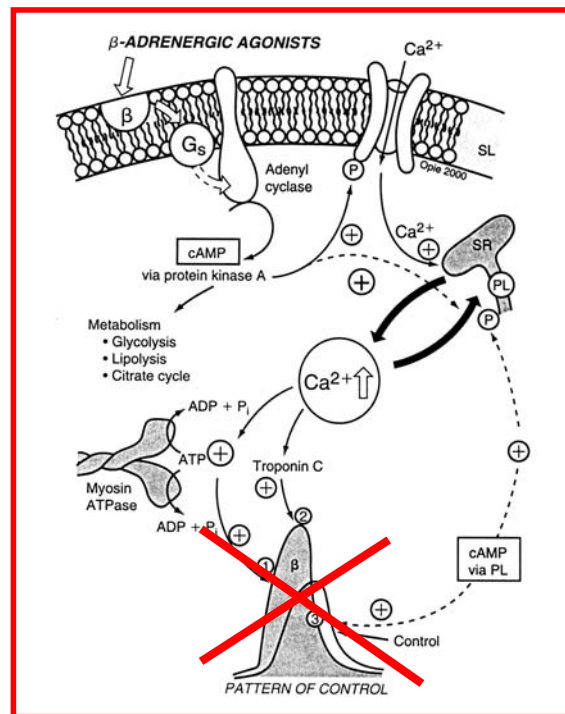


BETA-BLOQUANTS



1

β -bloquants = antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques

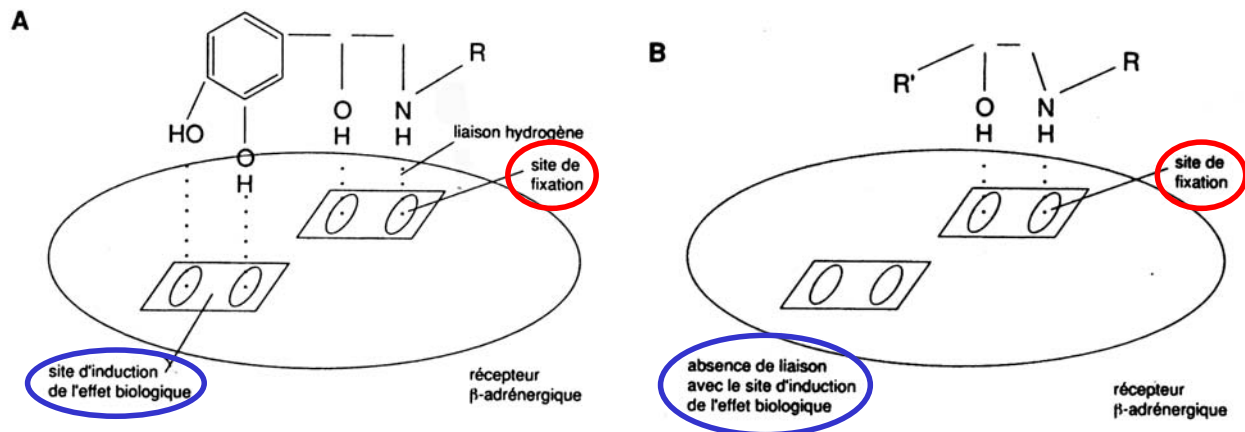
Cycle aromatique + groupe hydroxyle + chaîne latérale courte + groupe amine II°
Catécholamines :

Fixation au récepteur \rightarrow ponts H via $-\text{OH}$ et $-\text{NHR}$

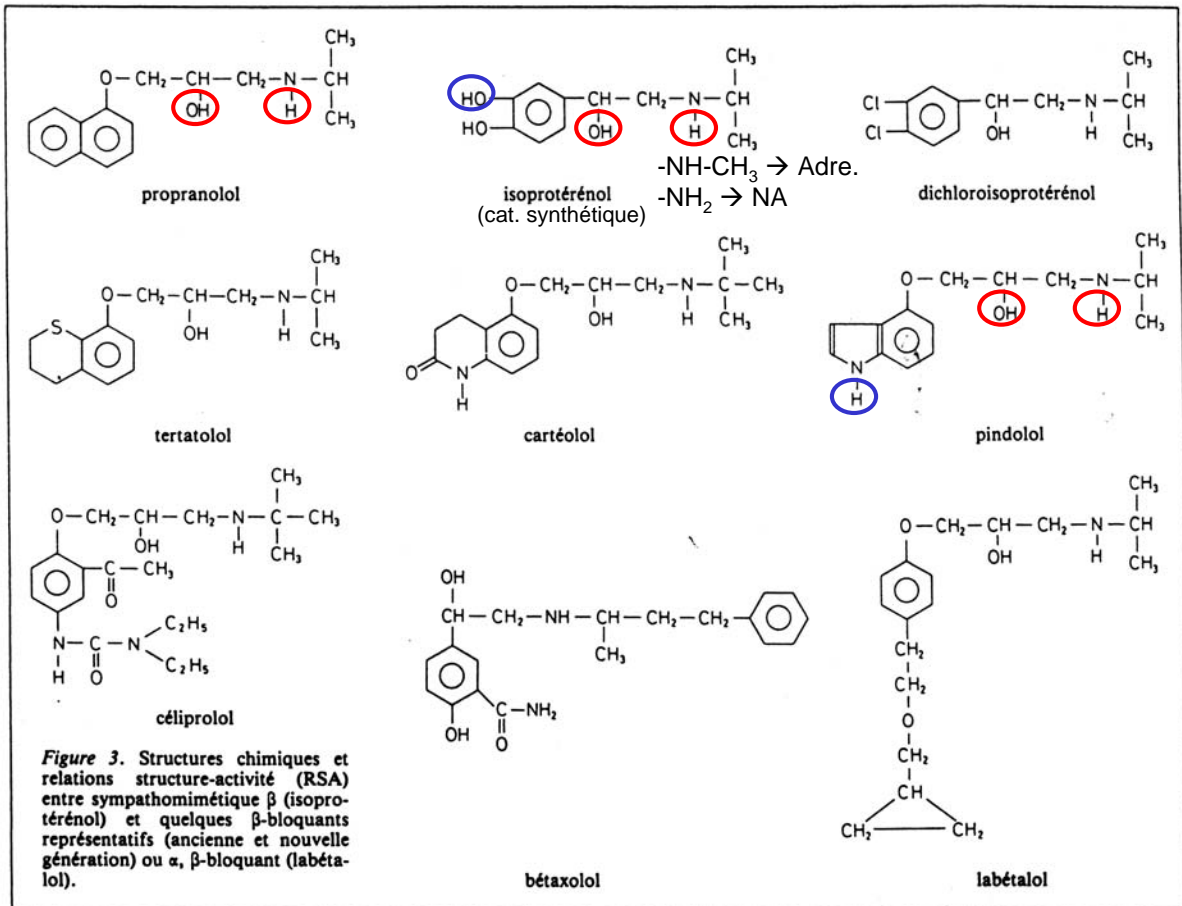
Stimulation du récepteur \rightarrow ponts H via 2 $-\text{OH}$ du cycle aromatique

β -bloquants :

Fixation mais pas stimulation

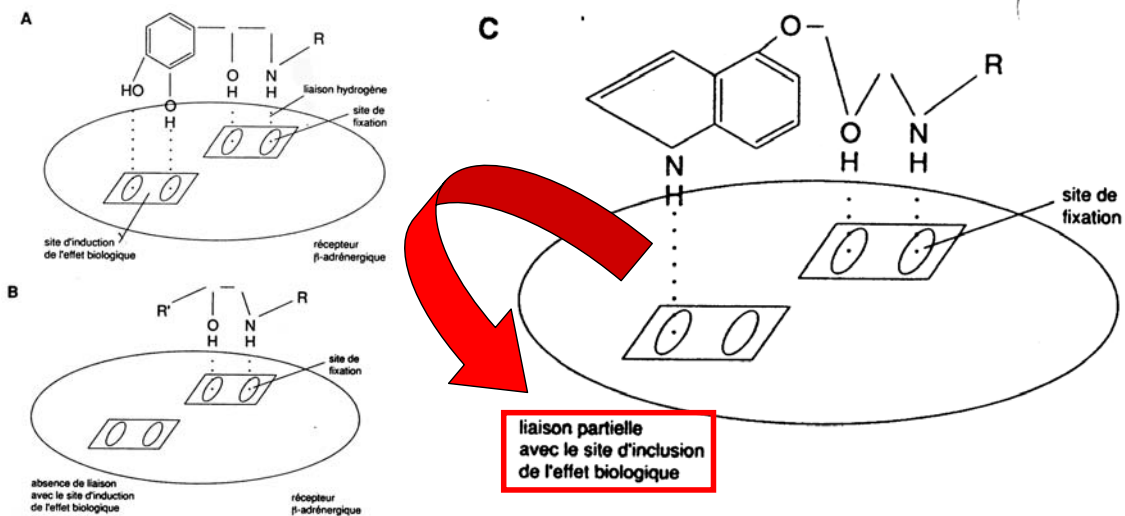


2



Propriétés pharmacologiques : [RSA](#)

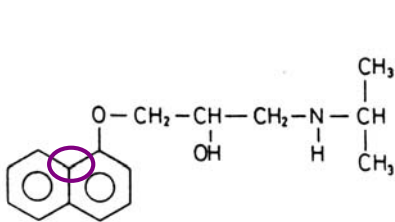
1. Activité sympathique intrinsèque (ASI) → activité agoniste partielle
 Fixation et stimulation via 1 ou 2 pont(s) H



- fct du degré initial d'activation du système sympathique :
 - ⇒ au repos (surtout la nuit): moins bradycardisants
- fct de la sélectivité de l'ASI:
 - ⇒ anti-athéromateux si effet β_2 (céliprolol= β_1 -bloq.); cfr ↑ activité LLP

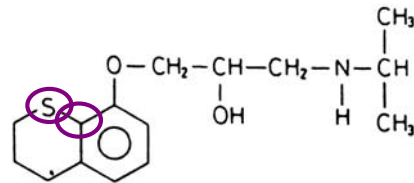
2. Puissance → pA2 = colog de la concentration d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste (isoprénaline) pour obtenir le même effet pharmacologique
(Puissance relative exprimée par rapport au propranolol)

Rq. Puissance ↑ lq. aromatique substitué en ortho et hétéroatome en position alpha
Rq. Puissances des isomères lévogyres (L) >> dextrogyres (D)



propranolol

10-40 mg



tertatolol

5 mg

3. Cardiosélectivité

Tableau 2.II : Principaux effets résultant de la stimulation des récepteurs β-adrénergiques.

Organes cibles	Récepteurs	Réponses fonctionnelles
Système nerveux		
vigilance	β ₂	augmentation
prise alimentaire	β ₂	augmentation
thermogenèse	β ₂	augmentation
Pression artérielle	β ₂ , β ₂	diminution
Cœur	β ₁ , β ₂	augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, de la vitesse de conduction
Artères et veines	β ₁ , β ₂ , β ₃	dilatation
Tractus digestif (motilité et tonus)	β ₁ , β ₂ , β ₃	diminution
Œil (muscle ciliaire, iris)	β ₂	vision lointaine
Utérus	β ₂	relaxation (utérus gravide)
Rate	β ₂	relaxation
Rein	β ₁	sécrétion de rénine
Détriand vaginal	β ₂	relaxation
Foie	β ₂	glycogénolyse
Pancréas (insuline)	β ₂	augmentation de la sécrétion
Tissu adipeux	β ₁ , β ₂ , β ₃	augmentation de la lipolyse
Leucocytes	β ₂	augmentation de l'AMPc

Rq. env. 20% de récepteurs β₂ au niveau cardiaque
Rq. il existe aussi des récepteurs β₃ (↑ rôle en situation pathologique)

Cardiosélectivité → $\beta_1 > \beta_2$

Récepteurs β_1 : effets cardiaques inotropes et chronotropes positifs
+ sécrétion de rénine

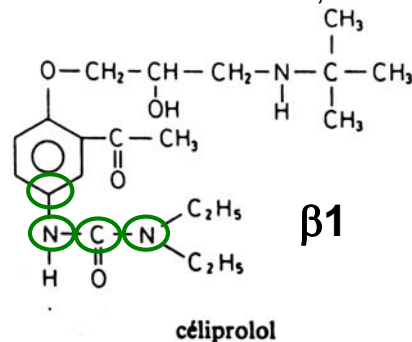
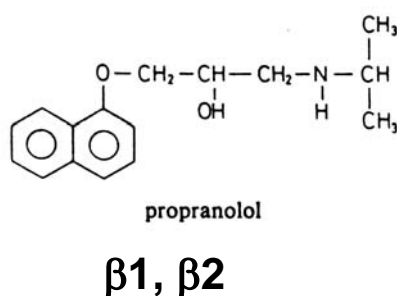
Récepteurs β_2 : relaxation des muscles lisses vasculaires et bronchiques
+ **régulations métaboliques (lipidémie, glycémie)**

Rq. Phenoxyéthyles sur -NHR ou substitution du phényl en para par une chaîne > 3C

$\beta_1 > \beta_2$ -bloquants: meilleure tolérance à l'égard d'effets secondaires
(bronchospasmes, augmentation des lipides plasmatiques)

MAIS implications thérapeutiques fonction de l'indication ...

- insuffisance coronaire/cardiaque : blocage β_1 et β_2 plus approprié
- patients hypertendus, diabétiques, artéritiques ou avec suspicion de bronchospasmes: blocage β_1 plus adapté (vasodilatation β_2 -périphérique préservée, peu d'influence sur le profil lipidique et glucidique, moins de phénomène d'intolérance, réversibilité)



7

4. Autres :

- **activité α -bloquante** (labétalol, dilévalol, carvedilol)
- **anti-arythmique de classe I** (effet stabilisateur de membrane ou anesthésique: propranolol*, propafénone) **et de classe III** (sotalol)
- **anti-sérotoninergiques** (propranolol, tertatolol)*
- **anti-oxydants** (carvedilol)*
- **activateur de la NO synthase endothéliale** (nébivolol)

Rq. * à des doses >> doses thérapeutiques ou non-démontré

Propriétés pharmacologiques :

☞ **RSA:** ASI, puissance, cardiosélectivité, α/β -spécificité, anesthésique, ...

β -bloquants (DCI)*	Puissance relative (propranolol=1)	Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	Sélectivité β_1	Effet stabilisateur de membrane	Lipophilie (SNC)
acébutolol	0.3	+	+	+	modérée
alprénolol	0.3-1.0	++	0	+	élevée
aténolol	1.0	0	+	0	faible
bétaxolol	5-8	0	+	(+)	faible
bopindolol	20-100	+	0	0	modérée
cartéolol	10	++	0	0	faible
céliprolol	0.4	+? β_2	+ β_1	0	faible
labétalol**	0.25	0	0	0	élevée
métoprolol	1.0	0	+	0	modérée
nadolol	2-4	0	0	0	faible
oxprénolol	0.5-1	++	0	+	élevée
penbutolol	5-10	+	0	+	élevée
pindolol	6	+++	0	(+)	modérée
propranolol	1.0	0	0	++	élevée
sotalol	0.3	0	0	0	faible
timolol	6	0	0	0	faible

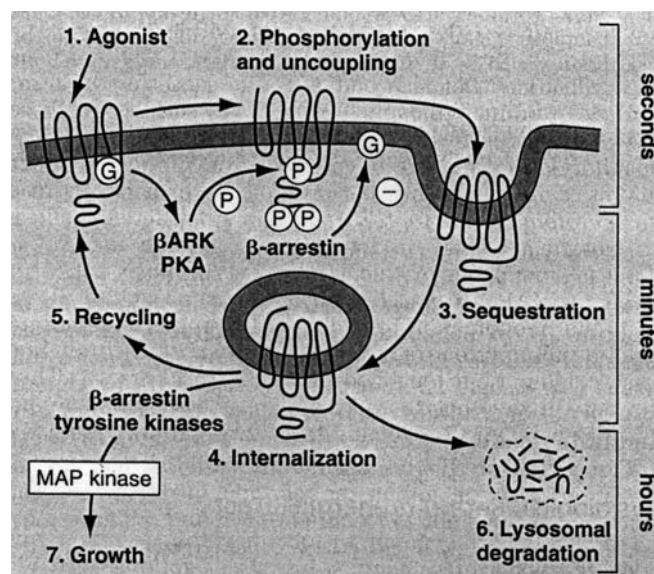
☐ = sur le marché belge

Nebivolol \rightarrow β_1 -bloquant et β_3 -stimulant

9

Régulation des récepteurs:

- Stimulation \rightarrow désensibilisation (moins d'affinité et down-régulation)
- !! Insuffisance cardiaque: protection puis effets délétères ... donc à corriger!



- Blocage \rightarrow up-régulation des récepteurs
- !! phénomène de rebond en cas d'arrêt brusque du traitement (cfr récurrences d'angor et risque d'infarctus/décès chez l'insuffisant coronarien)

10

Physiologie

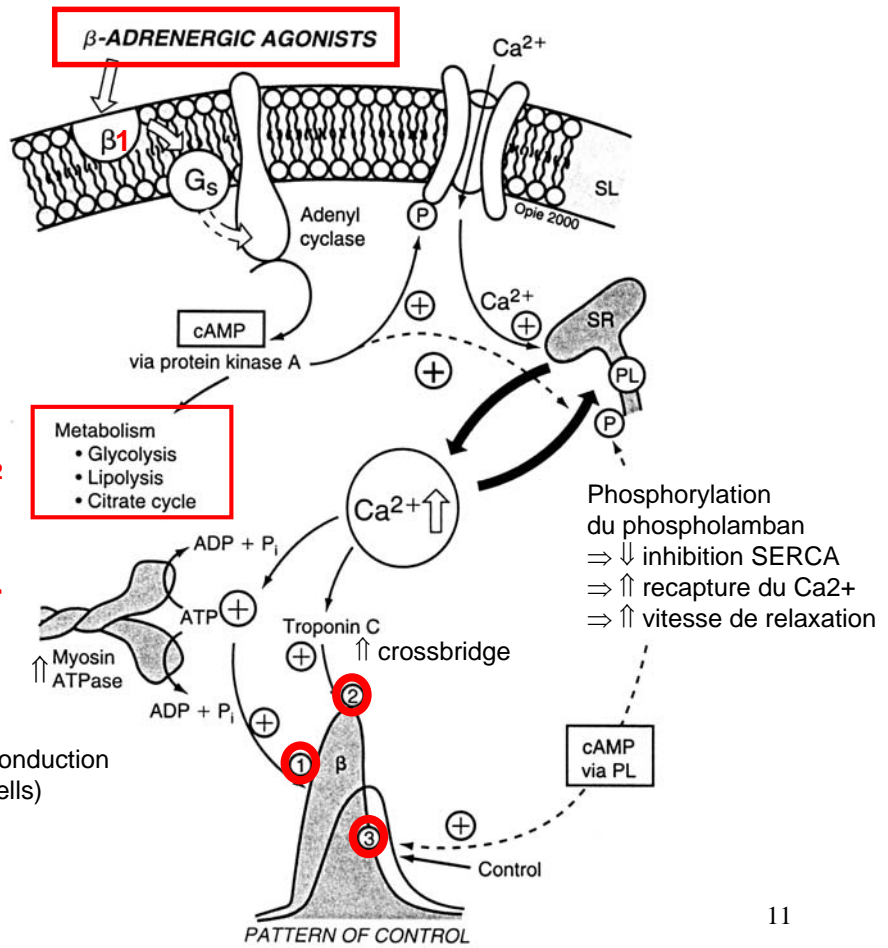
Effets β -adrénergiques cardiaques:

5. \uparrow Consommation O_2

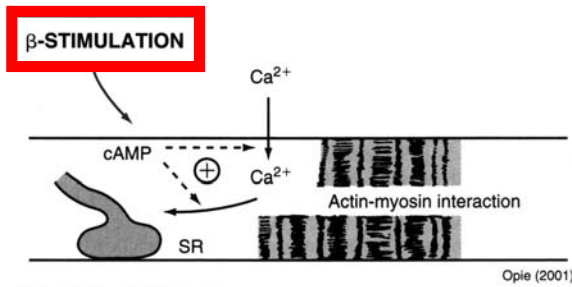
\downarrow Efficacité cardiaque

1. Chronotrope +
2. Inotrope +
3. Lusitrope +
4. Dromotrope +

$\hookrightarrow \uparrow$ vitesse de conduction (pacemaker cells)

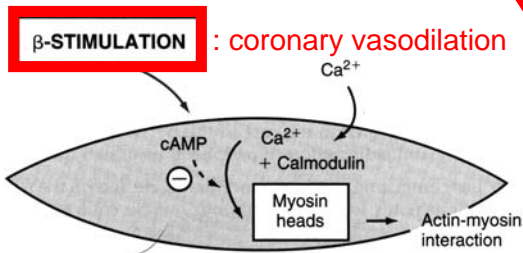


Physiologie



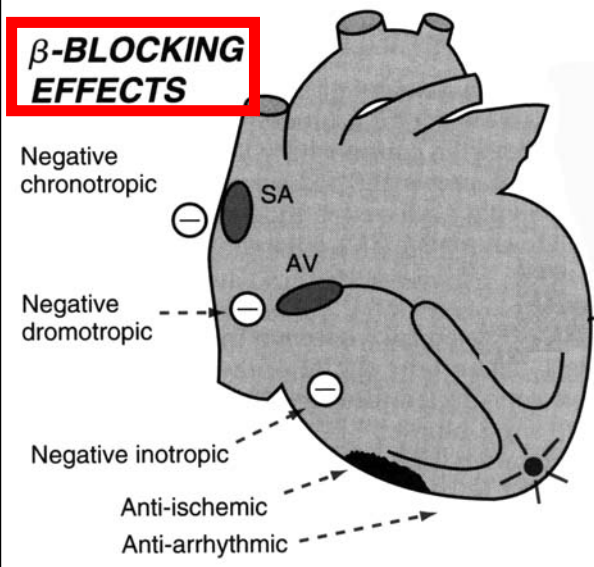
HEART MUSCLE
beta-blockade inhibits contraction

Pendant l'effort, le coeur pompe plus et plus vite et le flux coronaire est augmenté ...



SMOOTH MUSCLE
beta-blockade contracts

Thérapeutique

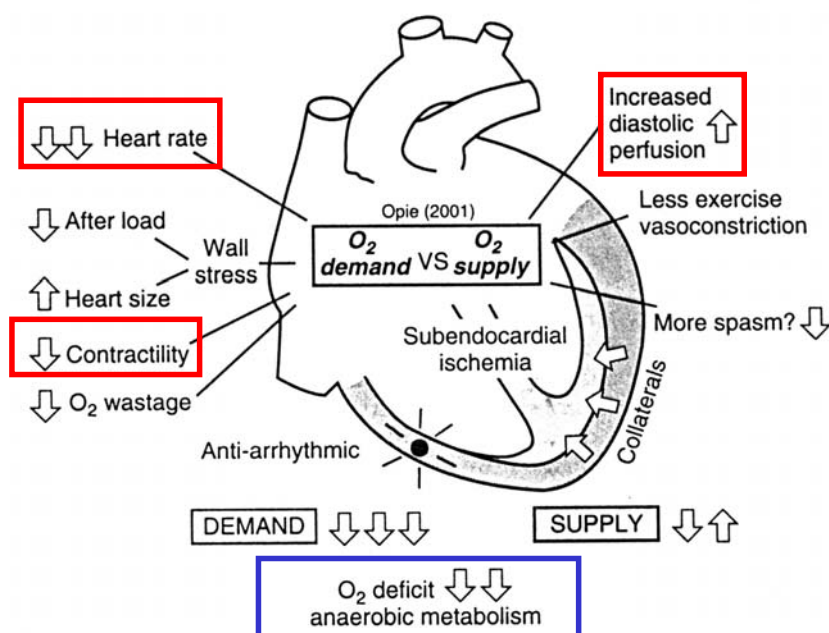


Sous β -bloquants, effet vasoconstricteur coronaire atténué car \downarrow Fréquence cardiaque $\Rightarrow \uparrow$ temps de remplissage diastolique $\Rightarrow \uparrow$ perfusion myocardique

1. Effets chronotrope et inotrope nég. (β_1 ou β -non-selec.)

→ ↓↓ consommation myocardique en O_2

β -BLOCKADE EFFECTS ON ISCHEMIC HEART*



*logiquement surtout lq stim.adrénérurgique: effort et stress;
→ peu actif chez les sujets sains ou au repos (sauf si ASI)

13

1. Effets chronotrope et inotrope nég. (β_1 ou β -non-selec.)

→ ↓↓ travail cardiaque → ↓↓ consommation myocardique en O_2

→ auto-régulation métabolique (= ajustement de la perfusion à l'activité)???

→ non, peu d'impact sur le débit coronaire car allongement du temps de perfusion diastolique du lit coronaire (bradycardie) et redistribution du débit coronaire transmural au profit des couches sous-endocardiques → favorisent l'irrigation des territoires ischémiques chez le patient coronaire (bénéfice limité par la vasoconstriction des gros troncs coronaires épicaux).

Indication : Insuffisance coronarienne ou Angor

- angor d'effort : via action anti-ischémique (moins de crises angineuses et réduction de la consommation de trinitrine)
- phase aiguë de l'infarctus (injection IV) via limitation de l'extension de la nécrose
- prévention secondaire après infarctus (réduction 20-25% de la mortalité et des récurrences) - prouvé pour le métoprolol, le propranolol et le timolol -

* pas de réponse dans 20% des patients (avec maladies coronariennes obstructives)

* cibles thérapeutiques: 55-60 bpm au repos et <100 bpm à l'effort

14

2. Réduction du débit cardiaque et autres effets vasculaires (β_1 ou non-selec.):

→ ↓ pression artérielle

- par ↓ débit cardiaque
(retentissement ↑ avec la durée du traitement,
e.g. avec la ↓ des résistances vasculaires
initialement augmentées),

- par ↓ rénine (↓ effets vasoconstricteurs
de All et anti-diurétiques de l'aldostérone),

- par effets présynaptiques: ↓ libération
de la noradrénaline pour une activité nerveuse
donnée,

- par effets anti-adrénergiques centraux
(mais limités aux rares bloqueurs lipophiles)

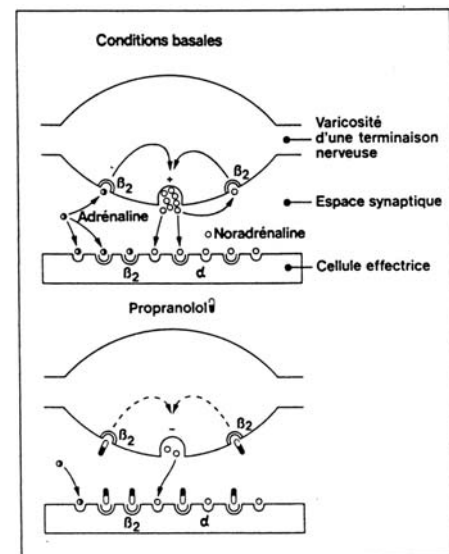


Figure 9. Varicosité d'une terminaison nerveuse sympathique: effet du propranolol.

15

2. Réduction du débit cardiaque, des taux circulants de rénine et de la libération de noradrénaline (β_1 ou non!):

→ ↓ pression artérielle

Indication : Hypertension

- médié via blocage β_1 (+ ↓ résistances artérielles) ⇒ profil pharmacologique peu important sauf si pathologies associées : diabète, hypercholestérolémie et artérites.

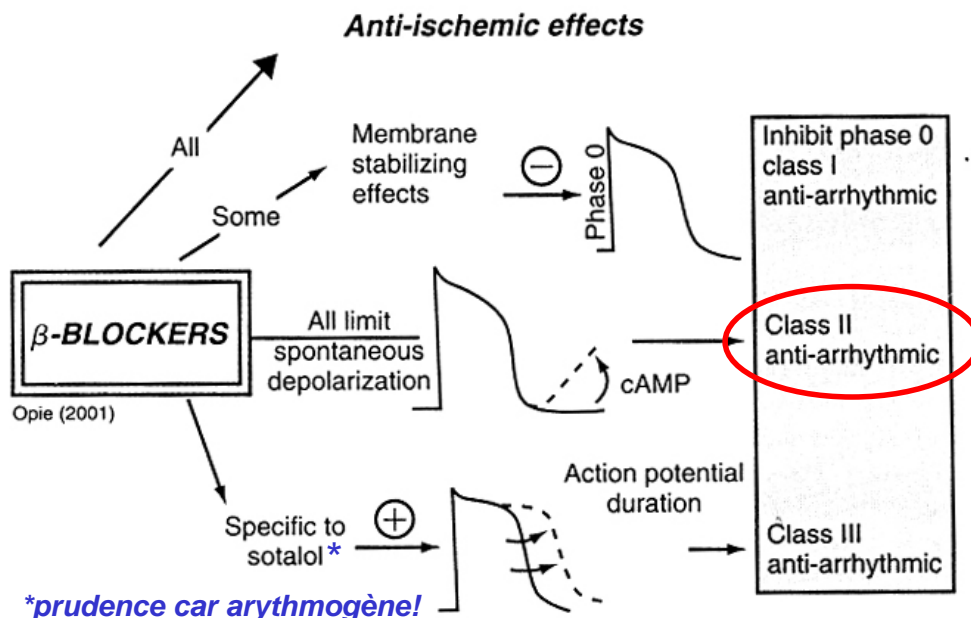
- médié via activation β_2 (et blocage α_2): céliprolol uniquement

16

3. Effets stabilisateurs de membrane et dromotropes négatifs:

Indication : tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire

ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF β -BLOCKERS



17

4. Effets cardioprotecteurs :

- effets chronotropes négatifs: \uparrow flux sanguin coronaire et \downarrow demande en O₂
- protection contre la décharge en catécholamines caractéristiques de l'insuff. card.
- effets anti-arythmiques
- amélioration de la voie signalétique β_1 par resensibilisation du récepteur down-régulé.
Cfr: Atenolol et carvedilol \rightarrow \downarrow expression de β ARK et \uparrow activité Ad. Cyclase

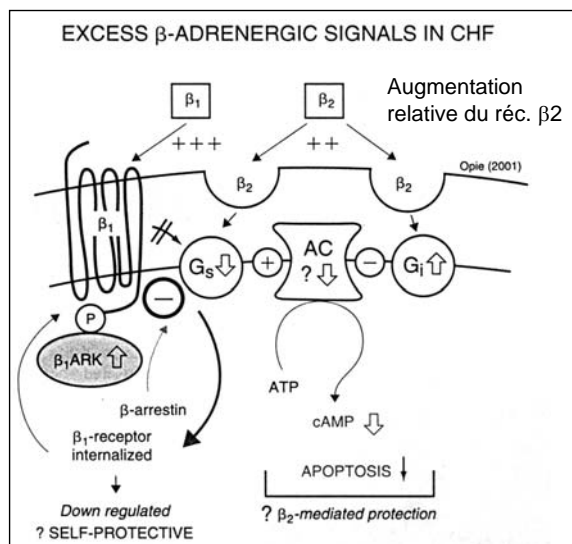
Mais !! limites du concept :

- cAMP \rightarrow arythmies, calcium overload, apoptose
- si le récepteur est inhibé par les β -bloquants, comment la resensibilisation de la voie signalétique pourrait avoir un effet!

- effets anti-apoptotiques de la voie β_2 privilégiés par inhibition des réc. β_1
Mais !! le carvedilol (β -non sélectifs) donne des résultats similaires au métoprolol (β_1 -sélectif)

- inhibition des taux de rénine et d'All.

Indication :
Insuffisance Cardiaque



En pratique:

- titration graduelle et surveillance de l'apparition d'effets secondaires (si découverts: éventuellement retour à dose + faible ou titration + lente).

TABLE 1-2 Heart Failure: A New Indication for β -Blockade

β -Blocker	First Dose (mg)	Titration Scheme, Daily Dose (mg)				
		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5-6
Metoprolol (MERIT trial)	25*	25	25	50	50	100
Bisoprolol (CIBIS II)	1.25	1.25	2.5	3.75	5.0	5.0
Carvedilol (U.S. trials)	3.125	3.125 \times 2	3.125 \times 2	6.25 \times 2	6.25 \times 2	12.5 \times 2

Nebivolol (SENIORS trial):
Posologie progressive de
1.25 à 10 mg/jour,
ensuite maintenu
durant 40 semaines

Week 7	Week 8-11	Week 12-15	Target Total Daily Dose (mg)
200	200	200	200
5.0	7.5	10	10
25 \times 2	25 \times 2	25 \times 2	50 (25 \times 2)

- ajouter les β -bloquants uniquement sur traitements déjà existants (IECA, diurétiques, ...) lorsque le patient est hémodynamiquement stable et pas en classe III-IV
- se limiter aux substances ayant démontré un effet dans des études à large échelle (cfr supra)

!!! Attention aux conditionnements !!!

19

5. Indications non-cardiovasculaires:

- Hypertension portale (patient cirrhotique: hémorragies au niv. varices oesoph.)
- Thyréotoxicose
- Glaucome (collyre)
- Etat d'anxiété (tremblements, tachycardie) (surtout le propranolol)
- Migraine (surtout le propranolol)
- Phéochromocytome et crise hypertensive (α/β -bloquants (labétalol))

Effets secondaires:

- spasmes des muscles lisses: bronchospasmes, extrémités froides, trouble du transit intestinal (moins fréquents si cardio-sélectifs)
- exagération des effets cardiaques: bradycardie, bloc AV
- effets sur le profil lipidique (↓LLP): ↑ TG et ↓ HDL (moins fréquents si ASI)
- effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline → risque d'hyperglycémie
- syndrome dépressif, insomnies, fatigue, impuissance (?)

Précautions chez le patient diabétique (préférer bloqueurs β 1-sélectif) :

cfr. 'masquage' des symptômes prémonitoires d'une hypoglycémie

+ réduction de la libération de glucose induite par l'adrénaline en cas d'hypoglycémie.

Contre-indications:

- asthme (même β 1-sélectif) et maladies vasculaires périphériques
- blocs AV, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë
- dépression sévère

Posologie:

- commencer par une faible dose et augmenter progressivement
- si arrêt du traitement: ↓ progressive de la dose et des activités physiques
- souvent une seule prise par jour suffisante
- posologie plus faible pour les arythmies que pour l'hypertension et l'angor