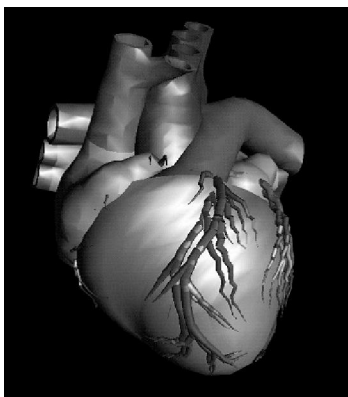


Фармацевтична Жития



Тема 16

**β-блокери,
антиангинални &
антиаритмични лекарства**



- Хипертония
- Angina pectoris
- Сърдечна аритмия
- Сърдечна недостатъчност

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Лекарства с действие върху ССС

- Антихипертензивни
- Диуретици
- Антиангинални
- Антиаритмични
- Антихиперлипидемични
- Кардиотоници

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

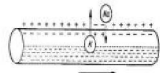
АНТИАРИТМИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Класификация

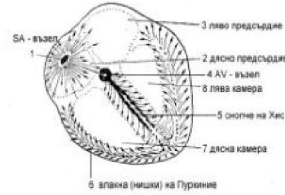
1. Клас I – мембраностабилизиращи антиаритмични
2. Клас II – бета-блокери
3. Клас III – пролонгатори на реполяризацията
4. Клас IV – блокери на калциевите йонни канали (калциеви антагонисти)
5. Други средства за лечение на ритъмни и проводни нарушения

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Електрофизиология на сърцето



Възникване на мембрания акционен потенциал



Възбудно – проводна система на сърцето

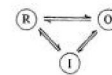
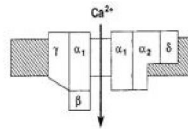
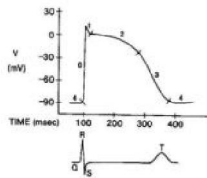
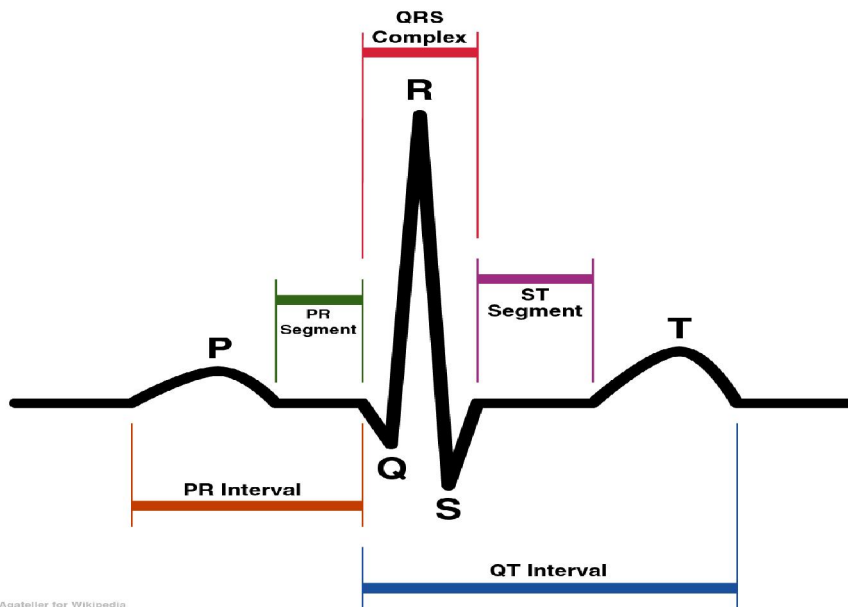


Fig. 19.7 Schematic representation of an ion channel awaiting an equilibrium of resting (R), open (O), and inactivated (I) states.

Схема на Ca²⁺-ионен канал и схема на състоящицята на йонните канали

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



Agateller for Wikipedia
Public Domain

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Ритъмните нарушения могат да настъпят при:

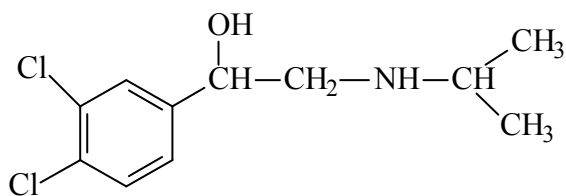
- смущения в образуването на възбуждението (в SA – възела и други части на сърцето) – изразяват се в неправилно или ритмично възникване ектопични огнища на възбуждение;
- смущения в проводимостта на възбуждението (в SA – възела, AV – възела, снопчето на Хис – при прекъсване възникват сърдечни блокове, когато се прекъсне проводимостта в снопчето на Хис е налице бедрен блок) – изразяват се в прекъсване на проводимостта или възникване кръгови импулси.
- смущения в образуването и проводимостта на възбуждението – абсолютна аритмия

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

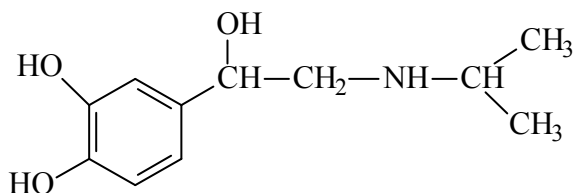
β -адреноблокери

- **блокират β_1 -рецепторите в миокарда**
 - ✓ екранират сърцето от засилена адренергична стимулация
 - ✓ потискат възбудимостта на SA-възел
 - ефективни при синусова тахикардия
- **намаляват кислородната консумация на миокарда**
 - ✓ антиангинозно (антистенокардно) действие
- **антихипертензивен ефект**

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



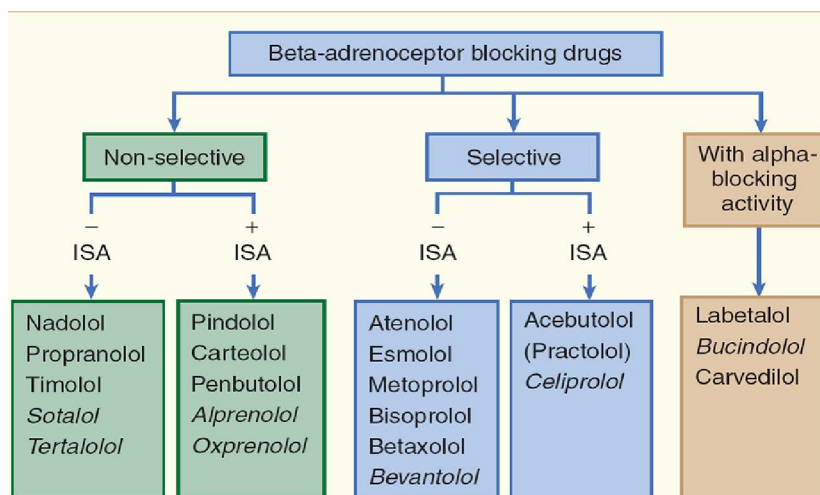
Dichloroisoproterenol



Isoprenaline (Isoproterenol)

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

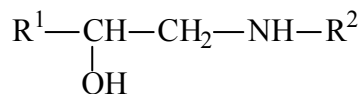
β-блокиращи агенти ; класификация



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

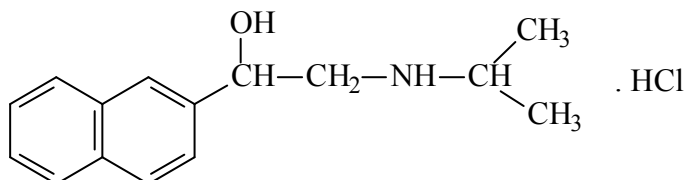
Неселективни β -адреноблокери

А. Производни на арилетаноламина с обща формула:



Pronethalol hydrochloride

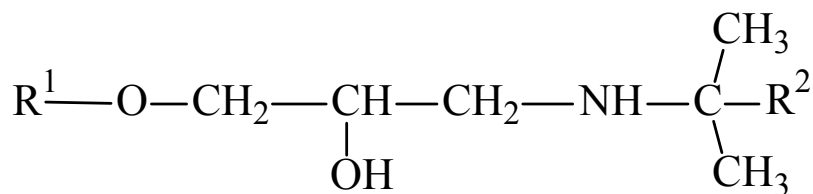
Антихипертензивно
антиаритмично
антиангинално действие



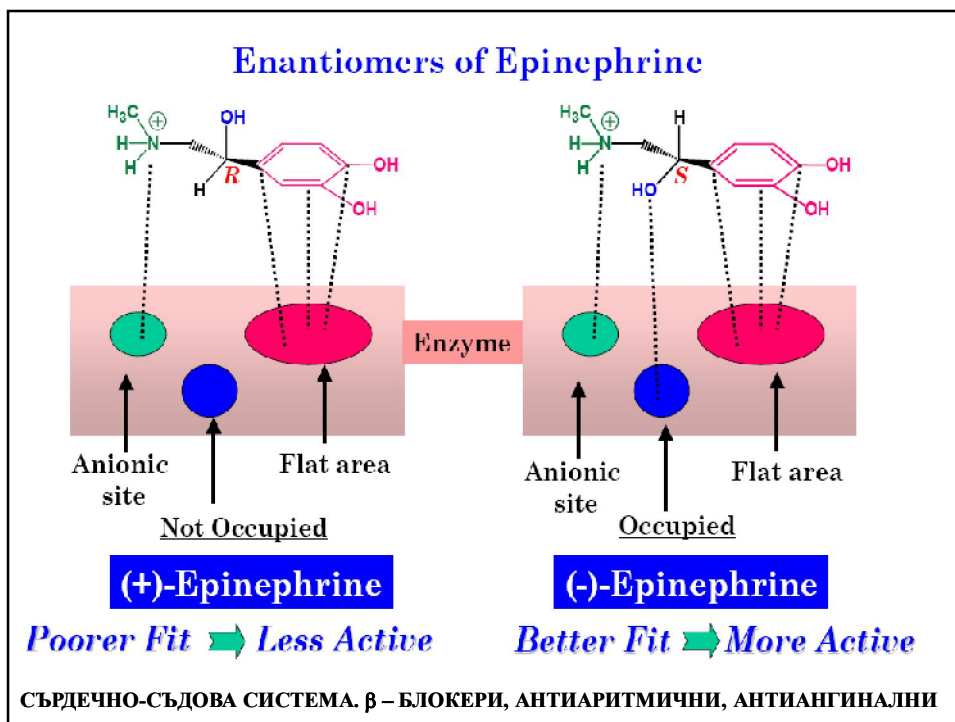
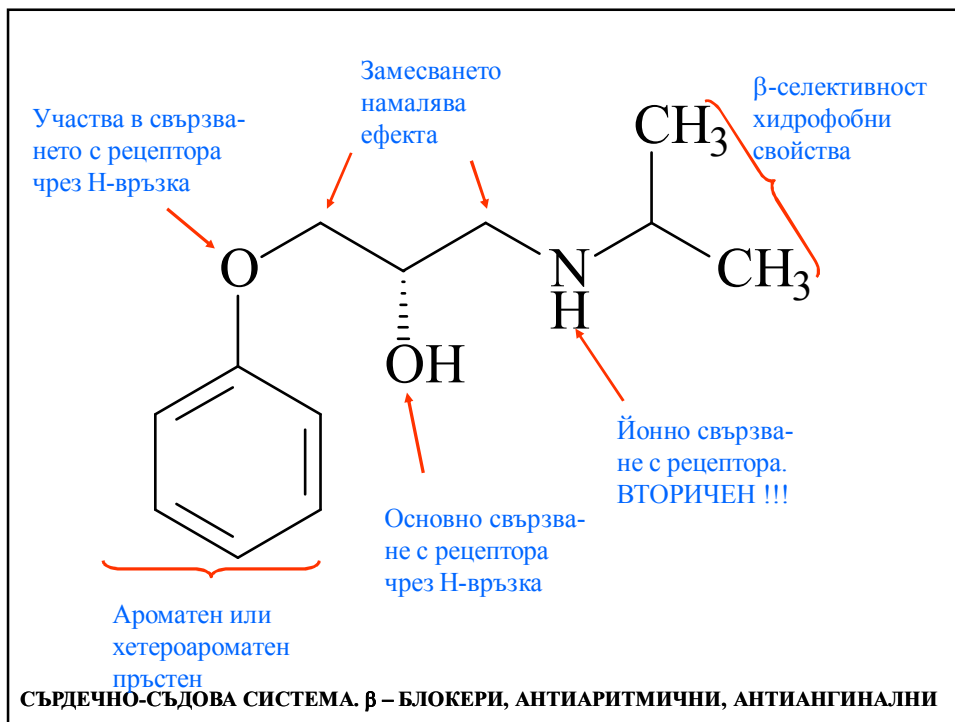
α -[[[(1-метилетил)амино]метил]-2-нафталенметанол

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

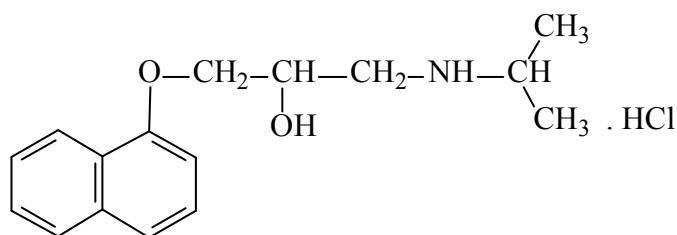
Б. Производни на арилоксипропаноламина.



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



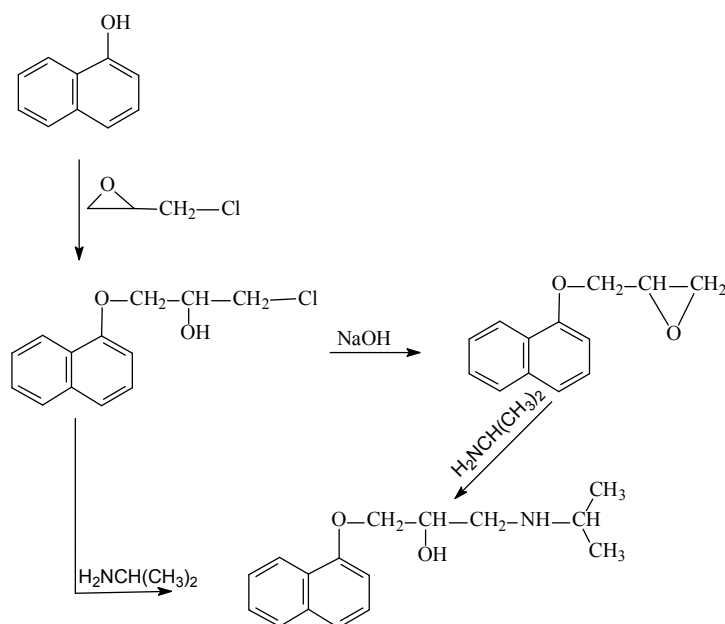
Propranolol



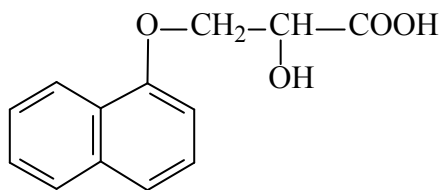
1-[(1-метилетил)-амино]-3-(1-нафтилокси)-2-пропанол

Антихипертензивно
антиаритмично
антиангинално действие

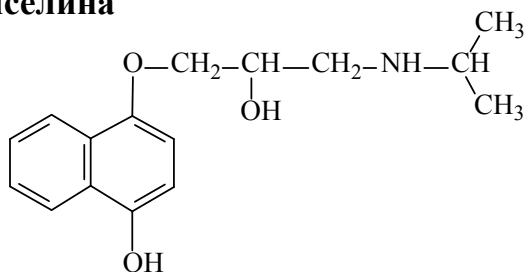
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



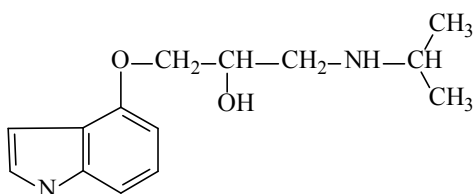
нафтоксимлечна киселина



4-хидроксипропранолол

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Pindolol (Visken)

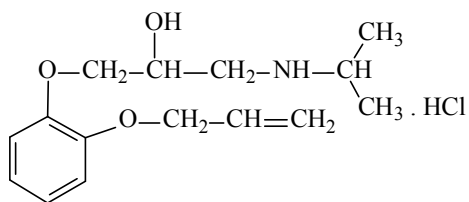


серотонин 5HT_{1A}⁻
рецепторен антагонист.

**Антихипертензивно
антиаритмично
антиангинално и
антиглаукома действие**

1-(1H-индол-4-илокси)-3-[(1-метилетил)-амино]-2-пропанол

Oxprenolol (Trasicor)

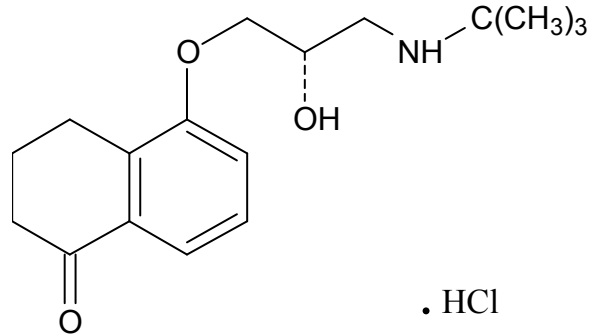


**Антихипертензивно
антиаритмично
антиангинално действие**

1-[(1-метилетил)амино]-3-[2-(2-пропенилокси)фенокси]-2-пропанол

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Levobunolol

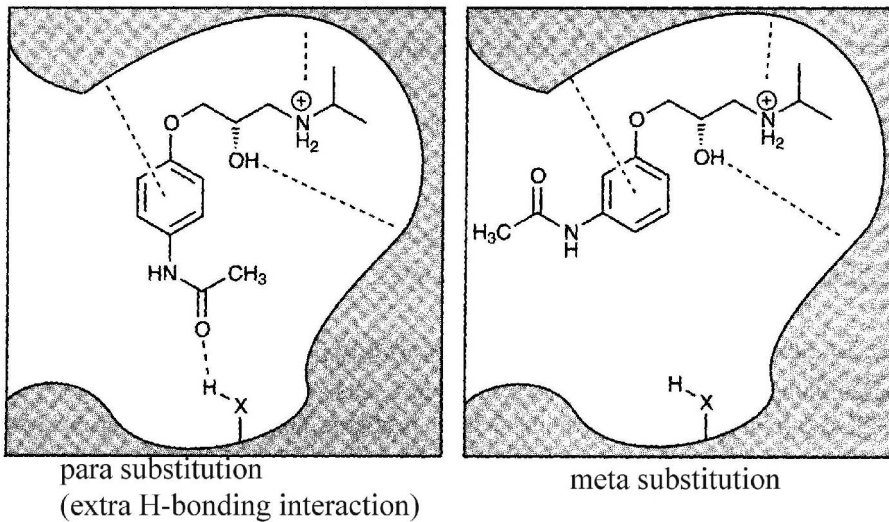


5-[3-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone

ефект при глаукома

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

селективни β -адреноблокери

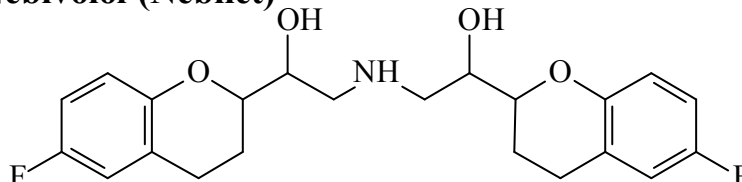


СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

селективни β -адреноблокери

А. Производни на арилетаноламина

Nebivolol (Nebilet)



α, α' -(иминодиметилен)бис[6-флуоро-2-хроманметанол]

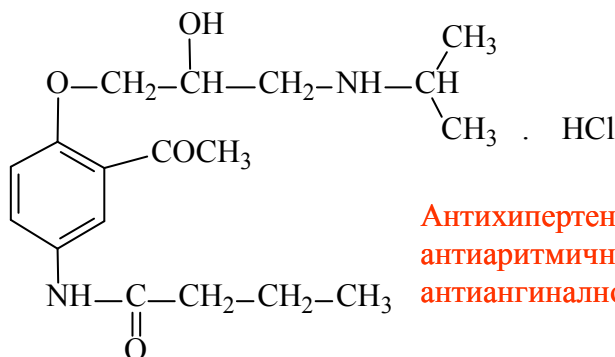
- ✓ Висока липофилност
- ✓ Високоселективно блокиране на β_1 -рецепторите
- ✓ Вазодилатация чрез модулиране освобождаването на NO

Антихипертензивно действие

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Б. Производни на арилоксипропаноламина

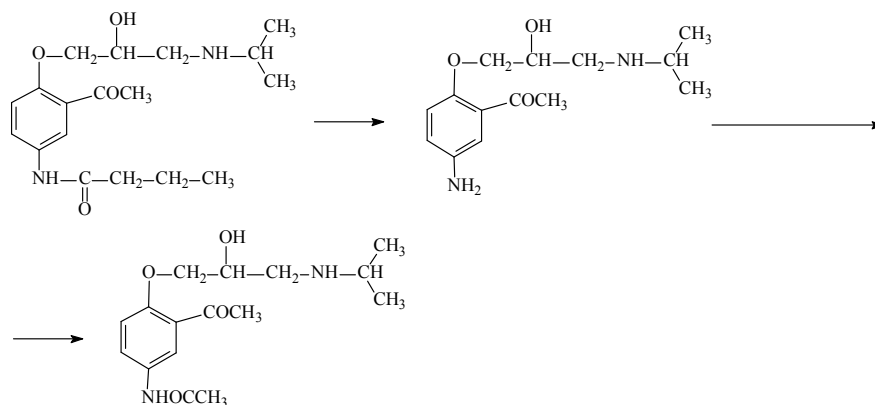
Acebutolol (Sectral)



**Антихипертензивно
антиаритмично
антиангинално действие**

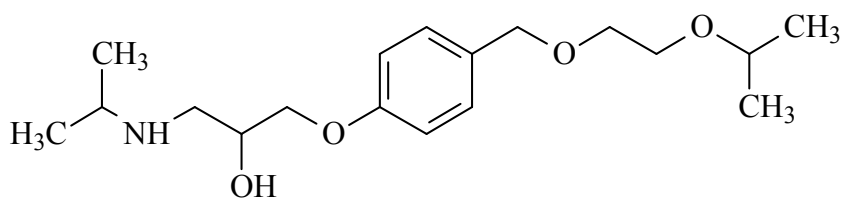
N-[3-ацетил-4-[2-хидрокси-3-[(1-метил-етил)амино]пропокси]фенил]-бутанамид

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Bisoprolol (Bisogama, Concor)



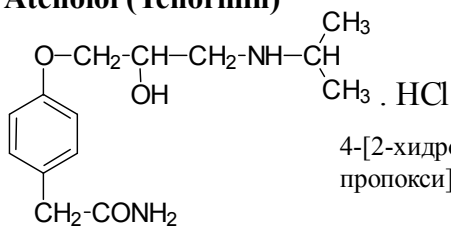
1-[4-[[2-(1-метилетокси)етокси]метил]фенокси]-3-[(1-метилетил)амино]-2-пропанол хемифумарат

✓ Високоселективно блокиране на β_1 -рецепторите

Антихипертензивно действие

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

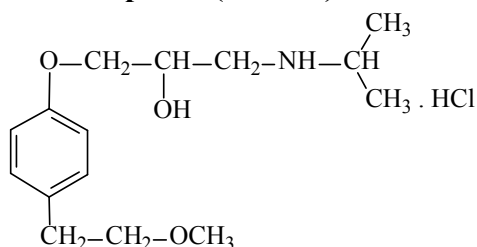
Atenolol (Tenormin)



4-[2-хидрокси-3-[(1-метилетил)-амино]-пропокси]-бензенацетамид

Антихипертензивно
 антиаритмично
 антиангинално действие

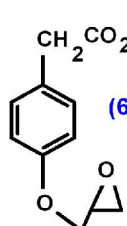
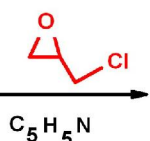
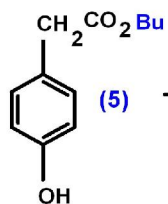
Metoprolol (Betaloc)



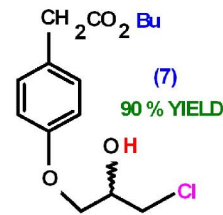
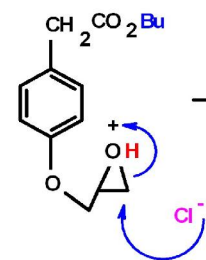
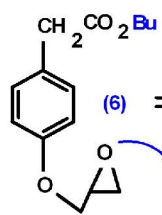
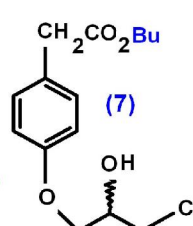
1-[4-(2-метоксиетил)фенокси]-3-[(1-метилетил)-амино]-2-пропанол

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

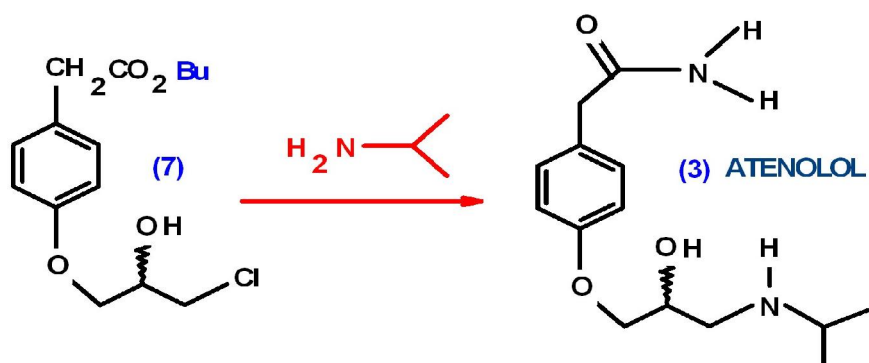
butyl p-hydroxyphenylacetate



1-[p-[(butoxycarbonyl)methyl]phenoxy]-3-chloropropan-2-ol



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



Yield of >95% was obtained after treating of (3) with NH_4OH in methanol and subsequent recrystallization from ethylacetate.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

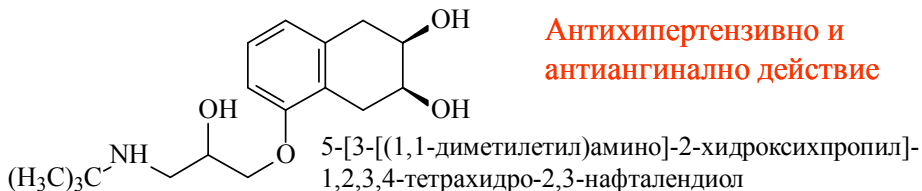
Индекс на β_1 -селективност

Propranolol	0
Metoprolol	1,1
Atenolol	1,7
Bisoprolol	2,5

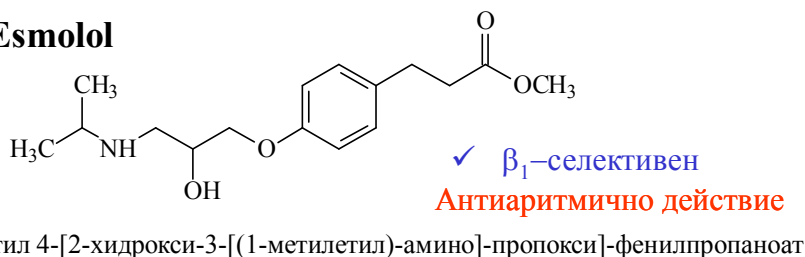
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

β-адреноблокери с удължено и ултракъсо действие

Nadolol



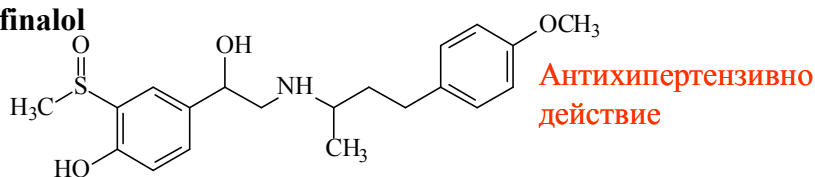
Esmolol



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

хибридни β-адреноблокери

Sulfinalol



4-хидрокси-α-[[[3-(4-метоксифенил)-1-метилпропил]амино]метил]-3-(метилсулфинил)бензенметанол

Carvedilol

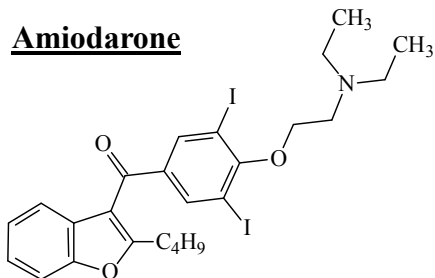


1-(9H-карбазол-4-илокси)-3-[[2-(2-метоксифенокси)етил]амино]-2-пропанол

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Антиаритмични Клас III – пролонгатори на реполяризацията

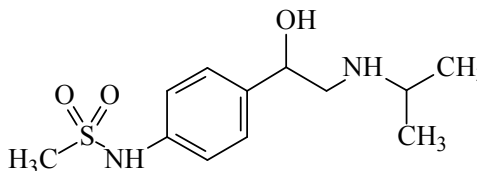
Amiodarone



(2-бутил-3-бензофуранил)[4-[2-(диетиламино)етокси]-3,5-дийодо-фенил]метанон

Антиаритмично действие

Sotalol

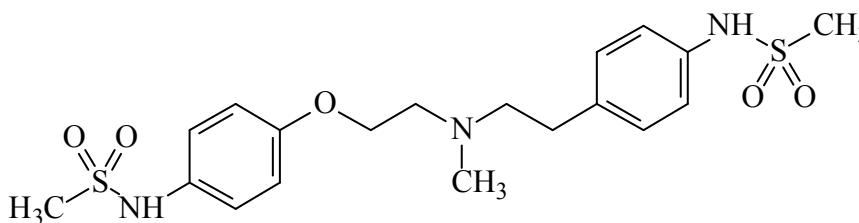


Антихипертензивно антиаритмично антиангинално действие

4'-[1-хидрокси-2-(изопропиламино)етил]-метилсулфоанилид

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Dofetilide (Tikosyn)



N-[4-[2-[метил[2-[4-[(метилсулфонил)амино]фенокси]етил]-амино]етил]фенил]метансулфонамид

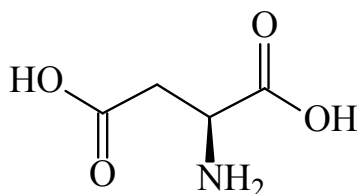
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Други средства за лечение на ритъмни и проводни нарушения

➤ Potassium chloride

➤ Panangin

K^+ и Mg^{2+} сол на аспаргиновата киселина:

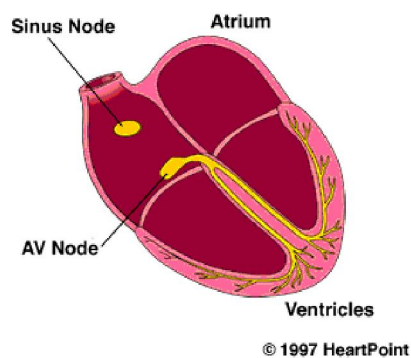
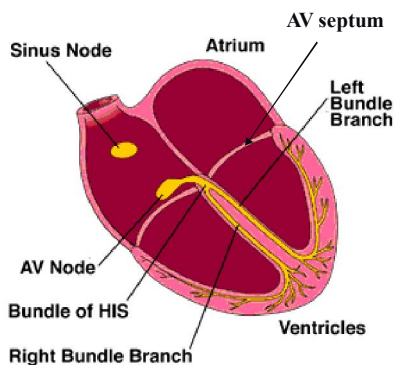


СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Normal heartbeat and atrial arrhythmia

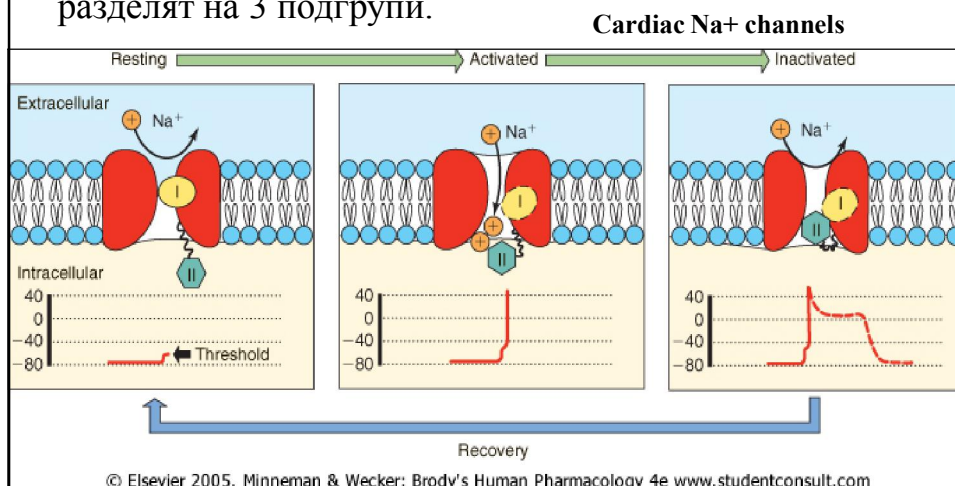
Normal rhythm

Atrial arrhythmia



Клас I – мембраностабилизиращи антиаритмични лекарствени продукти

механизъм на действие – блокери на Na^+ – йонни канали но действат по различен начин и затова се разделят на 3 подгрупи.



Клас IA – хинидиноподобни

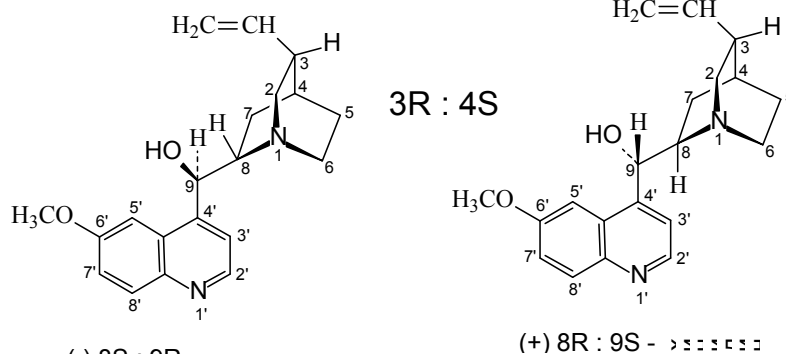
- ✓ удължават акционния потенциал,
- ✓ потискат бързата деполяризация (фаза 0),
- ✓ забавят проводимостта и удължават реполяризацията.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

ХИНОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

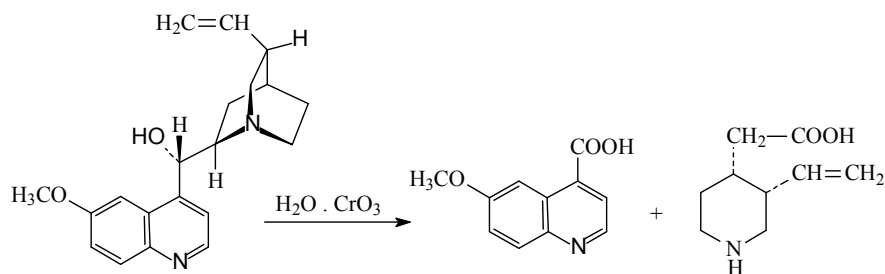
Quinidine sulfate

Изолиран от *Cinchona succirubra*



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Хинидинът в присъствие на окислител се окислява до **хининова киселина** и **мерохинен**.

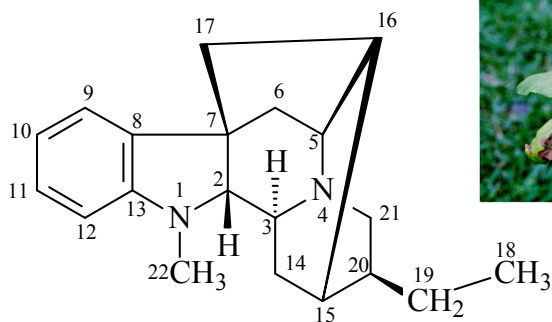


СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

Към тази група се числи индоловият алкалоид аймалин (изолиран от *Rauwolfia serpentina*) и неговите полусинтетични производни.

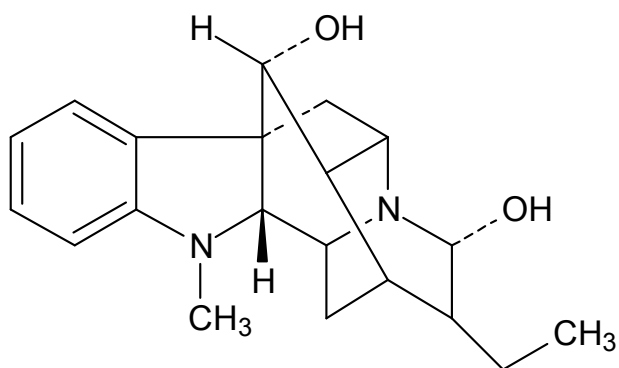
Те са производни на аймалана:



ССС СССТ

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

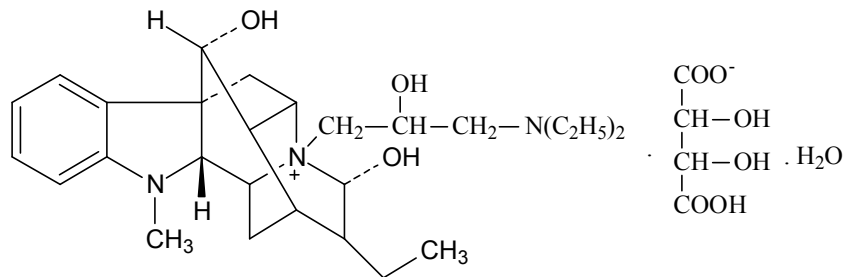
Ajmaline



(17R)-аймалан-17,21 α -диол

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

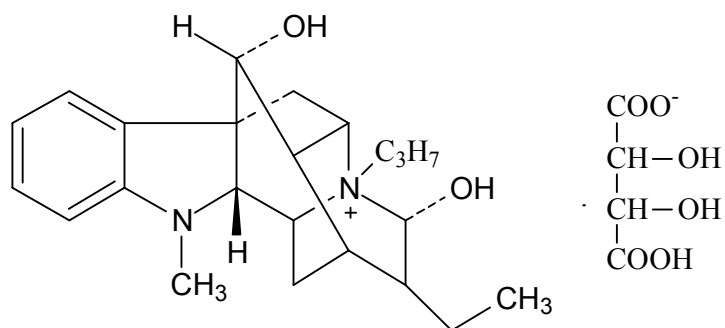
Tachmalcor



4-[3-(диетиламино)-2-хидроксипропил]-аймалин тартрат

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Prajmaline (Neogiluritmal)

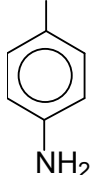
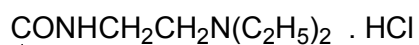


4-пропил-аймалин тартрат

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

синтетични производни с амидна структура

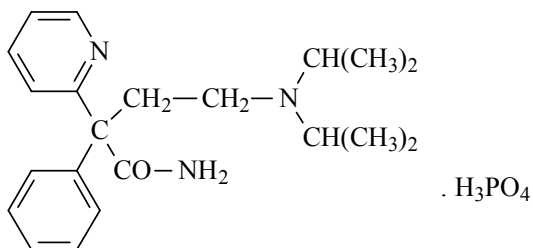
Procainamide hydrochloride



4-амино-N-(2-диетиламиноетил)-
бензамид

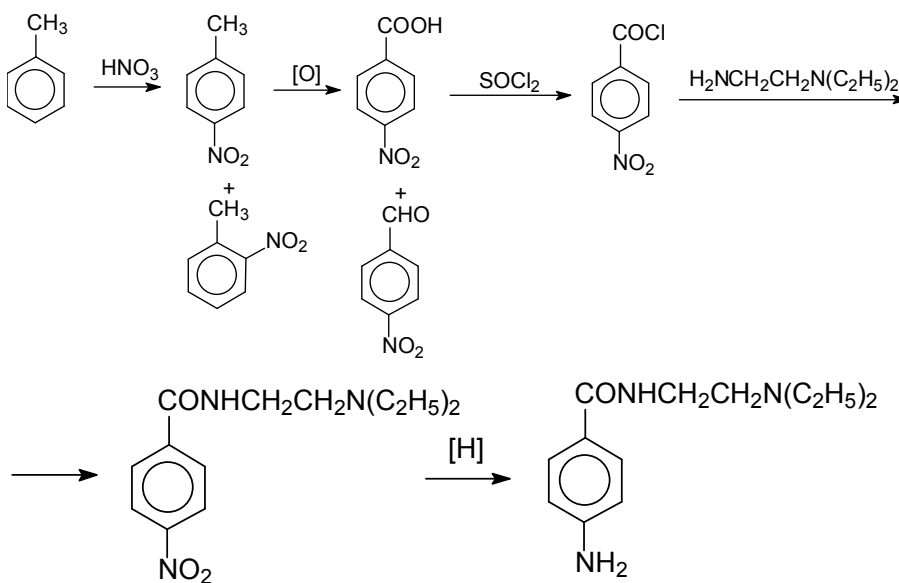
**Disopyramide phosphate
(Rythmodan, Rythmilen)**

α-[2-(диизопропил-
амино)етил]-α-фенил-2-
пиридинацетамид фосфат



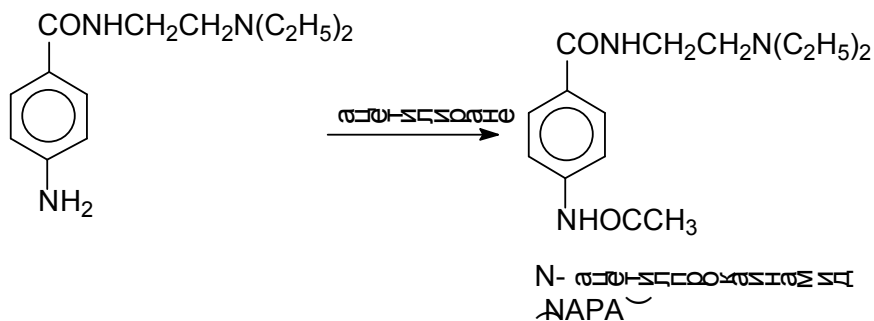
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Получаване на Procainamide :



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Метаболизъм на Procainamide



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

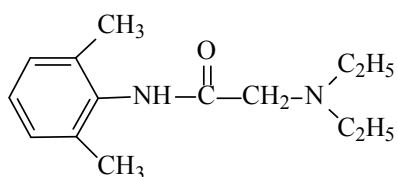


Клас IV – лидокаиноподобни

- ✓ скъсяват акционния потенциал,
- ✓ слабо повлияват фаза 0 в нормалните и я потискат в увредените миофибрили,
- ✓ скъсяват реполяризацията.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

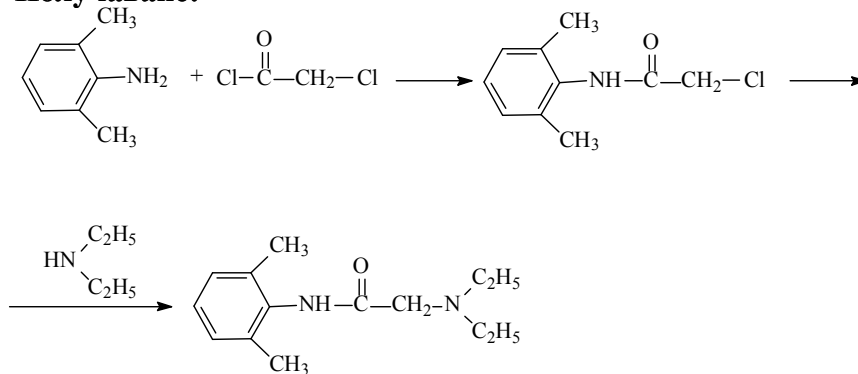
Lidocaine hydrochloride



2-(диетиламино)-N-(2',6'-
диметилфенил)-ацетамид

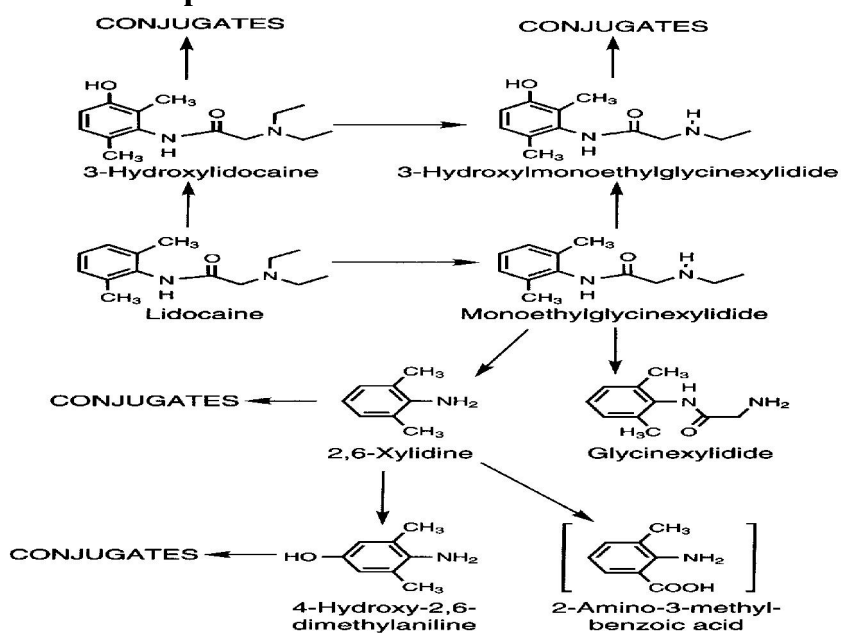
. HCl

Получаване:



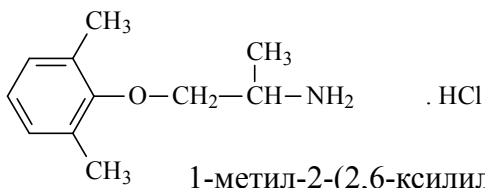
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β - БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Метаболизира по схемата:



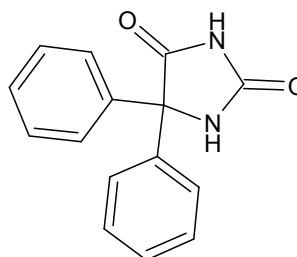
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β - БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Mexiletine hydrochloride



Phenytoine

5,5-дифенилхидантоин



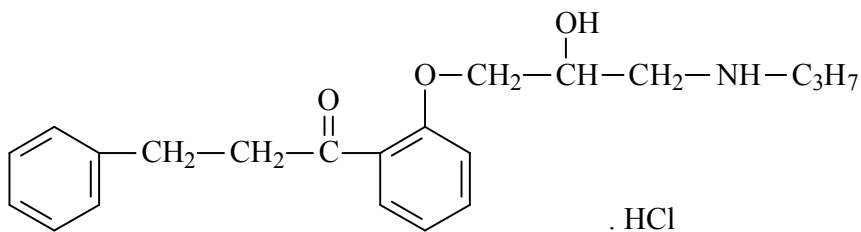
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ



Клас IC

- ✓ потискат фаза 0,
- ✓ силно забавят проводимостта
- ✓ слабо повлияват реполяризацията

Propafenone hydrochloride (Rytmonorm)



2-[2-хидрокси-3-(пропиламино)-пропокси]-
3-фенилпропиофенон

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Зависимост между рН на средата и силата на фармакологичния ефект

исхемичните области на сърцето има повишена концентрация на H^+ (ацидоза)

йонизиращите се продукти като Lidocaine ($pK_a = 7,86$) имат по-силни електрофизиологични ефекти при исхемични области на сърцето отколкото при нормалните

Ацидоза извън миокардните клетки води до забавяне на ефекта.

повишаването на рН (алкалоза) може да предизвика хиперполяризация на мембраната също да намали ефекта на антиаритмичните продукти от Клас I

соли предизвикващи повишаване на рН (натриев лактат) могат да се използват като противотрова при токсични прояви причинени от хинидин.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Антиангинални лекарствени продукти

- намаляват кислородната консумация,
- разширяват коронарните съдове,
- потискат образуването или действието на вещества участващи в патогенезата на ИБС,
- намаляват консумацията на фосфати от миокарда.

Разделят се на:

1. Нитро-препарати;
2. Бета-адренергични блокери;
3. Калциеви антагонисти;
4. Други антистенокардни лекарствени продукти.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Нитро – препарати

отделят азотен оксид

➤ активира се ензима гуанилатциклаза

✓ натрупва се ц. ГМФ

✓ намалява нивото на
вътреклетъчните Ca^{2+}

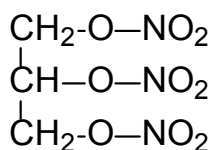
Резултат:

релаксация на гладката мускулатура на
съдовата стена и в крайна сметка –

вазодилатация.

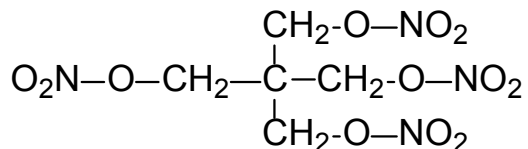
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Glycerol trinitrate



1,2,3-глицеролтринитрат

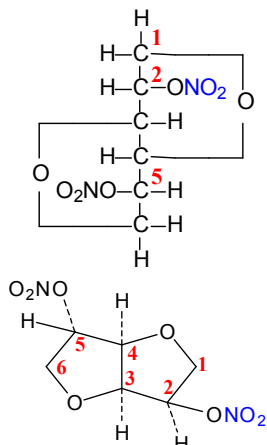
Pentaerythril tetranitrat



2,2-бис[(нитрокси)метил]-1,3-
пропандиол динитрат

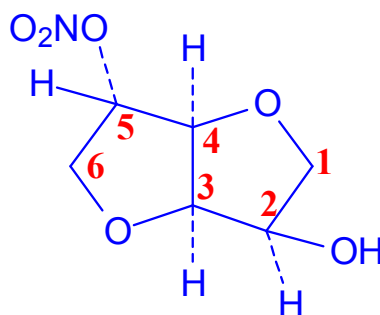
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Isosorbide dinitrate



2,5-динитро-1,3,4,6-
дианхидро - α - сорбитол

Isosorbide mononitrate



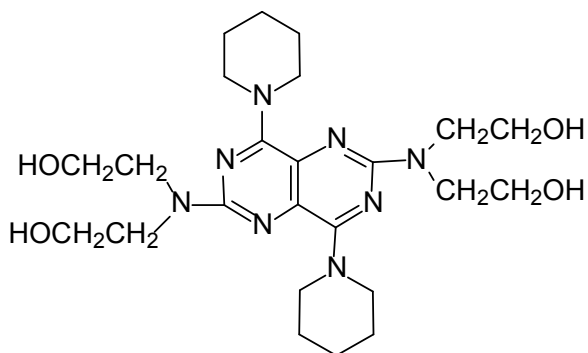
5-нитро-1,3,4,6- дианхидро –
α - сорбитол

активен метаболит

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Други антистенокардни лекарствени продукти

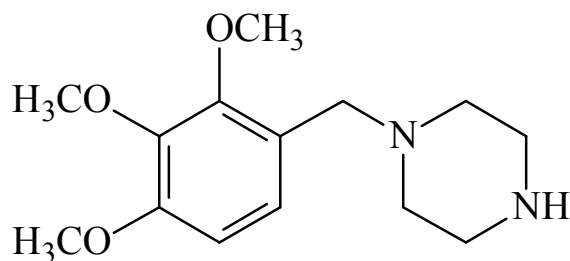
Dipyridamole (Antistenocardin)



2,6-бис(диетаноламино)-4,8-дипиперидино-пирамидо[4,5-d]-
пиримидин

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

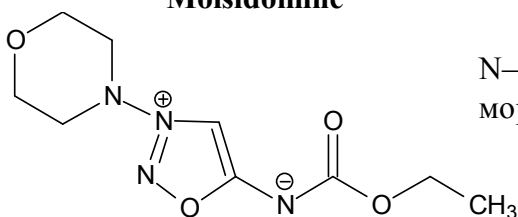
TRIMETAZIDINE



1-[(2,3,4-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)МЕТИЛ]ПИПЕРАЗИН ДИХИДРОХЛОРИД

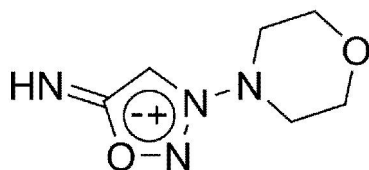
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ

Molsidomine



N-(етоксикарбонил)-3-(4-морфолино)-сиднонимин

Molsidomine е NO-освобождаващ prodrug. Чердробните естерази го превръщат в активния метаболит, SIN-1 (полуживот в плазма – 1-2 часа), който освобождава NO.



СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА. β – БЛОКЕРИ, АНТИАРИТМИЧНИ, АНТИАНГИНАЛНИ