

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

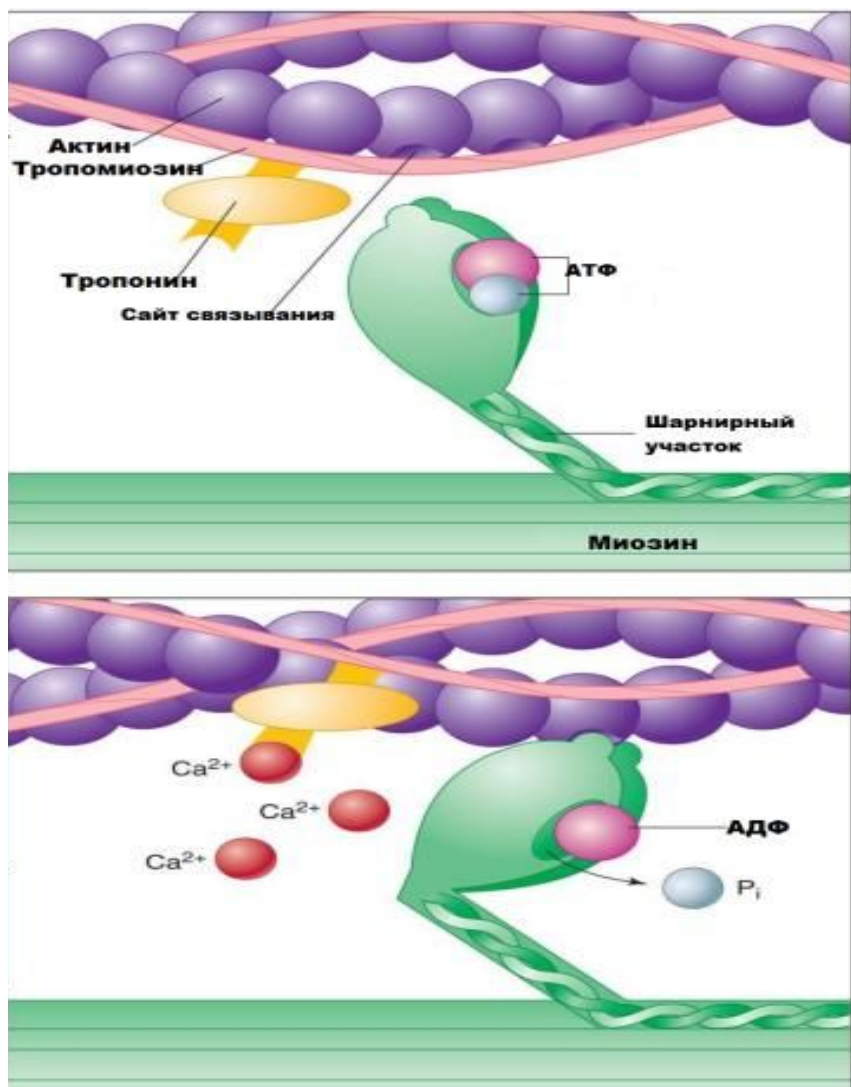


Механизм действия



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 гиперкатехоламинемия 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 | | |

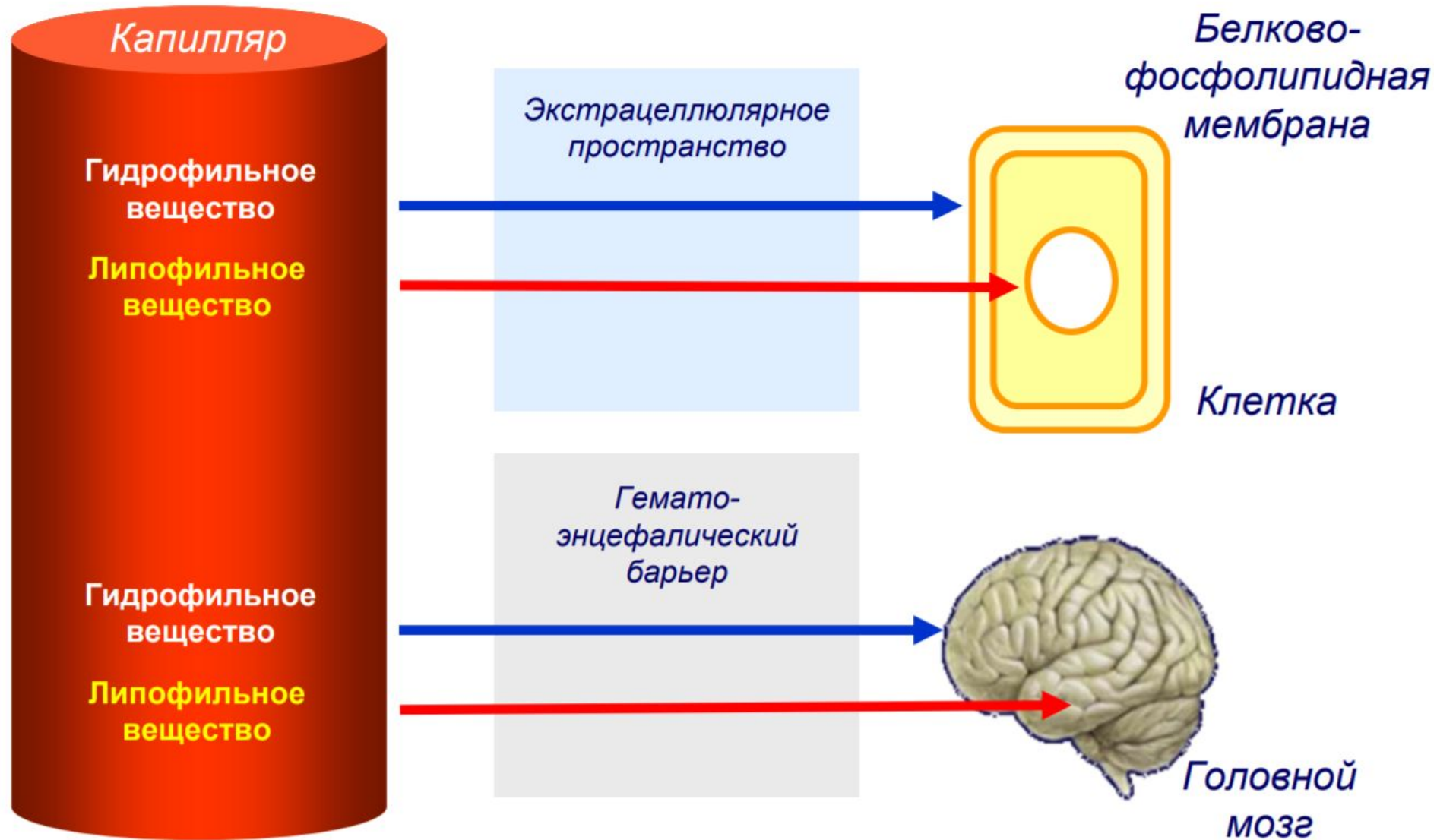
Липофильные бета-блокаторы лучше проникают через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер

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 удлинения 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

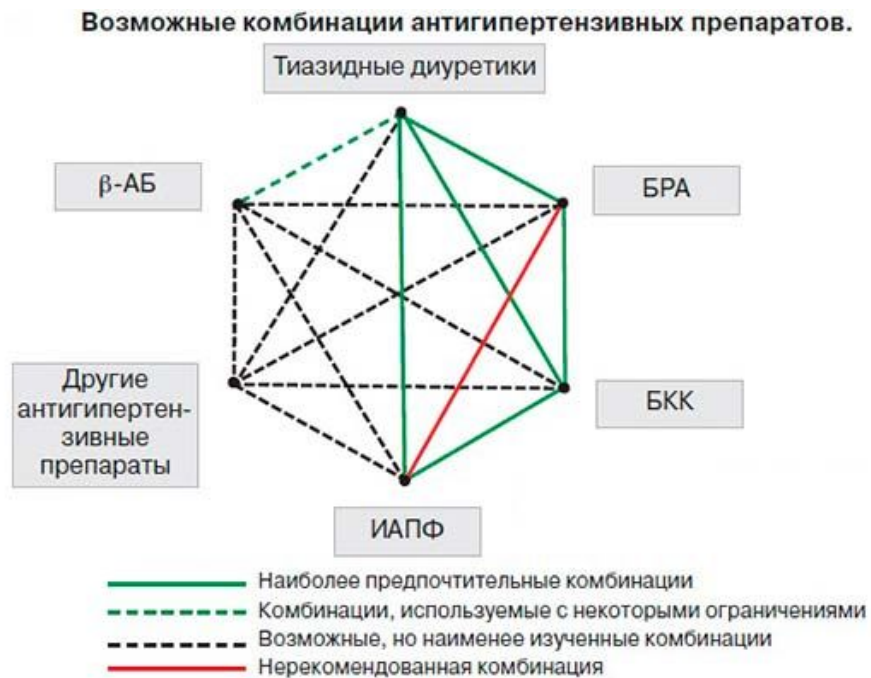
| комбинации антигипертензивных препаратов | | | | | | |
|--|------|-----|----|------|--------------|----------------|
| | иАПФ | БРА | ТД | β-АБ | АК дигидроп. | АК недигидроп. |
| иАПФ | Н | В | Р | В | Р | Р |
| БРА | В | Н | Р | В | Р | Р |
| ТД | Р | Р | Н | Р | Р | Р |
| β-АБ | В | В | Р | Н |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



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