



Course n°: 2

Date: *18-09-2013*

Language: Romanian

City: Targu Mureş

Country: România

Speaker: Liviu Cezar Aftinescu

## Agenți beta-blocanți

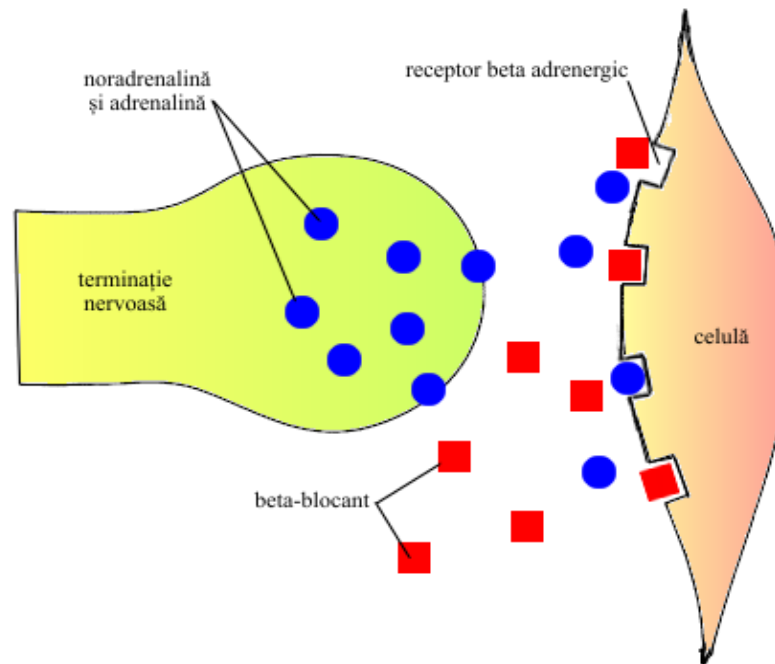
Antagoniștii beta-adrenergici (beta-blocantele) au fost descoperiți de sir James Black în 1962 în Marea Britanie.

Deși au fost dezvoltate mai mult de 100 de beta-blocante, doar aproximativ 30 sunt disponibile pentru uzul clinic.

Beta-blocantele sunt un grup de medicamente care au în comun acțiunea antagonist competitivă pe receptorii  $\beta$ -adrenergici.

## Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al beta-blocantelor este eterogen, incomplet înțeles deocamdată și cu diferențe importante între reprezentanți.



Ca principiu de bază, beta-blocantele antagonizează stimularea adrenergică a receptorilor  $\beta$ -adrenergici într-un mod competitiv.

## *Receptorii $\beta$ -adrenergici*

**Receptorii  $\beta_1$**  sunt situați în principal la nivelul cordului (miocard, nodul sinoatrial, sistemul de conducere ventricular) și rinichilor.

Receptorii  $\beta_1$  mediază efectele catecolaminelor asupra miocardului.

**Receptorii  $\beta_2$**  se găsesc în musculatura netedă a vaselor de sânge și a arborelui bronșic și în mușchii scheletului.

**Receptorii  $\beta_3$**  sunt situați în adipocite și cord.

## *Receptorii $\beta$ -adrenergici*

În orice țesut numărul receptorilor poate să scadă datorită stimulării cronice (*down-regulation*) sau poate să crească ca urmare a administrării cronice de beta-blocante (*up-regulation*).

Mecanismul de up-regulation poate explica de ce întreruperea bruscă a beta-blocantelor provoacă tahicardie de rebound și crește incidența ischemiei și a infarctului miocardic.

Blocarea receptorilor  $\beta_1$  va determina:

- ↓ frecvenței cardiace;
- ↓ contractilității miocardului;
- ↓ vitezei de conducere prin nodul sinoatrial și atrio-ventricular;
- ↓ automatismului;
- ↓ consumului miocardic de oxigen;
- inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxta-glomerular și astfel ↓ activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Blocarea receptorilor  $\beta_2$  în anumite situații determină  $\uparrow$  rezistenței vasculare periferice, dar, per ansamblu, determină  $\downarrow$  presiunii arteriale.

Prin blocarea receptorilor  $\beta_2$  se produce și bronhoconstricție, ceea ce va determina  $\uparrow$  rezistenței în căile aeriene, îndeosebi la bolnavii cu boli reactive ale căilor aeriene.

## Clasificare

	<i>Beta-blocant</i>
<i>Antagoniști non-selectivi</i>	Carteolol Nadolol Penbutolol Pindolol Propranolol Sotalol Timolol
<i>Antagoniști <math>\beta_1</math>-selectivi</i>	Acebutolol Atenolol Betaxolol Bisoprolol Celiprolol Esmolol Metoprolol Nebivolol
<i>Antagoniști <math>\alpha_1</math> și <math>\beta</math>-adrenergici</i>	Bucindolol Carvedilol Labetalol



## *Efectele utilizării beta-blocantelor*

Efectul anti-ischemic

Efectul antihipertensiv

Efectul antiaritmic

Efectul metabolic

Activitatea simpatomimetică intrinsecă

## *Efectul anti-ischemic*

Efectele beta-blocantelor asupra ischemiei miocardice sunt:

- reducerea consumului miocardic de oxigen;
- îmbunătățirea fluxului sanguin coronarian;
- prelungirea perioadei de perfuzie diastolice;
- îmbunătățirea circulației colaterale;
- creșterea fluxului de sânge în zonele cu ischemie;
- îmbunătățirea raportului cerere/ofertă;
- stabilizarea membranelor celulare;
- îmbunătățirea disocierii oxigenului de pe hemoglobină;
- inhibarea agregării plachetare.

## *Efectul anti-ischemic*

Administrarea de beta-blocant în timpul fazei acute a infarctului miocardic reduce dimensiunea zonei ischemiate (clasa de recomandare IIa, nivel de evidență A).

Astfel, beta-blocantele orale sunt indicate la toți pacienții fără contraindicații (I.A).

Administrarea intravenoasă trebuie considerată la pacienții cu:

- durere rezistentă la administrarea de opioide (I.B),
- ischemie recurentă
- pentru controlul hipertensiunii arteriale (I.B), tahicardiei și aritmiilor (I.C).

## *Efectul anti-ischemic*

Beta-blocada imediată după terapia trombolitică la pacienții cu infarct miocardic acut scade semnificativ incidența apariției ischemiei recurente și a reinfarctului (I.B).

Nu există evidențe că un anumit drog este superior altuia; totuși beta-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă sunt preferabile în tratamentul ischemiei miocardice.

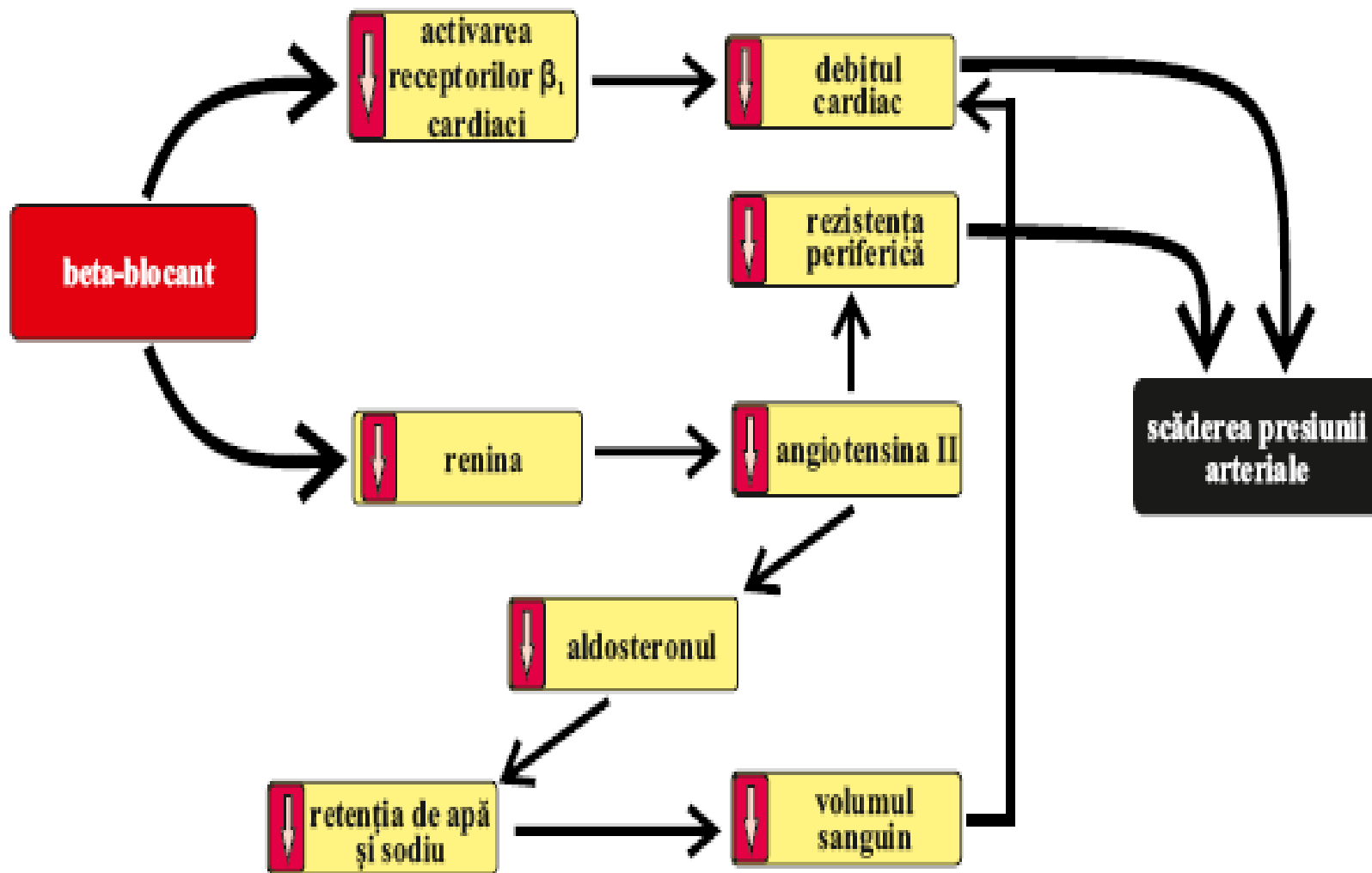
## *Efectul anti-ischemic*

Beta-blocantele orale sunt recomandate în prevenția secundară postinfarct miocardic, putând fi utilizate pe termen lung la toți pacienții care s-au recuperat după un infarct și nu prezintă contraindicații (I.A).

La acești pacienți studiile clinice au demonstrat că medicația beta-blocantă:

- îmbunătățește supraviețuirea,
- previne reinfarctizarea,
- previne moartea cardiacă subită (I.A).

## Efectul antihipertensiv



## *Efectul antihipertensiv*

Beta-blocantele sunt medicamente indicate în tratamentul hipertensiunii arteriale.(I.A)

Beta-blocantele trebuie considerate prima opțiune, singure sau în combinație, la pacienții cu:

- infarct miocardic în antecedente,
- cardiopatie ischemică,
- aritmie sau insuficiență cardiacă,
- disfuncție ventriculară asimptomatică,
- diabet,
- boală coronariană cu risc crescut.(I.A)

## *Efectul antihipertensiv*

De regulă, se utilizează în asociație cu alte antihipertensive.

Beta-blocantele intravenoase pot fi utilizate în tratamentul crizei hipertensive.



## *Efectul antiaritmie*

Beta-blocantele încetinesc depolarizarea spontană, prelungesc ciclul nodului sinusal, conducerea atrio-ventriculară și perioada refractară atrio-ventriculară.

Alt mecanism antiaritmie este reducerea ischemiei miocardice și hipokaliemiei induse de catecolamine.

Unele beta-blocante au o acțiune de anestezic local, prin blocarea canalelor de sodiu ducând la o depresie a fazei 0 a potențialului de acțiune cardiac.

Această acțiune stabilizatoare de membrană (efect quinidin-like) a fost observată la concentrații care au depășit cu mult nivelurile terapeutice.

## *Efectul metabolic*

Deși se consideră că beta-blocantele reduc eliberarea de insulină, semnificația clinică a acestei reduceri este discutabilă.

Beta-blocantele pot împiedica glicogenoliza și mobilizarea glucozei din țesuturi ca răspuns la hipoglicemie, împiedicând astfel recuperarea după un episod hipoglicemic.

La pacientul cu diabet zaharat, beta-blocantele neselective pot ascunde simptomele unei hipoglicemii, întârziind astfel detectarea acesteia. De aceea beta-blocantele neselective nu trebuie utilizate împreună cu antidiabetice.

## *Efectul metabolic*

Stimularea receptorilor  $\beta_2$ :

- $\uparrow$  intrarea potasiului în celulele musculare scheletice,
- $\downarrow$  secreția de aldosteron,
- $\uparrow$  eliminarea renală de potasiu.

Aceste efecte duc la scăderea concentrației plasmaticice a potasiului.

Beta-blocantele ce acționează și pe receptorii  $\beta_2$  împiedică aceste efecte și pot duce la creșteri ale concentrațiilor serice de potasiu, care pot fi semnificative la pacienții cu insuficiență renală.

## *Efectul metabolic*

Beta-blocantele determină creșterea trigliceridelor serice, scăderea HDL colesterolului și modificări minime ale LDL colesterolului.

Beta-blocantele ce prezintă activitate simpatomimetică intrinsecă produc modificări minime ale profilului lipidic.

## *Activitatea simpatomimetică intrinsecă*

Câteva beta-blocante (acebutolol, carteolol, penbutolol, pindolol) au atât proprietăți agoniste cât și antagoniste, fiind considerate a avea activitate simpatomimetică intrinsecă.

În teorie,  $\beta$ -blocantele cu activitate agonistă parțială vor produce efecte simpatomimetice atunci când nivelurile circulante de catecolamine sunt mici și vor produce efecte antagoniste atunci când tonusul simpatic este mare.

Debitul cardiac și frecvența cardiacă sunt reduse mai puțin atunci când se utilizează beta-blocante cu activitate simpatomimetică intrinsecă. Fluxul sanguin periferic este de asemenea suprimat mai puțin, ceea ce face ca aceste beta-blocante să fie indicate la pacienții cu boli vasculare periferice.

## *Farmacocinetică*

Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranololul, metoprololul și timololul) sunt rapid și complet absorbite la nivelul tractului gastro-intestinal, dar sunt metabolizate în proporție mai mare, îndeosebi la nivelul ficatului.

Astfel ele au o biodisponibilitate redusă atunci când se administrează oral (diferența între doza activă oral și cea injectată este mare) și prezintă variații individuale mari ale concentrației plasmatică.

Metabolizarea hepatică a beta-blocantelor liposolubile este independentă de legarea acestora de proteinele plasmatică, ceea ce diferă față de majoritatea drogurilor, metabolizarea hepatică a acestora implicând doar forma liberă.

## *Farmacocinetică*

Compușii slab liposolubili (atenolol, esmolol) se absorb mai greu la nivelul tractului gastro-intestinal dar sunt mai puțin metabolizați la nivel hepatic.

Biodisponibilitatea lor este mare iar concentrațiile plasmatică prezintă variații individuale relativ mici.

Aceste medicamente se elimină în proporție mare în urină, în formă neschimbată. Ele trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu insuficiență renală.

Timpul de înjumătățite este relativ scurt pentru majoritatea beta-blocantelor, dar durata efectului este mai lungă decât o justifică timpul de înjumătățire.

Unii metaboliți își păstrează activitatea biologică, dar aceasta nu are obișnuit implicații importante.

## *Indicații terapeutice ale beta-blocantelor*

Managementul sindroamelor coronariene acute  
Managementul anginei pectorale  
Tratamentul post infarct miocardic  
Insuficiența cardiacă sistolică  
Aritmii ventriculare sau alte aritmii  
Hipertensiune arterială  
Blocarea receptorilor  $\beta$ -adrenergici perioperator  
Tratamentul ischemiei miocardice intraoperator  
Disecția de aortă  
Tetralogia Fallot  
Prevenirea sângerărilor prin varice esofagiene  
Glaucom  
Sincope neurocardiogene  
Prevenirea activității excesive a sistemului nervos simpatic  
Pregătirea preoperatorie a hipertiroizienilor  
Tratamentul migrenelor



## *Utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor*

Raționamentul utilizării beta-blocantelor în perioada perioperatorie:

- ↓ consumului de oxigen miocardic prin reducerea frecvenței cardiace,
- lungirea fazei de umplere diastolice,
- ↓ contractilității,

la care se adaugă alți factori cardioprotectori ca:

- redistribuirea fluxului coronarian subendocardic,
- stabilizarea plăcilor ateromatoase,
- ↑ pragului fibrilației ventriculare.

## *Utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor*

Beta-blocantele sunt indicate la pacienții cu risc cardiac, cu simptome prezente sau trecut de ischemie, aritmii sau hipertensiune și la pacienții cu ischemie miocardică la examenul preoperator care se prezintă pentru o intervenție chirurgicală elective non-cardiacă (în special în chirurgia vasculară), pentru a preveni evenimentele ischemice și aritmiile (I.A).

De asemenea, beta-blocantele sunt indicate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale perioperatorii, ischemiei și aritmiilor identificate preoperator și netratate anterior (IIa.B)

## *Utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor*

Pacienții care primesc beta-blocante au avut un risc mai mic de complicații cardiace decât cei care nu primesc beta-blocante.

Ideal este ca tratamentul să fie inițiat cu cel puțin o săptămână înainte, având ca țintă terapeutică obținerea unei frecvențe cardiace de 60-70/minut și menținerea unei presiuni arteriale sistolice  $> 100$  mmHg.

Se evită utilizarea dozelor inițiale mari și fixe, pentru a nu se induce bradicardie și hipotensiune arterială, incriminate în creșterea riscului de accidente vasculare cerebrale (AVC) postoperatorii.

## *Utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor*

Tahicardia postoperatorie trebuie tratată cauzal (corectarea hipovolemiei, tratamentul durerii, al infecției) înainte de creșterea dozei de beta-blocant. În general, se preferă blocantele  $\beta_1$ -selective, fără activitate simpatomimetică intrinsecă.

Durata optimă a terapiei nu este stabilită dar ea este încurajată pentru câteva luni postoperator, mai ales la cei cu test de stres preoperator pozitiv.

Cu toate acestea, trebuie știut că pacienții cu ischemie importantă la testul de stres au risc mare de complicații cardiace perioperatorii în ciuda terapiei cu beta-blocante.

## *Utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor*

Beta-blocarea perioperatorie nu este justificată la pacienții cu risc scăzut (IIb.B).

Utilizarea la cei cu risc mediu este controversată (IIb.C).

Pe de altă parte, cei care primesc deja un tratament beta-blocant pentru o boală ischemică cardiacă, hipertensiune arterială, aritmii sau o afecțiune cardiacă cronică cu disfuncție ventriculară sistolică trebuie să continue tratamentul perioperator (I.C).

Încercările de a întrerupe beta-blocantele cresc riscul de tahicardie de rebound (cu sau fără fibrilație atrială) și ischemie miocardică la pacienții cu boală coronariană.

Aceste medicamente trebuie administrate până la momentul intervenției chirurgicale.

Dacă beta-blocantele au fost omise din regimul preoperator, esmololul sau labetalolul pot fi folosite pentru atenuarea tahicardiei și hipertensiunii arteriale.

## Doze și mod de administrare

Beta-blocant	Doza medie zilnică orală	Doza intravenoasă	
		Doza de încărcare	Doza de menținere
<i>Carteolol</i>	2,5-20 mg		
<i>Nadolol</i>	40-320 mg		
<i>Penbutolol</i>	20-80 mg		
<i>Pindolol</i>	10-40 mg		
<i>Propranolol</i>	40-180 mg	0,15 mg/kg	0,10-0,20 mg/kg/min oral, 80-240 mg/zi
<i>Sotalol</i>	80-320 mg		
<i>Timolol</i>	5-40 mg		
<i>Acebutolol</i>	200-800 mg		
<i>Atenolol</i>	25-100 mg		
<i>Betaxolol</i>	5-20 mg		
<i>Bisoprolol</i>	2,5-10		
<i>Celiprolol</i>	200-600 mg		
<i>Esmolol</i>	---		
<i>Metoprolol</i>	50-100 mg	2,5-5 mg bolus în 2 min; până la 3 doze	oral, 25-100 mg/12 ore
<i>Nebivolol</i>	2,5-5 mg		
<i>Bucindolol</i>	25-100 mg		
<i>Carvedilol</i>	3,125-50 mg		
<i>Labetalol</i>	200-800 mg		
		20 mg în 2 min	2-10 mg/min

### *Efecte adverse cardio-vasculare*

Beta-blocantele:

- reduc frecvența cardiacă,
- ↓ rata de descărcare a pacemaker-ilor ectopici cardiaci,
- ↓ conducerea lentă,
- ↑ perioada refractară a nodului atrio-ventricular.

Astfel, ele pot provoca bradicardie extremă și bloc atrio-ventricular.



### *Efecte adverse cardio-vasculare*

Beta-blocantele scad fluxul sanguin la țesuturi prin blocajul receptorilor  $\beta_2$  vasculari atunci când nu se opune stimularea receptorilor vasculari  $\alpha$ -adrenergici.

Ca urmare, ele pot determina apariția extremităților reci și a fenomenului Raynaud și să agraveze simptomele la pacienții cu boală vasculară periferică severă.

Beta-blocantele pot crește, de asemenea, tonusul vasomotor coronarian.

### *Efecte adverse metabolice*

La pacienții cu diabet zaharat tip I beta-blocantele neselective pot masca unele dintre simptomele hipoglicemiei (tremor, tahicardie).

Celelalte semne de hipoglicemie (de exemplu, transpirația) sunt menținute.

Prin urmare, beta-blocantele selective sunt de preferat cel puțin la pacienții dependenți de insulină.

În orice caz, beneficiul clinic al tratamentului cu beta-blocante depășește riscul, cel puțin după infarctul miocardic.

### *Efecte adverse pulmonare*

Prin blocarea receptorilor  $\beta_2$  beta-blocantele pot determina bronhoconstricție, ceea ce va duce la o creștere a rezistenței căilor aeriene, îndeosebi la bolnavii cu boli reactive ale căilor aeriene.

### *Disfuncții sexuale*

La unii pacienți beta-blocantele pot provoca sau agrava impotența și pierderea libidoului.

### *Efecte asupra SNC*

Efecte secundare apar mai ales la agenții liposolubili:

- oboseală,
- dureri de cap,
- tulburări de somn,
- insomnie și vise intense,
- depresie.

## *Efecte adverse*

Înteruperea bruscă a beta-blocantelor după tratamentul cronic poate determina o activitate adrenergică exagerată, putând duce la:

- tahicardie,
- hipertensiune arterială,
- aritmii,
- ischemie miocardică,
- infarct.

### Contraindicații absolute:

- blocul atrio-ventricular de grad mare;
- bradicardia severă;
- insuficiența cardiacă severă, decompensată;
- bronhospasmul sever;
- depresia severă.

Boala pulmonară obstructivă fără activitate bronhospastică și bolile vasculare periferice nu sunt considerate contraindicații absolute.

Diabetul nu reprezintă nici el o contraindicație absolută.

Astmul și hipotensiunea pot fi **contraindicații relative** la pacienții la care beneficiul administrării de beta-blocant depășește riscul apariției efectelor adverse.

## *Interacțiuni medicamentoase*

Sărurile de aluminiu, colestiramina și colestipolul pot să scadă absorbția beta-blocantelor.

Alcoolul, fenitoina, rifampicina și fenobarbitalul, la fel ca și fumatul, induc biotransformarea enzimatică hepatică și scad concentrația plasmatică și  $T_{1/2}$  de eliminare al beta-blocantelor liposolubile.

Cimetidina și hidralazina pot crește biodisponibilitatea propranololului și metoprololului prin reducerea fluxului sanguin hepatic.

Este necesară prudență la pacienții care iau verapamil, diltiazem sau alți agenți antiaritmici, care pot deprima funcția nodului sinusal sau conducerea atrio-ventriculară.

## *Interacțiuni medicamentoase*

S-a constatat un efect aditiv al asocierii beta-blocantelor cu alte antihipertensive.

Asocierea beta-blocant – diuretic acționează sinergic, efectul de scădere a presiunii arteriale dezvoltându-se mai repede și fiind mai puternic.

Asocierea cu vasodilatatoare (hidralazină, dihidralazină) acționează sinergic; în plus efectele secundare vasodilatației, care implică stimularea nedorită a mecanismelor reglatoare simpatice, sunt atenuate. Au fost, de asemenea, descrise rezultate bune pentru asociația cu nifedipină, prazosin, metildopa sau guanetidină.

Indometacinul și alte antiinflamatorii nesteroidiene antagonizează efectul antihipertensiv al beta-blocantelor.





***Vă mulțumesc !***