

Министерство высшего образования и науки
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо – Восточный федеральный университет им. М.
К. Аммосова»

Медицинский институт

Кафедра "Госпитальная терапия, профессиональные
болезни и клиническая фармакология"

β -Адреноблокаторы

Работу выполнили

Студенты МИ СВФУ ЛД-15-603-1

Ильин А.Т

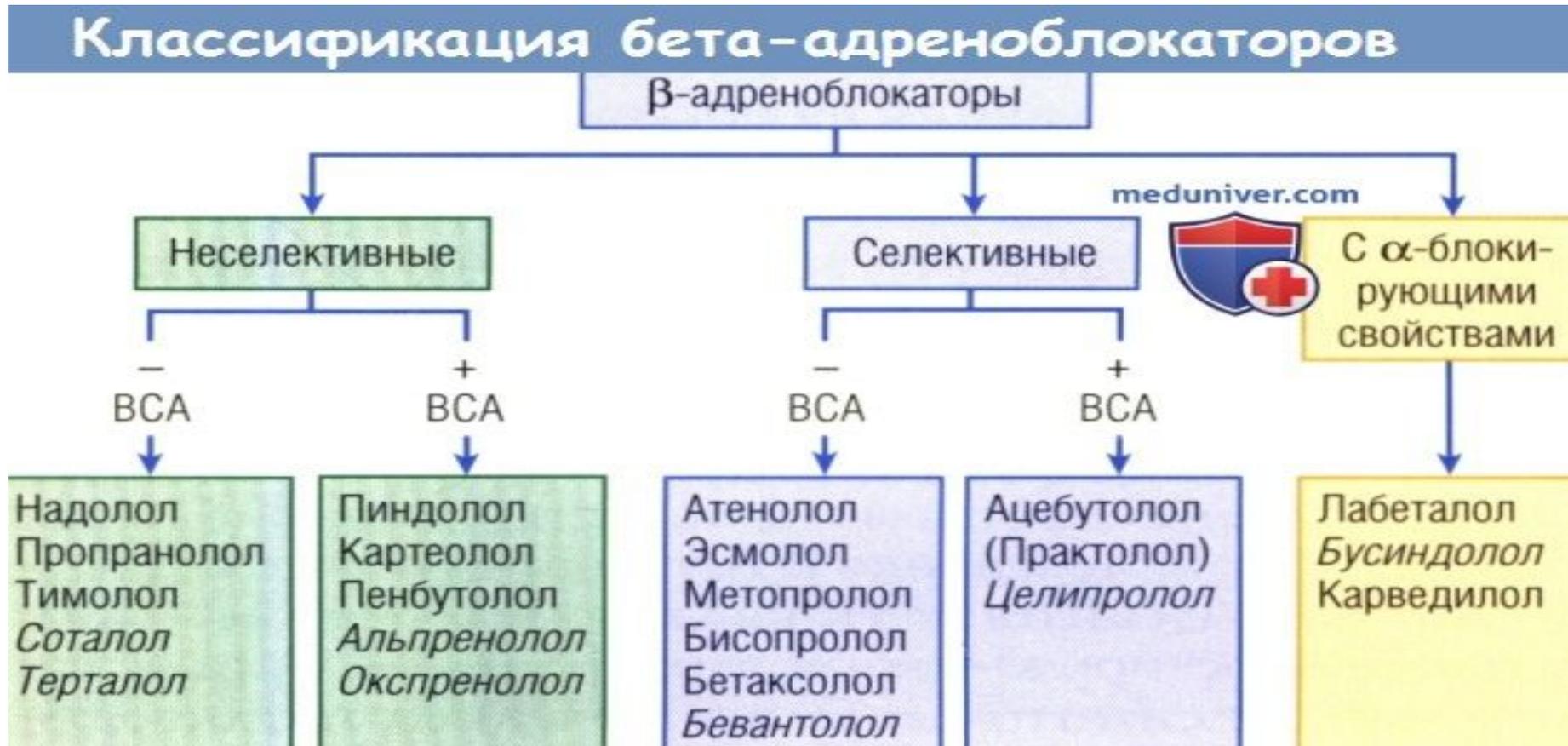
Неустроева М.Р

Якутск 2020

План презентации

1. Классификация лекарственных средств
2. Механизм действия
3. Фармакодинамика и фармакокинетика
4. Показания к применению лекарственных средств
5. Противопоказания к применению лекарственных средств
6. Нежелательные лекарственные реакции, механизм их развития
7. Лекарственное взаимодействие
8. Список использованной литературы

Классификация

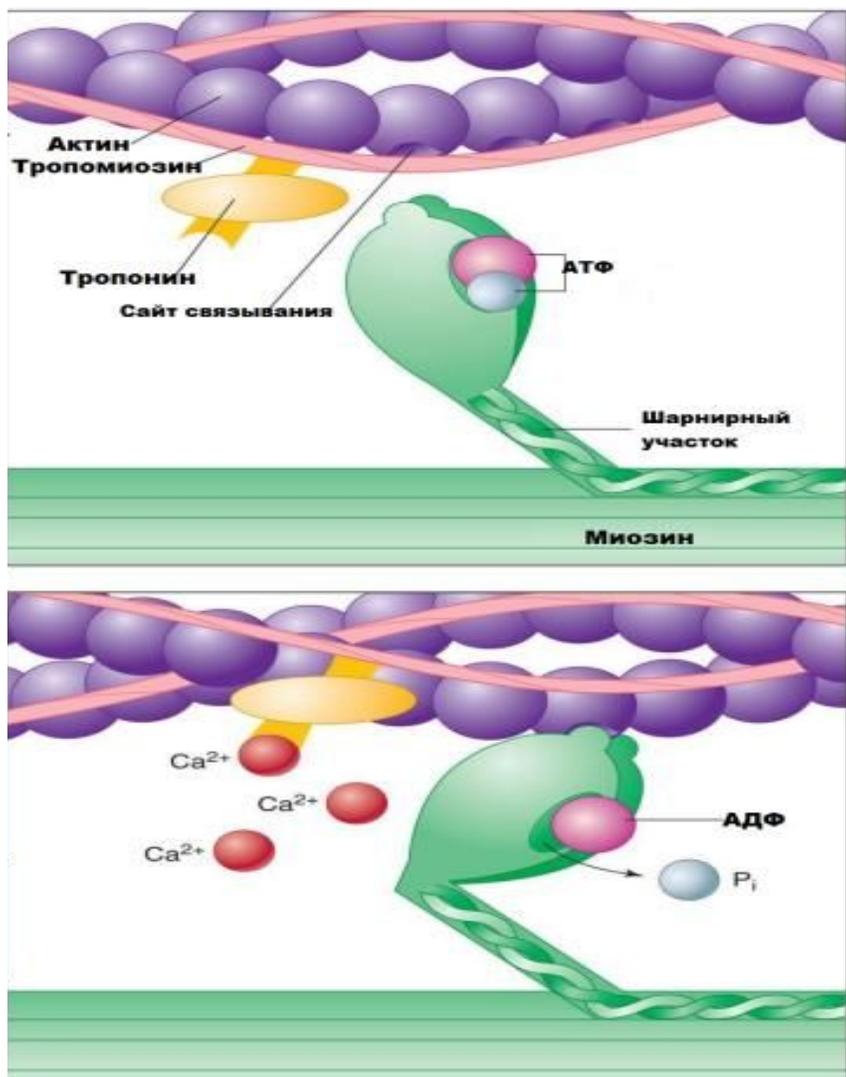


Механизм действия



Кардиальные эффекты бета-адреноблокаторов связаны с блокадой бета1-адренорецепторов, вследствие этого происходит блокирование взаимодействия катехоламинов (адреналин, норадреналин), ингибирование действия на аденилатциклазу Gs-белка, обуславливая тем самым замедление синтеза цАМФ.

Снижение содержания внутриклеточного цАМФ в последующем проявляется снижением активности цАМФ-протеинкиназы, которые вследствие не могут фосфорилировать мембранные кальциевые каналы, которые остаются закрытыми. Таким образом, снижается ток ионов кальция из внеклеточного пространства, необходимой для массивного высвобождения ионов кальция из депо (саркоплазматический ретикулум).



В сократительных кардиомиоцитах отсутствие ионов кальция приводит к тому, что не образуется комплекс "кальций-тропонин С", способный освободить места связывания сократительных белков актина и миозина, следствием этого оказывается невозможность образования актино-миозинового комплекса, и наблюдается снижение силы сердечных сокращений (отриц. Инотропный эффект)
Уменьшение ЧСС (отриц. Хронотропный эффект)
Угнетение проводимости (отриц. Дромотропный эффект)
Снижение автоматизма (отриц. Батмотропный эффект)

Фармакодинамика Бета-адреноблокаторов

Орган или ткань	Рецепторы	Эффекты стимуляции
Окончания синаптических нервов	β_2	Увеличение высвобождения норадреналина
Окончания холинэргических нервов	β_2	Увеличение высвобождения ацетилхолина
Глаза	β_1	Увеличение образования внутриглазной жидкости
Слезные железы	β_2	Увеличение секреции слезной жидкости
Сердце (миокард)	$\beta_1 > \beta_2$	Увеличение частоты и силы сокращений; увеличение А-V-проводения; повышение возбудимости миокарда
	β_2	Увеличение частоты и силы сердечных сокращений
Сосуды	$\beta_{1,2}$ β_2	Расширение коронарных артерий Расширение других артерий и вен
Почки (ЮГА)	$\beta_{1,2}$	Увеличение секреции ренина Ингибирование канальцевой реабсорбции натрия
Бронхи	$\beta_2 > \beta_1$	Бронходилатация

Слюнные железы	β_1	Увеличение секреции амилазы
Пищевод	$\beta_{1,2}$	Ослабление перистальтики, снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода
Желудок	$\beta_{1,2}$	Ослабление перистальтики; уменьшение секреции соляной кислоты
Кишечник	$\beta_{1,2}$	Ослабление перистальтики
Мочевой пузырь	β_2	Сокращение детрузора
Матка	β_2	Расслабление (при беременности)
Скелетные мышцы	$\beta_2 > \beta_1$	Усиление гликогенолиза, усиление тремора
Печень	$\beta_2 > \beta_1$	Усиление гликогенолиза и глюконеогенеза (повышение уровня глюкозы в крови)

Фармакодинамика Бета-адреноблокаторов

Фармакодинамическими эффектами частичной или полной блокады β_2 -адренорецепторов являются:

- повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, включая крайнюю степень ее выраженности - бронхоспазм;
- нарушение мобилизации глюкозы из печени в кровь, вследствие торможения гликогенолиза и глюконеогенеза, оказания потенцирующего гипогликемизирующего действия инсулина и других гипогликемических препаратов;
- повышение тонуса гладкой мускулатуры артерий - артериальная вазоконстрикция, вызывающая увеличение ОПСС, коронаростаз, уменьшение почечного кровотока, снижение кровообращения в конечностях, гипертензивную реакцию на гиперкатехоламинемии при гипогликемии, феохромоцитоме, после отмены клонидина, во время операции или в послеоперационном периоде.

Классификация бета-блокаторов по липофильности

Липофильные	Гидрофильные	Амфобильные
Метопролол	Атенолол	Бисопролол
Тимолол	Надолол	Пиндолол
Пропранолол	Соталол	Целипролол
Карведилол	Эсмолол	
Бетаксолол		

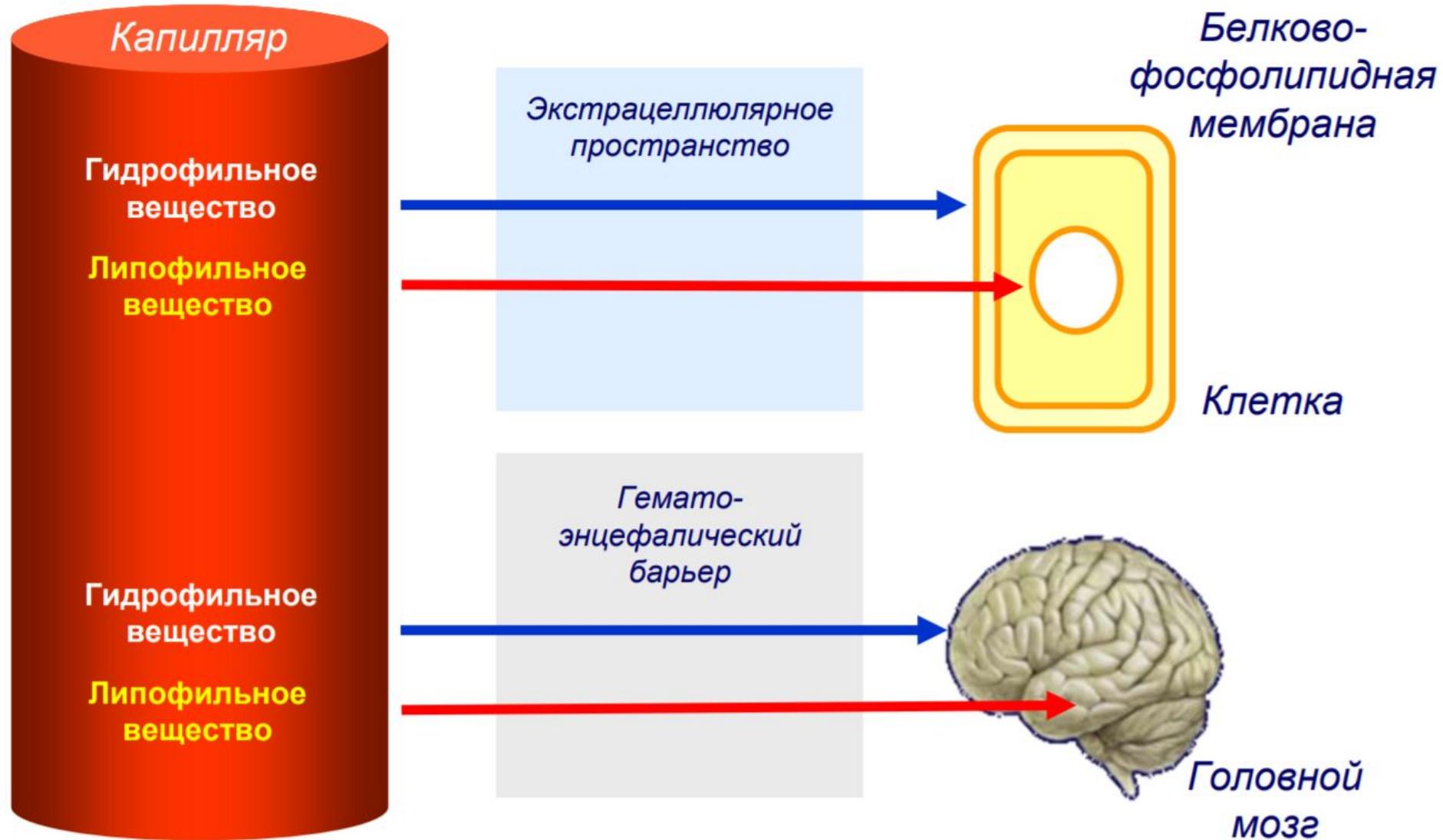
Липофильные бета-блокаторы лучше проникают через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер

Фармакокинетика бета-адреноблокаторов

Препарат	β_1 -селективность	ВСА/ α -адрено- блокада	$T_{1/2}$ (час)	Связывание с белками плазмы (%)	Элиминация	
					Печенью	Почками
Алprenолол	0	+2/0		85	100	0
Бевантолол	+2	0/0	2-4	95	100	0
Небиволол	+8	0/0	10-50	98	99,5	0,5
Бетаксолол	+2	0/0	16-22	50	85	15
Карведилол	+1	0/+1	6-7		100	0
Лабетолол	0	+1 β 2/+2	3-4	50	100	0
Метопролол	+2	0/0	3-4	10	100	0
Оксipренолол	0	+2 β 1= β 2	1-4	80	100	0
Пропранолол	0	0/0	2-5	93	100	0
Тимолол	0	0/0	4-5	10	80	20

Липофильные бета-адреноблокаторы (бетаксолол, карведилол, метопролол, окспренолол, пропранолол, небиволол, тимолол и др.), быстро и полностью всасываются в ЖКТ, легко проходят через ГЭБ. Все липофильные бета-адреноблокаторы подвергаются биотрансформации путём окисления изоферментом 2D6 цитохрома P450 (CYP2D6).

Липофильные БАБ хорошо проникают через клеточные мембраны и ГЭБ



Фармакокинетика бета-адреноблокаторов

Препарат	β_1 -селективность	ВСА/ α -адреноблокада	$T_{1/2}$ (час)	Связывание с белками плазмы (%)	Элиминация	
					Печенью	Почками
Атенолол	+2	0/0	6-9	5	10	90
Картеолол	0	+1/0	5-6	25	10	90
Надолол	0	0/0	14-24	25	0	100
Пенбутолол	0	+1/0	24-27	98	5	95
Соталол	0	0/0	7-18	0	20	80
Талинолол	+2	+1/0			10	90
Эсмолол	+2	0/0	9 мин	55	0	0

Гидрофильные бета-адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью (30-70%) и неравномерно всасывается в ЖКТ, обычно в незначительной степени (0%-20%) метаболизируется в печени и выводится почками в неизменённом виде (40-70%) либо в форме метаболитов, имеют большой период полувыведения (6-24 ч), чем липофильные β -блокаторы

Фармакокинетика бета-адреноблокаторов

Препарат	β_1 -селективность	ВСА/ α -адреноблокада	$T_{1/2}$ (час)	Связывание с белками плазмы (%)	Элиминация	
					Печенью	Почками
Ацебутолол	+1	+1 β_1 /0	3-4	25	60	40
Бисопролол	+3	0/0	10-12	30	50	50
Пиндолол	0	+3 β_2	3-4	57	60	40
Целипролол	+2	+2 β_2 /+1	5-6	30	40	60

Амфифильные бета-адреноблокаторы, растворимы как в жирах, так и в воде (ацебутолол, бисопролол, пиндолол, целипролол). Эти ЛС частично биотрансформируются в печени (40-60%) под действием CYP2D6, а оставшаяся часть выводится почками в неизменённом виде.

Показания к применению

К **основным** показаниям к применению β -адреноблокаторов относятся:

стенокардия напряжения с эпизодами ишемии миокарда,
сопровождающиеся или не сопровождающиеся болевыми ощущениями;

артериальная гипертензия (АГ);

профилактика развития желудочковых и предсердных аритмий;

первичная профилактика инсульта и ИБС у больных с АГ;

вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) после перенесенного ИМ;

профилактика внезапной смерти у больных с синдромом врожденного удлиннения интервала QT;

Противопоказания

Абсолютные:

- Бронхиальная астма
- синдром слабости синусового узла
- атриовентрикулярная блокада II—III степени
- выраженная артериальная гипотония
- брадикардия с частотой менее 50 сердечных сокращений в 1 мин
- острая сердечная недостаточность (отек легких)

Относительные:

- СД
- ХОБЛ
- Нарушение периферического кровообращения
- Депрессия
- Феохромоцитома
- Беременность

Нежелательные лекарственные реакции

Бронхоспазм- развивается вследствие блокады β_2 -а/р гладкой мускулатуры бронхов, тем самым снижая активность аденилатциклазы и замедляет синтез цАМФ, приводя к тому, что цАМФ-зависимые протеинкиназы остаются неактивными и не способны фосфорилировать и подавлять активность киназы лёгких цепей миозина. Киназа активно фосфорилирует легкие цепи сократительного белка миозина, который соединяется с актином. Происходит сокращение гладкомышечной клетки, сопровождающееся повышением тонуса бронхов.

Стимуляция родовой деятельности у беременных- аналогичным образом повышается тонус матки.

Синдром Рейно- за счёт сужения артериол и венул

Абдоминальный синдром- активация моторики ЖКТ.

Метаболический синдром- блокада β_2 -а/р жировой ткани обуславливает уменьшение активности аденилатциклазы и замедление синтеза цАМФ, в результате цАМФ-протеинкиназы остаются неактивными и не способны фосфорилировать, тем самым активируя триацилглицеролипазу. В результате происходит угнетение липолиза триглицеридов в жировой ткани, что препятствует повышению содержания свободных жирных кислот. При этом возрастает уровень ТГ в плазме крови, концентрация общего холестерина не изменяется, но повышается уровень ТГ ЛПНП - атерогенный эффект.

Лекарственное взаимодействие

комбинации антигипертензивных препаратов						
	иАПФ	БРА	ТД	β -АБ	АК дигидроп.	АК недигидроп.
иАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β -АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АК дигидроп.	Р	Р	Р	Р	Н	В
АК недигидроп.	Р	Р	Р	Н	В	Н

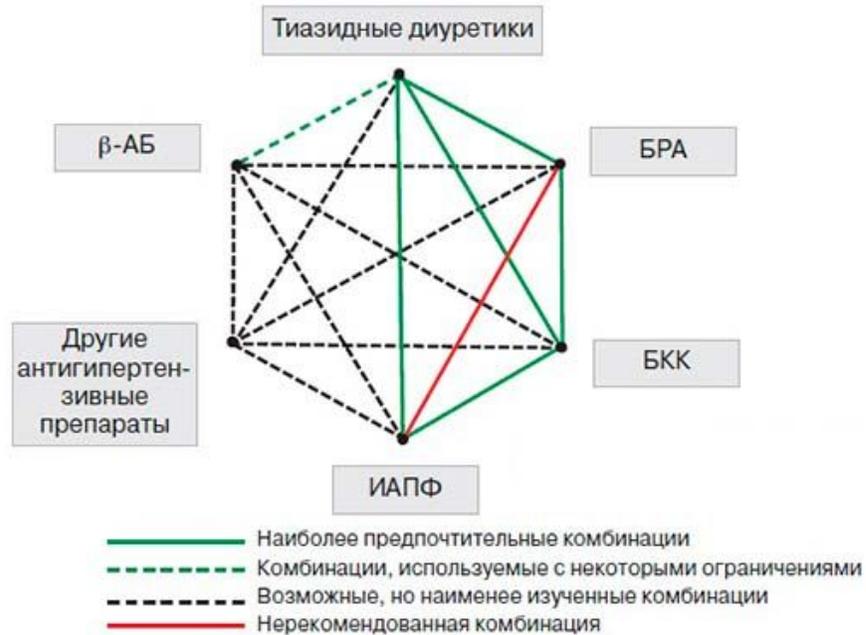
Н – нерациональные, В – возможные, Р – рациональные

Комбинированное назначение БАБ+Альфа-адреномиметик (клонидин)= снижение АД и брадикардия, особенно при нахождении больных в горизонтальном положении. В данном случае, при отмене клонидина, происходит повышение АД, связанное с усилением выделения норадреналина из пресинаптических окончаний и выраженным сужением сосудов за счёт стимуляции БАрецепторов, усугубляющегося сопутствующей блокадой БАрецепторов.

Сочетанное назначение БАБ+ Блокатор кальциевых каналов (верапамил) или антиаритмические средства (амиодарон), может привести к резкой брадикардии и нарушениям АВ-проводимости, поэтому при применении подобных комбинаций необходим тщательный контроль с помощью ЭКГ.

Лекарственное взаимодействие

Возможные комбинации антигипертензивных препаратов.



Назначение БАБ+ нитраты или дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов обосновано, поскольку первые уменьшают потребность миокарда в кислороде, а нитраты и блокаторы медленных кальциевых каналов, снижая тонус периферических и коронарных сосудов, обеспечивают гемодинамическую разгрузку миокарда и увеличение коронарного кровотока.

Список литературы

1. Кукес В.Г., Клиническая фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Кукес В.Г. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1024 с.
2. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
3. Харкевич Д.А., *Фармакология* [Электронный ресурс] / Д. А. Харкевич - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 760 с.
4. Аляутдин Р.Н., Фармакология. [Электронный ресурс]: учебное пособие / Аляутдин Р.Н. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с