

# БЛОКАТОРЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

А.Е. Карелов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии с  
курсом детской анестезиологии и реаниматологии  
Медицинская академия последипломного образования  
Санкт-Петербург

# АГОНИСТ И РЕЦЕПТОР

---

АДРЕНАЛИН - конец XIX века

Концепция взаимодействия:

Langley J.N. - 1905

Dale H. - 1906

# АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

---

Два класса адренорецепторов (Ahlquist J.N., 1948):

- $\alpha$ -адренорецепторы
- $\beta$ -адренорецепторы

# АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

---

Два подкласса  $\beta$ -адренорецепторов (Lands A.M., 1967):

- $\beta_1$ -адренорецепторы (миокард, кишечник, жировая ткань)
- $\beta_2$ -адренорецепторы (гладкие мышцы сосудов и бронхов)

# β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

---

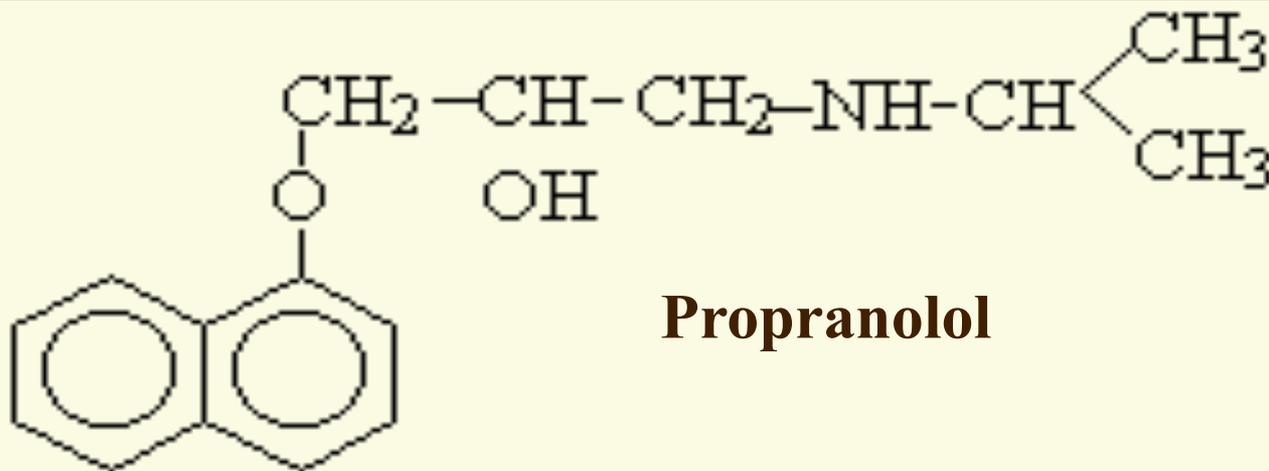
- Стимуляция образования цАМФ
- Активация рецептор-зависимого тока ионов кальция в клетку
- Стимуляция функциональной активности клетки

# β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

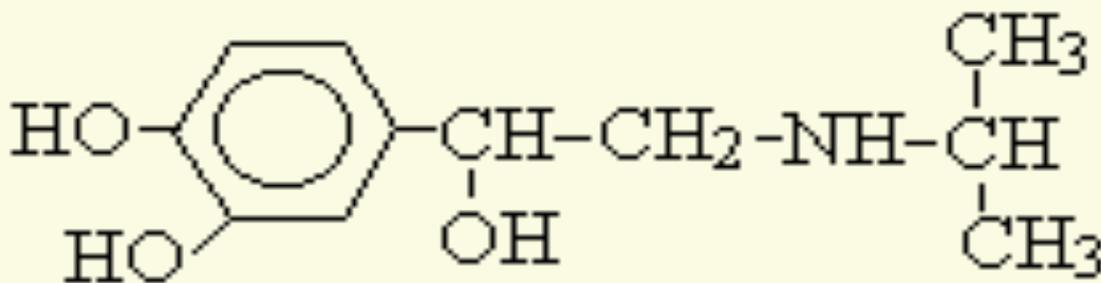
---

Группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать β-адренергические рецепторы

# ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА



**Propranolol**



**Isoproterenol**

Бета-

7

адреноблокаторы //

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

---

- Специфический антагонизм
- Конкурентный антагонизм
- Внутренняя симпатомиметическая активность
- Взаимоотношение структура-активность
- Мембраностабилизирующая активность
- Селективность
- Липофильность

# СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИЗМ

---

Бета-адреноблокаторы имеют высокую степень сродства к соответствующим адренергическим рецепторам, блокируют развитие всех эффектов связанных с активацией этих рецепторов и не влияют на действие других препаратов, вызывающих аналогичные агонистам  $\beta$ -адренорецепторов эффекты

# КОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ

---

Все  $\beta$ -адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами

# СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

---

Некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы обладают агонистической активностью. Это проявляется:

- в меньшей степени снижают ЧСС
- в меньшей степени снижают сердечный выброс
- в меньшей степени повышают сосудистый тонус

# СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

---

- В меньшей степени вызывают бронхоконстрикцию
- Не влияют на липидный обмен
- В меньшей степени вызывают синдром отмены
- Действуют при нагрузках, но не в покое
- Имеет незначительное клиническое значение

# СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ

---

Левовращающие изомеры на два порядка активнее правовращающих

# СТАБИЛИЗАЦИЯ МЕМБРАН

---

- не связана с активацией  $\beta$ -адренорецепторов. Проявляется в виде уменьшения скорости и амплитуды потенциала действия миокардиального волокна без влияния на потенциал покоя и продолжительность потенциала действия, что приводит к проявлению дополнительного антиаритмического эффекта

Бета-

14

адреноблокаторы //

# СЕЛЕКТИВНОСТЬ

---

Ряд  $\beta$ -адреноблокаторов обладает свойством избирательно воздействовать на  $\beta_1$ -адренорецепторы

# ЛИПОФИЛЬНОСТЬ

---

Не имеет клинического значения

# КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

---

- Снижение частоты сердечных сокращений
- Замедление проводимости
- Снижение сократимости
- Улучшение люзитропности
- Уменьшение сердечного выброса
- Усиление сосудистого тонуса
- ГИПОТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ

# КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

---

- Снижение потребления миокардом кислорода
- Антиангинальное действие
- Снижение коронарного кровотока
- Влияют на агрегацию тромбоцитов
- Стимуляция вазодилатации
- Антиаритмическая активность
- Влияние на метаболизм

# КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

---

- Подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Подавление реакции барорецепторов дуги аорты
- Снижение центрального симпатического потока
- Феномен «потолка»

# СНИЖЕНИЕ ЧСС

---

Механизм: снижение автоматизма синусного узла, т.е. скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма

# ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОВОДИМОСТИ

---

Замедление проводимости в большей степени в антеградном направлении и меньше в ретроградном

# СНИЖЕНИЕ СОКРАТИМОСТИ

---

Механизм: предотвращение образования внутриклеточного цАМФ в результате активирования  $\beta_1$ -адренергических рецепторов

# УЛУЧШЕНИЕ ЛЮЗИТРОПНОСТИ

---

- Механизмы: 1) предотвращение и уменьшение накопления кальция в кардиомиоцитах, которое развивается в результате возникновения несоответствия между потребностью и доставкой кислорода кардиомиоцитам
- 2) уменьшение миокардиального напряжения

# СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

---

Механизмы: этот эффект развивается в результате снижения ЧСС и сократимости

# УСИЛЕНИЕ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

---

Механизм: этот эффект развивается рефлекторно в ответ на снижение сердечного выброса за счет повышения симпатической активности и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

# АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ

---

- Механизмы: 1) снижение сердечного выброса
- 2) снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- 3) предотвращение активации барорецепторов дуги аорты
- 4) стимуляция вазодилатации
- 5) супрессия центрального симпатического потока

# СНИЖЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ

---

Механизмы: 1) за счет снижения ЧСС

2) за счет снижения сократимости

3) за счет снижения постнагрузки

(!) Однако, вследствие улучшения люзитропности повышение конечно-диастолического объема может привести к перерастяжению мышечных волокон, т. е. к увеличению преднагрузки с повышением потребности в кислороде

# АНТИАНГИНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

---

СВЯЗАНА С УМЕНЬШЕНИЕМ  
ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В  
КИСЛОРОДЕ, Т.Е. С ЛИКВИДАЦИЕЙ  
НЕСООТВЕТСТВИЯ МЕЖДУ  
ПОТРЕБНОСТЬЮ И ДОСТАВКОЙ  
КИСЛОРОДА КАРДИОМИОЦИТАМ

# СНИЖЕНИЕ КРОНОАРНОГО КРОВотоКА

---

Механизмы:

- 1) снижение перфузионного давления
- 2) снижение диастолического давления
- 3) усиление сосудистого тонуса

# СТИМУЛЯЦИЯ ВАЗОДИЛАТАЦИИ

---

Механизмы:

- 1) за счет блокады  $\alpha$ -адренорецепторов
- 2) за счет активации центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов
- 3) за счет стимуляции синтеза эндотелиального вазорелаксирующего фактора (оксида азота)

# ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

---

## УГЛЕВОДОВ

Не влияют на на уровень глюкозы и инсулина, но снижают скорость подъема уровня глюкозы в плазме после гипогликемии, вызванной инсулином

# ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

---

## ЛИПИДОВ

Предотвращают повышение уровня свободных жирных кислот, повышают уровень триглицеридов и снижают уровень холестерина в ЛПВП, тем самым повышая индекс атерогенности

# ПОДАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ РААС

---

Механизм: блокада  $\beta_1$ -адренергических  
рецепторов почек

# ФЕНОМЕН «ПОТОЛКА»

---

Считается, что существует некая доза препарата, превышение которой не усиливает его эффекты

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

$\beta$ -

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

---

БЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТО-  
МИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ:

- Пропранолол (мембраностабилизация)
- Карведилол
- Лабеталол
- Надолол
- Тимолол

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

$\beta$ -

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

---

СО ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТО-  
МИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

- Окспренолол
- Пиндолол
- Соталол
- Алпренолол

# КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ

## $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

---

БЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТО-  
МИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ:

- Метопролол
- Атенолол
- Бетаксолол
- Бисопролол
- Невиболол
- Эсмолол
- Целипролол

# КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ СО ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТО- МИМЕТИЧЕСКИМ И МЕМБРАНО- СТАБИЛИЗИРУЮЩИМ ЭФФЕКТАМИ:

- Ацебутолол
- Талинолол

# ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

---

В ОТНОШЕНИИ УДЛИНЕНИЯ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ  
ПАЦИЕНТОВ С ИБС после ОИМ:

- Пропранолол
- Тимолол
- Метопролол

# ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

---

В ОТНОШЕНИИ УДЛИНЕНИЯ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ  
ПАЦИЕНТОВ С ИБС и СН:

- Метопролол
- Бисопролол
- Карведилол

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

---

- Депрессия
- Сонливость
- Усталость
- Половая дисфункция
- Синдром отмены
- Ортостатическая гипотензия
- Маскируют симптомы тиреотоксикоза, гипогликемии

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

---

- Взаимоусиливают гипотензивный эффект других препаратов
- Взаимоусиливают замедление проводимости по проводящим путям миокарда другими препаратами

# ЭЛИМИНАЦИЯ

---

## ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ПОЧКАМИ:

- Бисопролол
- Пиндолол

# ЭЛИМИНАЦИЯ

---

В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПОЧКАМИ:

- Талинолол
- Атенолол
- Бетаксолол
- Метопролол
- Пропранолол
- Соталол

# ЭЛИМИНАЦИЯ

---

В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ЖКТ:

- Карведилол
- Невиболол

# ПОКАЗАНИЯ

---

- Нарушения сердечного ритма, связанные с гиперкатехолемией: экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия (с узким QRS-комплексом)
- ИБС
- Артериальная гипертензия
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Тремор

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

---

- Синдром короткого PQ
- Беременность и кормление грудью
- Легочная гипертензия
- Вариантная стенокардия
- Брадикардия
- Синдром слабости синусового узла
- Блокады AV-соединения

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

---

- Сердечная недостаточность (ФВ<30%)
- Артериальная гипотензия
- Болезнь Рейно и подобные синдромы
- Бронхообструктивные синдромы

# β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

---

- Используются по принципу «по потребности»
- Препараты, разрешенные для в/венного применения:
  - Пропранолол
  - Талинолол
  - Эсмолол

# β-БЛОКАТОРЫ И ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТРЕСС

---

- Снижают выраженность острого адаптационного синдрома
- Снижают интенсивность катаболизма белков
- Снижают интенсивность гликогенолиза
- Ингибируют следствия активации симпатического отдела нервной системы

# β-БЛОКАТОРЫ И ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТРЕСС

---

- Снижают частоту периоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при интра- и послеоперационном применении у пациентов с ИБС

# ПРОПРАНОЛОЛ

---

- Самый старый и наиболее изученный  $\beta$ -адреноблокатор (неселективный)
- Разрешено в/в введение
- Снижает агрегацию тромбоцитов
- Обладает антиоксидантной активностью
- Усиливает гиперкалиемию в ответ на физическую нагрузку

# ПРОПРАНОЛОЛ

---

- Активирует фибринолиз
- Усиливает сократимость матки
- Подавляет гликогенолиз
- Угнетает секрецию глюкагона, инсулина
- Нарушает процесс превращения  $T_4$  в  $T_3$

# КАРВЕДИЛОЛ

---

- Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор
- Имеет антиоксидантную активность
- Обладает  $\alpha$ -адреноблокирующим свойством, что приводит к снижению сосудистого тонуса

ЛАБЕТАЛОЛ  
ПРАКСИДОЛОЛ

# НЕВИБОЛОЛ

---

- Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор
- Оказывает сосудорасширяющее действие за счет стимуляции синтеза эндотелиального вазорелаксирующего фактора (оксида азота), что приводит к снижению сосудистого тонуса

# ЦЕЛИПРОЛОЛ

---

- Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор
- Обладает способностью активировать центральные  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы, что препятствует компенсаторному повышению сосудистого тонуса

# СОТАЛОЛ

---

- Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор
- Обладает добавочной антиаритмической активностью за счет блокады калиевых каналов кардиомиоцитов, приводя к удлинению интервала QT
- Повышает тонус кардиального сфинктера
- Тормозит секрецию парат-гормона и инсулина

# ПИНДОЛОЛ

---

- Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор
- Обладает наиболее выраженной внутренней симпатомиметической активностью

# НАДОЛОЛ

---

- Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор
- Обладает наиболее длительным периодом действия и требует однократного приема за сутки

# ТИМОЛОЛ

---

- Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор
- Снижает скорость образования внутриглазной жидкости

БЕТАКСОЛОЛ

ПРОКСОДОЛОЛ

ПИНДОЛОЛ

ПРОПРАНОЛОЛ

# ТАЛИНОЛОЛ

---

- Селективный короткодействующий  $\beta_1$ -адреноблокатор
- Снижает уровень норадреналина в плазме
- Разрешено в/в введение

# ЭСМОЛОЛ

---

- Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор
- Самый короткодействующий из существующих  $\beta$ -адреноблокаторов
- Разлагается под действием эстераз плазмы
- Разрешено в/в введение

# АТЕНОЛОЛ

---

- Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор
- Может усилить запрос в кислороде
- В высоких дозах учащает у животных частоту ДГПЖ, аденом надпочечников и молочных желез и карциномы щитовидной железы

# МЕТОПРОЛОЛ

---

- Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор
- В высоких дозах вызывает гиперплазию печеночных клеток, индурацию макрофагами легочной ткани, а также аденому легких

# БЛОКАТОРЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

А.Е. Карелов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

курсом детской анестезиологии и реаниматологии

Медицинская академия последипломного образования

Санкт-Петербург

с