

ANTIARITMICI

- Za lečenje nepravilnog ritma rada srca.
- Aritmija (bez ritma), disritmija.
- Tahikardija-iznad 100 otkucaja u min.
- Bradikardija-ispod 60 otkucaja u minuti.
- Mogu se javiti kod zdravog srca, psihološki uzroci, bolest (hiper i hipotireoza, poremećaj elektrolita), lekovi
- Antiaritmici smanjuju provodljivost i produžuju repolarizaciju

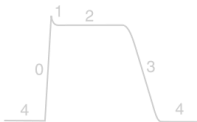
Put provodljivosti:



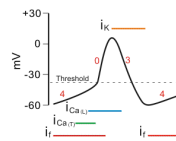
Fiziologija zdravog srca

Akcioni potencijal srca

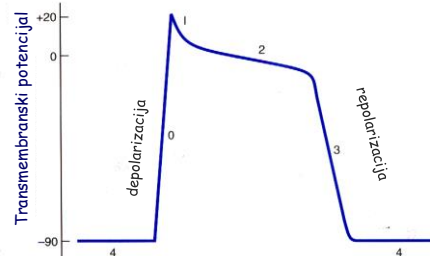
Akcioni potencijal pretkomora, komora, Purkinjeovih vlakana



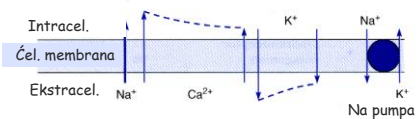
Akcioni potencijal SA i AV čvora



Srčani mišić: akcioni potencijal



potencijal srčane ćel u mirovanju



Prema mehanizmu dejstva:

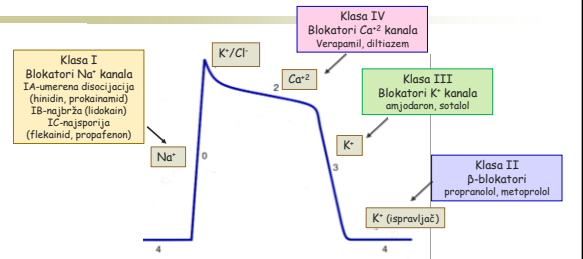
I-Lekovi stabilizatori membrane ili blokatori Na-kanala

II-Blokatori β -receptora-ololi

III-Blokatori K-kanala

IV-Blokatori Ca-kanala

Lekovi koji deluju na akcioni potencijal ćelija srca



I -Lekovi stabilizatori membrane ili blokatori Na-kanala

Deli se na 3 podgrupe (A,B,C) u zavisnosti od brzine disocijacije jonski kanal-lek.

IA) Lekovi koji usporavaju provodljivost i produžavaju repolarizaciju (umerena brzina disocijacije)

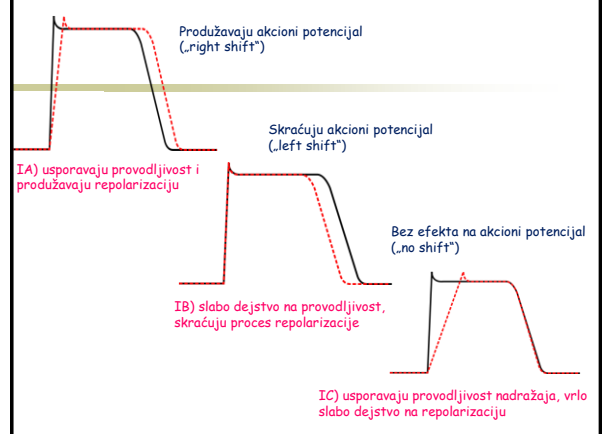
- ❖ hinidin, ajmalin, polusintetski-prajmalin
- ❖ sintetski lekovi: prokainamid, diizopiramid

IB) lekovi koji slabo deluju na provodljivost, ali skraćuju proces repolarizacije (najniži stepen blokade receptora)

- ❖ lidokain, tokainid, meksiletin i fenitoin

IC) lekovi koji usporavaju provodljivost nadražaja i vrlo slabo deluju na repolarizaciju (najsporija brzina disocijacije lek- natrjumski kanal)

- ❖ lorkainid, flekainid i propafenon - najjači antiaritmici



Interakcija sa receptorom

Afinitet antiaritmika za receptor na jonskom kanalu zavisi: od stanja u kome se nalazi kanal i od kinetike interakcija.

Natrijumov kanal na membrani Purkinjijeve ćelije normalno egzistira u najmanje tri stanja koja su označena:

R- mirovanje, stanje kada su kanali zatvoreni ali su u stanju da se otvore stimulacijom i depolarizacijom

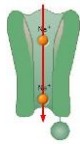
A- aktivno stanje kanala kada je omogućen prolaz jona Na^+ kroz membranu;

I - neaktivno stanje kada je onemogućeno otvaranje kanala.

R- mirovanje



A- aktivno stanje



I - neaktivno stanje



Novija ispitivanja su utvrdila da antiaritmici imaju **slabiji afinitet** za receptor u stanju **mirovanja** a relativno visok za aktivno ili neaktivno stanje receptora.

Bez obzira u kom stanju je blokiran receptor antiaritmikima I grupe, brzina deblokade receptora direktno utiče na usporavanje rada srca.

Pokazuju umerenu aktivnost na K^+ kanale

Klasa I lekova

Smanjuju provodljivost u tkivu van „čvorova“: pretkomore, komore, Purkinjeova vlakna.

A- aktivno stanje



I - neaktivno stanje



Deluju na otvorene i neaktivne Na kanale

Koriste se kada su Na^+ kanali otvoreni ili neaktivni (samo kod tahikardije) zato što su u normalnom srčanom ritmu kanali u stanju mirovanja (i lekovi ne deluju).

R- mirovanje



Uticaj pH na aktivnost I grupe antiaritmika

Antiaritmici su slabe baze koje imaju pKa od 7,5 do 9,5. Pri fiziološkom pH od 7,4 ove baze egzistiraju u ravnotežnoj smeši: slaba baza i protonovani oblik (katjonski oblik leka).

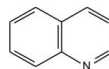
Male promene u pH mogu uticati na efekat ovih lekova zbog promene ravnoteže.

Acidoza prisutna eksterno od miokarda favorizuje katjonski oblik leka. Kako ovaj oblik ne prolazi lako kroz membrane dejstvo leka može biti usporeno. Koncentracija leka u membrani je smanjena što izaziva smanjeno dejstvo leka.

IA) usporavanje provodljivosti i produžavanje repolarizacije

umereno brza disocijacija

ALKALOIDI *Cinchona* VRSTA
(hinin, hinidin, cinchonin, cinchonidin)



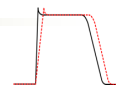
Hinolin

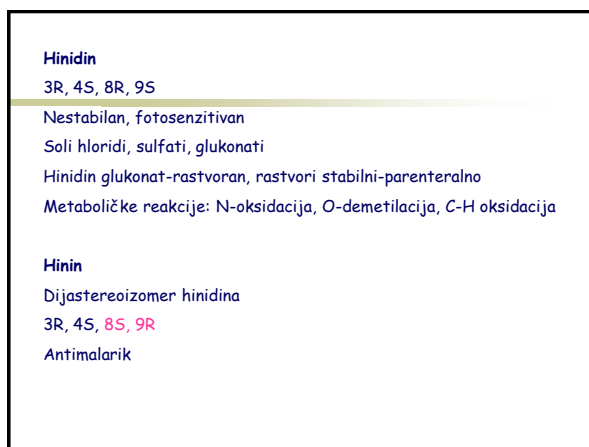
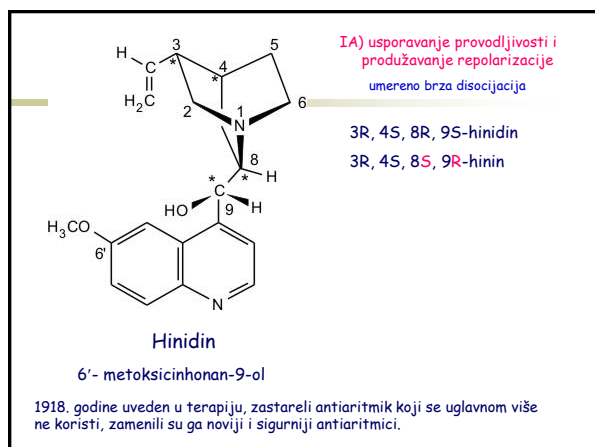
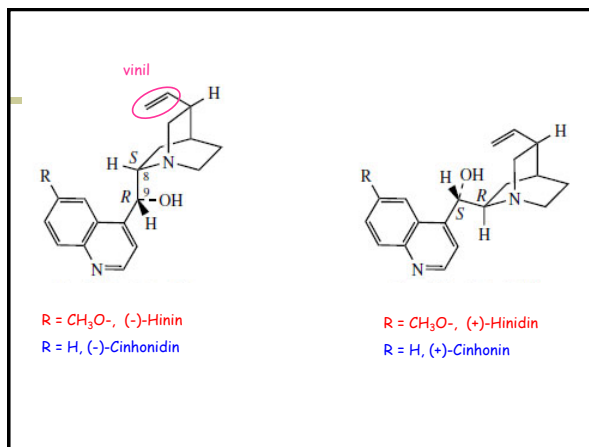
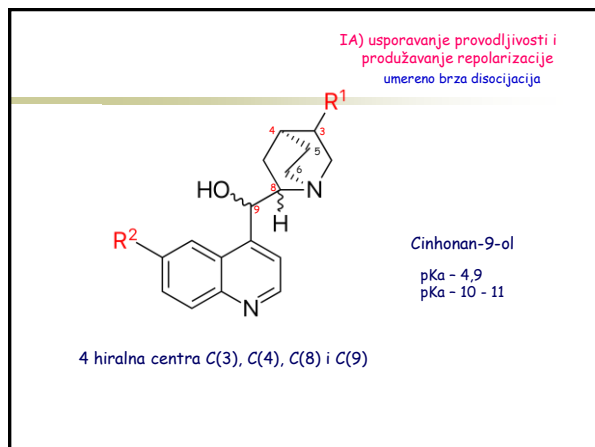


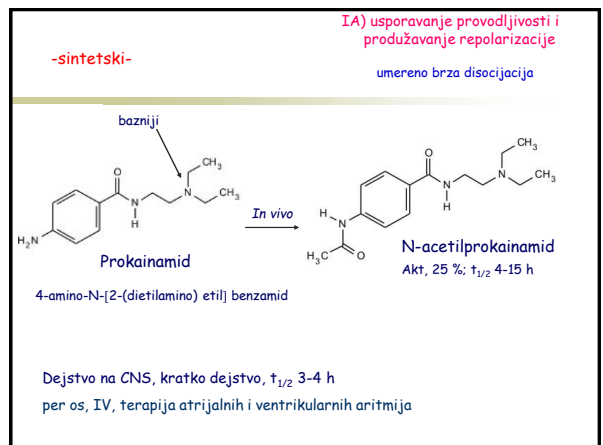
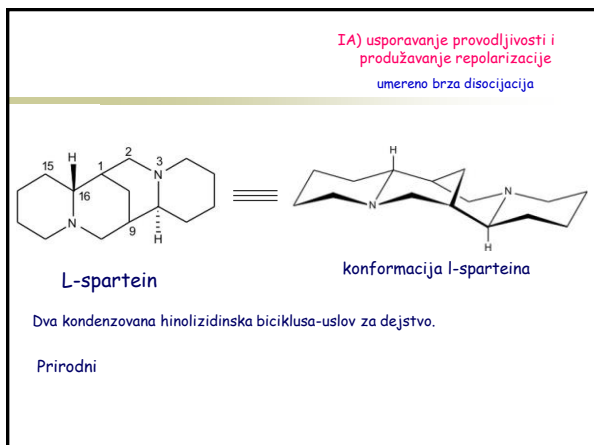
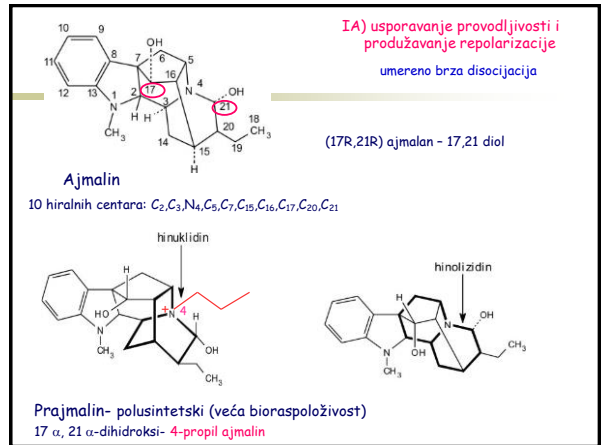
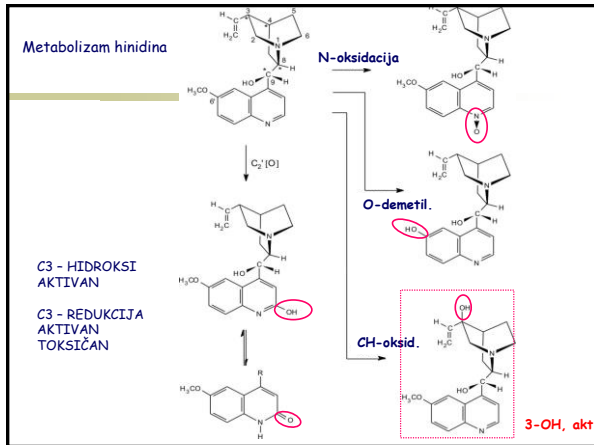
hinuklidin

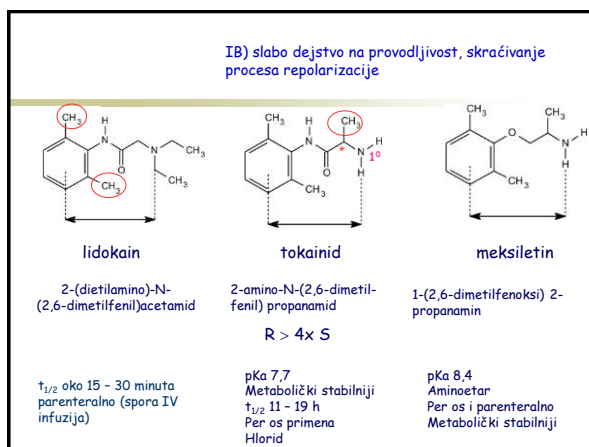
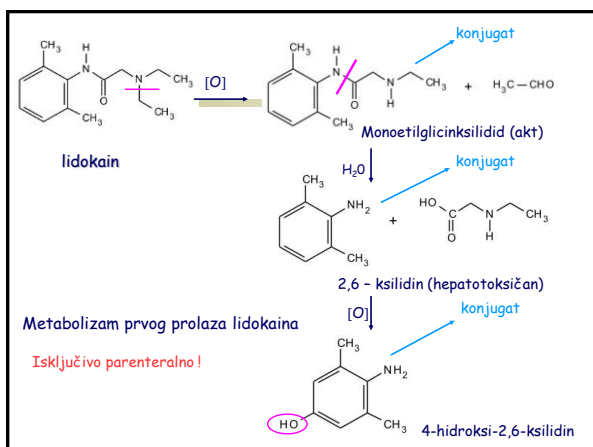
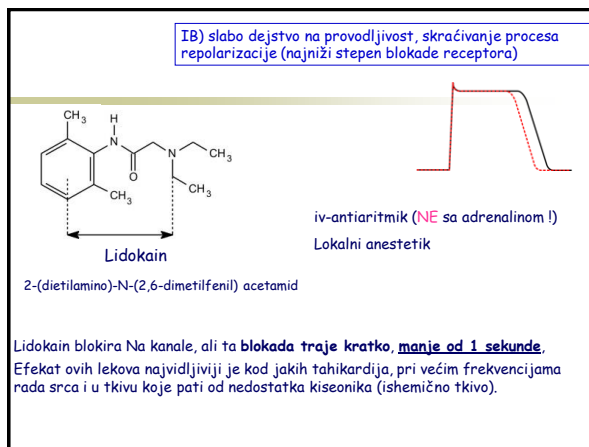
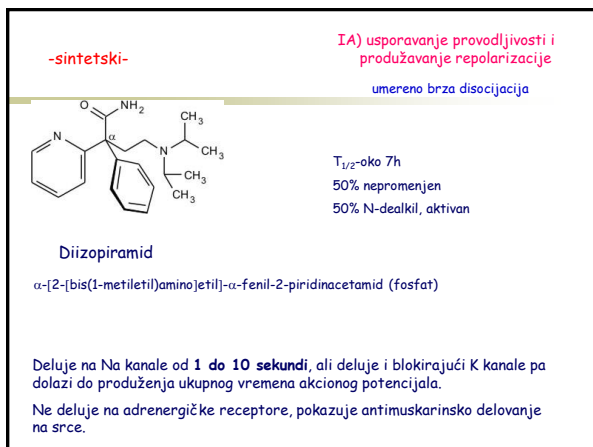
1-azabicyklo[2,2,2]oktan

Blokiraju ulaz Na u ćel srčanog mišića (natrijumove kanale) čime se smanjuje provodljivost i usporava brzina depolarizacije.



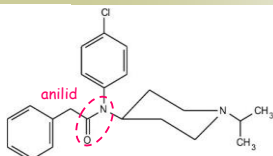






IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju

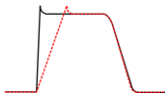
(najsporija disocijacija lek-receptor)



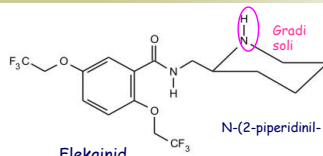
Lorkainid 1968 g

N-(4-hlorofenil)-N-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil] benzenacetamid

Metabolizam 1. prolaza (anilid); N-dealkilovanje, aromatična oksidacija
 $T_{1/2}$ 8 h, norlorkainida -27 h



IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju



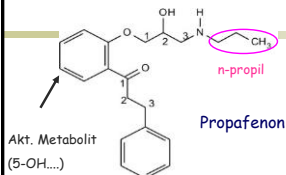
Flekainid

N-(2-piperidinil- metil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoksi) benzamid

Lipofilniji i metabolički stabilniji (CF₃)
 $T_{1/2}$ oko 17-27 h,
m-O-dealkil metabolit-50 % aktivnosti leka.

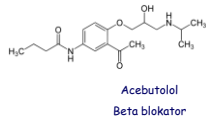
Duže dejstvo i aktivniji;
Blokira Na kanale dosta dugo, **više od 10 sekundi**. Potencijalno korisniji kod tahiaritmija nego kod bradiaritmija.

IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju



Propafenon

Akt. Metabolit
(5-OH...)

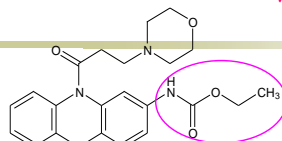


Acebutolol
Beta blokator

1-[2-[2-hidroksi-3-propilamino]-propoksi] fenil]3-fenil-1-propanon

Propafenon-strukturno sličan beta blokatorima.
Blokira natrijumove kanale (**duže od 10 sec**) a u većim dozama i Ca kanale.
Ima efekat simpatolitika tj. **blokira alfa i beta-adrenergičke receptore**.
S enantiomer je beta blokator i 40x jači antiaritmik od R.
R se brže izlučuje
 $T_{1/2}$ -kratko, 2-3x dn

IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju



Moricizin

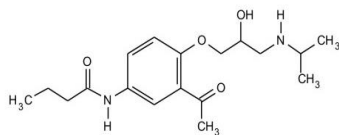
Etil ester karbaminske kis.

etilestar[10-[3-(4-Morfolinil)-1-oksopropil]-10H-fenotiazin-2-il] karbonske kiseline

Ne deluje na CNS (polarne amidске grupe).
Metabolizam 1. prolaza.
Aktivan kod aritmija izazvanih predoziranjem kardiotoničnih heterozidima.

II - Blokatori β -receptora- ololi

- Propranolol
- Atenolol
- Esmolol
- Acebutolol

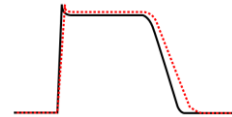


Acebutolol

Smanjuju sprovodljivost kroz AV čvor.

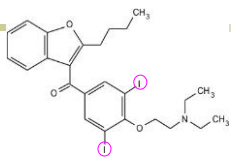
III - lekovi koji produžavaju akcioni potencijal

Amjodaron, sotalol, bretilijum, ibutilid



Deluju na K^+ kanale, ne deluju na Na^+ kanale (ne menja se provodljivost).

III - lekovi koji produžuju akcioni potencijal



Proaritmijsko delovanje !

Amjodaron

(2-butil-3-benzofuranil) [4-[2-(diethylamino)etoksi]-3,5-dijodfenil] metanon

Derivat benzofurana, jako lipofilan.

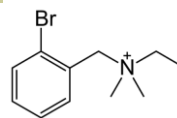
Delovanje nastupa sporo (1-7 dana). Max conc. u plazmi posle nekoliko nedelja.

Poluvreme eliminacije-25-300 dana.

Hipotireoidizam (sprečava prelaz T4 u T3).

N-dealkilacijom-aktivan metabolit. Metabolizam je inhibiran sokom od grejpfruta.

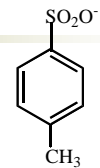
Deluje blokadom Na, K, Ca kanala i adrenergičkih receptora.



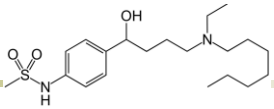
Bretilijum tozilat

N-(2-bromobenzil)-N,N-dimetiletanamin

Sve manje se koristi. Dvostruko delovanje - produžava akcioni potencijal, ali deluje i kao beta-blokator.
Daje se intravenski.



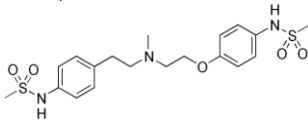
Tozilat - p-toluen sulfonat



Ibutilid

(±)-N-[4-[4-(etilheptilamino)-1-hidroksibutil]fenil]metilsulfonamid

Metilsulfonamid; $T_{1/2}$ od 2 do 12h; Metabolizam prvog prolaza
Parenteralna primena (fumarat)



Dofetilid

N-[4-[2-[metil[2-[4-[(metilsulfoni)amino]fenoksi]etil]metilamino]etil]fenil]metilsulfonamid

Metabolički stabilan (per os)
80% se izlučuje nepromenjen

IV - Antagonisti Ca-kanala

- ❖ Verapamil
- ❖ Diltiazeml

VAZODILATORI

Izazivaju dilataciju (širenje) krvnih sudova.

Koronarni (antianginalni lekovi)

Periferni vazodilatatori (periferna vaskularna oboljenja)

- ❖ Krvni sudovi koji snabdeavaju 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 pektoris**.
- ❖ Hemijski raznorodna grupa lekova

Koronarni vazodilatatori

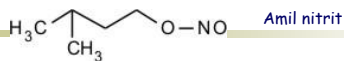
ORGANSKI NITRATI

- ❖ Najpoznatiji vazodilatatori
- ❖ Oslobadjaju 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.

- ❖ 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

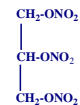
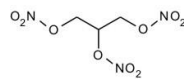
Smeša izomernih amilnitrata; „poppers“
Isparljiv, nestabilan, zapaljiv. Ne koristi se.

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)

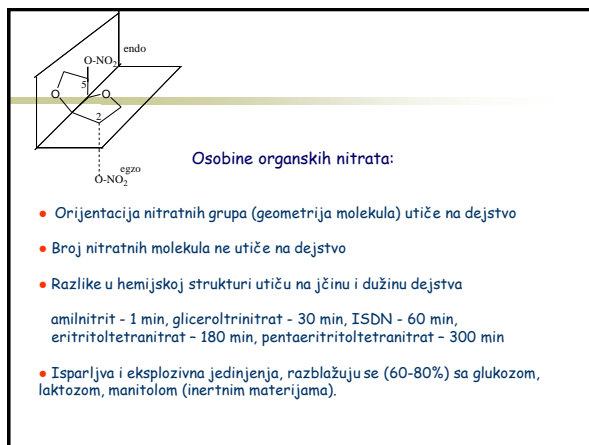
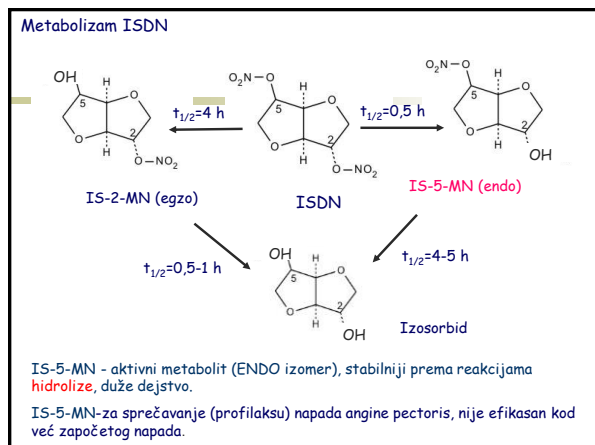
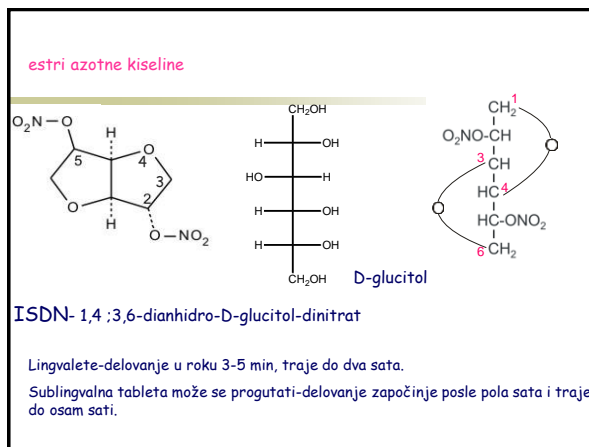
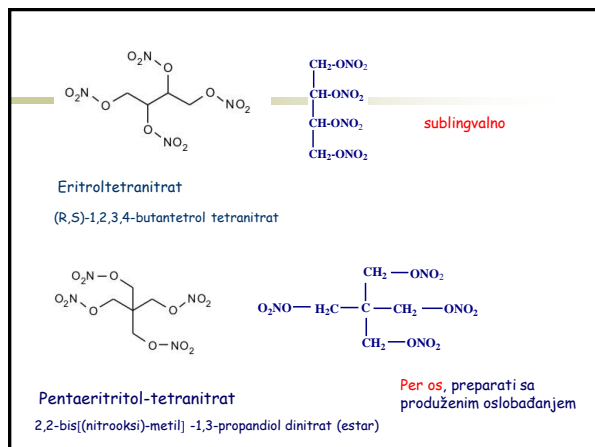
(gliceroltrinitrat, eritroltetranitrat, pentaeritroltetranitrat)



Gliceroltrinitrat

1,2,3-propantriol trinitrat

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



ANTAGONISTI KALCIJUMSKIH KANALA



Procesi koji započinju intracelularnim kalcijumom:

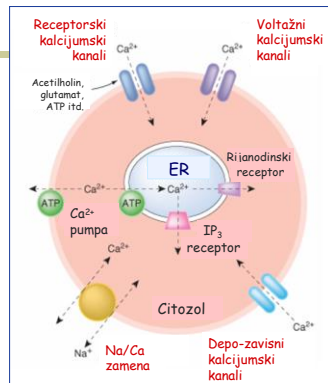
- kontrakcija srčanog i skeletnih mišića; kontrakcija glatkih mišića;
- egzocitoza neurotransmitera (sinapsa) i hormona (žlezde)
- i dr (metabolička regulacija, apoptoza...)

Kalcijum se u ćelijama koje miruju nalazi u organelama (ER, SR, mitohondrijama)
Koncentracija u ćeliji-0,1 μmol , u tkivnoj tečnosti-2,4 mmol/mol !

Regulacija kalcijuma:

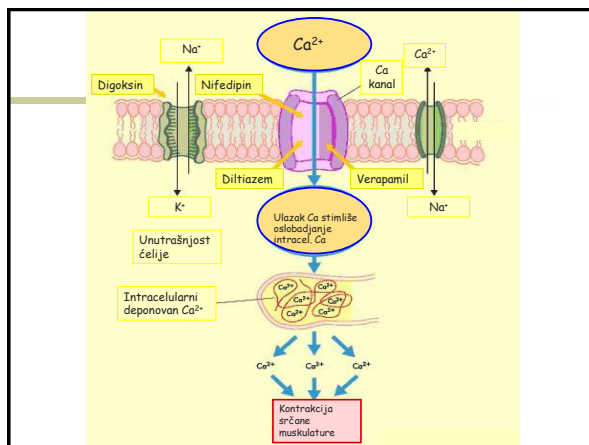
- ❖ Kontrola ulaska;
- ❖ Kontrola izlaska;
- ❖ Razmena Ca između citosola i intracelularnih depoa

Regulacija intracelularnog kalcijuma



Tipovi i funkcije kalcijumskih kanala

Glavni tipovi	Otvara ih	Lokalizacija i funkcija	Uticaj lekova
L	Napon Visok prag aktivacije	Ćelijska 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 ω -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 ω -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 rjanodinom
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.

Selektivnost tkiva je jedna od najkorisnijih osobina Ca antagonista !

Uopšteno: skeletni mišići, bronhije, traheje, intestinalni glatki mišići i nervno tkivo su relativno neosetljivji na Ca^{2+} antagoniste.

❖ Blokatori Ca kanala deluju **samo na ćel glatkih mišića u zidu krvnih sudova** i **to samo na arterije** - ne deluju na vene niti na glatke mišiće u ostalim delovima tela (npr glatki mišići bronhija, GIT).

➢ **Antiarritmici** (kontrolišu kontrakcije srčanog mišića)

➢ **Antihipertenzivi** (relaksiraju srčani mišić)

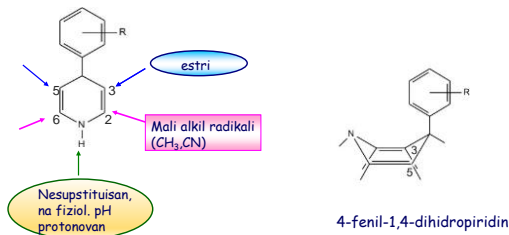
➢ **Antianginalni lekovi** (dilatiraju koronarne arterije)

Podela:

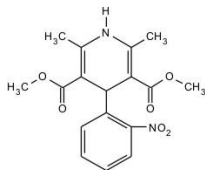
- 1,4 dihidropiridini;
- Amini (diltiazem i verapamil)
- Difenilalkilamini (Cinarizin) i H1 antagonisti

I derivati 1,4-dihidropiridina

Fotosenzitivni !



Dihidropiridini-selektivni za arteriole, ne izazivaju značajniju kardiodepresiju.

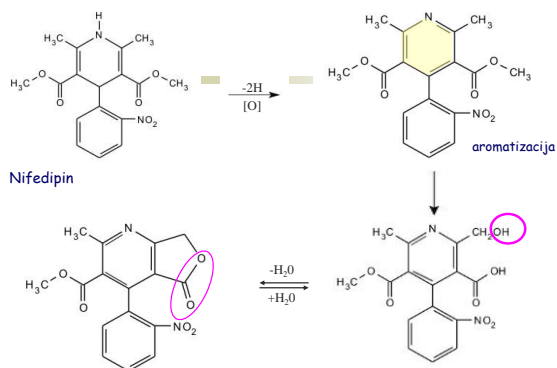


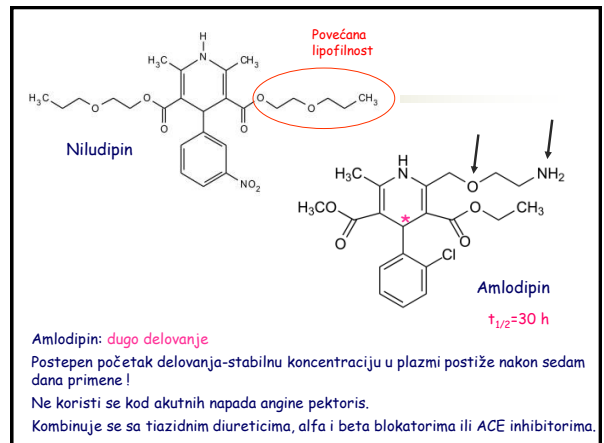
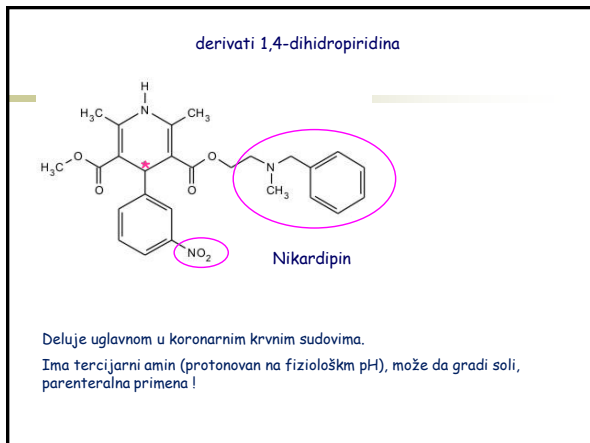
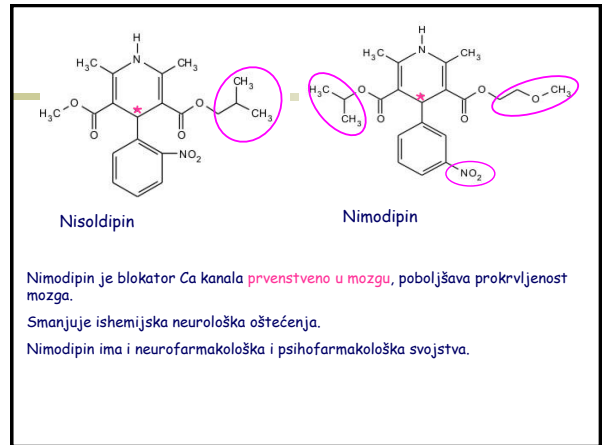
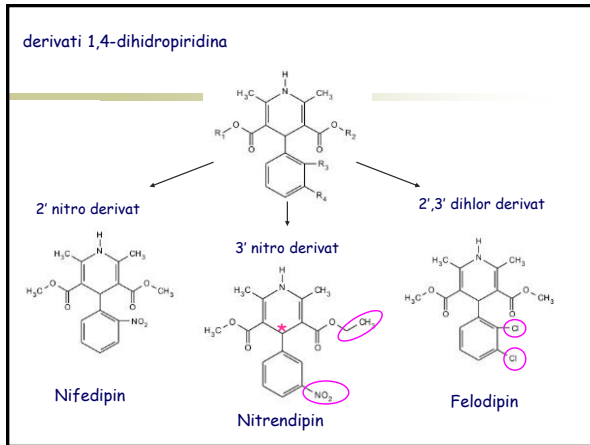
Nifedipin

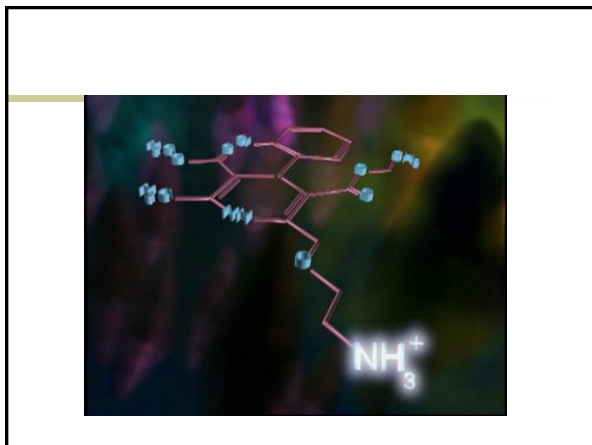
1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinkarbonske kis. dimetil estar

Efekat na srčani ritam je mali pa se **ne koristi se kao antiaritmik**.

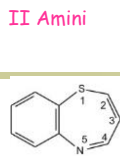
Za dugotrajno **lečenje hipertenzije**, lečenje hipertenzivnih kriza, primarne i stabilne sekundarne angina pectoris.



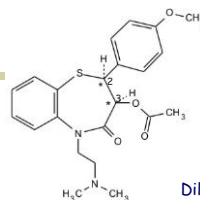




II Amini



1,5-benzotiazepin



Diltiazem

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

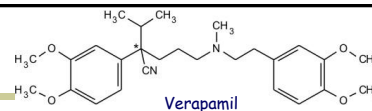
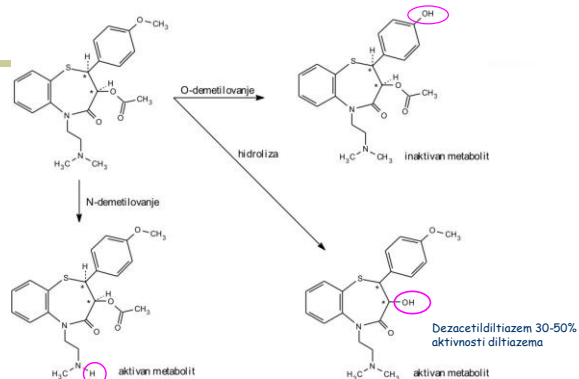
(2S-cis)-3-acetoksi-2,3-dihidro-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(p-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on hidrid

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



Verapamil

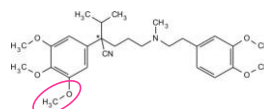
5-[(3,4-dimetsifenetil)metilamino]-2-(3,4-dimetsifenil)-2-izopropil valeritril

Stereoselektivan metabolizam:

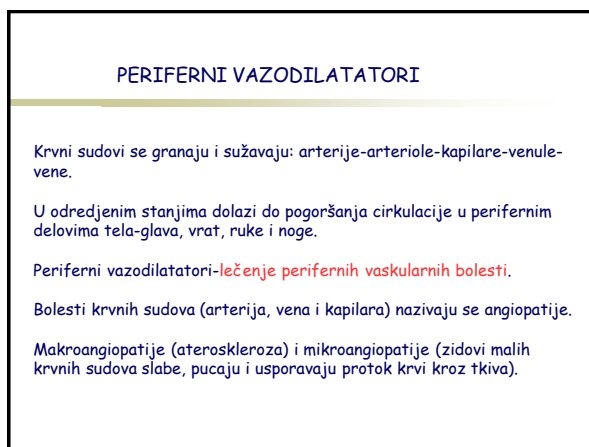
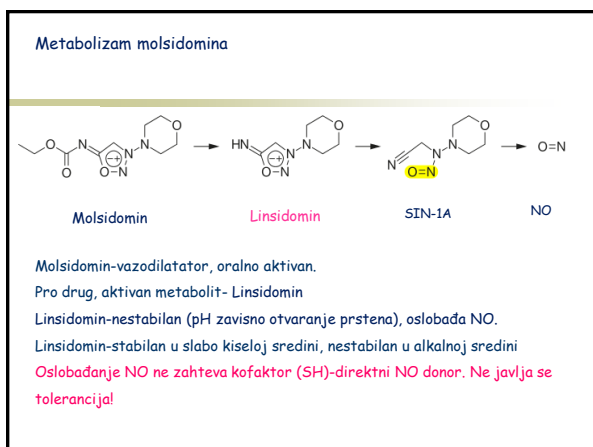
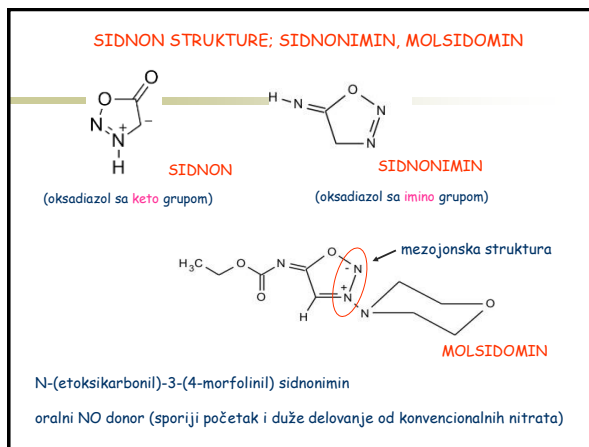
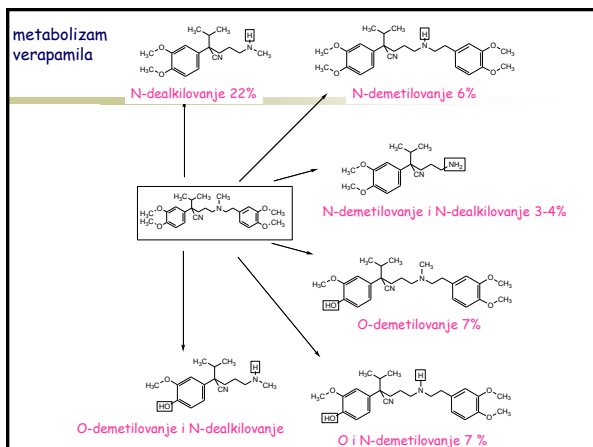
S(-) aktivniji, manje vezan za proteine plazme, brži metabolizam

R(+) više se vezuje za proteine plazme

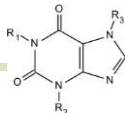
Upotrebljava se kao antiaritmik ali i u lečenju angine pektoris i kao antihipertenzivni lek. Osim delovanja na Ca kanale verapamil blokira i alfa receptore što dodatno doprinosi vazodilataciji arterija. Metabolit norverapamil je farmakološki aktivan.



Galopamil

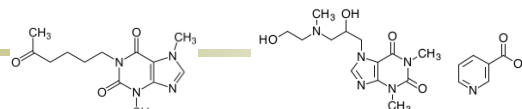


Derivati ksantina



Predstavnic	R ₁	R ₂	R ₃
Pentoksifilin 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oksoheksil)-1H-purin-2,6-dion		CH ₃	CH ₃
Ksantolol niktinat 7-[3-[N-(2-hidroksi-etil)amino]-2-hidroksipropil] teofilin niktinat	CH ₃	CH ₃	

pentoksifilin – modifikuje reološke karakteristike krvi, hemokinetik
ksantolol niktinat – vazodilatatorno i vazospazmolitičko dejstvo

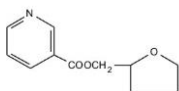


Pentoksifilin

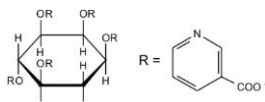
Ksantolol niktinat

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

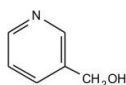
Derivati nikotinske kiseline



2-tetrahidrofurfuril niktinat

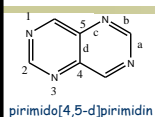


Inozitolnikotinat

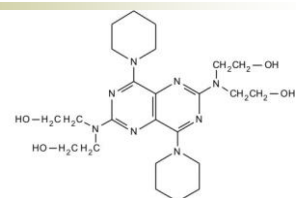


3-piridilmetanol

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).

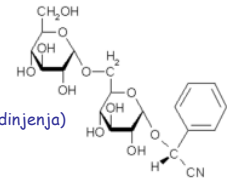
Kardiotonični glikozidi

GLIKOZIDI

Aglikon

Šećer

- Cijanidni glikozidi (amigdalini)
- Kardiotonični glikozidi
- Saponini (steroidna ili triterpenska jedinjenja)
- Antraglikozidi (antracen)



Amigdalini

(6-O-β-D-glukopiranozil-β-D-glukopiranozil)oksi] fenil-acetonitril

Kardiotonični glikozidi

Biljni ili polusintetski lekovi za lečenje kongestivnog zastoja srca - pojačavaju snagu kontrakcije srčanog mišića.

Digitalis purpurea, *Digitalis lanata*, morski luk (*Urginea maritima* tj. *Scilla maritima*), *Strophantus* vrste, i u koži žabe!

Mala terapijska širina, otrovi i prouzrokuju aritmije!

Zbog preuske terapijske širine u slučaju srčanih glikozida menjanje jednog generika drugim nije dopušteno!



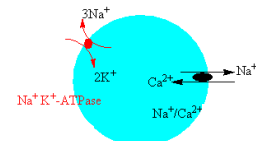
Zbog složene strukture, do danas nisu sintetisani analozi ovih prirodnih jedinjenja, pa se svi kardiotonični heterozidi dobijaju iz biljaka ili polusintetski.

Mehanizam delovanja:

- ❖ blokiraju protein Na⁺/K⁺ATPazu (održava električni potencijal ćelija srčanog mišića)
- ❖ povećavaju konc. Na⁺ jona i smanjuju konc. K⁺ jona u ćel srca.
- ❖ to prouzrokuje izlazak Na⁺ jona iz ćelije i ulazak Ca²⁺ jona (1 Na za 2 Ca).

Terapijska primena:

- ❖ Srčana insuficijencija
- ❖ Atrijalna fibrilacija



Fiziološko delovanje:

Povečavaju kontraktilnost miokarda-**pozitivni inotropni** efekat.

Usporavaju sprovođenje nadražaja sa pretkomora na komore, smanjuje se frekvenca srčanog rada-**negativan hronotropni** efekat.

Usporavaju sprovođenje električnog impulsa (**negativni dromotropni** efekat).

Posredno, zbog poboljšanja funkcije srca dolazi do pojačane diureze (filtriranje krvi u bubrežima je bolje).

Pojačana diureza uklanja edeme nastale zbog lošeg rada srca, a bolji rad srca uklanja i edem pluća, što dodatno poboljšava rad srca.

Ali.....

Usporavanje provodljivosti kroz AV-čvor može se pretvoriti u **AV-blok**!

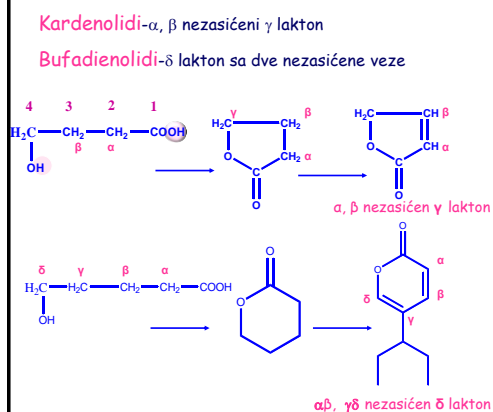
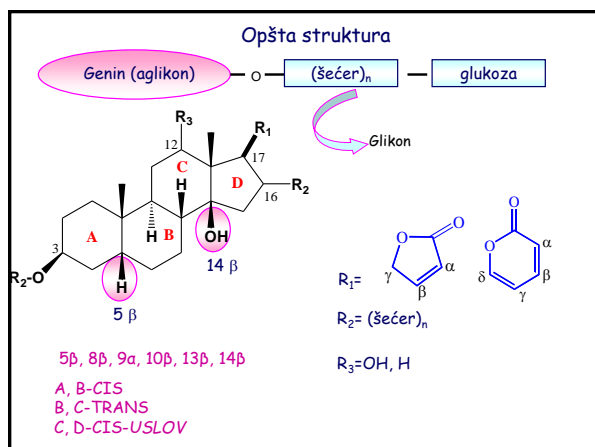
Dolazi i do stvaranja ekstrasistola i aritmija (**pozitivni batmotropni** efekat).

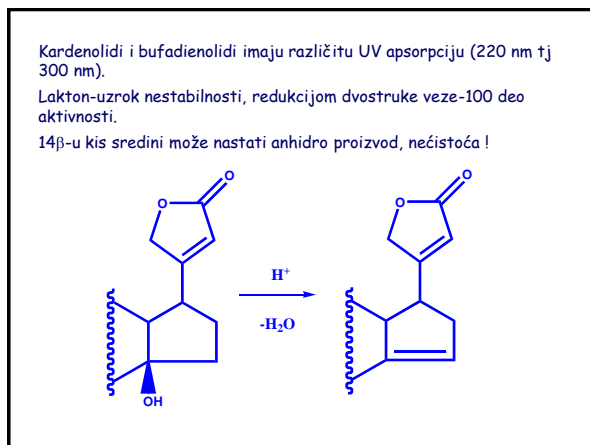
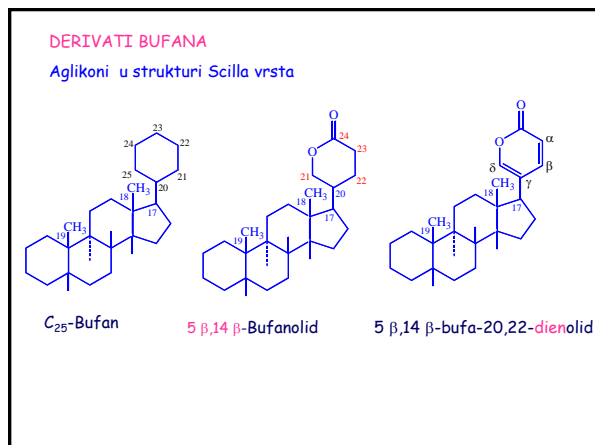
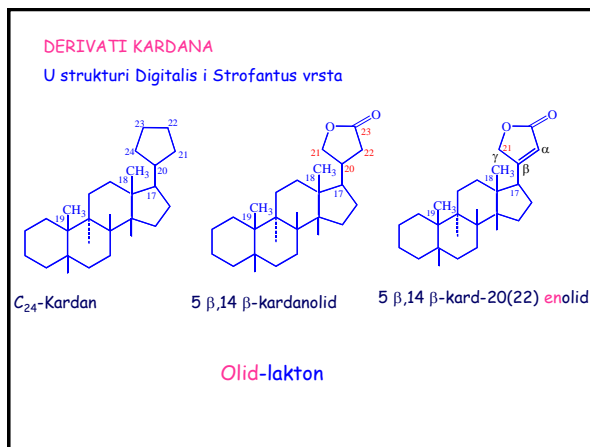
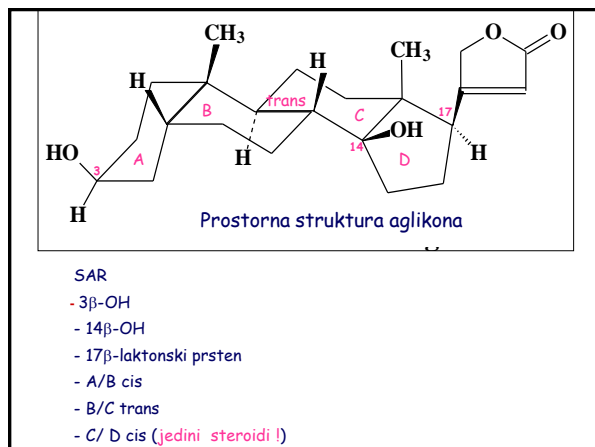
Pod uticajem kardi toničnih glikozida može doći do razvoja svih oblika aritmija!

Uzan terapijski indeks (mala razlika između efikasnosti i toksičnosti)!

Kumulativni efekat.

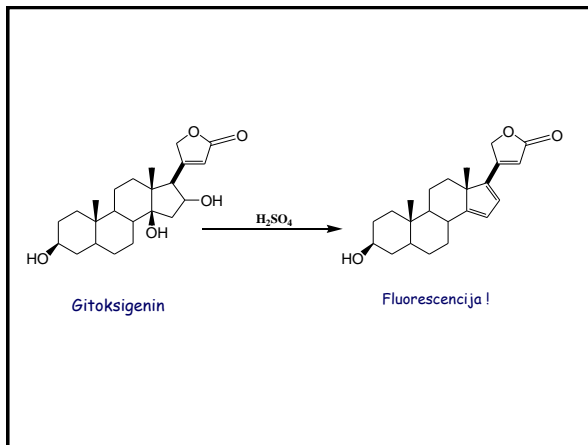
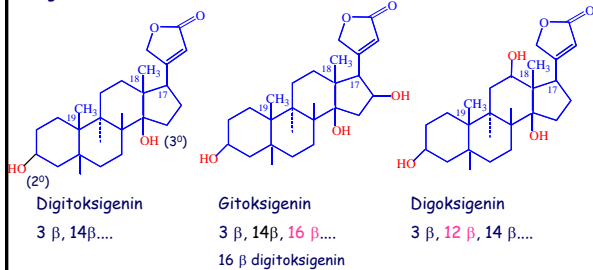
Mogu se koristiti samo i isključivo u obliku gotovih lekova pripremljenih od hemijski čistih supstanci!



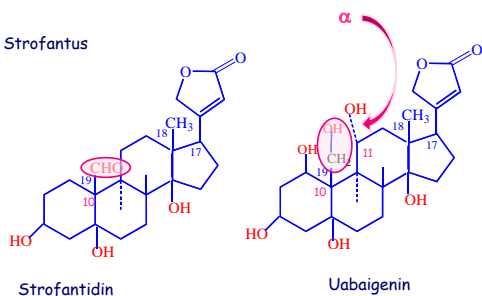


Kardenolidi: digitalis i strofantus

Digitalis

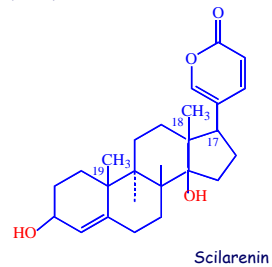


Strofantus



Genini strofantus glikozida imaju više hidroksilnih grupa!

Bufadienolidi (scilla)

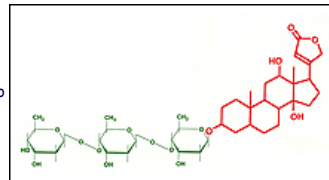
3 β , 14 β -dihidroksi-bufa-4,20,22-trienolid

- Kardiotonični glikozidi se međusobno razlikuju:
 - po broju i položaju OH grupa na aglikonu (na mestu 1, 5, 12 i 16)
 - prema oksidacionom stupnju ugljenika C 10 (CH_3 , CH_2OH , CHO)
 - broj i vrsta monosaharida na mestu 3



Hemija šećera

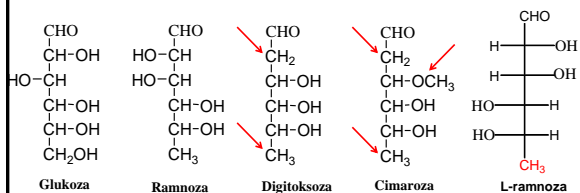
- deoksi
- metil etri
- specifične konfiguracije
- vezuju se preko C3 aglikona
- glukoza je vezana terminalno



digoksin

Fiziološka uloga:

- Smanjuju toksičnost
- Povećavaju rastvorljivost
- Povećavaju resorpciju i distribuciju



Digitoksoza: 2,6-dideoksi-D-riboheksoza

Cimaroza: 3 O-metil-D-digitoksoza

L-ramnoza: 6-deoksi-L-manoza

Heterozidi

I digitalis

Digitoksin = digitoksigenin + 3 mola digitoksoze

Digoksin = digoksigenin + 3 mola digitoksoze

Lanatozid C = digoksigenin + 2 mola digitoksoze + 1 mol acetildigitoksoze + 1 mol gluKOze



II strofantus

Strofantin G = uabaigenin + L-ramnoza

Strofantin K = strofantidin + D-cimaroza

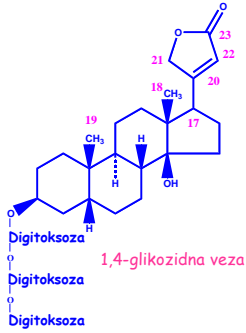


III scila

Proscilarenin = scilarenin + L-ramnoza

I Digitalis glikozidi

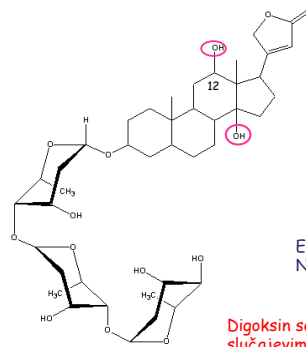
Digitoksin → Digitoksigenin-O-3 mola digitoksoze

 $t_{1/2}$ eliminacije je 7 dana.

Farmakokinetika (najviše u srcu, bubrežima i nadbubrežnoj žlezdi);
Metabolizam u jetri;
Enterohepatična cirkulacija.

I Digitalis glikozidi

Digoksin → digoksigenin + 3 mola digitoksoze

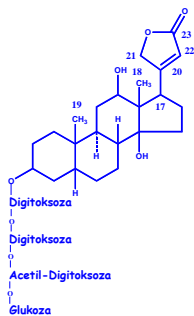
 $t_{1/2}$ 1,5 dana

Eliminiše se putem bubrega;
Nesigurna bioraspodivnost.

Digoksin se koristi oralno ili, u hitnim slučajevima, intravenski.

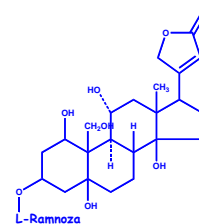
I Digitalis glikozidi

Lanatozid C → digoksigenin +



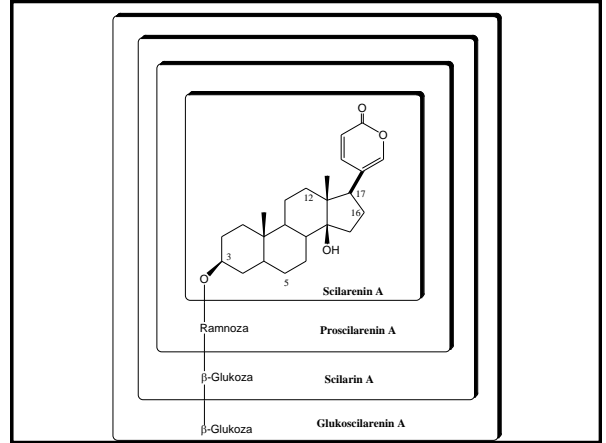
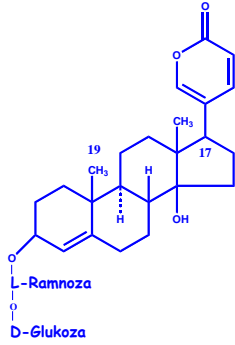
II Strofantus glikozidi

Strofantidin G → uabaigenin + L-ramnoza



III Scilla glikozidi

Proscilarenin \rightarrow scilarenin + L-ramnoza + D-glukoza



Diuretici

Diuretici se primenjuju kod sledećih stanja:

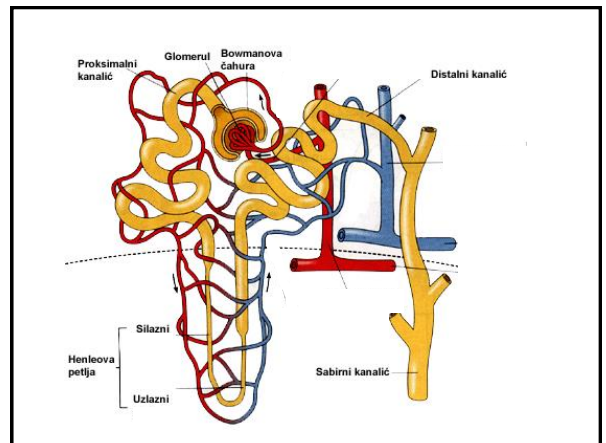
akutni i hronični edemi, hipertenzija, bubrežne insuficijencije

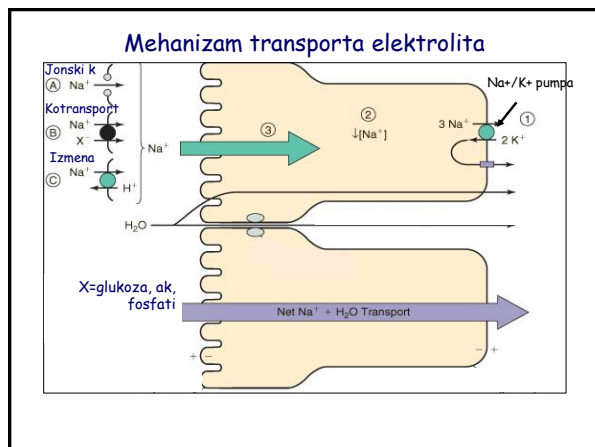
i u slučajevima:

-forsirane diureze radi eliminacije otrova kod trovanja,

-*diabetesa insipidusa* (hronični manjak aldosterona zbog čega ne dolazi do formiranja urina - otrovi se zadržavaju u telu),

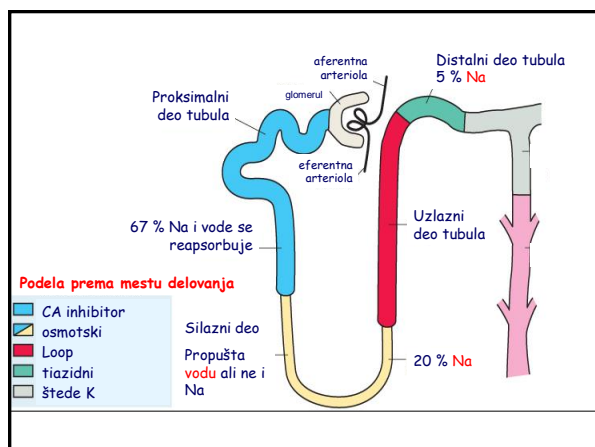
-glaukoma (povećani očni pritisak - opasnost za vid!).



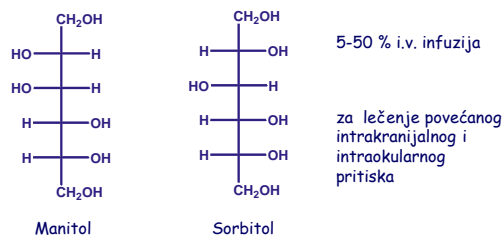


Podela diuretika:

- prema hemijskoj strukturi
- prema mehanizmu dejstva
- prema jačini dejstva (jaki, umereni, slabi)
- prema mestu dejstva (proksimalni tubul, Henleova petlja, distalni tubul, sabirni kanal)
- prema efektu na sastav filtrata



1. Osmotski (Henleova petlja, proksimalni tubul)



Soli: CH_3COOK , Na_2SO_4 , PO_4^{3-} , HCO_3^- , CH_3COO^-

Urea (karbamid) $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$

Kiseli diuretik-so NH_4Cl

2. Inhibitori karboanhidraze (proksimalni tubul)



Povećavaju izlučivanje bikarbonata, Na, K, vode.

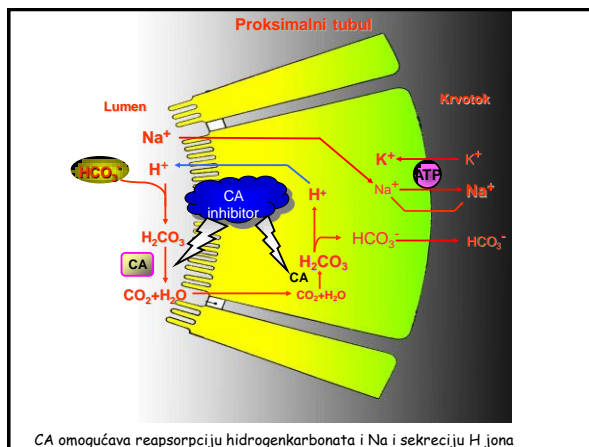
Mesto dejstva: u proksimalnim tubulama, ne koriste se kao diuretici.

Karboanhidraza učestvuje u sekreciji očne vode.

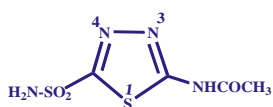
U CNS (epilepsija).

U nervnim strukturama (glaukom).

Hemijska struktura: sulfonamidi (mono- i di-), sa nesupstituisanom sulfonamidskom grupom.

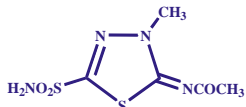


Monosulfonamidi: Inhibitori CA



Acetazolamid

N-[(5 aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2 il]-acetamid



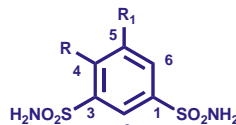
Metazolamid

Smanjena polarnost
↑ penetracija u očnu
vodicu

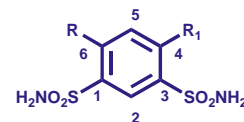
Sporedan efekat sulfanilamida je diuretsko delovanje.

Nisu korisni diuretici, kod epilepsije, glaukoma.

m-Disulfonamidi

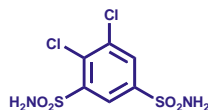


4,5 disupstituisani



4,6 disupstituisani

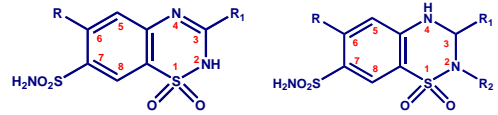
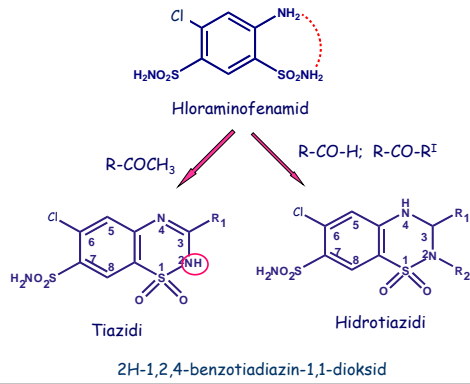
R, R₁ = Cl, Br, NO₂, CF₃



Dihlorfenamid (glaukom)

4,5-dihlor-1,3-benzendisulfonamid

3. Tiazidi i hidrotiazidi (originalno sintetisani kao inhibitori CA)



-Položaj 2: H ili CH₃

-Položaj 3: jačina i dužina dejstva (arilalkil, tioetri, alkilhalogenid, cikloalkil)

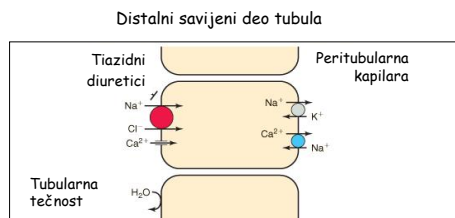
-Položaj 6: aktivirajuće grupe (-Cl, Br, CF₃) bogate elektronima

-Položaj 7: slobodna sulfonamidna grupa - **USLOV ZA DEJSTVO**

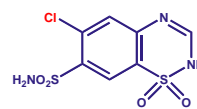
-Supstitucija 4, 5 i 8 smanjuje aktivnost

Tiazidni diuretici

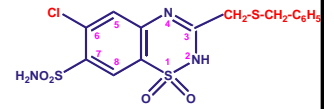
- Blokiraju kotransport Na⁺ i Cl⁻



Diuretски efekat nije velik



Benzthiazid (12-18h)



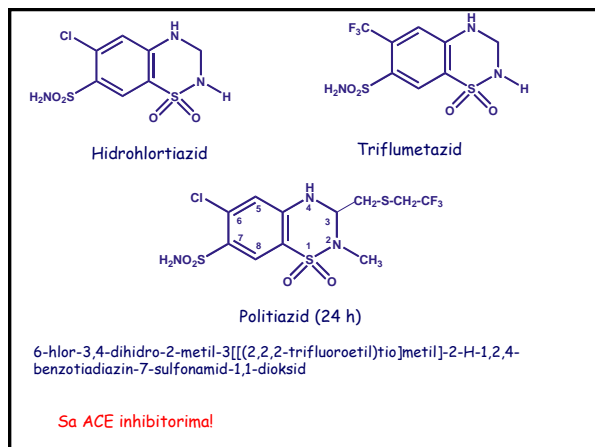
Hlortiazid (6-12 h)

Inhibiraju simport Na⁺/Cl⁻

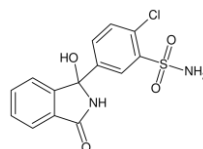
U toku metabolizma dolazi do otvaranja tiazidinskog prstena I nastaju metaboliti koji inhibiraju karboanhidrazu.

Kod hipertenzija i edema.

Gubitak kalijuma !



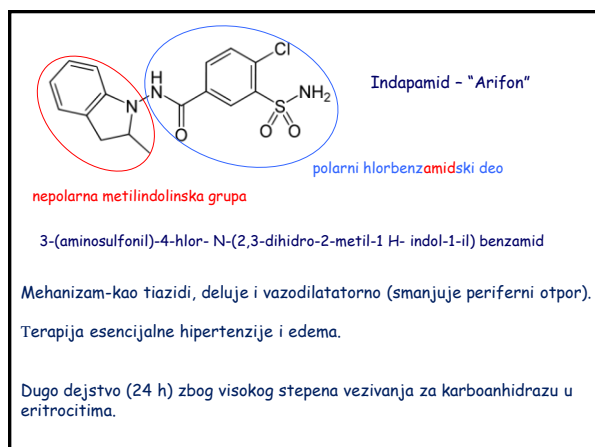
Tiazidima slični diuretici: hlortalidon i indapamid



- distalni tubul,
- diuretik dugog delovanja,
- mehanizam - kao tiazidi,
- za lečenje hipertenzije i edema.

Hlortalidon (48-72 h)

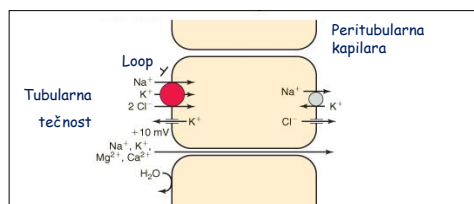
2-hloro-5-(1-hidroksi-3-okso-1-izindolinil)-benzensulfonamid



4. Diuretici Henleove petlje

- Blokiraju kotransport Na^+ , K^+ i Cl^-

Uzlazni deo Henleove petlje



Brzo i kratko dejstvo; aniedematozni lekovi.

Kod akutne bubrežne insuficijencije, nefrotskog sindroma, anurije, trovanja halogenidima.

Podela diuretika Henleove petlje prema hemijskoj strukturi:

1. Sulfonamidski diuretici
2. α,β -nezasićeni ketoni fenoksisirćetne kiseline

Sulfonamidski diuretici

(Derivati 5-sulfamoil-2 ili 3-aminobenzoeve kiseline)



Furosemid (Lasix)



Bumetanid

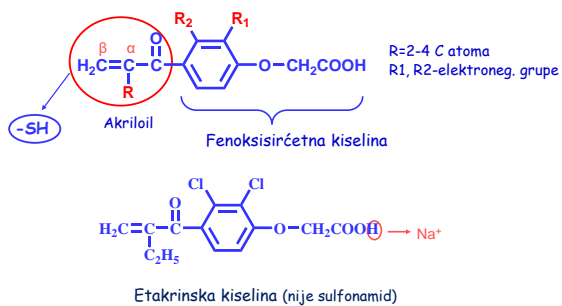
5-(Aminosulfonyl)-4-hlor-2-[(2-furanilmetil) amino] benzoeva kiselina

3-(butilamino)-4-fenoksi-5-sulfamoil benzojeva kiselina

Furosemid je sulfonamid, derivat antranilne kiseline. Jača kiselina od tiazidnih diuretika. Uzlazni deo Henleove petlje. Per os i parenteralno (hitni slučajevi). Nekompletno se resorbuje (60 %); individualne razlike u bioraspoloživosti (10-90 %).

Bumetanid-maskirajući agens, 50 x jači diuretski efekat od furosemda. Kompletno se resorbuje, predvidiva bioraspoloživost.

α, β - nezasićeni ketoni



[2,3-dihlor-4-(2-metilen-1-oxo-butil) fenoksi]-sirćetna kiselina

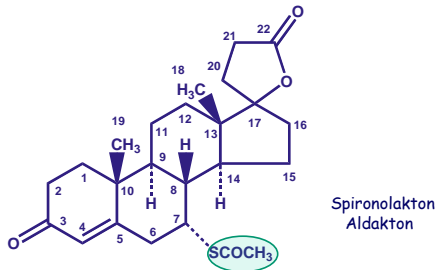
Uzlazni deo Henleove petlje

5. Diuretici koji štede kalijum (sabirni kanalić)

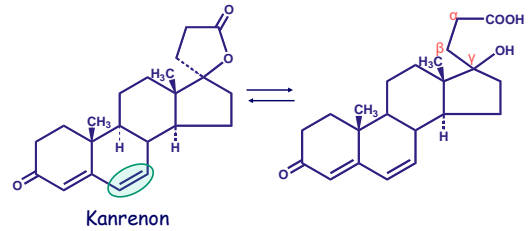
- Deluju kao kompetitivni antagonisti aldosterona u ćelijama distalnih tubula i sabirnih kanalića \rightarrow povećavaju izlučivanje Na^+ i vode, a štede K^+
(Spronolakton)
- Blokiraju luminalne kanale Na^+ u distalnom izvijanom tubulu i smanjuju reapsorpciju Na^+ i sekreciju K^+
(Triamteren i amilorid)

ILI

Antagonisti aldosterona

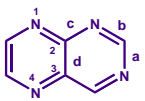


7 α -(acetilno)-17 β -hidroksi-3-okso-pregna-4en-21-karboksilne kiseline- γ -lakton

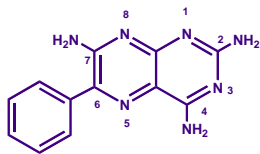


Glavni aktivni metabolit

Derivati pteridina



Pteridin = pirazino [2,3-d] pirimidin

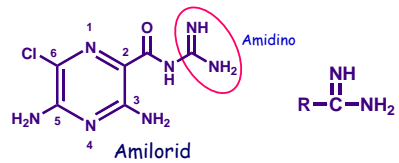


Triamteren

2,4,7-triamino-6-fenil pteridin

- Blag diuretik, deluje direktno na distalne tubule
- Inhibira reapsorpciju Na^+ i Cl^- , stimulira reapsorpciju K^+
- Strukturne sličnosti sa inhibitorima folatreduktaze - ispoljava sporedno dejstvo

Aminopirazin



N-amidino-3,5-diamino-6-hlor-pirazinkarboksamid

- Analog triamterena otvorenog lanca, izrazito bazan.
- Amilorid i triamteren-isti mehanizam delovanja.
- Gotovo nikad se **ne koriste sami**.
- **Vrlo slabo diuretično delovanje**