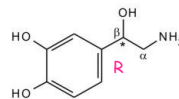
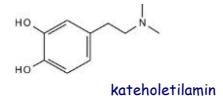
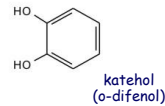


## ADRENERGIČKI LEKOVI

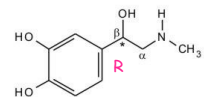
- DELUJU NA AKTIVNOST SIMPATIČKOG - ADRENERGIČKOG NERVNOG SISTEMA PREKO ADRENORECEPTORA KOJI SE U FIZIOLOŠKIM USLOVIMA AKTIVIRAJU NEUROTRANSMITEROM NORADRENALINOM
  - MOGU DA DELUJU I PREKO NEURONA KOJI OSLOBODAJU NEUROTRANSMITER
- A. SIMPATOMIMETICI, ADRENOMIMETICI, ADRENERGIČKI STIMULANSI I/ILI AGONISTI ADRENERGIČKIH RECEPTORA
- B. SIMPATOLITICI, ANTIADRENERGICI ILI ADRENERGIČKI BLOKATORI

### Kateholamini



### Noradrenalin (norepinefrin)

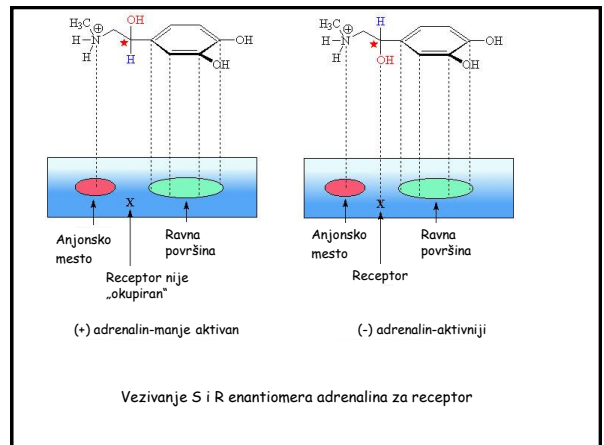
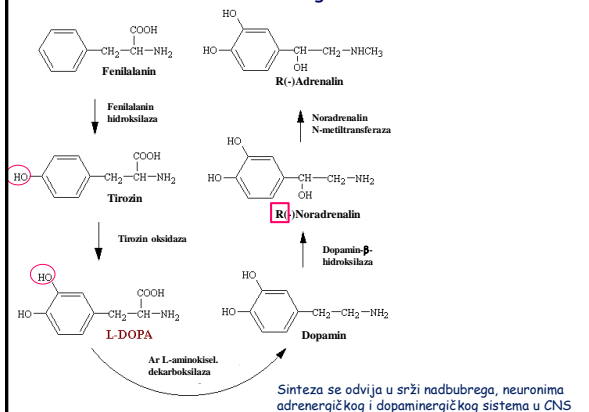
4-[[2-amino-1-hidroksietil]-1,2-benzendiol (hidrid, bitartarat)

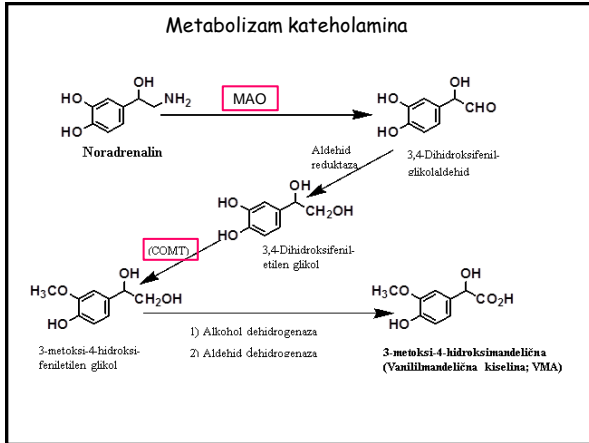


### Adrenalin (epinefrin)

4-[[1-hidroksi-2-(metilamino)etil]-1,2-benzendiol (bitartarat)

### Biosinteza endogenih kateholamina





**KATEHOL** - uzrok nestabilnosti;

Fotosenzitivni, lako oksidišu;

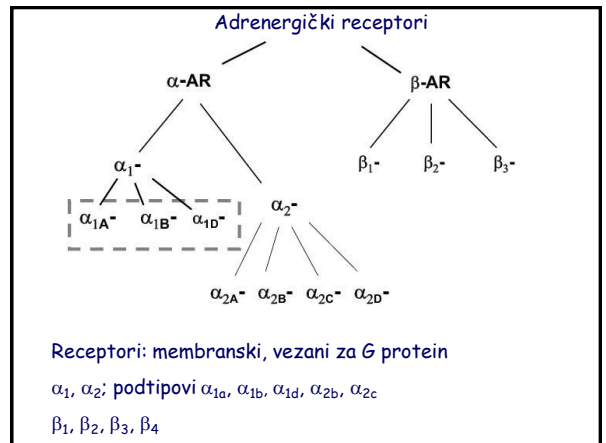
Vodeni rastvori soli nestabilne (stabilni rastvori na pH 3-4);

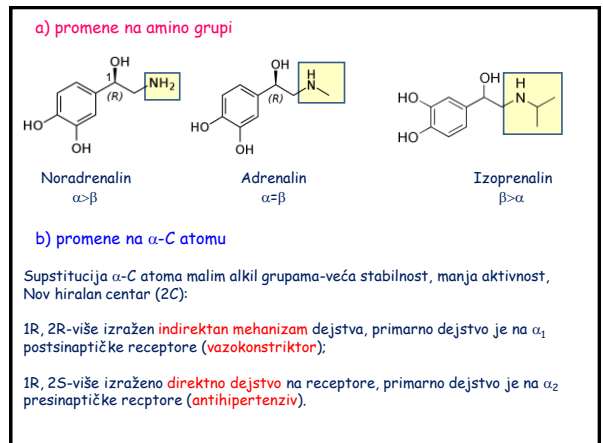
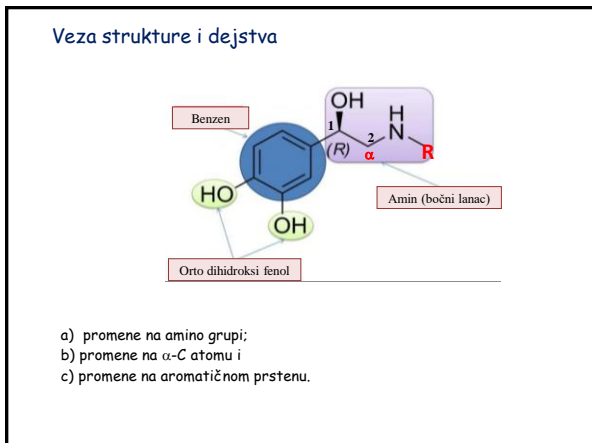
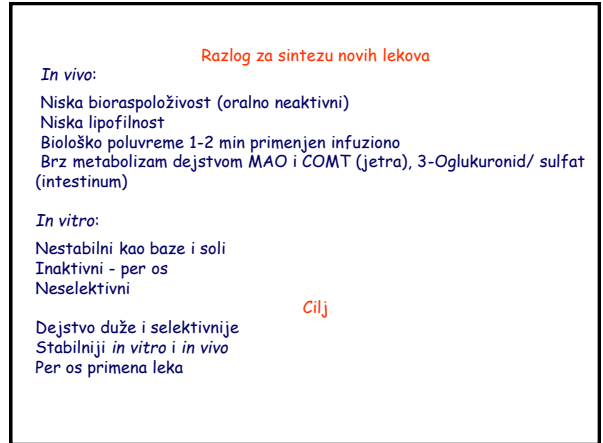
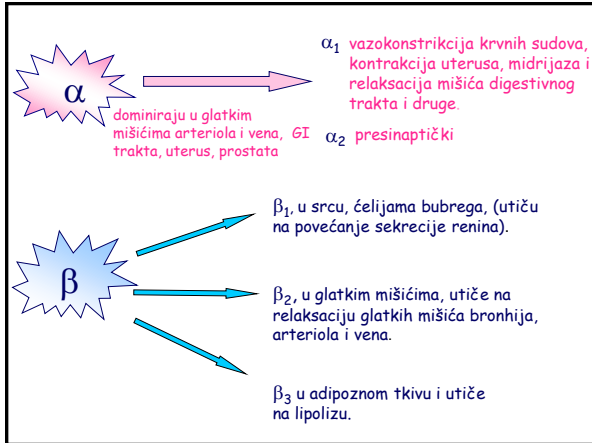
U rastvore adrenalina i noradrenalina se dodaju antioksidansi kao natrijum bisulfid, vit. C i dr.

Oba su polarna jedinjenja, pKa je 8.7 i 9.9 (fenol i protonovan amin);

NORA i A se daju kod srčanog bloka (direktno u srce) i kod cirkulatornog kolapsa-parenteralno;

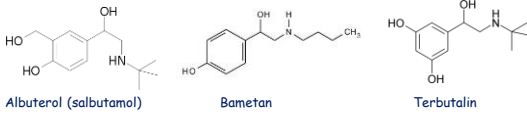
Lokalno-dodatak lokalnim anestheticima, midrijatik u kapima za oči.



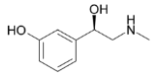


## c) promene na aromatičnom prstenu

- Selektivnost prema  $\beta$  receptorima



- Selektivnost prema  $\alpha$  receptorima

Struktura fenilefrina,  $\alpha_1$  selektivan

## AGONISTI ADRENERGIČKIH RECEPTORA, SIMPATOMIMETICI

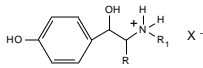
### Agonisti $\alpha_1$ receptora (nazalni dekongestanti)

1. Derivati feniletilamina

2. Derivati arilimidazolina

### 1. Derivati feniletilamina

- Para monofenoli

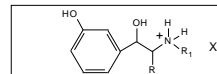


X - tartarat, hlorid

NAZIV	R	R <sub>1</sub>
OKTOPAMIN	H	H
OKSEDRIN	H	CH <sub>3</sub>
OKSILOFRIN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Vazokonstriktori

- Meta monofenoli (selektivni za alfa 1 receptore)



X - TARTARAT, HLORID

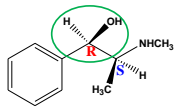
NAZIV	R	R <sub>1</sub>
FENILEFRIN	H	CH <sub>3</sub>
ETILEFRIN	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
NORFENEFRIN	H	H
METARAMINOL	CH <sub>3</sub>	H

Stabilniji (nisu supstrati za COMT), duže dejstvo, selektivni za  $\alpha_1$  receptor, bez dejstva na CNS.

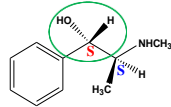
Primena: Hipotenzija tokom operacija, fenilefrin-nazalni dekongestiv

Sa lokalnim anestetecima

• nefenoli-efedrinska grupa



Efedrin

Pseudoefedrin  
L(+)-1S,2S-treo

**D** (-)-1R,2S- $\alpha$ -[(metilamino)etil] benzenmetanol

Deluje direktno, manje indirektno ( $\alpha$ ), **per os**, parenteralno, lokalno

Stabilan na MAO i COMT

Hloridi, sulfati

Efedra-glavni sastojak za sagorevanje masti!

**D(-) efedrin**

(1R,2S)-(-)-efedrin



**L(+)** efedrin

(1S,2R)-(+)-efedrin



Eritro racemat



(1R,2R)-(-)-pseudoefedrin

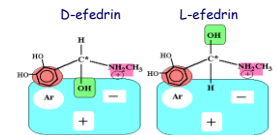
D(-) pseudoefedrin



(1S,2S)-(+)-pseudoefedrin

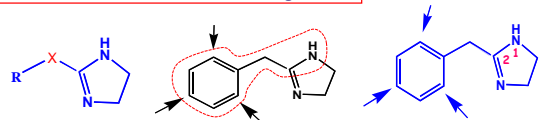
L(+)-pseudoefedrin

Treo racemat



Efedrin	Pseudoefedrin
Alkaloid baza, (-) 1R, 2S farmakološki aktivan	Oslobađa endogeni NA
Sinteza - efedrin racemat	Dijastereoizomer efedrina
Neselektivian	$\alpha$ - i $\beta$ 2-adrenergički receptori
Deluje na CNS	Manje neželjenih dejstava na CNS
Stabilan na MAO i COMT	Stabilan na MAO i COMT
Direktno delovanje (Racemat-indirektno)	Indirektno delovanje (oslobađa endogeni NA)
Primena kod alergija i kao vazokonstriktor (oralno, lokalno, parenteralno)	Primena kod astmatične kijavice (nazalni dekonjestiv)

2. Derivati arilimidazolina ( $\alpha$  agonisti)



X= -CH<sub>2</sub> 2-metilimidazolina  
-NH- 2-aminoimidazolina

- Strukturna sličnost sa kateholaminima

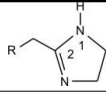
- Dva C atoma između aril i protonovanog azota (pKa 10 -11).

- Di-orto supstitucija na aril radikalu  $\gg$  alfa 1 i alfa 2 receptoru

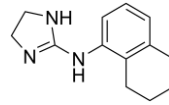
- Voluminozan radikal u para položaju (terc. butil)  $\gg$  selektivnost na alfa 1 vs. alfa 2 receptoru

- Parcijalni agonisti na alfa 1 i alfa 2 receptoru

## Alfa agonisti-derivati 2-aril(metil)imidazolina



R	
<p><b>Ksilometazolin</b> 2-[(4-(1,1-dimetil)etil)-2,6-dimetil fenil]metil]-4,5-dihidro-1H-imidazol</p>	<p><b>Nafazolin</b> 4,5-dihidro-2(1-naftalenilmetil)-1H-imidazol</p>
<p><b>Oksimetazolin</b> 3-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) metil]-6-[1,1-dimetiletil]-2,4-dimetil-fenol</p>	<p><b>Tetrahidrozolin</b> 4,5-dihidro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazol</p>

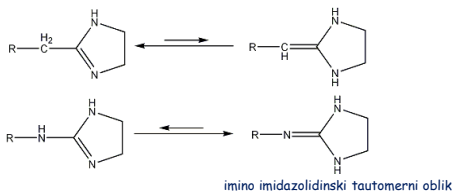


Tramazolin (nazalni dekongenstant)

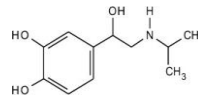
4,5-dihidro-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazol-2-amin.

## Primena:

- Vazokonstriktori - lokalno na sluzokoži; zaustavljanje krvarenja, kapi za nos (nazalna dekongestija)
- Kod hipotonije i šoka (sistemsko delovanje)
- Kombinovano sa lokalnim anestheticima

Derivati 2-metilimidazolina - agonisti **alfa 1** receptora;Derivati 2-aminoimidazolina - agonisti **alfa 2** receptora, (locirani u CNS, inhibiraju oslobađanje endogenog NA, deluju preko receptora u CNS, antihipertenzivi).Tautomerni oblici aril**metil** imidazolina i aril**amino** imidazolinaAgonisti **alfa 1** receptora stimulišu aktivnost fosfolipaze C;Agonisti **alfa 2** receptora-inhibiraju adenil ciklazu.Agonisti  $\beta$  - receptora

- Stimulacija  $\beta_1$  receptora → aktivacija rada srčanog mišića
- Stimulacija  $\beta_2$  receptora → bronhodilatacija, dilatacija uterusa i vazodilatacija
- **Cilj:**  
 $\beta_2$  selektivni lekovi-bronhodilatatori

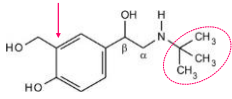


Stabilan na MAO, nestabilan na COMT  
Brz metabolizam, mala bioraspodivnost,  
neselektivan ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ).  
Inhalaciono, parenteralno, sublingvalno  
Danas retko u primeni.

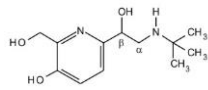
Izoprenalin (izoproterenol)

4-[1-hidroksi-2-[(1-metiletil)-amino]etil]-1,2 benzendiol

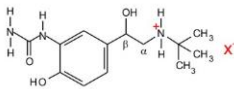
- Agonisti  $\beta_2$  receptora dobijeni supstitucijom meta fenole grupe



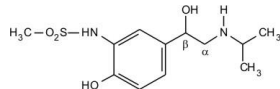
Albuterol (Salbutamol)



Pirbuterol



Karbuterol



Soterenol

Per os

### Albuterol

- Lek izbora u lečenju akutnog bronhospazma kod astmatičnog napada.
- Registrovan u 26 zemalja kao racemat.
- Metabolički stabilan na COMT i O-sulfonovanje.

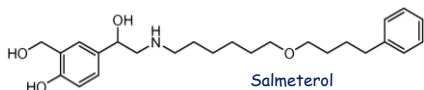
- Stereoselektivni metabolizam:

-R izomer (levoalbuterol) je 68 x aktivniji, manje ispoljava dejstvo na beta 1 receptor, selektivniji, brz metabolizam, manja oralna bioraspoloživost i brza eliminacija (manje než. efekata na CNS).

S(+) - sporiji metabolizam i veće conc. u plazmi koje se zadržavaju (ispoljava neželjeno dejstvo).

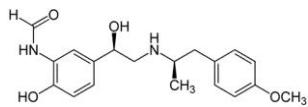
primena: inhalaciona, tablete, sirup

### $\beta_2$ -adrenergički agonisti dugodelujući



Salmeterol

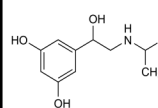
Parcijalni agonista, radikal na azotu povećava lipofilnosti (Log P 3,88) i vezivanje van aktivnog mesta receptora. Spora disocijacija lek-receptor ( $t_{1/2}$  oko 12 h), inhalaciona primena.



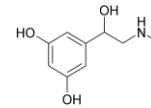
Formoterol- formanilid

log P =1.6; Racemat (R,R: S,S); R,R ima 1000-puta veći afinitet za  $\beta_2$  - receptor  
Dejstvo leka 12 h. Manje lipofilan ali je aktivniji, 12 mg vs. 50 mg of salmeterol.  
Nestabilan na vlagu i temperaturu.

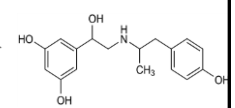
- Agonisti  $\beta_2$  receptora dobijeni zamenom katehola rezorcinolom



Metaproterenol



Terbutalin



Fenoterol

Stabilni na COMT i reakcije oksidacije

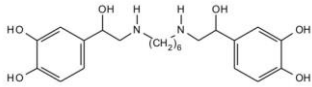
Selektivni za beta 2 receptor

Manje sporednih efekata, per os

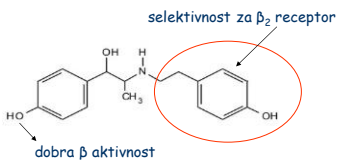
Metabolišu reakcijama konjugacije

## Dilatacija uterusa- Heksoprenalin, ritodrin

Primena: per os, infuzija



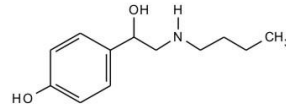
Heksoprenalin



Ritodrin

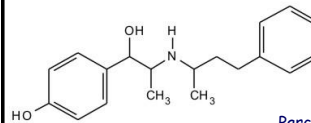
kratkodelujući  $\beta_2$  agonista  
relaksacija muskulature uterusa i inhibicija kontrakcija koje izazivaju  
prevremeni porođaj

- Agonisti  $\beta_2$  receptora dobijeni eliminacijom meta fenolne grupe  
p-monofenoli (selektivni beta 2 agonisti); vazodilatatori



Bametan

Periferni vazodilatator

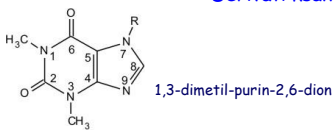


Bufenin

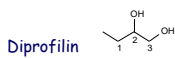
Parcijalni agonista  $\alpha_1$  i  $\beta$  receptor

## Bronhodilatatori različitih struktura

- Derivati ksantina



Teofilin H



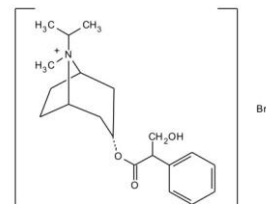
Diprofilin



Proksifilin

Aminofilin-so sa etilendiaminom

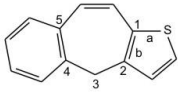
- Antagonisti holinergičkih receptora



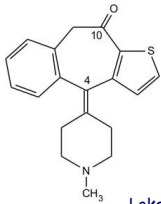
Ipratropijum bromid



• Inhibitori oslobađanja histamina



benzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]tiofen

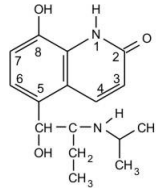


Ketotifen (kao fumarat)

4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-benzo[4,5] ciklohepta[1,2-b]tiofen-10-on

Lokalno-alergijski konjuktivitis, per os-antiastmatik.

Prokaterol



Selektivan beta 2

8-hidroksi-5-(1-hidroksi-2-izopropilaminobutil)-2(1H)-hinolinon

Lako se oksidiše u prisustvu vlage i vazduha i ne može se koristiti inhalaciono.

## SIMPATOLITICI

### BLOKATORI ADRENERGIČKIH RECEPTORA - SIMPATOLITICI

Inhibiraju reakciju - dejstvo kateholamina na receptore.

U zavisnosti koje receptore blokiraju dele se na

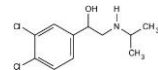
1. Alfa simpatolitike - alfa blokatore
2. Beta simpatolitike - beta blokatore

### Antagonisti $\beta$ -receptora

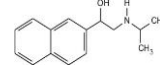
Kompetitivni inhibitori kateholamina na beta adrenergičkim receptorima.  
Lekovi koji specifično blokiraju biološki odgovor na izoprenalin, a delimično na adrenalin.

- I generacija - neselektivni
- II generacija - kardioselektivni pri nižim dozama
- III generacija - blokada vaskularnih  $\alpha$ -receptora (mešoviti  $\alpha_1/\beta_1$  blokatori)

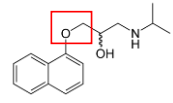
Angina pectoris (koronarni vazodilatatori)  
Srčane aritmije  
Hipertenzija  
Glaukom - očna hipertenzija



Dihlorizoprenalin



Pronetalol

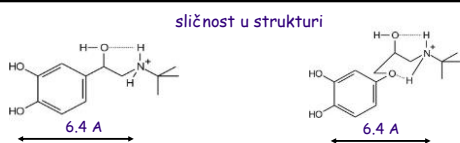
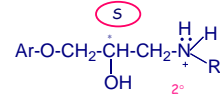
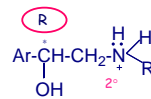


Propranolol

Struktura prvih sintetisanih antagonista  $\beta_1$  receptora

❖ Derivati ariletanolamina

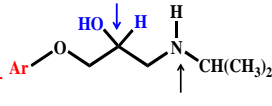
❖ Derivati ariloksipropanolamina



slobodna  $2^\circ$  OH (receptor); alkilovan  $2^\circ$  amin; Ar (benzen, indol, tiadiazol, naftalen)

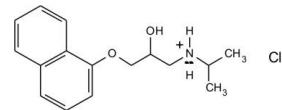
Hiralan (blokada  $\beta$  receptora je stereoselektivna; S)

Određuje antagonističku aktivnost;  
Selektivnost prema receptoru ( $\beta_1$ );  
Vezivanje za receptor (kompetitivni antagonist/parcijalni agonista);  
Rastvorljivost jedinjenja (lipofilni/hidrofilni);  
Reakcije biotransformacije.



Protonovan na fiziološkom pH;  
Omogućava građenje soli;  
Račvasti radikal povećava selektivnost prema  $\beta$  receptorima.

### ❖ I generacija-neselektivni antagonisti $\beta$ receptora



Propranolol (Inderal)

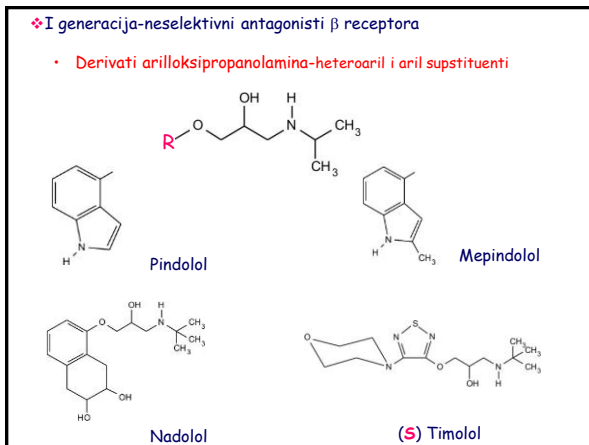
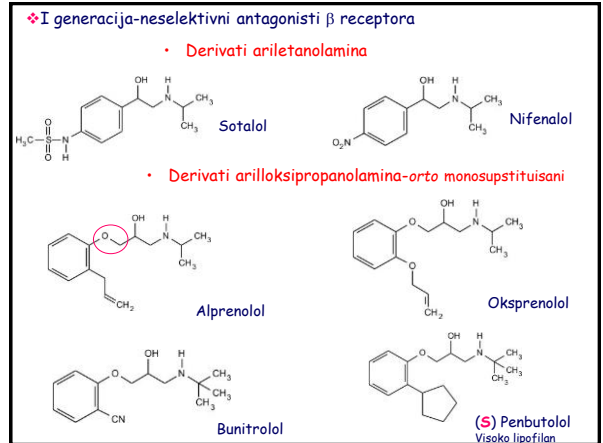
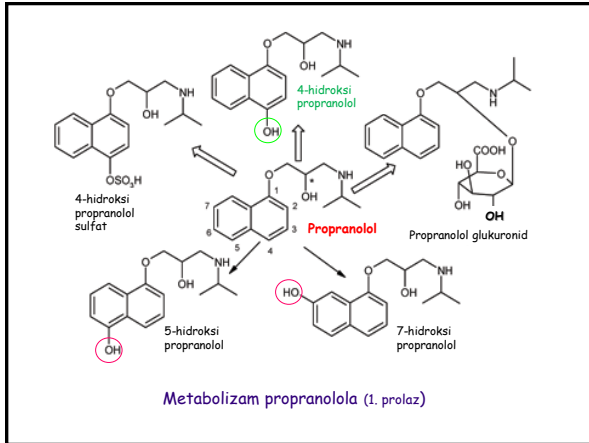
1-[(metileti)amino]-3-(1-naftiloksi)-2-propanol hlorid

Uveden u terapiju 60-ih, neselektivan ( $\beta_1, \beta_2$ ), racemat.

Lipofilan (log P = 3,1), metaboliše u jetri.

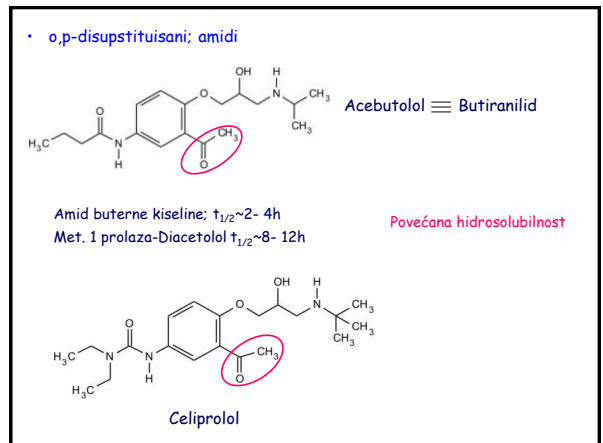
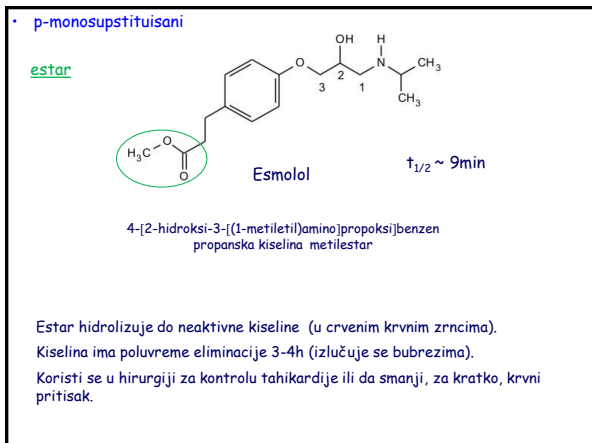
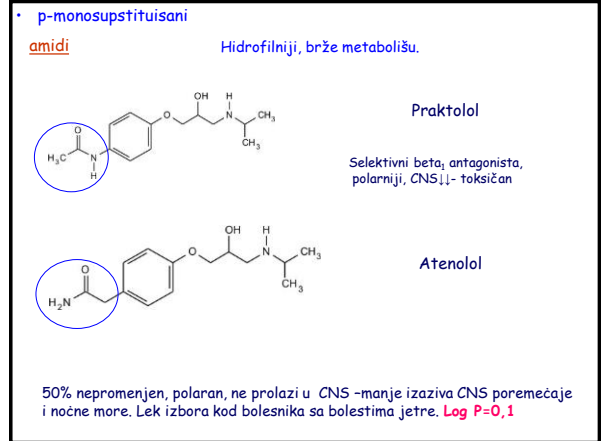
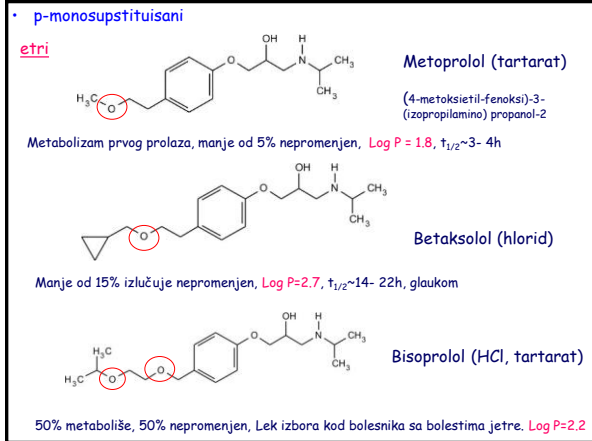
Antihipertenziv, dejstvo na CNS-antimigrenik.

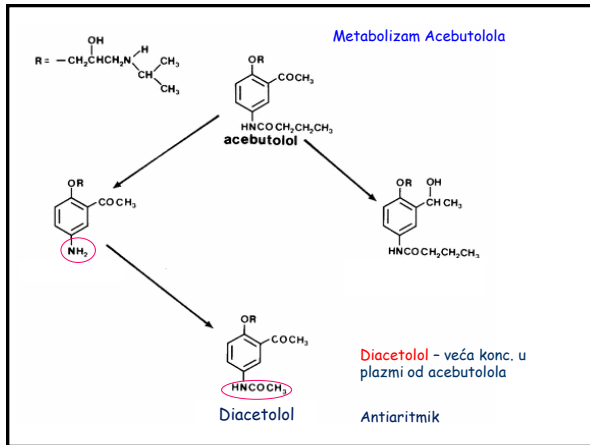
Metabolizam prvog prolaza,  $t_{1/2} = 3-4$  h, duža terapija:  $t_{1/2} = 4-6$



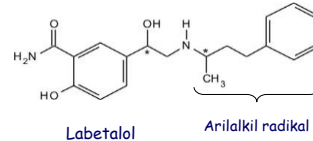
❖ II generacija-kardioselektivni (pri nižim dozama) -oli

- selektivno blokiraju  $\beta_1$  receptore u srcu i ne deluju na  $\beta_2$  receptore u drugim tkivima;
- ne deluju na  $\beta_2$  receptore u bronhijama (kod pacijenata sa bronhijalnom astmom);
- ne deluju na vaskularne  $\beta_2$  receptore (ne dolazi do povećanja perifernog otpora);
- kardioselektivnost je dozno-zavisna.
  - p-monosupstituisani; etri, amidi, estri
  - o,p-disupstituisani; amidi





- III generacija - blokada vaskularnih  $\alpha$ -receptora (mešoviti  $\alpha_1/\beta_1$  blokatori)

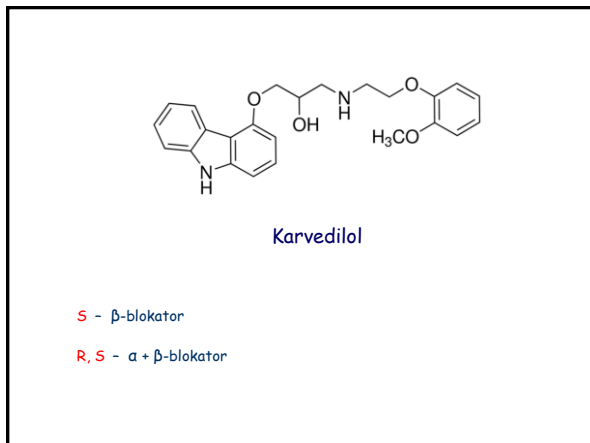


S,S; R,S => neaktivni

S,R - **Labetalol** =>  $\alpha_1$ -antagonista (vazodilatator)

R,R - **Dilevalol** =>  $\beta$ -antagonista (antihipertenziv)

$\alpha_1$ -antagonista :  $\beta$ -antagonista = 1:3



#### Lipofilnost i metabolizam

- Visoko lipofilni** - obiman metabolizam, kratko poluvreme eliminacije
  - labetalol, propranolol, penbutolol
- Umereno lipofilni**
  - alprenolol, oksprenolol, pindolol, metoprolol
- Nisko lipofilni** - hidrofилni - metabolizam u bubrežima, duže poluvreme eliminacije
  - Sotalol, timolol, acebutol, atenolol, betoksalol

### Antagonisti $\alpha$ -receptora

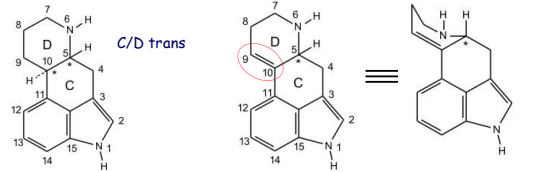
Lekovi koji blokiranjem alfa receptora sprečavaju presorno (hipertenzivno) dejstvo kateholamina.

Anatagonizuju dejstva NA i A na  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptorima.

- prirodni proizvodi (ergot alkaloidi)
- sintetski lekovi
  - derivati beta-haloalkilamina
  - derivati imidazolina
  - hinazolina

### Prirodni

Ergot alkaloidi-derivati ergolena



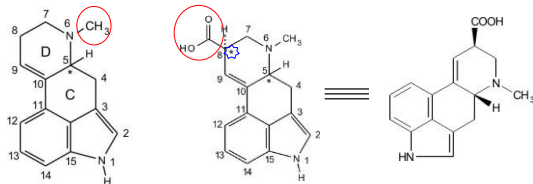
Ergolin

Ergolen (9,10-didehydroergolin)

hidrirani hinolin (C+D) i benzopirrol (indol)

(6aR)- 4,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahidroindolo [4,3-fg] hinolin

Ergot alkaloidi: derivati 6-metilergolena tj. lizergne kiseline



6 - Metilergolen

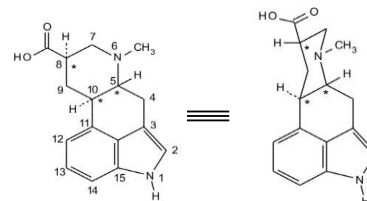
Lizergna kiselina  
(+) 9,10 - didehidro-6-metilergolin  
-8-karbonska kiselina

5R, 8R (5 $\beta$ , 8 $\beta$ ) - Lizergna kiselina

5R, 8S (5 $\beta$ , 8 $\alpha$ ) - Izolizergna kiselina

Ergot alkaloidi - amidi lizergne kiseline.

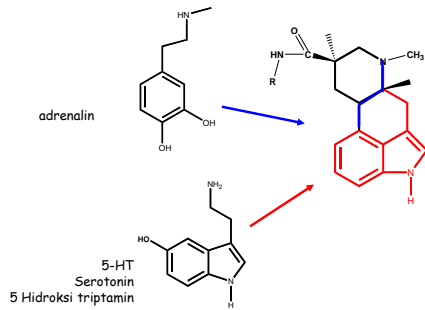
Polusintetski - dihidro derivati amida lizergne kiseline



Polusintetski derivati-(5 $\beta$ , 8 $\beta$ , 10 $\alpha$ )

Ergot alkaloidi-neselektivno dejstvo.

Antagonističko i parcijalno agonističko delovanje na alfa arenergičke, serotoninске i dopaminske receptore.



Prirodni alkaloidi-antagonističko i parcijalno agonističko delovanje na  $\alpha$ -receptore, i serotoninске (vazokonstriktori);

Polusintetski derivati-antagonisti  $\alpha$ -receptora (vazodilatatori);

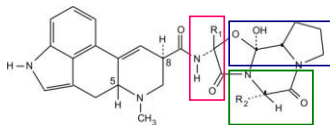
Antagonisti dopaminskih i serotoninских receptora u CNS;

Snažno delovanje na uterus (uterostiptici, vazokonstriktorno) koje nije povezano sa alfa receptorima.

Prema strukturi amida na C8, ergot alkaloidi se dele na:

- Alkaloidi nerastvorni u vodi
- Alkaloidi rastvorni u vodi – klinički korisni

### ❖ Alkaloidi nerastvorni u vodi



	$R_1$	$R_2$		
ergotoksin	Ergotamin	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	Alanin, fenilalanin, prolin
	Ergokristin	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	Valin, fenilalanin, prolin
	Ergokriptin	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$	Valin, leucin, prolin
	Ergokornin	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Valin, valin, prolin

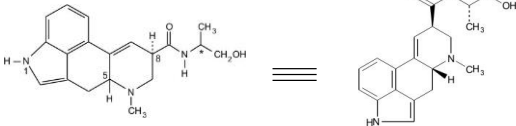
Ergotamin: 12-hidroksi-2-metil-5 $\alpha$ -(fenilmetil)-ergotaman-3,6,18-trion

### Alkaloidi nerastvorni u vodi – klinički korisni

- Deluju kao agonisti/antagonisti adrenergičkih, serotoninских i dopaminskih R.
- Ergotamin tartarat - izaziva vazokonstrikciju, zaustavlja napad migrene (agonisti 5HT- R) ali izaziva i vazodilataciju. (alfa receptori). Stimuliše uterus (agonista alfa R).
- Dihidroergotamin mesilat - agonist 5HT<sub>1D</sub> R - vazokonstriktorno dejstvo, u terapiji migrene (im, sc, iv), niska bioraspoloživost (1-3%).
- Ergokristin i dihidroergokristin - vazodilatatori, u gerijatriji za poboljšanje fizičke, mentalne aktivnosti

### ❖ Alkaloidi rastvorni u vodi (uterostiptici)

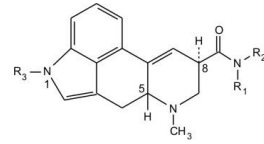
Ergometrin - amid lizergne kiseline i S (+) 2-aminopropanola



[8β(S)-9,10-didehidro-N-(2-hidroksi-1-metiletil)-6-metilergolin-8-karboksamid

Prirodan ali se dobija sintetski, monokisela baza (maleati i hloridi), uterostiptik (kod postporodajnih hemoragija, parent).

### Polusintetski derivati



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Metilergometrin maleat (uterostiptik)	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$	H	H
Metisergid maleat (antagonista serotonina)	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$	H	CH <sub>3</sub>
Dietilamid lizergne kiseline LSD (halucinogen)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

### Primena:

#### • Ergometrin i metilergometrin

Agonisti alfa adrenergičkih i serotoninskih R- (arterijska vazokonstrikcija); U CNS - slab antagonista dopaminskih R i parcijalni agonista serotoninskih R, bez značajne a adrenergičke blokade;

Vazokonstriktori uterusa - zaustavljaju krvarenje posle intervencija na uterusu.

Metabolizam prvog prolaza; per os primena - bolja bioraspoloživost 60%

#### • Metisergid maleat

Antagonista 5HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>2</sub> R; antimigrenik - zlatni standard.

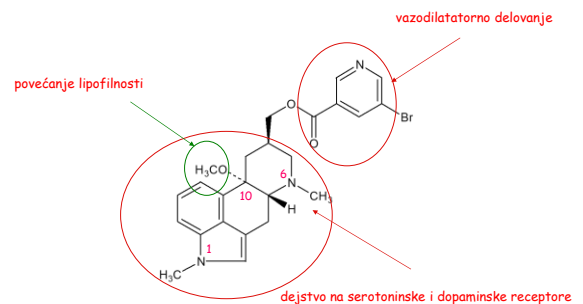
Inhibira oslobađanje histamina u CNS.

Niska bioraspoloživost (metabolizam prvog prolaza).

Demetilovanjem nastaje metilergometrin- dugo poluvreme eliminacije.

### Nicergolin

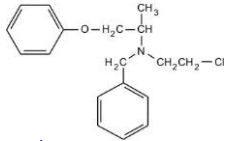
celebralni dilatator



8β-10α-metoksi-1,6-dimetilergolin -8-metanol-5-bromo-3-piridin-karbolesilat (estar)



**Sintetski derivati**       $\beta$  - haloalkilamini



Fenoksibenzamin

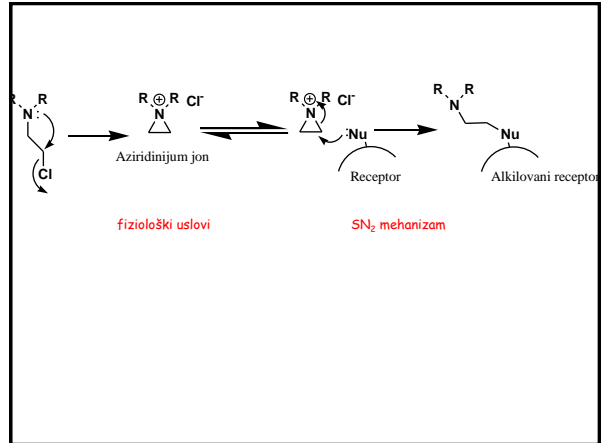
N-(2-hloretil)-N-(1-metil2-fenoksietil) benzenmetanamin

Reaktivni alkiljući agens.

Neselektivno blokira histaminske, holinergičke i serotoninske receptore, duga inhibicija.

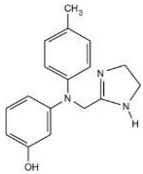
Koristi se samo klinički, kod vaskularnog spazma i hipertenzivnih kriza.

Antihipertenziv kod bolesnika sa feohromocitomom.



**Sintetski derivati**      Derivati 2-metilimidazolina

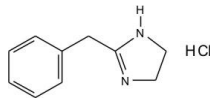
Derivati 2-metilimidazolina: blokatori  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptora



Fentolamin (mesilat)

2-[N-(m-hidroksifenil)-p-toluidinometil]imidazolin

Neselektivan ( $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ )  
primena kod feohromocitoma  
i perifernog vaskularnog spazma.



Tolazolin hlorid  
2-benzil-1-imidazolin hlorid

Periferno vazodilatatorno dejstvo  
Upotreba kod pulmonarne hipertenzije kod  
novorođene dece.

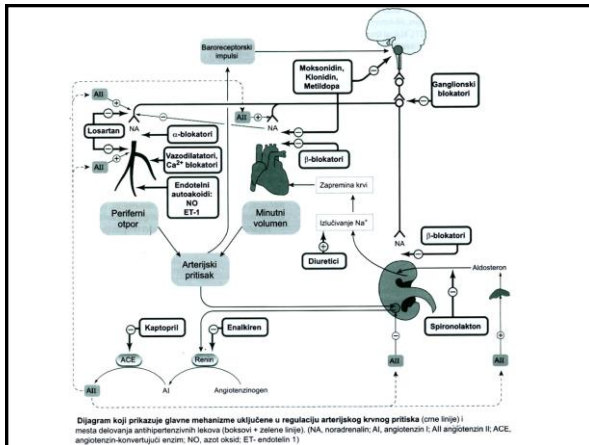
Ne sadrže voluminozne supstituente!

**Sintetski derivati**      Derivati hinazolina

- Antihipertenzivi
- Terapija benigne hiperplazije prostate

# ANTIHIPERTENZIVI

- ❖ lekovi koji snižavaju visoki krvni pritisak
- ❖ snižavaju povišenu aktivnost adrenergičkog nervnog sistema
- ❖ lekovi koji deluju na različite delove (nivoje) adrenergičkog nervnog sistema

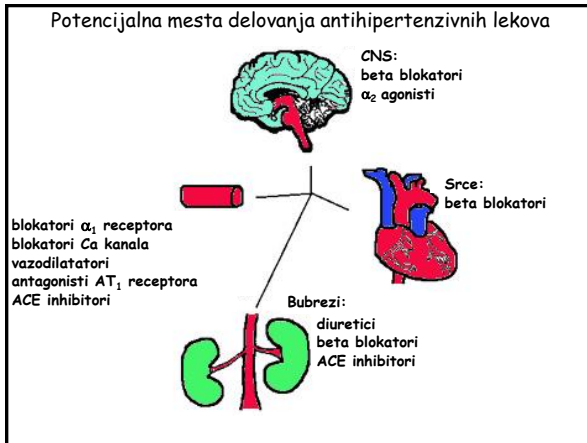


Glavni mehanizmi uključeni u regulaciju arterijskog krvnog pritiska :

**DOMINANTNA SIMPATIČKA KONTROLA**

**ULOGE  $\beta_1$  I  $\beta_2$  ADRENERGIČKIH RECEPTORA I  $\alpha$  RECEPTORA**

**ULOGA BUBREGA (RENIN - ANGIOTENZIN SISTEM)**



#### Antihipertenzivni lekovi:

antihipertenzivi u užem smislu reži (alfa-blokatori, direktni vazodilatatori), diuretici, organski nitrati, beta-blokatori, antagonisti kalcijumovih kanala, ACE inhibitori, ATII inhibitori.

#### Antihipertenzivi u užem smislu:

- ✦ antiadrenergici koji deluju centralno (rezerpin, guanfacin, klonidin, metildopa i antagonisti imidazolinskih receptora poput moksonidina)
- ✦ antiadrenergici koji deluju na ganglije (trimetafan, mekamilamin)
- ✦ antiadrenergici koji deluju periferno (alfa-blokatori poput doksazosina, prazosina)
- ✦ preparati koji deluju na glatku muskulaturu arteriola (diazoksid, hidralazin, minoksidil i natrijum nitroprusid)
- ✦ ostali antihipertenzivi (veratrum, metirozin, pargilin, ketanserin)
- ✦ Metildopa

#### Podela antihipertenziva prema mehanizmu delovanja

- 1) blokatori neurona adrenergičkog sistema koji sprečavaju preuzimanje i oslobađanje neurotransmitera  
prirodni alkaloidi: rezerpin...  
sintetski lekovi (derivati gvanidina): gvanetidin...
- 2) dejstvo preko CNS  
sintetski lekovi (derivati ariletanolamina): metildopa...  
derivati 2-aminoimidazolina: klonidin, guanfacin
- 3) blokatori alfa adrenergičkih receptora  
derivati hinazolina (**azosini**): prazosin, doksazosin...
- 4) blokatori beta adrenergičkih receptora (**ololi**)  
snižavaju povišen krvni pritisak

- 5) vazodilatacija glatkih mišića arterija  
derivati ftalazina: hidralazin, dihidralazin  
derivati benzotiadiazina - diazoksid  
derivati piperidina - minoksidil

- 6) vazodilatacija arterija i vena u glatkim mišićima  
natrijum-nitroprusid

- 7) blokatori kalcijumovih kanala

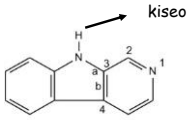
- 8) ACE inhibitori  
peptidi (**prili**): kaptopril, enalapril, lizinopril...

- 9) antagonisti AT receptora  
azoli (**sartani**): lorsantan, valsartan...

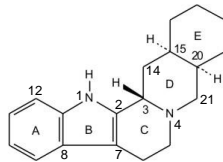
1) blokatori neurona adrenergičkog sistema koji sprečavaju preuzimanje i oslobađanje neurotransmitera

- prirodni lekovi -

Derivati  $\beta$ -karbolina: johimban, rezerpin



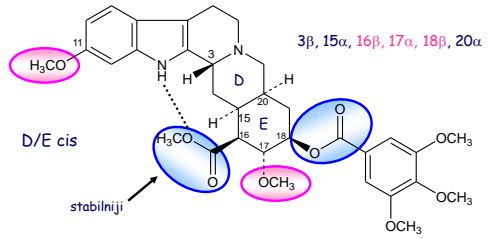
$\beta$ -karbolin = piridino[3.4-b] indol



johimban  
(3 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -konfig)

Johimban je osnovna hemijska struktura različitih alkaloida u *Rauwolfia* biljnim vrstama

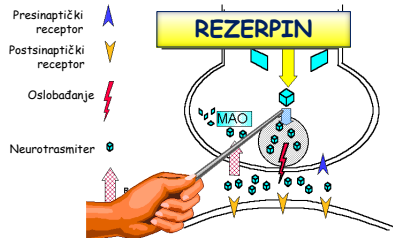
Rezerpin, antipsihotik, antihipertenziv



metil-11,17a-dimetoksi-18 $\beta$ -[(3,4,5-trimetoksibenzoil)oksi]-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -johimban-16 $\beta$ -karbonsilat

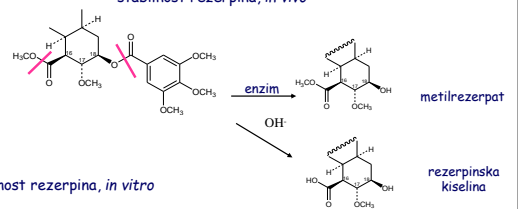
Izolovan 1952.g iz korena biljke *Rauwolfia vomitoria*.

Rezerpin

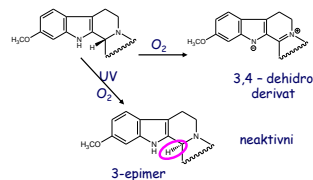


Ireverzibilno blokira vezikularni monoaminski transporter neurotransmitera (VMAT) kao što su **noradrenalin**, **serotonin**, **dopamin**.

stabilnost rezerpina, *in vivo*



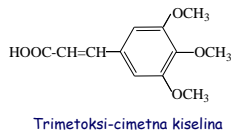
stabilnost rezerpina, *in vitro*



Polusintetski derivati rezerpina:

Dezerpidin: 11-demetoksi rezerpin

Rescinamin: estar trimetoksicimetine kiseline (C 18)



Rezerpin: Ne primenjuje se kao monoterapija već u kombinaciji sa hidrohlorotiazidom i hidralazinom.

1) blokatori neurona adrenergičkog sistema koji sprečavaju preuzimanje i oslobađanje neurotransmitera

Derivati gvanidina

- Sintetski lekovi-  
Gvanetidin, gvanoksan



gvanidin, pKa = 13,6

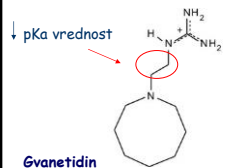
Proizvod metabolizma (oksidacijom guanina), nađen u urinu  
Potpuno protonovan pri pH 7,2



Azocin



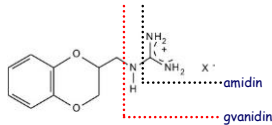
Perhidroazocin



Gvanetidin

2-[(oktahidro-1-azocinil)etil] gvanidin sulfat

- polaran (fiziol. pH 99% jonizovan)
- ne prolazi HEB (ne menja se f-ja centralnih kateholamina)
- „zamenjuje“ NORA u vezikulama
- $t_{1/2}$  do 5 dana (kontinuiran i prolongiran pad krvnog pritiska); než. efekti
- metabolizam: do N-oksida i karboksiheksilamino etil gvanidina (aktivni metaboliti)



Gvanoksan

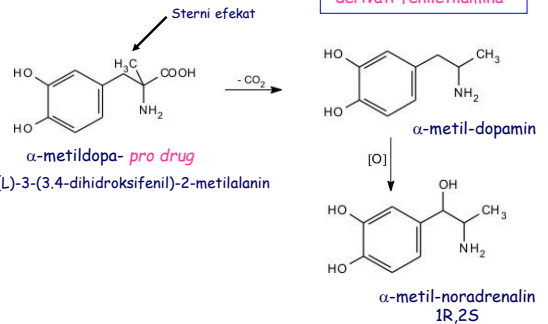
1-(1,4-benzodioxan-2-il-metil)-gvanidin sulfat

Kraće  $t_{1/2}$  eliminacije  
(oko 10 h)

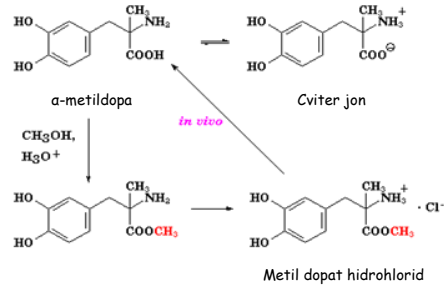
2) Dejstvo preko CNS-a (agonisti  $\alpha_2$ -receptora)

derivati feniletilamina i derivati 2-aminoimidazolina

derivati feniletilamina



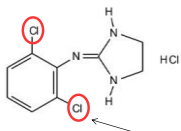
- $\alpha$ -metil-noradrenalin stimulira presinaptičke  $\alpha_2$  receptore i smanjuje oslobađanje noradrenalina (vazodilatacija i pad krvnog pritiska)
- cviter jon (ne gradi so); koristi se per os (zbog nestabilnosti katehola tablete su filmovane)
- Estar etildopat-hidrohlorid se koristi **parenteralno**; pH 3,5 - 6 (vodeni rastvori se puferuju i stabilizuju dodatkom antioksidansa i helatnih agenasa)
- MAO i COMT -neaktivni metaboliti



- $\alpha$ -metildopa ima ograničenu rastvorljivost u vodi zbog građenja cviter jona
- Estar metildopat-hidrohlorid se koristi **parenteralno**

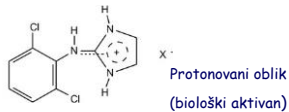
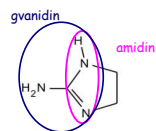
### Agonisti $\alpha_2$ receptora (centralno dejstvo)

### derivati 2-aminoimidazolina



2-[(2,6-dihloranilino) imidazolidin hlorid

Povećava lipofilnost

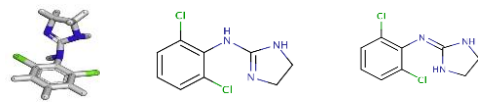


Aktivacijom  $\alpha_2$  receptora smanjuje se simpatikusna aktivnost.

Smanjena je baznost gvanidino grupe (pKa 13,6) na 8,1;

Na fiziološkom pH klonidin je 80 % prisutan u protonovanom obliku;

Orto-disupstitucija benzena hlorom povećava lipofilnost, prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, sprečava koplarnost dva prstena;

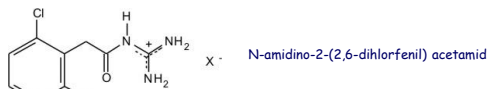


Konformacija klonidina i tautomeri oblici (amino i imino)

Metabolizam: p-hidroksiklonidin, glukuronid;

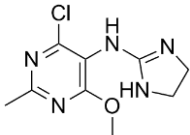
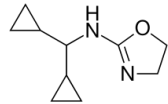
Transdermalni flasteri, per os, epiduralna infuzija sa opioidima (analgezija);

Lečenje sindroma odvikavanja od opioida (smanjuje simpatikusnu aktivnost).



Gvanfacin

Centralno delujući, Otvoreni analog klonidina (agonista  $\alpha_2$ ),  
pH 7,4-67 % nejonizovan  
Apsolutna bioraspoloživost, blizu 100 %.  
 $t_{1/2}$  17h, eliminiše se renalno.

Agonisti *imidazolinskih* receptoraMoxonidin  $t_{1/2}$  8 h, iv, oralnoRilmenidin  
metabolički stabilan

$I_1$ -lokalizovani u CNS (inhibira simpatikusnu aktivnost).

$I_2$ -alosterno vezivanje MAO.

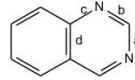
$I_3$ -reguliše sekreciju insulina.

$I_1$  (za razliku od  $\alpha_2$ ) ne aktiviraju kateholamini

Izbegnuti sporedni efekti koji nastaju aktivacijom  $\alpha_2$  receptora (sedacija, bradikardija, depresija).

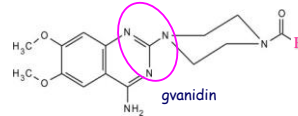
## 3) blokatori alfa 1 adrenergičkih receptora

## derivati hinazolina (azosini)



Benzo [d] pirimidin = hinazolin

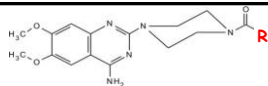
Blokiraju alfa 1 receptore u arterijama i glatkim mišićima, hipotenzija je jače izražena u uspravnom položaju (ortostatska hipotenzija=nesposobnost brze regulacije krvnog p).



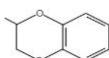


R-farmakokinetičke osobine

Razlika u  $t_{1/2}$  eliminacije (prazosin 3h; terazosin 12 h, doksazosin 20 h)

Primena: antagonisti  $\alpha_1$  receptora, antihipertenzivi, benigna hiperplazija prostate.



R grupa	Naziv leka
3 h 	50% <b>Prazosin-hidrohlorid</b> 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2- hinazolini)-4-2-(furanilkarbonil) piperazin
12 h 	90% <b>Terazosin-hidrohlorid</b> 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolini)-4-[(tetrahidro-2-furanil) karbonil] piperazin
20 h 	<b>Doksazosin-hidrohlorid</b> 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolini)-4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il) karbonil] piperazin

Prazosin dovodi do retencije soli i vode (aktivira RAS) pa se daje sa diuretikom.  
Antihipertenzivi i benigna hiperplazija prostate!

## 4) blokatori beta adrenergičkih receptora

Deluju na osnovu 4 mehanizama:

-na srčani mišić, smanjuju minutni volumen

-na  $\beta$  receptore u jukstaglomerularnom aparatu i smanjuju sekreciju renina

-na tonus simpatikusa

-blokada pozitivne povratne sprege koja reguliše oslobađanje NORA

**Ne prouzrokuju retenciju soli i vode i ne moraju da se kombinuju sa diureticima.**

Neselektivni:

- S(-) Penbutolol
- Nadolol
- Propranolol
- S(-)Timolol
- Pindolol

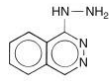
$\beta_1$  selektivni

- Acebutolol
- Atenolol
- Betaksolol
- Esmolol
- Metoprolol
- Bisoprolol

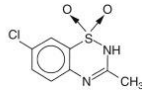
## 5) vazodilatacija arterija u glatkim mišićima

Derivati ftalazina, benzotiadiazina, piperidino-pirimidina

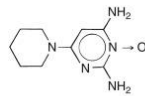
Smanjuju tonus glatkih mišića arterija i arteriola i izazivaju vazodilataciju. Na-nitroprusid deluje i na vene.



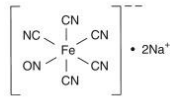
Hidralazin



Diazoksid

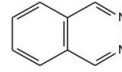


Minoksidil

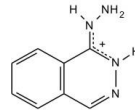


Na-nitroprusid

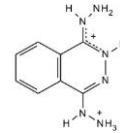
## - derivati ftalazina -



benzo[d]piridazin = ftalazin



Hidralazin



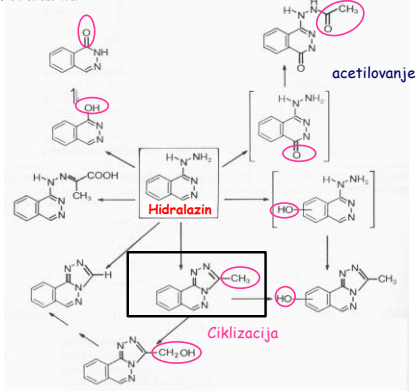
Dihidralazin

Refleksna tahikardija.

Mehanizam sličan organskim nitratima? Tolerancija (aktivira kompenzatorne mehanizme)?

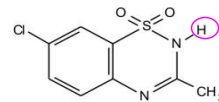
Kombinuju se sa drugim antihipertenzivima (sa diureticima sprečava se stvaranje edema; sa β blokatorima (sprečava se prevelika aktivacija simpatikusa), može se koristiti u trudnoći.

## Metabolizam hidralazina



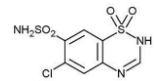
Ciklična amidinska struktura odgovorna za dejstvo.

## -derivati benzotiadiazina-



Diazoksid

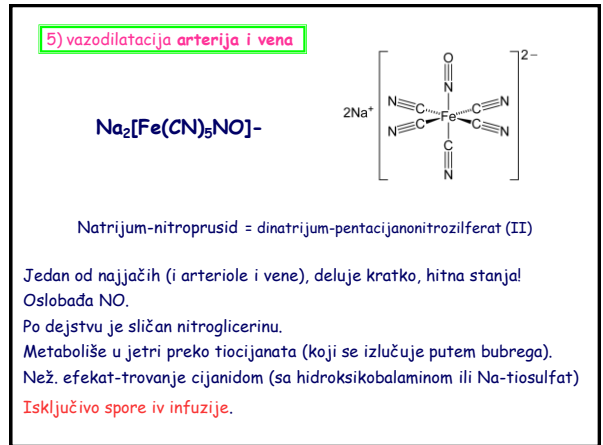
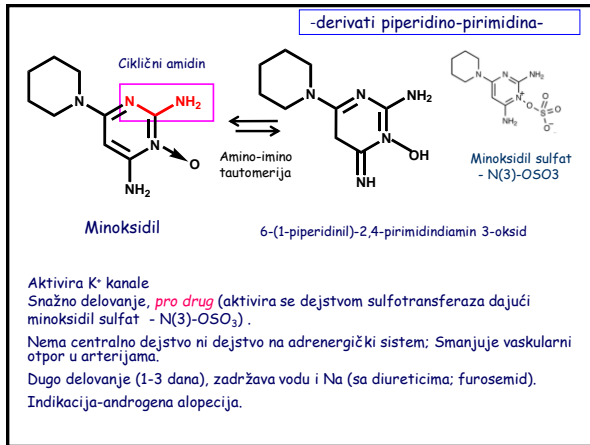
7-hlor-3-metil-2H-1,2,4-benzotiazin-1,1-dioksid



diuretik

- desulfamoi analog benzotiazida
- primarni antihipertenzivni efekat, smanjen diuretični
- otvara K<sup>+</sup> kanale
- Iv (Na<sup>+</sup>-so parenteralno, slično nitroprusidu), ali deluje duže.
- Fotosenzitivan
- Snažan vazodilatator (hitna stanja)





7. Blokatori kalcijumskih kanala

- Ca<sup>2+</sup> - biohemijski regulator sinaptičkih transmisijsa i mišićnih kontrakcija
- Blokatori Ca-kanala smanjuju koncentraciju slobodnog Ca<sup>2+</sup> u citozolu ćelije regulisanjem transporta jona kroz kanale
- Deluju na kanale koji su u otvorenom (kratkotrajna depolarizacija) ili inaktivisanom stanju (stanje neosetljivosti na dalju depolarizaciju)

8) ACE - inhibitori

"pril"

Deluju na nivou renin-angiotenzin sistem (RAS).

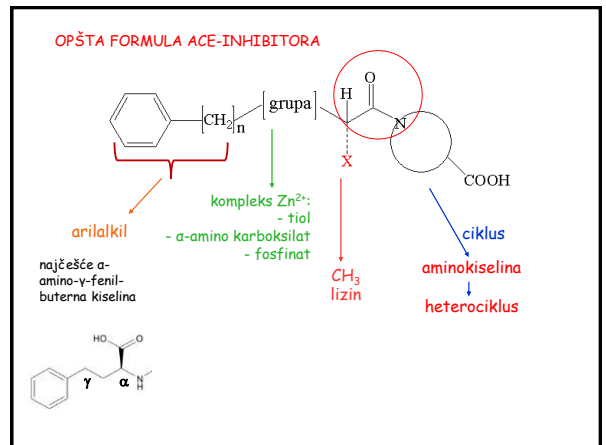
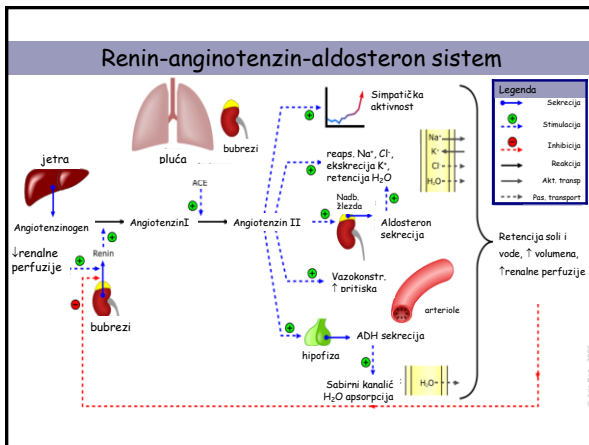
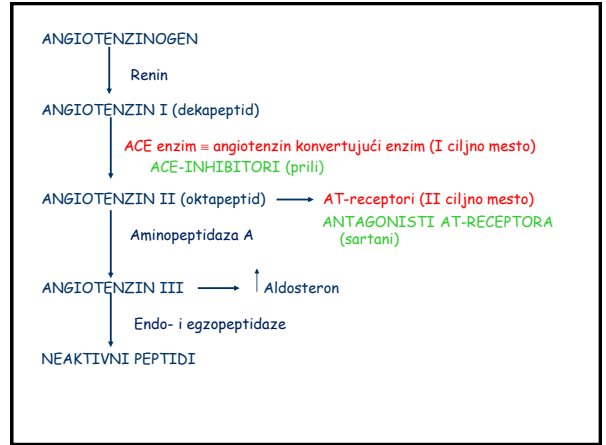
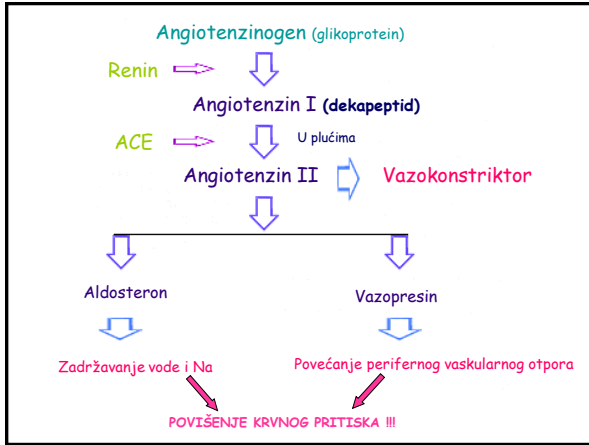
RAS-Integralni deo sistema koji reguliše zapreminu krvi, balans elektrolita i arterijski krvni pritisak.

Inhibiraju angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji vrši konverziju angiotenzina I (neaktivni dekaheptid) u angiotenzin II (oktapeptid).

ACE inhibitori smanjuju degradaciju bradikina (jak vazodilator).

Kombinuju se sa diureticima.

Než. efekat-kašalj.



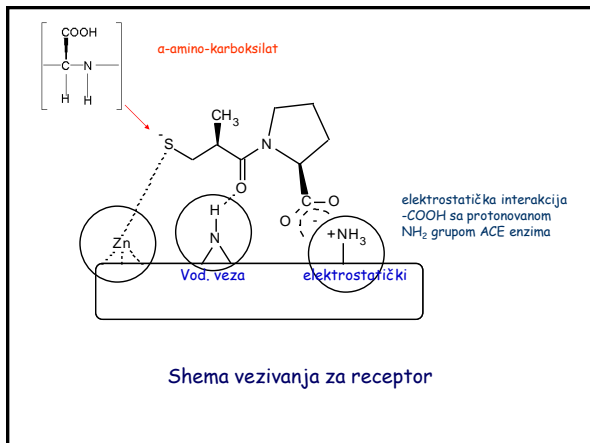
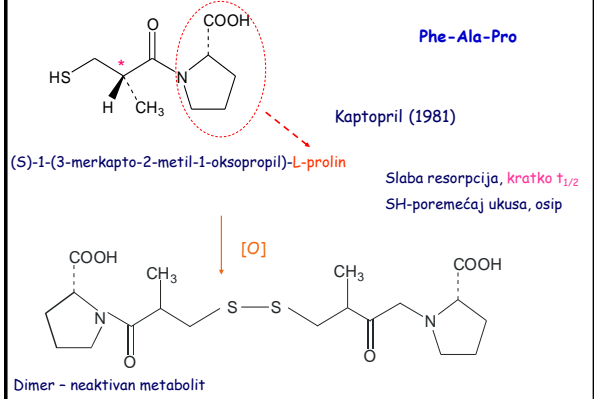
Podela ACE inhibitora prema hemijskoj strukturi:

1) inhibitori koji sadrže sulfhidrilnu grupu:  
kaptopril, prvi ACE inhibitor

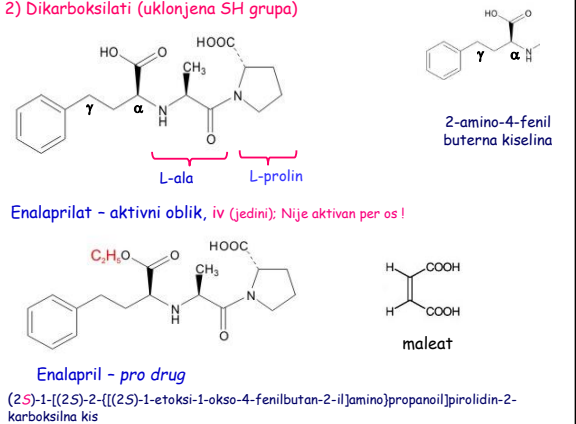
2) inhibitori koji sadrže dikarboxilatnu grupu:  
enalapril, cilazapril, ramipril, kvinapril, perindopril,  
lizinopril, trandolapril, spirapril, benazepril, delapril,  
meksipril, temokapril, zofenopril

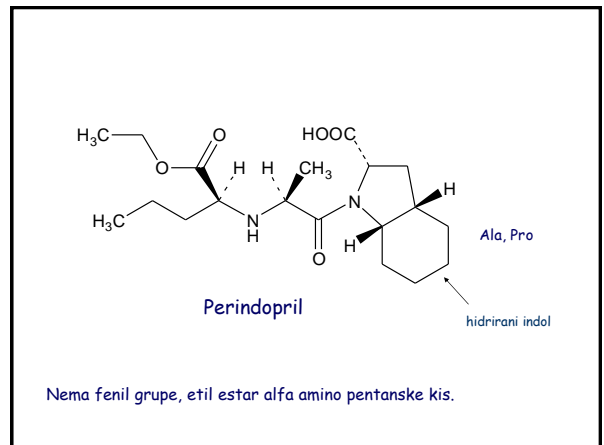
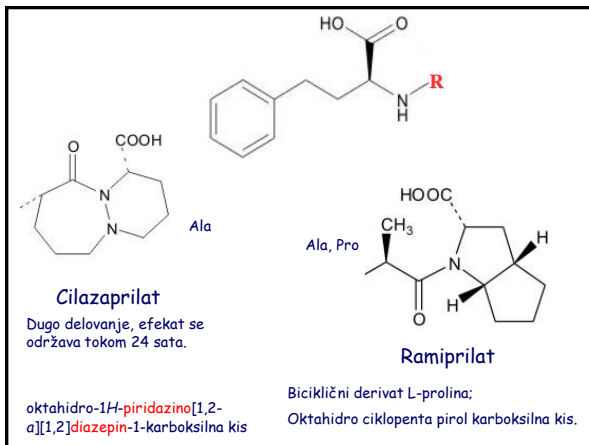
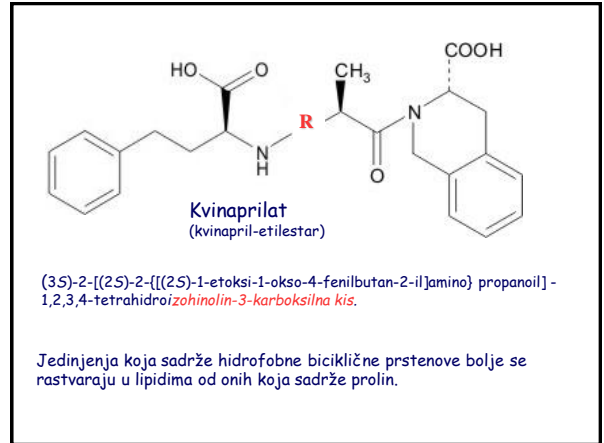
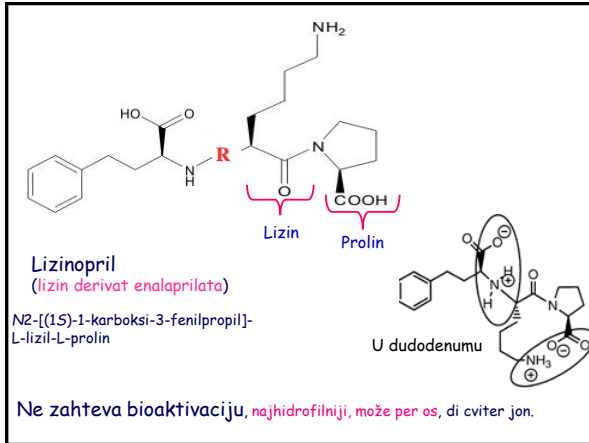
3) inhibitori koji sadrže fosfonatnu grupu:  
fosinopril

1) Inhibitori koji sadrže sulfhidrilnu grupu



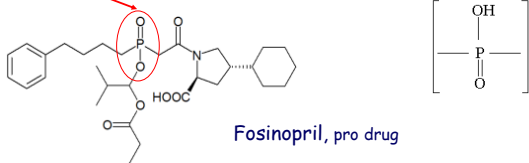
2) Dikarboxilati (uklonjena SH grupa)



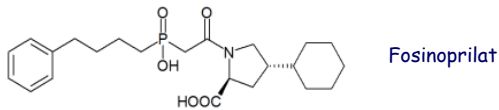


## 3) Inhibitori koji sadrže fosfonatnu grupu

fosfinska grupa



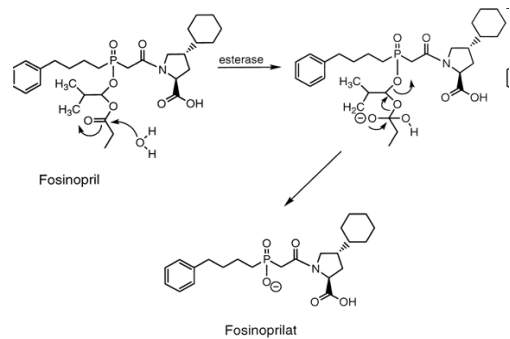
Fosinopril, pro drug



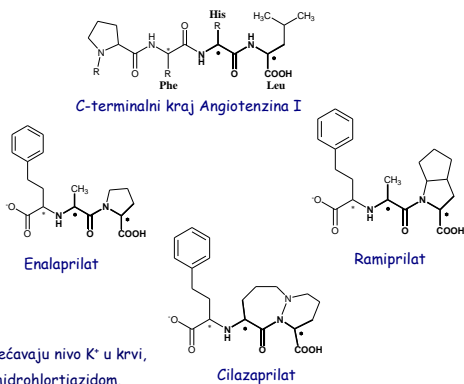
Fosinoprilat

Moguće nuspojave ACE inhibitora jesu hipotenzija, kašalj (inhibiraju degradaciju bradikina-vazodilatatorni peptid).

## Bioaktivacija fosinopрила



## Strukturna sličnost



C-terminalni kraj Angiotenzina I

Enalaprilat

Ramiprilat

Cilazaprilat

Povećavaju nivo K<sup>+</sup> u krvi, sa hidrohlorotiazidom.

## OSOBI NE ACE-INHIBITORA

- SVI SU ETIL ESTRI ( PRILI- PRODRUG), IZUZEV KAPTOPRILA I LIZINOPRILA
- AKTIVNI OBLICI SU PRILATI - PROIZVODI HIDROLIZE
- KAPTOPRIL I FOSINOPRIL SU KISELI, SVI OSTALI ACE-INHIBITORI SU AMFOTERNI
- pKa -COOH 2,5 -3,5 (TERMINALNA COOH)
- PRISUSTVO DRUGE GRUPE U ZAVISNOSTI DA LI JE SLOBODNA ILI ESTERIFIKOVANA UTIČE NA BAZNOST AMINO GRUPE
- ENALAPRIL I LIZINOPRIL SU METABOLIČKI STABILNI, U VEĆEM STEPENU SE IZLUČUJU NEPROMENJENI, DOK OSTALI PODLEŽU METABOLIČKIM REAKCIJAMA
- KORISTE SE SOLI HLORIDI ILI MALEATI

9) Antagonisti AT<sub>1</sub>-receptora

"sartani"

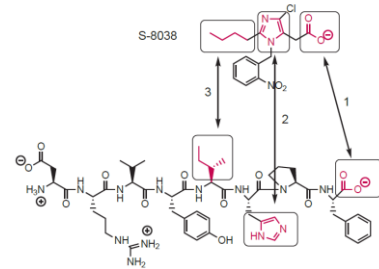
AT1 receptori-u krvnim sudovima, miokardu, bubrezima, nadbubrežnoj žlezdi i u mozgu.

Stimulacija AT1 receptora- vazokonstrikcija, reapsorpcija Na u bubrezima

AT2 receptori- u srži nadbubrežne žlezde, materici, u tkivu fetusa, nisu bitnije uključeni u kontrolu krvnog pritiska (uloga AT2 nije utvrđena).

Antagonisti AT1 imaju 20 000 puta veći afinitet za AT1 receptore nego za AT2 receptore = **selektivni blokatori AT1 receptora**.

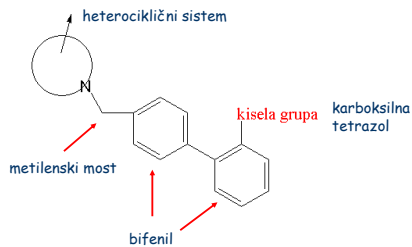
Ne utiču na bradikinin, ne izazivaju kašalj.



Poređenje derivata imidazol-5-sirćetne kiseline sa strukturom angiotenzina II

Opšta formula

- SARTANI -



SAR

- Kiselna grupa: karboksilna kiselina, tetrazol
- Kod bifenilinih analoga-kisele grupe su u orto položaju
- Tetrazol (pKa 6)-losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan
- Karboksilna grupa (pKa 3-4)-valsartan, kandesartan, telmisartan.....
- Tetrazol povećava lipofilnost, vezivanje za receptor i bioraspoloživost
- Prisustvo n-butil omogućava hidrofobno vezivanje (može se zameniti etil etrom ili n-propil)
- Imidazolov prsten ili izosterni ekvivalent odgovara bočnom lancu Angiotenzina II
- Razlikuju se po R supstituentu (jonske, jon-dipol ili dipol-dipol veze)

