

## VAZODILATORI

Izazivaju dilataciju (širenje) krvnih sudova.

Koronarni (antianginalni lekovi)

Periferni vazodilatatori (periferna vaskularna oboljenja)

- ❖ Krvni sudovi koji snabdevaju srce kiseonikom (koronarni) predstavljaju jedini izvor krvi za srčani mišić.
- ❖ Oboljenje koronarnih arterija prati otežano snabdevanje kiseonikom zbog čega nastaje **ishemija miokarda** koju prati **bol-angina pectoris**.
- ❖ Hemijski raznorodna grupa lekova

## Koronarni vazodilatatori

### ORGANSKI NITRATI

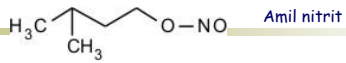
- ❖ Najpoznatiji vazodilatatori
- ❖ Oslobađaju NO (endotelni faktor) koji je koronarni vazodilatator.
- ❖ NO u ćel endotela nastaje **iz aminokiseline arginina** uz pomoć enzima NO-sintetaze.
- ❖ NO stimuliše gvanilat ciklazu: GTP-cGMP-prekida vezu između proteina aktina i miozina, prekida se kontrakcija glatkog mišića i dolazi do širenja krvnog suda.
- ❖ Deluju pre svega **na vene** čijim širenjem dolazi do smanjenja opterećenja srca i olakšava se njegov rad.

Za rad na razjašnjavanju uloge azot monoksida u kardiovaskularnom sistemu Nobelovu nagradu 1998. godine dobila su trojica istraživača: Robert S. Furchgott, Louis J. Ignaro i Ferid Murad.

- ❖ Lipofilna jedinjenja, amil-nitrat lako isparljiv
- ❖ Sublingvalno ili inhalacijom
- ❖ Brzo deluju (desetak sekundi).
- ❖ Osim u obliku **lingvaleta**, organski nitrati se uzimaju i u obliku **spreja** za usta, **transdermalnih flastera**, **bukalno**. U terapiji infarkta miokarda mogu primeniti u intravenskim infuzijama.
- ❖ Metabolizam prvog prolaza.

- ❖ Nuspojave: pad krvnog pritiska i kolaps, ubrzani rad srca, glavobolje.
  - ❖ **Tolerancija (ne javlja se kod kratkodelujućih)**-prouzrokovana je smanjenjem broja SH grupa koje su potrebne za oslobađanje NO iz leka.
  - ❖ Organski nitrati u organizmu prelaze u nitritni ion koji može reagovati sa hemoglobinom stvarajući **methemoglobin**.
  - ❖ Jaka interakciju sa inhibitorima fosfodiesteraze kao što su sildenafil (Viagra), dolazi do jakog pada krvnog pritiska-totalni kolaps krvotoka.
- Ne smeju se istovremeno koristiti !**

## estri azotaste kiseline



estar amil alkohola (izopentil) i azotaste kiseline

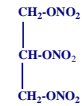
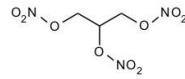
Smeša izomernih amilnitrita  
Isparljiv, nestabilan, zapaljiv. Ne koristi se.

## Cilj sinteze:

- > Stabilnija (manje isparljiva jedinjenja)
- > Duže poluvreme eliminacije (sporiji metabolizam) i duže dejstvo
- > Lipofilnija jedinjenja
- > Preparati sa produženim oslobađanjem (tehnološki postupci)

## estri azotne kiseline (sa polihidroksilnim alkoholima)

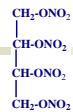
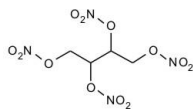
(gliceroltrinitrat, eritroltetrantrat, pentaeritroltetrantrat)



## Gliceroltrinitrat

1,2,3-propantriol trinitrat

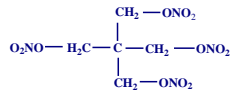
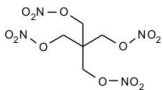
Eksplozivan, koristi se razblažen glukozom ili laktosom.  
Koristi se **sublingvalno**, aerosol, **transdermalno**.  
Než ef: **tolerancija**, zato se terapija povremeno prekida.  
Dejstvo nastupa **posle 1 min i traje 30 min do 1h**.



sublingvalno

## Eritroltetrantrat

(R,S)-1,2,3,4-butanetrol tetrantrat

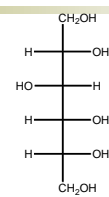
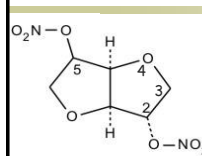


## Pentaeritrol-tetrantrat

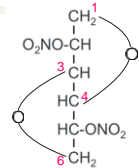
2,2-bis[(nitrooksi)-metil] -1,3-propanđiol dinitrat (estar)

Per os, preparati sa produženim oslobađanjem

## estri azotne kiseline



D-glucitol

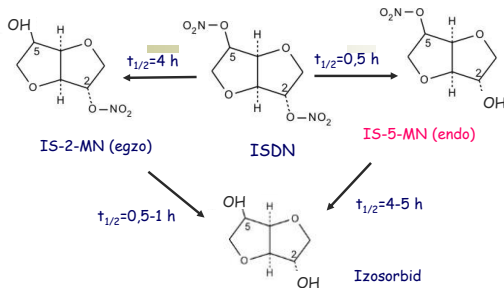


## ISDN- 1,4 ;3,6-dianhidro-D-glucitol-dinitrat

Lingvaletе-delovanje u roku 3-5 min, traje do dva sata.

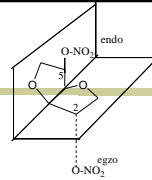
Sublingvalna tableta može se progutati-delovanje započinje posle pola sata i traje do osam sati.

## Metabolizam ISDN



IS-5-MN - aktivni metabolit (ENDO izomer), stabilniji prema reakcijama hidrolize, duže dejstvo.

IS-5-MN-za sprečavanje (profilaksu) napada angine pectoris, nije efikasan kod već započetog napada.



## Osobine organskih nitrata:

- Orijentacija nitratnih grupa (geometrija molekula) utiče na dejstvo
  - Broj nitratnih molekula ne utiče na dejstvo
  - Razlike u hemijskoj strukturi utiču na jčinu i dužinu dejstva
- amilnitrit - 1 min, nitroglicerín - 30 min, ISDN - 60 min, eritritoltetranitrat - 180 min, pentaeritritoltetranitrat - 300 min

- Isparljiva i eksplozivna jedinjenja, razblažuju se (60-80%) sa glukozom, laktozom, manitolom (inertnim materijama).

## ANTAGONISTI KALCIJUMSKIH KANALA



Kalcijum se u ćelijama koje miruju nalazi u organelama (ER, SR, mitohondrijama)  
Koncentracija u ćeliji-0,1  $\mu\text{mol}$ , u tkivnoj težnosti-2,4 mmol/mol!

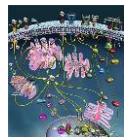
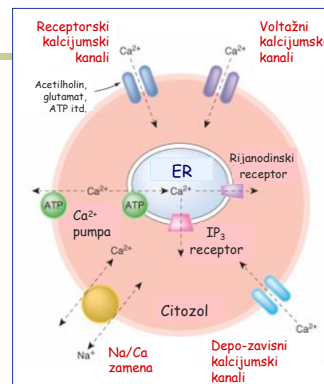
Procesi koji započinju intracelularnim kalcijumom:

- kontrakcija srčanog i skeletnih mišića; kontrakcija glatkih mišića;
- egzocitoza neurotransmitera (sinapsa) i hormona (žlezde)
- i dr (metabolička regulacija, apoptoza...)

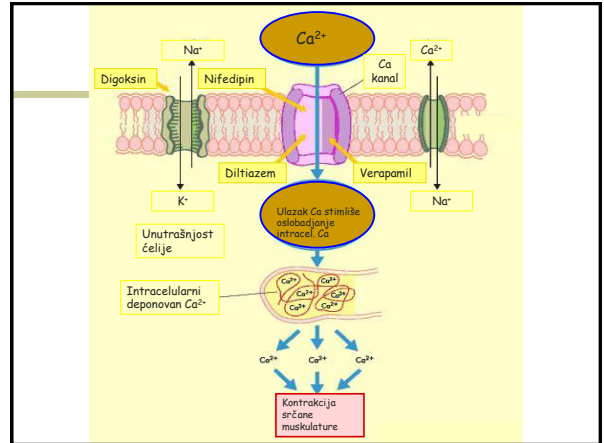
Regulacija kalcijuma:

- ❖ Kontrola ulaska;
- ❖ Kontrola izlaska;
- ❖ Razmena Ca između citosola i intracelularnih depoa

## Regulacija intracelularnog kalcijuma

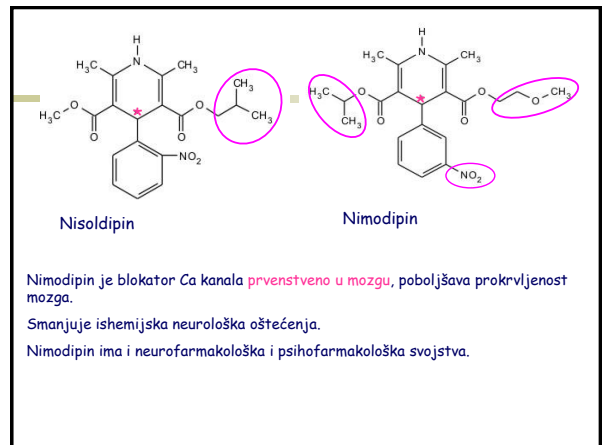
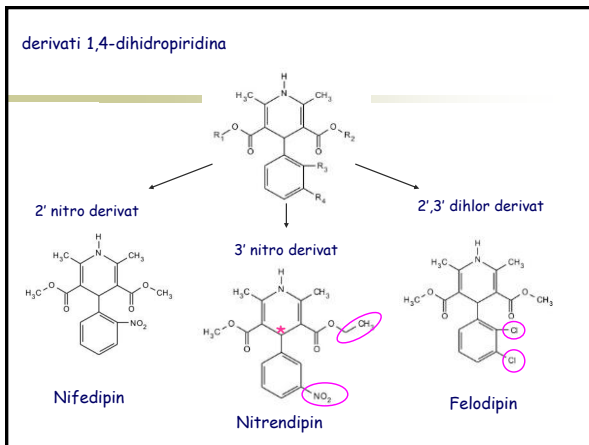
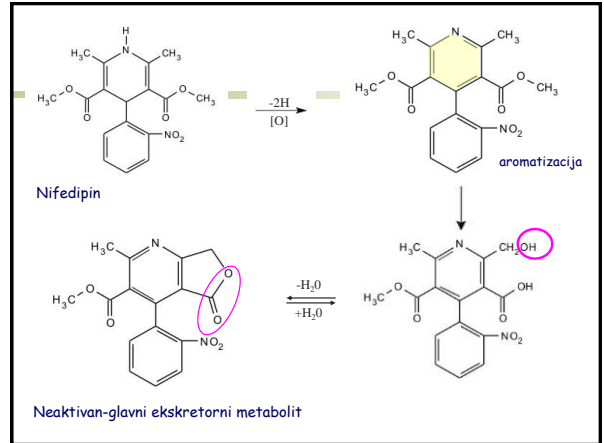
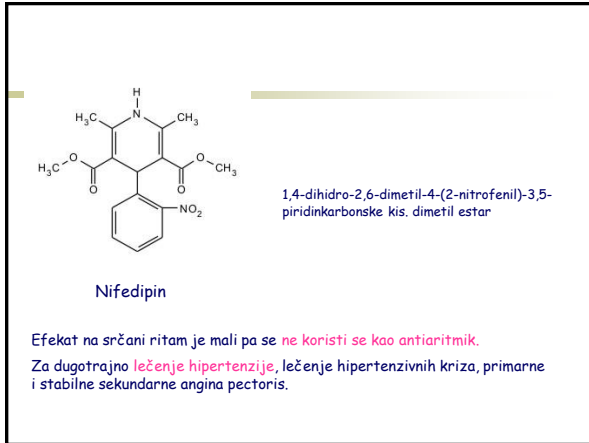


Tipovi i funkcije kalcijumskih kanala			
Glavni tipovi	Otvara ih	Lokalizacija i funkcija	Uticaj lekova
L	Napon Visok prag aktivacije	Čelijska membrana; glavni izvor $Ca^{2+}$ za kontrakcije srčanog i glatkih mišića	Blokatori: dihidropiridini, verapamil, diltiazem
N	Nizak prag aktivacije	Izvor $Ca^{2+}$ za oslobađanje transmitera u nervnim završecima	Blokira ga $\omega$ -konotoksin (komponenta otrova puževa)
T	Nizak prag aktivacije Brza inakt.	Široko rasprostranjen; značajan u održavanju rada srca	Blokira ga mibefradil
P/Q	Nizak prag aktivacije	Nervni završeci: oslobađanje transmitera	Blokira ga $\omega$ -agatoksin (komponenta otrova pauka)
R	Nizak prag aktivacije Brza inakt.	?	
$IP_3$ receptor	Inozitol trifosfat	ER/SR; reguliše oslobađanje $Ca^{2+}$ kao odgovor na $IP_3$	Ne reaguje direktno sa lekovima
Rijanodinski receptor	Joni kalcijuma	ER/SR; reguliše oslobađanje $Ca^{2+}$ u mišićima	Aktiviraju se kofeinom, blokiraju se rijanodinom
Depo zavisni	Pražnjenje depoa	U plazmatskoj membrani	Ne vezuju se lekovi

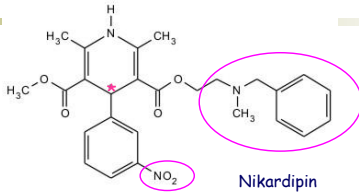


Antagonisti kalcijuma	
Blokiraju ulazak kalcijuma u ćeliju kroz kalcijumske kanale.	
Deluju na kanale L-tipa; vezuju se za alfa subjedinicu.	
<b>Selektivnost tkiva je jedna od najkorisnijih osobina Ca antagonista !</b>	
Uopšteno: skeletni mišići, bronhije, traheje, intestinalni glatki mišići i nervno tkivo su relativno neosetljivi na $Ca^{2+}$ antagoniste.	
❖ Blokatori Ca kanala deluju <b>samo na ćel glatkih mišića u zidu krvnih sudova i to samo na arterije</b> - ne deluju na vene niti na glatke mišće u ostalim delovima tela (npr glatki mišići bronhija, GIT).	
➢ <b>Antiaritmici</b> (kontrolišu kontrakcije srčanog mišića)	
➢ <b>Antihipertenzivi</b> (relaksiraju srčani mišić)	
➢ <b>Antianginalni lekovi</b> (dilatiraju koronarne arterije)	

Podela:	
• 1,4 dihidropiridini;	
• Amini (diltiazem i verapamil)	
• Difenilalkilamini (Cinarizin) i H1 antagonisti	
I derivati 1,4-dihidropiridina	Fotosenzitivni !
Dihidropiridini-selektivni za arteriole, ne izazivaju značajnu kardiodepresiju.	4-fenil-1,4-dihidropiridin

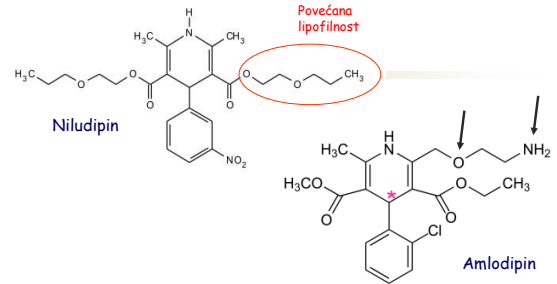


## derivati 1,4-dihidropiridina



Deluje uglavnom u koronarnim krvnim sudovima.

Ima terciarni amin (protonovan na fiziološkm pH), može da gradi soli, parenteralna primena!

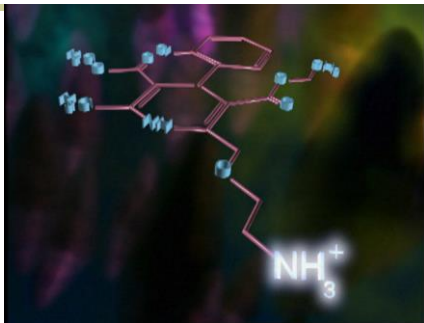


Amlodipin: *dugo delovanje*

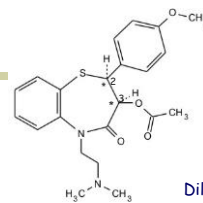
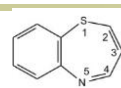
Postepen početak delovanja-stabilnu koncentraciju u plazmi postiže nakon sedam dana primene!

Ne koristi se kod akutnih napada angine pektoris.

Kombinuje se sa tiazidnim diureticima, alfa i beta blokatorima ili ACE inhibitorima.



## II Amini



2,3 - cis (+) - AKTIVAN  
pKa 7,7, slaba baza  
pH 3 - nestabilan  
pH 3-7- najstabilniji

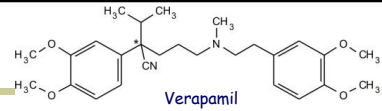
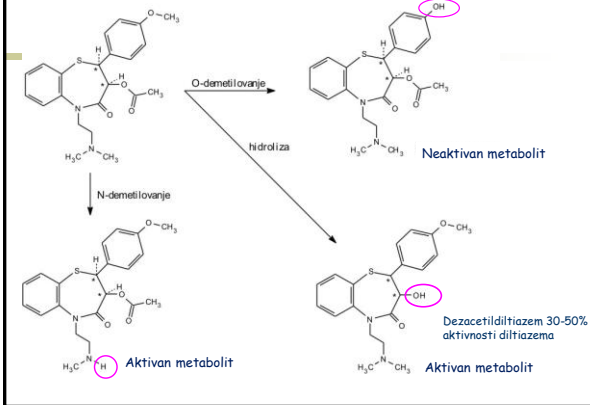
(2S-cis)-3-acetoksi-2,3-dihidro-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(p-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin -4(5H)-on hlorid

Diltiazem blokira Ca kanale i u srcu i u krvnim sudovima, deluje i kao antiaritmik i kao vazodilatator.

Djeluje primarno na aktivirane kanale.

Manje je aktivan od nifedipina i verapamila, potrebne su veće doze.

## Metabolizam diltiazema



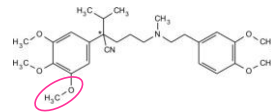
5-[(3,4-dimetoksifenil)metilamino]-2-(3,4-dimetoksifenil)-2-izopropil **valeronitril**

## Stereoselektivan metabolizam:

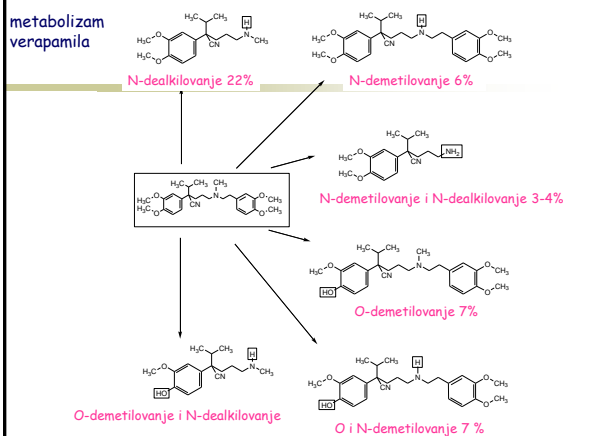
S(-) aktivniji, manje vezan za proteine plazme, brži metabolizam

R(+)-više vezan za proteine plazme

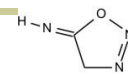
Upotrebljava se kao **antiaritmik** ali i u lečenju angine pektoris i kao antihipertenzivni lek. Osim delovanja na Ca kanale verapamil **blokira** i **alfa receptore** što dodatno doprinosi vazodilataciji arterija. Metabolit norverapamil je farmakološki aktivan.



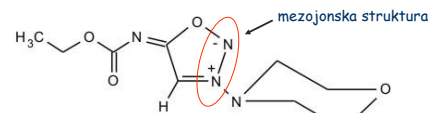
## metabolizam verapamila



## SIDNON STRUKTURE; SIDNONIMIN, MOLSIDOMIN



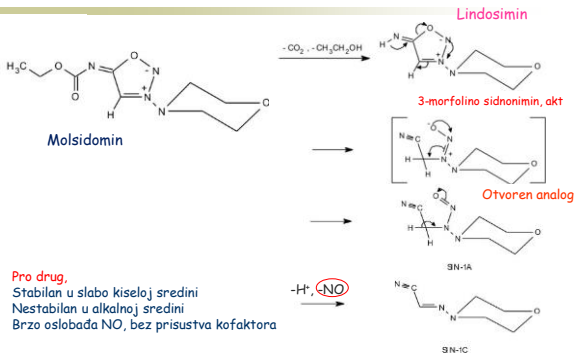
**SIDNONIMIN** (oksadiazol sa imino strukturom)



N-(etoksikarbonil)-3-(4-morfolinil)sidnonimin

oralni NO donor (sporiji početak i duže delovanje od konvencionalnih nitrata)

## Metabolizam molsidomina



## PERIFERNI VAZODILATATORI

Krvni sudovi se granaju i sužavaju: arterije-arteriole-kapilare-venule-vene.

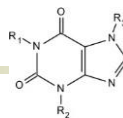
U određenim stanjima dolazi do pogoršanja cirkulacije u perifernim delovima tela-glava, vrat, ruke i noge.

Periferni vazodilatatori-lečenje perifernih vaskularnih bolesti.

Bolesti krvnih sudova (arterija, vena i kapilara) nazivaju se angiopatije.

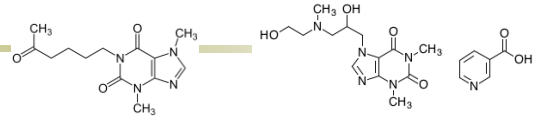
Makroangiopatije (ateroskleroza) i mikroangiopatije (zidovi malih krvnih sudova slabe, pucaju i usporavaju protok krvi kroz tkiva).

## Derivati ksantina



Predstavnici	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>Pentoksifilin</b> 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oksokseksil)-1H-purin-2,6-dion		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>Ksantinal nikotinat</b> 7-[3-[N-(2-hidroksietil)amino]-2-hidroksipropil] teofilin nikotinat	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

pentoksifilin - modifikuje reološke karakteristike krvi, hemokinetik  
 ksantinal nikotinat - vazodilatatorno i vazospazmolitičko dejstvo



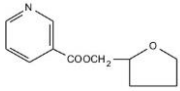
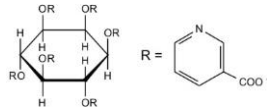
Pentoksifilin

Ksantinal nikotinat

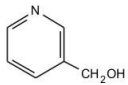
- ❖ Hemoreologik sa vazoaktivnim osobinama.
- ❖ Smanjuje slepljivanje trombocita, smanjuje koncentraciju fibrinogena i patološki povećani viskozitet krvi na periferiji.
- ❖ Djeluje direktno na glatke mišiće zidova krvnih sudova, izazivajući relaksaciju i vazodilataciju.
- ❖ Mehanizam delovanja: povišenje koncentracije ATP-a, cAMP-a i drugih cikličkih nukleotida u eritrocitima, sniženjem koncentracije fibrinogena.



## Derivati nikotinske kiseline

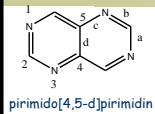
2-tetrahidrofurfuril  
nikotinat

inozitolnikotinat

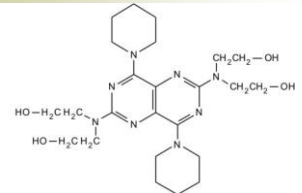


3-piridilmetanol

Nikotinska kis-slab vazodilatator, estri su pro drug i daju nikotinsku kis. Alkohol se oksidiše do kis.



pirimido[4,5-d]pirimidin



Dipiridamol

2,6-bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido[4,5-d]pirimidin

selektivni cAMP PDE 3 inhibitor → inhibicija degradacije cAMP → povećanje konc cAMP u ćeliji (vazodilatacija i antikoagulantno delovanje).