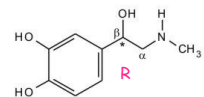
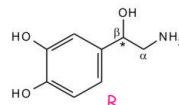
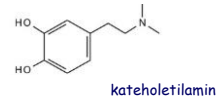
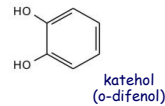


ADRENERGIČKI LEKOVI

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

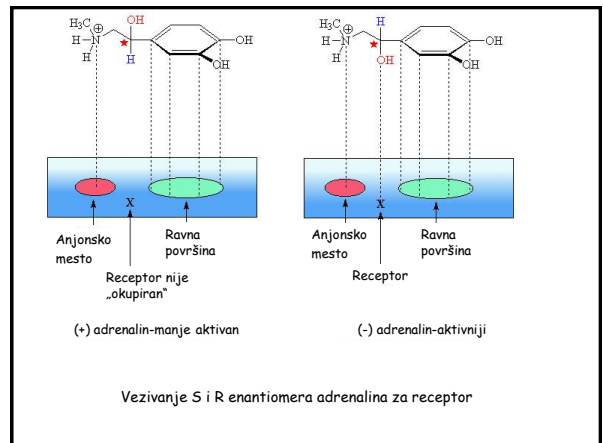
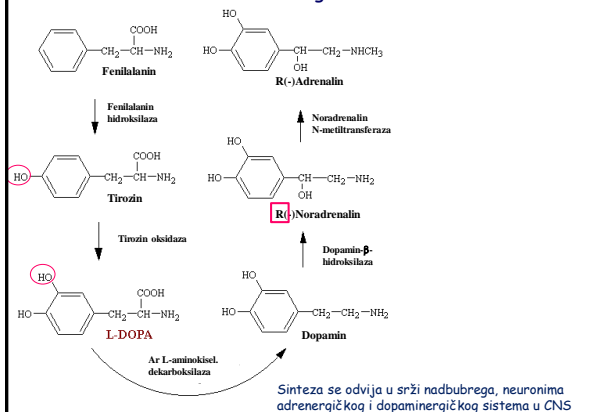
Kateholamini

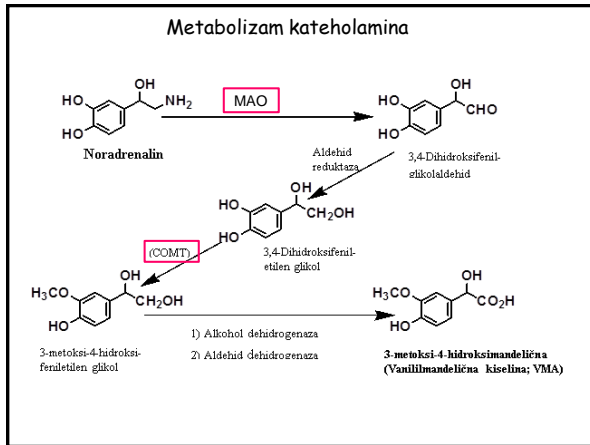


4-[[2-amino-1-hidroksietil]-1,2-benzendiol (hlorid, bitartarat)

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

Biosinteza endogenih kateholamina





KATEHOL - uzrok nestabilnosti;

Fotosenzitivni, lako oksidišu;

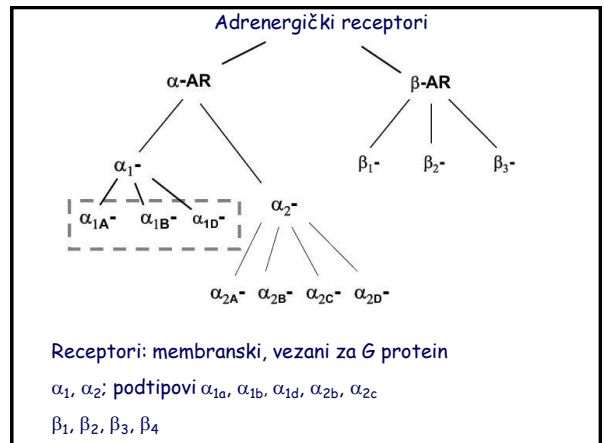
Vodeni rastvori soli nestabilne (stabilni rastvori na pH 3-4);

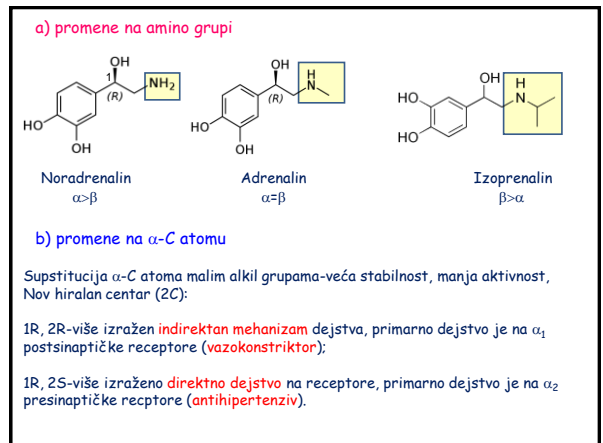
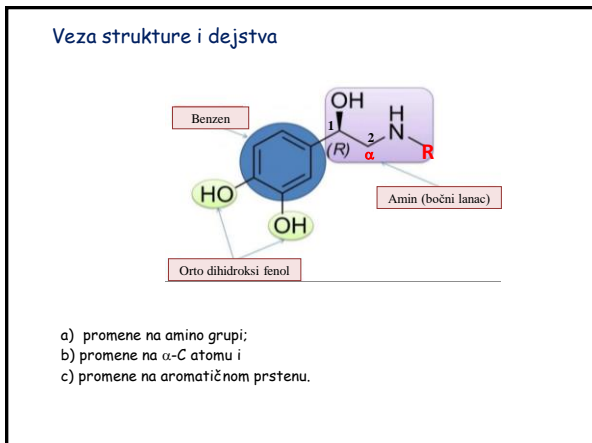
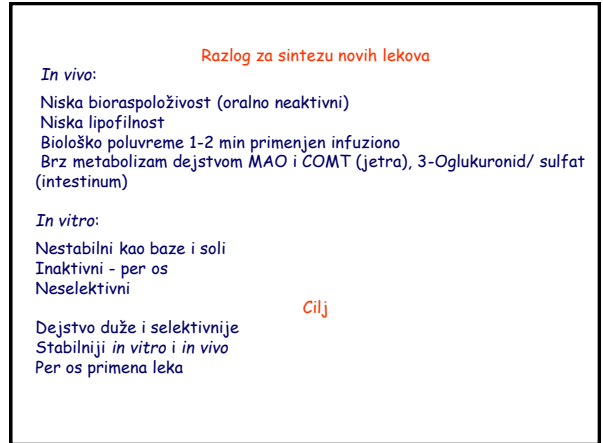
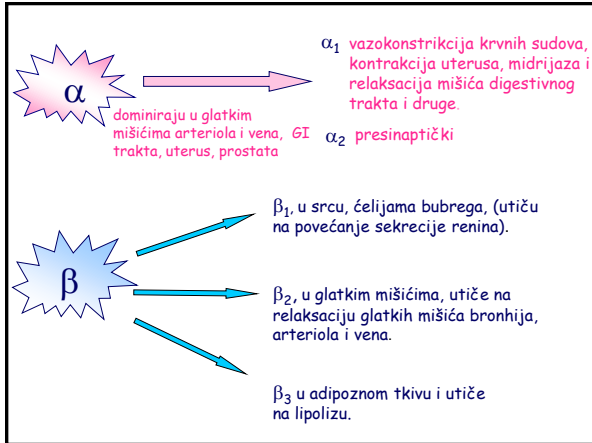
U rastvore adrenalina i noradrenalina se dodaju antioksidansi kao natrijum bisulfid, vit. C i dr,

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

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

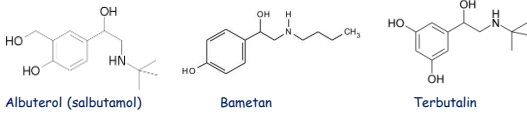
Lokalno-dodatak lokalnim anestheticima, midrijatik u kapima za oči.



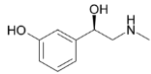


c) promene na aromatičnom prstenu

- Selektivnost prema β receptorima



- Selektivnost prema α receptorima

Struktura fenilefrina, α_1 selektivan

AGONISTI ADRENERGIČKIH RECEPTORA, SIMPATOMIMETICI

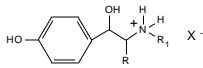
Agonisti α_1 receptora (nazalni dekongestanti)

1. Derivati feniletilamina

2. Derivati arilimidazolina

1. Derivati feniletilamina

- Para monofenoli

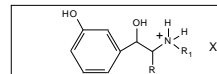


X - tartarat, hlorid

| NAZIV | R | R ₁ |
|------------|-----------------|-----------------|
| OKTOPAMIN | H | H |
| OKSEDRIN | H | CH ₃ |
| OKSILOFRIN | CH ₃ | CH ₃ |

Vazokonstriktori

- Meta monofenoli (selektivni za alfa 1 receptore)



X - TARTARAT, HLORID

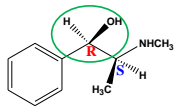
| NAZIV | R | R ₁ |
|-------------|-----------------|-------------------------------|
| FENILEFRIN | H | CH ₃ |
| ETILEFRIN | H | C ₂ H ₅ |
| NORFENEFRIN | H | H |
| METARAMINOL | CH ₃ | H |

Stabilniji (nisu supstrati za COMT), duže dejstvo, selektivni za α_1 receptor, bez dejstva na CNS.

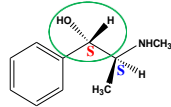
Primena: Hipotenzija tokom operacija, fenilefrin-nazalni dekongestiv

Sa lokalnim anestetecima

• nefenoli-efedrina grupa



Efedrin

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

D (-)-1R,2S- α -[(metilamino)etil] benzenmetanol

Deluje direktno, manje indirektno (α), **per os**, parenteralno, lokalno

Stabilan na MAO i COMT

Hloridi, sulfati

Efedra-glavni sastojak za sagorevanje masti!

D(-) efedrin

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



L(+) efedrin

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



Eritro racemat



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

D(-) pseudoefedrin



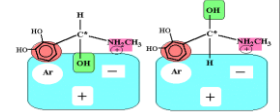
(1S,2S)-(+)-pseudoefedrin

L(+)-pseudoefedrin

Treo racemat

D-efedrin

L-efedrin



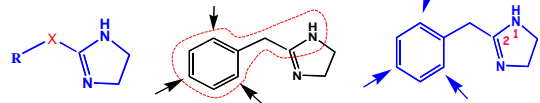
Efedrin

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Alkaloid baza, (-) 1R, 2S farmakološki aktivan | Oslobada endogeni NA |
| Sinteza - efedrin racemat | Dijastereoizomer efedrina |
| Neselektiv | |
| Deluje na CNS | Manje neželjenih dejstava na CNS |
| Stabilan na MAO i COMT | Primena kod astmatične kijavice (nazalni dekongestiv) |
| Direktno delovanje (Racemat-indirektno) | Indirektno delovanje (oslobada endogeni NA) |
| Primena kod alergija i kao vazokonstriktor (oralno, lokalno, parenteralno) | |

Pseudoefedrin

| |
|----------------------------------------------------------|
| Oslobada endogeni NA |
| Dijastereoizomer efedrina |
| |
| Manje neželjenih dejstava na CNS |
| Primena kod astmatične kijavice (nazalni dekongestiv) |
| Indirektno delovanje (oslobada endogeni NA) |
| |

2. Derivati arilimidazolina (α agonisti)



X= -CH₂ 2-metilimidazolina

-NH- 2-aminoimidazolina

- Strukturna sličnost sa kateholaminima

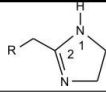
- Dva C atoma između aril i protonovanog azota (pKa 10 -11).

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

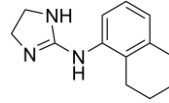
- Voluminozan radikal u para položaju (terc. butil) \gg selektivnost na alfa 1 vs. alfa 2 receptoru

- Parcijalni agonisti na alfa 1 i alfa 2 receptoru

Alfa agonisti-derivati 2-aril(metil)imidazolina



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



Tramazolin (nazalni dekongenstant)

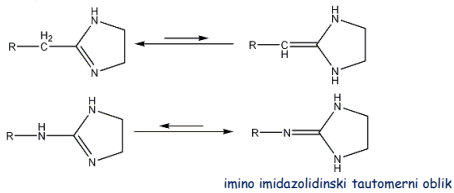
4,5-dihidro-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazol-2-amin.

Primena:

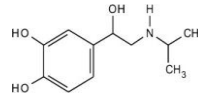
- Vazokonstriktori - lokalno na sluzokoži; zaustavljanje krvarenja, kapi za nos (nazalna dekongestija)
- Kod hipotonije i šoka (sistemsko delovanje)
- Kombinovano sa lokalnim anestheticima

Derivati 2-metilimidazolina - agonisti **alfa 1** receptora;Derivati 2-aminoimidazolina - agonisti **alfa 2** receptora,

(locirani u CNS, inhibiraju oslobadjanje endogenog NA, deluju preko receptora u CNS, antihipertenzivi).

Tautomerni oblici aril**metil** imidazolina i aril**amino** imidazolinaAgonisti **alfa 1** receptora stimulišu aktivnost fosfolipaze C;Agonisti **alfa 2** receptora-inhibiraju adenil ciklazu.Agonisti β - receptora

- Stimulacija β_1 receptora → aktivacija rada srčanog mišića
- Stimulacija β_2 receptora → bronhodilatacija, dilatacija uterusu i vazodilatacija
- **Cilj:**
 β_2 selektivni lekovi-bronhodilatatori

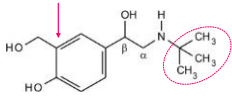


Stabilan na MAO, nestabilan na COMT
Brz metabolizam, mala bioraspoloživost,
neselektivan (β_1 , β_2).
Inhalaciono, parenteralno, sublingvalno
Danas retko u primeni

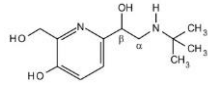
Izoprenalin (izoproterenol)

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

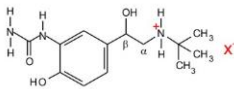
- Agonisti β_2 receptora dobijeni supstitucijom meta fenole grupe



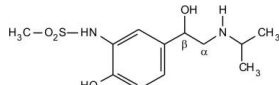
Albuterol (Salbutamol)



Pirbuterol



Karbuterol



Soterenol

Per os

Albuterol

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

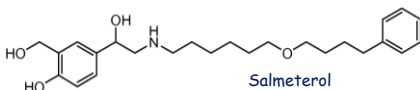
- Stereoselektivni metabolizam:

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

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

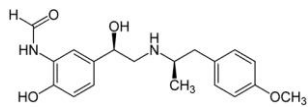
primena: inhalaciona, tablete, sirup

β_2 -adrenergički agonisti dugodelujući



Salmeterol

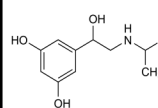
Parcijalni agonista, radikal na azotu povećava lipofilnosti (Log P 3,88) i vezivanje van aktivnog mesta receptora. Spora disocijacija lek-receptor ($t_{1/2}$ oko 12 h), inhalaciona primena.



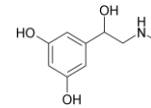
Formoterol- formaniid

log P =1.6; Racemat (R,R: S,S); R,R ima 1000-puta veći afinitet za β_2 - receptor
Dejstvo leka 12 h. Manje lipofilan ali je aktivniji, 12 mg vs. 50 mg of salmeterol.
Nestabilan na vlagu i temperaturu.

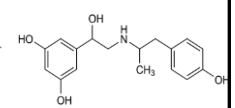
- Agonisti β_2 receptora dobijeni zamenom katehola rezorcinolom



Metaproterenol



Terbutalin



Fenoterol

Stabilni na COMT i reakcije oksidacije

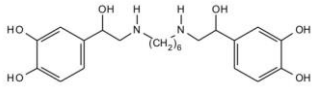
Selektivni za beta 2 receptor

Manje sporednih efekata, per os

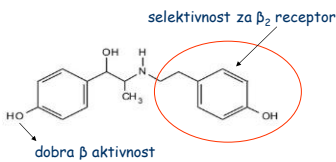
Metabolišu reakcijama konjugacije

Dilatacija uterusa- Heksoprenalin, ritodrin

Primena: per os, infuzija



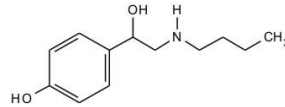
Heksoprenalin



Ritodrin

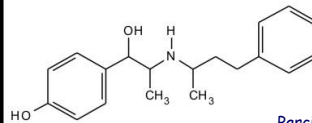
kratkodelujući β_2 agonista
relaksacija muskulature uterusa i inhibicija kontrakcija koje izazivaju
prevremeni porođaj

- Agonisti β_2 receptora dobijeni eliminacijom meta fenolne grupe
p-monofenoli (selektivni beta 2 agonisti); vazodilatatori



Bametan

Periferni vazodilatator

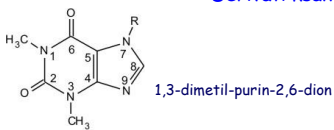


Bufenin

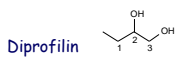
Parcijalni agonista α_1 i β receptor

Bronhodilatatori različitih struktura

- Derivati ksantina



Teofilin H



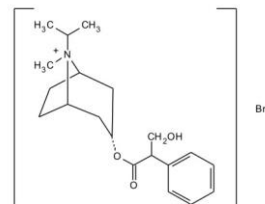
Diprofilin



Proksifilin

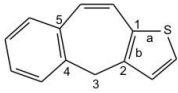
Aminofilin-so sa etilendiaminom

- Antagonisti holinergičkih receptora

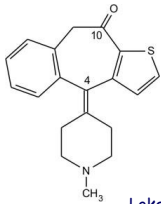


Ipratropijum bromid

• Inhibitori oslobađanja histamina



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

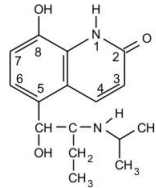


Ketotifen (kao fumarat)

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

Lokalno-alergijski konjuktivitis, per os-antiastmatik.

Prokaterol



Selektivan beta 2

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

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

SIMPATOLITICI

BLOKATORI ADRENERGIČKIH RECEPTORA - SIMPATOLITICI

Inhibiraju reakciju - dejstvo kateholamina na receptore.

U zavisnosti koje receptore blokiraju dele se na

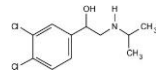
1. Alfa simpatolitike - alfa blokatore
2. Beta simpatolitike - beta blokatore

Antagonisti β -receptora

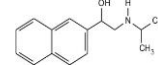
Kompetitivni inhibitori kateholamina na beta adrenergičkim receptorima.
Lekovi koji specifično blokiraju biološki odgovor na izoprenalin, a delimično na adrenalin.

- I generacija - neselektivni
- II generacija - kardioselektivni pri nižim dozama
- III generacija - blokada vaskularnih α -receptora (mešoviti α_1/β_1 blokatori)

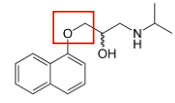
Angina pectoris (koronarni vazodilatatori)
Srčane aritmije
Hipertenzija
Glaukom - očna hipertenzija



Dihlorizoprenalin



Pronetalol

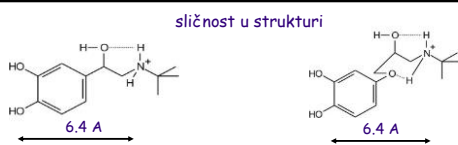
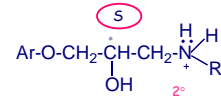


Propranolol

Struktura prvih sintetisanih antagonista β_1 receptora

❖ Derivati ariletanolamina

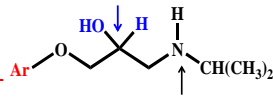
❖ Derivati ariloksipropanolamina



slobodna 2° OH (receptor); alkilovan 2° amin; Ar (benzen, indol, tiadiazol, naftalen)

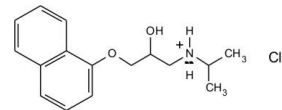
Hiralan (blokada β receptora je stereoselektivna; S)

Određuje antagonističku aktivnost;
Selektivnost prema receptoru (β_1);
Vezivanje za receptor (kompetitivni antagonist/parcijalni agonista);
Rastvorljivost jedinjenja (lipofilni/hidrofilni);
Reakcije biotransformacije.



Protonovan na fiziološkom pH;
Omogućava građenje soli;
Račvasti radikal povećava selektivnost prema β receptorima.

❖ I generacija-neselektivni antagonisti β receptora



Propranolol (Inderal)

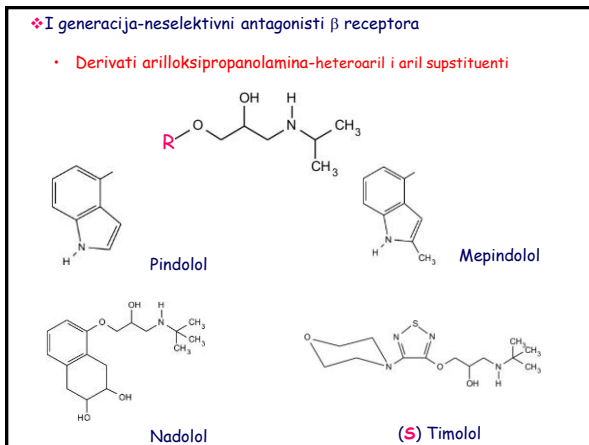
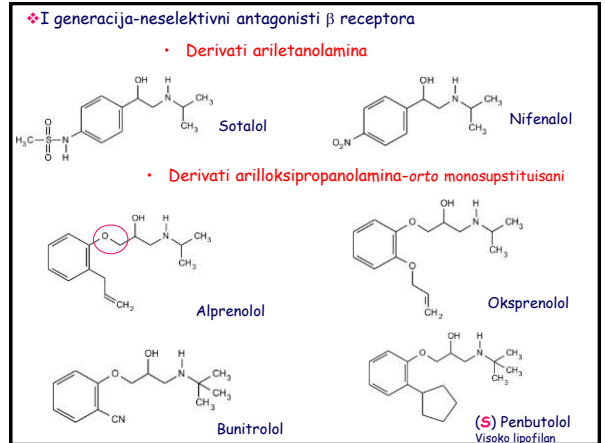
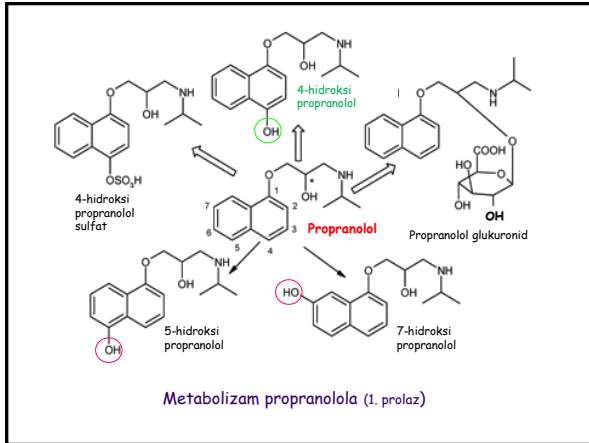
1-[(metiletil)amino]-3-(1-naftiloksi)-2-propanol hlorid

Uveden u terapiju 60-ih, neselektivan (β_1, β_2), racemat.

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

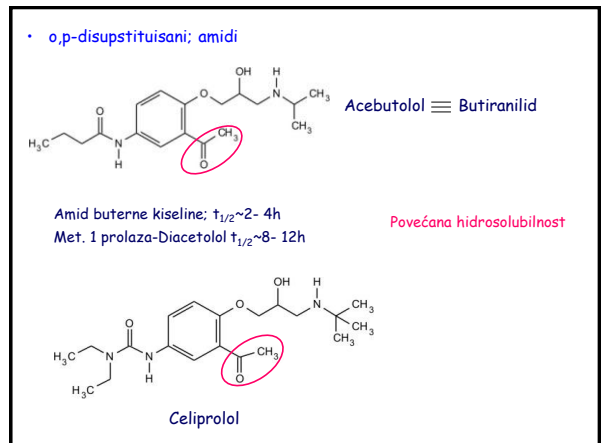
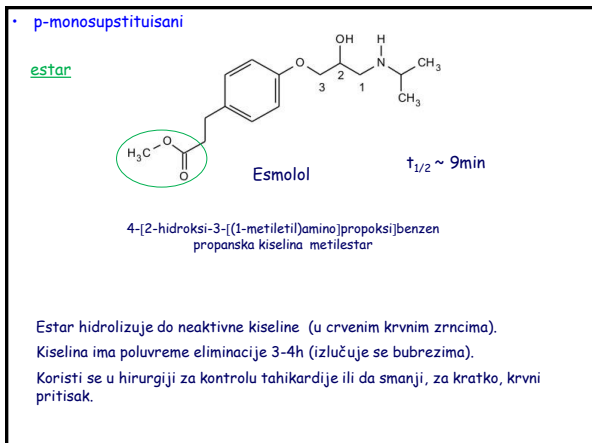
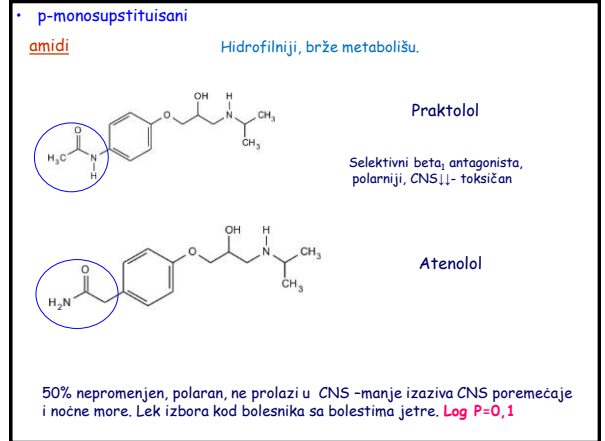
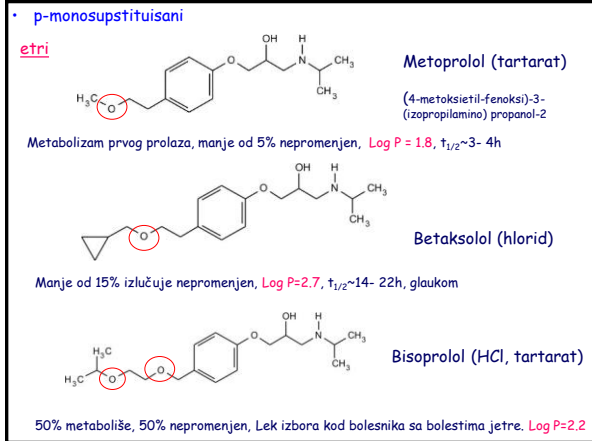
Antihipertenziv, dejstvo na CNS-antimigrenik.

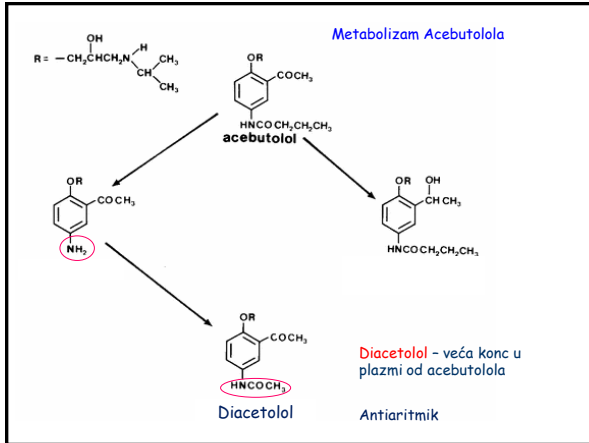
Metabolizam prvog prolaza, $t_{1/2} = 3-4$ h, duža terapija: $t_{1/2} = 4-6$



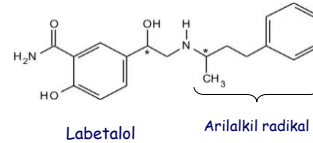
❖ II generacija-kardioselektivni (pri nižim dozama) -oli

- selektivno blokiraju β_1 receptore u srcu i ne deluju na β_2 receptore u drugim tkivima;
- ne deluju na β_2 receptore u bronhijama (kod pacijenata sa bronhijalnom astmom);
- ne deluju na vaskularne β_2 receptore (ne dolazi do povećanja perifernog otpora);
- kardioselektivnost je dozno-zavisna.
 - p-monosupstituisani; etri, amidi, estri
 - o,p-disupstituisani; amidi





- III generacija - blokada vaskularnih α -receptora (mešoviti α_1/β_1 blokatori)

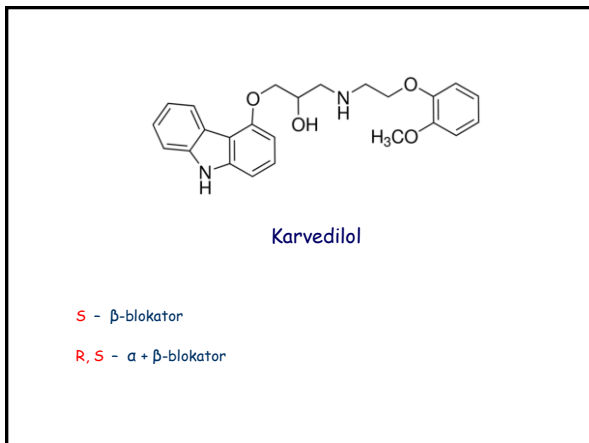


S,S; R,S => neaktivni

S,R - **Labetalol** => α_1 -antagonista (vazodilatator)

R,R - **Dilevalol** => β -antagonista (antihipertenziv)

α_1 -antagonista : β -antagonista = 1:3



Lipofilnost i metabolizam

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

Antagonisti α -receptora

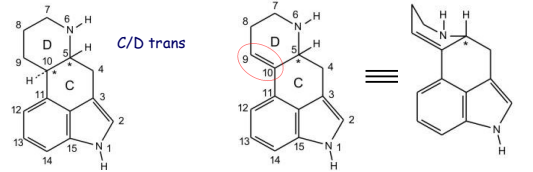
Lekovi koji blokiranjem alfa receptora sprečavaju presorno (hipertenzivno) dejstvo kateholamina.

Anatagonizuju dejstva NA i A na α_1 i α_2 receptorima.

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

Prirodni

Ergot alkaloidi-derivati ergolena



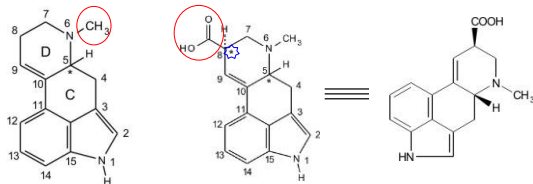
Ergolin

Ergolen (9,10-didehydroergolin)

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

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

Ergot alkaloidi: derivati 6-metilergolena tj. lizergne kiseline



6 - Metilergolen

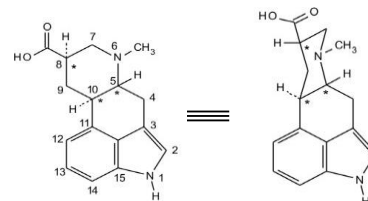
Lizergna kiselina
(+) 9,10 - didehidro-6-metilergolin
-8-karbonska kiselina

5R, 8R (5 β , 8 β) - Lizergna kiselina

5R, 8S (5 β , 8a) - Izolizergna kiselina

Ergot alkaloidi - amidi lizergne kiseline.

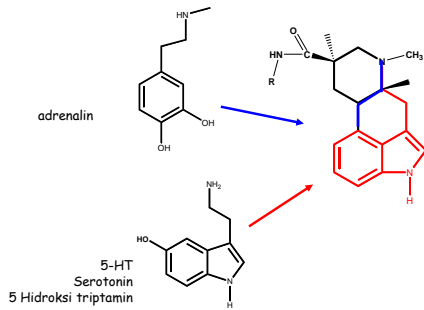
Polusintetski - dihidro derivati amida lizergne kiseline



Polusintetski derivati-(5 β , 8 β , 10 α)

Ergot alkaloidi-neselektivno dejstvo

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



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

Polusintetski derivati-antagonisti α -receptora (vazodilatatori);

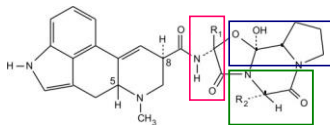
Antagonisti dopaminskih i serotoninских receptora u CNS;

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

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

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

❖ Alkaloidi nerastvorni u vodi



| | R_1 | R_2 | |
|------------|--------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ergotoksin | Ergotamin | CH_3 | $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ Alanin, fenilalanin, prolin |
| | Ergokristin* | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ Valin, fenilalanin, prolin |
| | Ergokriptin | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ Valin, leucin, prolin |
| | Ergokornin | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ Valin, valin, prolin |

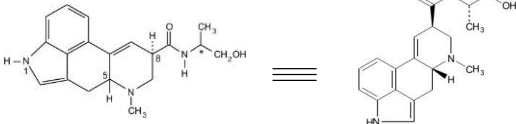
Ergotamin: 12-hidroksi-2-metil-5 α -(fenilmetil)-ergotaman-3,6,18-trion

Alkaloidi nerastvorni u vodi – klinički korisni

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

❖ Alkaloidi rastvorni u vodi (uterostiptici)

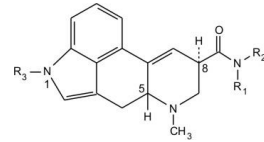
Ergometrin - amid lizergne kiseline i S (+) 2-aminopropanola



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

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

Polusintetski derivati



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

Primena:

• Ergometrin i metilergometrin

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

Vazokonstriktori uterusa - zaustavljaju krvarenje posle intervencija na uterusu.

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

• Metisergid maleat

Antagonista 5HT₁/5-HT₂ R; antimigrenik - zlatni standard

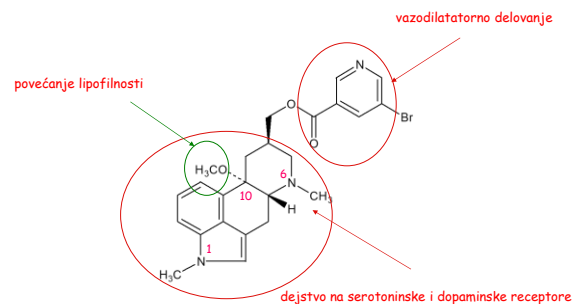
Inhibira oslobađanje histamina u CNS

Niska bioraspoloživost (metabolizam prvog prolaza)

Demetilovanjem nastaje metilergometrin- dugo poluvreme eliminacije

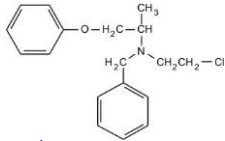
Nicergolin

celebralni dilatator



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

Sintetski derivati β - haloalkilamini



Fenoksibenzamin

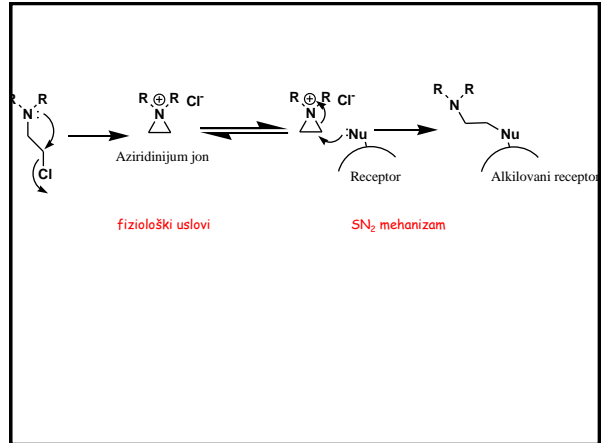
N-(2-hloretil)-N-(1-metil2-fenoksietil) benzenmetanamin

Reaktivni alkiljući agens.

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

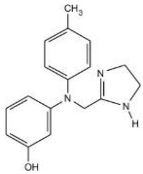
Koristi se samo klinički, kod vaskularnog spazma i hipertenzivnih kriza.

Antihipertenziv kod bolesnika sa feohromocitomom.



Sintetski derivati Derivati 2-metilimidazolina

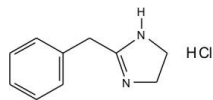
Derivati 2-metilimidazolina: blokatori α_1 i α_2 receptora



Fentolamin (mesilat)

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

Neselektivan (α_1 i α_2)
primena kod feohromocitoma
i perifernog vaskularnog spazma.



Tolazolin hlorid
2-benzil-1-imidazolin hlorid

Periferno vazodilatatorno dejstvo
Upotreba kod pulmonarne hipertenzije kod
novorođene dece.

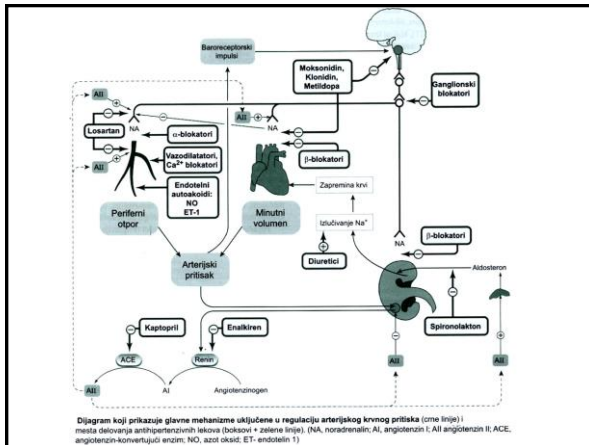
Ne sadrže voluminozne supstituente!

Sintetski derivati Derivati hinazolina

- Antihipertenzivi
- Terapija benigne hiperplazije prostate

ANTIHIPERTENZIVI

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

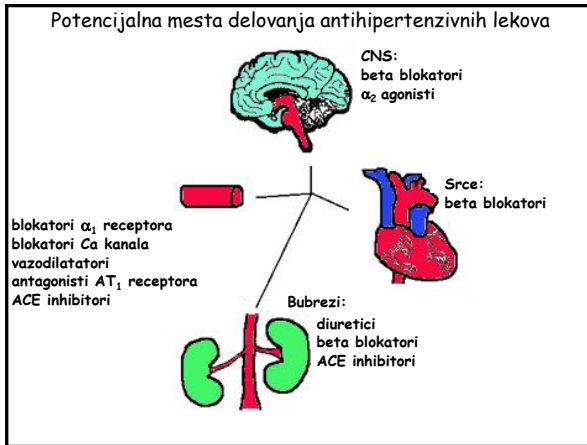


Glavni mehanizmi uključeni u regulaciju arterijskog krvnog pritiska :

DOMINANTNA SIMPATIČKA KONTROLA

ULOGE β_1 I β_2 ADRENERGIČKIH RECEPTORA I α RECEPTORA

ULOGA BUBREGA (RENIN - ANGIOTENZIN SISTEM)



Antihipertenzivni lekovi:

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

Antihipertenzivi u užem smislu:

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

Podela antihipertenziva prema mehanizmu delovanja

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

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

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

- 7) blokatori kalcijumovih kanala

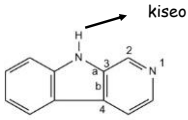
- 8) ACE inhibitori
peptidi (**prili**): kaptopril, enalapril, lizinopril...

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

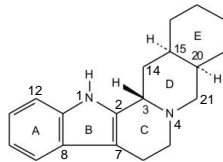
1) blokatori neurona adrenergičkog sistema koji sprečavaju preuzimanje i oslobađanje neurotransmitera

- prirodni lekovi -

Derivati β-karbolina: johimban, rezerpin



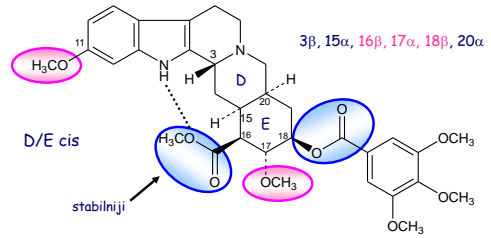
β-karbolin = piridino[3.4-b] indol



johimban
(3β,15α,20α-konfig)

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

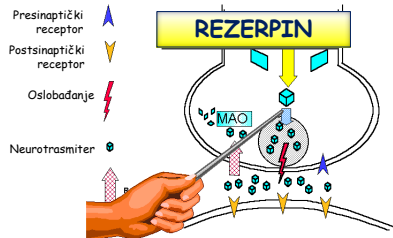
Rezerpin, antipsihotik, antihipertenziv



metil-11,17α-dimetoksi-18β-[(3,4,5-trimetoksibenzoil)oksi]-3β,20α-johimban-16β-karboxilat

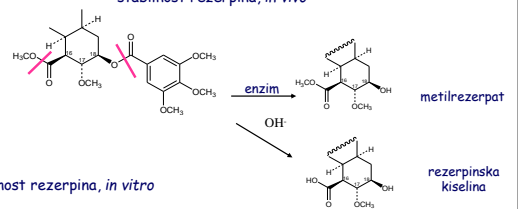
Izolovan 1952.g iz korena biljke *Rauwolfia vomitoria*.

Rezerpin

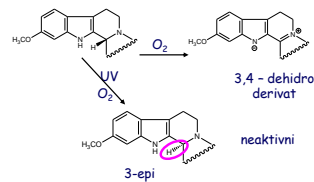


Ireverzibilno blokira vezikularni monoaminski transporter neurotransmitera (VMAT) kao što su **noradrenalin**, **serotonin**, **dopamin**.

stabilnost rezerpina, *in vivo*



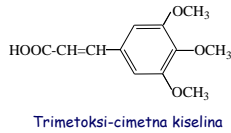
stabilnost rezerpina, *in vitro*



Polusintetski derivati rezerpina:

Dezerpidin: 11-demetoksi rezerpin

Rescinamin: estar trimetoksicimetne kiseline (C 18)



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

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

Derivati gvanidina

- Sintetski lekovi-
Gvanetidin, gvanoksan



gvanidin, pKa = 13,6

Proizvod metabolizma, guanina, nađen u urinu

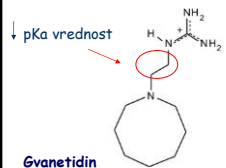
Potpuno protonovan pri pH 7,2



Azocin



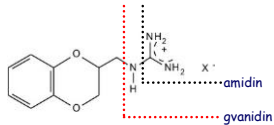
Perhidroazocin



Gvanetidin

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

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



Gvanoksan

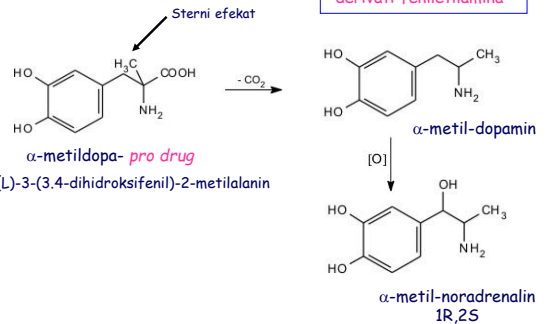
1-(1,4-benzodioxan-2-il-metil)-gvanidin sulfat

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

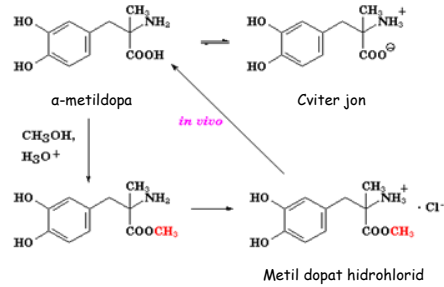
2) Dejstvo preko CNS-a (agonisti α_2 -receptora)

derivati feniletilamina i derivati 2-aminoimidazolina

derivati feniletilamina



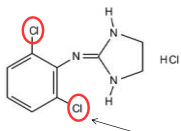
- α -metil-noradrenalin stimulira presinaptičke α_2 receptore i smanjuje oslobađanje noradrenalina (vazodilatacija i pad krvnog pritiska)
- cviter jon (ne gradi so); koristi se per os (zbog nestabilnosti katehola tablete su filmovane)
- Estar etildopat-hidrohlorid se koristi **parenteralno**; pH 3,5 - 6 (vodeni rastvori se puferuju i stabilizuju dodatkom antioksidansa i helatnih agenasa)
- MAO i COMT -neaktivni metaboliti



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

Agonisti α_2 receptora (centralno dejstvo)

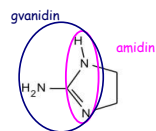
derivati 2-aminoimidazolina



Klonidin

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

Povećava lipofilnost



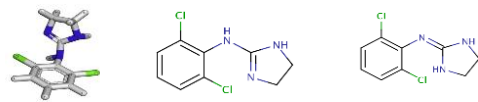
Protonovani oblik
(biološki aktivan)

Aktivacijom α_2 receptora smanjuje se simpatikusna aktivnost.

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

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

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

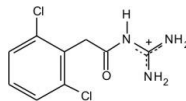


Konformacija klonidina i tautomeri oblici (amino i imino)

Metabolizam: p-hidroksiklonidin, glukuronid;

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

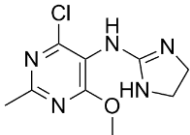
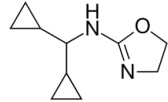
Lečenje sindroma odvikavanja od opioida (smanjuje simpatikusnu aktivnost).



Gvanfacin

N-amidino-2-(2,6-dihlorfenil) acetamid

Centralno delujući, Otvoreni analog klonidina (agonista α_2),
pH 7,4-67 % nejonizovan
Apsolutna bioraspoloživost, blizu 100 %.
 $t_{1/2}$ 17h, eliminiše se renalno.

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

I_1 -lokalizovani u CNS (inhibira simpatikusnu aktivnost).

I_2 -alosterno vezivanje MAO.

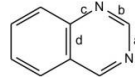
I_3 -reguliše sekreciju insulina.

I_1 (za razliku od α_2) ne aktiviraju kateholamini

Izbegnuti sporedni efekti koji nastaju aktivacijom α_2 receptora (sedacija, bradikardija, depresija).

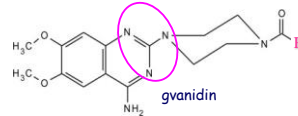
3) blokatori alfa 1 adrenergičkih receptora

derivati hinazolina (azosini)



Benzo [d] pirimidin = hinazolin

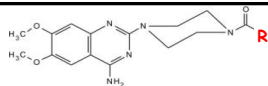
Blokiraju alfa 1 receptore u arterijama i glatkim mišićima, hipotenzija je jače izražena u uspravnom položaju (ortostatska hipotenzija=nesposobnost brze regulacije krvnog p).



R-farmakokinetičke osobine

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

Primena: antagonisti α_1 receptora, antihipertenzivi, benigna hiperplazija prostate.



| R grupa | Naziv leka |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 h | Prazosin-hidrohlorid 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2- hinazolini)-4-2- (furanilkarbonil) piperazin |
| 12 h | Terazosin-hidrohlorid 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolini)-4-[(tetrahydro-2-furanil) karbonil] piperazin |
| 20 h | Doksazosin-hidrohlorid 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolini)-4 [(2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il) karbonil] piperazin |

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

4) blokatori beta adrenergičkih receptora

Deluju na osnovu 4 mehanizama:

- na srčani mišić, smanjuju minutni volumen
- na β receptore u jukstaglomerularnom aparatu i smanjuju sekreciju renina
- na tonus simpatikusa
- blokada pozitivne povratne sprege koja reguliše oslobađanje NORA

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

Neselektivni:

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

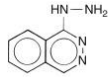
 β_1 selektivni

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

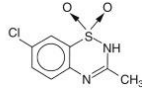
5) vazodilatacija arterija u glatkim mišićima

Derivati ftalazina, benzotiadiazina, piperidino-pirimidina

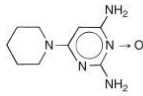
Smanjuju tonus glatkih mišića arterija i arteriola i izazivaju vazodilataciju. Na-nitroprusid deluje i na vene.



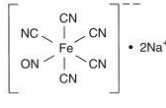
Hidralazin



Diazoksid

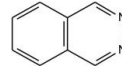


Minoksidil

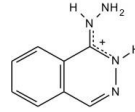


Na-nitroprusid

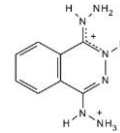
- derivati ftalazina -



benzo[d]piridazin = ftalazin



Hidralazin



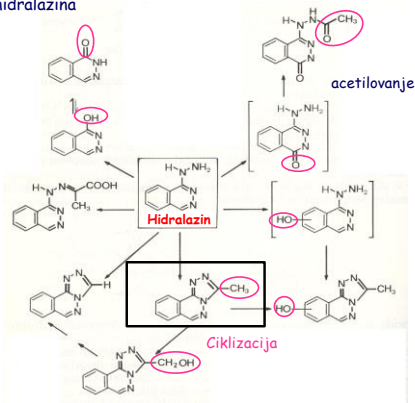
Dihidralazin

Refleksna tahikardija.

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

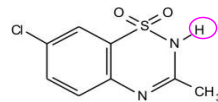
Kombinuju se sa drugim antihipertenzivima (sa diureticima sprečava se stvaranje edema; sa β blokatorima sprečava se prevelika aktivacija simpatikusa), može se koristiti u trudnoći.

Metabolizam hidralazina



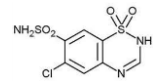
Ciklična amidinska struktura odgovorna za dejstvo.

-derivati benzotiadiazina-



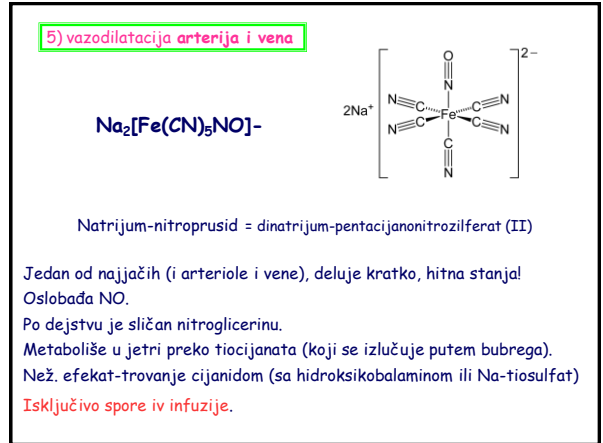
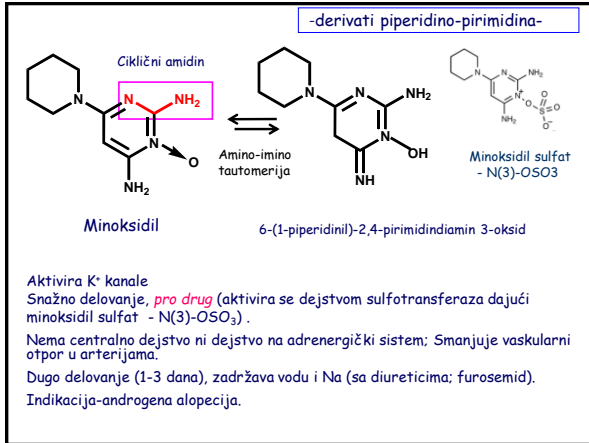
Diazoksid

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



diuretik

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



7. Blokatori kalcijumskih kanala

- Ca²⁺ - biohemijski regulator sinaptičkih transmisijsa i mišićnih kontrakcija
- Blokatori Ca-kanala smanjuju koncentraciju slobodnog Ca²⁺ u citozolu ćelije regulisanjem transporta jona kroz kanale
- Deluju na kanale koji su u otvorenom (kratkotrajna depolarizacija) ili inaktivisanom stanju (stanje neosetljivosti na dalju depolarizaciju)

8) ACE - inhibitori

"pril"

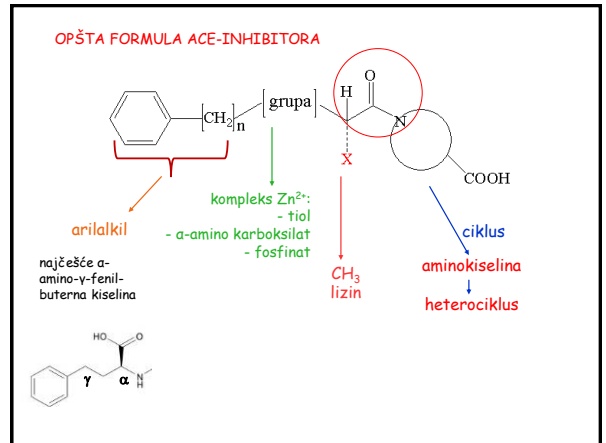
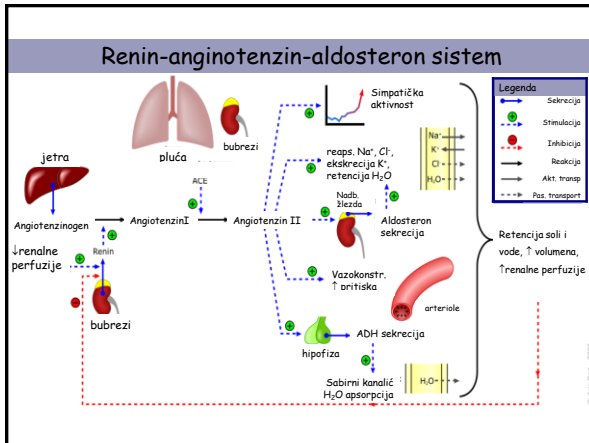
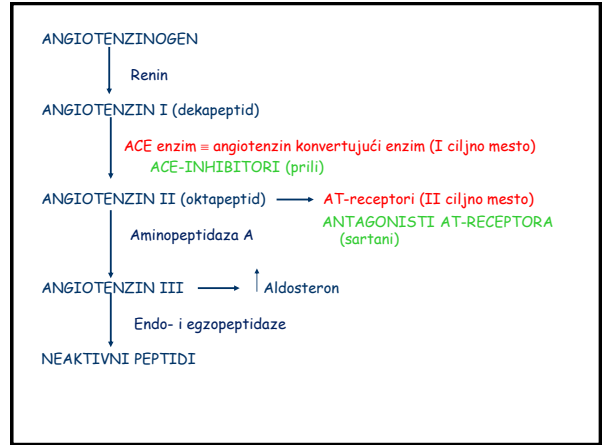
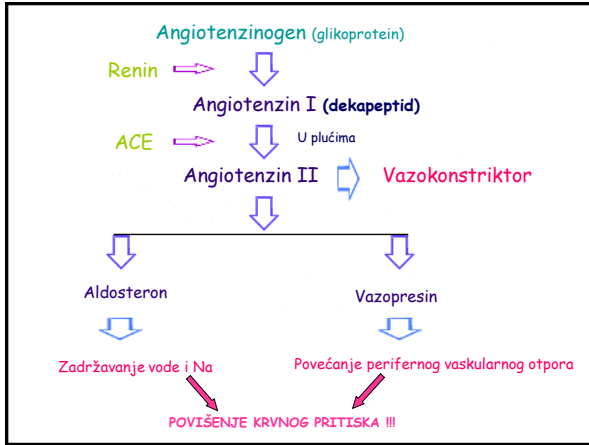
Deluju na nivou renin-angiotenzin sistem (RAS).

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

Inhibiraju angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji vrši konverziju angiotenzina I (neaktivni dekaeptid) u angiotenzin II (oktapeptid). ACE inhibitori smanjuju degradaciju bradikina (jak vazodilator).

Kombinuju se sa diureticima.

Než. efekat-kašalj.



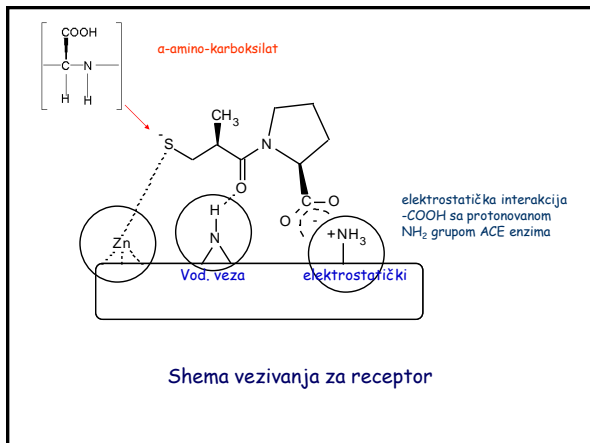
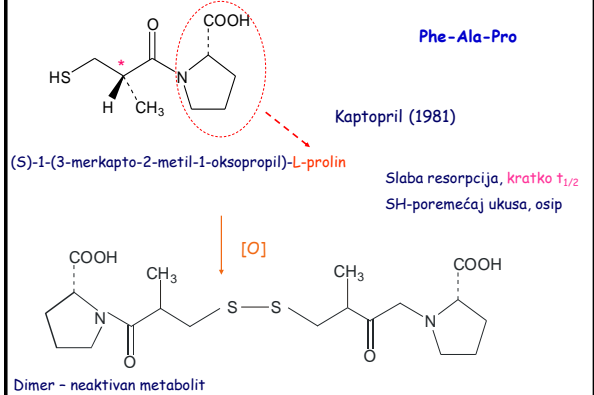
Podela ACE inhibitora prema hemijskoj strukturi:

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

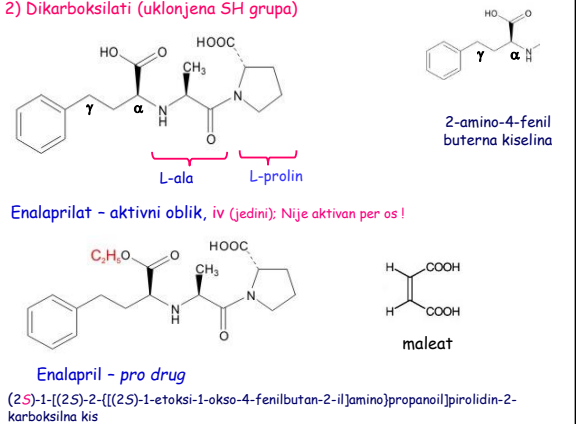
2) inhibitori koji sadrže dikarboksilatnu grupu:
enalapril, cilazapril, ramipril, kvinapril, perindopril,
lizinopril, trandolapril, spirapril, benazepril, delapril,
meksipril, temokapril, zofenopril

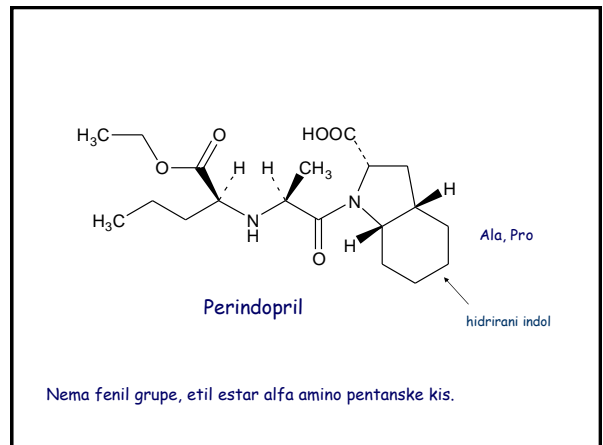
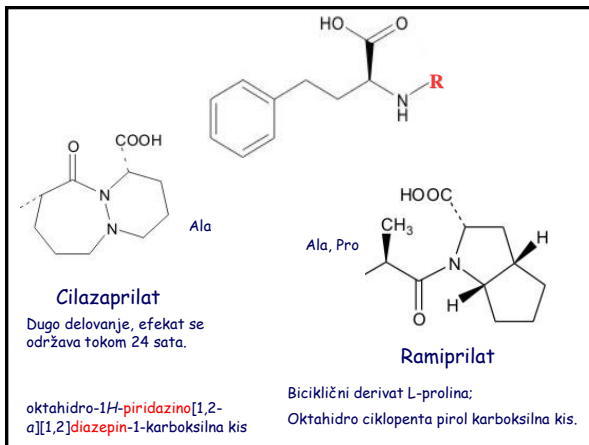
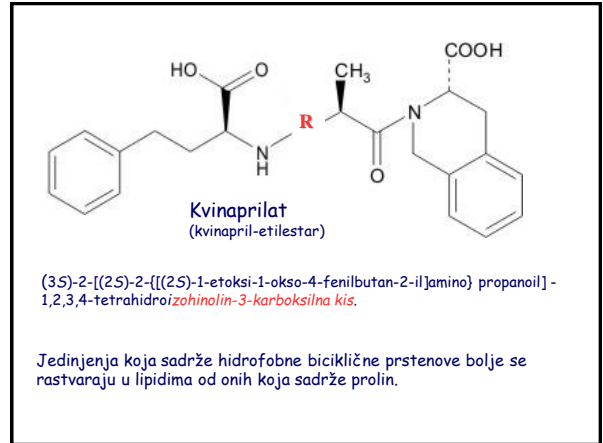
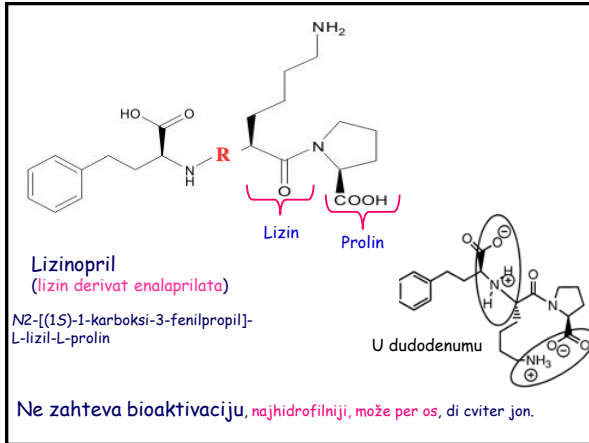
3) inhibitori koji sadrže fosfonatnu grupu:
fosinopril

1) Inhibitori koji sadrže sulfhidrilnu grupu



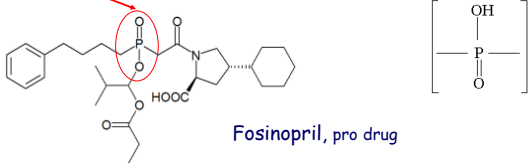
2) Dikarboksilati (uklonjena SH grupa)



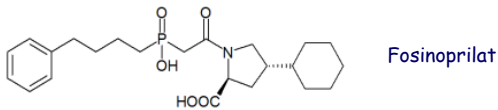


3) Inhibitori koji sadrže fosfonatnu grupu

fosfinska grupa



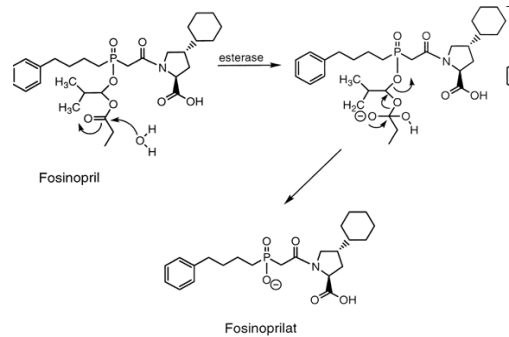
Fosinopril, pro drug



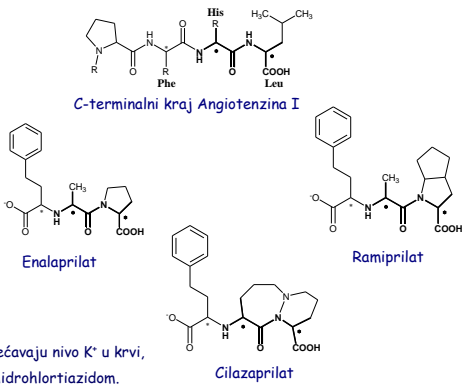
Fosinoprilat

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

Bioaktivacija fosinopрила



Strukturalna sličnost



C-terminalni kraj Angiotenzina I

Enalaprilat

Ramiprilat

Cilazaprilat

Povećavaju nivo K^+ u krvi, sa hidrohlorotiazidom.

OSOBI NE ACE-INHIBITORA

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

9) Antagonisti AT₁-receptora

"sartani"

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

Stimulacija AT1 receptora- vazokonstrikcija, reapsorpcija Na u bubrezima

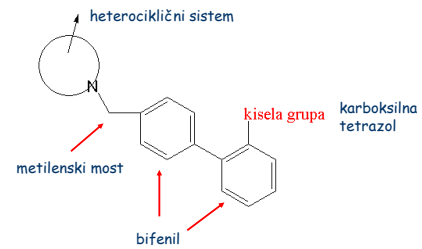
AT2 receptori- u srži nadbubrežne žlezde, materici, u tkivu fetusa, nisu bitnije uključeni u kontrolu krvnog pritiska (uloga AT2 nije utvrđena).

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

Ne utiču na bradikinin, ne izazivaju kašalj.

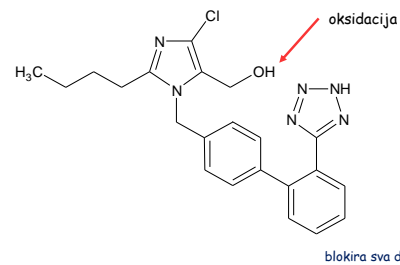
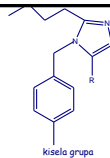
Opšta formula

- SARTANI -



SAR

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



2-butil-4-hloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5il-fenil)benzil]imidazol-5-metanol

Metabolizam prvog prolaza, nastaje aktivan metabolit koji je 40 x jači od losartana (i ima duže delovanje od losartana).

Doziranje-1 x dnevno.

