

## SUMMARY

This article explains the precise mechanism of the important group of drugs called beta-adrenergic blocking agents. The therapeutic indications and efficacy of the drugs are described. Sinister side effects are highlighted and suggestions are given for the correct selection of the most appropriate drug for the purpose intended.

1. The antihypertensive effects are probably due to a combination of pharmacological properties:

- an effect on the central regulation of blood pressure
- a blocking action on the adrenergic neuron or
- an antirenin effect
- increase in baroreceptor sensitivity
- hypotension as a result of reduced cardiac output.

2. Antiarrhythmic effect of these drugs is a direct result of the beta-1-receptor blocking property with resultant negative inotropic,

dromotropic and chronotropic influence as well as diminished automaticity. Their membrane stabilising abilities thus have no part in the antiarrhythmic result.

Indications for the use of beta-blockers as antiarrhythmics are:

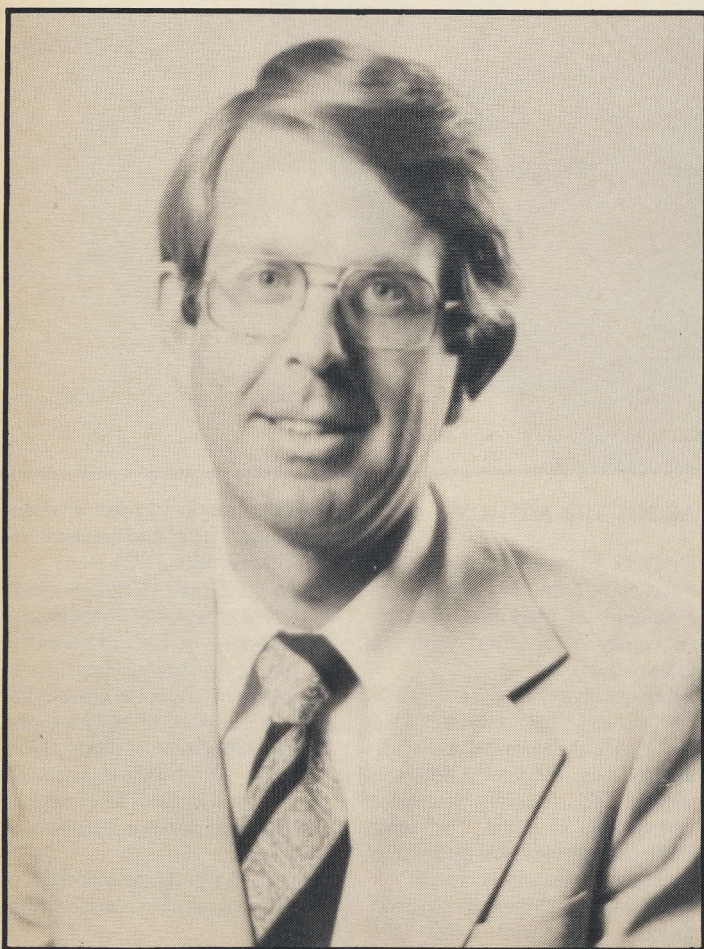
- Supraventricular arrhythmia after infarction
- atrial fibrillation that does not respond to digitalis
- the Wolff-Parkinson-White syndrome
- paroxysmal atrial tachycardia (although verapamil is the drug of choice)

The dangers involved in the use of these drugs are disturbance at the A-V-conduction, bradycardia and heartblock. Total A-V dissociation with resultant cardiac arrest may occur.

DR. L. WALTERS

# Die Beta-

# Adrenerge blokkeermiddels



## DIE BETA-ADRENERGE BLOKKEERMIDDELS

### Lesing-inhoud:

- (1) Struktuur-aktiwiteits verwantskap
- (2) Farmakologie:
  - (a) Beta-1-reseptor blokkade
  - (b) Beta-2-reseptor blokkade
  - (c) Kardioselektiwiteit
  - (d) Membraanstabielisering
  - (e) Intrinsieke simpatiese aktiwiteit
  - (f) Farmakokinetika
- (3) Die terapeutiese gebruike:
  - (a) Hipertensie
  - (b) Angina pectoris
  - (c) Miokard infarksis
  - (d) Anti-aritmies
  - (e) Angsneurose, Parkinsonisme, hipertensie e.s.m.
- (4) Die keuse en dosering van 'n beta-blokkeermiddel

### (1) STRUKTUUR-AKTIWITEITS VERWANTSKAP:

Die adrenerge reseptore kan verdeel word in alfa-adrenerge reseptore en beta-adrenerge reseptore. Die alfa-adrenerge reseptore veroorsaak, wanneer gestimuleer, depolarisering en sametrekking van alle gladdespier behalwe die dermwand. Stimulering van die beta-adrenerge reseptore veroorsaak hiperpolarisering en ver-

slapping van gladdespier, 'n positiewe inotropie en chronotropie asook glikogenolise en lipolise. Die beta-adrenerge reseptore word verder verdeel in beta-1-reseptore en beta-2-reseptore.<sup>(1)(4)</sup>

Verspreiding van adrenerge reseptore:

ORGAAN	TIPE RESEPTOR
Hart	beta-1
	beta-1
	beta-1
Metaboliese effekte	beta-1
Brongi	beta-2
Uterus	beta-2
Spierbloedvate (arterioli)	beta-2
Vel en slymvlies — arterioli	alfa
Dermwand	alfa en beta

Die endogene katesjolamiene nl. noradrenalin, adrenalin en dopamin, asook die geneesmiddels isoproterenol, dobutamin, heksoprenalin, salbutamol, metoksamin en nog andere is almal agoniste by die adrenerge reseptore. Sommige van hierdie verbindinge sal beide alfa- en



beta-reseptore stimuleer en ander sal meer selektief optree en net beta-reseptore of selfs net beta-1-reseptore stimuleer. Die verspreiding van die adrenerge reseptore bepaal die effek van hul stimulasie.<sup>(1)(4)</sup>

Die beta-adrenerge blokkeermid-

dels is kompeterende antagoniste van bg. agoniste by die beta-adrenerge reseptore. Sommige van die middels blokkeer relatief selektief die kardiaale beta-1-reseptore, sonder om die beta-2-reseptore in die brongi en skeletspier-arterioli te blokkeer.<sup>(1)(4)</sup>

## DIE BETA-ADREN BLOKKEERMIDDELS:

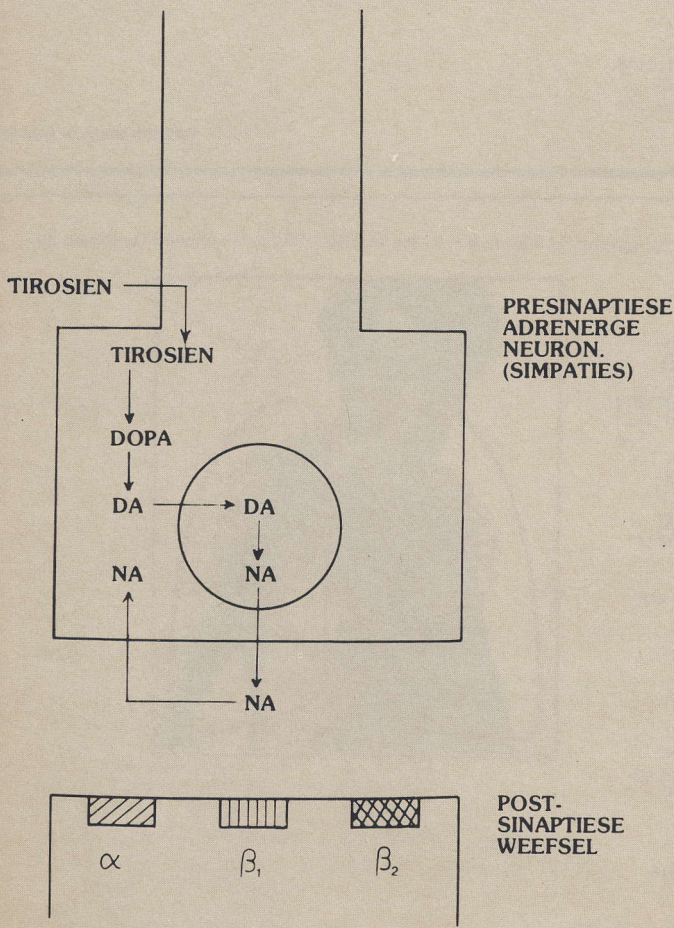
### STRUKTUUR-AKTIWITEITS VERWANTSKAP

**AGONIS:** FARMAKOLOGIES-AKTIEWE MIDDEL WAT OOR AFFINITEIT EN INTRINSIEKE AKTIWITEIT BY SPESIFIEKE RESEPTORE BESKIK.

**INTRINSIEKE AKTIWITEIT:** VERMOË VAN 'N AGONIS OM 'N STIMULUS TE ONTLOK.

**KOMPETERENDE ANTAGONIS:** 'N GENEESMIDDEL WAT SLEGS OOR AFFINITEIT BESKIK EN VAN DIE RESEPTOR VERPLAAS KAN WORD DEUR DIE KONSENTRASIE VAN DIE AGONIS TE VERHOOG.

### STRUKTUUR-AKTIWITEITS VERWANTSKAP. MEGANISME VAN BETA-BLOKKADE



beïnvloed:

(i) Kardiaale effekte:

Dit is belangrik om te besef dat die beta-adrenerge blokkeermiddels slegs uitgesproke kardiaale effekte het, indien die simpatiese tonus hoog is.<sup>(1)(4)</sup>

— onderdrukking van outomatiese ontlading met neg. chronotropie

— vertraagde geleiding in A.V.-knoop en ventrikels

— negatiewe inotropie oftewel verminderde kontraktiliteit

(ii) Metaboliese effekte:

Remming van glikogenolise en lipolise. Hipoglukemie kan veroorsaak word by 'n diabetiese pasiënt wat met insulien behandel word.<sup>(1)</sup>

(b) beta-2-reseptor blokkade:

(i) Die beta-2-reseptore wat in die skeletspierarterioli teenwoordig is word blokkeer en dilatasie van hierdie vate word voorkom. Hierdie effek dra egter min by tot die algemene toestand van die sirkulasie.

(ii) Verslapping van die brongiale gladdespier en die miometrium word voorkom deur beta-2-blokkade.

(c) Kardioselektiwiteit:

Hierdie term dui die relatiewe vermoë van 'n beta-blokkeermiddel aan, om die effek van 'n uitgesproke simpatiese stimulus by die beta-1-reseptore te blokkeer, terwyl dit nie die effek van hierdie stimulus by beta-2-reseptore beïnvloed nie.<sup>(8)</sup>

Hierdie eienskap is van kliniese belang:

(i) Indien brongospasma a.g.v. gebruik van die middel voorkom, kan dit met 'n standaarddosering van 'n beta-2-stimulant opgehef word.<sup>(1)(3)(4)(8)</sup>

(ii) Die kardioselektiewe beta-

blokkeerders is minder geneig om hipoglukemie by diabetiese pasiënte wat met insulien behandel word, te veroorsaak.<sup>(3)(8)</sup>

(iii) By die behandeling van angina pectoris mag die kardioselektiewe middels moontlik 'n voordeel bo die ander he.<sup>(3)(8)</sup>

(iv) By pasiënte met Raynaud se verskynsel, intermitterende klou-dikasie en koue ekstremitate a.g.v. die gebruik van beta-blokkeermiddels is daar 'n indikasie vir die gebruik van die kardioselektiewe tipes.<sup>(3)(6)(8)</sup>

Die kardioselektiewe beta-blokkeermiddels is praktolol, atenolol en metoprolol.<sup>(1)(4)(8)</sup> Asebutolol was tot onlangs as kardioselektief beskou, maar dit word tans bevraagteken.<sup>(6)</sup>

Dit moet beklemtoon word dat hierdie kardioselektiwiteit relatief is, en dat selfs die gebruik van praktolol kan lei tot brongospasma in gevoelige pasiënte.<sup>(4)</sup>

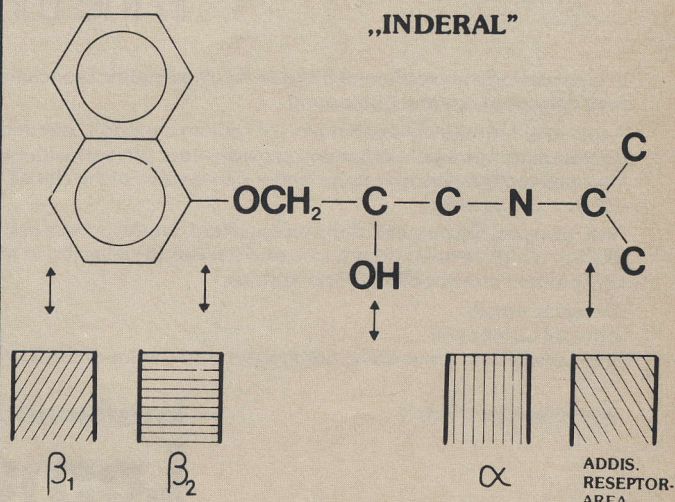
(d) Membraanstabilisering:

Dit is beweer dat sommige van die effekte van hierdie middels veroorsaak word deur hul binding aan spesifieke membraanreseptore, waardeur hulle 'n lokaalver-dowende of kinidienagtige effek uitoefen.<sup>(1)(4)</sup> Hierdie effek vind egter nie by farmakologiese doserings plaas nie.<sup>(1)(4)</sup>

(e) Intrinsieke simpatiese aktiwiteit:

Propranolol, sotalol, atenolol en metoprolol is suiwer kompeterende antagonisme by beta-adrenerge reseptore. Die ander middels het almal 'n mate van intrinsieke aktiwiteit, maar omdat dit nie in betekenisvolle mate by die mens aangetoon kan word nie, kan hulle nie as dualiste beskou word nie.<sup>(1)(3)(4)</sup>

### STRUKTUUR-AKTIWITEITS VERWANTSKAP VAN PROPRANOLOL BY DIE SIMPATIESE RESEPTORE



(a) AFFINITEIT MAAR GEEN INTRINSIEKE AKTIWITEIT NIE.  
(b) AFFINITEIT BY BEIDE  $\beta_1$  en  $\beta_2$  RESEPTORE—DUS NIE-SELEKTIEF.

## (2) FARMAKOLOGIE

(a) Beta-1 reseptor blokkade:<sup>(1)(3)(4)</sup>

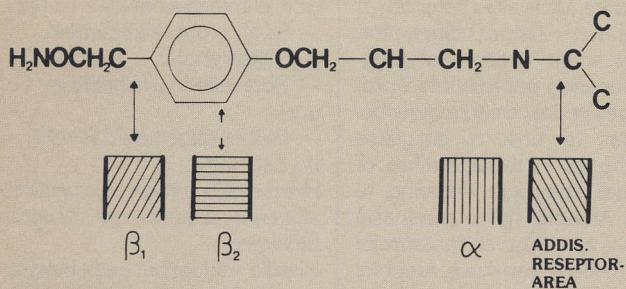
Hier word dus 'n blokkade van die endogene katesjolamiene oftewel die fisiologiese simpatiese effek

bewerkstellig. Die resultaat van hierdie blokkade is gelokaliseer volgens die anatomiese verspreiding van beta-1-adrenerge reseptore en dus word die hart, koolhidraat en vetmetabolisme



## STRUKTUUR-AKTIVITEITS VERWANTSKAP VAN ATENOLOL BY DIE SIMPATIESE RESEPTORE

### „TENORMIN“



- (a) AFFINITEIT BY  $\beta_1$ -RESEPTOR EN ADDIS. RESEPTOR AREA; GEEN I.A.  
 (b) RELATIEF BAIE MIN AFFINITEIT BY  $\beta_2$ -RESEPTOR; DAAROM 'N SELEKTIEWE  $\beta$ -BLOKKEERMIDDEL.

Die beweerde gedeeltelike agonistiese aktiwiteit is dus nie werklik van waarde sodat asebutolol, alprenolol, oksprenolol, prindolol en praktolol nie by pasiënte met asma of verlaagde kardiaale omset gebruik kan word nie.<sup>(4)</sup>  
 (f) Farmakokinetika<sup>(1)(3)(8)</sup>  
 (i) Al die beta-blokkeermiddels is swak basisse met pKa-waardes van hoër as 9.5.  
 (ii) Absorpsie vanuit die gastro-intestinale kanaal is vinnig en binne 3 ure voltooi.  
 (iii) Die biobeskikbaarheid van alprenolol en propranolol is swak weens 'n groot mate van presistemiese eliminasië. Metoprolol en oksprenolol word ook omtrent

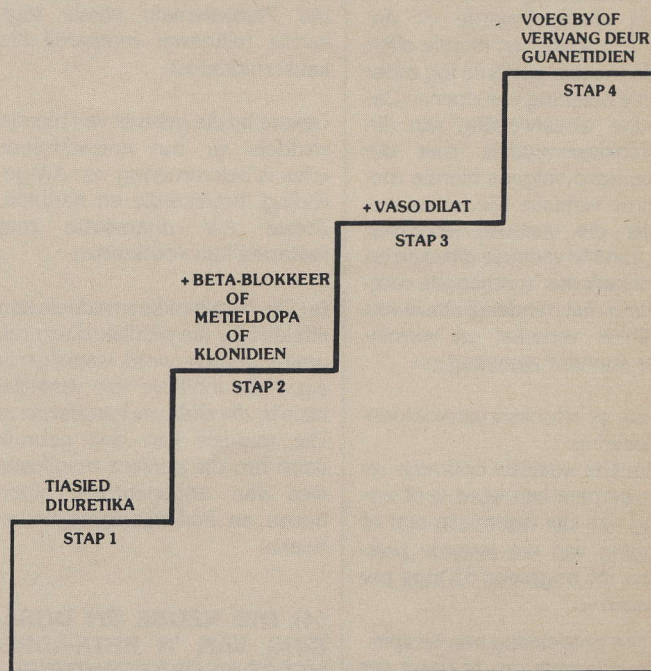
50% presistemies elimineer.  
 (iv) Die middels het 'n groot skynbare volume van distribusie en versprei dus ekstrasvaskulêr. Propranolol het bv. 'n brein: bloedverhouding van 33:1.<sup>(8)</sup>  
 (v) Metoprolol, propranolol, alprenolol en oksprenolol word hoofsaaklik deur lewerbiotransformasie elimineer, terwyl die ander in 'n wisselende mate deur die niere uitgeskei word.<sup>(1)</sup>  
 (vi) Die biologiese halflewes van die beta-blokkeerders is heelwat langer as hul eliminasië halflewes. Tog kan slegs atenolol, sotalol en asebutolol eenmaal daaglik toegedien word en die res moet twaalfuurlik toegedien word.<sup>(1)</sup>

## (3) DIE TERAPEUTIESE GEbruIKE VAN DIE BETA-BLOKKEERMIDDELS:

- (a) Hipertensie:  
 Meganismes van werking:  
 (i) Al die beta-blokkeerders het 'n hipotensiewe effek, onafhanklik van hul kardiaselektiwiteit of membraanstabilerende effek.<sup>(4)</sup>  
 (ii) Hul antihipertensiewe werkwys is waarskynlik a.g.v. 'n kombinasie van farmakologiese effekte.<sup>(4)</sup>  
 — 'n Effek op die sentrale regulering van bloeddruk  
 — 'n Adrenerge neuron blokkerende effek, of  
 — 'n anti-renien effek  
 — Verhoging van die baroreseptore se gevoeligheid  
 — Hipotensie sekondêr tot verminderde kardiaale omset  
 Voordele van dié middels:  
 Die beta-blokkeerders word weens die volgende redes as

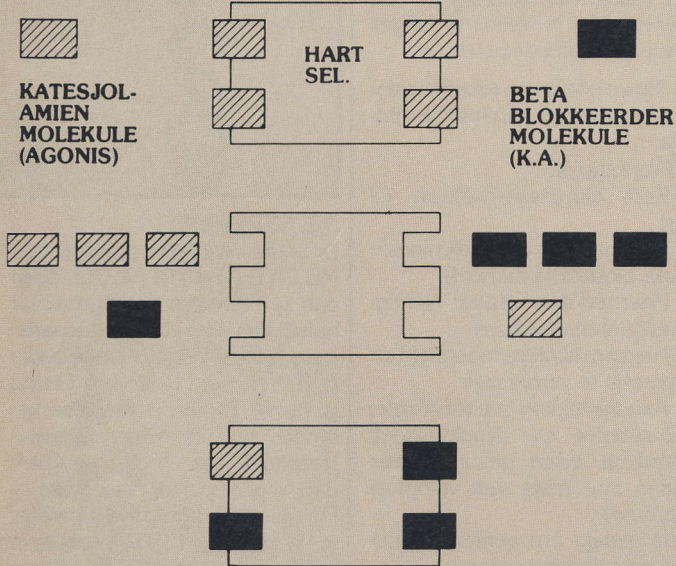
keusemiddels by die behandeling van hipertensie beskou.<sup>(1)(4)</sup>  
 (i) Hierdie middels toon nie die volgende nadelige effekte nie  
 — posturale hipotensie  
 — oefeningshipertensie  
 — impotensie  
 — ongunstige wisselwerkings met ander middels  
 (ii) Hierdie middels het voordele bykomend tot hul antihipertensiewe effek  
 — Dit is waarskynlik effektiewe profilakse teen migraine  
 — Dit kan angina pectoris en kardiaale aritmieë beheer  
 — Dit is moontlik beskermend teen die verhoogde risiko van isgemiese hartsiekte by hipertensiewe pasiente  
 (iii) Dit is deurlopend effektief in eenmalige of twaalfuurlikse doserings vanaf ongeveer 24 uur na die aanvang van behandeling.<sup>(4)</sup>  
 (iv) Die terapeutiese indeks van hierdie middels is groot.

## DIE BEHANDELING VAN HIPERTENSIE



- DIASTOLIESE DRUK
- (a) < 115 mm Hg : STAP 1
  - (b) > 115 mm Hg : STAPPE 1 & 2
  - (c) > 130 mm Hg : STAPPE 1 tot 3
  - (d) WEERSTANDIG STAP 4 (+ MINOKSIDIL OF SPIRONOLAKTOON)

## STRUKTUUR-AKTIVITEITS VERWANTSKAP MEGANISME VAN BETA-BLOKKADE



DIE GRAAD VAN BLOKKADE WORD BEPAAL DEUR DIE RELATIEWE KONS. VAN DIE AGONIS EN KOMP. ANTAG.



(b) Angina pectoris:  
Meganisme van werking:  
(i) Die belangrikste anti-angina effek van die beta-blokkeermiddels is waarskynlik a.g.v. blokkade van die beta-1-reseptore met gevolglike negatiewe inotropie en chronotropie. Dit veroorsaak 'n vermindering van miokardiale suurstof aanvraag en verbruik.  
(ii) Afname in die arteriële bloeddruk en die kardiaale nabelading mag ook 'n rol speel om die suurstof aanvraag te verminder.  
(iii) Die koronêre arterioli by die isgemiese gebied van die miokard is reeds maksimaal gedilateer a.g.v. die hipoksie en beta-2-reseptor blokkade sal geen vasokonstriktoriese effek uitoefen nie. Dit kan teoreties egter die arterioli by die gesonde miokard relatief vernou en dus die bloedvloei deur die bg. maksimaal gedilateerde bloedvate na die isgemiese area vermeerder. Sodoende veroorsaak dit dus ook 'n verhoogde suurstof lewering na die isgemiese miokard.

Verlaagde drempelwaarde vir angina:

Weens die negatiewe inotrope effek sal die linker ventrikel se afmetings of deursnit by alle pasiënte in 'n mate toeneem.<sup>(4)</sup> Die ventrikelwandspanning neem dus toe met 'n toename in suurstof-aanvraag en 'n verlaagde drempelwaarde vir angina. Ten spyte van hierdie effek sal die meeste pasiënte tog meer pynvrye oefening kan doen.<sup>(1)</sup> Die gunstige wisselwerking van die beta-blokkeermiddels met die nitrate word volgens hierdie meganisme verklaar. Die nitrate verminder die veneuse terugvoer a.g.v. direkte veneuse dilatasie en veroorsaak dus 'n verlaagde voorbelading met minder dilatasie van die linker ventrikel en verminderde suurstof aanvraag.<sup>(1)(4)</sup>

Reaksie as 'n funksie van voldoende dosering:  
Die kriteria waaraan optimale reaksie gemeet kan word is of verligting van die isgemiese pyn of verlagings van die staande pols-tempo tot ongeveer 55 slae per minuut.<sup>(1)(4)</sup>

Skielike onttrekking van terapie:  
Dit is belangrik om te besef dat die skielike onttrekking van die beta-adrenerge blokkeermiddels 'n verhoogde insidensie van isgemiese pynaanvalle en selfs miokard infarcties kan presipiteer.<sup>(1)(4)</sup>

(c) Miokard infarctisie:

(i) Na 'n akute infarctisie word die middels gebruik vir die beheer van supraventrikulêre aritmieë, isgemiese pyn en om herinfarctisie te voorkom. Daar is 'n afname in die insidensie van skielike dood

binne 24 uur na die insident by pasiënte met anterior infarcties.<sup>(1)(4)</sup>

(ii) Die middels veroorsaak 'n afname in mortaliteit by pasiënte wat dit gebruik na die akute episode vir langtermyn profilakse teen 'n herinfarctisie.<sup>(4)</sup>

(iii) Die middels is veilig om te gebruik by pasiënte met 'n omgekompliseerde miokardinfarctisie, selfs sonder hemodinamiese bewaking.<sup>(1)</sup>

(iv) Dit is moontlik, maar nie bewys dat hierdie middels wel 'n beperkende effek op die grootte van die infarcties het, indien dit binne 4 uur na die insident toegedien word.<sup>(1)(3)</sup>

(d) Anti-aritmiese effek:  
Hierdie middels se anti-aritmiese effek is suiwer weens hul beta-1-reseptor blokkerende effek met gevolglike negatiewe inotropie, dromotropie, chronotropie en verlaagde outomatisiteit. Hul membraanstabilerende effek speel dus nie 'n rol by hul anti-aritmiese uitwerking nie.<sup>(1)(3)(4)</sup>

Indikasies vir gebruik van die beta-blokkeerders as anti-aritmiese middels is dus:<sup>(1)(3)(4)</sup>

(i) Supraventrikulêre aritmieë na infarctisie  
(ii) Atriale fibrillasie wat nie reageer op digitalis toediening nie  
(iii) Die Wolff-Parkinson-White-sindroom  
(iv) Paroksismale atriale tagikardie (alhoewel verapamil die keusemiddel is).

Gevare by die gebruik van hierdie middels vir hul anti-aritmiese effek is belemmering van A-V-geleiding, bradikardie en hartblok. Totale A-V dissosiasie met hartarres kan voorkom.<sup>(1)</sup>

(e) Die beta-blokkeermiddels kan effektief by die profilakse van migraine gebruik word, waarskynlik a.g.v. die inhibisie van vasodilatasie by die eksterne karotidvate.<sup>(9)</sup> Die middels kan ook gebruik word om die perifere manifestasies van angsneurose, hipertirose en Parkinsonisme te beheer.<sup>(1)</sup>

#### (4) DIE KEUSE EN DOSE- RING VAN 'N BETA-ADRE- NERGE BLOKKEERMIDDEL:

Die volgende faktore is belangrik by die keuse van 'n middel:

(a) Kardioselektiwiteit  
(b) Eliminasië-halflewe  
(c) Biobesikbaarheid  
(d) Koste

(a) By die volgende pasiënte is die relatief kardioselektiewe middels aangedui:

(i) Pasiënte met obstruktië lugwegsiekte of wat neig om brongospasme te ontwikkel.<sup>(3)(4)(8)</sup>

(ii) Pasiënte met inkorting van die perifere sirkulasie.<sup>(3)(4)(8)</sup>

(iii) Moontlik ook by pasiënte met angina pectoris.<sup>(3)(4)(8)</sup>

Die middels van keuse by hierdie pasiënte is dus atenolol en metoprolol en moontlik ook asebutilol. Dit is altyd beter om 'n middel met 'n langer halflewe toe te dien sodat 'n eenmaal daaglikse dosering pasiënte kan word. Dit is bewys dat pasiënte meer betroubaar is om 'n daaglikse dosering as 'n twaalfuurlikse of driemaal daaglikse dosering te neem. Atenolol het 'n eliminasië halflewe van 9 uur en metoprolol het 'n halflewe van 4 uur. Atenolol het ook 'n beter biobesikbaarheid as metoprolol.<sup>(1)(4)</sup>

Die middel van keuse by hierdie groep pasiënte is dus atenolol. In meeste gevalle van behandeling met atenolol is 'n dosering van 100 mgm daaglik voldoende. Dit is sowel by angina profilakse as by hipertensie. Die kriteria van optimale dosering is die suksesvolle verlaging van die bloeddruk, vermindering of afwesigheid van isgemiese pyn by pasiënte met angina en die verlaging van die staande pols-tempo tot ongeveer 55 slae per minuut.<sup>(1)(4)</sup>

(b) Waar die relatiewe kardioselektiwiteit nie 'n faktor is nie, sou die logiese keuse 'n middel met 'n lang eliminasië halflewe en goeie biobesikbaarheid wees.<sup>(4)(8)</sup> Sotalol, atenolol en asebutilol voldoen aan hierdie vereistes, en as die koste van die middels in aanmerking geneem word, is sotalol die middel van keuse.

(c) By pasiënte met ingekorte nierfunksie is die middels wat nie in 'n groot mate onveranderd deur die niere uitgeskei word nie aangedui. Hierdie middels is metoprolol en oksprenolol, waarvan metoprolol waarskynlik die keusemiddel is weens sy langer eliminasië halflewe.<sup>(1)(4)(6)</sup>

(d) Nuwe-effekte en tekortkominge van sommige van hierdie middels:

(i) Propranolol:

— Kort eliminasië-halflewe (3 uur)

— 70% presistemiese eliminasië (swak biobesikbaarheid)

— Plasmasvlakke varieer twintig-voudig interindividueel

— Neig om kliniese moegheid en depressie te veroorsaak

— Kan aanleiding gee tot drome, hallusinasies en slaaploosheid. (Word in brein gekonsentreer weens hoë mate van vetoplosbaarheid).

— Is geneig om perifere vasculêre inkorting te vererger.

(ii) Prindolol:

— Kan op 'n paradoksale wyse hipertensie veroorsaak wanneer dit in hoë doserings toegedien word.

— Het 'n kort eliminasië-halflewe (3 uur).

— Veroorsaak drome, nagmerries en hallusinasies.

— Gee aanleiding tot spierkrampe.

(iii) Alprenolol:

Kort eliminasië-halflewe (3 uur).

— Swak biobesikbaarheid.

(iv) Oksprenolol:

— Kort eliminasië-halflewe (1-2 uur).

— Biobesikbaarheid is 40%.

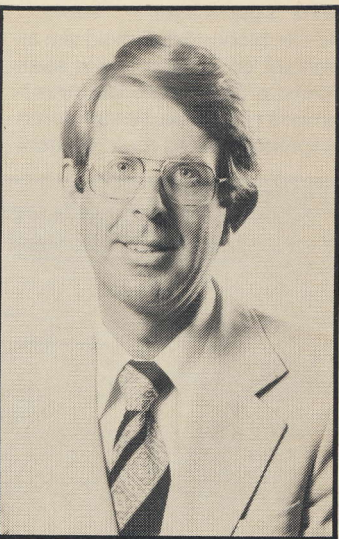
(v) Labetalol:

Hierdie is 'n middel wat beide die alfa en beta-adrenerge reseptore blokkeer.

Hierdie middel het geen bewysde voordeel bo die beta-blokkeerders by die langtermyn orale behandeling van hipertensie nie, en veroorsaak posturale hipotensie. Dit kan wel baie effektief as intraveneuse behandeling by hipertensiewe krisisse gebruik word.

#### BRONNELYS

1. Dr K. Sommers (1976), Farmakologie (Butterworth & Kie), 24-25.
2. H. J. Waal-Manning (1979), *Drugs* 17: 157-160.
3. H. J. Waal-Manning (1976), *Drugs* 12: 412-441.
4. D. G. McDevitt (1979), *Drugs* 17: 267-288.
5. R. G. Wilcox (1978), *B.M.J.* 2: 383.
6. C. R. Kumana (1979), *Recent advances in Clinical Pharmacology* 31-51.
7. B. N. C. Pritchard (1978), *Br. J. Clin. Pharmac.* 5: 379-399.
8. R. C. Heel et al (1979), *Drugs* 17: 425-460.
9. M. Anthony (1978), *Drugs* 15: 249-250.
10. R. N. Brogden (1978), *Drugs* 15: 251-270.



#### DIE SKRYWER:

Dr Loubie Walters kwalifiseer met MB Ch B (Pret.) in 1968 en doen dan sy intern jaar asook 'n senior huisdokterkap in die departement Interne Geneeskunde by die H. F. Verwoerd Hospitaal. Hierna is hy vir 2 jaar 'n mediese beampte by die Verre Oosrand Hospitaal en ook assistent distriksgeneesheer van Springs. Hy vestig hom in privaat praktyk in Pretoria vanaf 1971 totdat hy in 1979 die pos van senior lektor in die departement Farmakologie van Pretoria Universiteit aanvaar. Hy behaal die M. Pharm. Med met lof in 1979 aan Universiteit Pretoria.