

## Beta Blokür Seçimi

*Kenan ÖMÜRLÜ\**

Beta blokürler, beta adrenerjik reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatik sinir sisteminin uyarılması ve diğer betamimetik ilaçların çeşitli dokular ve yapılar üzerindeki tesirlerini bloke ederler. Tesir ve yan tesirleri şahıstaki sempatik tonusun seviyesine bağlıdır. Adrenerjik sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalin ve adrenal medüllasından salınan adrenalinin kompetitif antagonistlerdir. Beta reseptörler beta 1 ve beta 2 olmak üzere iki çeşittirler (12,19, 20).

Beta blokürlerin beta reseptör selektivitesi, parsiyel agonist aktivite (intrensik sempatomimetik aktivite), alfa adrenerjik bloke edici aktivite bakımından farklı etkilere sahip olmaları nedeniyle klinik olarak aralarında anlamlı farklılıklar vardır.

Beta adrenerjik reseptör bloke ediciler farmakokinetik profillerinde de anlamlı farklılıklar gösterir. Gastrointestinal sistemden emilim, first pass karaciğer metabolizması, yağda-suda erirlik, proteine bağlanma, karaciğerde biyotransformasyon ve metabolitlerinin farmakolojik aktivite göstermesi veya değişmeden atılması açısından birbirinden farklılıklar göstermektedir (10). Bu farklılıklar klinikte farklı durumlarda hangi beta blokürün seçilmesi gerektiğine karar verir. Diğer ajanlarla birlikte verilme de bu seçimi etkiler. Diğer ilaçlar kan seviyelerini, aktivasyon süresi ve etkinliğin değişmesine neden olabilir (12).

Beta adreno reseptörler, duyarlı hücrelerin yüzeyinde yerleşmiş bulunan, beta agonist ve antagonist maddeleri tanıyan ve onlarla reversibl olarak birleşen noktalar. Bu noktaları içeren makromolekül son zamanlarda antılmıştır. Beta 1 65.000, beta 2 91.000 molekül ağırlığındadır. Reseptör molekülü hücrelerde düzenleyici protein vasıtasıyla adenilat siklaz enzimi ile kompleks yapmış durumdadır (17).

Belirli bir reseptöre yüksek afinite gösteren ve spesifik olarak onunla birleşen radyoisotoplarla

işaretlenmiş maddelerin kullanıldığı radyoligand yöntemlerle reseptörlerin dağılım ve regülasyonu üzerine olan bilgilerimizde ilerleme olmuştur. Bir çok nedenler hücre yüzeyindeki beta reseptörlerin sayısını değiştirir. Kurbağa eritrositleri önce isoprenalin ile temas ettirilirse ve daha sonra katekolaminlerle stimüle edilecek olursa meydana gelecek adenilat siklaz aktivitesinde azalma olur. Dihidroalprenolol ile reseptör sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir (24). Agonist ilaçların birkaç dakika veya saat süreyle hücrelerin adrenerjik reseptörlerini etkilemesi onların sayılarında azalma meydana getirir. Buna down regülasyon adı verilir (24). Pratik önemi fazladır. Kronik akciğer hastalığı olan kişilere uzun süreli betamimetiklerin verilmesi reseptör sayısında azalma meydana getirir. Denervasyon, hipertiroidizm, alkolden vazgeçme, kronik propranolol tedavisi ile reseptörlerin sayısında artma olabilir; bu olaya da upregülasyon denir. Kronik propranolol tedavisinin aniden bırakılması ile reseptör sayısındaki artıştan dolayı hipersempatik bir durum oluşur ki buna beta blokür withdrawal sendromu veya rebound fenomeni denir (21).

Farmakokinetik olarak bu ilaçlar üç grupta incelenebilir.

1— Karaciğer metabolizması ile elimine edilenler: Bu gruba propranolol, metoprolol ve labetalol girer. Bu ilaçlar yağda erirler, barsaklardan tam olarak emilirler, karaciğerde metabolize edilirler ve karaciğerden ilk geçişlerinde büyük kısmı metabolize olur (first pass etki). Biyolojik yararlılıkları azdır. Yarı ömürleri kısadır. Plazma seviyeleri geniş değişiklikler gösterir. Santral sinir sistemine fazla geçerler ve yan etkilere neden olurlar. İlacın tok karnına alınımı karaciğerdeki mikrozomal enzimlerin saturasyonu nedeniyle az yıkıma ve kan seviyesinin daha fazla olmasına neden olur (20).

2— Böbrekten değişmeden atılanlar: Bunlar hidrofilitirler. Gastrointestinal sistemden tam olmaya-

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Araştırma Merkezi

rak emilirler. Bu gruba alenolol ve nadolol girer. Böbrekten değişmeden atılırlar. Biyolojik yararlılıkları yüksek, yan ömürleri uzundur. Günde bir defa verilebilirler. Santral sinir sistemine geçmezler. Düz bir plazma seviyesi gösterirler (7).

3— Her iki yolla atılabilenler: Pindolol ve acebutolol bu gruba girer (3, 8).

Yarı ömrü uzun olup günde bir defa tek doz olarak verilen ilaçlar, hastanın günün belli saatlerindeki ilaç ihtiyacı artışını karşılayamazlar. 2599 hastalık bir seride myokard infarktüsünün ve ölümlerinin sabah 6 ile öğle 12 arasında fazla olduğu ve saat 9 ila 11 arasında pik yaptığı gösterilmiştir (18). Rutin sabah aktivitesi (traş vb.) ilaç ihtiyacını artırır (18).

Aktif metabolitler oluşturma, inaktif metabolitler oluşturmaya nazaran farmakolojik bakımdan önemlidir (8). Propranolol ve acebutolol aktif metabolitler oluşturur. Ancak etkinin az bir kısmını metabolitler meydana getirir (8).

Barsaktan emilimi az olan, suda eriyen bileşikler aç karnına alınırlarsa emilimleri daha fazla olur. Kan seviyelerinde artış olur (7).

Böbrekten değişmeden atılan ilaçlar, böbrek yetmezliğinde ve kreatinin klirensi 35 ml/dak'mn altına inince kan seviyesinde artış gösterirler. Bu durumda ya dozları azaltılmalı ya da yağda eriyen bileşikler tercih edilmelidir (7).

Santral sinir sistemine geçen ilaçlar uykusuzluk, hallüsinasyon, korkulu rüya, depresyon gibi yan etkilere neden olurlar (9, 15). Konfüzyon, depresyon, anksiyete gibi durumları olan hastalarda bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (9, 15).

**PARSİYEL AÇİONİST AKTİVİTE:** İntrensik semptomimetik aktivite olarak da bilinir. Beta blokürlerin beta adrenerejik reseptörler stimüle etme yeteneğini gösterir. Bu etki diğer agonist ilaçların beta reseptördeki konsantrasyonuna bağlıdır. Adrenalin, noradrenalin gibi tam bir agonist varlığında bu ilaçlar (İSA müspet olanlar) antagonist etki yaparlar. Ortamda agonist madde yok iken reseptöre ulaşırlarsa agonist etki yaparlar. Katekolamin seviyesinin düşük olduğu gece uyku esnasında daha çok stimülasyon; heyecan, efor gibi durumlarda katekolaminler yüksek iken antagonist etki yapar. Bu nedenle İSA'lı ilaç kullananlarda gece uykuda kalp hızı, gündüz egzersizdeki ne nazaran daha fazladır (3, 4). İstirahat kalp hızında hafif düşüş meydana getirirler. Kalp debisi, periferik vasküler rezistans, A-V iletimi daha az etkilerler. Kalp adalesinde depresyon ve bronkospazm yapıcı etkileri daha azdır. Kronik akciğer hastaları, periferik arter hastaları, kalp yetmezliği olan hastalarda diğerlerine göre daha güvenli olarak kullanılabilirler (3, 4, 25).

**SELEKTİVİTE:** Beta 1 etkilerinin beta 2 etkilerine nazaran daha fazla bloke edilmesini gösterir. Teo-

rik olarak düşük dozda bu etki vardır. Yüksek dozlarda selektivite artar. Metoprolol, acebutolol ve atenololde vardır (8, 9). Düşük dozlarda selektivitesi olan ilaçlar insülin salımmını, myokard kontraktilesini, bronş faaliyetlerini ve periferik kan akımını etkilemedikleri için KOAH, astma, insülin gerektiren diabetes mellitus, periferik damar hastalıklarında kullanılabilirler. Ancak güvenli oluşları mutlak değildir (8, 15).

Myokard infarktüsünün ilk saatlerinde oluşan adrenalin deşarjı nedeniyle, adrenalin ekstraselüler ortamdaki potasyumu intraselülere iter ve hipopotasemi meydana gelir. Hipopotasemi ventriküler takikardi ve ventriküler fibrilasyonun artmasına neden olur. Kullanılan nonselektif beta blokürler hipopotasemi düzeltir. Selektifler düzeltmez. Bu da olayın beta 2 reseptörler aracılığıyla olduğunu gösterir (14, 22).

**MEMBRAN STABİLİZE EDİCİ ETKİ:** Bazı beta blokürlerin lokal anestezi etkisini niteler. Kinidin benzeri etki de denir. Hızlı sodyum kanallarının blokajı sonucu meydana gelir. Propranolol, alprenolol, acebutolol ve oxprenolde vardır. Ancak çok yüksek dozlarda bu etki gözükür. Sperm motilitesini etkiler. İntravajinal propranolol yerleştirilmesi kontraseptif etki gösterir (10).

**ALFA ADRENERJİK AKTİVİTE:** Labetolol bu grubun örneğidir. Nonselektif olarak beta blokaj yaparken selektif olarak alfa 1 reseptörleri bloke eder. Bu nedenle periferik vasküler rezistansı düşürür. Acil hipertansif durumlarda kullanılabilir. Kardiyak outputu azaltmaz. İmpotens, postural hipotansiyon, ejekülasyon bozukluğu yapabilir. Otoimmün reaksiyonlara koroid pleksusda melanin pigmenti birikmesine neden olur, bu sebepten sık sık göz muayenesi gerekir (5).

**PLATELET FONKSİYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLER:** Plateletlerin agregasyon yapabilmelerini azaltırlar. Trombositlerde tromboksan sentetaz enzimini inhibe eder. Damar endotelinde prostoglandin ve PGE<sub>2</sub> yapımını artırır. Trombositlerin adhezyon kabiliyetini azaltırlar. Propranolol, timolol ve metoprololde bu etki vardır (11).

**PROTEİNE BAĞLANMA:** Bu grup ilaçlar çeşitli oranlarda proteine bağlanırlar. Proteine bağlanma ilacın itrahmı etkiler. Reseptördeki konsantrasyondan ziyade ilacın serbest olan miktarı etkiden sorumludur. Serbest yağ asitleri bu bağlanmayı etkiler (10). Heparin lipoprotein lipaz yoluyla serbest yağ asit miktarını ve kan seviyesini etkiler (10).

A.B.D.'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış bulunan 8 beta blokür ilacın önemli özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo - 1**

FDA Tarafından Onaylanmış Bulunan Beta Blokürlerin Farmakolojik Özellikleri

	Acebutolol	Atenolol	Labetalol	Metoprolol	Nadolol	Pindolol	Propranolol	Timolol
( $\beta$ ) Selektivite	+	+ 4	0	4- +	0	0	0	0
I S A		0	4	0	0	4 4	0	0
Yağda erirlik	orta	zayıf	zayıf	orta	zayıf	orta	yüksek	zayıf
Yarı ömür "saat"	3 -4	6-9	6 - 8	3 - 7	14 - 24	3 • 4	3 - 4	4 - 5
Proteine bağlanma %	25	5 i	50	12	30	57	93	10
Major first-pass eller t	hayır	hayır	evet	hayır	hayır	hayır	evet	hayır
Böbrek hastalığında birikim	evet	evet	hayır	hayır	evet	hayır	hayır	hayır
K( metabolizmasının eiminasyonda önemi	evet	hayır	evet	evet	hayır	evet	evet	evet
Aktif metabolitler	evet	hayır	hayır	hayır	hayır	hayır	e\ el	hayır

**Tablo 2**

Beta Blokürlerin Değişik Klinik Özellikleri

	Acebutolol	Atenolol	Labetolol	Metoprolol	Nadolol	Pindolol	Propranolol	Timolol
Renal kan akımını koruma	4-		4		4	4		
Günde tek doz	+	4		4	4		4	
Serum lipid seviyesinde değişiklik yapmama			4			4-		
01 Selektivite		4		+				
I S A	+					4		
Santral sinir sistemine az geçiş		4						4
Vazodilatasyon			4			4		

Aynı ilaçların değişik klinik özellikleri Tablo-2'-de özetlenmiştir.

Bu ilaçların 7'si TÜRKİYE'de bulunmaktadır. Bunların preparat isimleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

FÜA tarafından onaylanmış bulunan beta blokür tedavi endikasyonları ve hangi ilacın bu amaçla kullanılacağı Tablo-4'te gösterilmiştir.

Bu endikasyon dışında hipertiroidi, mitral kapak prolapsusu, Fallot tetralojisi, uzun Q-T sendromu, nörosirkülatuar asteni, esansiyel tremor gibi durumlarda da kullanılabilir (12).

**Tablo - 3**

**Yurdumuzda Bulunan**

**A.B.D.'de FDA Tarafından Onaylanmış Bulunan Beta Blokürler**

Acebutolol	•	Prent
Atenolol	•	Tensinor
Labetolol	•	Trandate
Metoprolol	•	Beloc, Lopresor
Nadolol	•	Betadol
Pindolol	•	Visken
Propranolol	•	Dideral

Beta blokürlerin kalp üzerine olan etkileri: Simpatik tonus ile ilgili olarak kontraktilite, atış hızı, atım hacmi, kalp debisi ve kardiyak indeksi azaltırlar. Sistolik ejeksiyon hızı, dp/dt azalır. Sistolik kan basıncı azalır, anginalı hastalarda egzersiz toleransı artar.

İletim sistemi ve myokardın içerisinde iletimi yavaşlatır, A-V iletim süresini uzatırlar. Ağır egzersizin kan basıncı üzerine yaptığı yükselişi frenlerler. Myokarda subepikardial kan akımını azaltıp, kan akımını redistribüsyona uğratırlar (6, 10, 17). Hayvan deneylerinde ventrikül fibrilasyon eşliğini yükselttikleri gösterilmiştir (10).

Diğer ilaçlarla kullanım bazı beta blokürlerin etkisini değiştirir. Barbiturat, alkol, rifampin gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini artıran ilaçlar karaciğerden metabolize olan ilaçların kan seviyesini düşürürken, bu enzimleri baskılayan klorpromazin, bazı steroidler ve simetidin bu ilaçların kan seviyesini yükseltir (13, 23, 26). Furosemid ile propranolol alımı bilinmeyen bir mekanizma ile propranololun kan seviyesini artırır (1). Teofilin karaciğerden metabolize olan beta blokürler ile birlikte kullanılırsa, teofilinin itrahdında azalma, kan seviyesinde artma meydana gelir (2).

Kalp glikozidleri, kalsiyum kanal blokürleri gibi A-V iletimi deprese eden ilaçlarla birlikte kullanımda bu etki potansiyalize olabilir, bu nedenle dikkatli olunmalıdır (16).

Yaşlı hastalarda glomerül filtrasyonunun azalması, karaciğer kitlesi ve kan akımının azalması nedeniyle beta blokürlerin kan seviyeleri önemli değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle dikkatli takip gerekmektedir (19).

Bazı beta blokürlerin uzun kullanımı HDL kolesterolün azalması, HDL kolesterol/LDL kolesterol oranının azalması, trigliserid artmasına neden olurlar (15)'.  
(15)'

**Tablo - 4**

**Beta Blokürlerin Tedavi Endikasyonları (FDA'ca Onaylanan)**

	Propranolol	Nadolol	Timolol	Metoprolol	Labetolol	Acebutolol	Atenolol	Pindolol
Angina	+	+		+			+	
Hipertansiyon	+	+	+	+	+	+	+	+
Acil hipertansif durumlar					+			
Aritmi	+					+		
Migren profilaksisi	+							
Hipertrofik kardiomyopati	+							
M.İ.den sonraki mortalite riskini azaltma	+		+	+				
Glokom			+					

## KAYNAKLAR

1. Chiariella M, M Volpe, P Rengo: Effect of furosemide on plasma concentration and propranolol. *Clin.Pharmacol.Ther.* 26:433-436, 1979.
2. Conrad K, D Nyman: Effect of metoprolol and propranolol antheophylline elimination. *Clin.Pharmacol.Ther.* 28:463-467, 1980.
3. Frishman WH: Pindolol. A new beto adrenoreceptor antagonist with partial agonist activity. *N.Engl.J.Med.* 308:940-944, 1983.
4. Frishman W, H Jacop, E Eisenberg, H Ribner: Clinical pharmacology of the new beta adrenergic blocking drug. *Am.Heart J.* 98:798-811, 1979.
5. Frishman W, S Halprin: Clinical pharmacology of the new beta blocking drugs. *Am.Heart J.* 98:660-665, 1979.
6. Frishman W: Clinical pharmacology of the new beta blocking drugs. *Am.Heart J.* 98:666-670, 1979.
7. Frishman W: Nadolol. A new beta adrenoreceptor antagonist. *N.Engl.J.Med.* 305:678-682, 1981.
8. Frishman W: Acenutolol. *Cardiovasc.Res.* 6:979-982, 1985.
9. Frishman W: Atenolol and timolol. The new systemic beta adrenoreceptor antagonists. *N.Engl.J.Med.* 306:1456-1462, 1981.
10. Frishman W: Beta receptor antagonists. *N.Engl.J.Med.* 305:500-506, 1981.
11. Frishman W: Reverseal of abnormal platelet aggregability. *Circulation* 50:88-90, 1974.
12. Frishman W, N Bronx: Clinical differences between beta adrenoreceptors blocking agents. *Am.Heart J.* 113:1190-1198, 1987.
13. Heagerty A, et al.: Influence of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol. *Br.Med.J.* 282:1917, 1981.
14. Johansson B: Effect of beta blockade on ventricular fibrillation and ventricular tachycardi induced circulatory arrest in acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 57:34F-37F, 1986.
15. Kirk C, R Cave Smith: Atenolol and metoprololin respect of central nervous system side effect. *Postgrad.Med.* 99:161-164, 1983.
16. Leren P, et al.: Effect of propranolol on blood lipids. *Lancet* 2:4, 1980.
17. Motulsky H, P Insel: Adrenergic receptors in man. *N.Engl.J.Med.* 307:18, 1982.
18. Muller J, P Stone, Z Turi: Circadian variationin the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 313:1315-1322, 1985.
19. O'Malley K, J Crooks, Duke A: Effects of age and sex on humun drug metabolism. *Br.Med.J.* 3:607-609, 1971.
20. Opie L: Drugs and the heart. *Lancet* 1:693-698, 1980.
21. Poller R, G Levey: Principles of membrane receptor physiology and their application to clinical medicine. *Ann.Intern.Med.* 92:663, 1980.
22. Reid J, K Whyte, A Struthers: Epinephrine induced hipokalemia. *AmJ.Cardiol.* 57:23F-27F, 1986.
23. Sotaneimi E, et al.: Plasma clearence of propranolol. *Clin.Pharmacol.Ther.* 26:153, 1979.
24. Tashkin D, et al.: Subsensitization of beta adrenoreceptors in always and lymphocytes of healthy and asthmatic subjects. *Am.Rev.Res.Dis.* 125:185, 1982.
25. Taylor S, B Silke, P Lee: IV beta blockade in coronary heart disease. *N.Engl.J.Med.* 306:6.31-635, 1982.
26. Vestal R, et al.: Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromasine. *Clin.Pharmacol.Ther.* 25:19, 1979.