



### Prema mehanizmu dejstva:

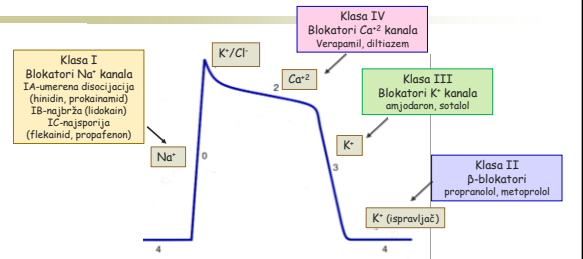
**I-Lekovi stabilizatori membrane ili blokatori Na-kanala**

**II-Blokatori  $\beta$ -receptora-ololi**

**III-Blokatori K-kanala**

**IV-Blokatori Ca-kanala**

### Lekovi koji deluju na akcioni potencijal ćelija srca



### I -Lekovi stabilizatori membrane ili blokatori Na-kanala

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

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

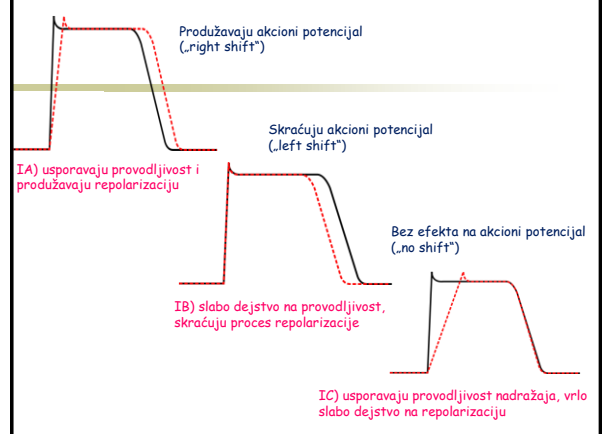
- ❖ hinidin, ajmalin, polusintetski-prajmalin
- ❖ sintetski lekovi: prokainamid, diizopiramid

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

- ❖ lidokain, tokainid, meksiletin i fenitoin

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

- ❖ lorkainid, flekainid i propafenon - najjači antiaritmici



### Interakcija sa receptorom

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

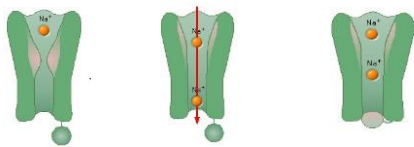
Natrijumov kanal na membrani Purkinjijeve ćelije normalno egzistira u najmanje tri stanja koja su označena:

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

**A- aktivno stanje** kanala kada je omogućen prolaz jona  $\text{Na}^+$  kroz membranu;

**I - neaktivno stanje** kada je onemogućeno otvaranje kanala.

R- mirovanje      A- aktivno stanje      I - neaktivno stanje



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

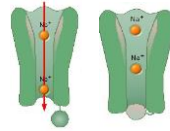
Bez obzira u kom stanju je blokiran receptor antiaritmikima I grupe, brzina deblokade receptora direktno utiče na usporavanje rada srca.

Pokazuju umerenu aktivnost na  $\text{K}^+$  kanale

Klasa I lekova

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

A- aktivno stanje      I - neaktivno stanje



Deluju na otvorene i neaktivne Na kanale

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

R- mirovanje



### Uticaj pH na aktivnost I grupe antiaritmika

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

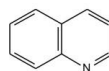
Male promene u pH mogu uticati na efekat ovih lekova zbog promene ravnoteže.

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

IA) usporavanje provodljivosti i produžavanje repolarizacije

umereno brza disocijacija

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



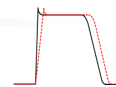
Hinolin

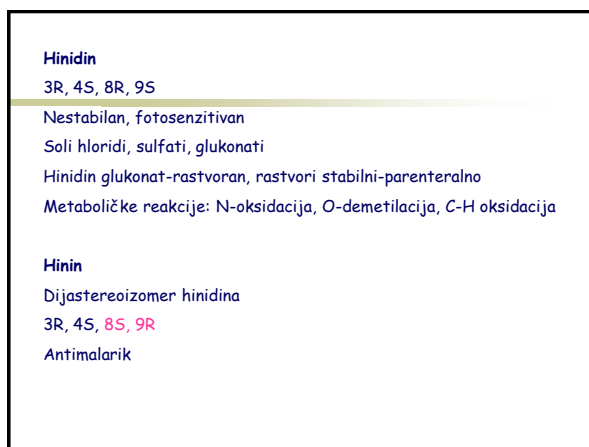
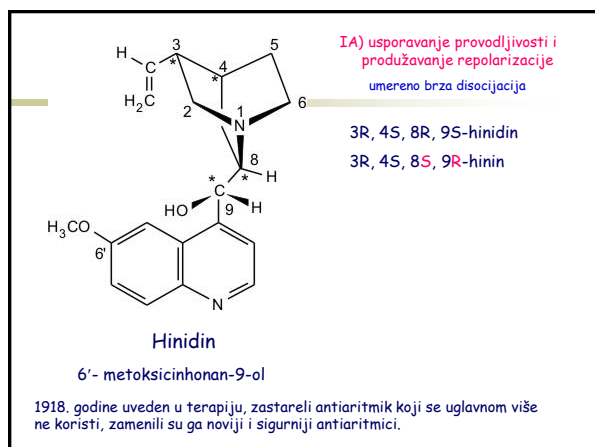
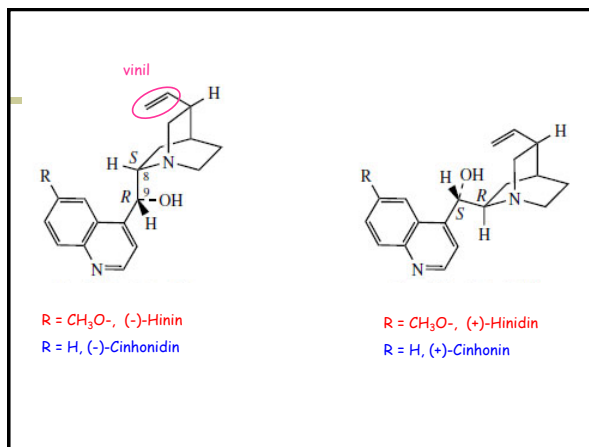
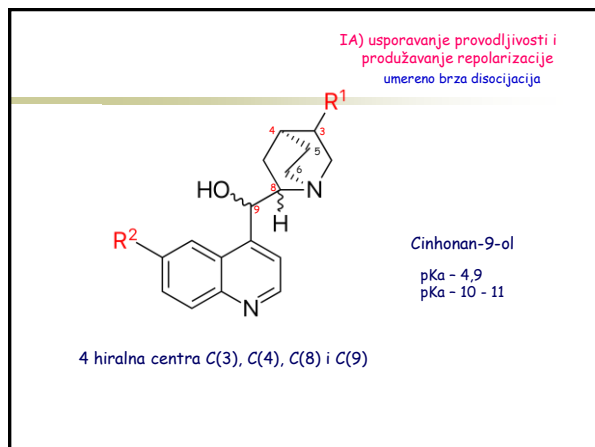


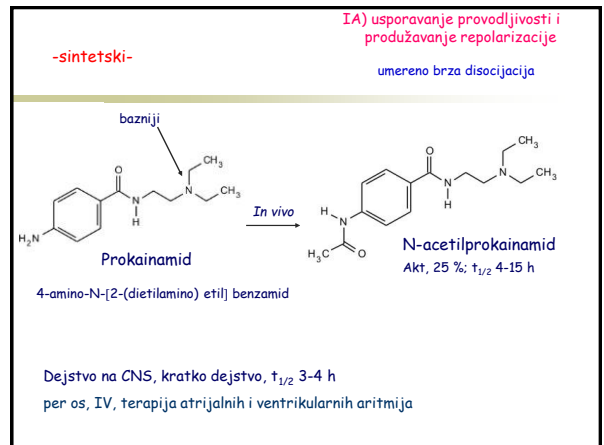
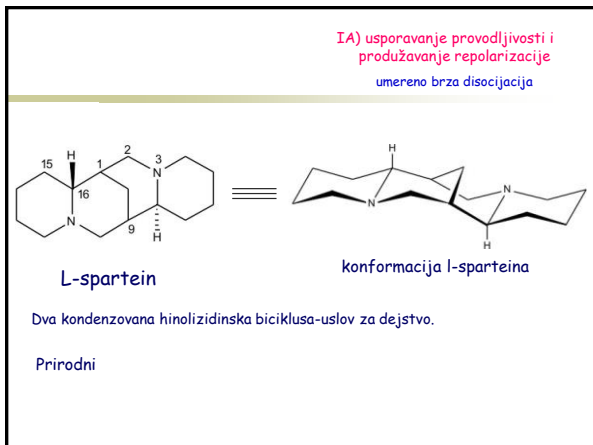
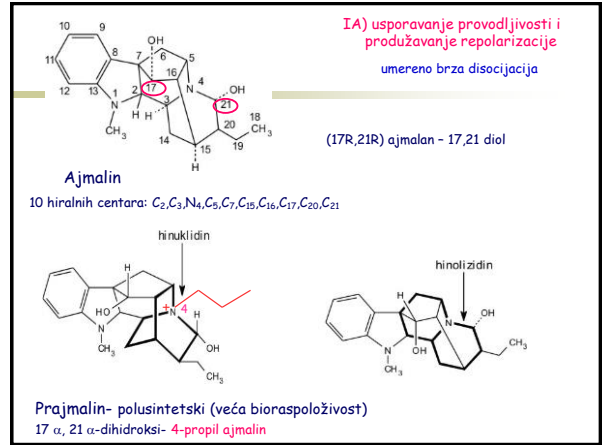
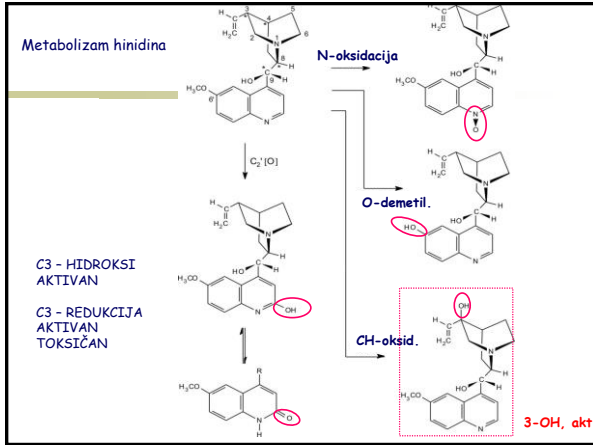
hinuklidin

1-azabicyklo[2,2,2]oktan

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



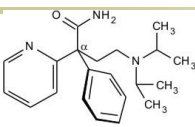




**-sintetski-**

**IA) usporavanje provodljivosti i produžavanje repolarizacije**

umereno brza disocijacija



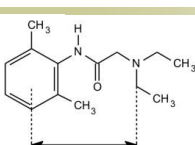
**Diizopiramid**  
 $\alpha$ -[2-[bis(1-metiletil)amino]etil]- $\alpha$ -fenil-2-piridinacetamid (fosfat)

$T_{1/2}$ -oko 7h  
 50% nepromenjen  
 50% N-dealkil, aktivan

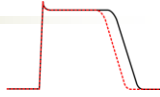
Deluje na Na kanale od **1 do 10 sekundi**, ali deluje i blokirajući K kanale pa dolazi do produženja ukupnog vremena akcionog potencijala.

Ne deluje na adrenergičke receptore, pokazuje antimuskarinsko delovanje na srce.

**IB) slabo dejstvo na provodljivost, skraćivanje procesa repolarizacije (najniži stepen blokade receptora)**

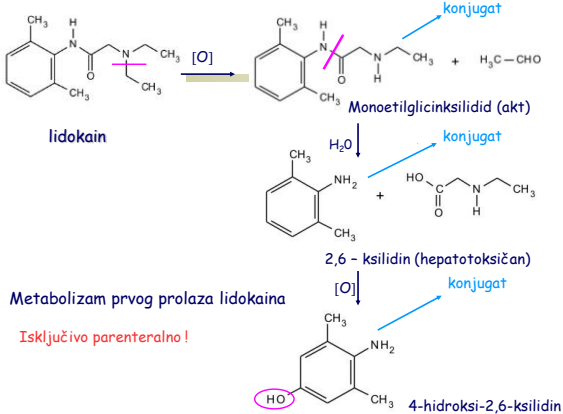


**Lidokain**  
 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil) acetamid



iv-antiaritmik (NE sa adrenalinom !)  
 Lokalni anestetik

Lidokain blokira Na kanale, ali ta blokada traje kratko, **manje od 1 sekunde**. Efekat ovih lekova najvidljiviji je kod jakih tahikardija, pri većim frekvencijama rada srca i u tkivu koje pati od nedostatka kiseonika (ishemično tkivo).



**lidokain**  $\xrightarrow{[O]}$  **konjugat** +  $H_3C-CHO$

**Monoetilglicinksilid (akt)**

**konjugat**

$H_2O \downarrow$

**2,6 - ksilidin (hepatotoksičan)** + **konjugat**

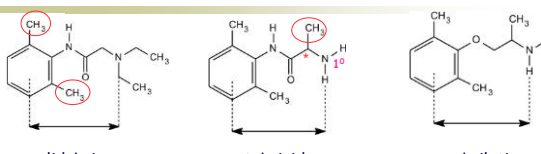
$[O] \downarrow$

**4-hidroksi-2,6-ksilidin** **konjugat**

**Metabolizam prvog prolaza lidokaina**

**Isključivo parenteralno !**

**IB) slabo dejstvo na provodljivost, skraćivanje procesa repolarizacije**



**lidokain**  
 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamid

**tokainid**  
 2-amino-N-(2,6-dimetilfenil) propanamid  
 $R > 4x S$

**meksiletin**  
 1-(2,6-dimetilfenoksi) 2-propanamin

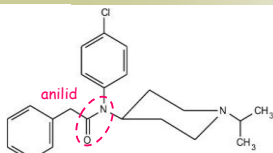
$t_{1/2}$  oko 15 - 30 minuta parenteralno (spora IV infuzija)

$pK_a$  7.7  
 Metabolički stabilniji  
 $t_{1/2}$  11 - 19 h  
 Per os primena  
 Hlorid

$pK_a$  8.4  
 Aminotar  
 Per os i parenteralno  
 Metabolički stabilniji

IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,  
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju

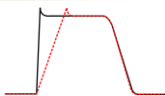
(najsporija disocijacija lek-receptor)



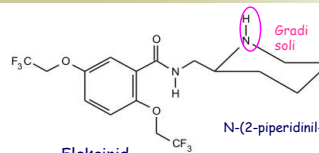
Lorkainid 1968 g

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

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



IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,  
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju



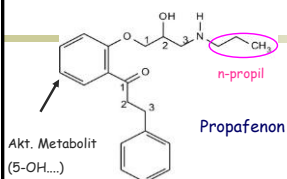
Flekainid

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

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

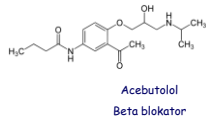
Duže dejstvo i aktivniji;  
Blokira Na kanale dosta dugo, **više od 10 sekundi**. Potencijalno korisniji kod tahiaritmija nego kod bradiaritmija.

IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,  
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju



Propafenon

Akt. Metabolit  
(5-OH...)

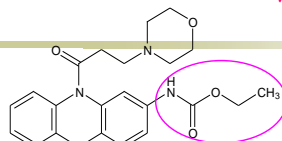


Acebutolol  
Beta blokator

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

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

IC) usporavanje provodljivosti nadražaja,  
vrlo slabo dejstvo na repolarizaciju



Moricizin

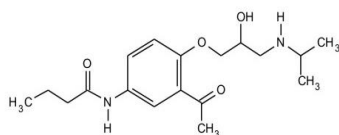
Etil ester karbaminske kis.

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

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

### II - Blokatori $\beta$ -receptora- ololi

- Propranolol
- Atenolol
- Esmolol
- Acebutolol

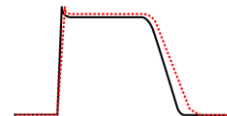


Acebutolol

Smanjuju sprovodljivost kroz AV čvor.

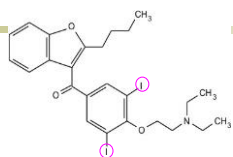
### III - lekovi koji produžavaju akcioni potencijal

Amjodaron, sotalol, bretilijum, ibutilid



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

### III - lekovi koji produžuju akcioni potencijal



Proaritmijsko delovanje !

Amjodaron

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

Derivat benzofurana, jako lipofilan.

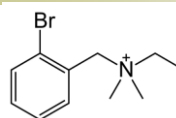
Delovanje nastupa sporo (1-7 dana). Max conc. u plazmi posle nekoliko nedelja.

Poluvreme eliminacije-25-300 dana.

Hipotireoidizam (sprečava prelaz T4 u T3).

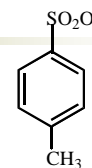
N-dealkilacijom-aktivan metabolit. Metabolizam je inhibiran sokom od grejpfruta.

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



Bretilijum tozilat

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

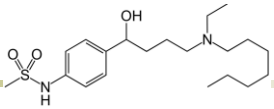


Tozilat - p-toluen sulfonat

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

Daje se intravenski.

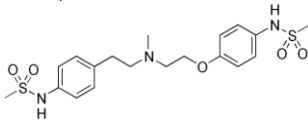




Ibutilid

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

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



Dofetilid

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

Metabolički stabilan (per os)  
80% se izlučuje nepromenjen

#### IV - Antagonisti Ca-kanala

- ❖ Verapamil
- ❖ Diltiazeml ....

### VAZODILATORI

Izazivaju dilataciju (širenje) krvnih sudova.

Koronarni (antianginalni lekovi)

Periferni vazodilatatori (periferna vaskularna oboljenja)

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

#### Koronarni vazodilatatori

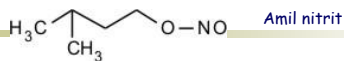
##### ORGANSKI NITRATI

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

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

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

#### estri azotaste kiseline



estar amil alkohola (izopentil) i azotaste kiseline

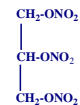
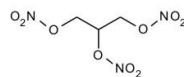
Smeša izomernih amilnitrata; „poppers“  
Isparljiv, nestabilan, zapaljiv. Ne koristi se.

#### Cilj sinteze:

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

#### estri azotne kiseline (sa polihidroksilnim alkoholima)

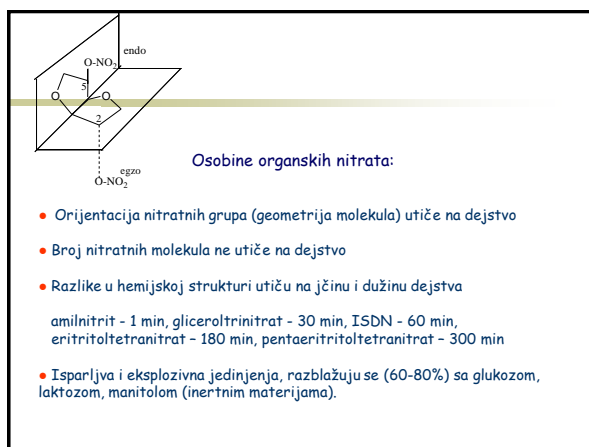
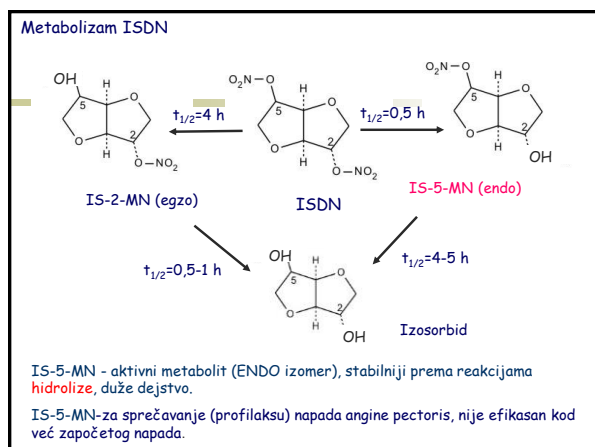
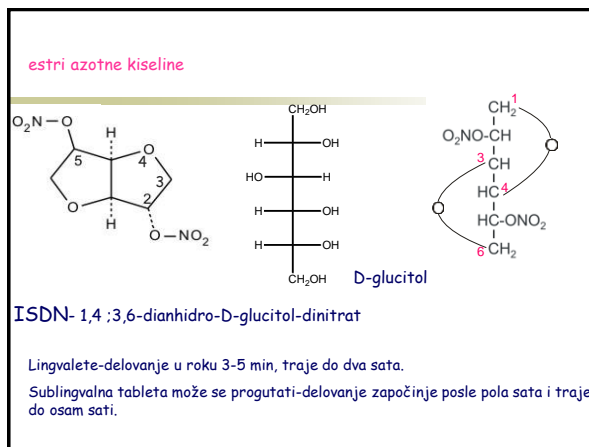
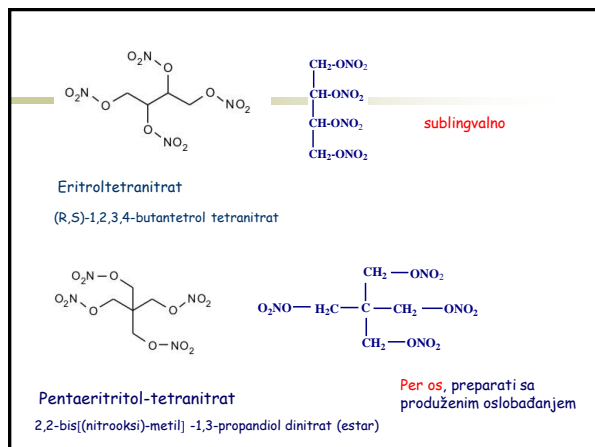
(gliceroltrinitrat, eritroltetranitrat, pentaeritroltetranitrat)



#### Gliceroltrinitrat

1,2,3-propantriol trinitrat

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



## ANTAGONISTI KALCIJUMSKIH KANALA



Procesi koji započinju intracelularnim kalcijumom:

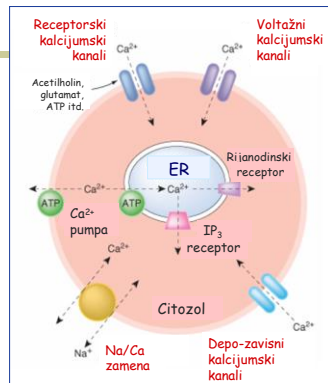
- kontrakcija srčanog i skeletnih mišića; kontrakcija glatkih mišića;
- egzocitoza neurotransmitera (sinapsa) i hormona (žlezde)
- i dr (metabolička regulacija, apoptoza...)

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

Regulacija kalcijuma:

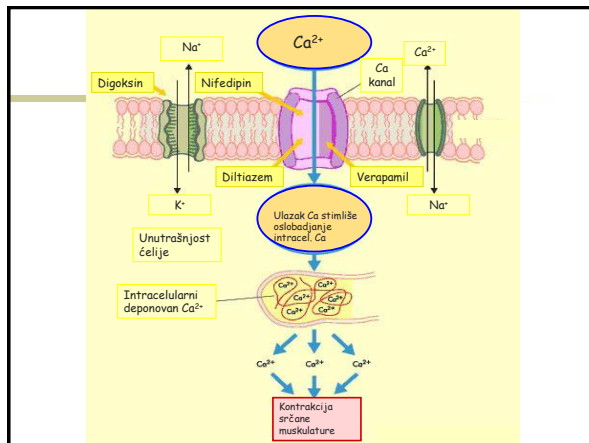
- ❖ Kontrola ulaska;
- ❖ Kontrola izlaska;
- ❖ Razmena Ca između citosola i intracelularnih depoa

## Regulacija intracelularnog kalcijuma



## Tipovi i funkcije kalcijumskih kanala

Glavni tipovi	Otvara ih	Lokalizacija i funkcija	Uticaj lekova
L	Napon Visok prag aktivacije	Ćelijska membrana; glavni izvor $\text{Ca}^{2+}$ za kontrakcije srčanog i glatkih mišića	Blokatori: dihidropiridini, verapamil, diltiazem
N	Nizak prag aktivacije	Izvor $\text{Ca}^{2+}$ za oslobađanje transmitera u nervnim završecima	Blokira ga $\omega$ -konotoksin (komponenta otrova puževa)
T	Nizak prag aktivacije Brza inakt.	Široko rasprostranjen; značajan u održavanju rada srca	Blokira ga mibefradil
P/Q	Nizak prag aktivacije	Nervni završeci: oslobađanje transmitera	Blokira ga $\omega$ -agatoksin (komponenta otrova pauka)
R	Nizak prag aktivacije Brza inakt.	?	
$\text{IP}_3$ receptor	Inozitol trifosfat	ER/SR; reguliše oslobađanje $\text{Ca}^{2+}$ kao odgovor na $\text{IP}_3$	Ne reaguje direktno sa lekovima
Rijanodinski receptor	Joni kalcijuma	ER/SR; reguliše oslobađanje $\text{Ca}^{2+}$ u mišićima	Aktiviraju se kofeinom, blokiraju se rjanodinom
Depo zavisni	Pražnjenje depoa	U plazmatskoj membrani	Ne vezuju se lekovi



## Antagonisti kalcijuma

Blokiraju ulazak kalcijuma u ćeliju kroz kalcijumske kanale.

Deluju na kanale L-tipa; vezuju se za alfa subjedinicu.

**Selektivnost tkiva je jedna od najkorisnijih osobina Ca antagonista !**

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

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

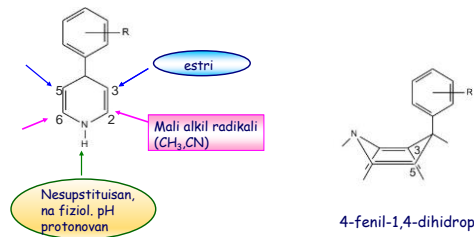
- **Antiaritmici** (kontrolišu kontrakcije srčanog mišića)
- **Antihipertenzivi** (relaksiraju srčani mišić)
- **Antianginalni lekovi** (dilatiraju koronarne arterije)

## Podela:

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

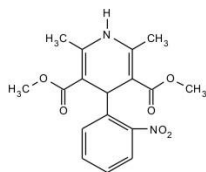
## I derivati 1,4-dihidropiridina

Fotosenzitivni !



4-fenil-1,4-dihidropiridin

Dihidropiridini-selektivni za arteriole, ne izazivaju značajniju kardiodepresiju.

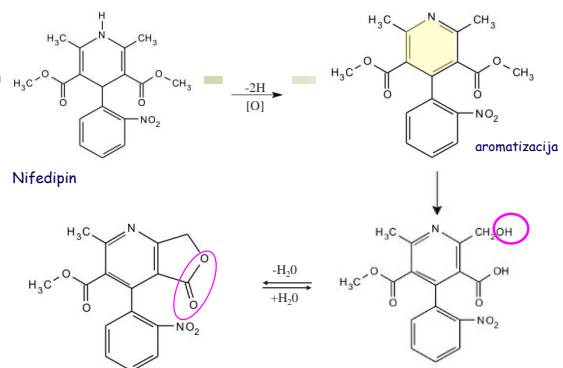


Nifedipin

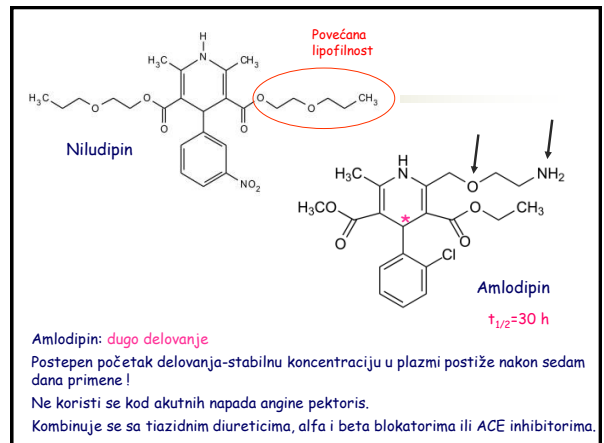
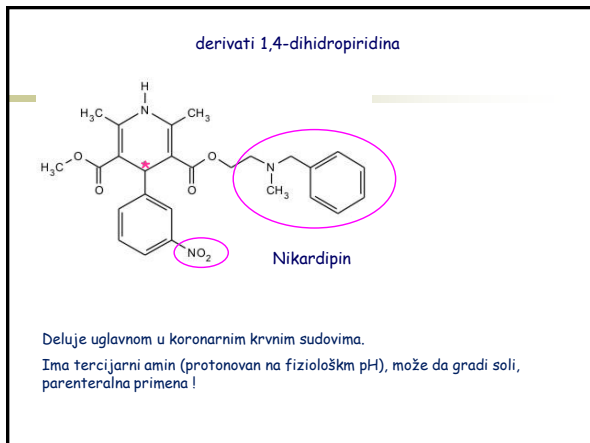
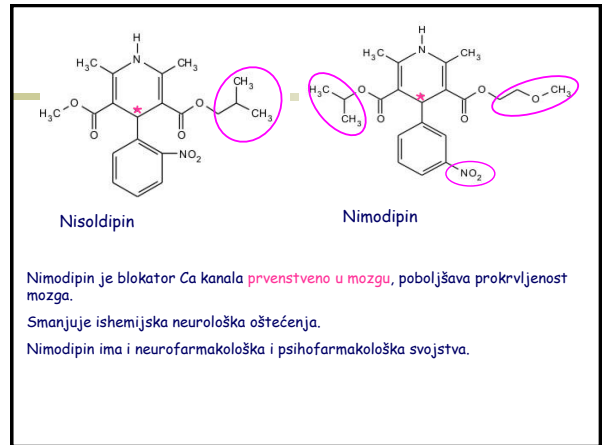
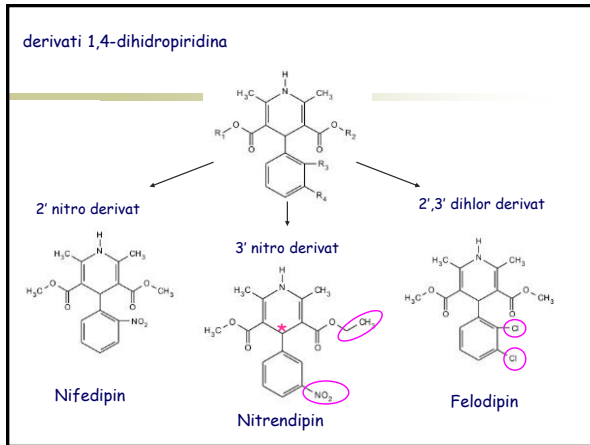
1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinkarbonske kis. dimetil estar

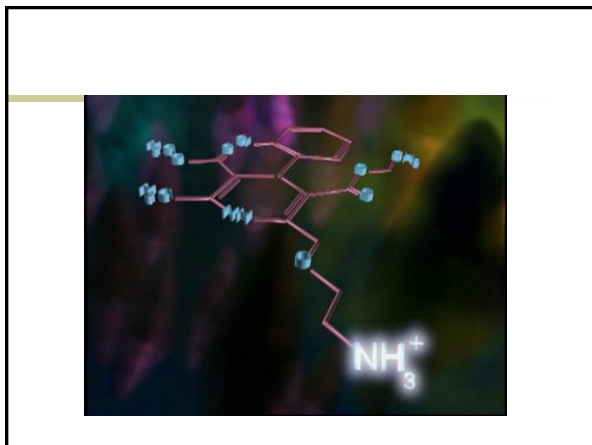
Efekat na srčani ritam je mali pa se **ne koristi se kao antiaritmik**.

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

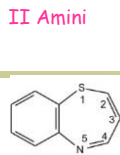


Neaktivan-glavni ekskretorni metabolit

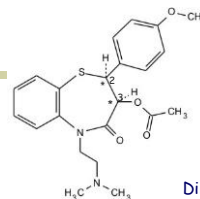




## II Amini



1,5-benzotiazepin



Diltiazem

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

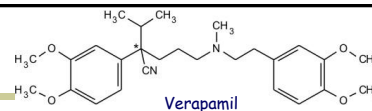
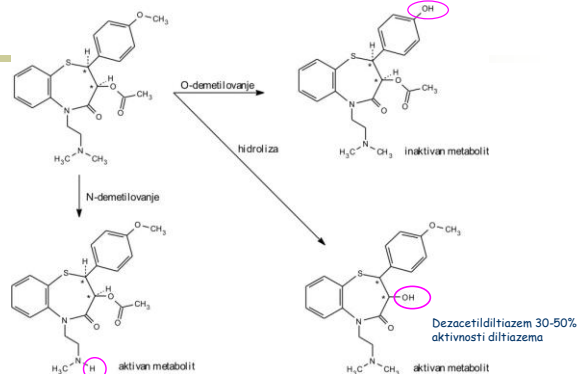
(2S-cis)-3-acetoksi-2,3-dihidro-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(p-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on hidrid

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

Djeluje primarno na aktivirane kanale.

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

## Metabolizam diltiazema



Verapamil

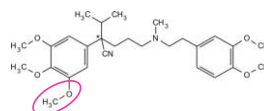
5-[(3,4-dimetsifenetil)metilamino]-2-(3,4-dimetsifenil)-2-izopropil valeritril

Stereoselektivan metabolizam:

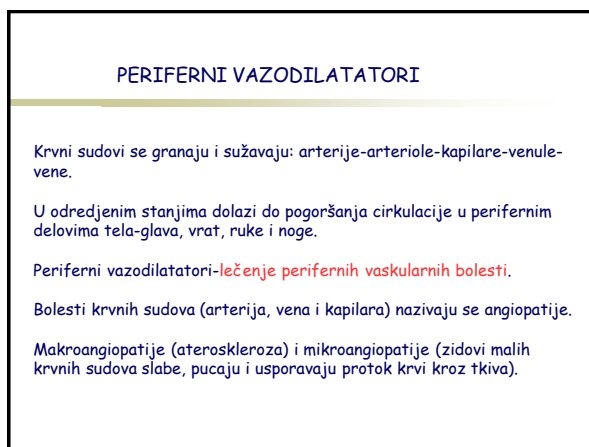
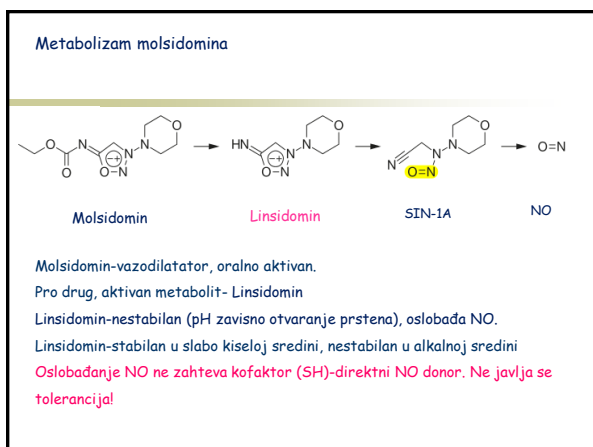
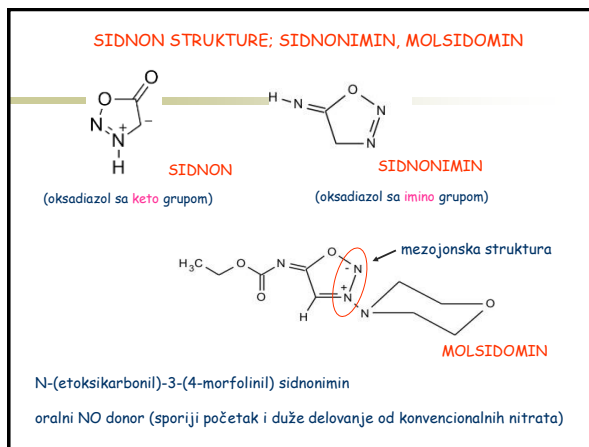
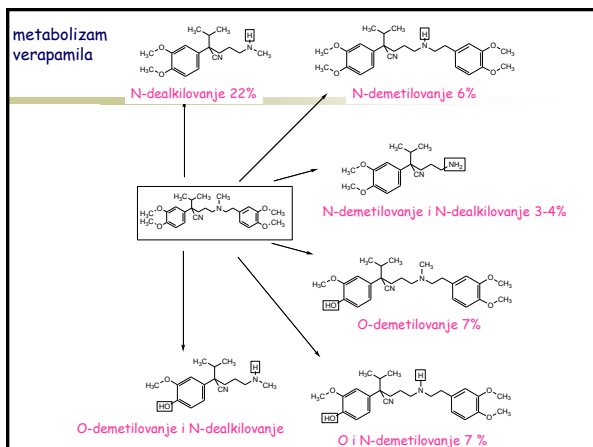
S(-) aktivniji, manje vezan za proteine plazme, brži metabolizam

R(+) više se vezuje za proteine plazme

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

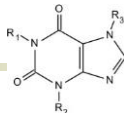


Galopamil



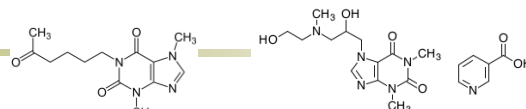


## Derivati ksantina



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

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

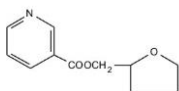


Pentoksifilin

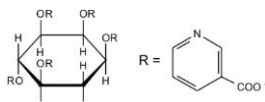
Ksantolol niktinat

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

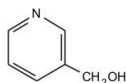
## Derivati nikotinske kiseline



2-tetrahidrofurfuril niktinat

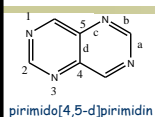


Inozitolnikotinat

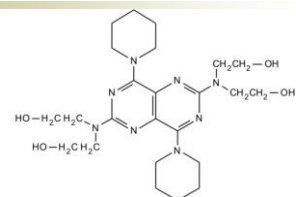


3-piridilmetanol

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



pirimido[4,5-d]pirimidin



Dipiridamol

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

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

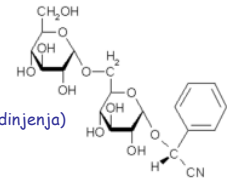
## Kardiotonični glikozidi

### GLIKOZIDI

Aglikon

Šećer

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



Amigdalini

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

## Kardiotonični glikozidi

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

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

Mala terapijska širina, otrovi i prouzrokuju aritmije!

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



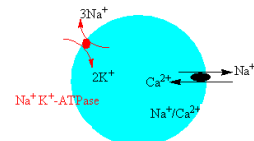
Zbog složene strukture, do danas nisu sintetisani analozi ovih prirodnih jedinjenja, pa se svi kardiotonični heterozidi dobijaju iz biljaka ili polusintetski.

### Mehanizam delovanja:

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

### Terapijska primena:

- ❖ Srčana insuficijencija
- ❖ Atrijalna fibrilacija



**Fiziološko delovanje:**

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

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

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

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

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

Ali.....

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

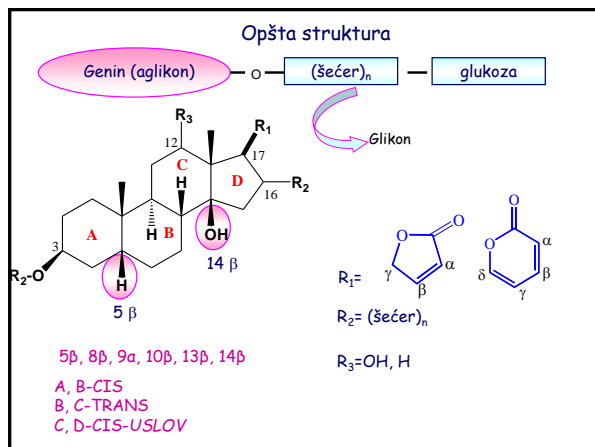
Dolazi i do stvaranja ekstrasistola i aritmija (**pozitivni batmotropni** efekat).

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

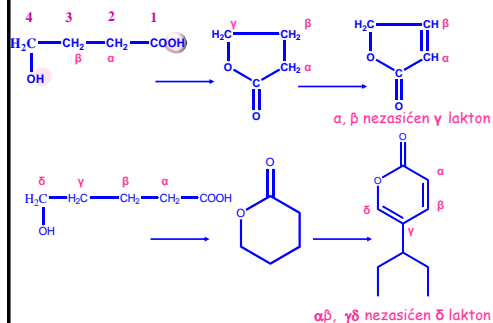
**Uzan terapijski indeks** (mala razlika između efikasnosti i toksičnosti)!

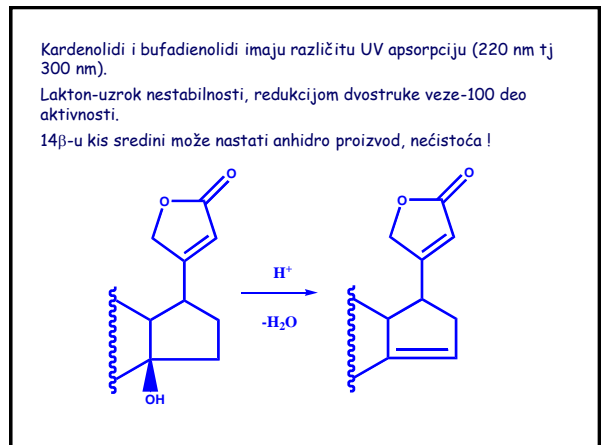
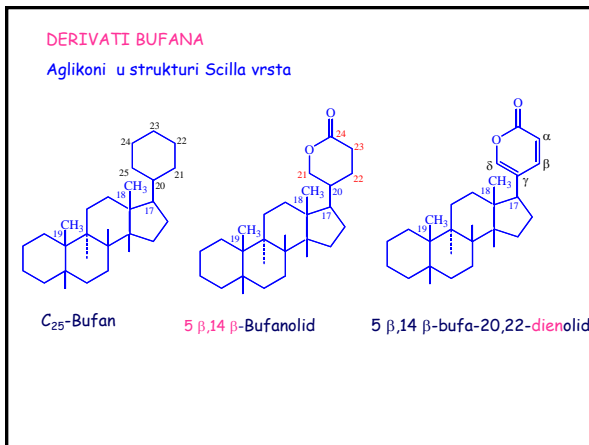
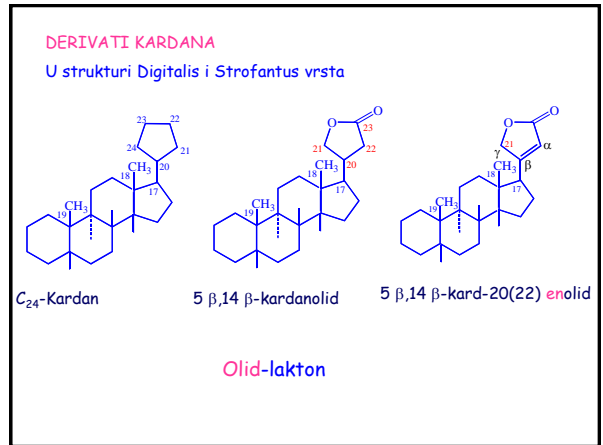
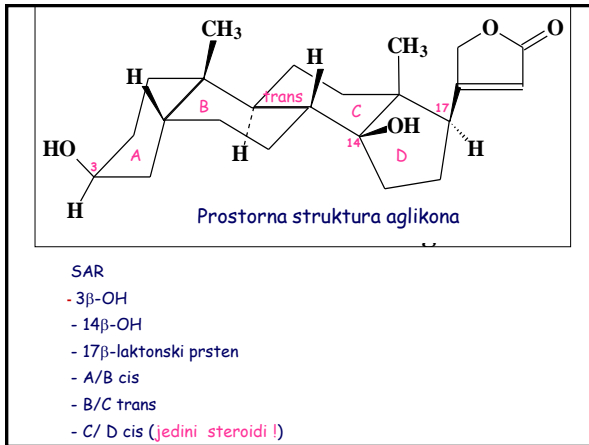
**Kumulativni efekat.**

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

**Kardenolidi- $\alpha$ ,  $\beta$  nezasićeni  $\gamma$  lakton**

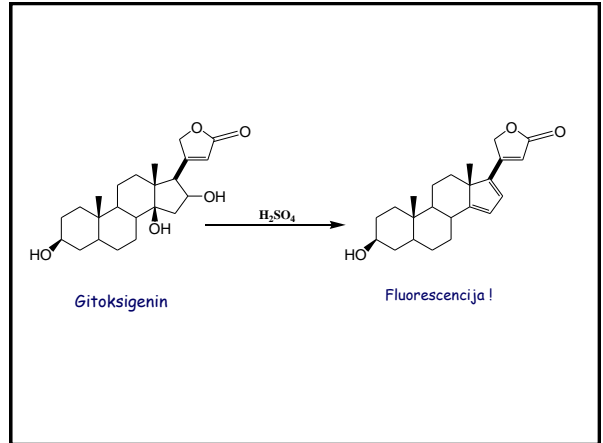
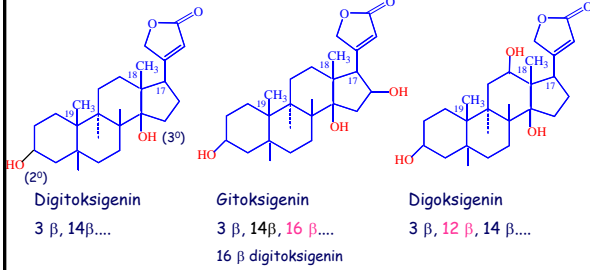
**Bufadienolidi- $\delta$  lakton sa dve nezasićene veze**



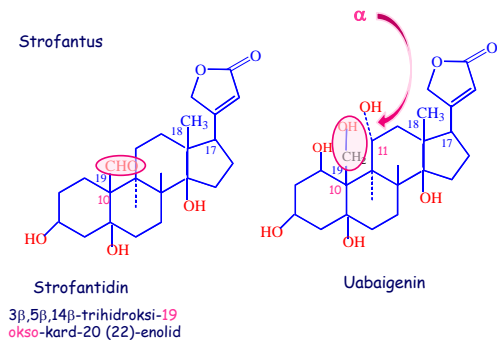


## Kardenolidi: digitalis i strofantus

Digitalis

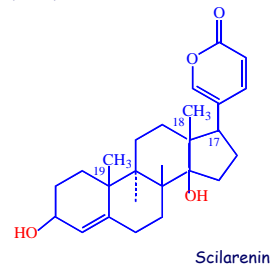


Strofantus



Genini strofantus glikozida imaju više hidroksilnih grupa!

Bufadienolidi (scilla)

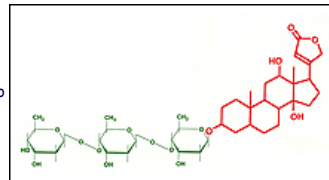
3  $\beta$ , 14  $\beta$ -dihidroksi-bufa-4,20,22-trienolid

- Kardiotonični glikozidi se međusobno razlikuju:
  - po broju i položaju OH grupa na aglikonu (na mestu 1, 5, 12 i 16)
  - prema oksidacionom stupnju ugljenika C 10 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHO}$ )
  - broj i vrsta monosaharida na mestu 3



#### Hemija šećera

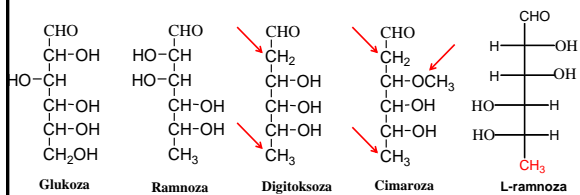
- deoksi
- metil etri
- specifične konfiguracije
- vezuju se preko C3 aglikona
- glukoza je vezana terminalno



digoksin

#### Fiziološka uloga:

- Smanjuju toksičnost
- Povećavaju rastvorljivost
- Povećavaju resorpciju i distribuciju



Digitoksoza: 2,6-dideoksi-D-riboheksoza

Cimaroza: 3 O-metil-D-digitoksoza

L-ramnoza: 6-deoksi-L-manoza

#### Heterozidi

##### I digitalis

Digitoksin = digitoksigenin + 3 mola digitoksoze

Digoksin = digoksigenin + 3 mola digitoksoze

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



##### II strofantus

Strofantin G = uabaigenin + L-ramnoza

Strofantin K = strofantidin + D-cimaroza

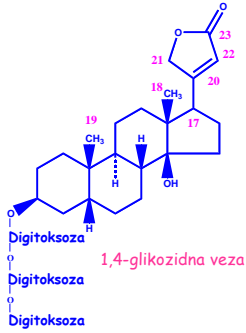


##### III scila

Proscilarenin = scilarenin + L-ramnoza

## I Digitalis glikozidi

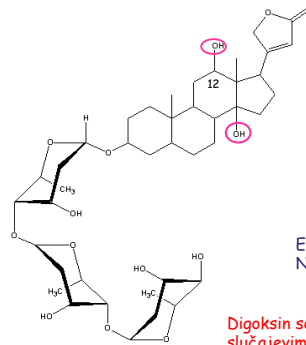
Digitoksin → Digitoksigenin-O-3 mola digitoksoze

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

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

## I Digitalis glikozidi

Digoksin → digoksigenin + 3 mola digitoksoze

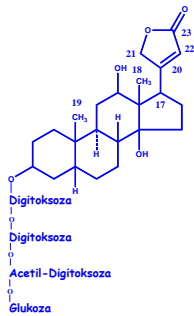
 $t_{1/2}$  1,5 dana

Eliminiše se putem bubrega;  
Nesigurna bioraspodivnost.

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

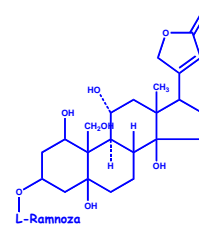
## I Digitalis glikozidi

Lanatozid C → digoksigenin + ....



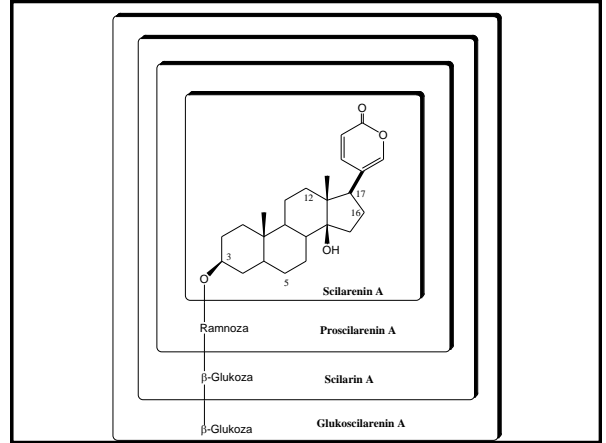
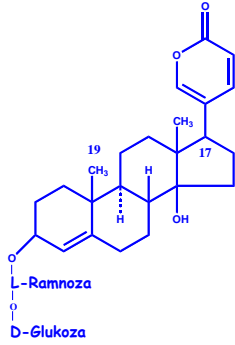
## II Strofantus glikozidi

Strofantidin G → uabaigenin + L-ramnoza



### III Scilla glikozidi

Proscilarenin → scilarenin + L-ramnoza + D-glukoza



## Diuretici

Diuretici se primenjuju kod sledećih stanja:

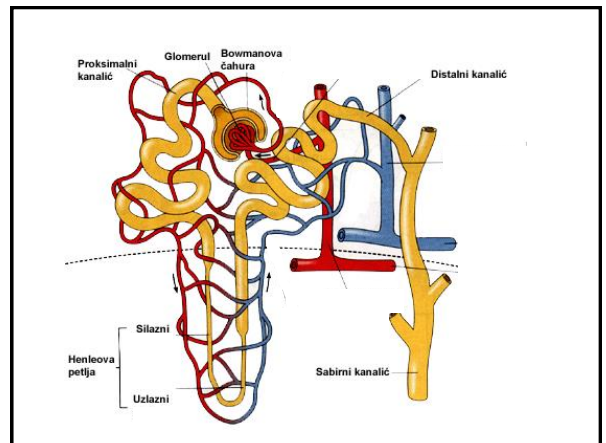
akutni i hronični edemi, hipertenzija, bubrežne insuficijencije

i u slučajevima:

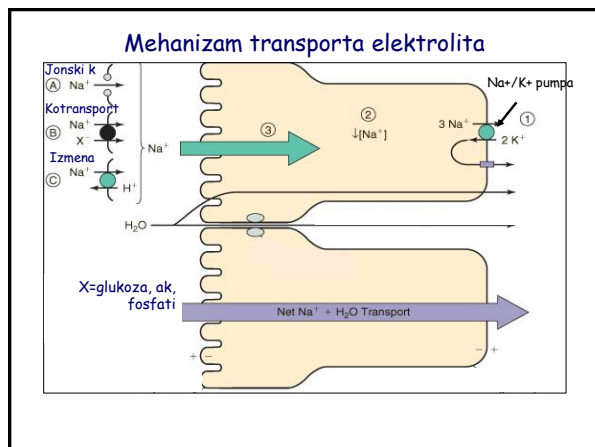
-forsirane diureze radi eliminacije otrova kod trovanja,

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

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

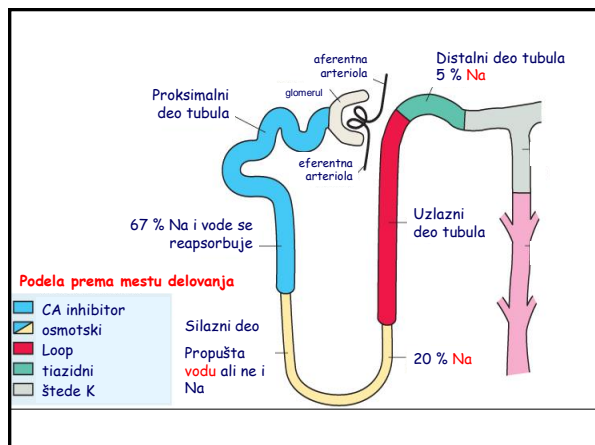




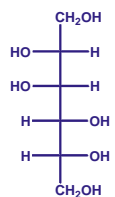


#### Podela diuretika:

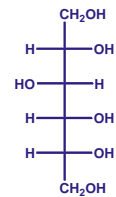
- prema hemijskoj strukturi
- prema mehanizmu dejstva
- prema jačini dejstva (jaki, umereni, slabi)
- prema mestu dejstva (proksimalni tubul, Henleova petlja, distalni tubul, sabirni kanal)
- prema efektu na sastav filtrata



#### 1. Osmotski (Henleova petlja, proksimalni tubul)



Manitol



Sorbitol

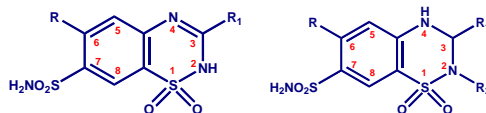
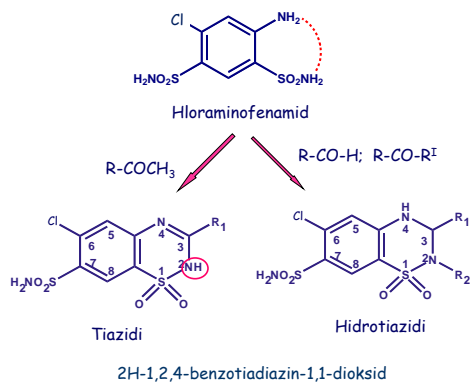
5-50 % i.v. infuzija

za lečenje povećanog intrakranijalnog i intraokularnog pritiska

Soli:  $\text{CH}_3\text{COOK}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ Urea (karbamid)  $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ Kiselni diuretik-so  $\text{NH}_4\text{Cl}$



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



-Položaj 2: H ili CH<sub>3</sub>

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

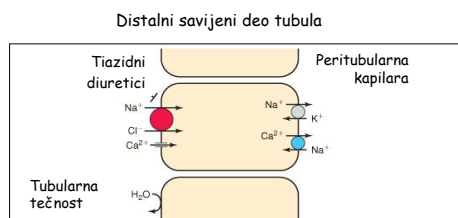
-Položaj 6: aktivirajuće grupe (-Cl, Br, CF<sub>3</sub>) bogate elektronima

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

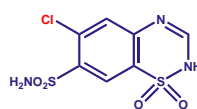
-Supstitucija 4, 5 i 8 smanjuje aktivnost

### Tiazidni diuretici

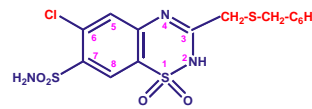
- Blokiraju kotransport Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup>



Diuretски efekat nije velik



Benzthiazid (12-18h)



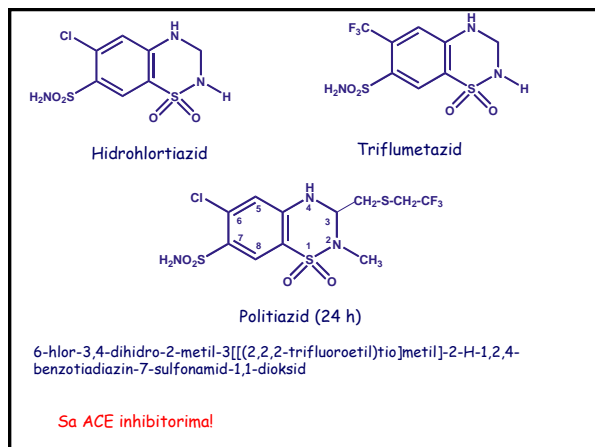
Hlortiazid (6-12 h)

Inhibiraju simport Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>

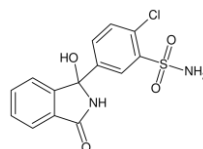
U toku metabolizma dolazi do otvaranja tiazidinskog prstena I nastaju metaboliti koji inhibiraju karboanhidrazu.

Kod hipertenzija i edema.

Gubitak kalijuma!



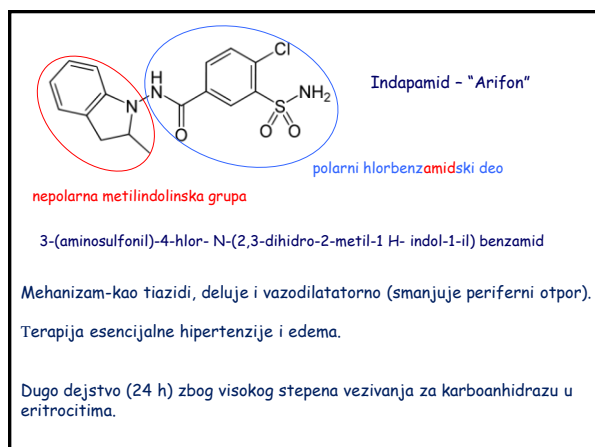
Tiazidima slični diuretici: hlortalidon i indapamid



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

Hlortalidon (48-72 h)

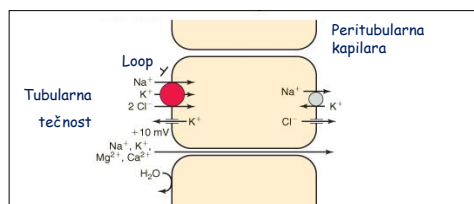
2-hloro-5-(1-hidroksi-3-okso-1-izindolinil)-benzensulfonamid



#### 4. Diuretici Henleove petlje

- Blokiraju kotransport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{Cl}^-$

Uzlazni deo Henleove petlje



Brzo i kratko dejstvo; aniedematozni lekovi.

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

Podela diuretika Henleove petlje prema hemijskoj strukturi:

1. Sulfonamidski diuretici
2.  $\alpha,\beta$ -nezasićeni ketoni fenoksisirćetne kiseline

### Sulfonamidski diuretici

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



Furosemid (Lasix)



Bumetanid

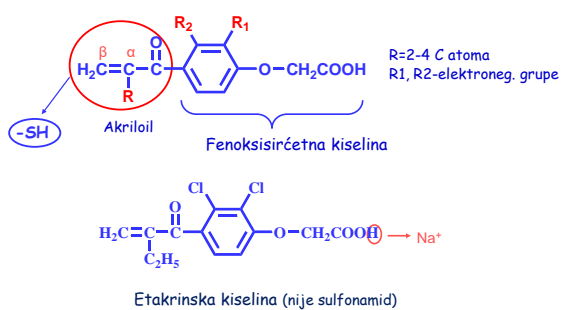
5-(Aminosulfonyl)-4-hlor-2-[(2-furanilmetil) amino] benzoeva kiselina

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

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

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

$\alpha, \beta$  - nezasićeni ketoni



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

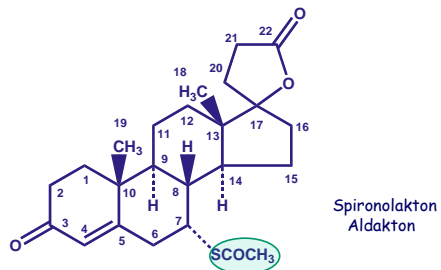
Uzlazni deo Henleove petlje

### 5. Diuretici koji štede kalijum (sabirni kanalić)

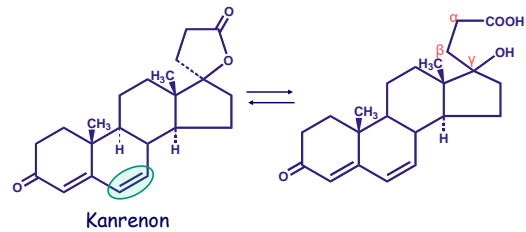
- Deluju kao kompetitivni antagonisti aldosterona u ćelijama distalnih tubula i sabirnih kanalića → povećavaju izlučivanje  $Na^+$  i vode, a štede  $K^+$   
(Spronolakton)
- Blokiraju luminalne kanale  $Na^+$  u distalnom izvijanom tubulu i smanjuju reapsorpciju  $Na^+$  i sekreciju  $K^+$   
(Triamteren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

ILI

## Antagonisti aldosterona

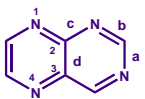


7  $\alpha$ -(acetilno)-17 $\beta$ -hidroksi-3-okso-pregna-4en-21-karboksilne kiseline- $\gamma$ -lakton

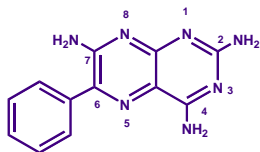


Glavni aktivni metabolit

## Derivati pteridina



Pteridin = pirazino [2,3-d] pirimidin

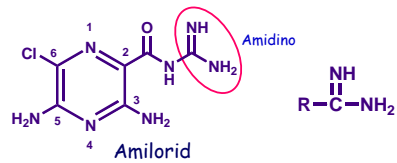


## Triamteren

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

- Blag diuretik, deluje direktno na distalne tubule
- Inhibira reapsorpciju  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$ , stimulise reapsorpciju  $\text{K}^+$
- Strukturne sličnosti sa inhibitorima folatreduktaze - ispoljava sporedno dejstvo

## Aminopirazin



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

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