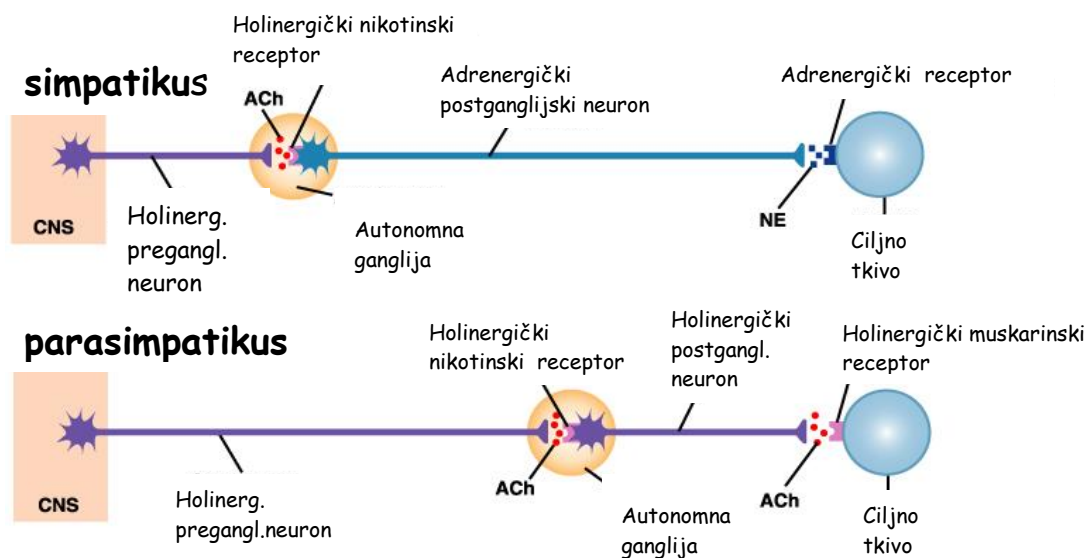


4.0. LEKOVI KOJI DELUJU ADRENERGIČKU TRANSMISIJU

Autonomni nervni sistem je deo perifernog nervnog sistema koji kontroliše visceralne funkcije organizma (disanje, cirkulaciju, varenje, telesna temperaturu, metabolizam). Dva glavna neurotransmitera koja deluju u autonomnom nervnom sistemu su acetilholin i noradrenalin. Noradrenalin je neurotransmiter koji se oslobađa na svim postganglijskim vlaknima simpatikusa (izuzetak su znojne žlezde, nadbubrežna žlezda) i kao hemijski medijator prenosi signal vezujući se za adrenergičke receptore na ciljnim ćelijama. Drugi endogeni agonista adrenergičkih receptora je adrenalin. Transmisija koja se odvija putem noradrenalina i adrenalina naziva se adrenergička a neuroni koji oslobađaju noradrenalin-adrenergičkim nervnim vlaknima.

Adrenergički lekovi su jedinjenja koja moduliraju aktivnost simpatikusnog nervnog sistema.

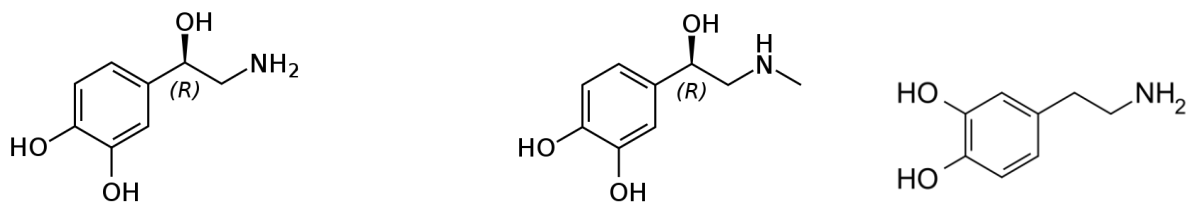


Izvor: <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/PNSEfferent.html>

4.0.1. Biosinteza kateholamina

Noradrenalin se sintetiše na terminalnom kraju simpatikusnih neurona dok adrenalin nastaje u srži nadbubrega (dejtvom enzima metil transferaze koja vrši metilovanje noradrenalina) i često se označava kao neurohormon.

Noradrenalin (norepinefrin), adrenalin (epinefrin) i dopamin pripadaju grupi β -feniletilamina, jedinjenjima koja u strukturi sadrže benzenov prsten i etilaminski lanac. Kako benzen sadrži dve hidroksilne grupe u položajima 3 i 4 (katehol, orto-disupstituisani fenol) ova jedinjenja su poznata i pod nazivom kateoletilamini odnosno kateholamini. Jedinjenja koja sadrže kateholnu strukturu veoma su podložna reakcijama oksidacije (do orto-hinona) pa se rastvori kateholamina stabilizuju dodatkom nekog antioksidansa (askorbinska kiselina, natrijum-bisulfit).



Slika 1. Noradrenalin (norepinefrin) Adrenalin (epinefrin) Dopamin

Noradrenalin: 4-[(2-amino-1-hidroksietil)]-1,2-benzendiol (hlorid, bitartarat)

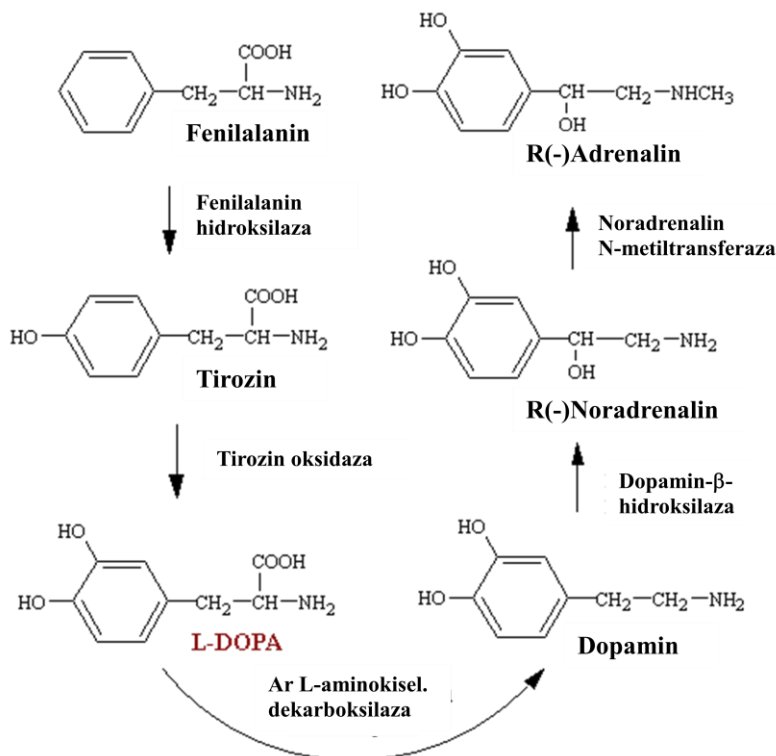
Adrenalin: 4-[(1-hidroksi-2-(metilamino)etil)]-1,2-benzendiol (bitartarat)

Noradrenalin i adrenalin imaju hiralan C atom i mogu da postoje kao par enantiomera. Biosintezom nastaje biološki aktivan R enantiomer. Kateholamini su polarna jedinjenja i sadrže i kiselu (fenol) i baznu (amin) funkcionalnu grupu, dakle, imaju dve pKa vrednosti: 8,7 i 9,9. Na fiziološkom pH 7,4 kateholamini su prisutni u oliku katjona (95 %), cviter jona (3%) i manje od 2 % u nejonizovanom obliku.

Biosinteza ovih jedinjenja uključuje 5 enzima. Aminokiselina Tyr se generalno smatra polaznim jedinjenjem iako dejstvom enzima fenilalanin-hidroksilaze iz aminokiseline fenilalanina može nastati tirozin (u slučaju da postoji deficit). Nedostatak ovog enzima dovodi do bolesti poznate kao fenilketonurija koja može dovesti do ozbiljnih mentalnih poremećaja.

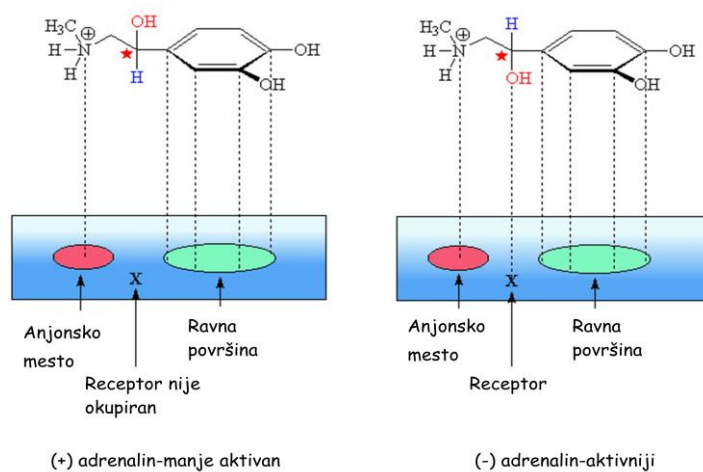
Oksidacija tirozina do L-3, 4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA) zahteva O₂, tetrahidro pteridin i Fe²⁺ kao kofaktor. Jedan atom kiseonika se inkorporira u organski supstrat a drugi se redukuje i gradi molekul vode. Zato što određuje brzinu hemijske reakcije, inhibicija ovog enzima je jedan od načina da se smanji nivo noradrenalina, adrenalina i dopamina (inhibicija se postiže analogima α-metiltirozina koji sadrže u strukturi npr. jod i koriste se kod maligne hipertermije i feohromocitoma). Dejstvom nespecifičnog enzima, dekarboksilaze L-aromatičnih aminokiseline (kofaktor je piridoksal, vit. B6) nastaje dopamin. Dopamin se deponuje u vezikulama koje se nalaze blizu terminalnog kraja adrenergičkog neurona gde podleže dejstvu dopamin β-hidroksilaze. Ova reakcija je stereospecifična oksidacija pri čemu nastaje R(-) noradrenalin. R (-) noradrenalin je 10 puta aktivniji od S stereoizomera. Noradrenalin se deponuje u vezikulama zajedno sa ATP u odnosu 4:1.

U srži nadbubrega, dejstvom N-metiltransferaze, iz noradrenalina nastaje adrenalin.



Slika 2. Biosinteza kateholamina

Ko što je rečeno, reakcijom stereospecifične oksidacije dopamina nastaje biološki aktivan R(-) noradrenalin. Razlika u dejstvu stereoizomera može se objasniti konceptom tri mesta vezivanja za receptor. Na slici je prikazana različita prostorna orijentacija OH grupe na hiralnom centru što prouzrokuje različit stepen vezivanja enantiomera za receptor a time i različitu aktivnost enantiomera.



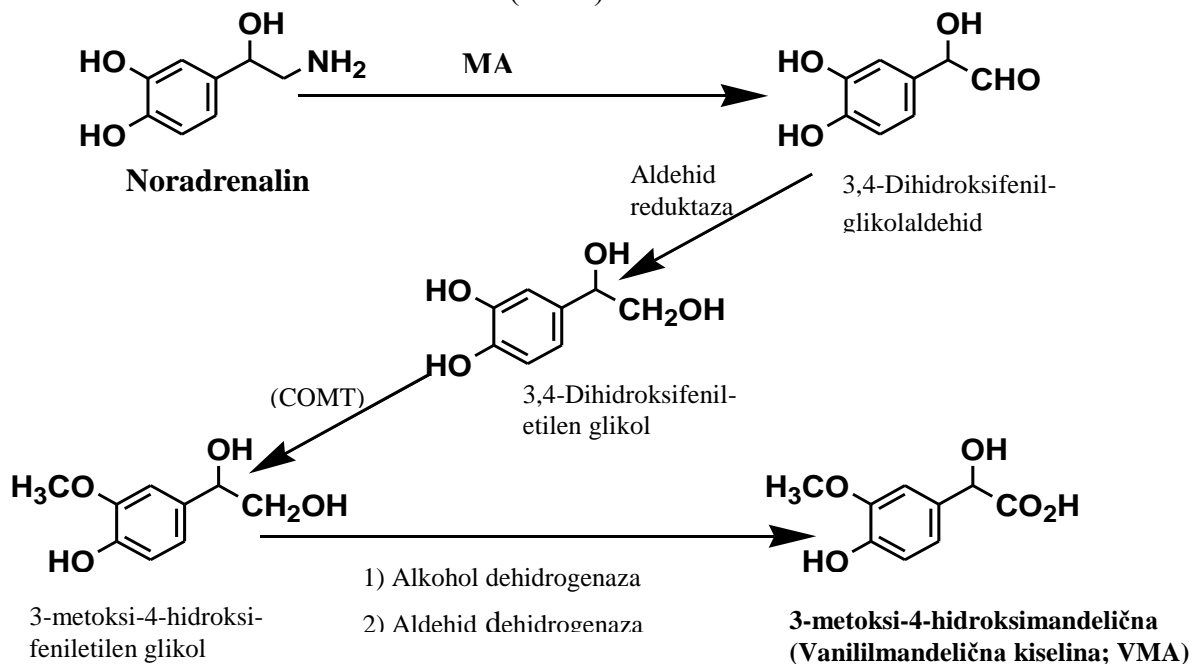
Slika 3. Vezivanje S i R enantiomera adrenalina za receptor

4.0.2. Metabolizam kateholamina

Oslobodeni noradrenalin iz vezikula difunduje kroz ekstracelularni prostor i reverzibilno se vezuje za adrenergičke α i β receptore na efektornim ćelijama izazivajući konformacione promene receptora i čitav niz kaskadnih reakcija. Nakon dejstva na receptore, oslobođeni noradrenalin mora prekinuti dejstvo ili uklanjanjem iz sinaptičkog prostora ili na neki drugi način. Prestanak dejstva noradrenalina na adrenergičkim receptorima se odvija na više načina.

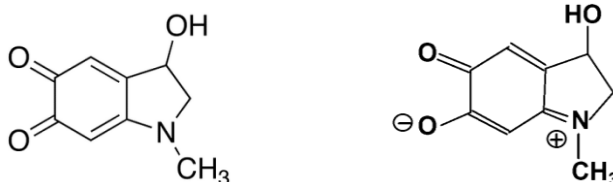
Kao što postoje adrenergički receptori na efektornim ćelijama tako i na presinaptičkom neuronu postoje adrenergički α_2 receptori (α_2 receptori mogu da postoje i kao postsinaptički). Stimulacijom presinaptičkih α_2 receptora inhibira se dalje oslobađanje noradrenalina; oslobođeni noradrenalin aktivnim transportom vraća se u presinaptički neuron i ovaj mehanizam je poznat kao ponovno preuzimanje neurotransmitera ili “reuptake”. Na ovaj način se uklanja oko 95% noradrenalina iz sinaptičkog prostora. Deo “vraćenog” noradrenalina se ponovo deponuje u vezikule a deo metaboliše dejstvom enzima monoamino oksidaza (MAO). Manji deo noradrenalina difunduje u okolni prostor i podleže dejstvu ekstraneuralnog enzima katehol-O-metiltransferaza (COMT).

Nijedan od pomenutih enzima ne pokazuje visok stepen specifičnosti prema supstratu. MAO postoji u dve izoforme (kao MAO A i MAO B) i učestvuje u reakcijama oksidativne deaminacije dok COMT katalizuje reakcije metilovanja supstrata koji imaju kateholnu strukturu (**uvek se metiluje meta-hidroksilna grupa supstrata !**). Kateholamini podležu dejstvu oba enzima pri čemu nastaju različiti metabolički proizvodi. Glavni urinarni metabolit noradrenalina je 3-metoksi-4-hidroksimandelična kiselina (VMA).



Slika 4. Metabolizam noradrenalina

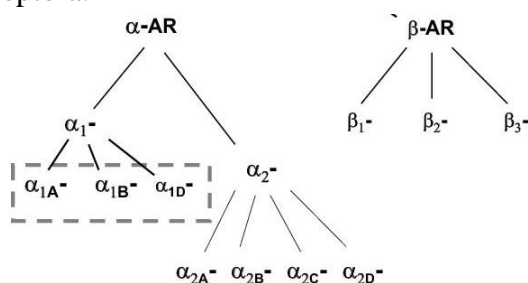
Zbog kateholne strukture kateholamini su nestabilni u *in vitro* uslovima i lako podležu reakcijama oksidacije do *orto* hinona. Nukleofilnim napadom amino grupe dolazi do intramolekulske ciklizacije pri čemu nastaje adrenohrom. Adrenohrom je rezonantno stabilizovan betainskom strukturom. U ovom obliku adrenohrom je crveno obojen; ova reakcija degradacije može se uočiti kao promena boje rastvora noradrenalina (adrenalina). Zbog nestabilnosti kateholamini se ne mogu koristiti per os.



Slika 5. Adrenohrom Betainski oblik adrenohroma (obojen)

4.0.3. Adrenergički receptori

Nakon oslobađanja iz sinaptičkih vezikula noradrenalin se vezuje za postsinaptičke adrenergičke receptore. U zavisnosti od odgovora koji pokazuju prema agonistima, pre svega noradrenalinu, adrenalinu i izoprenalinu (izoproterenolu), adrenergički receptori su podeljeni na α i β . Daljom klasifikacijom ovi receptori su podeljeni na podtipove: α_1 , α_2 i β_1 , β_2 , β_3 . Danas su poznati i podtipovi α_1 i α_2 receptora.



Slika 6. Tipovi i podtipovi adrenergičkog receptora (AR)

- α -receptor: Noradrenalin > Adrenalin > Izoprenalin
- β -receptor: Izoprenalin > Adrenalin > Noradrenalin

Svi adrenergički receptori su membranski, vezani za G protein tj. metabotropni.

α_1 receptor, preko G proteina, aktivira fosfolipazu C koja hidrolizuje fosfatidilinozitol pri čemu nastaju dva sekundarna glasnika: diacilglicerol i IP₃. α_1 receptori dominiraju u glatkim mišićima arteriola i vena, nalaze se u jetri, oku, uterusu, prostati, GIT. Stimulacijom ovih receptora dolazi do vazokonstrikcije, glukoneogenze i glikogenolize, midrijaze, kontarkcije uterusa, smanjenja motiliteta GIT. Agonisti ovih receptora terapijski se koriste kod hipotenzije i kao nazalni dekongestivi; antagonisti ovih receptora se u terapiji koriste kao antihipertenzivi.

α_2 receptor je sličan β receptorima, vezan je za G protein ali, za razliku od β receptora koji aktiviraju adenil ciklazu, aktivacija ovog receptora dovodi do inhibicije adenilat ciklaze. α_2

receptori su presinaptički, nalaze se na krajevima simpatikusnih neurona. Aktivacijom ovih receptora dolazi do smanjenog oslobađanja noradrenalina iz neurona pa se agonisti α_2 receptora koriste kao antihipertenzivi i kod glaukoma.

β receptori dovode do aktivacije adenilat ciklaze i povećavaju koncentraciju cAMP. β_1 receptori su dominantno locirani u srcu (povećavaju kontraktilnost miokarda i frekvencu srčanog rada) i ćelijama bubrega gde utiču na povećanje sekrecije renina. Antagonisti β_1 receptora se terapijski koriste kao antihipertenzivi.

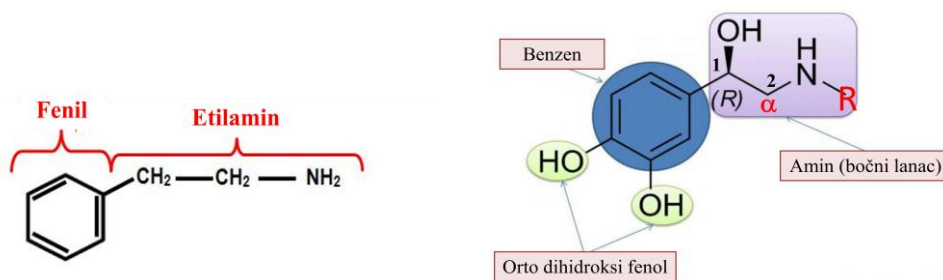
β_2 receptori se nalaze u glatkim mišićima krvnih sudova, jetri; aktivacijom ovih receptora dolazi do bronhodilatacije, vazodilatacije, glikogenolize. Agonisti β_2 receptora se terapijski koriste kao bronhodilatatori.

β_3 receptori su lokalizovan u adipoznom tkivu gde učestvuju u procesu lipolize. Lekovi koji moduliraju aktivnost ovih receptora ne koriste se u terapiji; ispituje se mogućnost korišćenja agonista za lečenje gojaznosti.

4.0.4. Veza strukture i dejstva

Noradrenalin i adrenalin su najjači agonisti adrenergičkih receptora ali se ograničeno koriste terapijski zbog svoje nestabilnosti. Ova jedinjenja nisu aktivna nakon per os primene, podležu intenzivno reakcijama biotransformacije (dužina dejstva manja od 2 min), imaju malu bioraspodivnost, nisku lipofilnost i neselektivni su prema receptoru te se primenjuju samo u odeđenim situacijama-kod srčanog i cirkulatornog kolapsa (adrenalin), kao dodatak lokalnim anestetecima i kao nazalni dekongestivi. Razumevanje veze strukture i dejstva omogućilo je sintezu jedinjenja koja su stabilnija, duže deluju i mogu da se primenjuju per os. Sve promene na strukturi noradrenalina mogu se podeliti na: a) promene na amino grupi; b) promene na α -C atomu i c) promene na aromatičnom prstenu.

Osnovna struktura agonista adrenergičkih receptora je β -feniletilamin. Za dejstvo je značajno prisustvo β -OH grupe odgovarajuće konfiguracije (R stereoizomeri su aktivni). U zavisnosti od supstitucije benzenovog prstena, α položaja i amino grupe menja se aktivnost i selektivnost prema receptorima.

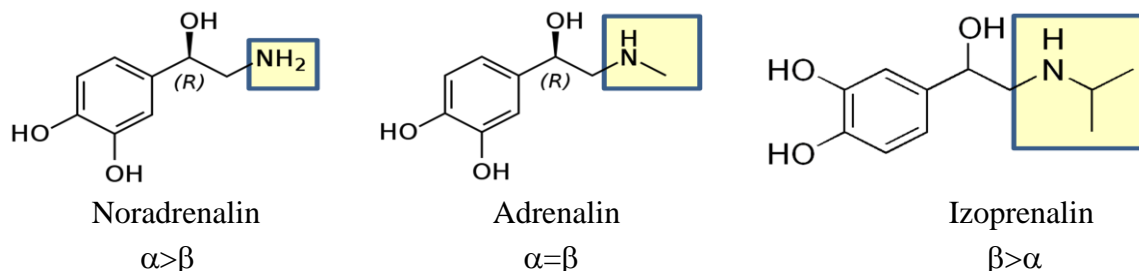


Slika 7. Struktura feniletilamina i derivata adrenalina

a) Promene na amino grupi

I primarni i sekundarni amini pokazuju agonističku aktivnost, tercijarni i kvaternerni su neaktivni. Ispitivanja su pokazala da supstitucijom H noradrenalina CH_3 grupom (adrenalin)

odnosno izopropil (izoprenalin) opada aktivnost prema α receptorima i raste prema β . Od posebnog značaja je veličina supstituenta na azotu: što je supstituent voluminozniji veća je aktivnost prema β -receptoru. Voluminoznost supstituenta na amino grupi može da utiče i na selektivnost prema β -receptorima: jedinjenja sa *terc*-butil radikalom pokazuju veću selektivnost prema β_2 receptoru.



Slika 8. Promena selektivnosti prema adrenergičkim receptorima u zavisnosti od supstitucije amino grupe

b) Promene na α -C atomu

Supstitucija α -C atoma malim alkil grupama (metil, etil) sterno ometa pristup enzimu MAO i povećava stabilnost jedinjenja prema ovom enzimu (derivati katehola su i dalje nestabilni na COMT). Ova hemijska promena smanjuje aktivnost prema receptorima ali obezbeđuje i određenu selektivnost prema α_2 i β_2 receptorima. Takođe, supstitucijom α C atoma nastaje nov hiralan centar (2 C). Konfiguracija ovog hiralnog centra menja aktivnost jedinjenja:

1R, 2R-više izražen indirektan mehanizam dejstva, primarno dejstvo je na α_1 postsinaptičke receptore (vazokonstriktor);

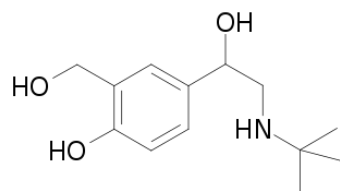
1R, 2S-više izraženo direktno dejstvo na receptore, primarno dejstvo je na α_2 presinaptičke receptore (antihipertenziv).

c) Promene na aromatičnom prstenu

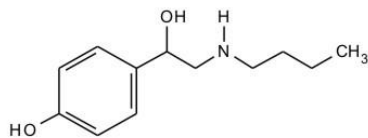
Kateholna struktura (3',4'-dihidroksifenol) obezbeđuje maksimalnu agonističku aktivnost prema adrenergičkim receptorima ali je i uzrok nestabilnosti jedinjenja. Promenama u strukturi katehola dobijaju se stabilnija jedinjenja ali i selektivnija za određeni tip receptora.

- Selektivnost prema β receptorima

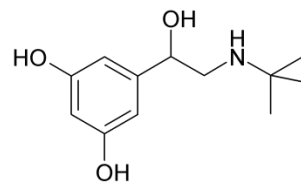
Zamenom meta hidroksilne grupe katehola postiže se stabilnost na enzim COMT (podsetnik: ovaj enzim metiluje meta OH grupu katehola). Na primer, zamenom meta hidroksilne grupe sa hidroksimetil grupom nastaje albuterol, stabilan na COMT i selektivan prema β_2 receptoru. Eliminacijom meta hidroksilne grupe nastaju para monofenoli (bametam) koji su, takođe, stabilni na COMT i selektivni za β receptore (voluminoznim supstituentom na aminu povećava se selektivnost prema β_2 receptoru). Stabilnost na COMT i selektivnost prema β_2 receptoru može se postići i zamenom katehola rezorcinolom (3',5'-dihidroksifenol), npr. terbutalin .



Albuterol (salbutamol)



Bametan

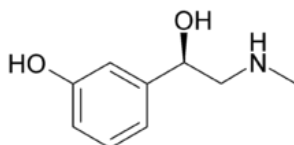


Terbutalin

Slika 9. Struktura jedinjenja nastalim promenama kateholne structure

- Selektivnost prema α receptorima

Kateholna struktura je značajna za agonističku aktivnost na α_2 receptorima. Jedinjenja selektivna za α_1 receptore se dobijaju uklanjanjem para hidroksilne grupe adrenalina pri čemu nastaju meta monofenoli. Primer je fenilefrin koji je selektivan za α_1 receptore.

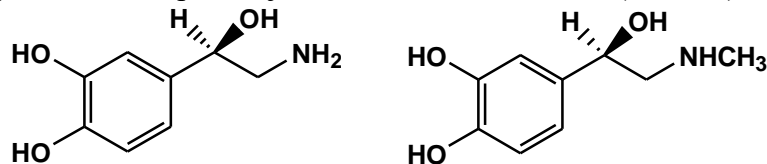


Slika 10. Struktura fenilefrina, α_1 selektivan

4.1. LEKOWI KOJI POVEĆAVAJU AKTIVNOST ADRENERGIČKOG SISTEMA (SIMPATOMIMETICI)

Simpatimimetici su sintetska jedinjenja koja proizvode farmakološke efekte na ciljnim organima slične efektima koje izazivaju noradrenalin i adrenalin. Nazivaju se još i agonisti adrenergičkih receptora, adrenergički stimulansi ili adrenomimetici.

Najjaču aktivnost simpatomimetika pokazuju noradrenalin i adrenalin (slika 11).



Slika 11. Struktura noradrenalina i adrenalina

Noradrenalin je potentni agonista α i β_1 receptora, ali je nestabilan na dejstvo MAO i COMT. Koristi se parenteralno, rastvorima noradrenalina se dodaje natrijum bisulfit, antioksidans, kako bi se sprečila *in vitro* oksidacija. Terapiski se koristi kao vazokonstriktor.

Adrenalin je potentni agonista α , β_1 i β_2 receptora ali je, kao i noradrenalin, nestabilan na dejstvo MAO i COMT. Adrenalin se koristi u obliku soli hidrohlorida, nitrata, bitartarata. Rastvorima soli adrenalina se dodaje natrijum bisulfit. Koristi se kod anafilaktičkog šoka, u terpiji glaukoma i sa lokalnim anestheticima zbog vazokonstriktorne aktivnosti.

ZPromenama u strukturi noradrenila i adrenalina dobijena su sintetska jedinjenja veće stabilnosti koja se mogu koristiti per os. Klasifikacija sintetskih jedinjenja može se vršiti na više načina:

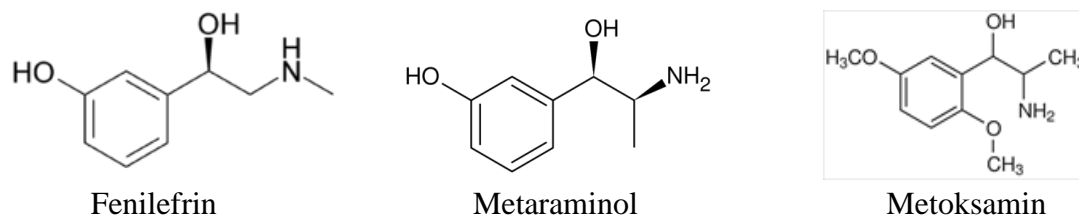
- Prema hemijskoj strukturi (kateholamini, monofenoli, nefenoli);
- Na osnovu mehanizma dejstvo (direktni-vezuju se za receptor, indirektni-povećavaju oslobađanje katehplamina iz vezikula ili sprečavaju preuzimanje u nervnim završecima);
- Prema selektivnosti (na agoniste i anatagoniste određenog tipa receptora).

4.1.1. Agonisti α_1 receptora (nazalni dekongestanti)

Jedinjenja koja aktiviraju α_1 receptore mogu se, prema hemijskoj strukturi, podeliti na derivate feniletilamina i derivate arilimidazolina.

- Derivati feniletilamina

Derivati feniletilamina se vezuju za α_1 receptore i stimulišu aktivnost fosfolipaze. Agonisti ovog receptora izazivaju vazokonstrikciju i midrijazu i terapijski se koriste kod hipotenzije, kao nazzalni dekongestivi i sa lokalnim anestheticima. Primeri strukture jedinjenja ove grupe prikazani su na slici 11.

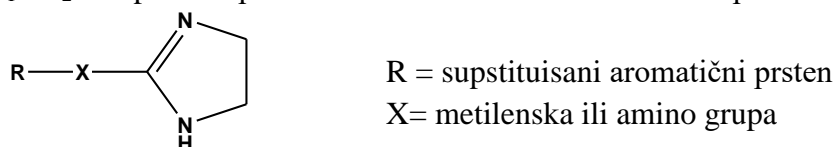


Slika 11. Agonisti α_1 receptora, derivati feniletilamina

Prikazana jedinjenja ne predstavljaju supstrat za COMT (ne sadrže kateholnu strukturu), stabilnija su i imaju duže dejstvo od noradrenalina. Njihova sistemska primena ograničena je na hipotenziju (tokom operacija). Bioraspoloživost ovih jedinjenja nakon per os primene je mala jer podležu reakcijama konjugacije slobodne fenolne grupe. Koriste se u obliku kapi za oči i nos. Metoksamin podleže reakcijama O-demetilacije dajući derivat rezorcinola koji antagonistički deluje na β_1 receptore i koristi se u tretmanu tahikardija.

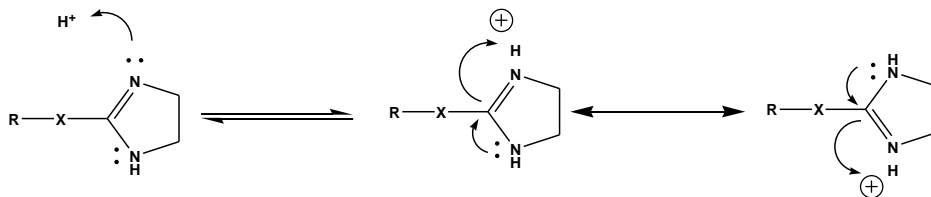
- Derivati arilimidazolina

Pored derivata feniletilamina i supstituisani arilimidazolini pokazuju parcijalnu agonističku aktivnost na α_1 i α_2 receptore. Opšta struktura derivata arilimidazolina prikazana je na slici 12.



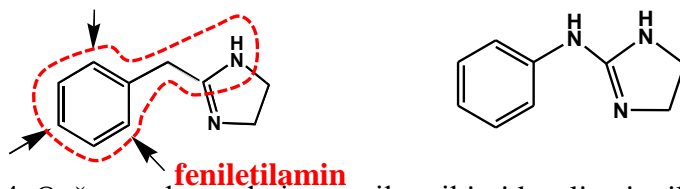
Slika 12. Opšta struktura derivata arilimidazolina

Kako je pKa vrednost imidazolina od 10 do 11 ova jedinjenja su na fiziološkom pH protonovana. Imidazolinski katjon je rezonantno stabilizovan zbog čega su imidazolini bazniji od alifatičnih amina.



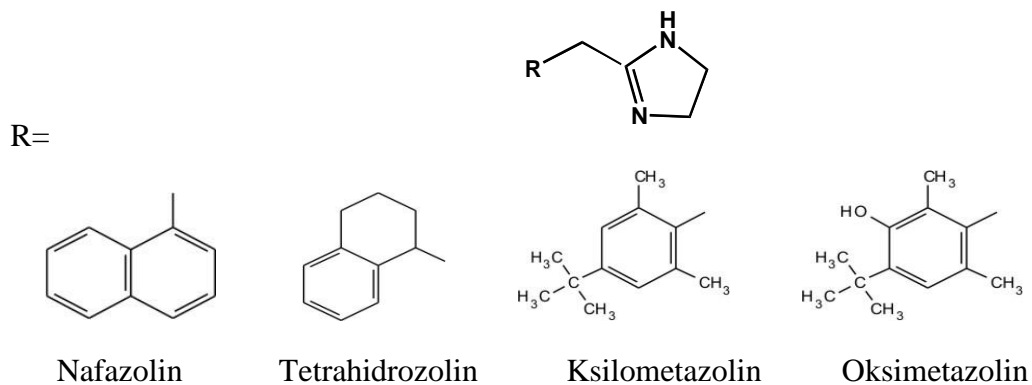
Slika 13. Rezonantna stabilizacija imidazolinskog katjona

Jedinjenja kod kojih je X metilenska grupa (aril**metil** imidazolini) pokazuju sličnost u strukturi sa derivatima feniletilamina, dominantno se vezuju za α_1 receptore i koriste se kao nazalni dekongestanti. Jedinjenja kod kojih je X amino grupa (aril**amino** imidazolini) su selektivni agonisti α_2 receptora i koriste se u terapiji hipertenzije.



Slika 14. Opšta struktura derivata arilmetil imidazolina i arilamino imidazolina

Agonisti α_1 receptora su derivati arilmetil imidazolina. Ispitivanja su pokazala da supstitucija u orto i para položaju (na slici 14 označeno strelicama) voluminoznim grupama povećava selektivnost prema α_1 u odnosu na α_2 receptore. Strukture agonista α_1 receptora prikazane su na slici 15.



Slika 15. Agonisti α_1 receptora, derivati arilimidazolina

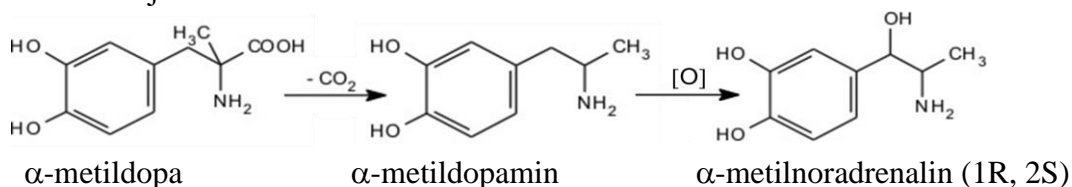
4.1.2. Agonisti α_2 receptora (antihiperetenzivi)

Agonisti α_2 receptora se prema hemijskoj strukturi, slično agonistima α_1 , mogu podeliti na derivate feniletilamina i derivate arilimidazolina i gvanidina.

- Derivati feniletilamina

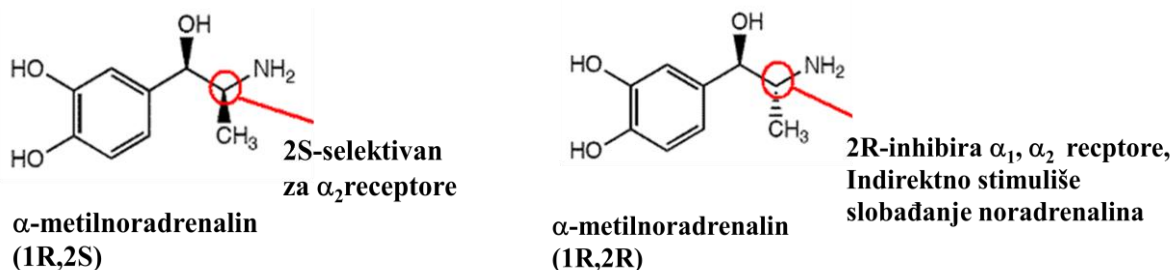
Derivat feniletilamina koji deluje kao agonista α_2 receptora je α -metildopa. α -metildopa je metilovana L-DOPA (intermedijer u sintezi dopamina i drugih kateholamina, pogledati Sliku 2). Prisustvo α metil grupe sterno ometa prilaz MAO i povećava stabilnost ovog jedinjenja u odnosu na druge kateholamine.

α -metildopa je *pro drug* koji u organizmu podleže reakcijama biotransformacije pri čemu nastaje aktivan oblik α -metilnoradrenalin. Nakon prolaska kroz krvno-moždanu barijeru α -metildopa podleže dejstvu aromatične L-aminokiselinske dekarboksilaze pri čemu nastaje α -metildopamin. α -metildopamin, dalje, podleže stereospecifičnoj oksidaciji dajući aktivni metabolit α -metilnoradrenalin (1R,2S) koji se vezuje i stimulise presinaptičke α_2 receptore smanjujući oslobađanje noradrenalina.



Slika 16. Biotransformacija α -metildopa

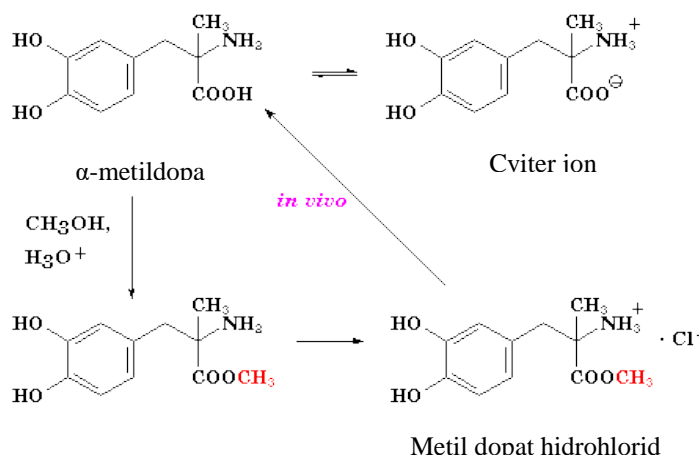
Stereospecifičnom oksidacijom α -metildopamin nastaje nov hiralan C atom (položaj 2) a time i dva enantiomera apsolutne konfiguracije 2R i 2S. Selektivan za α_2 receptore je 2S stereoisomer.



Slika 17. 2R i 2S stereoizomeri α -metildopamina

α -metildopamin i α -metildopamin se ne mogu koristiti kao agonisti α_2 receptora jer zbog polarnosti ne prolaze krvno-moždanu barijeru. Iako je α -metildopa takođe polarno jedinjenje ona prolazi krvno-moždanu barijeru. Zbog sličnosti u strukturi sa aminokiselinom fenilalaninom α -metildopa koristi aminokiselinske nosače i prolazi u CNS. Koristi se per os.

α -metildopa ima ograničenu rastvorljivost u vodi zbog građenja cviter jona. Preparati za parenteralnu primenu (rastvorljivi u vodi) dobijaju se građenjem estera i soli: esterifikacijom COOH grupe i građenjem hidrohloridne soli (metildopat hidrohlorid).



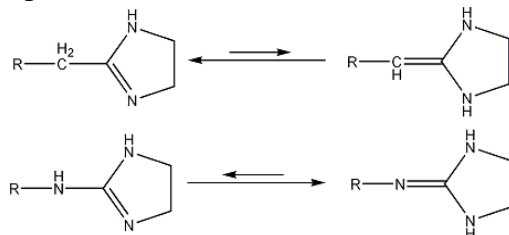
Slika 18. Građenje cviter jona parenteralnog oblika α -metildope

Zbog kateholne strukture, α -metildopa je nestabilna u prisustvu vazduha (oksidacija katehola) pa se tablete filmuju a rastvorima za parenteralnu primenu dodaju antioksidansi (metabisulfit).

- Derivati arilimidazolina i gvanidina

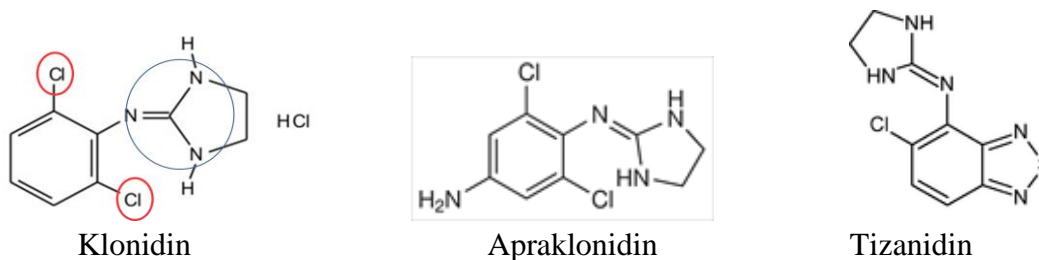
Derivati arilimidazolina su strukturno slični agonistima α_1 receptora. Razlika je u tome što je aromatičan prsten preko amino grupe vezan za imidazolin pa kažemo da su to derivati arilamino imidazolina. Iako strukturno slični, derivati arilmetil imidazolina i arilamino imidazolina se vezuju za različite receptore (α_1 , odnosno, α_2). Objašnjenje leži u tome što su

derivati aril**metil** imidazolina dominantno prisutni kao metil imidazolinski tautomerni oblici dok su derivati aril**amino** imidazolina prisutni u imino imidazolidinskom tautomernom obliku.



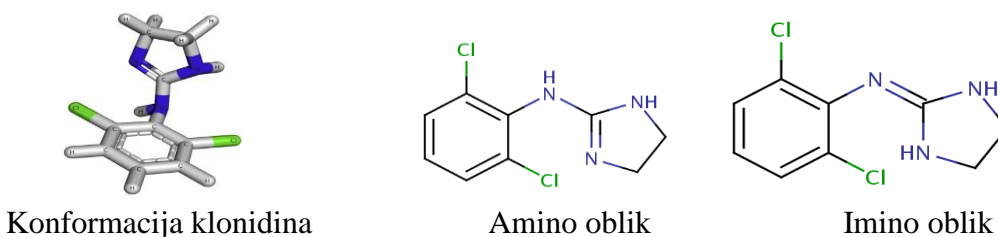
Slika 19. Tautomerni oblici aril**metil** imidazolina i aril**amino** imidazolina

Derivati aril**amino** imidazolina se vezuju za α_2 receptore i inhibiraju aktivnost adenil ciklaze. Kako postoje 3 podtipa ovog receptora (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) ova jedinjenja imaju različitu terapijsku primenu u zavisnosti od podtipa receptora za koji se vezuju. Koriste se najčešće kao antihipertenzivi i za terapiju glaukoma. Predstavnici agonista α_2 receptora prikazani su na slici 20.



Slika 20. Derivati arilamino imidazolina

Kolidin je prvenstveno razvijan kao potencijalni nazalni dekonjestiv (agonista α_1 receptora) ali je uočeno da pokazuje veliki afinitet i agonističku aktivnost prema α_2 receptorima. Aktivacijom α_2 receptora smanjuje se simpatikusna aktivnost što dovodi do smanjenja perifernog vaskularnog otpora i smanjenja krvnog pritiska. U pogledu strukture klonidin se razlikuje od agonista α_1 receptora po tome što umesto metil grupe ima amino grupu koja povezuje dva prstena i koja sa imidazolinskim prstenom čini gvanidino grupu (zaokružena na slici 20). Antihipertenzivna aktivnost klonidina ne zavisi samo od afiniteta prema α receptorima već i od mogućnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru. U slučaju klonidina baznost gvanidino grupe koja ima pKa 13,6 smanjena je (pKa vrednost klonidina je 8,3). Na fiziološkom pH klonidin je 80 % prisutan u protonovanom obliku i u dovoljnom procentu u nejonizovanom čime je omogućen prolaz u CNS. Orto-disupstitucija benzena hlorom povećava lipofilnost, prolaz kroz krvno-moždanu barijeru i sprečava koplanarnost dva prstena (slika 21). Klonidin postoji u obliku dva tautomera, amino i imino oblik.

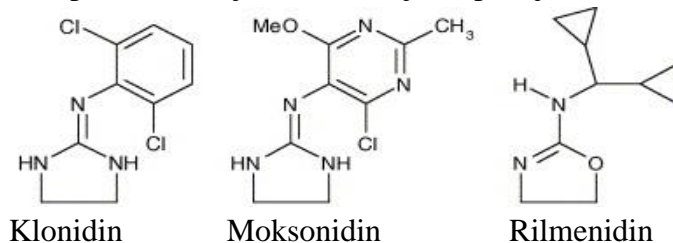


Slika 21. Konformacija klonidina i tautomerni oblici

Apraklonidin deluje na α_{2A} receptore lokalizovane u retini i koristi se u tretmanu glaukoma. Tizanidin je manje bazan od klonidina (pKa je 7,4) i na fiziološkom pH je manje jonizovan (50%). Tizanidin je agonista α_{2C} koji je odgovoran za analgetičku i spazmolitičnu aktivnost.

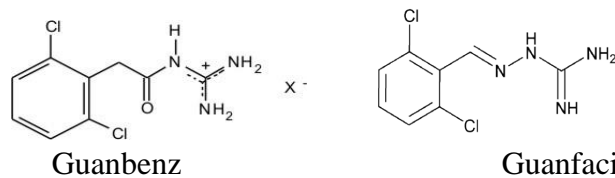
Klonidin i druga strukturno slična jedinjenja izazivaju hipotenziju vezujući se i za α_2 i za imidazolinske (I) receptore. Imidazolinski receptori su nedavno otkriveni, postoje tri tipa (I₁, I₂, I₃) a posebno je okarakterisan I₁. I₁ receptor se nalazi u CNS i posreduje u kontroli krvnog pritiska, I₂ su alosterna mesta vezivanja MAO dok I₃ regulišu sekreciju insulina iz pankreasnih beta ćelija. Ovi receptori se razlikuju od α_2 po tome što ih ne aktiviraju kateholamini ali imaju visok afinitet za derivate aminoimidazolina i mali za gvanidine.

Karakterizacija imidazolinskih receptora dovela je do sinteze drugih antihipertenziva koji se vezuju samo za I₁ receptore (moksonidin, rilmenidin) čime su izbegnuti sporedni efekti koji nastaju aktivacijom α_2 receptora (sedacija, bradikardija, depresija).



Slika 22. Struktura derivata aminoimidazolina koji aktiviraju imidazolinske receptore

Ispitivanjem veze strukture i dejstva klonidina pokazalo se da za α_2 agonističku aktivnost nije neophodan imidazolinski prsten i da je neophodno prisustvo najmanje jednog Cl u *orto* položaju. “Otvaranjem” imidazolinskog prstena klonidina dobijena su jedinjenja koja sadrže gvanidino grupu pa za ova jedinjenja kažemo da su “otvoreni” analozi klonidina. Predstavnici su guanbenz i guanfacin (slika 22).



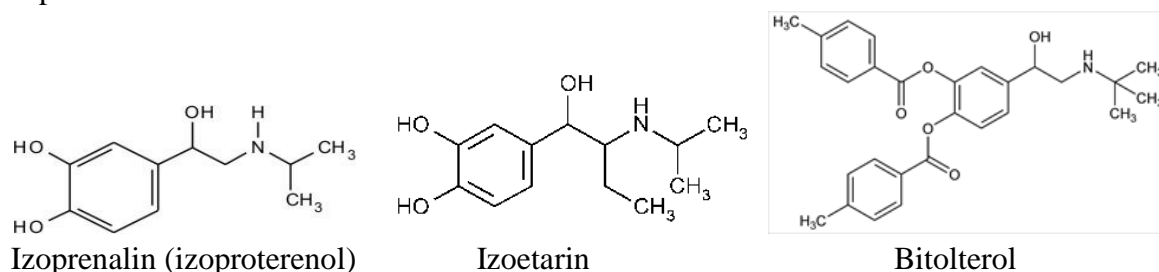
Slika 23. Struktura “otvorenih” analoga klonidina

Otvoreni analozi klonidina sadrže gvanidino grupu, koja je preko “mosta” od dva atoma spojena sa dihlorfenil grupom. Mogućnost rezonantne stabilizacije gvanidino grupe smanjuje pKa vrednost (smanjuje % jonizovanog oblika) i omogućava prolaz u CNS. Otvoreni analozi klonidina imaju isti mehanizam dejstva kao i klonidin i koriste se kao antihipertenzivi.

4.1.3. Agonisti β receptora

Kada se govori o agonistima β receptora misli se, pre svega, na agoniste β_2 adrenergičkih receptora koji se nalaze u glatkim mišićima bronhija, uterusu, arteriola i vena. Agonisti β_2 adrenergičkih receptora terapijski se koriste kao bronhodilatatori.

Kao što je već rečeno, povećanjem voluminoznosti supstituenta na azotu noradrenalina (metil, propil) povećava se aktivnost prema β receptorima u odnosu na α . Slično kao kod feniletilaminskih agonista α receptora, i kod agonista β_2 receptora alkilovanje α C atoma povećava stabilnost na MAO. Stabilnost na COMT se postiže supstitucijom benzena. Najveći broj terapijski korisnih agonista β_2 receptora su ili jedinjenja kod kojih je *meta* fenolna grupa supstituisana ili su derivati rezorcinola.

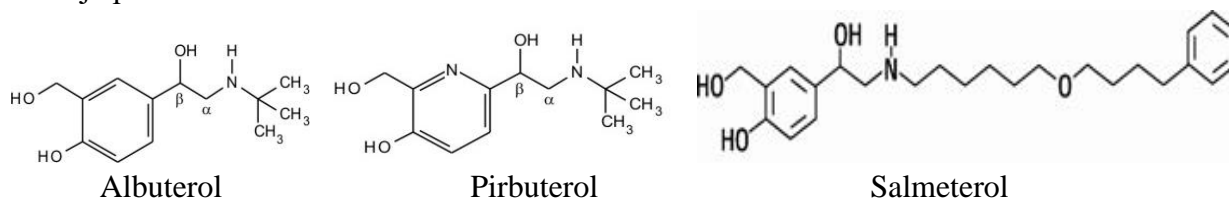


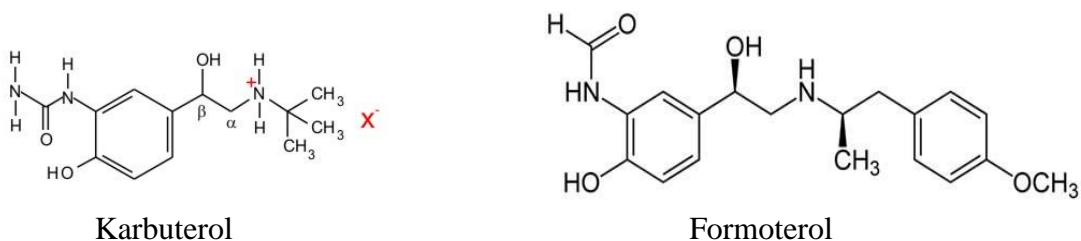
Slika 24. Struktura agonista β_2 receptora koji sadrže katehol

Izoprenalin je prototip agoniste β receptora. Izopropil radikal na azotu čini ovo jedinjenje stabilnim na dejstvo MAO ali prisustvo katehola je uzrok nestabilnosti u *in vitro* uslovima (na prisustvo svetlosti i vazduha). Izoprenalin se može unositi u organizam inhalacijom ili parenteralno (rastvori dužim stajanjem postaju obojeni). Bioraspoloživost ovog jedinjenja je mala a dejstvo kratko, pre svega zbog brzog metabolizma. Izoprenalin je osetljiv na dejstvo COMT i lako podleže reakcijama konjugacije sa sulfatima i glukuronidima. Osnovni nedostatak izoprenalina je neselektivno dejstvo na β receptore: pored bronhodilatacije koja nastaje stimulacijom β_2 receptora kao ozbiljan sporedan efekat javlja se stimulacija srčanog rada (agonista β_1 receptora). Izoetarin je analog izoprenalina koji ima supstituisan α C položaj etil grupom. Ova hemijska transformacija generalno smanjuje agonističku aktivnost prema receptorima pa je izoetarin slabiji agonista β_2 receptora od izoprenalina. Bitolterol je *pro drug* jedinjenje, selektivan β_2 agonista koji ima duže dejstvo od izoprenalina. Kateholne grupe ovog jedinjenja su esterifikovane čime je povećana stabilnost prema enzimima ali i lipofilnost (povoljnija bioraspoloživost i duže dejstvo). Hidrolizom biotolterola nastaje aktivno jedinjenje Kolterol.

- Agonisti β_2 receptora dobijeni supstitucijom *meta* fenole grupe

Ovu grupu agonista β_2 receptora čine jedinjenja kod kojih je supstituisana fenolna grupa katehola čime je povećana stabilnost na COMT.





Slika 25. Struktura agonista β_2 receptora koji sadrže supstituisanu *meta* fenolnu grupu

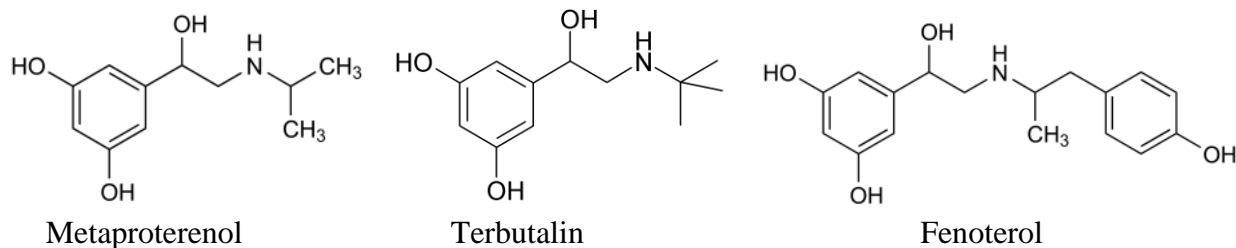
U *meta* položaju ovih jedinjenja nalazi se hidrosimetil grupa, ureido ili amidska. Uočava se prisustvo voluminoznih radikala na azotu: *terc* butil (albuterol, pirbuterol, karbuterol) ili aril alkil (salmeterol, formoterol). Arilalkil radikali povećavaju lipofinost, usporavaju disocijaciju lek-receptor i produžavaju dejstvo. Zbog stabilnosti na COMT i MAO ova jedinjenja se mogu koristiti per os.

Albuterol se može koristiti oralno i inhalaciono i trenutno predstavlja lek izbora u lečenju akutnog bronhospazma kod astmatičnog napada. Ispitivanja su pokazala da R i S stereoizomeri albuterola imaju različito dejstvo. Tako je R-(-) enantiomer (levoalbuterol) aktivni stereoizomer koji ima 4 puta veću aktivnost od racemata ali podleže bržem metabolizmu od S-(+) enantiomera. S-(+) enantiomera ima proinflamatorno dejstvo i sporiji metabolizam. U terapijskim dozama albuterol ne pokazuje dejstvo na β_1 receptore.

Pirbuterol je piridinski izoster albuterola. Salmeterol je lipofilno jedinjenje, log P= 3,88 (albuterol ima log P=0,66), selektivniji je za β_2 i ima dugo dejstvo koje se objašnjava specifičnim vezivanjem fenil grupe radikala na azotu za receptor. Formoterol je manje lipofilan (log P=1,6), ima dužinu dejstva sličnu salmeterolu a stereoisomer apsolutne konfiguracije R,R je oko 1000 puta aktivniji od S,S.

- Agonisti β_2 receptora dobijeni zamenom katehola rezorcinolom

Ovu grupu jedinjenja karakteriše prisustvo rezorcinola umesto katehola čime je povećana stabilnost na COMT.



Slika 26. Struktura agonista β_2 receptora koji sadrže rezorcinol

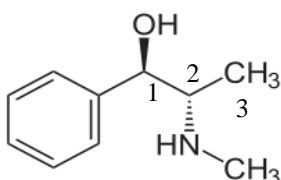
Metaproterenol je rezorcinolski analog izoproterenola (izoprenalina). Stabilan je na dejstvo MAO i COMT i pokazuje duže delodejstvo od izoproterenola. Terbutalin je N-*terc*. butil

analog metaproterenola koji ima 3 puta veću aktivnost (*terc* butil grupa je selektivnija za β_2 receptor od izopropil). Terbutalin se oristi i kao tokolitik. Fenoterol je p-hidroksifenil derivate metaproterenola.

4.1.4. Simpatomimetici “mešovito” dejstva

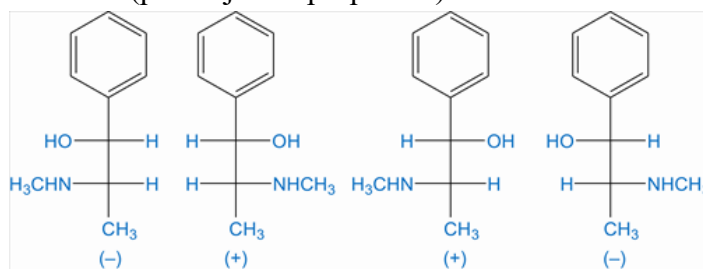
Simpatomimetici “mešovito” dejstva su jedinjenja koja pokazuju i direktno (vezuju se za adrenergičke receptore) i indirektno dejstvo (vezuju se za transportere preko kojih se vrši ponovno preuzimanje kateholamina). U pogledu hemijske strukture ova jedinjenja su derivati feniletilamina koja nemaju hidroksilne grupe na aromatičnom prstenu (ne sadrže katehol), i sadrže β hidroksilnu grupu. Prototip ovih jedinjenja je efedrin.

Efedrin je prirodni proizvod, alkaloid, izolovan iz različitih vrsta *Ephedra*. Danas se dobija sintetski.



Slika 27. Efedrin: (R,S)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol

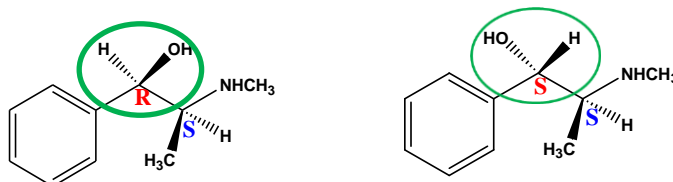
Efedrin ima dva hiralna centra (položaj 1 i 2 propanola) i 4 stereoizomera.



(-) Efedrin	(+) Efedrin	(+)-Pseudoefedrin	(-)-Pseudoefedrin
1-(R), 2-(S)	1-(S), 2-(R)	1-(S), 2-(S)	1-(R), 2-(R)
Efedrin enantiomeri		Pseudoefedrin enantiomeri	

Slika 28. Stereoizomeri efedrina

Efedrin čini par enantiomera koji imaju stereochemiju 1R,2S i 1S,2R (*eritro* racemat), dok je par enantiomera sa stereochemijom 1S,2S i 1R, 2R (*treo* racemat) poznat kao pseudoefedrin. U biljkama su nađeni prirodni stereoizomeri D-(-) Efedrin (1R, 2S) i L-(+) Pseudoefedrin (1S,2S) dok se sva četiri stereoizomera mogu dobiti sintezom.



D-(-) Efedrin

L-(+) Pseudoefedrin

Slika 29. Struktura prorodnih stereoizomera

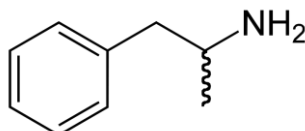
Prirodni efedrin je D-(-) izomer i pokazuje najveći stepen vezivanja za receptor a time i najveću aktivnost što se objašnjava pogodnom konfiguracijom hiralnih C atoma (koja odgovara mestima vezivanja na receptoru).

Efedrin nema fenolne grupe na aromatičnom prstenu (nije katehol), manje je polaran od kateholamina i lakše prolazi krvno-moždanu barijeru. Stabilan je na dejstvo COMT i MAO. Reakcije oksidacije nastaju dejstvom CytP450 pri čemu dolazi do C-H oksidacije u *para* položaju benzena i N-dealkilacije. Može da se koristi per os, lokalno i parenteralno (u obliku soli, hlorida i sulfata). Efedrin pokazuje pretežno direktno dejstvo (vezuje se i za α i za β adrenergičke receptore), sličan je po dejstvu adrenalinu ali je slabiji agonista receptora. Koristi se kao bronhodilatator, stimulans srčanog rada i kao nazalni dekongestiv.

Pseudoefedrin je diastereoizomer efedrina koji pretežno deluje indirektno. Pokazuje vazokonstriktorno dejstvo i koristi se kao nazalni dekongestiv (oprez kod pacijenata sa hipertenzijom !).

4.1.5. Indirektni simpatomimetici

Indirektni simpatomimetici su jedinjenja koja ne deluju direktno na adrenergičke receptore već utiču na povećano oslobađanje kateholamina iz depoa nervnih završetaka. Ova jedinjenja aktivnim procesom preuzimanja ulaze u nervne završetke i "zamenjuju" endogene neurotransmitere. Nisu derivati katehola i u najvećem broju slučajeva ne sadrže β hidroksilnu grupu. Prototip indirektno delujućih simpatomimetika je amfetamin.



Slika 30. Struktura amfetamina

Amfetamin je sintetsko jedinjenje, derivat feniletilamina, indirektno-delujući dopaminergički i noradrenergički agonista. Ima jedan hiralan centar; veću aktivnost pokazuje S-(+) stereoizomer. Lipofiniji je od efedrina, lakše prolazi krvno-moždanu barijeru i povećava oslobađanje dopamina i noradrenalina, što dovodi do povećane ekscitacije CNS. Do danas je sintetisan veliki broj strukturno sličnih jedinjenja koja se nazivaju amfetaminski derivati. Veliki broj ovih jedinjenja je predmet zloupotrebe i nalazi se na spisku ilegalnih supstanci. Jedina terapijska indikacija za primenu amfetamina je poremećaj koncentracije i hiperaktivnost kod dece (ADHD).

4.2. LEKOVI KOJI SMANJUJU AKTIVNOST ADRENERGIČKOG SISTEMA (SIMPATOLITICI)

Simpatolitici su jedinjenja koja se vezuju za adrenergičke receptore, blokiraju vezivanje endogenih kateholamina i na taj način sprečavaju biološki odgovor. U zavisnosti od receptora za koji se vezuju mogu se podeliti na α i β simpatolitike.

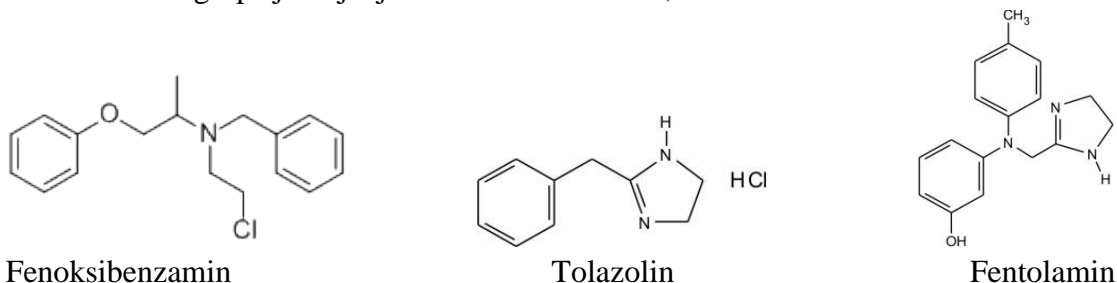
4.2.1. Antagonisti α receptora (α simpatolitici)

Antagonisti α receptora su jedinjenja koja antagonizuju dejstvo noradrenalina i adrenalina na α_1 i α_2 receptore. Terapijski se koriste antagonisti α_1 receptora kao antihipertenzivi. Vezivanjem za α_1 receptore, antagonisti blokiraju vazopresorno dejstvo noradrenalina i, posredno, dovode do vazodilatacije.

Antagonisti α receptora ne pokazuju međusobnu strukturnu sličnost (za razliku od antagonista β receptora) i mogu se grubo podeliti na neselektivne i selektivne.

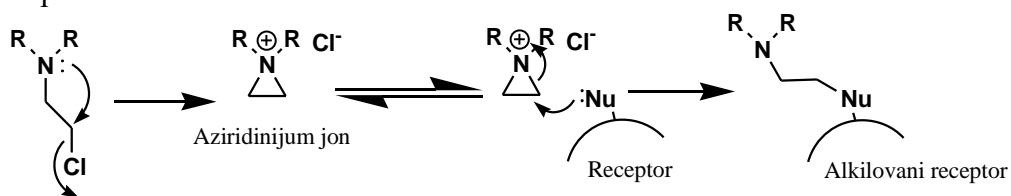
a) Neselektivni antagonisti α_1 receptora

Predstavnici ove grupe jedinjenja su fenoksibenzamin, tolazolin i fentolamin.



Slika 31. Predstavnici antagonista α_1 receptora

Fenoksibenzamin je hemijski β -haloalkilamin tj. u strukturi, na β C atomu, sadrži reaktivnu, alkilujuću grupu-hloretil (haloalkil). Zbog nukleofilnih osobina azota (slobodan elektronski par) hloretil grupe, intramolekulskom reakcijom, gradi aktivni aziridinjum jon koji je pozitivno naelektrisan i vezuje se za nukleofile receptora (alkiluje α_1 receptor). Kako se alkilovanjem receptora grade jake kovalentne veze, dolazi do ireverzibilne (dugotrajne) blokade receptora. Drugim rečima, do novog uspostavljanja funkcije receptora može doći tek kada se sintetišu novi. Fenoksibenzamin je neselektivan, alkiluje i druge biološki značajne molekule (acetilholinske, histaminske i serotoninergičke receptore) pa je njegova upotreba ograničena na ublažavanje simptoma kod feohromocitoma.



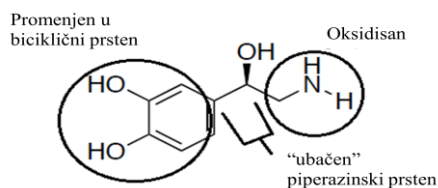
Slika 32. Mehanizam dejstva fenoksibenzamina

Tolazolin i fentolamin su hemijski derivati imidazolina i strukturno su slični imidazolinskim agonistima α receptora. Ono što ih razlikuje od odgovarajućih agonista je osobina supstituenata-ne sadrže lipofilne supstituente koji su neophodni za agonističku aktivnost. I tolazolin i fentolamin su neselektivni po dejstvu-deluju i na α_1 i α_2 receptore (blokadom α_2 receptora dovode do pojačanog srčanog rada) pa je njihova upotreba ograničena na lečenje simptoma kod feohromocitoma.

b) Selektivni antagonisti α_1 receptora-azosini

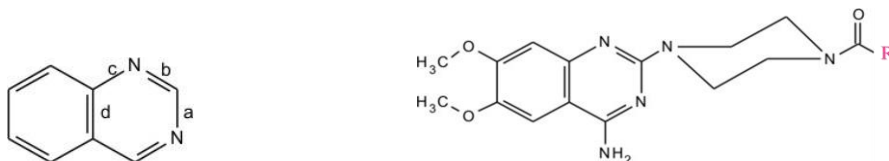
Lekovi ove grupe izazivaju dilataciju arteriola i vena i koriste se za lečenje hipertenzije i benigne hiperplazije prostate. Za razliku od drugih antagonista α receptora ne dovode do pojačanog srčanog rada (selektivni su, ne deluju na α_2 receptore !). Ovi lekovi pokazuju tzv. "efekat prve doze" što znači da se kod uzimanja prvih nekoliko doza može javiti ortostatska hipotenzija.

U pogledu hemijske strukture ne pokazuju sličnost sa drugim adrenergičkim lekovima iako su nastali modifikacijom strukture feniletilamina.



Slika 33. Modifikacija strukture noradrenalina kojom su nastali antagonisti α_1 receptora

Strukturno se sastoje od hinazolinskog (benzen + pirimidin) i piperazinskog prstena koji je u *para* položaju suspsituisan.



Slika 34. Benzo [d] pirimidin = hinazolin Opšta struktura selektivnih antagonista α_1 receptora

Afinitet za α_1 receptor povećava prisutna 4-amino grupa hinazolina dok farmakokinetičke osobine zavise od supstituenta na piperazinskom ciklusu (R).

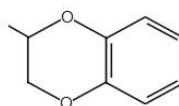
R=



Prazosin



Terazosin

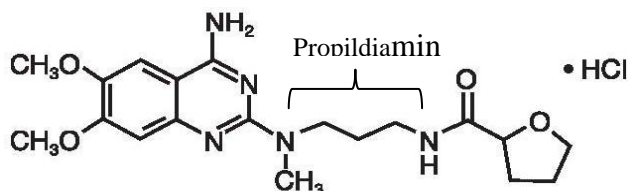


Doksazosin

Slika 35. Struktura selektivnih antagonista α_1 receptora

Razlika u strukturi radikala uslovaljava značajne razlike u farmakokinetičkom profilu. Tako je redukcijom furana (terazosin) značajno produženo desjstvo (prazosin 4-6h, terazosin 18h) i biotraspoloživost (prazosin 50 %, terazosin 90%). Doksazosin ima najduže dejstvo (18-36h) i dozira se 1x dnevno.

Jedinjenja novijeg datuma u strukturi sadrže “otvoren” piperazinski ciklus, tačnije, propildiaminski lanac koji je fleksibilan i omogućava selektivno vezivanje za α_{1A} podtip α receptora koji dominiraju u prostati. Ova jedinjenja se koriste za lečenje benigne hiperplazije prostate i ne koriste se za lečenje hipertenzije (Alfuzosin).



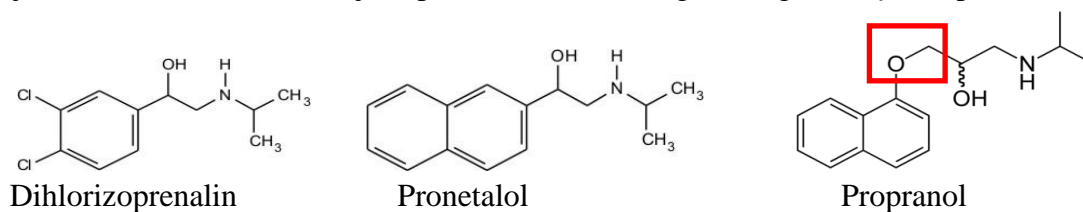
Slika 36. Struktura Alfuzosina

Antagonisti α receptora su i ergot alkaloidi (izolovani iz ražene glavnice, *Claviceps purpurea*, koriste se u terapiji migrene i pokazuju aktivnost oksitocina), johimbin (*Rauwolfia Serpentina*, antagonista α_2 receptora) ali detaljno izučavanje ovih jedinjenja nije obuhvaćeno ovim kursom farmaceutske hemije.

4.2.2. Antagonisti β receptora (β simpatolitici)

Antagonisti β receptora (β blokatori) su lekovi koji specifično blokiraju odgovor na izoprenalin (prototip agoniste β receptora) i delimično na adrenalin. Terapijski se koriste jedinjenja koja selektivno blokiraju dejstvo kateholamina na β_1 receptore i imaju malo ili nikakvo dejstvo na β_2 . Indikacija za primenu ovih lekova je hipertenzija, angina pektoris, srčane aritmije i glaukom.

Antagonisti β receptora su počeli da se razvijaju 60-ih godina prošlog veka kada je otkriveno da dihlorizoprenalin, strukturni analog izoprenalina (agonista β receptora) kod koga su dve fenolne grupe katehola zamenjene hlorom, pokazuje parcijalnu agonističku i antagonističku aktivnost. Sledeći β antagonista bio je pronetalol za koji je ustanovljeno da izaziva tumor kod eksperimentalnih životinja pa je povučen sa tržišta. Značajan korak u razvoju antagonista β receptora bilo je otkriće da oksimetilen grupa ($-OCH_2$) može da se “ubaci” u ariletanolaminsku strukturu pronetalola. Tako je nastao propranolol, jedan od najviše proučavanih β blokatora koji predstavlja standard u odnosu na koji se poredi aktivnost drugih antagonista β receptora.



Slika 37. Struktura prvih sintetisanih antagonista β_1 receptora

U pogledu strukture, antagonisti β_1 receptora mogu se podeliti na derivate ariletanolamina i ariloksipropanolamina.



Slika 38. Opšta struktura antagonista β_1 receptora

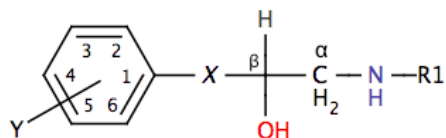
Prisutna oksimetilenska grupa povećava dužinu bočnog lanca (u poređenju sa derivatima ariletanolamina) ali je dokazano da bočni lanac, ariloksipropanolamin, može da zauzme konformaciju u kojoj su OH i NH_2 na istom rastojanju kao kod derivata ariletanolamina.



Slika 39. Konformacija bočnog lanca derivata ariletanolamin i ariloksipropanolamina

Prisutna oksimetilgrupa menja redosled prioriteta funkcionalnih grupa na hiralnom centru tako da maksimalno vezivanje za receptor ostvaju **R** izomeri derivata ariletanolamina i **S** izomeri derivata ariloksipropanolamina. Najveći broj antagonista β_1 receptora koji se danas koriste u terapiji su derivati ariloksipropanolamina.

Propranolol pripada grupi antagonista, derivata ariloksipropanolamina, koji imaju izraženiju antagonističku aktivnost u odnosu na derivate ariletanolamina. Opšta struktura antagonista β receptora prikazana je na slici 40.

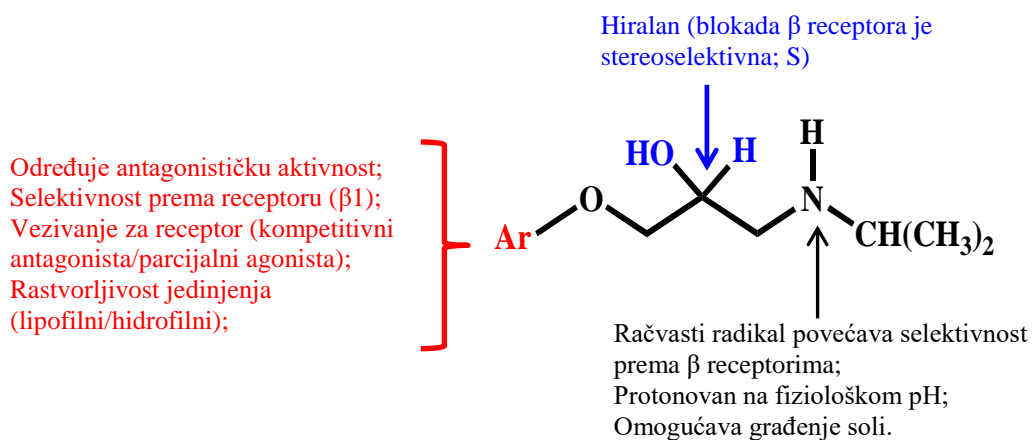


Slika 40. Opšta struktura antagonista β receptora

- X može biti direktno vezan za aromatični prsten ili preko $-\text{OCH}_2-$ grupe;
- Ako je X: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{SCH}_2-$ ili $-\text{NCH}_2-$ jedinjenja imaju malu ili nikakvu aktivnost;
- R1 je sekundarni amin sa račvastim radikalom;
- Alkil (CH_3) supstitucija na α , β ili γ C atom (ako je X = OCH_2) smanjuje antagonističku aktivnost.
- Najveća kardioselektivnost se postiže supstitucijom aromatičnog prstena u *para* > *meta* > *orto* položaju.

Proučavanjem veze strukture i dejstva propranolola i drugih poznatih β blokatora zaključeno je da je uslov za dejstvo prisustvo aromatičnog prstena (benzen, indol ili drugi heteroaromatičan prsten) i alkilaminskog lanca. Za antagonističko dejstvo značajno je prisustvo oksimetil grupe, stereoisomer S konfiguracije, sekundarni amin (N,N-disupstituisani derivati su manje aktivni). Najefikasniji jedinjenja su ona kod kojih je azot supstituisan izopropil i *terc.* butil radikalom; ako je supstituent arilalkil nastaju jedinjenja sa dvojnim mehanizmom dejstva (i na α i na β receptore).

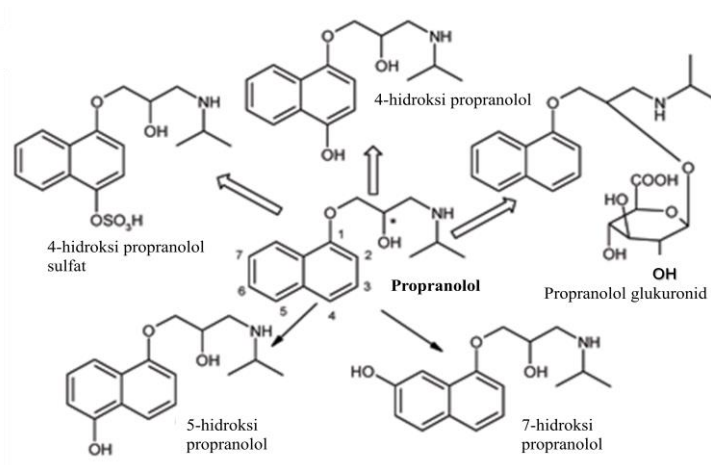
Za dejstvo antagonista β receptora od posebnog je značaja lipofilnost. Propranolol pokazuje neželjene efekte u CNS zbog visoke lipofilnosti pa su dalja istraživanja usmerena na dobijanje jedinjenja koja sadrže hidrofilnije funkcionalne grupe.



Slika 41. Veza strukture i dejstva antagonista β receptora

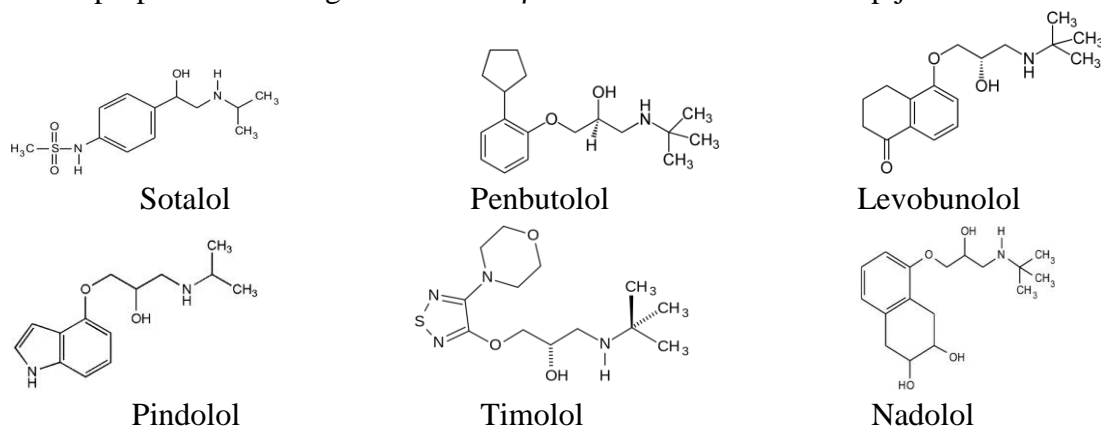
4.2.2.1. Neselektivni antagonisti β receptora

Propranolol je prototip antagonista β adrenergičkih receptora. Neselektivan je, blokira β_1 receptore u srcu (smanjuje kontraktilnost miokarda), β_2 vaskularne receptore (može doći do povećanja perifernog otpora) i β_2 receptore u bronhijama (bronhospazam). I pored činjenice da je aktivniji enantiomer sa S konfiguracijom (R je oko 100x manje aktivan), propranolol, kao i većina drugih β blokatora se koristi u obliku racemata (izuzetak su levobunolol, timolol i penbutolol gde se koristi samo S enantiomer). Propranolol je najlipofilniji β blokator, lako prolazi u CNS i dominantno metaboliše putem jetre o čemu se mora voditi računa kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Propranolol podleže metabolizmu prvog prolaza i daje brojne metabolite; poluvreme eliminacije je 3-4h.



Slika 42. Metabolizam propranolola

Pored propranolola i drugi neselektivni β blokatori se koriste u terapiji:



Slika 43. Neselektivni antagonisti β receptora

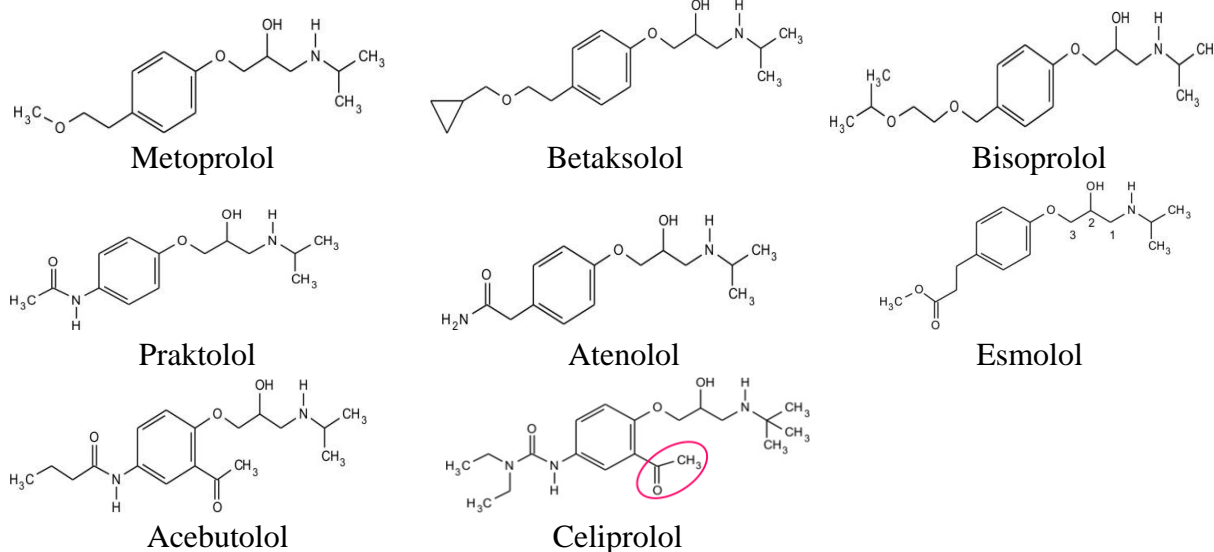
Zajedničko u strukturi prikazanih jedinjenja je da su svi derivati ariloksipropanolamina, sadrže sekundarni amin, supstituenti na azotu su uzopropil ili *terc.* butil. Razlikuju se u strukturi aromatičnog dela molekule. Neki od prikazanih jedinjenja koriste se kao antihipertenzivi (penbutolol, pindolol, nadolol). Nadolol se koristi i u tretmanu angine pektoris dok se sotalol koristi kao antiaritmik. Iako nije poznat tačan mehanizam kojim β blokatori smanjuju intraokularni pritisak, neki od prikazanih jedinjenja se koriste u tretmanu glaukoma (timolol, levobunolol). Kod tretmana galukoma ova jedinjenja se koriste u obliku kapi za oči ali treba voditi računa da, i pored lokalne primene, može doći do sistemskog dejstva i pojave neželjenih efekata (bradikardija, bronhospazam).

4.2.2.2. Selektivni antagonisti β_1 receptora

Selektivni antagonisti β_1 receptora su jedinjenja koja se smatraju kardioselektivnim jer selektivno blokiraju β_1 receptore u srcu i ne deluju na β_2 receptore u drugim tkivima što im daje određenu terapijsku prednost. Kako ne deluju na β_2 receptore u bronhijama mogu se koristiti kod

pacijenata sa bronhijalnom astmom. Takođe, ne deluju na vaskularne β_2 receptore koji posreduju u vazodilataciji tako da ne dolazi do povećanja perifernog otpora. Na žalost, kardioselektivnost je dozno-zavisna, odnosno, postoji samo kod malih doza-povećanjem doze kardioselektivnost se gubi.

Najznačajniju grupu selektivnih antagonista β_1 receptora čine *para* supstituisani derivati ariloksipropanolamina (u terapiji su prisutni i *orto*, *para* disupstituisani derivati).



Slika 44. Selektivni antagonisti β_1 receptora

Prikazana jedinjenja su strukturno slična i uglavnom se razlikuju po supstituentu u *para* položaju koji može biti etar (metoprolol, betaksolol, bisoprolol), amid (praktolol, atenolol) ili estra (esmolol). Svi su indikovani za tretman hipertenzije; atenolol i metoprolol se koriste i u terapiji angine pektoris, betaksolol u tretmanu glaukoma.

Esmolol je specifičan β blokator, dizajniran tako da pokazuje kratko dejstvo. To je metilestar karboksilne kiseline i u organizmu podleže dejstvu esteraza; estarska funkcionalna grupa hidrolizuje do kiseline koja nema dejstvo pa je dejstvo esmolola ograničeno na 9 minuta. Metaboličke reakcije su značajne i za dejstvo acebutolola. Ovo jedinjenje podleže reakciji hidrolize amida do amina a zatima acetilovanju nastale primarne aromatične amino grupe pri čemu nastaje aktivni metabolit diacetolol. Nastali metabolit značajno doprinosi aktivnosti samog leka; nakon per os primene nivo diacetolola u plazmi je veći od acebutolola.

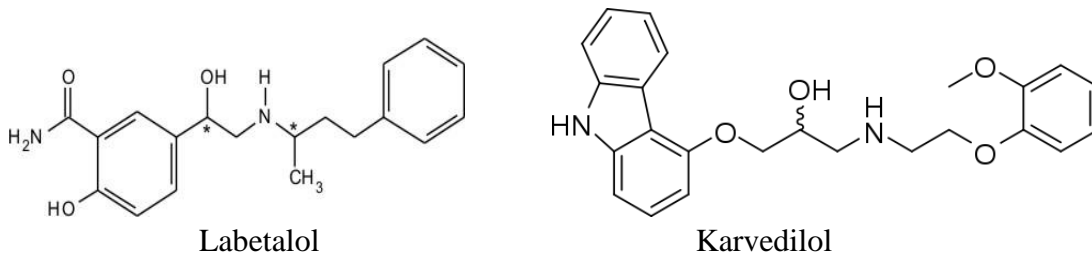
Kao što je već rečeno, veoma značajna fizičko-hemijska osobina β blokatora je lipofilnost. Jako lipofilna jedinjenja (propranolol, penbutolol, metoprolol, betaksolol) prolaze u CNS, podležu metabolizmu prvog prolaza i eliminišu se putem jetre. Manje lipofilna jedinjenja (sotalol, timolol, acebutolol, atenolol) ne prolaze krvno-moždanu barijeru, manje su podložni metaboličkim reakcijama i izlučuju se putem bubrega, većim delom nepromenjeni.

4.2.2.3. Jedinjenja sa dvostrukim dejstvom-antagonisti α i β receptora

Poznata su dva jedinjenja koja pokazuju antagonističko dejstvo na α i β receptore: labetalol i karvedilol. Dvostruko dejstvo ovih lekova obezbeđuje određenu terapijsku prednost: blokadom α_1 receptora smanjuje se periferni vaskularni otpor (neželjeni efekat kod neselektivnih β blokatora); blokadom β receptora smanjuje se mogućnost pojave refleksne tahikardije (sporedni efekat koji se javlja kod primene vazodilatatora). Zajedničko u strukturi ovih jedinjenja je arilalkil radikal na azotu.

Labetalol je derivat ariletanolamina, blokira α_1 i neselektivno β receptore (3x je potentniji kao β nego kao α antagonista). Ima dva hiralna centra i 4 stereoizomera koji pokazuju različitu antagonističku aktivnost (R,R je β blokator, poznat pod imenom divelalol; S,R je α_1 blokator, labetalol; S,S i R,S su neaktivni).

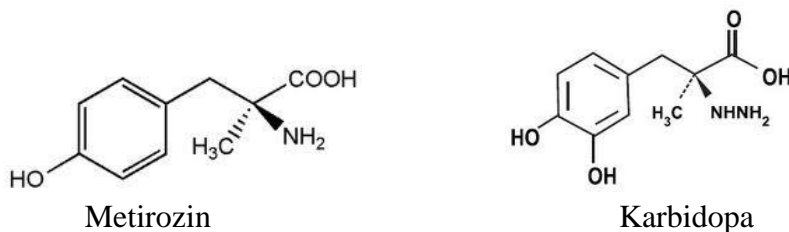
Karvedilol je derivat ariloksiropanolamina; ima jedan hiralan centar, S enantiomer je antagonist β receptora dok su oba enantiomera antagonisti α_1 receptora. Koristi se u obliku racemata.



Slika 45. Struktura jedinjenja sa dvostrukim dejstvom

4.2.3. Lekovi koji deluju na biosintezu noradrenalina i adrenalina

Kao što je bilo reči na početku poglavlja, biosinteza kateholamina počinje od aminokiseline tirozina. U ovaj proces je uključeno više enzima i, hipotetički govoreći, inhibitor ma kog enzima koji je uključen u proces biosinteze mogao bi da bude potencijalni antihipertenziv. Praktičnu primenu ima α -metil-L-tirozin (metirozin).



Slika 46. Struktura jedinjenja koja deluju na biosintezu noradrenalina i adrenalina

Metirozin je kompetitivni inhibitor enzima tirozin hidroksilaze. Ima jedan hiralan centar; S stereoizomer pokazuje aktivnost, R je neaktivan. Iako smanjuje biosintezu kateholamina, metirozin se ne koristi u tretmanu esencijalne hipertenzije; koristi se kod feohromocitoma.

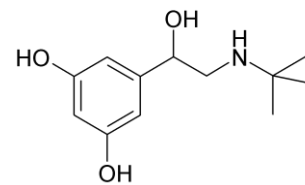
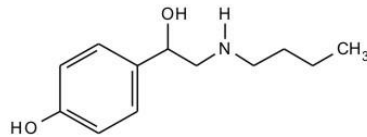
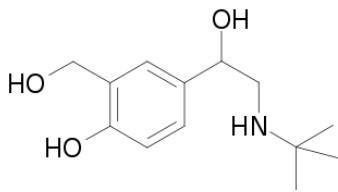
Karbidopa je kompetitivni inhibitor aromatične L-aminokiselinske dekarboksilaze ali se ne koristi kao modulator adrenergičke transmisije već zajedno sa L-DOPA u tretmanu

Parkinsonove bolesti (kompetitivno inhibira enzim i povećava bioraspoloživost egzogeno unete L-DOPA).

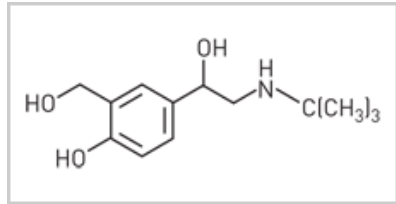
Inhibitori druga dva enzima koji učestvuju u biosintezi kateholamina (dopamin β -hidroksilaze i N-metiltransferaze) su predmet istraživanja.

Test za proveru znanja:

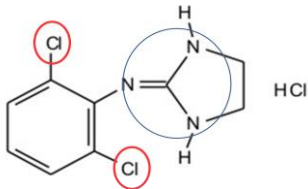
1. Nacrtati strukturu adrenalina i šemu in vitro nestabilnosti.
2. Napište reakcije biosinteze kateholamina i označite enzime koji učestvuju u reakciji.
3. Noradrenalin i adrenalin imaju hiralan C atom i mogu da postoje kao par enantiomera. Biosinteza nastaje biološki aktivan ____ enantiomer. Na fiziološkom pH noradrenalin je prisutan u obliku _____. Nacrtajte strukturu noradrenalina na fiziološkom pH.
4. Napišite reakcije biotransformacije noradrenalina kojima nastaje vanililmandelična kiselina.
5. Prikazane su strukture jedinjenja koja deluju na _____ adrenergičke receptore. Uporedite stabilnost prikazanih jedinjenja u odnosu na noradrenalin. Objasnite kako supstitucija na azotu utiče na selektivnost.



6. Salbutamol (na slici) deluje kao _____ (mehanizam dejstva i tip receptora). Objasnite ulogu i značaj hidroksimetil grupe i *tert.* butil radikala.



7. α -metildopa ima ograničenu rastvorljivost u vodi zbog građenja cviter jona. Nacrtajte strukturu parenteralnog oblika α -metildope.
8. Prikazano je jedinjenje koje deluje na _____ (tip receptora) i terapijski se koristi kao _____. Imenujte zaokruženu funkcionalnu grupu _____. Prikazano jedinjenje prolazi krvno-moždanu barijeru: DA NE.

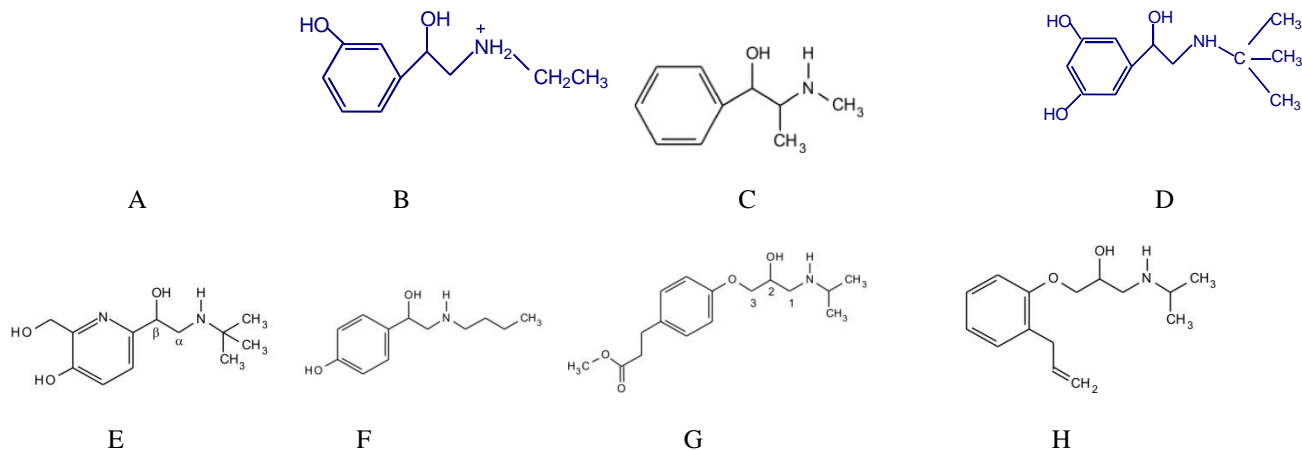


9. Nacrtati strukturu formulu **1-(p-hidroksifenil)-2-aminoetanol**. Nacrtati šemu metabolizma i odgovoriti na sledeća pitanja:

- a) Prikazano jedinjenje je proizvod biosinteze DA NE
- b) Supstrat je za MAO DA NE
- c) Primarno je agonista _____ receptora (naziv i tip).

- d) β C atom je _____ a aktivnost na receptoru ispoljava samo _____ stereoisomer.
 e) Selektivnost za _____ receptor određuje struktura _____.
 f) Grupa lekova kojoj pripada jedinjenje se terapijski koristio kao _____
 g) Alkilovanjem alfa C atoma je omogućena stabilnost na enzim _____.

10. U kućicu A nacrtati strukturnu formulu: 1-hidroksi-2-(metilamino)etil) benzen-1,2-diol.



Zaokružite DA ili NE i/ili dopunite prazan prostor.

- a) proizvod biosinteze je A B C D E F G H
 b) supstrat za COMT je A B C D E F G H
 c) Agonista β receptora je/su _____ receptora.
 d) Jedinjenje _____ je selektivno za α_1 receptor i terapijski se koristi kao _____.
 e) Derivat rezorcinola je _____.
 f) Najkraće poluvreme eliminacije ima _____.
 g) Jedinjenje C je stabilno MAO DA NE.
 h) Napišite reakcije in vitro nestabilnosti jedinjenja A