

БЛОКАТОРЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

А.Е. Карелов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

курсом детской анестезиологии и реаниматологии

Медицинская академия последипломного образования

Санкт-Петербург

с

АГОНИСТ И РЕЦЕПТОР

АДРЕНАЛИН - конец XIX века

Концепция взаимодействия:

Langley J.N. - 1905

Dale H. - 1906

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

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

- α -адренорецепторы
- β -адренорецепторы

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

Два подкласса β -адренорецепторов (Lands A.M., 1967):

- β_1 -адренорецепторы (миокард, кишечник, жировая ткань)
- β_2 -адренорецепторы (гладкие мышцы сосудов и бронхов)

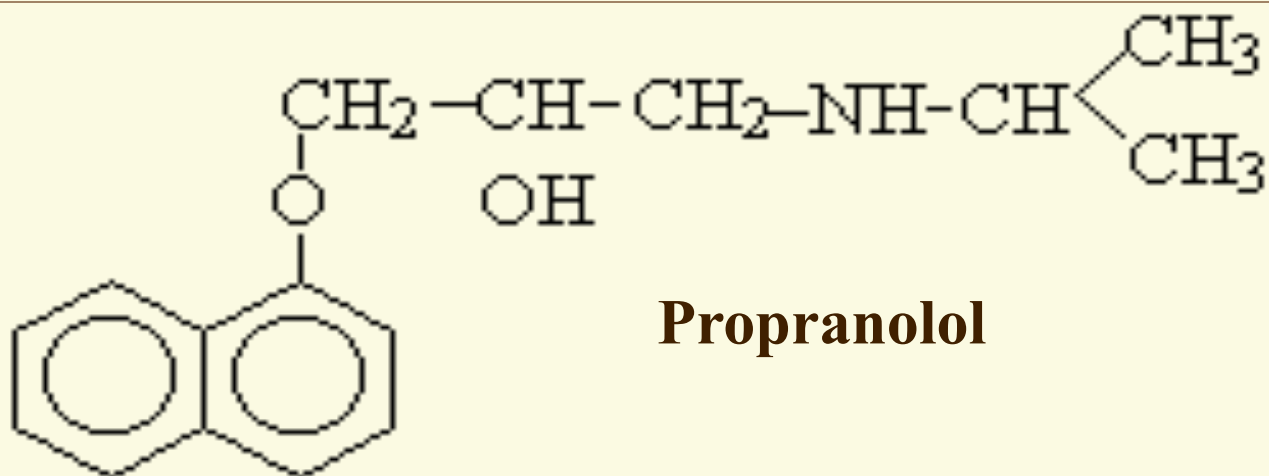
β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

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

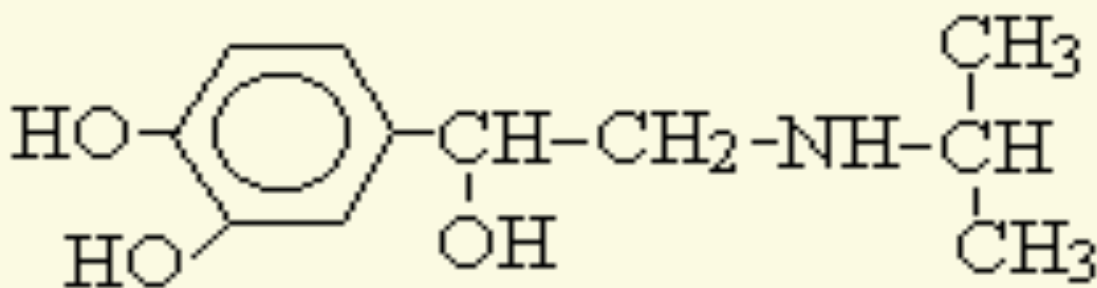
β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

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 β -адренорецепторов эффекты

КОНКУРЕНТНЫЙ АНТАГОНИЗМ

Все β -адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами

СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Некоторые β -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 β -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 β -адреноблокаторов обладает свойством избирательно воздействовать на β_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 β_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 α -адренорецепторов
- 2) за счет активации центральных α_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 β_1 -адренергических
рецепторов почек

ФЕНОМЕН «ПОТОЛКА»

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

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

β -

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

БЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СИМПТО-
МИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ:

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

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

β -

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

СО ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТО-
МИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

- Окспренолол
- Пиндолол
- Соталол
- Алпренолол

КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ

β -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 ЭФЕКТИВНОСТЬ

В ОТНОШЕНИИ УДЛИНЕНИЯ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ИБС после ОИМ:

- Пропранолол
- Тимолол
- Метопролол

ДОКАЗАННАЯ ЭФЕКТИВНОСТЬ

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 синусного 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 β -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 β -адреноблокатор
- Имеет антиоксидантную активность
- Обладает α -адреноблокирующим свойством, что приводит к снижению сосудистого тонуса

ЛАБЕТАЛОЛ
ПРАКСИДОЛОЛ

НЕВИБОЛОЛ

- Селективный β_1 -адреноблокатор
- Оказывает сосудорасширяющее действие за счет стимуляции синтеза эндотелиального вазорелаксирующего фактора (оксида азота), что приводит к снижению сосудистого тонуса

ЦЕЛИПРОЛОЛ

- Селективный β_1 -адреноблокатор
- Обладает способностью активировать центральные α_2 -адренергические рецепторы, что препятствует компенсаторному повышению сосудистого тонуса

СОТАЛОЛ

- Неселективный β -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 β -адреноблокатор
- Обладает наиболее выраженной внутренней симпатомиметической активностью

НАДОЛОЛ

- Неселективный β -адреноблокатор
- Обладает наиболее длительным периодом действия и требует однократного приема за сутки

ТИМОЛОЛ

- Неселективный β -адреноблокатор
- Снижает скорость образования внутриглазной жидкости

БЕТАКСОЛОЛ

ПРОКСОДОЛОЛ

ПИНДОЛОЛ

ПРОПРАНОЛОЛ

ТАЛИНОЛОЛ

- Селективный короткодействующий β_1 -адреноблокатор
- Снижает уровень норадреналина в плазме
- Разрешено в/в введение

ЭСМОЛОЛ

- Селективный β_1 -адреноблокатор
- Самый короткодействующий из существующих β -адреноблокаторов
- Разлагается под действием эстераз плазмы
- Разрешено в/в введение

АТЕНОЛОЛ

- Селективный β_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 β_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