvattingen.

Het feit dat een nieuwe behandelingswijze sterk in de aandacht staat wil geenszins zeggen dat er ook sprake is van een wezenlijke vooruitgang van de therapie.

De toepassing van een β -blokker komt in aanmerking bij lichte en matige hypertensie waar de behandeling met alleen natriumbepierking en diuretica onvoldoende effect heeft; de β -blokker wordt aan de bestaande behandeling toegevoegd.

De uitwerking van β -blokkers loopt van patiënt tot patiënt sterk uiteen; de juiste dosering dient voor iedere patiënt afzonderlijk te worden bepaald. Weliswaar zijn voor het bereiken van de gewenste bloeddruk daling soms zeer hoge doses vereist, maar de behandeling dient als regel te

worden begonnen met de laagste dosering. Ingeval hiervan na twee weken nog geen resultaat wordt gezien, kan de dosering trapsgewijs worden verhoogd. De voorkeur gaat in dit geval thans echter uit naar het combineren van de β -blokkers met of een stof die via een directe werking op de bloedvaten perifere vaatverwijding geeft, zoals hydralazine, of met een α -receptorblokkerende stof zoals fentolamine. Ook hierover heerst geen eenstemmigheid. Men handhaaft dan de dosering van de β -blokkers en voegt een lage dosis hydralazine toe; zo nodig verhoogt men in de loop van enkele weken geleidelijk de dosering van zowel β -blokker als hydralazine.

Ingeval bijvoorbeeld met drie tot vier maal daags 40 mg propranolol in twee weken geen resultaat is bereikt, wordt de medicatie uitgebreid met drie tot vier maal daags 20 mg hydralazine, waarna zonodig een week later de doses geleidelijk worden verhoogd tot bij voorbeeld 240-360 mg propranolol + 120-200 mg hydralazine per dag. Hydralazine (en dihydralazine) hebben een geringe therapeutische breedte. Zij geven onder meer aanleiding tot sterke tachycardie; bij langdurige toepassing van doses boven 200 mg per dag kan een op lupus erythematoses gelijkend ziektebeeld ontstaan, met arthritis, dermatitis en LE-cellen in het bloed.

Mogelijk heeft de combinatie van β -blokker en hydralazine het voordeel dat de ongewenste gevolgen van de toepassing van beide stoffen (perifere vasoconstrictie; tachycardie) elkaar ten dele opheffen.

CONTRA-INDICATIES

Bij de toepassing van β -blokkers zijn partieel atrioventriculair blok, sterke bradycardie zonder decompensatie, myocardinsufficiëntie die niet op een adequate behandeling met digitalisglucosiden reageert, cor pulmonale, en luchtwegaandoeningen die gepaard gaan met bronchospasmen gecontraïndiceerd.

RESTRICTIES

Sommige β -blokkers worden mogelijk - doordat zij een intrinsieke sympathicomimetische werking hebben - door astmatici weliswaar beter verdragen dan propranolol, maar dit neemt niet weg dat bij deze patiënten niet β -blokkers maar andere anti-hypertensiva de voorkeur hebben.

Bij myocardzwakte dient behandeling met digoxine aan de toepassing van een β -blokker vooraf te gaan.

Abrupt staken van de toediening van propranolol heeft geleid tot overmatige sympathicuseffecten ('rebound') en tot het optreden van angina pectoris en hartinfarct.

De dosering van een β -blokker dient, ingeval men de toediening wenst te staken in verband met het uitblijven van resultaat of een op handen zijnde narcose, geleidelijk te worden verlaagd.

β -Receptorblokkerende stoffen worden grotendeels uitgescheiden door de nieren; hiermee dient rekening te worden gehouden bij het bepalen van de dosis voor patiënten met nierfunctiestoornissen, omdat is gebleken dat deze patiënten een grotere kans op bijwerkingen hebben.

Bij de toepassing van een β -blokker te samen met digitalisglucosiden dient in het oog te worden gehouden dat het inotrope effect van digitalis wordt verzwakt en het vertragende effect op de atrioventriculaire prikkelgeleiding wordt versterkt.

CONCLUSIE

Mits de dosering individueel wordt bepaald en de toepassing geschiedt in overeenstemming met de geldende restricties, zijn de β -receptorblokkerende stoffen - toegepast naast natriumbeperving en toediening van diuretica - een aanwinst voor de behandeling van lichte en matige hypertensie. Vooral nog gaat de voorkeur uit naar de toepassing van propranolol gecombineerd met een vaatverwijdende stof zoals hydralazine. Kiest men één van de andere β -blokkers - in de verwachting dat de patiënt minder ongewenste reacties zal vertonen - dan zij men erop bedacht dat bij een langdurig gebruik tot nog toe onbekende bijwerkingen aan de dag kunnen treden.

' β -BLOKKERS'	<i>isw</i>	<i>k-e</i>	<i>dosering in mg/dag</i>		
			<i>Ang. pect.</i>	<i>Aritmie</i>	<i>Hypertensie</i>
propranolol (1962) Inderal®	-	+	80-400	30-120	120-360
alprenolol (1964) Aptine®	+	+	50-600	100-400	200-800
oxprenolol (1968) Trasicor®	+	+	40-120	10-80	160-960
practolol (1969) Eraldin®	+	-	-	100-200	-
pindolol (1970) Viskeen®	+	+	15	15-30	45-135
sotalol (1974) Sotacor®	+	-	160-480	-	-
timolol (1975) Blocadren®	-	-	15-45	-	30-60

isw = 'intrinsieke sympathicomimetische werking'
k-e = 'kinidine-effect' (remmende werking op de prikkelgeleiding in het myocard)

gebu © 73 175

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
 Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
 Dr. J. Bijlmer, Deventer
 Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
 R. Drion, Leidschendam
 Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht
 S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
 Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
 J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
 Dr. W. de Jong, Utrecht
 I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
 L. Kuenen, Leiden
 Dr. Jan van der Meer, Amsterdam
 Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
 Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
 Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
 J.H. Pannekoek, Gorinchem
 Dr. J. Roos, 's-Gravenhage
 Dr. P. Siderius, Leidschendam
 Dr. L.I. Swaab, Amsterdam
 Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

Redactiestaf, Leidschendam: Dr. M.N.G. Dukes, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis,
 N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen