

Farmacotherapeutisch Kompas

Bèta-receptorblokkerende sympathicolytica

Er is geen eenduidige relatie tussen plasmahalfwaardetijd en antihypertensieve werkingsduur. Meestal komt men bij hypertensie uit met eenmaal per dag doseren.

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Bèta-receptorblokkerende sympathicolytica (bèta-blokkers) zijn stoffen die een deel van de weefsels, die door postganglionaire (ortho)sympathische vezels worden geïnnerveerd, minder gevoelig maken voor adrenerge prikkeling door endogene of exogene catecholaminen.

1.1 Werking

De werking van bèta-blokkers hangt samen met het fysiologische werkingsprincipe van het sympathische systeem. Er zijn aanwijzingen dat het door sympathische eindvertakkingen afgescheiden norepinefrine (noradrenaline) inwerkt op verschillende receptoren.

Men onderscheidt alfa- en bèta-receptoren.

Prikkeling van de alfa-receptoren (voornamelijk in de bloedvaten, met name van huid en splanchnicus-gebied) geeft sterke constrictie van weerstandsvaten met diastolische bloeddrukstijging en secundair afname van het hartminuutvolume. Alfa-receptoren worden onderverdeeld in alfa₁- en alfa₂-subtypen. Beide typen zijn postsynaptisch aanwezig; alfa₂-receptoren zijn ook presynaptisch aanwezig. Activering van deze presynaptische receptoren zet een negatief feedbackmechanisme in gang, waardoor de lokale afgifte van norepinefrine wordt geremd.

De bèta-receptoren worden verdeeld in:

- bèta₁-receptoren (voornamelijk in de pacemakercellen van het hart, in het myocard). Prikkeling hiervan veroorzaakt postsynaptisch tachycardie en toename van het hartminuutvolume; de snelheid van prikkelgeleiding in het hart neemt toe, de refractaire periode wordt korter, meer renine komt vrij uit de juxtaglomerulaire cellen;
- bèta₂-receptoren (o.a. in de wanden van de luchtwegen en van bepaalde bloedvaten). Prikkeling hiervan postsynaptisch geeft verwijding van de bronchiolen met verminderde kliersecretie en vasodilatatie van onder andere de bloedvaten van dwarsgestreept spierweefsel en daarmee reflectoire tachycardie; voorts wordt de glycogenolyse en lipolyse gestimuleerd. Prikkeling van presynaptische bèta₂-receptoren stimuleert de afgifte van norepinefrine.

De werking van de bèta-blokkers volgt logischerwijs uit de fysiologie van het sympathische systeem: blokkade van bèta₁- en bèta₂-receptoren kan leiden tot bloeddrukdaling, afname van het hartminuutvolume (en vertraagde AV-geleiding), verminderde perifere circulatie en eventueel tot toename van bronchiale secretie, vernauwing der bronchiolen en remming van de glycogenolyse (hypoglykemie). Blokkade van voornamelijk bèta₁-receptoren geeft wel het vermelde cardiovasculaire effect, maar minder bronchiale effecten. Omdat epinefrine en insuline door beïnvloeding van het cellulaire glucosemetabolisme in bepaalde opzichten tegengestelde werkingen hebben, kan toediening van met name niet-selectieve bèta-blokkers er de oorzaak van zijn, dat de gevoeligheid voor insuline bij een diabetes-mellituspatiënt toeneemt. Aangezien ook het centrale zenuwstelsel bèta-receptoren bezit, kan toediening van bèta-blokkers leiden tot bepaalde effecten in het centrale zenuwstelsel. Op grond van hun fysische eigenschappen (lipofiel of hydrofiel) is het mogelijk dat deze effecten sterker zijn

bij lipofiele verbindingen. Een aantal bèta-blokkers heeft zogenaamde membraanstabilerende (lokaal anesthetisch) eigenschappen; de klinische relevantie hiervan is niet aangetoond behalve bij overdosering en te snelle intraveneuze toediening. Het is gebleken dat bepaalde bèta-blokkers, naast een blokkerende werking op de betreffende receptoren, ook een partiële eigen sympathicomimetische activiteit kunnen ontplooiën (intrinsieke sympathicomimetische activiteit: 'ISA'). De klinische relevantie hiervan bij hypertensie is niet aangetoond. Bij ernstige angina pectoris kan ISA een nadeel zijn.

Indeling bèta-blokkers

Op grond van het voorgaande kan men voor de bèta-blokkers tot de volgende indeling komen:

- De niet-selectieve bèta-blokkers (carvedilol, pindolol, propranolol en sotalol) blokkeren de bèta₁- en bèta₂-receptoren. Deze zullen behalve op het hart (bèta₁-receptor) eveneens invloed hebben op de ademhalingswegen (bronchoconstrictie) en op de regeling van de glucosespiegel in het bloed (remming van de glycogenolyse, zodat hypoglykemie minder snel wordt gecorrigeerd). Deze effecten zijn ongewenst bij patiënten met astma en bij diabetici. Bronchospasmen en astma vormen een contra-indicatie. Bovendien verhindert blokkade van bèta₂-receptoren de vaatverwijdende werking van catecholaminen op de perifere bloedvaten. Hierdoor kan de perifere weerstand toenemen en, indien een verhoogde hoeveelheid circulerende catecholaminen aanwezig is (zoals bij feochromocytoom of acuut hartinfarct), zelfs een sterke bloeddrukstijging. Deze kan zich manifesteren in het optreden of in ernst toenemen van verschijnselen van perifere ischemie (koude handen en voeten). Ook eventueel pre-existente bradycardie (bv. bij tweedegraads AV-blok) kan toenemen. Sotalol heeft naast de bèta-receptorblokkerende werking bijzondere elektrofysiologische eigenschappen doordat het de effectieve refractaire periode van Purkinje-vezels in atrium en ventrikel verlengt; het is de enige bèta-blokker die tevens een klasse III anti-arrhythmicum is; zie Middelen die de duur van de actiepotentiaal verlengen. Carvedilol heeft naast de bèta₁- en bèta₂-blokkerende werking ook een zwakke alfa₁-blokkerende eigenschappen, waardoor het een vaatverwijdend effect heeft en de perifere weerstand niet toe- maar afneemt. Ook labetalol is een bèta-blokker met alfa₁-blokkerende eigenschappen. De alfa-receptorblokkade leidt tot afname van de perifere vaatweerstand en daling van de tensie, terwijl door de bèta-receptorblokkerende eigenschappen tevens de door de vasodilatatie teweeggebrachte reflextachycardie wordt tegengegaan.
- De min of meer selectieve bèta-blokkers (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol en nebivolol) oefenen hun werking voornamelijk uit op de bèta₁-receptoren. Zij zouden onder controle kunnen worden toegediend aan patiënten met chronische obstructieve luchtwegaandoeningen. Bij verhoging van de dosering verdwijnt de 'selectiviteit' geleidelijk en gedragen zij zich meer en meer als niet-selectieve bèta-blokkers (zie Eigenschappen van bèta-blokkers). Nebivolol heeft naast de bèta₁-blokkerende werking een licht vaatverwijdend effect, mogelijk door een interactie met de L-arginine/stikstofmonoxidebaan. Bij celiprolol hangt de bèta₂-agonistische werking, een onderdeel van de ISA, mogelijk samen met zijn vaatverwijdend effect en kan er een bronchodilatatoire werking van uitgaan. Er is van celiprolol, in tegenstelling tot andere bèta-blokkers in therapeutische doseringen, geen nadelige invloed op de longfunctie beschreven bij patiënten met asymptomatische COPD. Desondanks moet celiprolol bij reversibele luchtwegaandoeningen met omzichtigheid worden gebruikt.

Tabel 1: **Eigenschappen van bèta-blokkers**

Stofnaam	Plasmahalfwaardetijd (uren)	Lipofiel	ISA	Selectief	Dosering waarbij selectiviteit nog aanwezig is	Vaatverwijdend
<u>acebutolol</u>	8	+	±	±	200 mg ^a	-
<u>atenolol</u>	6-9	-	-	+	100 mg ^b	-
<u>betaxolol</u>	16-22	+	-	+	20 mg	-

<u>bisoprolol</u>	10-12	+	-	+	10 mg	-
<u>carvedilol</u>	6	+	-	-	-	+
<u>celiprolol</u>	4-6	-	+	+	200 mg	+
<u>esmolol</u>	0,15	-	-	+	niet bekend	-
<u>labetalol</u>	4-6,5	+	-	-	-	+
<u>metoprolol</u>	3-5	+	-	+	100 mg	-
<u>metoprolol</u>					200 mg	
<u>OROS</u>						
<u>nebivolol</u>	10	+	-	+	20 mg	+
<u>pindolol</u>	3-4	+	+++	-	-	-
<u>propranolol</u>	4-6	++	-	-	-	-
<u>sotalol</u>	10	-	-	-	-	-

a = de actieve metaboliet diacetolol is minder selectief

b = bij ouderen en gestoorde nierfunctie 50 mg

1.2 Farmacokinetiek

De farmacokinetiek van deze bèta-blokkers varieert maar ze worden alle oraal goed geabsorbeerd, behalve esmolol dat alleen parenteraal is toe te dienen.

De afbraak van de meeste bèta-blokkers geschiedt vrijwel geheel in de lever (lage biologische beschikbaarheid door first-pass-effect), waarbij soms een werkzame metaboliet wordt gevormd; in de urine vindt men deels onwerkzame metabolieten en slechts zeer geringe hoeveelheden van de farmaca zelf. Esmolol is een uitzondering en wordt door esterasen in erythrocyten en/of in weefsel omgezet. Andere uitzonderingen zijn atenolol, dat hoofdzakelijk via de nier wordt uitgescheiden en bisoprolol, celiprolol, pindolol en sotalol die resp. voor 50, 20, 40 en 100% via de nieren worden geëlimineerd. Bij ouderen kan dit betekenen dat de dosering moet worden aangepast.

Metoprolol en nebivolol worden voornamelijk – en propranolol gedeeltelijk – door CYP2D6 gemetaboliseerd. Trage metabolisatoren hebben daardoor hogere plasmaconcentraties. Door de grote therapeutische breedte van bèta-blokkers zal meestal geen dosis aanpassing nodig zijn, wel kan de selectiviteit van selectieve bèta-blokkers afnemen.

2. Indicaties

Toepassing vinden deze bèta-blokkers vooral bij circulatoire aandoeningen, meestal bij de volgende indicaties:

- angina pectoris; Beta-receptorblokkerende sympathicolytica;
- hypertensie; Bèta-receptorblokkerende sympathicolytica;
- bepaalde aritmieën; Beta-receptorblokkerende sympathicolytica en Middelen die de duur van de actiepotentiaal verlengen.

Voorts zijn sommige bèta-blokkers geïndiceerd bij:

- secundaire preventie na een acuut myocardinfarct; zie Middelen bij coronaire aandoeningen. Individuele bèta-blokkers waarvan in een meta-analyse een voordeel op de overleving naar voren komt zijn propranolol, metoprolol, atenolol en acebutolol. Voor acebutolol is het bewijs minder sterk dan voor de andere bèta-blokkers. Secundaire preventie na een myocardinfarct is niet aangetoond voor bèta-blokkers met ISA;
- stabiel chronisch hartfalen met een verminderde systolische ventrikelfunctie (ejectiefractie $\leq 35\%$) als aanvulling op standaardbehandeling met ACE-remmers, diuretica en eventueel digoxine (bisoprolol, carvedilol, metoprolol); zie Hartfalen;
- functionele cardiovasculaire stoornissen van hyperadrenerge oorsprong (bv. symptomen van hyperthyroïdie);
- hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (propranolol);
- profylaxe van migraine; zie Middelen om een migraineaanval te voorkomen;
- als aanvulling op de behandeling van feochromocytoom met een alfa-blokker;
- tremor simplex (alleen voor niet-selectieve bèta-blokkers).

In de oogheelkunde worden sommige bèta-blokkers lokaal gebruikt voor de behandeling van glaucoom; zie Middelen bij glaucoom en oculaire hypertensie.

3. Contra-indicaties

Contra-indicaties voor alle bèta-blokkers zijn: sinusbradycardie, met name sick-sinussyndroom, tweede- of derdegraads AV-blok, bronchospasmen, hypotensie, cardiogene shock en niet adequaat behandeld hartfalen. Niet-selectieve bèta-blokkers moeten niet bij Prinzmetal-angina worden toegepast omdat door versterkte alfa-

gemedieerde coronaire vasoconstrictie het aantal en de duur van de aanvallen kan toenemen. Voorzichtigheid is geboden bij eerstegraads AV-blok, bij perifere circulatiestoornissen zoals de ziekte of het fenomeen van Raynaud. Afhankelijk van de kinetiek kan bij nier- en/of leverinsufficiëntie een lagere dosering nodig zijn.

4. Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van de selectieve bèta-blokkers wordt over het algemeen als iets gunstiger beoordeeld dan dat van de niet-selectieve. Dyspneu en provocatie van astma-aanvallen kunnen optreden (met name bij de niet-selectieve bèta-blokkers en in hogere doseringen ook bij de selectieve). De perifere circulatie kan verslechteren (koude handen en voeten). Prikkelgeleidingsstoornissen kunnen optreden. Ongewenste bloeddrukdalingen zijn beschreven; bij de bèta-blokkers met een alfa₁-blokkerende werking, labetalol en in geringere mate carvedilol, dient men met name bij *ouderen* op orthostatische hypotensie bedacht te zijn. Hypoglykemie kan worden geprovoceerd bij met insuline behandelde diabetes-mellituspatiënten; voor de selectieve bèta-blokkers geldt dit nauwelijks. Vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen en impotentie treden soms op. Hydrofiële bèta-blokkers (o.a. atenolol en sotalol) kunnen de bloed-hersensbarrière moeilijker passeren dan meer lipofiele (propranolol en metoprolol) en geven daardoor mogelijk minder aanleiding tot depressie, angstige dromen en nachtmerries dan de lipofiele bèta-blokkers (zie [Eigenschappen van bèta-blokkers](#)). Huidreacties ('rash') en droge ogen kunnen optreden. Bèta-blokkers kunnen de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Daarnaast kunnen ze de symptomen van hyperthyroïdie en de sympathische verschijnselen van een hypoglykemische reactie (transpireren, hartkloppingen) maskeren.

5. Behandeling

De prevalentie van hypertrofische cardiomyopathie, een genetische hartafwijking, is hoger dan vroeger werd gedacht, namelijk 1:500. Het klinisch beloop verschilt erg: sommige patiënten blijven hun hele leven asymptomatisch, anderen ontwikkelen ernstig hartfalen en weer anderen sterven aan een plotselinge hartdood. Medicamenteuze therapie met bèta-blokkers (en verapamil) is gericht op het verbeteren van de vulling tijdens diastole en het verminderen van ischemie. Propranolol is het enige middel dat is geregistreerd voor deze indicatie. Het heeft een gunstig effect op symptomen (dyspneu en pijn op de borst) en de inspanningstolerantie. Door een afgenomen hartfrequentie verbetert de vulling tijdens diastole en door de negatief-inotrope werking vermindert bij inspanning het zuurstofgebruik en de uitstroom-gradiënt.

5.1 Zwangerschap/Lactatie

In het algemeen verminderen bèta-blokkers het hartminuutvolume van moeder en kind; ze kunnen de doorbloeding van de placenta verminderen. Verder kunnen als bijwerkingen bij foetus en neonat hypoglykemie en bradycardie optreden en heeft de neonat een toegenomen kans op complicaties van hart en longen. Bij gebruik van atenolol is groeivertraging geconstateerd. Vrouwen die vóór de zwangerschap al bèta-blokkers gebruiken hoeven het gebruik niet te staken behalve in geval van atenolol. Er zijn geen gegevens over langdurig gebruik tijdens de zwangerschap. Bèta-blokkers zijn niet aangewezen bij zwangerschapshypertensie, met uitzondering van labetalol dat hiervoor speciaal is geregistreerd; zie [Zwangerschap/Lactatie](#).

De meeste bèta-blokkers, met name de lipofiele, gaan in wisselende hoeveelheden over in de moedermelk, waardoor borstvoeding tijdens behandeling niet wordt aangeraden.

6. Aanwijzingen voor het maken van een keuze

Bèta-blokkers zijn eerstekeuspreparaten bij angina pectoris en secundaire preventie na een myocardinfarct. Aangetoond is dat ze bij deze indicaties de overleving verbeteren en/of een gunstig effect hebben op de cardiovasculaire morbiditeit. De plaats bij hypertensie zonder comorbiditeit is ter discussie komen te staan (zie [Bèta-receptorblokkerende sympathicolytica](#)). De gegeven indeling naar selectiviteit is in de praktijk vooral van betekenis bij gebruik van lage doseringen. Hoe hoger de dosering des te minder de selectiviteit van betekenis wordt. Alle bèta-blokkers lijken qua werkzaamheid bij angina pectoris en hypertensie potentieel gelijk. Op grond van de werkzaamheid alléén is dus geen voorkeurkeuze te maken. Door een gunstiger bijwerkingenprofiel en daardoor een grotere toepasbaarheid gaat de voorkeur uit naar een selectieve bèta-blokker. De toepasbaarheid van selectieve bèta-blokkers is groter bij *astma/COPD, diabetes mellitus, perifere circulatiestoornissen* (als comorbiditeit) en bij rokers. Bij *lichte of latente bronchospasmen* heeft een selectieve bèta-blokker voordelen

boven de niet-selectieve. Bij hogere doseringen kunnen echter met alle bèta-blokkers bronchospasmen optreden. Daarom is het beter bij astma of COPD geen bèta-blokker te gebruiken, tenzij men geen andere keus heeft. In dat geval gaat de voorkeur uit naar de selectieve bèta-blokker met ISA (zwakke bèta₂-agonistische activiteit) celiprolol, omdat bij therapeutische doseringen van celiprolol geen nadelige invloed op de longfunctie is beschreven bij patiënten met COPD zonder klachten op het moment van meten. Voor rokers, die het niet lukt te stoppen, is een selectieve bèta-blokker waarschijnlijk van voordeel; er zijn namelijk aanwijzingen voor een hogere mortaliteit bij gebruik van niet-selectieve bèta-blokkers bij de behandeling van hypertensie bij rokers. Keuzecriteria voor bèta-blokkers zijn, naast de selectiviteit, het aangetoond zijn van een gunstige beïnvloeding van de prognose op de lange termijn in groot klinisch onderzoek en of een groepseffect aannemelijk is. Om bij angina pectoris en bij onregelmatigheden van het hartritme een optimaal effect met deze middelen te verkrijgen, is een continu gelijkmatige bloedspiegel vereist. Lang werkende preparaten en preparaten met gereguleerde afgifte hebben dan de voorkeur. Wordt bij hypertensie gekozen voor een bèta-blokker dan gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar een selectieve bèta-blokker, waarvan aannemelijk is gemaakt dat de prognose op langere termijn gunstig wordt beïnvloed. Metoprolol is dan een goede keus en heeft als voordeel dat het in grote klinische studies is onderzocht. Indien er redenen zijn om een niet-selectieve bèta-blokker voor te schrijven (hyperthyroidie, feochromocytoom) is propranolol, waarvan net als metoprolol een gunstig effect op de prognose is aangetoond, een goede keus.

Bij de secundaire preventie van een myocardinfarct is behalve metoprolol ook de niet-selectieve bèta-blokker propranolol effectief gebleken. Er zijn aanwijzingen dat dit effect vooral optreedt bij lipofiele bèta-blokkers zonder ISA.

Bij licht tot matig ernstig hartfalen kan toevoeging van de bèta-blokkers bisoprolol, carvedilol en metoprolol aan de standaardbehandeling met ACE-remmers, diuretica en eventueel digoxine de achteruitgang doen afnemen en de mortaliteit verminderen. Een beperking is dat het overlevingsvoordeel alleen is aangetoond bij stabiele, relatief jonge, voornamelijk mannelijke patiënten met hartfalen NYHA-klasse II-III.

Aanbevolen literatuur

- Brown MJ. To β -block or better block? β 1-selectivity rarely matters in clinical practice despite the hype. *BMJ* 1995; 311: 701-2.
- Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of β -adrenoreceptor antagonists in coronary artery disease. *Drugs* 2005; 65: 787-97.
- Humpton JR. Choosing the right β -blocker: A guide to selection. *Drugs* 1994; 48: 549-68.
- Yedinak KC. Formulary considerations in selection of β -blockers. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 104-21.