



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“**  

---

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция № 16**

**$\beta$ - БЛОКЕРИ**

**Проф. Пламен Пейков, дф**

## Наредба за единните държавни изисквания за придобиване на висше образование по специалността “Фармация” за образователно-квалификационна степен “Магистър”

Дипломата по ал.1 дава право да се упражнява професията “фармацевт”, което включва **най-малко** осъществяването на следните дейности:

1. Изготвяне на лекарства във фармацевтична форма;
2. Производство и **контрол** на лекарствата;
3. **Контрол** на лекарствата в **лаборатория за контрол над лекарствата**;
  1. Складиране, съхраняване и разпространение на лекарствата в търговската мрежа;
  2. Приготвяне, **контрол**, съхранение и доставка на лекарствата в аптеките;
  3. Приготвяне, **контрол**, съхранение и доставка на лекарствата в болничните заведения;
  4. Предоставяне на **информация** и консултации относно лекарствата.

Основните електро-физиологични свойства на сърдечния мускул са:  
автоматизъм; проводимост; възбудимост и рефрактерност.

- **Автоматизъм** - способност на клетките на възбудно-проводната система да създават електрически импулси спонтанно, през определен интервал от време.
- **Проводимост** - свойство на всички миокардни клетки да провеждат тези електрически импулси към съседни клетки.
- **Възбудимост** - способност на миокардните мускулни клетки да се активизират електрически от различни дразнителни.
- **Рефрактерност** - невъзможност на тези клетки да се активизират по време на съкращението на сърдечния мускул.

Сърдечно-съдова система –  
патологични промени:

1. Сърдечна недостатъчност-  
отслабена помпена функция –

кардиотоници(положителни  
инотропни лекарства)

2. Аритмия – нарушена  
възбудимост и проводимост-

антиаритмични лекарства

3. Ишемия(коронарна болест)-стенокардия, инфаркт, “тиха” ишемия-

**антистенокардни лекарства**

4. Хипертония-над 160/95(стадий 2)-

**антихипертензивни**

# Класификацията на хипертонията според Световната здравна организация:

- Категория СистоличноАН/mmHg/ДиастоличноАН/mmHg/
- Оптимално <120 и <80
- Нормално 120-129 и/или 80-84
- Високо нормално 130-139 и/или 85-89
- Хипертония I степен 140-159 и/или 90-99
- Хипертония II степен 160-179 и/или 100-109
- Хипертония III степен  $\geq 180$  и/или  $\geq 110$
- Изолирана систолна  $\geq 140$  и <90

Бета-блокери (бета-адренергични бокиращи агенти) са клас лекарства, които блокират невромедиаторите **noradrenaline (norepinephrine)** и **adrenaline (epinephrine)** от тяхното взаимодействие с рецепторите.

Известни са три типа бета-рецептори:  
**бета1, бета2 и бета3.**

**Beta1**-адренергичните рецептори са локализирани обикновено в **сърцето** и бъбреците.

**Beta2**-адренергичните рецептори са локализирани главно в **белите дробове**, гастроинтестиналния тракт, черния дроб, матката, съдовете на гладката мускулатура и скелетната мускулатура.

**Beta3**- адренергичните рецептори са локализирани в мастните клетки.

Когато невромедиаторите не могат да взаимодействат с рецепторите се блокират ефектите на катехоламините.  
Това действие обославя подобряване на помпения механизъм на сърцето.

**Основно терапевтично приложение:  
антиаритмични; антистенокардни и антихипертензивни лекарства.**

**Могат да намерят приложение при: мигрена, хипертироидизъм, глаукома, социално безпокойство (страх), някои видове тремор и пролапс на митралната клапа.**



**Първа генерация бета-блокери: propranolol hydrochloride;  
levobunolol hydrochloride; nadolol;  
timolol maleate; penbutolol sulfate; sotalol hydrochloride;  
oxprenolol hydrochloride  
и pindolol са не-селективни,  
блокиращи beta1 ( $\beta$ 1) и beta2 ( $\beta$ 2) рецепторите.  
Основен страничен ефект – **bronхоспазм**.**

**Втора генерация бета-блокери: metoprolol succinate (metoprolol tartrate);  
atenolol; bisoprolol fumarate;  
esmolol hydrochloride; betaxolol hydrochloride и  
acebutolol hydrochloride са селективни,  
блокиращи само  $\beta$ 1 рецепторите.**

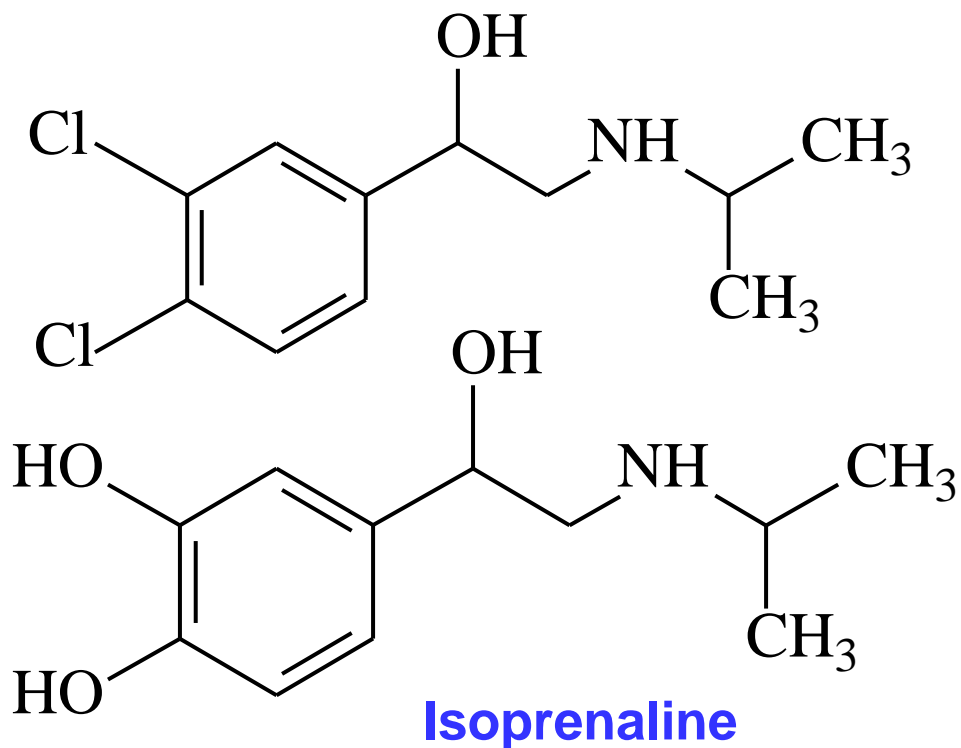
# Трета генерация бета-блокери:

**carvedilol** и **labetalol** – неселективни с допълнителен вазодилатиращ ефект, който се дължи на инхибиране на симпатиковите алфа-рецептори и **nebivolol**, селективен бета<sub>1</sub> (ниски дози от 10 мг надолу), при по-високи дози се губи селективността. Вазодилатиращият ефект се дължи на значително подобрената ендотелната функция (ендоделните клетки - основно звено в подържането на съдовата хемостазата), благодарение на стимулиращия ефект върху ендотелната синтеза на азотен окис (NO) – освобождаване на азотен оксид.

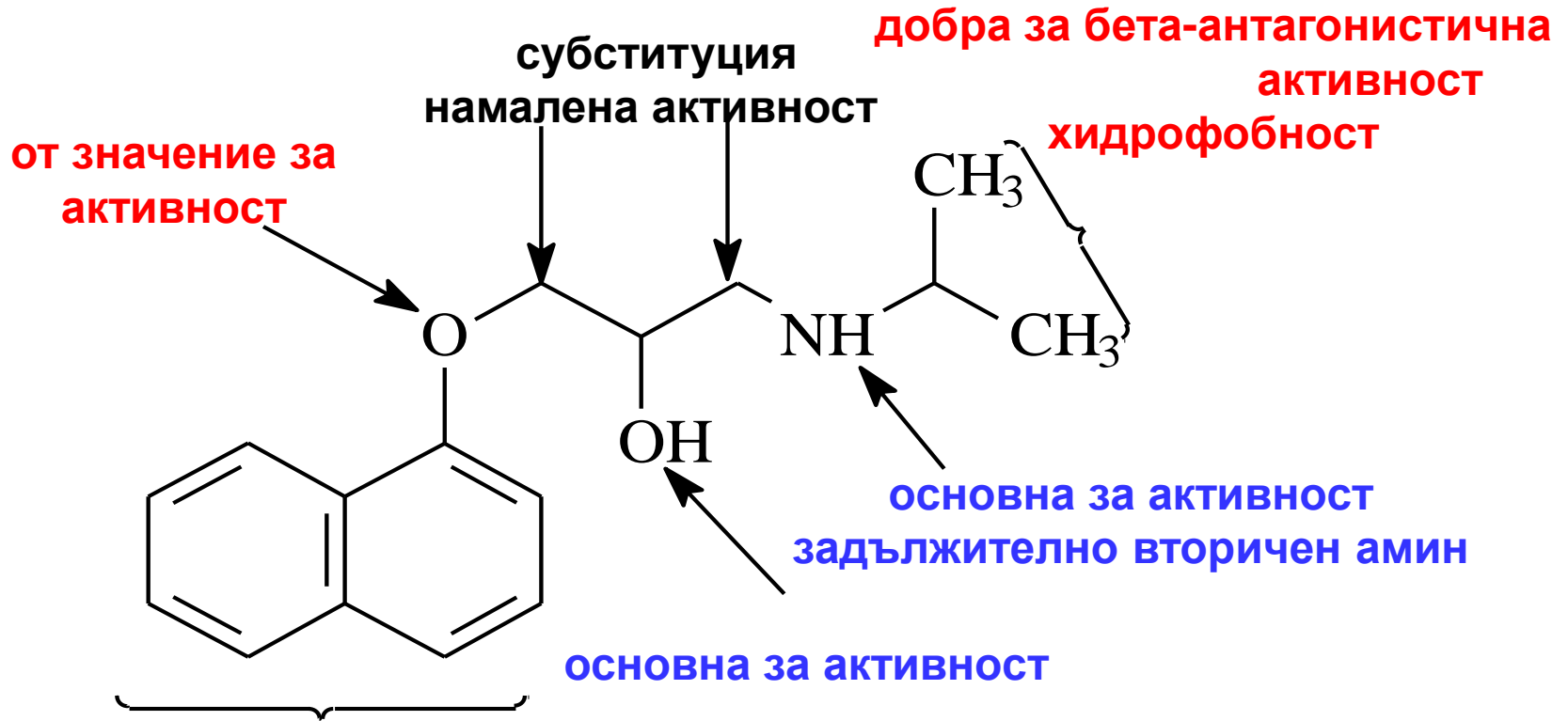
Слой клетки, които покриват вътрешната повърхност на съдовете. Ендотел - съдова хомеостаза. Ендотел - защитни функции: съдоразширяване и баланс между съдосвиващите и съдоразширяващите стимули, потискане на тромбоцитното слепване и потискане на възпаленията на сърдечните съдове, Тези функции се осъществяват благодарение на произвежданите от ендотела субстанции, от които най-важната е азотният оксид.

Азотният оксид оказва влияние върху вътрешната обвивка на кръвоносните съдове (ендотел). Основно - стимулира отпускането на мускулатурата в съдовата стена и **разширяване на кръвоносните съдове.**

**β-Блокери (антагонисти на  
β -адренергичните рецептори)**  
1958 г., открива се активността  
на Dichloroisoproterenol.

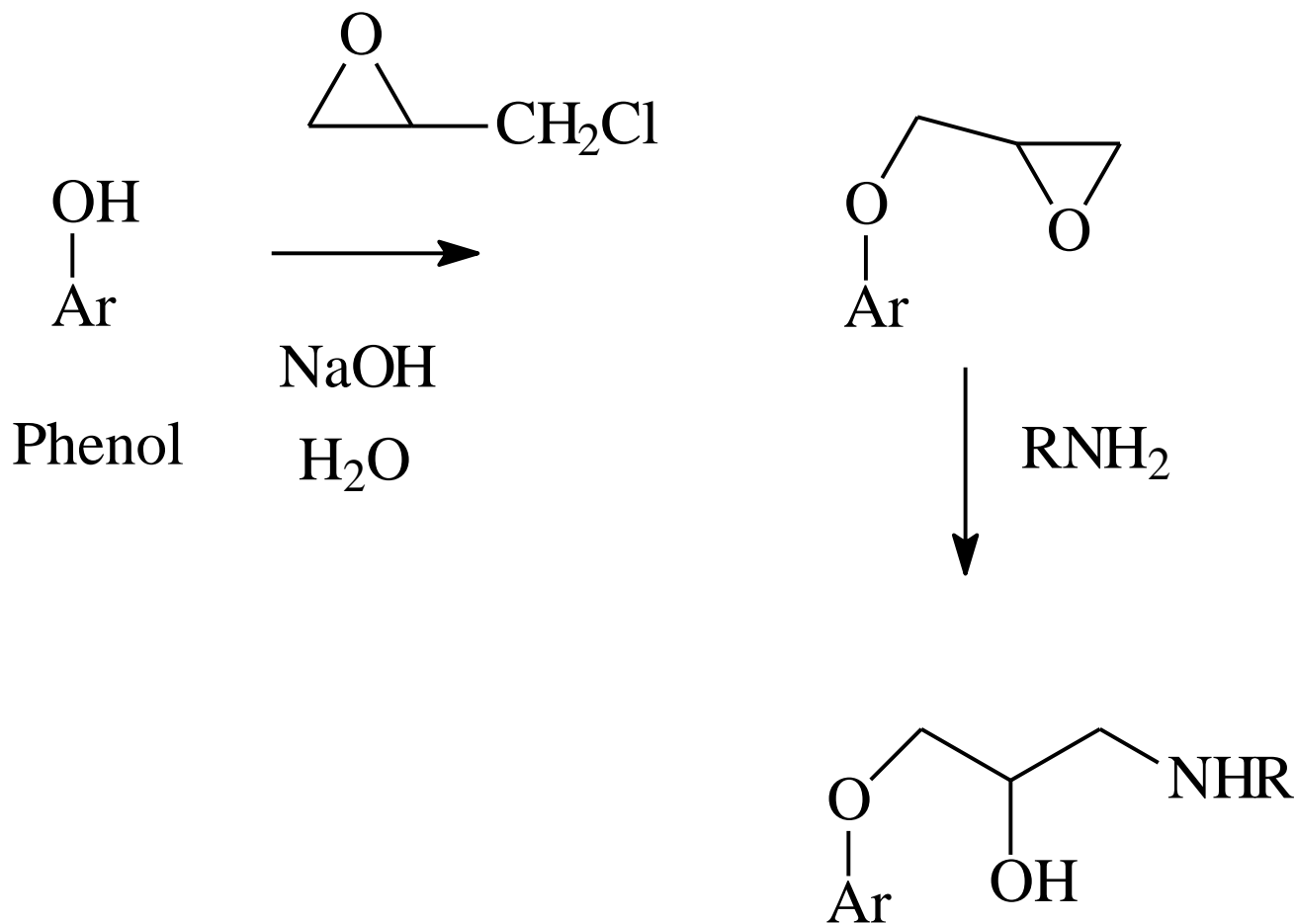


# “арилоксипропаноламини”



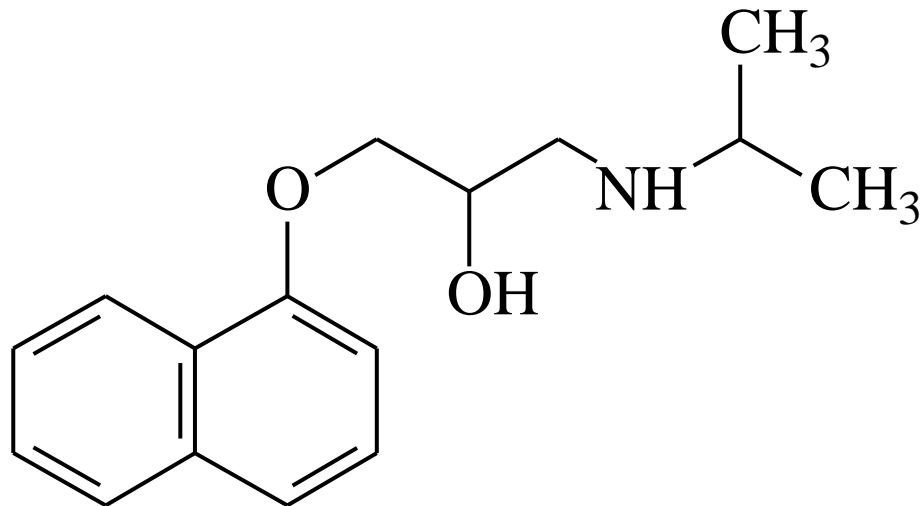
различни хетероароматни пръстени

# Общ метод за получаване



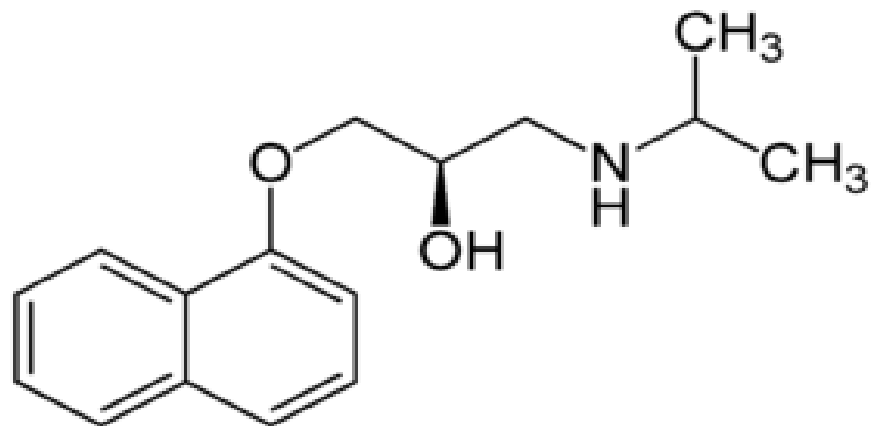
Неселективни I генерация  
propranolol hydrochloride

Джеймс Блек

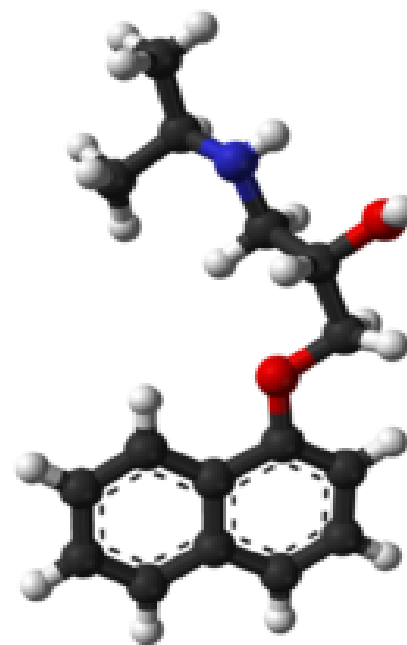
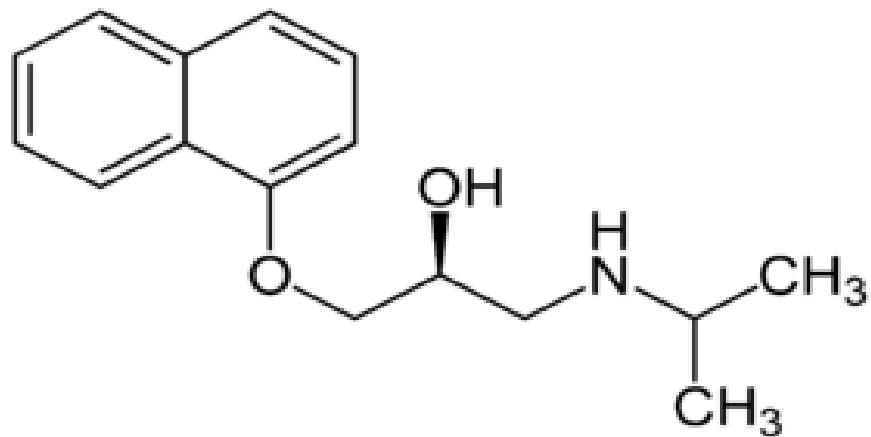


*Ph Eur* (RS) -1-(изопропиламино)-3-(1-нафтилокси)-2-пропанол

(2RS)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol hydrochloride

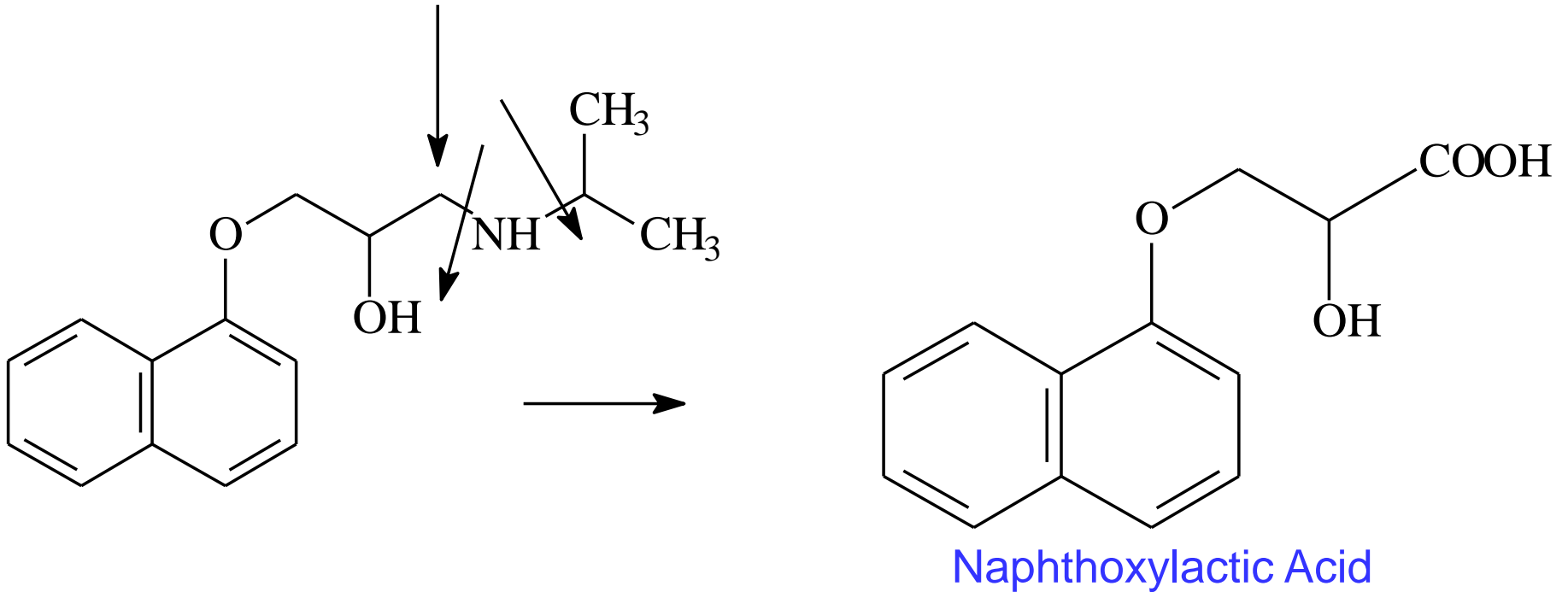


1 : 1 mixture (racemate)



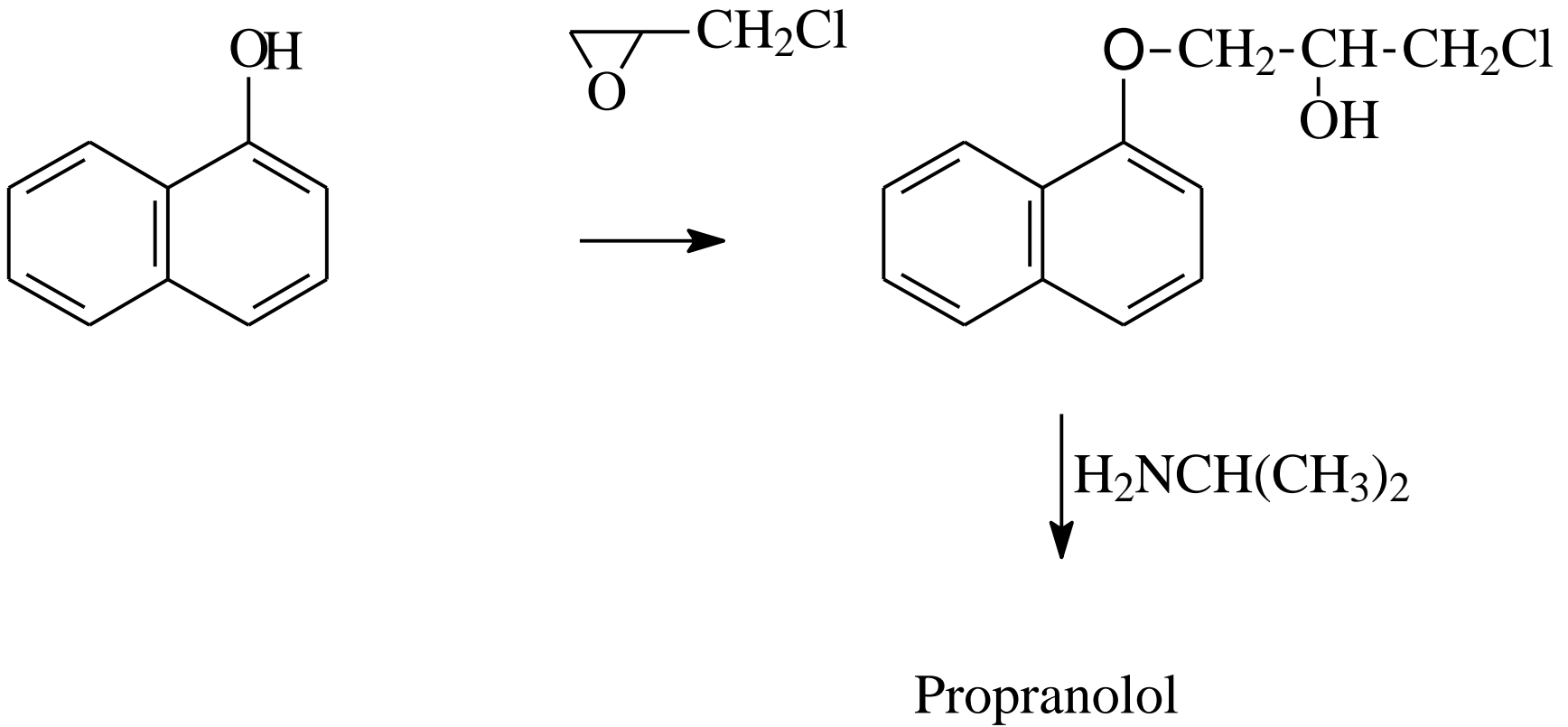


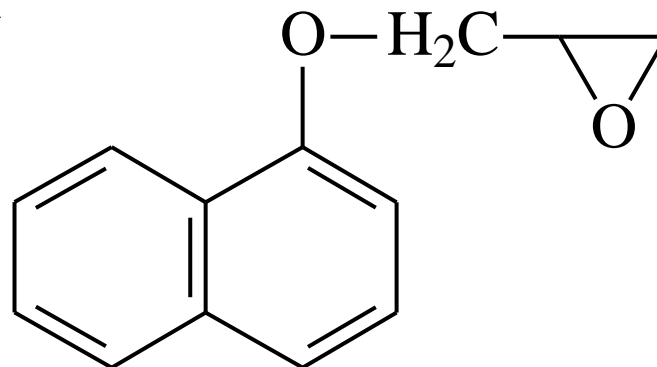
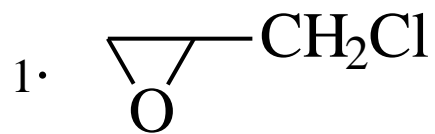
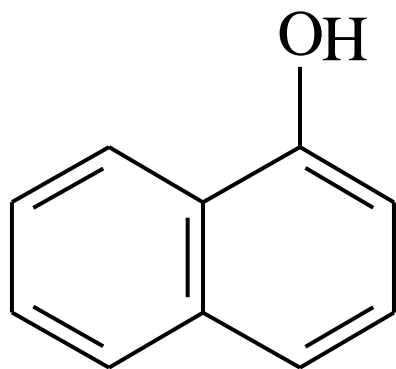
# Метаболити





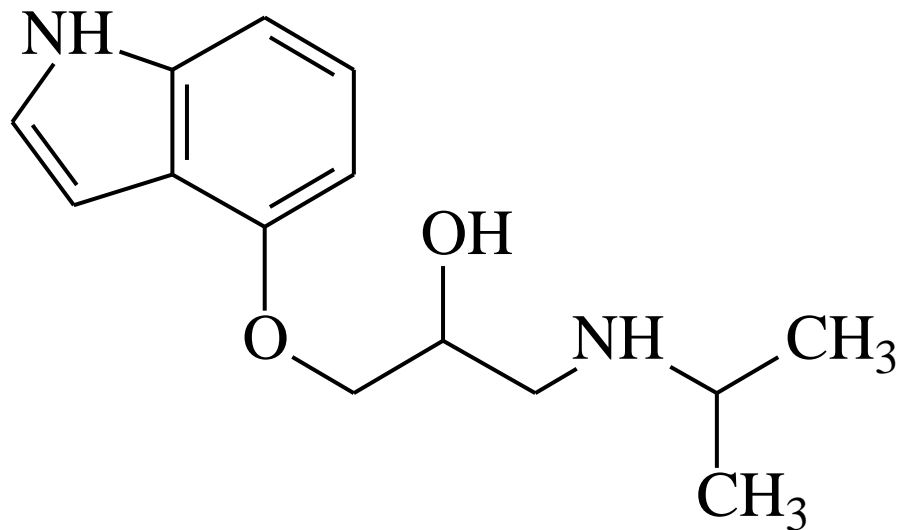
# Получаване 1962 US Pat.





Propranolol

## Pindolol



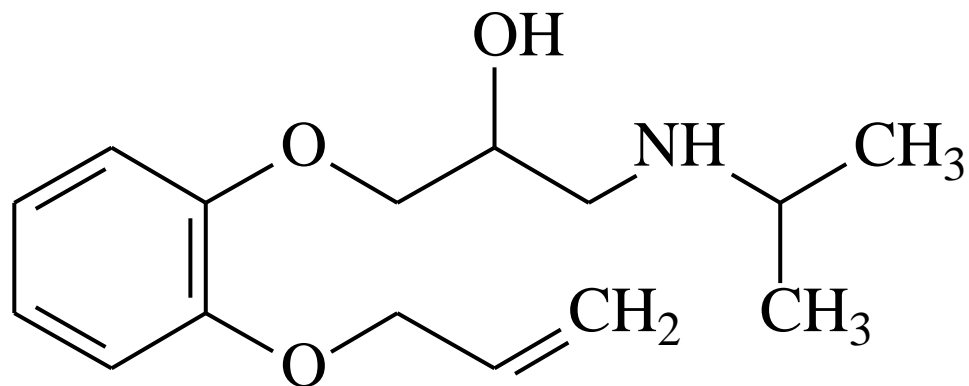
4-[3-(изопропиламино)-2-гидрокси-пропокси]индол

*Ph Eur*

(2*RS*)-1-(1*H*-indol-4-yloxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol

## Oxprenolol Hydrochloride

Oxprenolol

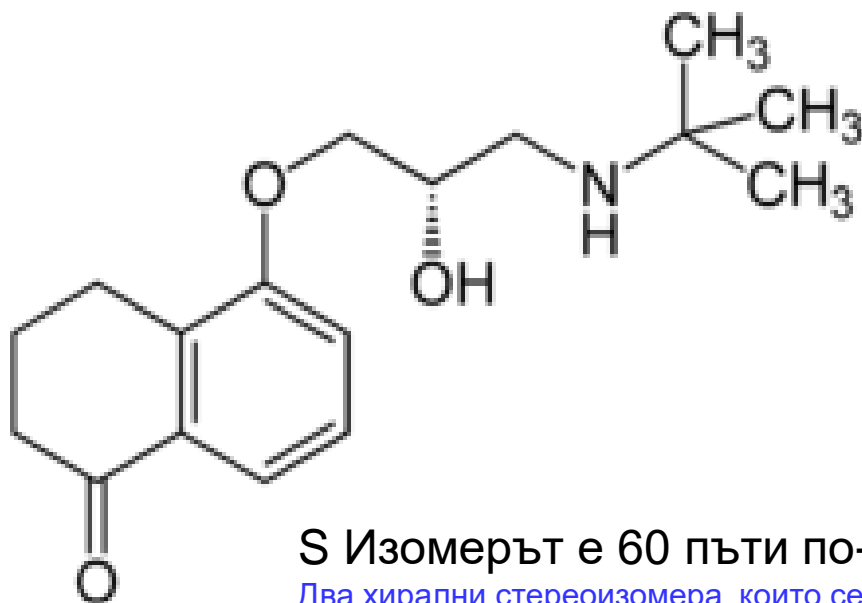


3-(изопропиламино)-1-[2-(алилокси)-фенокси]-  
2-пропанол гидрохлорид

*Ph Eur*

(2*RS*)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-[2-(prop-  
2-enyloxy)phenoxy]propan-2-ol  
hydrochloride

# levobunolol hydrochloride



Hydrochloride

локално - глаукома

S Изомерът е 60 пъти по-активен от R изомера.

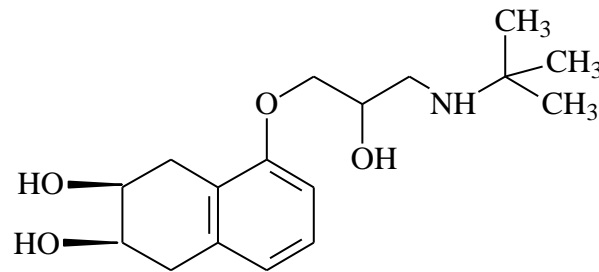
Два хирални стереоизомера, които се отнасят един спрямо друг като предмет и огледалния му образ – енантиомери или оптични антиподи.  
Стереоизомери, които не са енантиомери – диастереомери.

(S)-5-{[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropyl]oxy}-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

Стерилен разтвор с приложение в офталмологията.

# Nadolol

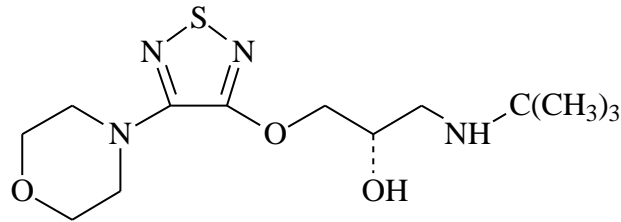
*Ph Eur, cis-5-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,3-diol*





# Timolol maleate

*Ph Eur*, (2*S*)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (*Z*)-butenedioate

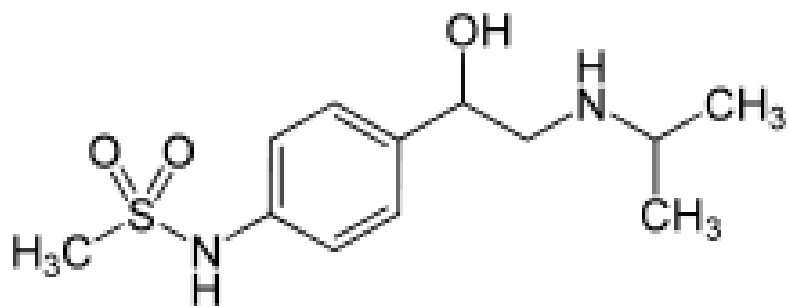


# Sotalol hydrochloride

Клас III антиаритмик

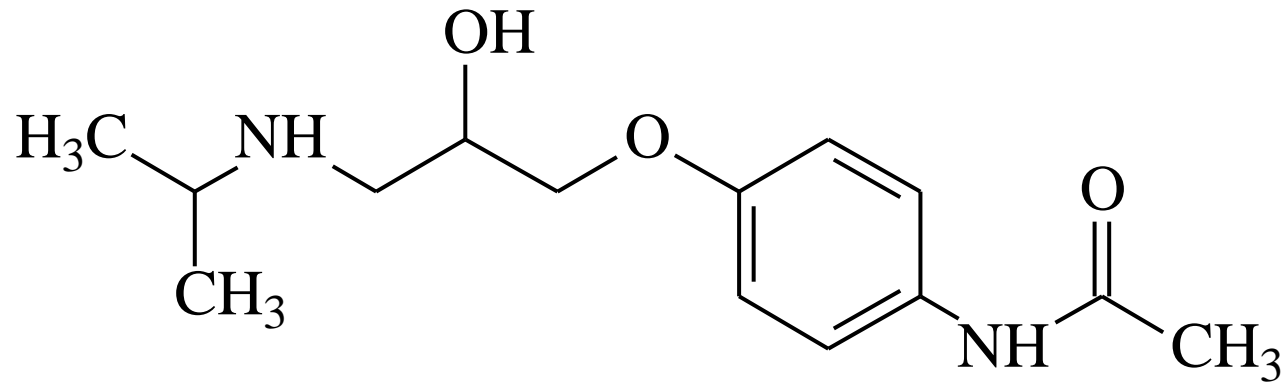
*Ph Eur*

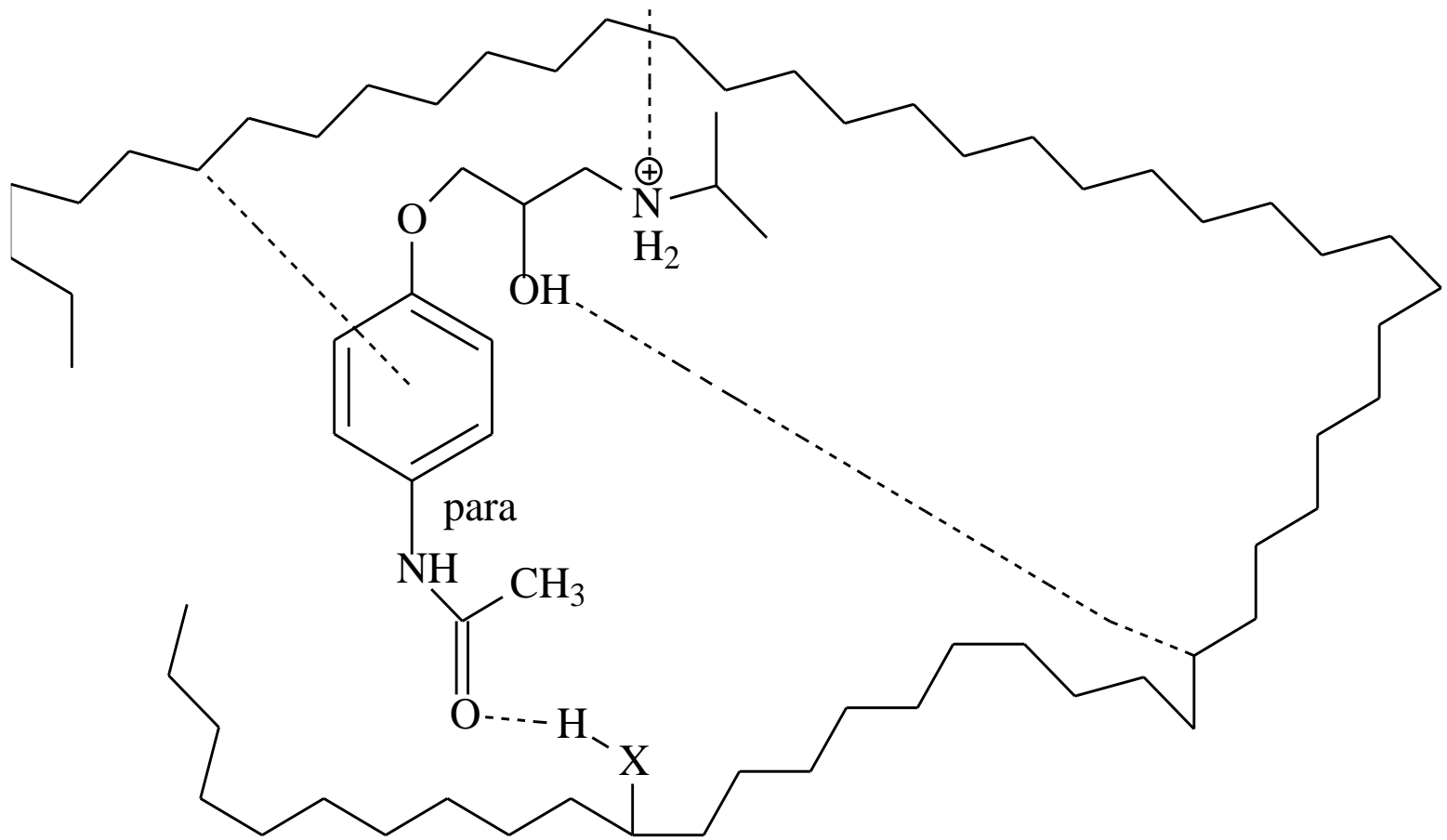
*N*-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]phenyl]methanesulfonamide hydrochloride

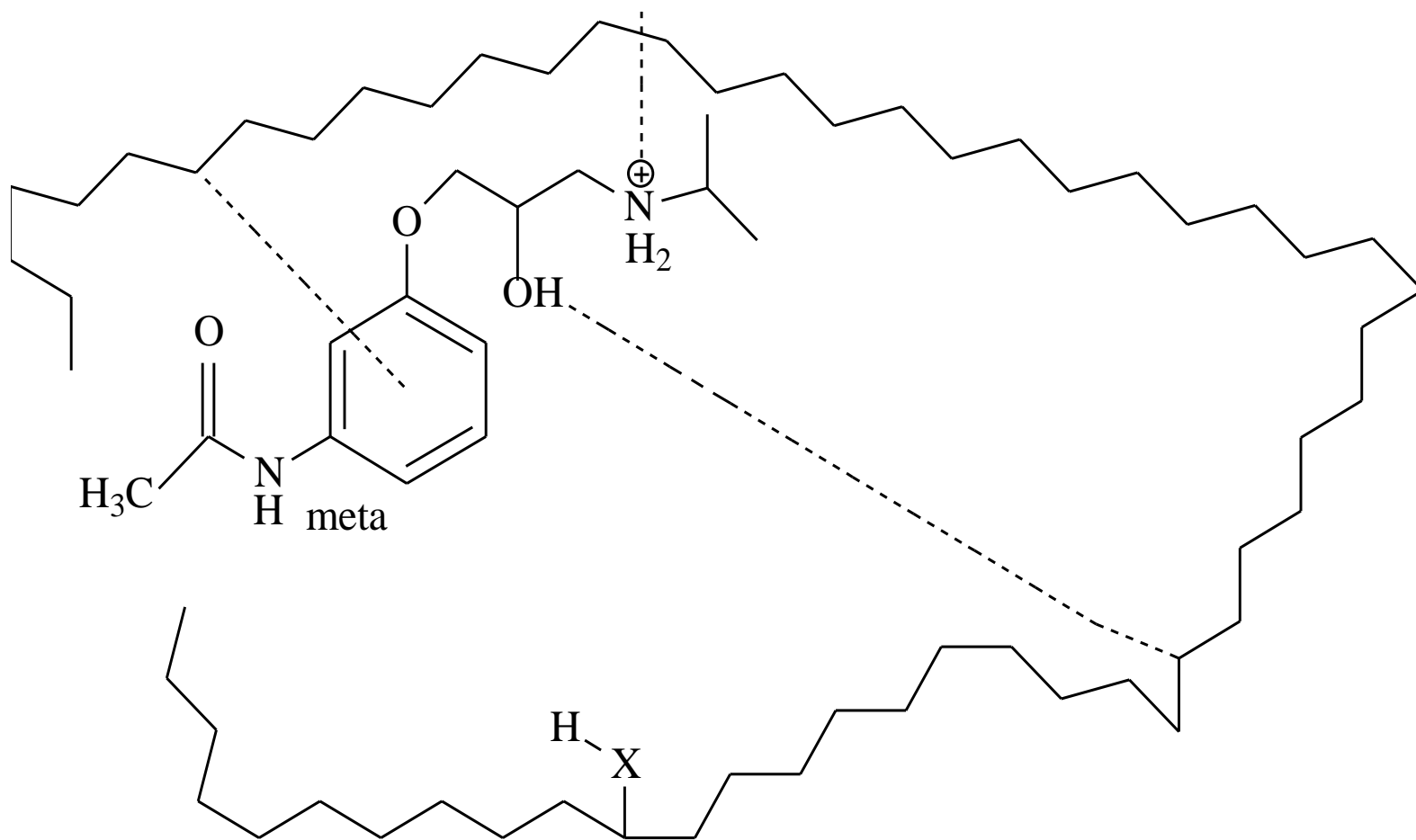


# Селективни II генерация

Practolol





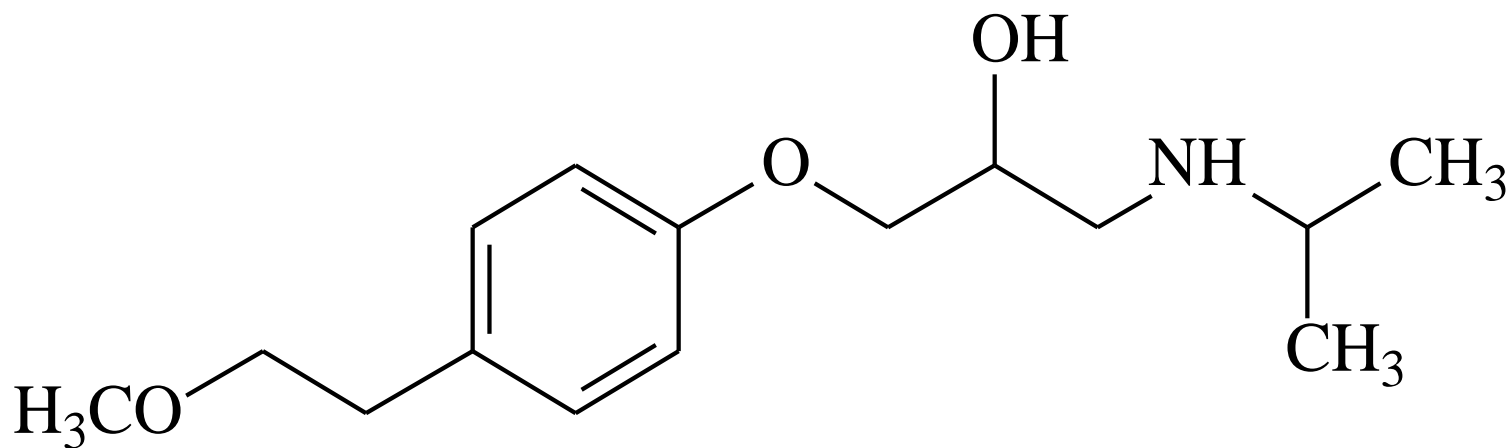


*Ph Eur*

## Metoprolol Succinate

bis[(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] butanedioate

## Metoprolol



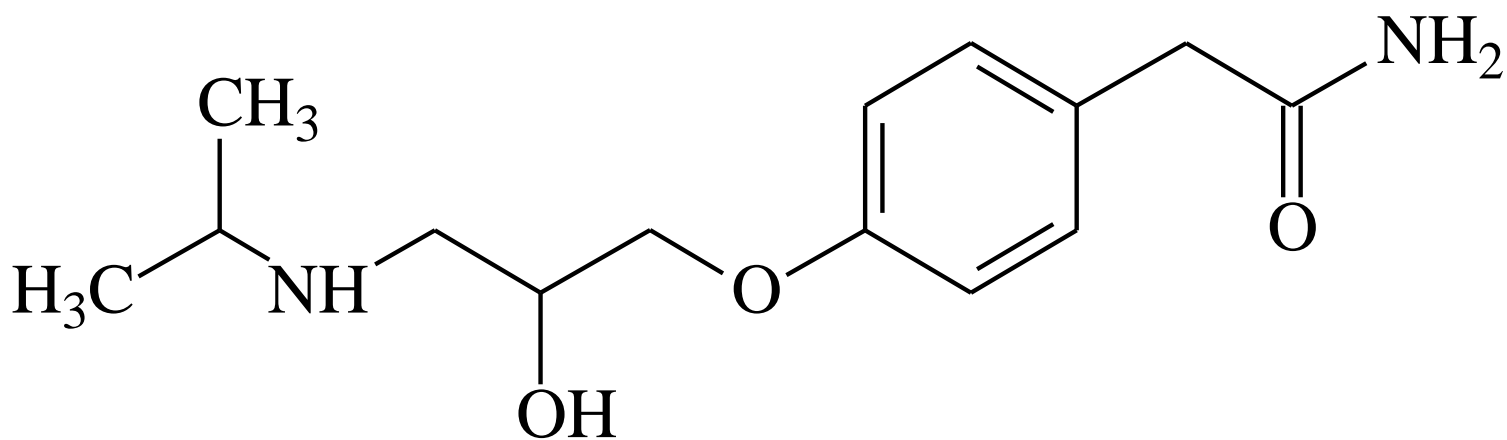
1-изопропиламино-3-(4-метоксиетил)фенокси-2-пропанол

*Ph Eur*

## Metoprolol Tartrate

bis[(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate.

## Atenolol

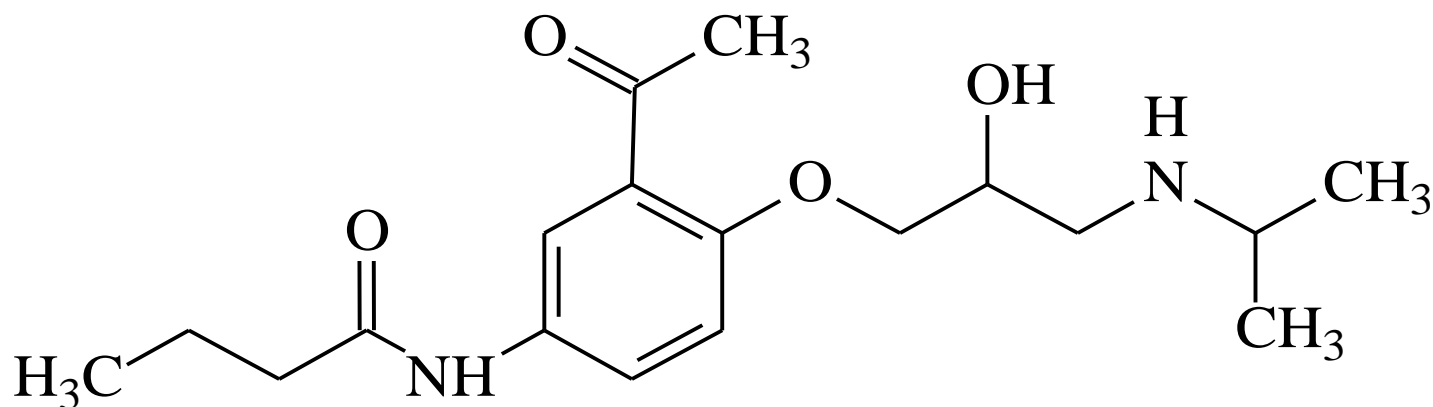


4-[3-(изопропиламино)-2-гидрокси]пропокси-бензенацетамид

*Ph Eur*

2-[4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]acetamide

Acebutolol



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

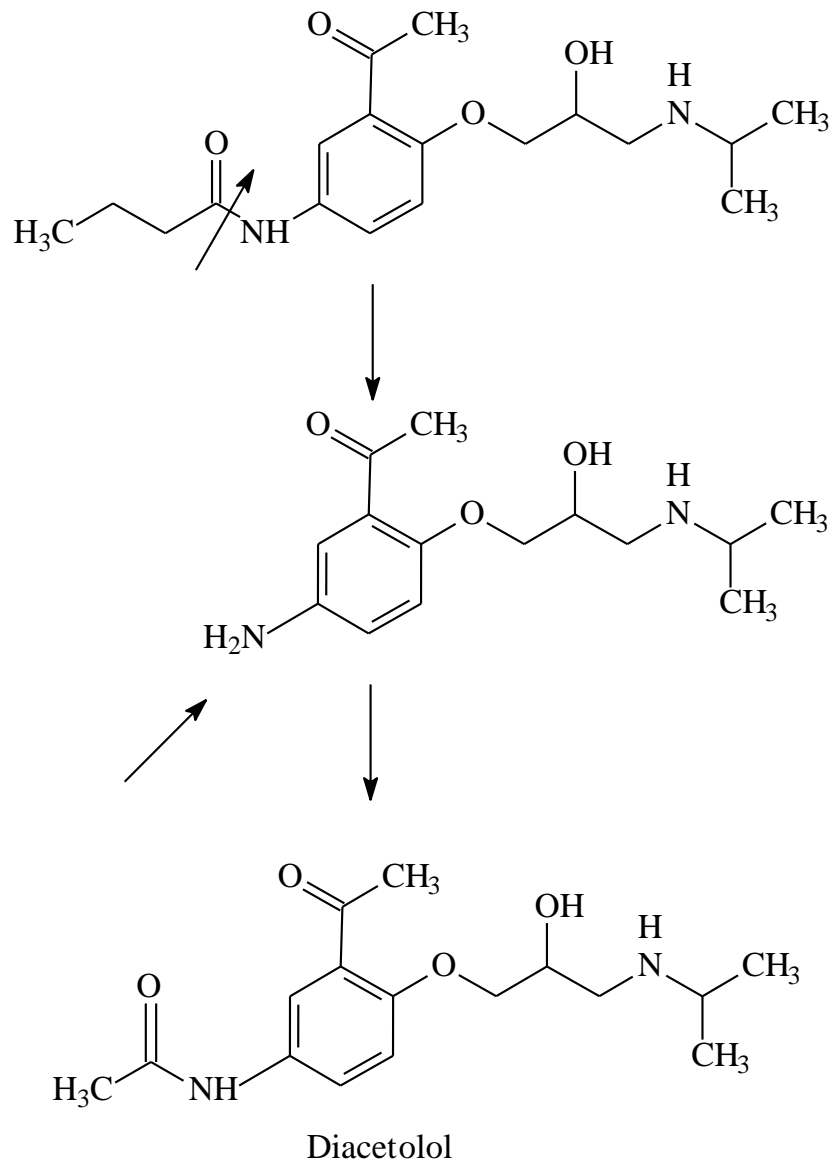
*Ph Eur*

**Acebutolol Hydrochloride**

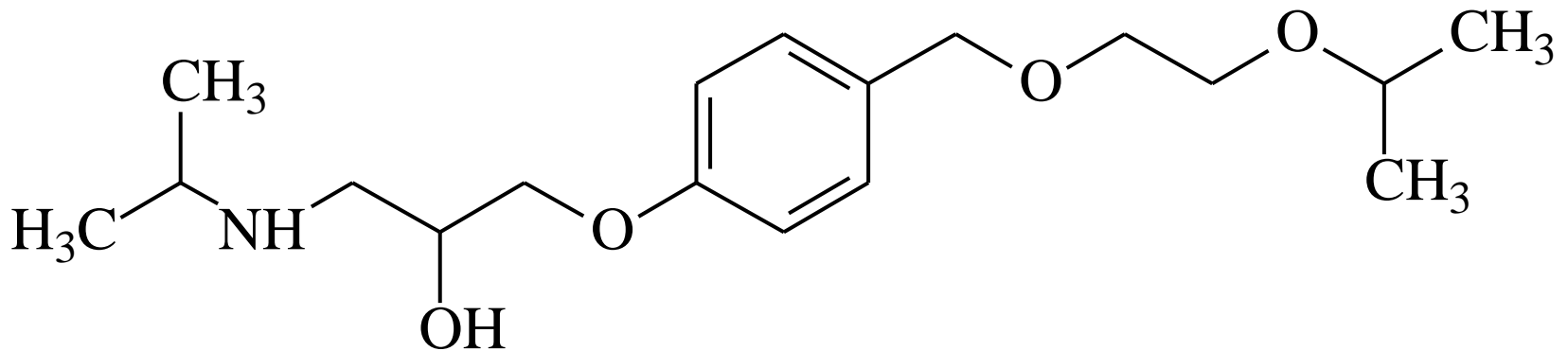
N-[3-Acetyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-  
[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]butanamide hydrochloride



# Метаболизъм



# Bisoprolol

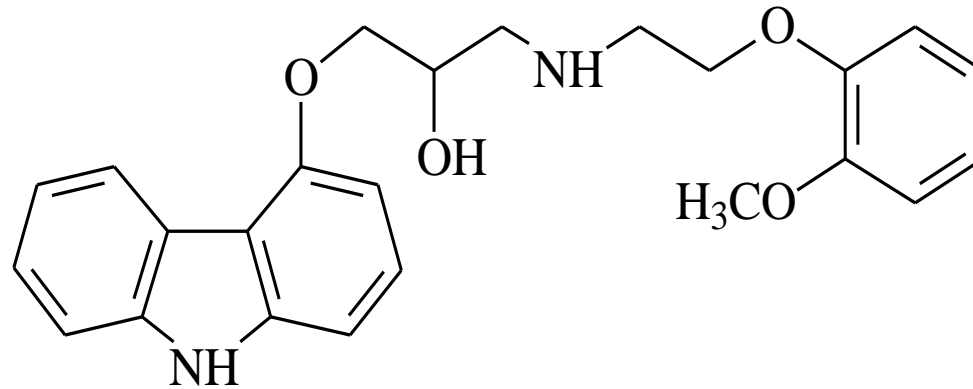


1-[4-[[2-(1-метилетокси)етокси]метил]фенокси]-  
3-[(1-метилетил)амино]-2-пропанол фумарат

(*RS*)-1-{4-[(2-isopropoxyethoxy)methyl]phenoxy}-  
3-(isopropylamino)propan-2-ol

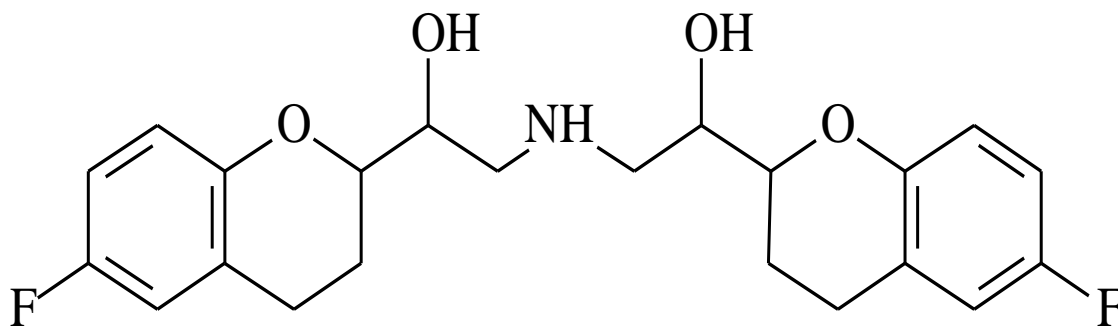
# Carvedilol

- *Ph Eur*, (2*RS*)-1-(9*H*-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol



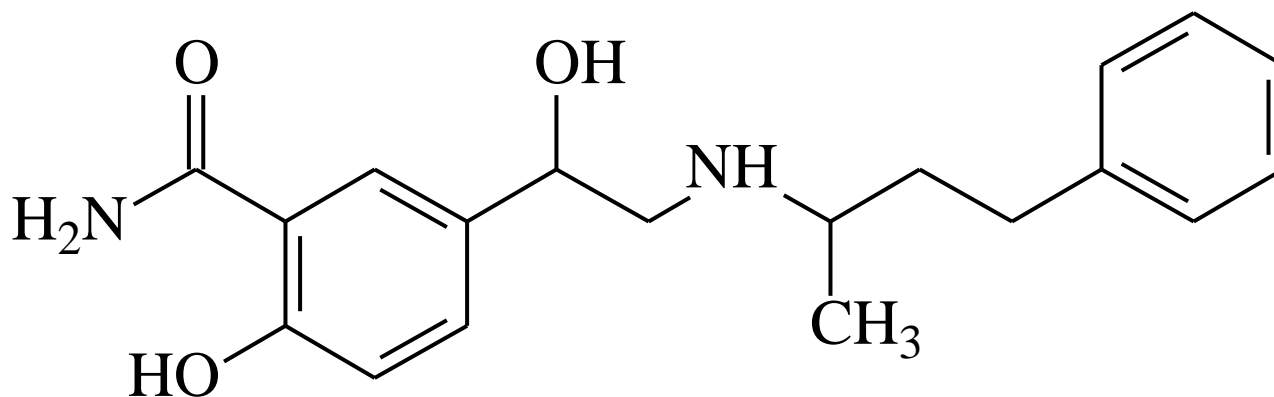
# Nebivolol

- 1-(6-флуорохроман-2-ил)-{[2-(6-флуорохроман-2-ил)-2-гидроксиетил]амино}етанол



# β-блокери с α<sub>1</sub> рецепторна антагонистична активност

## Labetalol



5-[1-хидрокси-2-[(1-метил-3-фенилпропил)амино]етил]салициламид  
хидрохлорид  
Antihypertensive

*Ph Eur* **Labetalol Hydrochloride** alpha-and beta-adrenoceptor antagonist  
2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]ethyl]benzamide hydrochloride

# Индекс бета1-селективности

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