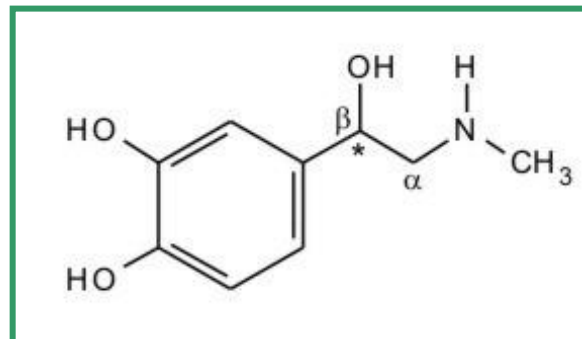
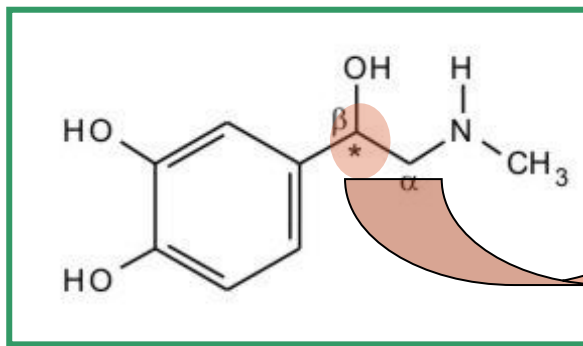


ADRENERGICKI LIJEKOVI



- Adrenergicki lijekovi su jedinjenja koja moduliraju aktivnost simpatikusnog nervnog sistema
- Noradrenalin se sintetise na terminalnom kraju simpatikusnih neurona dok adrenalin nastaje u srzi nadbubrega (dejstvom enzima metil transferaze koja vrsi metilovanje noradrenalina)
- Pripadaju grupi β feniletilamina (sadrze benzenov prsten i etilaminski lanac). Kako benzen sadrzi dvije hidroksilne grupe u položajima 3 i 4 (katehol, orto-disupstituisani fenol) ova jedinjenja su poznata i pod nazivom kateholamini





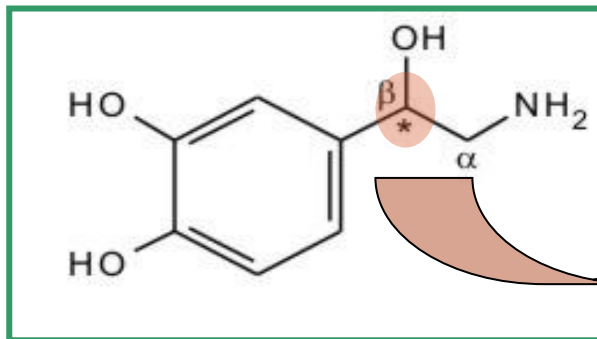
asimetričan ugljenikov atom

Koristi se racemat
(R aktivan, S netoksican)

Adrenalin bitartarat, hlorid

ADRENALIN (epinefrin)

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

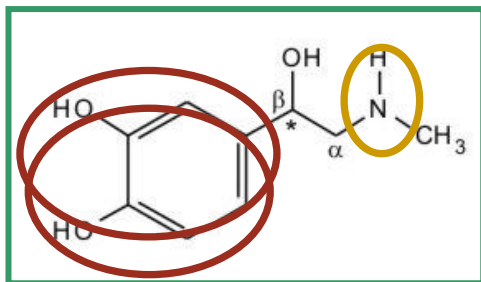


asimetričan ugljenikov atom

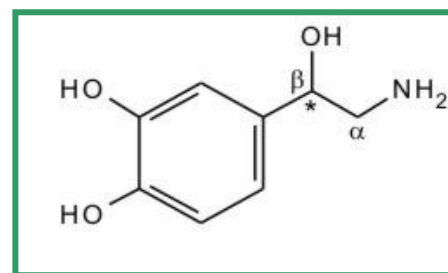
NORADRENALIN (norepinefrin)

R(-)-4-(2-amino-1-hidroksietil)-1,2-benzendiol





Adrenalin (epinefrin)



Noradrenalin (norepinefrin)

- Koje su **kisele** a koje **bazne** funkcionalne grupe? (fenol i amin)
- U kom obliku se nalaze u fiziološkim uslovima (na pH=7,4)?
(kateholamini su prisutni u obliku katjona (95 %), cviter jona (3%)
i manje od 2 % u nejonizovanom obliku)
- Da li su polarni? (da)

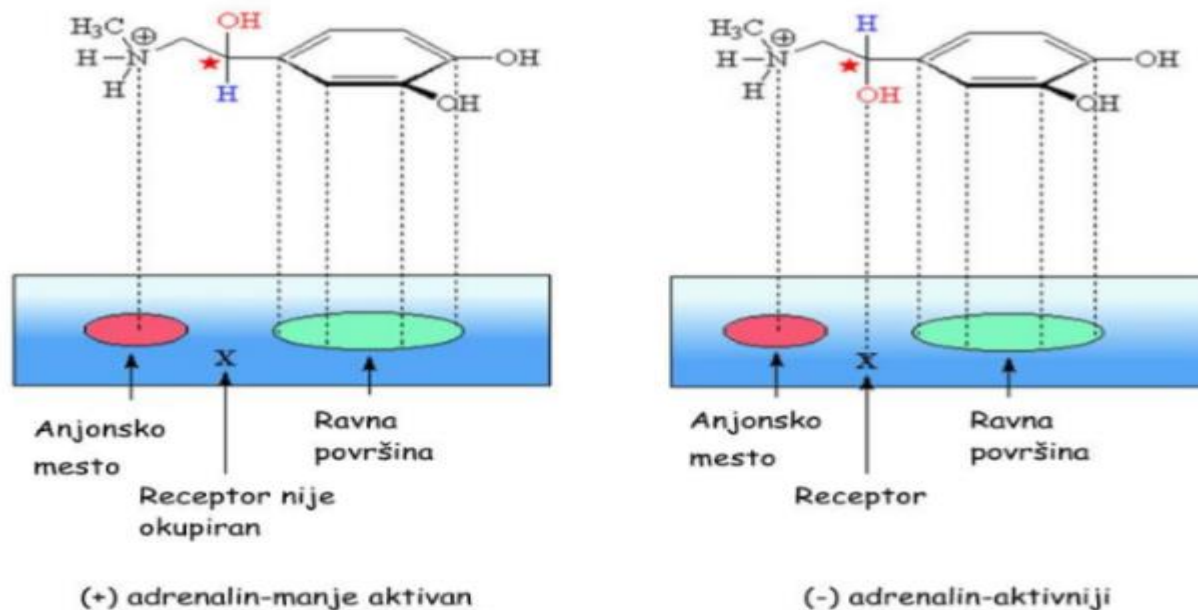
**Da li A/NA mogu
da se primjenjuju
per os?**

Adrenalin i noradrenalin se ne mogu primjenjivati *per os*
zbog svojih fizicko-hemijskih osobina (polarnost) i brze
enzimske inaktivacije



Razlika u dejstvu stereoizomera moze se objasniti konceptom tri mjesta vezivanja za receptor.

Razlicita prostorna orijentacija OH grupe na hiralnom centru prouzrokuje razlicit stepen vezivanja enantiomera za receptor a time i razlicitu aktivnost enantiomera



Vezivanje S i R enantiomera adrenalina za receptor



METABOLIZAM

Oslobodjeni noradrenalin aktivnim transportom vraća se u presinaptički neuron i ovaj mehanizam je poznat kao ponovno preuzimanje neurotransmitera ili “reuptake”. Na ovaj način se uklanja oko 95% noradrenalina iz sinaptičkog prostora.

Dio “vraćenog” noradrenalina se ponovo deponuje u vezikule a dio metabolise dejstvom enzima monoamino oksidaza (MAO). Manji dio noradrenalina difunduje u okolni prostor i podliježe dejstvu ekstraneuralnog enzima katehol-Ometitransferaza (COMT).

MAO postoji u dvije izoforme (kao MAO A i MAO B) i učestvuje u reakcijama oksidativne deaminacije

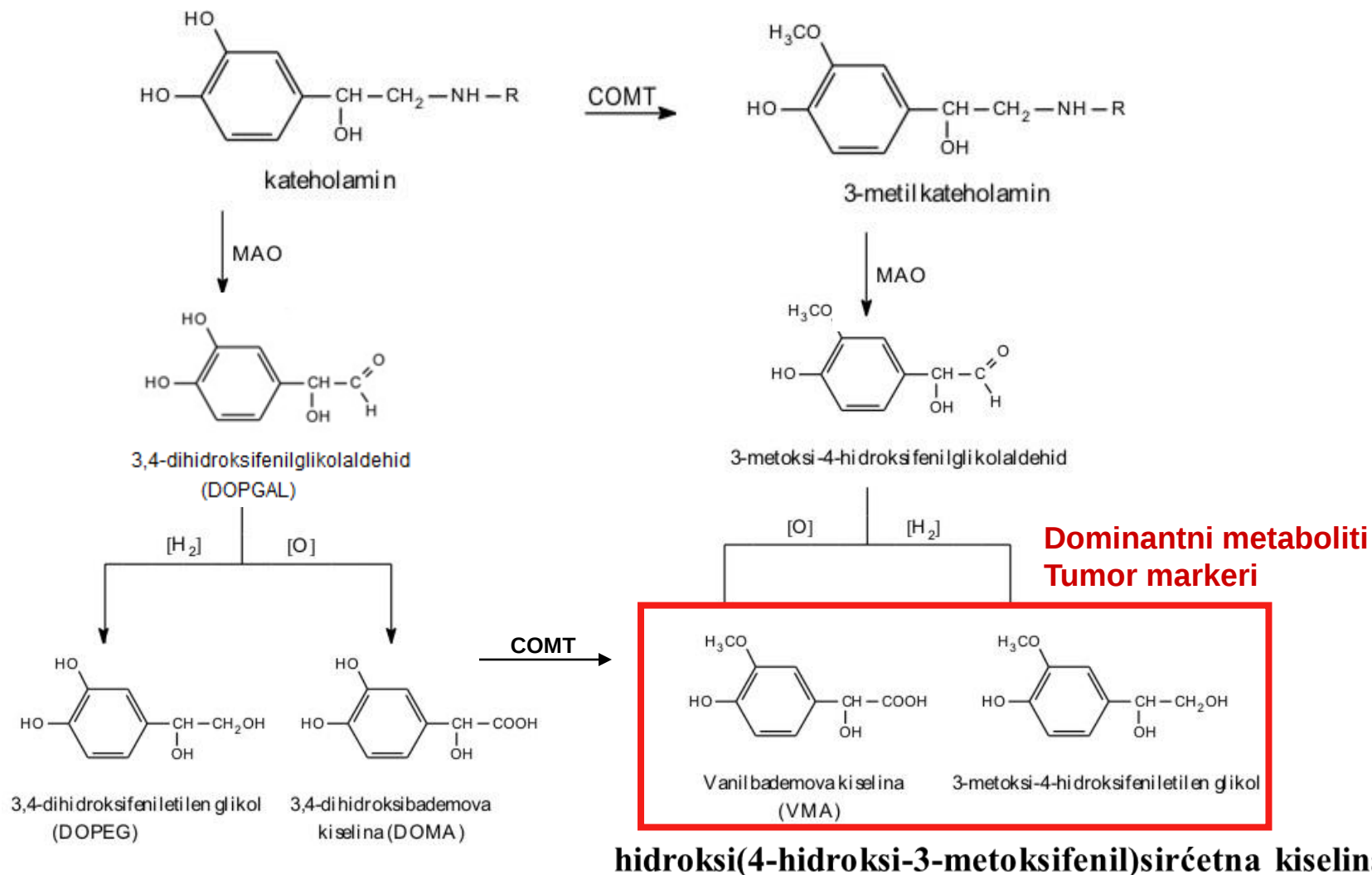
COMT katalizuje reakcije metilovanja supstrata koji imaju kateholnu strukturu (uvijek se metiluje meta-hidroksilna grupa supstrata !).

Glavni urinarni metabolit noradrenalina je 3-metoksi-4-hidroksimandelicna kiselina (VMA).



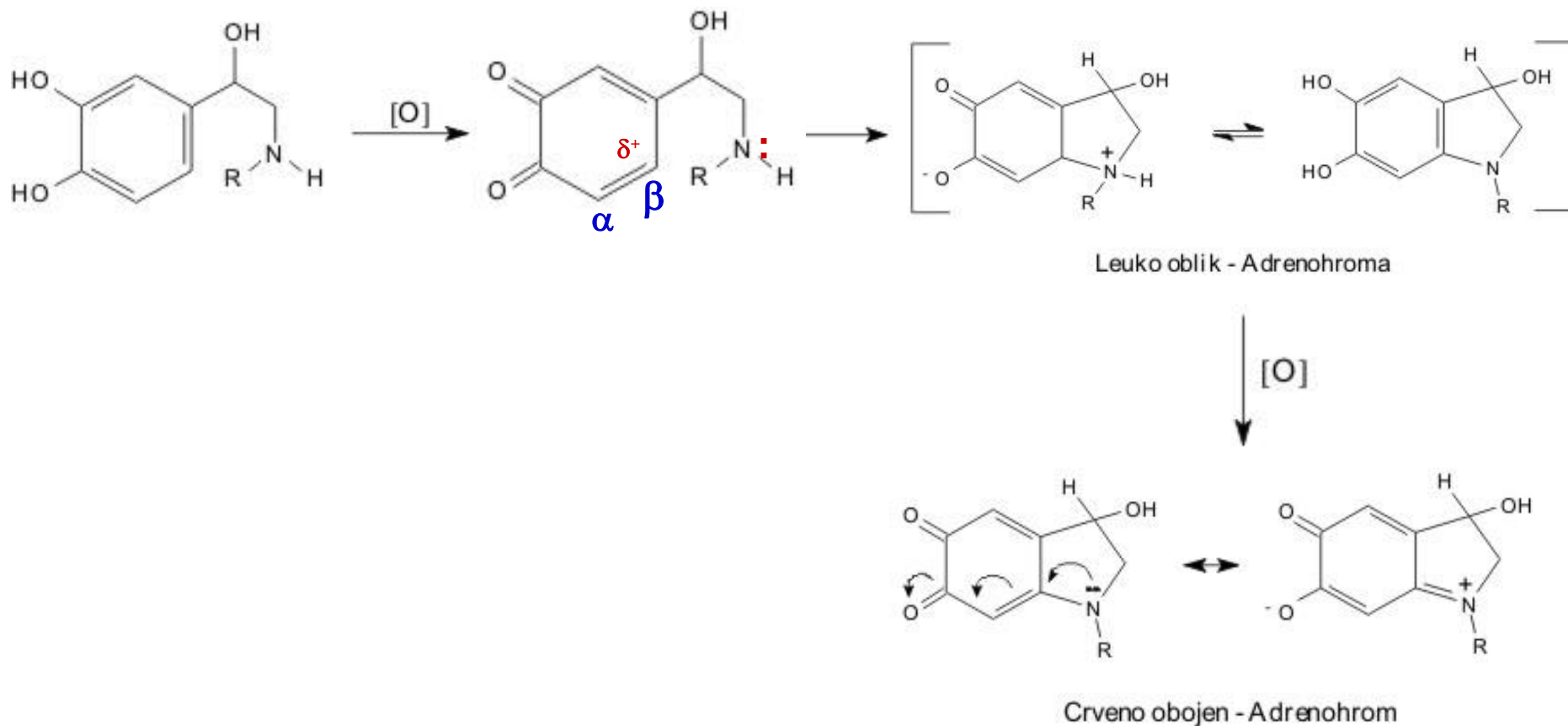
Koje je poluvrijeme eliminacije A/NA? 1-3 min

Bademova kiselina: ($\pm$)- α -hidroksi-benzensirćetna kiselina



Nukleofilnim napadom amino grupe dolazi do intramolekulske ciklizacije pri čemu nastaje adrenohrom.

Adrenohrom je rezonantno stabilizovan betainskom strukturom.



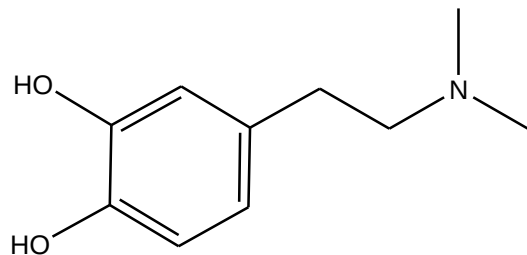
SAZETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

ADRENALINE (EPINEPHRINE) SOLUTION FOR INJECTION BP

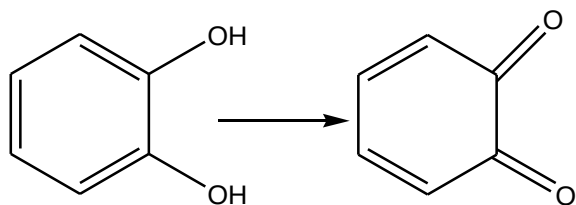
- List of excipients
 - Sodium Chloride
 - Sodium Metabisulphite Koja je uloga natrijum metabisulfita?
 - Water for Injections
 - Dilute Hydrochloric Acid Koja je uloga HCl? Podesavanje pH
- Jedinjenja koja sadrže kateholnu strukturu veoma su podložna in vitro reakcijama oksidacije (do orto-hinona) pa se rastvori kateholamina stabilizuju dodatkom nekog antioksidansa (askorbinska kiselina, natrijum bisulfit)



Adrenalin i noradrenalin su prirodni kateholamini,
ali se za farmaceutsku upotrebu dobijaju totalnom sintezom.



kateholamin



katehol



Da li je struktura katehola stabilna?

Oksidacija se desava u prisustvu vazduha, drugih oksidacionih sredstava, $\text{pH} > 7$, katjona (Cu, Zn, Fe) do obojenih proizvoda!

Iz sazetka lijeka: “slabo ruzicast rastvor je ispravan, ali crveni ili mrki su neupotrebljivi”

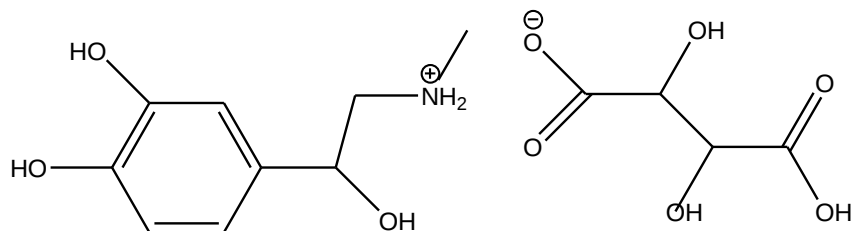
Kateholamini su fotosenzitivni!

Na koji nacin se mogu stabilizovati rastvori kateholaminskih lijekova?

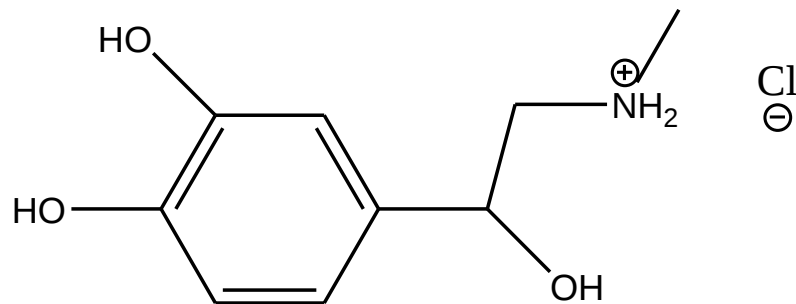


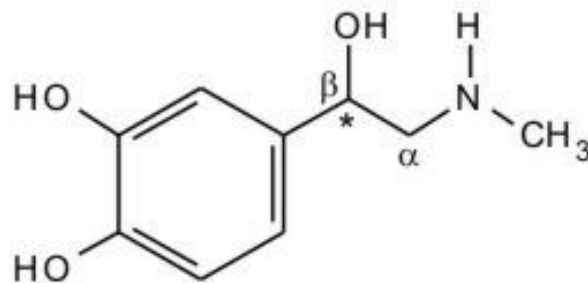
ADRENALIN JE OFICINALAN U OBLIKU SOLI BITARTARATA I SOLI HIDROHLORIDA

- Napisati adrenalin bitartarat



- Napisati adrenalin hidrohlorid





- a) supstanca je epinefrin ☒ DA ☐ NE
- b) supstanca se koristi kao baza ☐ DA ☒ NE
- c) pripada derivatima rezorcinola ☐ DA ☒ NE
- d) stabilna je na oksidaciona sredstva ☐ DA ☒ NE
- e) koristi se *per os* ☐ DA ☒ NE
- f) pripada grupi neurohormona ☒ DA ☐ NE
- g) koristi se parenteralno kod cirkulatornog kolapsa ☒ DA ☐ NE



Razlozi za sintezu novih lijekova

In vivo:

Niska bioraspoloživost (oralno neaktivni)

Niska lipofilnost

Biološko poluvrijeme 1-2 min primjenjen infuziono

Brz metabolizam dejstvom MAO i COMT (jetra), 3-O glukuronid/
sulfat (intestinum)

In vitro:

Nestabilni kao baze i soli

Inaktivni - per os

Neselektivni

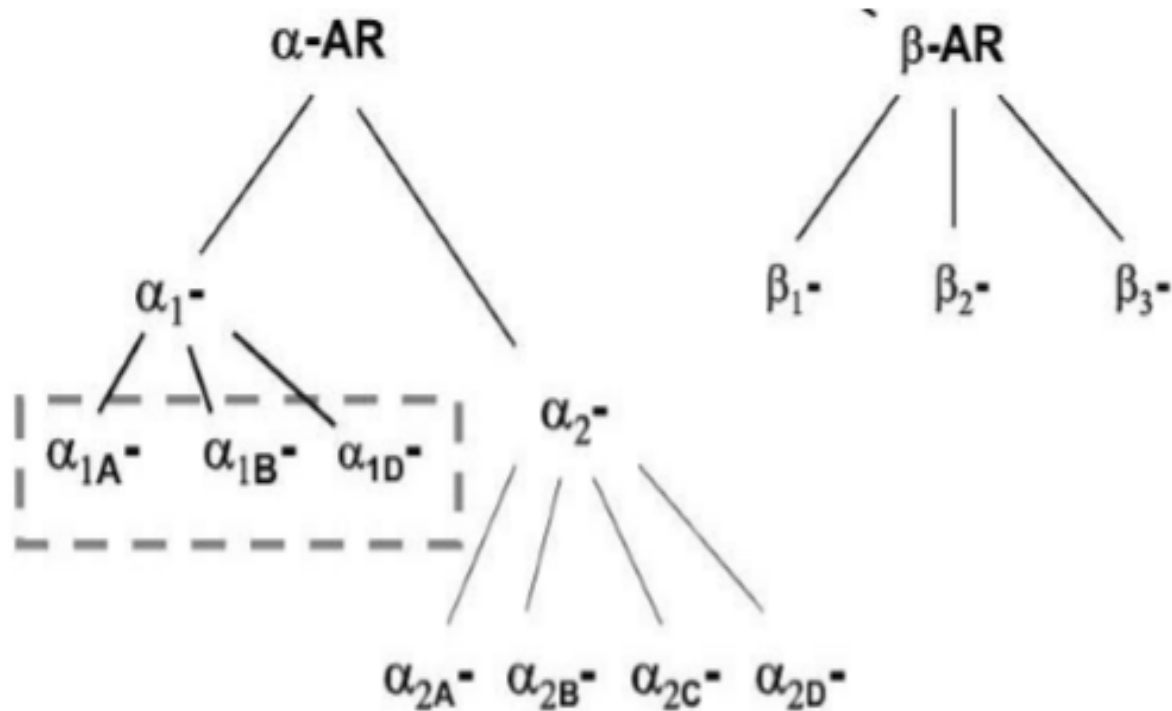
Cilj

Dejstvo duze i selektivnije

Stabilniji in vitro i in vivo

Per os primjena lijeka





. Tipovi I podtipovi adrenergičkog receptora (AR)



- agonisti α 1 terapijski se koriste kod hipotenzije i kao nazalni dekongestivi; antagonisti ovih receptora se u terapiji koriste kao antihipertenzivi
- agonisti α 2 receptora koriste kao antihipertenzivi i kod glaucoma
- antagonisti β 1 receptora se terapijski koriste kao antihipertenzivi
- agonisti β 2 receptora se terapijski koriste kao bronhodilatatori.



Sve promjene na strukturi noradrenalina mogu se podjeliti na:

- a) promjene na amino grupi
- b) promjene na α -C atomu
- c) promjene na aromaticnom prstenu

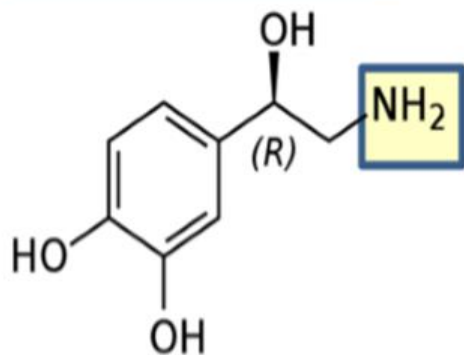


Promjene na amino grupi

I primarni i sekundarni amini pokazuju agonisticku aktivnost, tercijarni i kvaternerni su neaktivni.

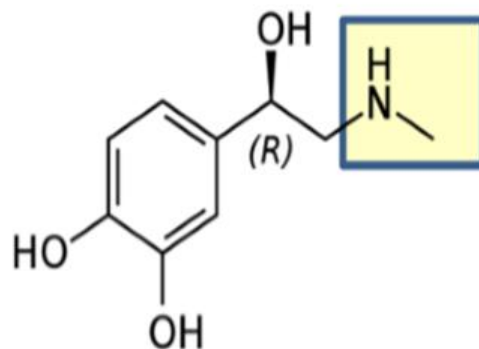
Sto je supstituent voluminozniji veca je aktivnost prema β -receptoru.

Jedinjenja sa terc-butil radikalom pokazuju vecu selektivnost prema β_2 receptoru.



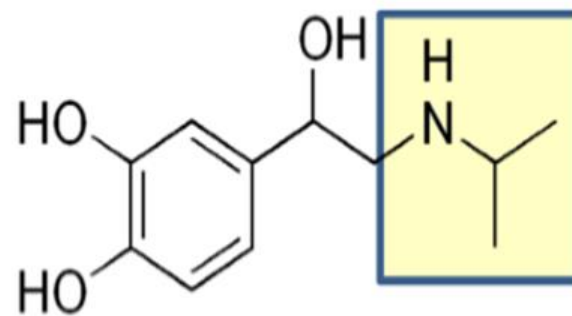
Noradrenalin

$\alpha > \beta$



Adrenalin

$\alpha = \beta$



Izoprenalin

$\beta > \alpha$

Promena selektivnosti prema adrenergičkim receptorima u zavisnosti od supstitucije amino grupe

Promjene na α -C atomu

Supstitucija α -C atoma malim alkil grupama (metil, etil) sterno ometa pristup enzimu MAO i povećava stabilnost jedinjenja prema ovom enzimu (derivati katehola su i dalje nestabilni na COMT).

Ova hemijska promjena smanjuje aktivnost prema receptorima ali obezbjeđuje i određenu selektivnost prema α_2 i β_2 receptorima.

Supstitucijom α C atoma nastaje nov hiralni centar (2 C)

1R, 2R-vise izrazen indirektan mehanizam dejstva, primarno dejstvo je na α_1 postsinaptičke receptore (**vazokonstriktor**)

1R, 2S-vise izrazeno direktno dejstvo na receptore, primarno dejstvo je na α_2 presinaptičke receptore (**antihipertenziv**).



Promjene na aromaticnom prstenu

Selektivnost prema β receptorima

Zamjenom meta hidroksilne grupe katehola postize se stabilnost na enzim COMT

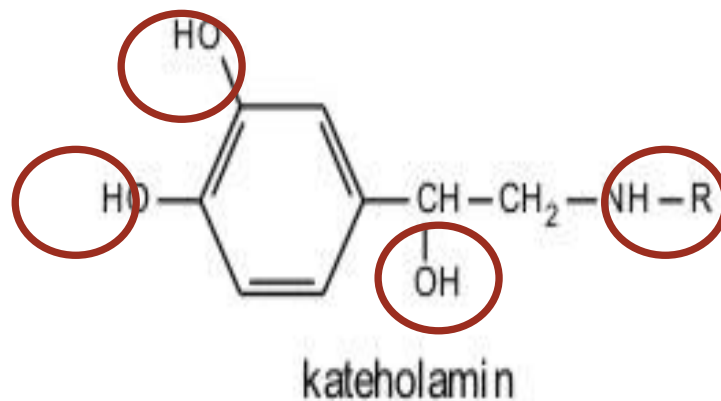
Stabilnost na COMT i selektivnost prema β_2 receptoru može se postići i zamjenom katehola rezorcinolom (3',5'-dihidroksifenol)

Selektivnost prema α receptorima

Kateholna struktura je značajna za agonističku aktivnost na α_2 receptorim
Jedinjenja selektivna za α_1 receptore se dobijaju uklanjanjem para hidroksilne grupe adrenalina pri čemu nastaju meta monofenoli



ZAOKRUZITI FARMAKOFORNE GRUPE KATEHOLAMINA:



Farmakoforne grupe ostvaruju interakciju sa receptorom

Zbog caga je vazno znati koje su farmakoforne grupe?

Zbog dizajna i sinteze novih boljih agonista i antagonista adrenergickih receptora



AGONISTI α_1 -ADRENERGICKIH RECEPTORA

Nazalni dekongestanti

1. Da li su der. feniletilamina supstrati za COMT?

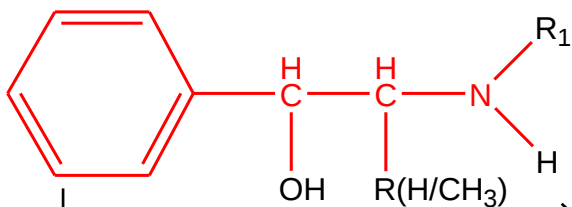
2. Kada su der. feniletilamina supstrati za MAO?

1. Nisu supstrat za COMT (ne sadrže kateholnu strukturu), stabilnija su i imaju duže dejstvo od noradrenalina

2. Ako je na N-metili ili etil grupa, prvo se demetiluju, sporija inaktivacija dejstvom MAO. Izopropil i terc butil se teško uklanjaju sa amino grupe

PODJELA:

1. Derivati feniletilamina



p-monofenoli

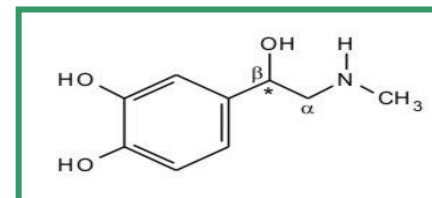
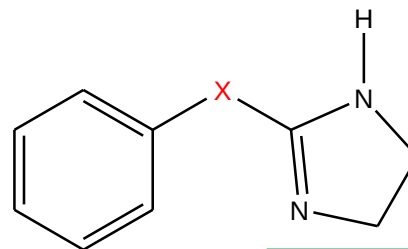
nefenoli (efedrinska grupa)

m-monofenoli- (α_1 selektivni)

2. Derivati arilimidazolina

α_1 selektivni (X=CH₂) nazalni dek.

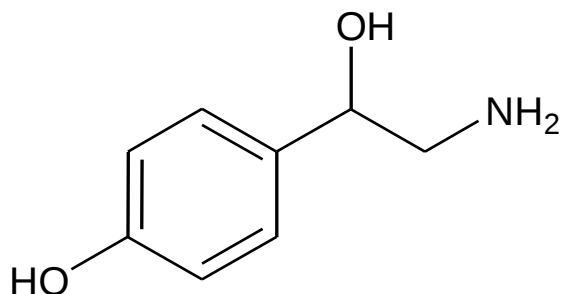
α_2 selektivni (X=NH) hipertenzija



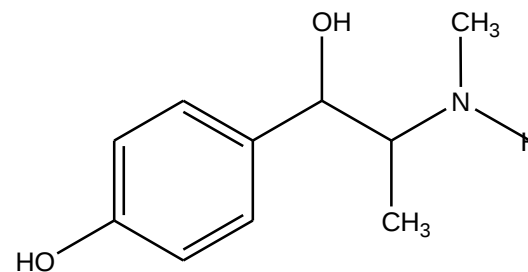
Agonisti α -AR (*p*-monofenoli)

Koji enzimi metabolizuju ove lijekove? MAO

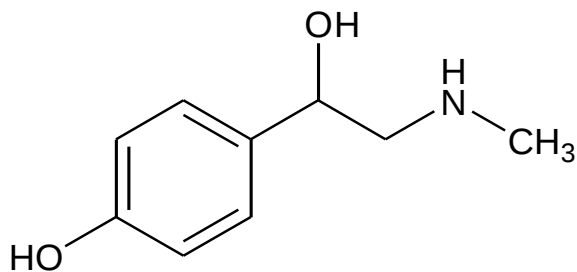
Koji lijek ce imati najduze djelovanje?



OKTOPAMIN



OKSILOFRIN



OKSEDRIN

Koja je terapijska indikacija ovih lijekova?
Vazokonstriktori, hipotenzija
(tartarati, hloridi)



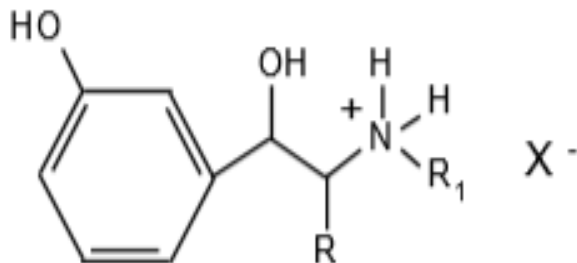
m-monofenoli – selektivni α_1 -agonisti

Koje je farmakolosko dejstvo prikazanih jedinjenja?

Nisu supstrat za COMT- duze dejstvo

Vazokonstriktori, hipotenzija tokom operacija

Dejstvo na CNS? Ne djeluju na CNS



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

Tartarati, hloridi

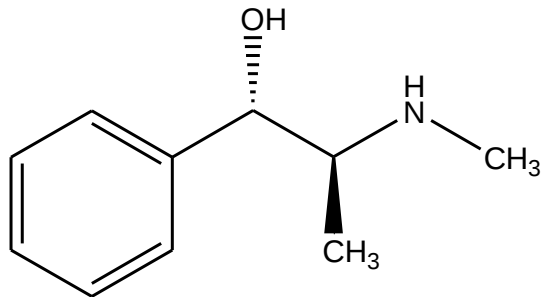


Nefenoli-efedrinska grupa

KOJI LIJEK NIJE DIREKTNI AGONISTA ADRENERGICKIH RECEPTORA? ZASTO? KAKO ON DJELUJE?
PSEUDOEFEDRIN, ZBOG S KONFIGURACIJE NA STEREOGENOM CENTRU, NEOPHODNA JE R. DJELUJE
INDIREKTNO, OSLOBADJA NORADRENALIN.

Diastereoizomeri (konfiguracija se razlikuje samo na jednom C, kod enantiomera na svim hiralnim centrima)

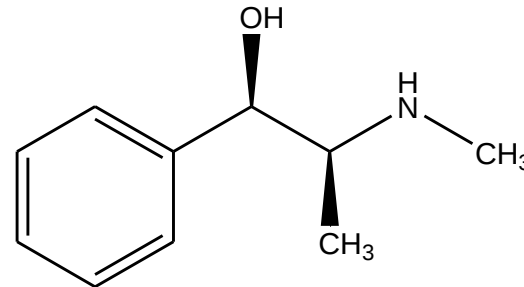
PSEUDOEFEDRIN



(treo)(1S,2S)

EFEDRIN

prirodni



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

- manje je polaran od kateholamina i lakse prolazi KMB.
- stabilan je na dejstvo COMT i MAO
- C-H oksidacije u para položaju benzena i N-dealkilacije
- per os, lokalno i parenteralno (u obliku soli, hlorida i sulfata).
- α , β receptore

Oba jedinjenja su fotodegradabilna.

Efedrin	Pseudoefedrin
Alkaloid baza, (-) 1R, 2S farmakološki aktivan	Oslobađa endogeni NA
Sinteza - efedrin racemat	Dijastereoizomer efedrina
Neselektivan	
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 (oslobađa endogeni NA)
Primena kod alergija i kao vazokonstriktor (oralno, lokalno, parenteralno)	

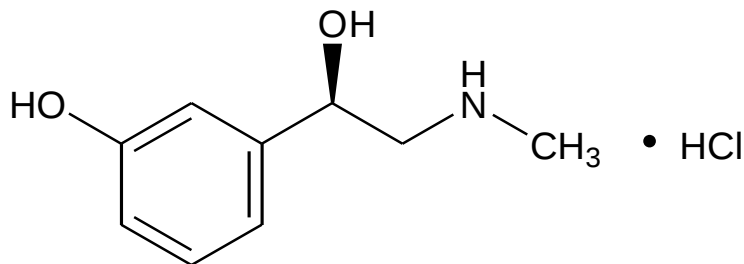


SAZETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

COLDREX®, TABLETA, 500MG/ 25MG/ 5MG/ 20MG/
30MG, 12 ILI 24 TABLETA U PAKOVANJU

KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži: 500 mg paracetamola, 25 mg kofeina, 5mg **fenilefrin-hidrohlrida**, 20 mg terpin monohidrata, 30 mg askorbinske kiseline.



Kojoj hemijskoj grupi α -AR agonista pripada fenilefrin-hidrohlrid?

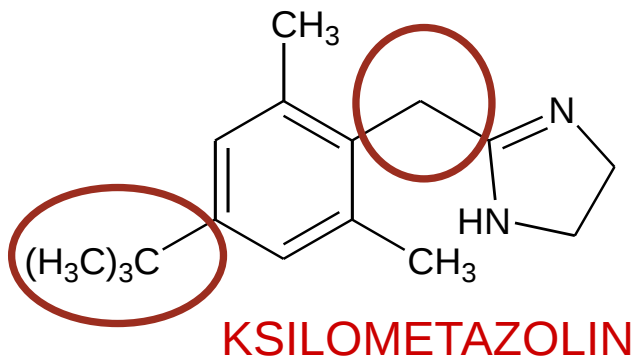
m monofenoli-derivate feniletilamina

Koja je farmakoloska uloga fenilefrin-hidrohlrida u ovom preparatu?

Simpatomimeticki dekongestiv, neravnomjerna resorpcja iz GITa, podlijeze metabolizmu 1 prolaza kroz jetru, djeluje samo lokalno na sluznicu nosa, ne i sistemski

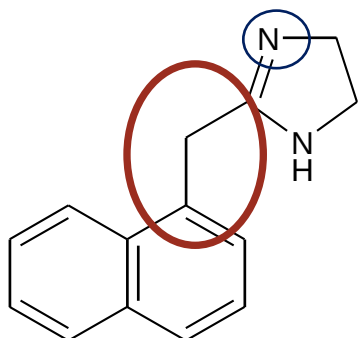


Derivati 2-aril (metil) imidazoline i 2-aminoimidazolina



2-[[4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetilfenil]metil]-4,5-dihidro-1H-imidazol

2-(4 tercbutil-2,6-dimetilbenzil)-2-imidazolin



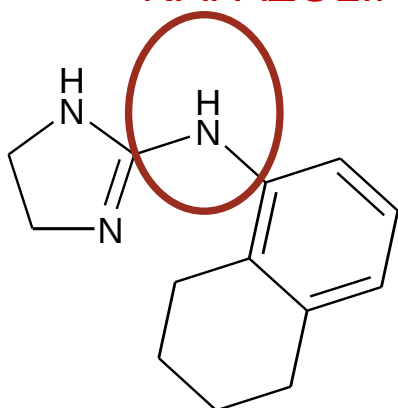
NAFAZOLIN

4,5-dihidro-2-(1-naftalenilmetil)-1H-imidazol

Koji od prikazanih jedinjenja ce biti selektivni agonisti α_1 -AR a koji α_2 -AR?

p-R, most=CH₂: selektivni α_1 agonisti

most=NH: selektivni α_2 agonisti



TRAMAZOLIN

Nazalni dekongestivi

Hipotonija I sok

Kombinovano sa lokalnim anestheticima

2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)amino]-2-imidazolin

AGONISTI β_2 - RECEPTORA

Koje su terapijske indikacije agonista β_2 -AR?

BRONHODILATATORI

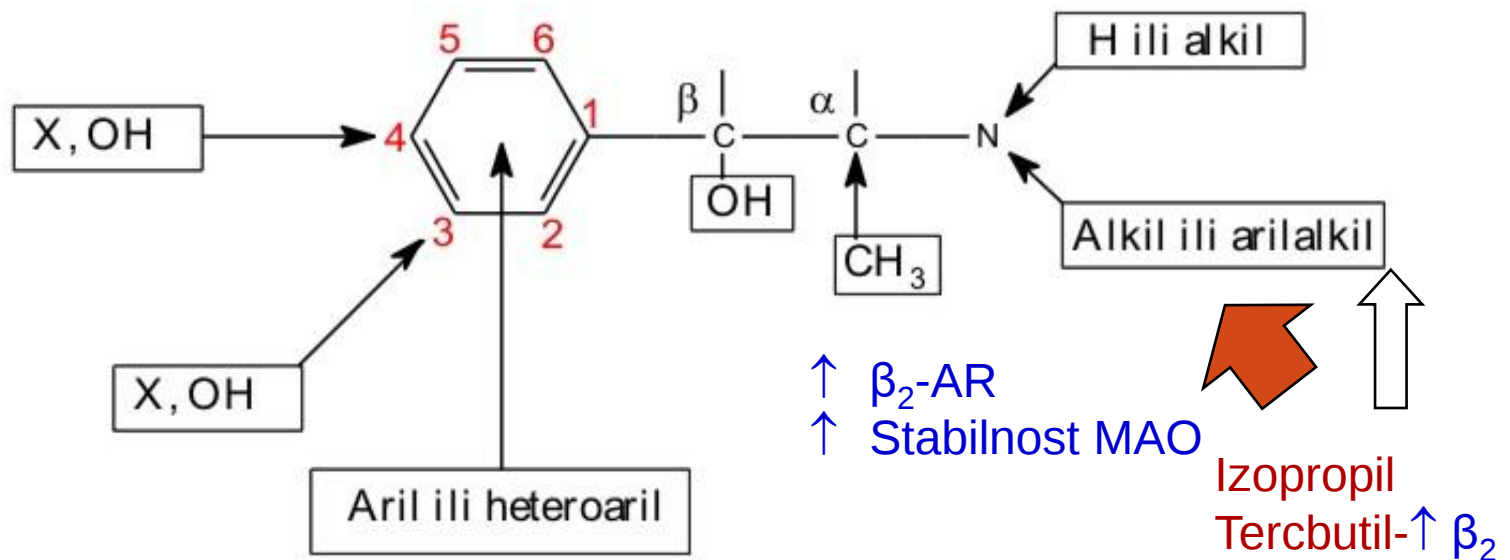
- Stabilnost na COMT se postize supstitucijom benzene
- Meta fenolna grupa supstitusiana ili su derivati rezorcinola.

-zamena *m*-OH grupe

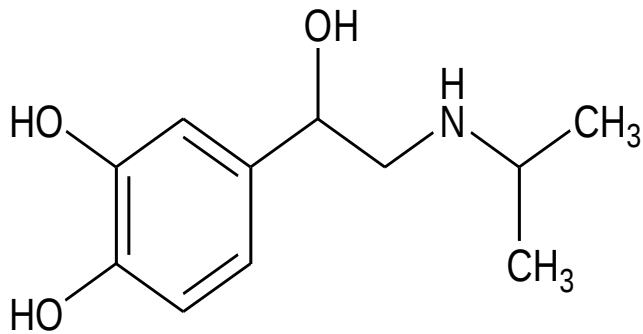
-rezorcinoli $\uparrow \beta_2$

- *p*-monofenoli – vazodilatatori

- (blokada- α + stimulacija- β_2)



O-DIFENOLI



IZOPRENALIN

Stabilan na MAO

Nestabilan na COMT

Brz metabolizam

Lako podlijeze reakcijama konjugacije sa
sufatima i glukuronidima

Mala bioraspoloživost

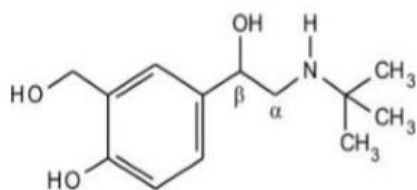
Neselektivan (β_1 , β_2)

Inhalaciono, parenteralno, sublingvalno

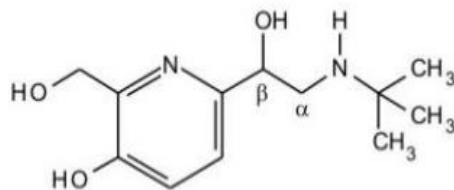


AGONISTI B2 RECEPTORA DOBIJENI SUPSTITUCIJOM META FENOLE GRUPE

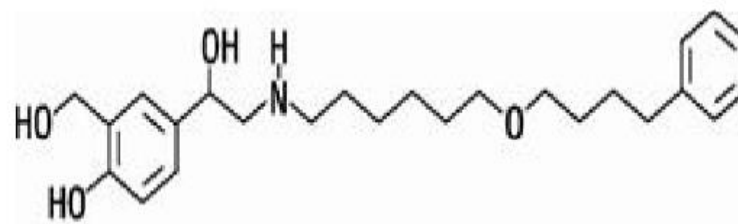
- povećana stabilnost na COMT I MAO- per os primjena



Albuterol



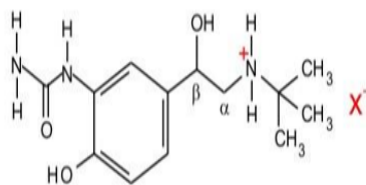
Pirbuterol



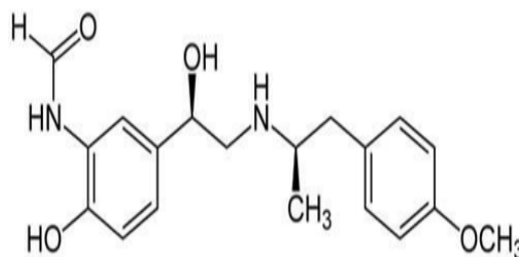
Salmeterol

oralno i inhalaciono piridinski izoster albuterola

R-(-) enantiomer-vecu aktivnost od racemate,
brzi metabolizam od S-(+) (proinflamatorno
dejstvo i sporiji metabolizam)



Karbuterol



Formoterol

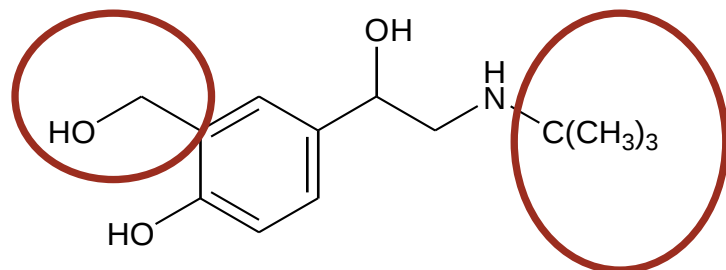
U meta-hidroksimetil grupa,
ureido ili amidska.

Voluminozni radikala na azotu:
terc butil (albuterol, pirbuterol,
karbuterol) ili aril alkil
(salmeterol, formoterol)-
povecava lipofinost, usporava
disocijaciju lijek-receptor i
produzava dejstvo.

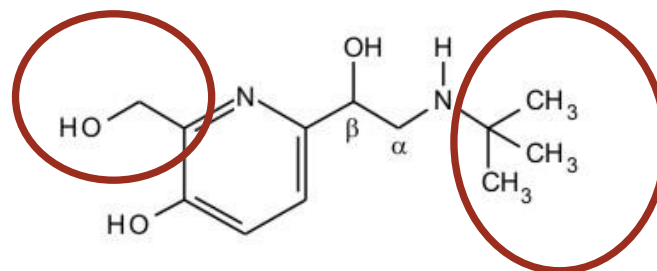
KOJA OD PRIKAZANIH JEDINJENJA SU SELEKTIVNI B₂ AGONISTI?

KOJA JEDINJENJA CE BITI SUPSTRATI ZA COMT?

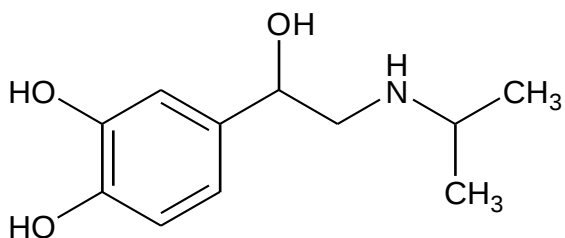
DA LI SU SUPSTRATI ZA MAO?



ALBUTEROL



PIRBUTEROL

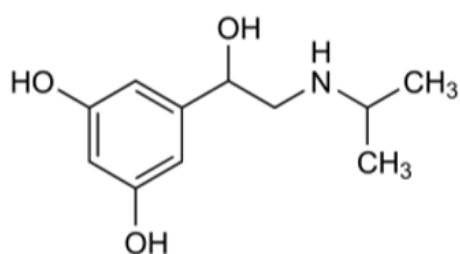


IZOPRENALIN

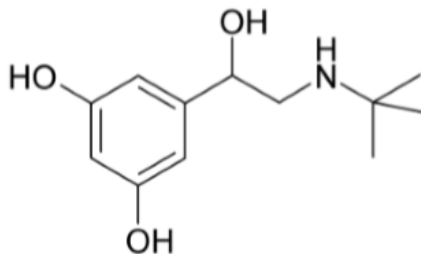


AGONISTI B2 RECEPTORA DOBIJENI ZAMJENOM KATEHOLA REZORCINOLOM

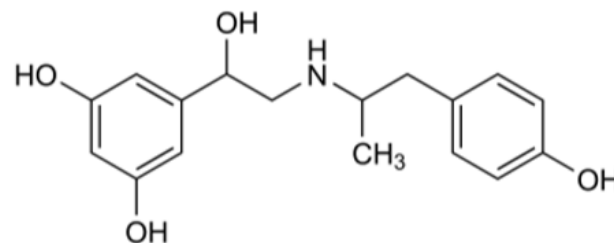
povećana stabilnost na COMT



Metaproterenol



Terbutalin



Fenoterol

3 puta veću aktivnost
(terc butil grupa je selektivnija za β_2 receptor od izopropil)

Stabilni i na MAO



BLOKATORI ADRENERGICKIH RECEPTORA

SIMPATOLITICI



B-BLOKATORI

Terapijski se koriste jedinjenja koja selektivno blokiraju dejstvo kateholamina na β_1 receptore i imaju malo ili nikakvo dejstvo na β_2 .

Indikacije za primjenu ovih lijekova su:

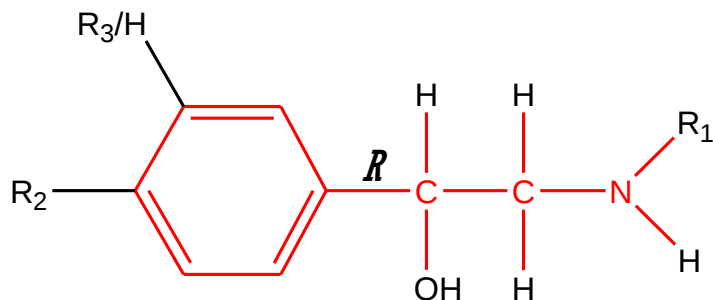
- hipertenzija
- angina pectoris
- srcane aritmije
- glaukom



B-BLOKATORI

Podjela

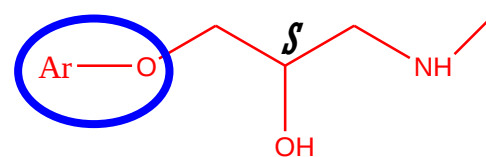
Derivati ariletanolamina



manje selektivni

m,p-disupstituisani i p-monosupstituisani

Derivati ariloksipropanolamina



kardioselektivniji

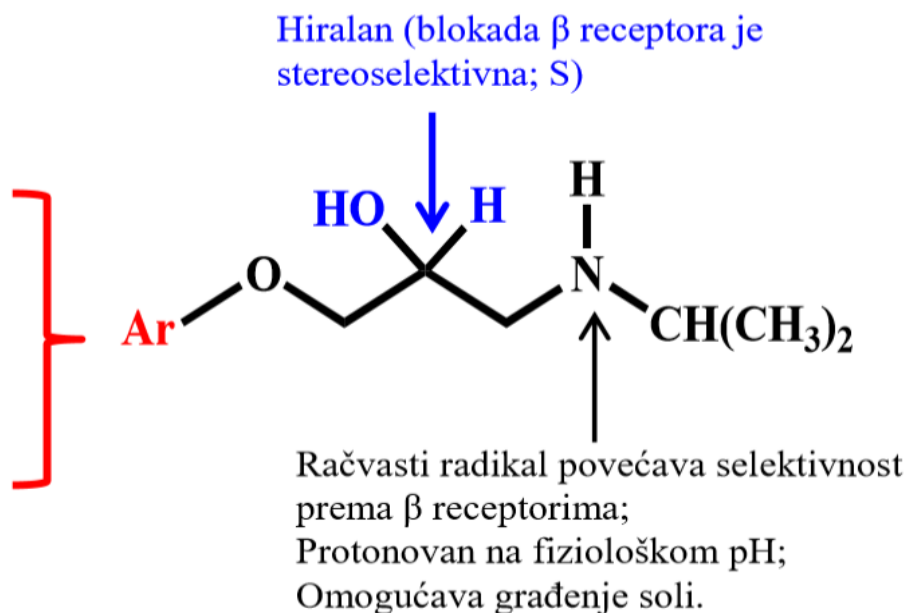
(nize doze)

(*p*-monosup. ili *o/p*-disupst.)



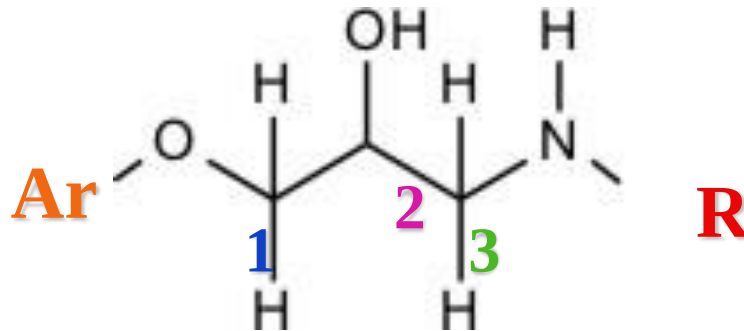
- Uslov za dejstvo prisustvo aromaticnog prstena (benzen, indol ili drugi heteroaromatičan prsten) i alkilaminskog lanca
- Za antagonisticko dejstvo znacajno je prisustvo oksimetil grupe, stereoizomer S konfiguracije, sekundarni amin (N,N-disupstituisani derivati su manje aktivni). Najefikasniji jedinjenja su ona kod kojih je azot supstituisan izopropil i terc. butil radikalom; ako je supstituent arilalkil nastaju jedinjenja sa dvojnim mehanizmom dejstva (i na α i na β receptore)
- Za dejstvo antagonista β receptora od posebnog je znacaja lipofilnost. Propranolol pokazuje nezeljene efekte u CNS zbog visoke lipofilnosti pa su dalja istrazivanja usmjerena na dobijanje jedinjenja koja sadrze hidrofilnije funkcionalne grupe.

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



QSAR – ARILOKSIPROPANOL AMINA

R - racvast radikal $\longrightarrow$ selektivnost za β receptor



mono p- $\longrightarrow$ $\uparrow\uparrow\uparrow$ selektivnost za $\beta 1$ receptor

$\downarrow$
kardioselektivni lijekovi

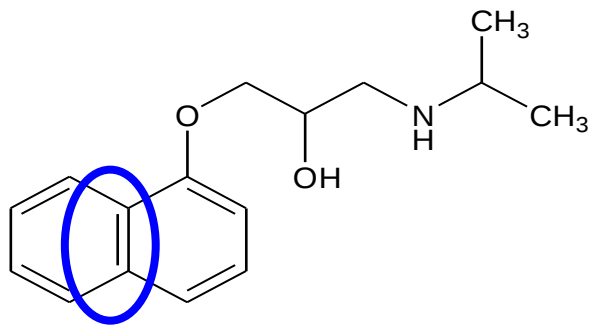
mono o- $\longrightarrow$ $\downarrow\downarrow\downarrow$ selektivnost za $\beta 1$ receptor

disupstituisan o-/p- $\longrightarrow$ $\uparrow$ snazan i selektivan antagonista $\beta 1$ rec.

disupstituisan o-/m- $\longrightarrow$ $\downarrow$ selektivnost za $\beta 1$ receptor



Neselektivni antagonisti β receptora



PROPRANOLOL

Derivat ariloksipropanolamina

Neselektivan

Racemat (aktivniji S)

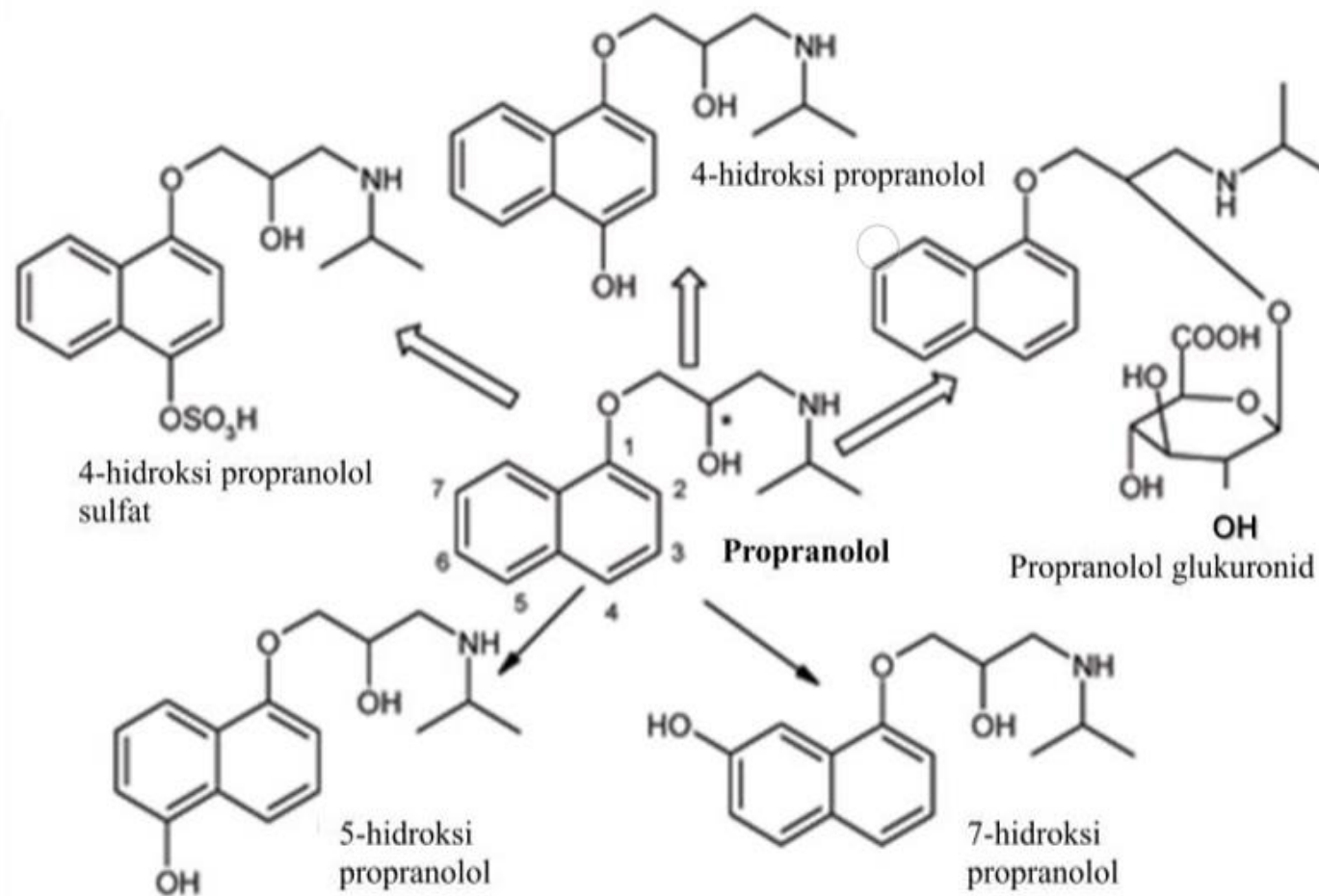
Najlipofilniji

lako prolazi u CNS

metabolise putem jetre

podlijeze metabolizmu prvog prolaza



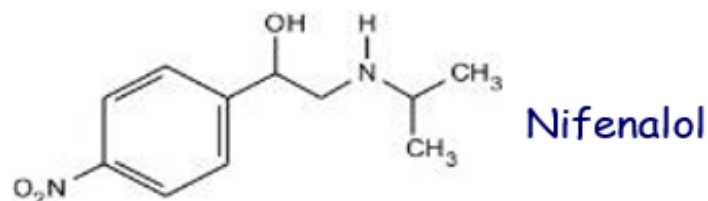
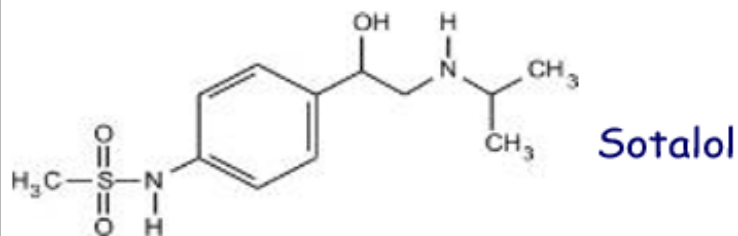


Metabolizam propranolola

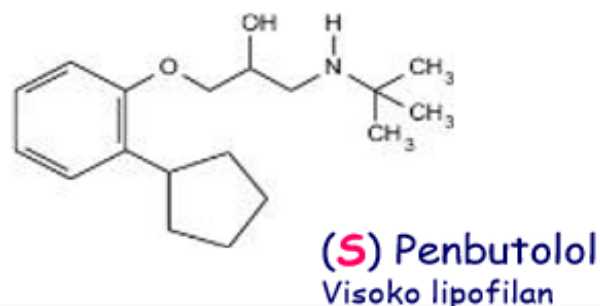
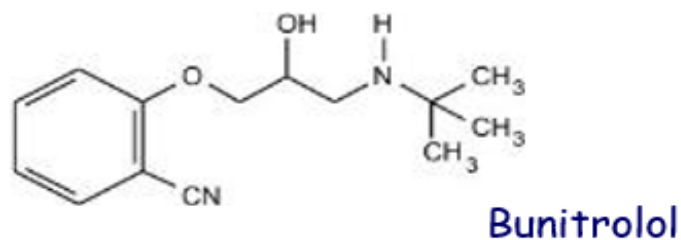
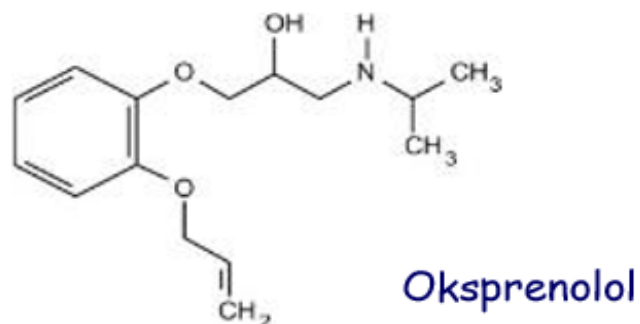
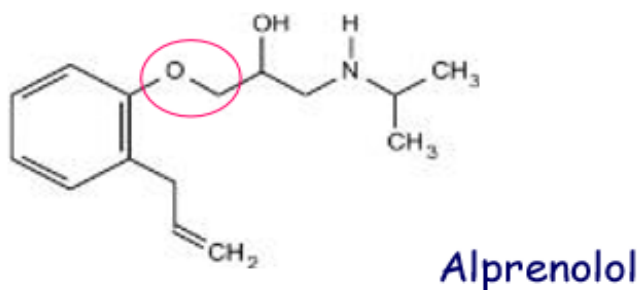


antiaritmik

- Derivati ariletanolamina



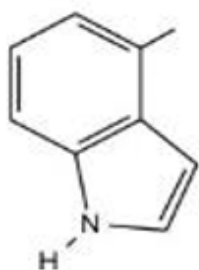
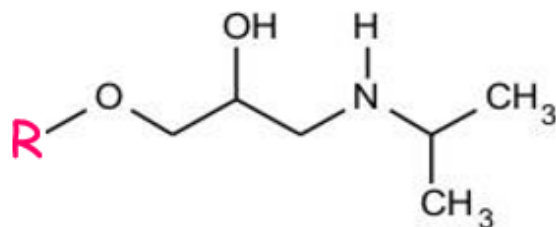
- Derivati ariloksipropanolamina-orto monosupstituisani



Zajednicko u strukturi prikazanih jedinjenja je da svi sadrže sekundarni amin, supstituenti na azotu su izopropil ili terc. butil. Razlikuju se u strukturi aromatičnog dijela molekula

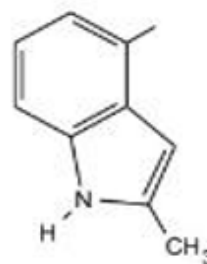


- Derivati arilloksipropanolamina-heteroaril i aril supstituenti

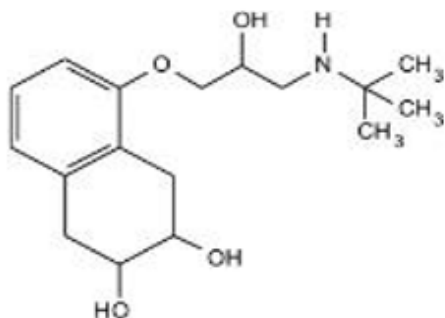


Pindolol

antihipertenzivi

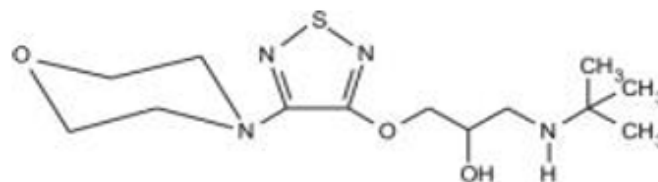


Mepindolol



Nadolol

angine pectoris



(S) Timolol

Glaukoma
kapi za oci



Zasto je vazno da β blokator bude selektivan?

Ne djeluje na β 2 receptore u drugim tkivima sto mu daje odredjenu terapijsku prednost (mogu se koristiti kod pacijenata sa bronhijalnom astmom. Takodje, ne djeluju na vaskularne receptore koji posreduju u vazodilataciji tako da ne dolazi do povecanja perifernog otpora

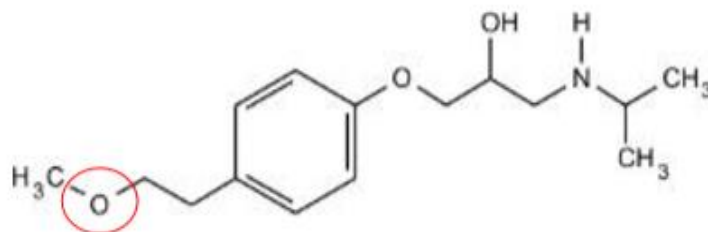
Kardioselektivnost je dozno-zavisna, odnosno, postoji samo kod malih doza-povecanjem doze kardioselektivnost se gubi

Najznacajniju grupu selektivnih antagonista β 1 receptora cine para supstituisani derivati ariloksipropanolamina (u terapiji su prisutni i orto, para disupstituisani derivati).



- p-monosupstituisani

etri

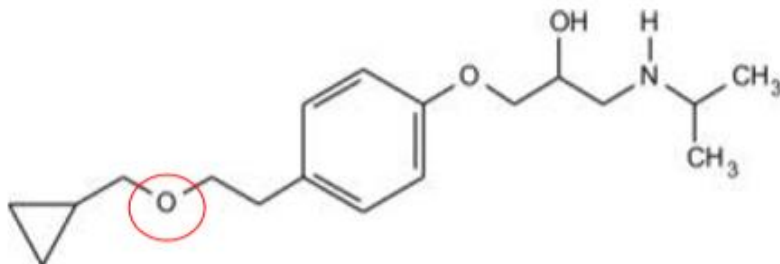


Angina pectoris

Metoprolol (tartarat)

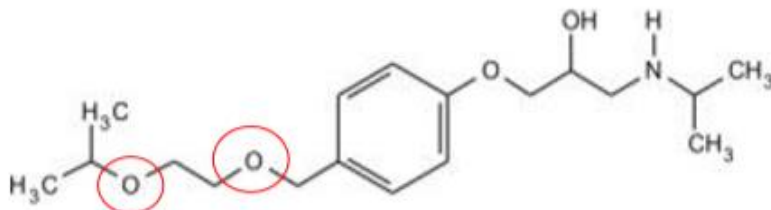
(4-metoksietil-fenoksi)-3-(izopropilamino) propanol-2

Metabolizam prvog prolaza, manje od 5% nepromenjen, $\text{Log } P = 1.8$, $t_{1/2} \sim 3-4 \text{ h}$



Betaksolol (hlorid)

Manje od 15% izlučuje nepromenjen, $\text{Log } P = 2.7$, $t_{1/2} \sim 14-22 \text{ h}$, glaukom



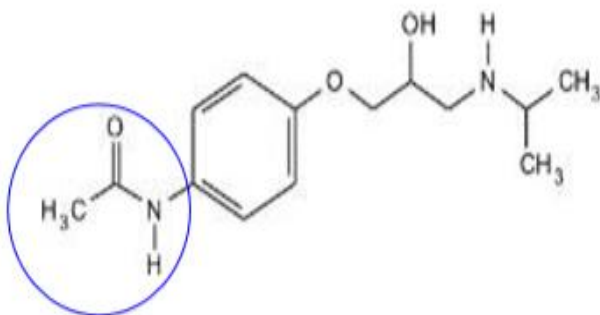
Bisoprolol (HCl, tartarat)



- p-monosupstituisani

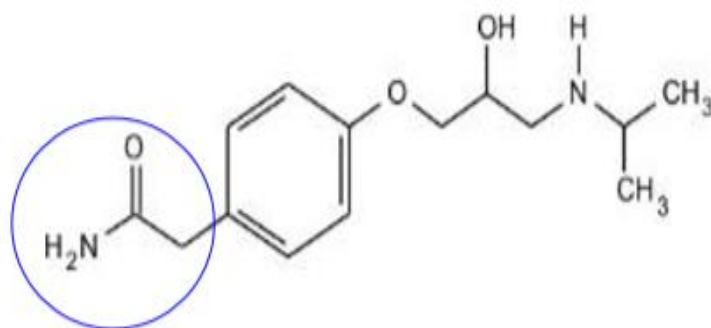
amidi

Hidrofilniji, brže metabolišu.



Praktolol

Selektivni β_1 antagonista,
polarniji, CNS $\downarrow\downarrow$ - toksičan



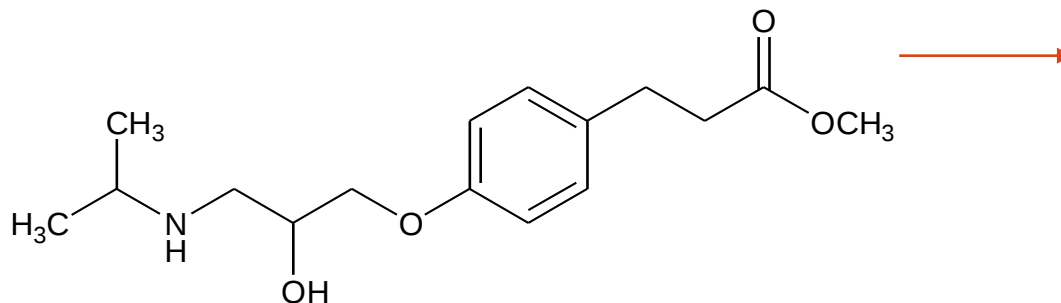
Atenolol

Angina pectoris



p-monosupstituisani
estar

ZBOG CEGA NAVEDENI LIJEK IMA KRATKO POLUVRIJEME ELIMINACIJE?



ESMOLOL

$t_{1/2} = 9 \text{ min}$

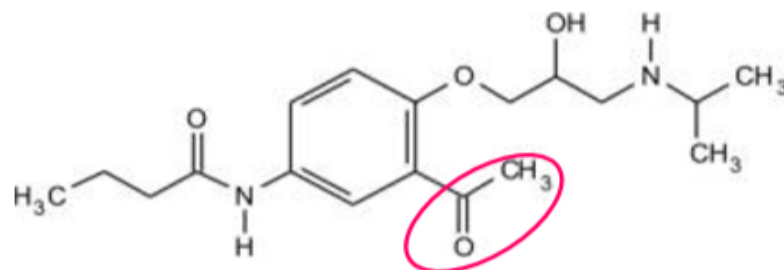
→
Hidroliza
inaktivna kiselina

S obzirom na tako kratko poluvreme eliminacije,
kada se ovaj lijek upotrebljava?

u urgentnim stanjima, npr, u toku ili posle operacije



- o,p-disupstituisani; amidi

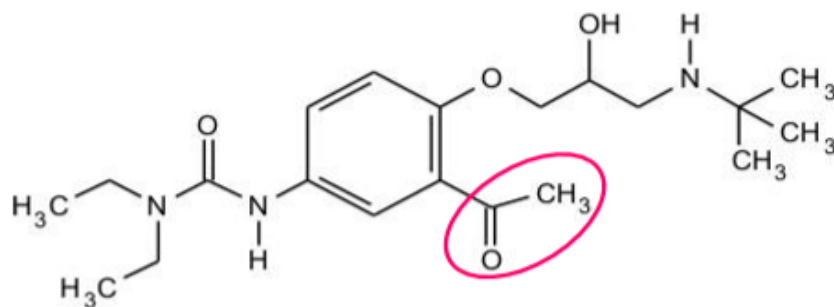


Acebutolol $\equiv$ Butiranilid

Amid buterne kiseline; $t_{1/2} \sim 2-4$ h

Met. 1 prolaza-Diacetolol $t_{1/2} \sim 8-12$ h

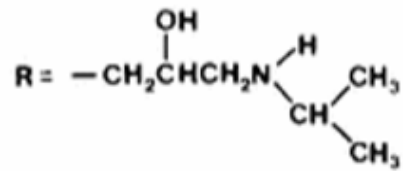
Povećana hidrosolubilnost



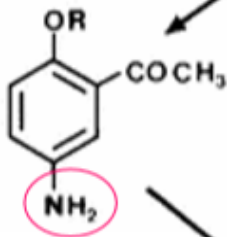
Celiprolol



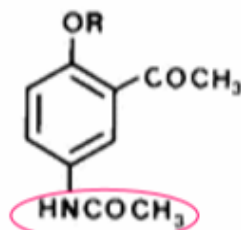
Metabolizam Acebutolola



hidroliza

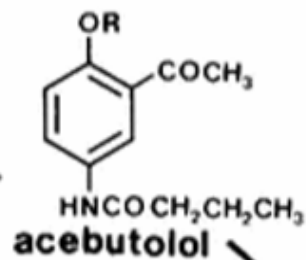


acetilovanje

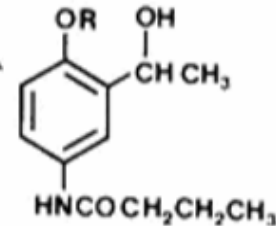


Diacetolol

aktivan



acebutolol



Diacetolol - veća konc u plazmi od acebutolola

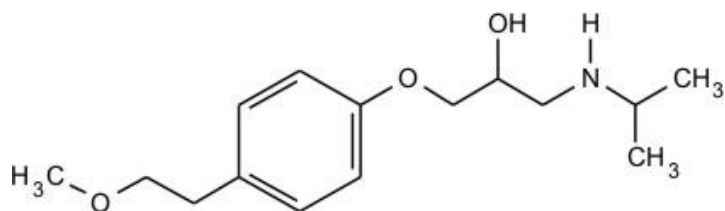
Antiaritmik



- Jako lipofilna jedinjenja (propranolol, penbutolol, metoprolol, betaksolol) prolaze u CNS, podliježu metabolizmu prvog prolaza i eliminisu se putem jetre.
- Manje lipofilna jedinjenja (sotalol, timolol, acebutolol, atenolol) ne prolaze KMB, manje su podložni metaboličkim reakcijama i izlucuju se putem bubrega

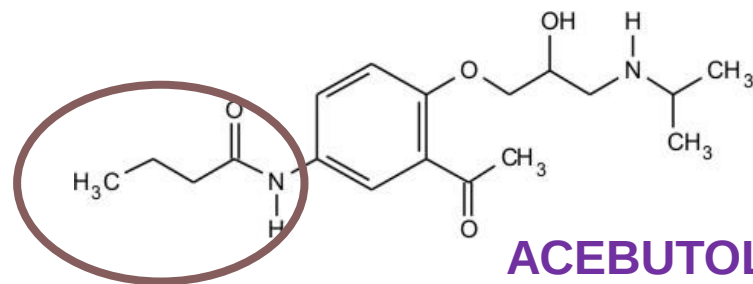


KOJI LIJEK IMA DUZE DEJSTVO?



METOPROLOL

Umjereno lipofilan, metabolizam u jetri ($t_{1/2}$: 3 do 5h)



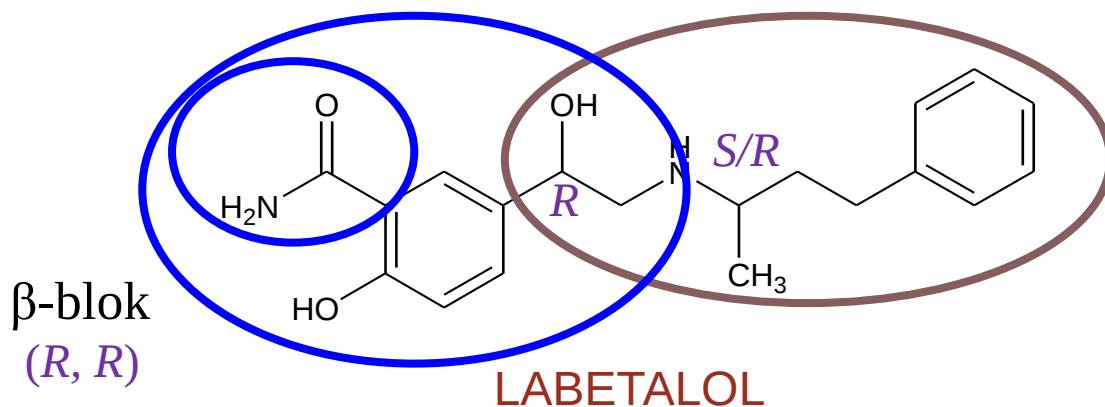
ACEBUTOLOL

Acebutolol ($t_{1/2}$: do 4h) podlijeze prvom prolasku kroz jetru kada se formira diacetolol – aktivan metabolit ($t_{1/2}$: do 12h)



NAVEDENI LIJEKOVI IMAJU DVOJNI MEHANIZAM DEJSTVA.
 ODREDITI FARMAKOFOR, KONFIGURACIJU I DEJSTVO.
 KAKAV JE ODNOS AKTIVNOSTI NA JEDNOM I NA DRUGOM RECEPTORU?
 KOJA JE NJHOVA TERAPIJSKA INDIKACIJA?

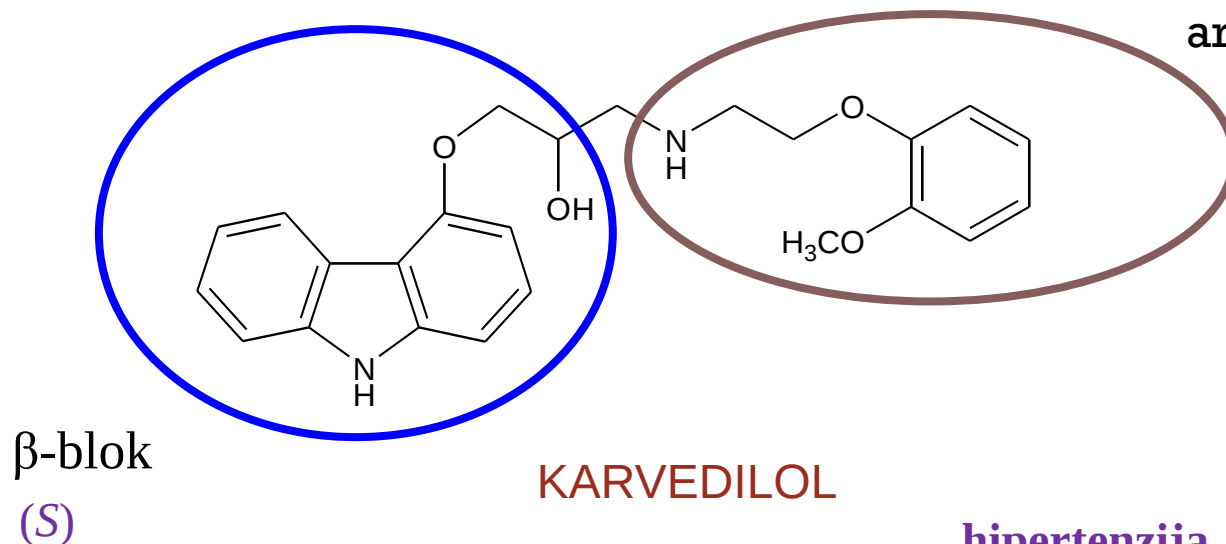
derivat ariletanolamina



Arilalkil radikal na azotu
zajednicko u strukturi

α 1-blok
(S/R) $\beta:\alpha=3:1$

ariloksiropanolamina



α -blok
(R,S)- α I β

$\beta:\alpha=100:1$

hipertenzija, srcana insuficijencija

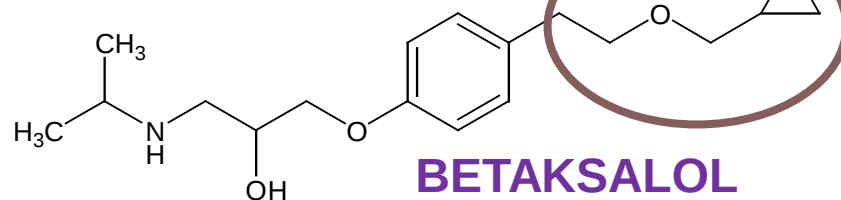
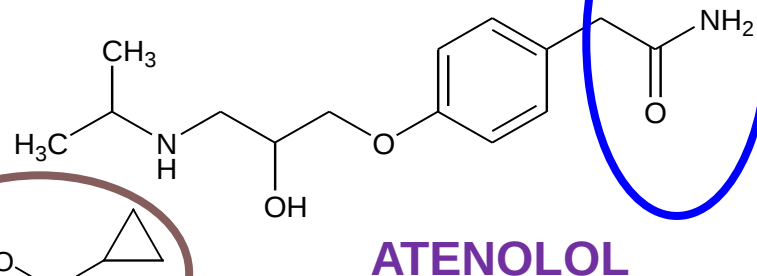
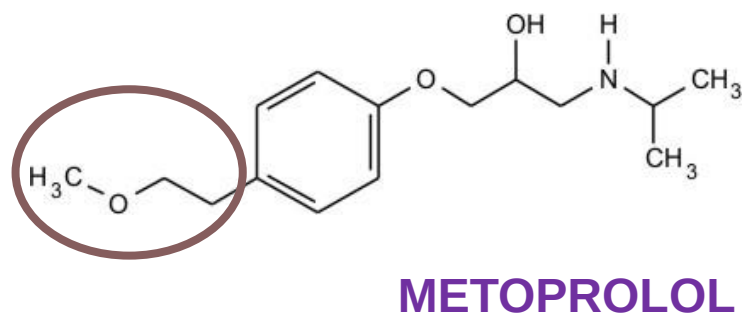
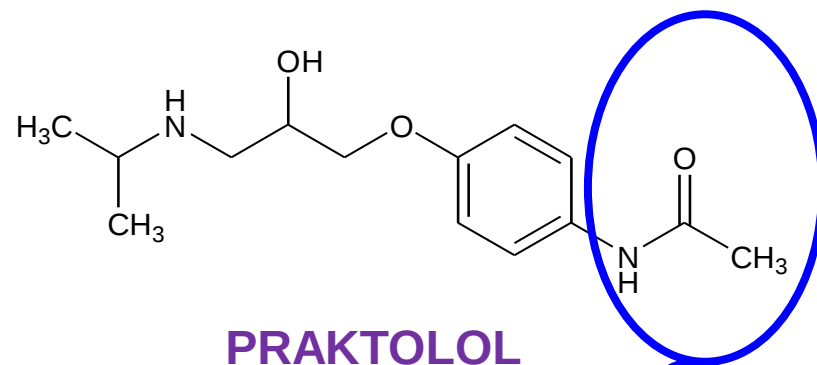
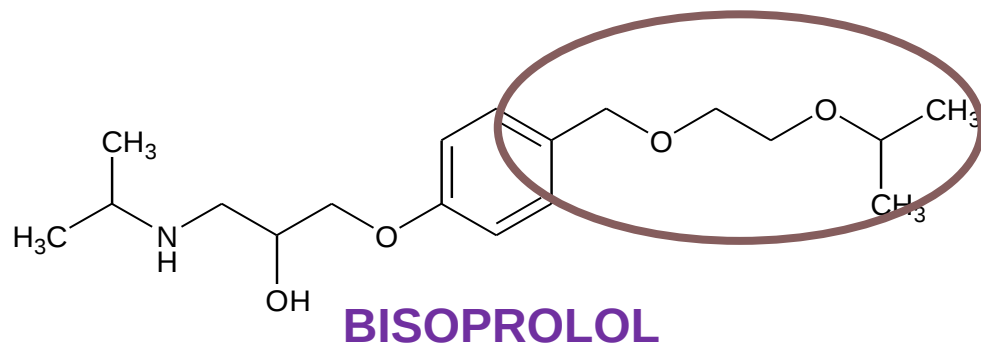


ANALIZA SLUCAJA: L.R. je tridesettrogodišnji astmatični pacijent kome je propisan β blokator u okviru terapije hipertenzije. Da li je lijek izbora propranolol ili metoprolol?



KOJI OD NAVEDENIH LIJEKOVA CE SE PRIMARNO METABOLISATI U JETRI, A KOJI U BUBREZIMA? ZBOG CEGA?

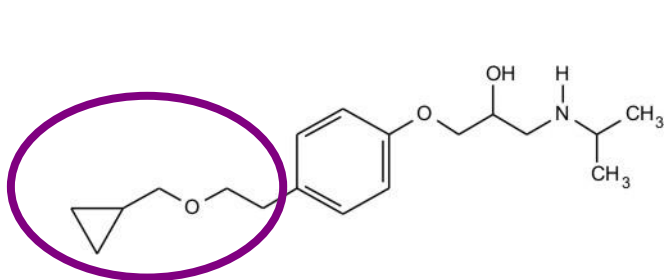
POREDJATI LIJEKOVE KOJI SE METABOLISU U JETRI PO OPADAJUJOJ DUZINI DEJSTVA. OBJASNITI



Betaksolol ($t_{1/2}$: do 22h) > Bisoprolol ($t_{1/2}$: do 12h) > Metoprolol ($t_{1/2}$: do 5h) – Sterni efekat

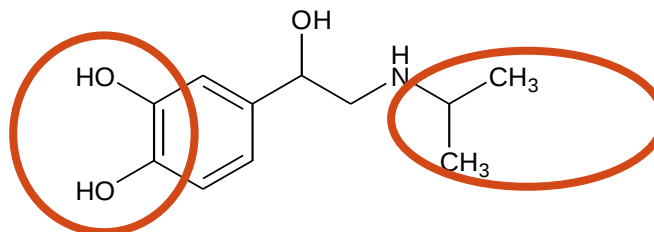


RAZVRSTATI LIJEKOVE PREMA TOME KOJI JE α -AGONISTA,
B-AGONISTA, β -ANTAGONISTA (SELEKTIVNI/NESELEKTIVNI).



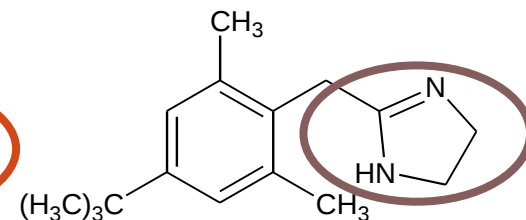
BETAKSALOL

Selektivni
antagonista β_1



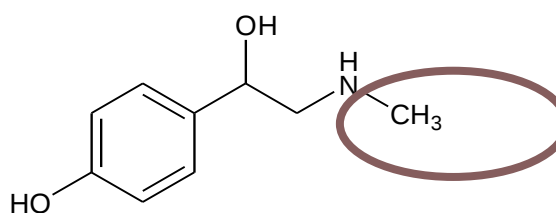
IZOPRENALIN

Agonista β



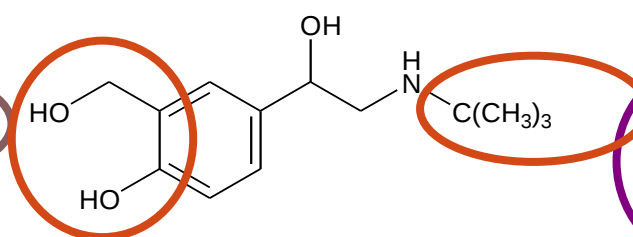
KSILOMETAZOLIN

Agonista α



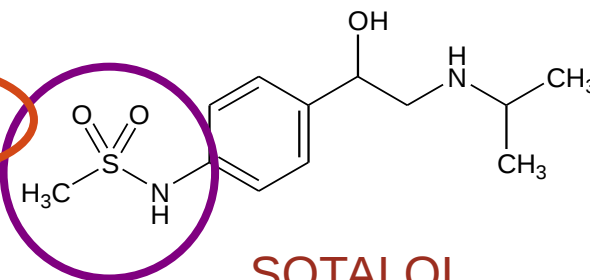
OKSEDRIN

Agonista α



ALBUTEROL

Agonista β_2



SOTALOL

Neselektivni
antagonista β



Antagonisti α -receptora

Lijekovi koji blokiranjem alfa receptora sprecavaju presorno (hipertenzivno) dejstvo kateholamina

Anatagonizuju dejstva NA i A na alfa 1 i alfa2 receptorima

Podjela

- ☐ prirodni proizvodi (ergot alkaloidi)

- ☐ sintetski lijekovi

derivati beta-haloalkilamina

derivati imidazoline

hinazolina

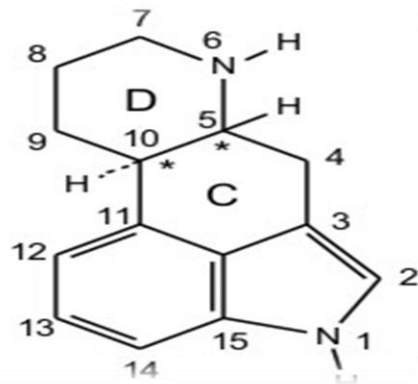


ERGOT ALKALOIDI-PRIRODNI

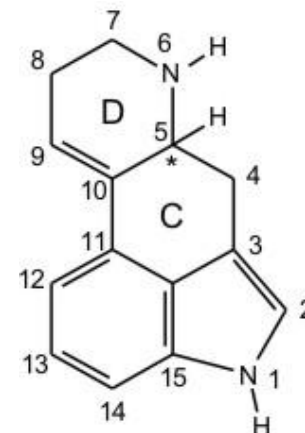
AMIDI LIZERGNE I DIHIDROLIZERGNE KISELINE

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

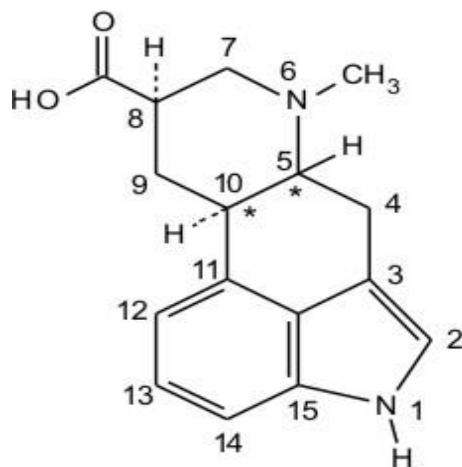
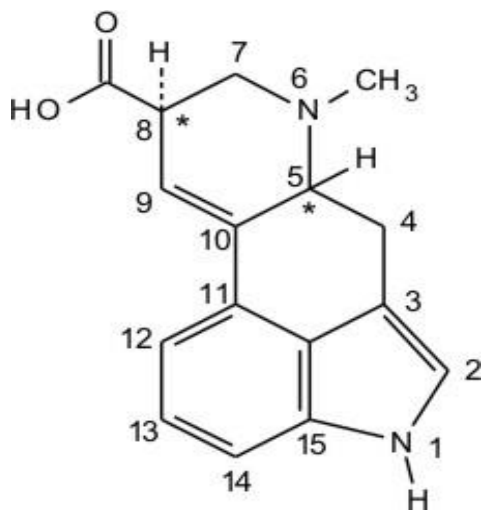
C/D trans



Ergolin



Ergolen – 9,10 – didehidro-ergolin



**Dihidrolizergna kiselina
polusintetski**

Lizergna kiselina: (+) 5(R) 8(R) 9,10 - didehidro-6-metilergolin-8-karbonska kiselina



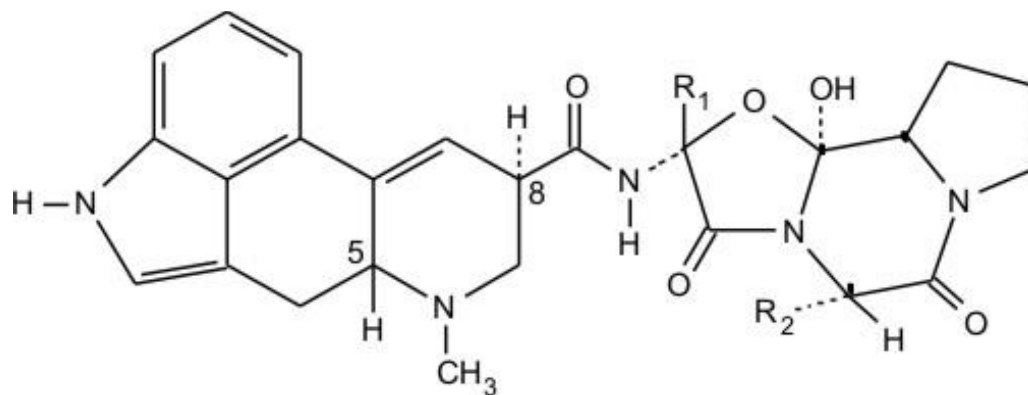
- Prirodni alkalodi-antagonističko i parcijalno agonističko djelovanje na α -receptore i serotoninske (vazokonstriktori)
- Polusintetski derivati-antagonisti α -receptora (vazodilatatori)
- Antagonisti dopaminskih i serotoninskih receptora u CNS
- Snazno djelovanje na uterus (uterostiptici, vazokonstriktorno) koje nije povezano sa alfa receptorima

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

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



ALKALOIDI NERASTVORNI U VODI – NA C-8 TRICIKLICNI POLIPEPTID



	R ₁	R ₂
Ergotamin*	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
Egokristin	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅
Egokriptin	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
Egokornin	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂

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

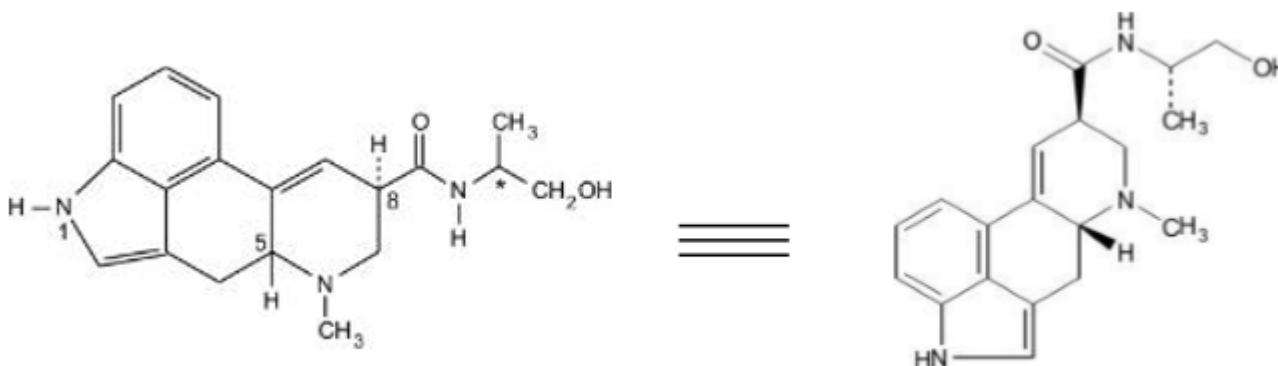


- Ergotamin tartarat - izaziva vazokonstrikciju, zaustavlja napad migrene (agonisti 5HT- R) ali izaziva i vazodilataciju. Stimulise uterus (agonista alfa R).
- Dihidroergotamin mesilat – agonist 5HT I D R – vazokonstriktorno dejstvo, u terapiji migrene (im, sc, iv), niska bioraspoloživost (1– 3%).
- Ergokristin i dihidroergokristin – vazodilatatori, u gerijatriji za poboljšanje fizičke, mentalne aktivnosti



ALKALOIDI RASTVORNI U VODI (UTEROSTIPTICI)

ERGOMETRIN – AMID LIZERGNE KISELINE I S (+) 2-AMINOPROPANOLA



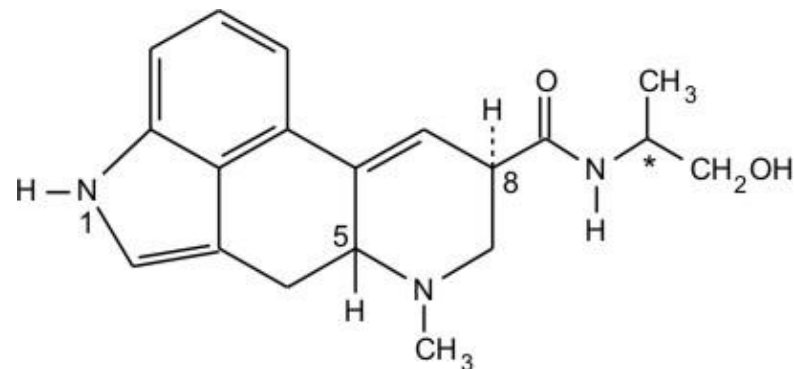
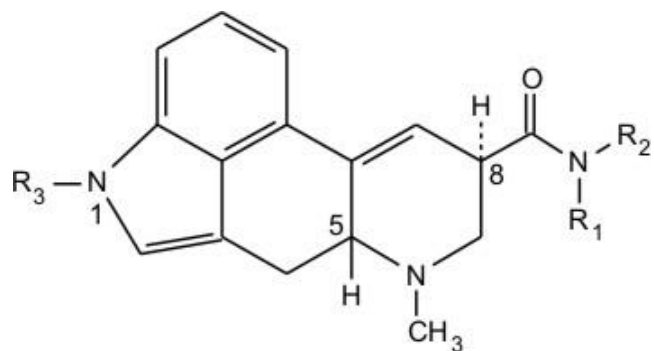
8β(S)-9.10-didehidro-N-(2-hidroksi-1-metiletil)-6-metilergolin-8-karboksamid

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



POLUSINTETSKI

ergometrin



	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 serotoninina)	$\begin{array}{c} * \\ \text{---CH---CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$	H	CH_3
Dietilamid lizergne kiseline LSD (halucinogen)	C_2H_5	C_2H_5	H



Ergometrin i metilergometrin

Agonisti alfa adrenergickih i serotoninskih R- (arterijska vazokonstikcija)
U CNS – slab antagonista dopaminskih R i parcijalni agonista serotoninskih R, bez značajne α adrenergicke blokkade
Vazokonstriktori uterusa – zaustavljaju krvarenje posle intervencija na uterus
Metabolizam prvog prolaza
per os primjena – 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



HVALA NA PAZNJI !!!

