

Antihipertenzivi

Antiaritmici

Diuretici



Dragana Markovic

Antihipertenzivi

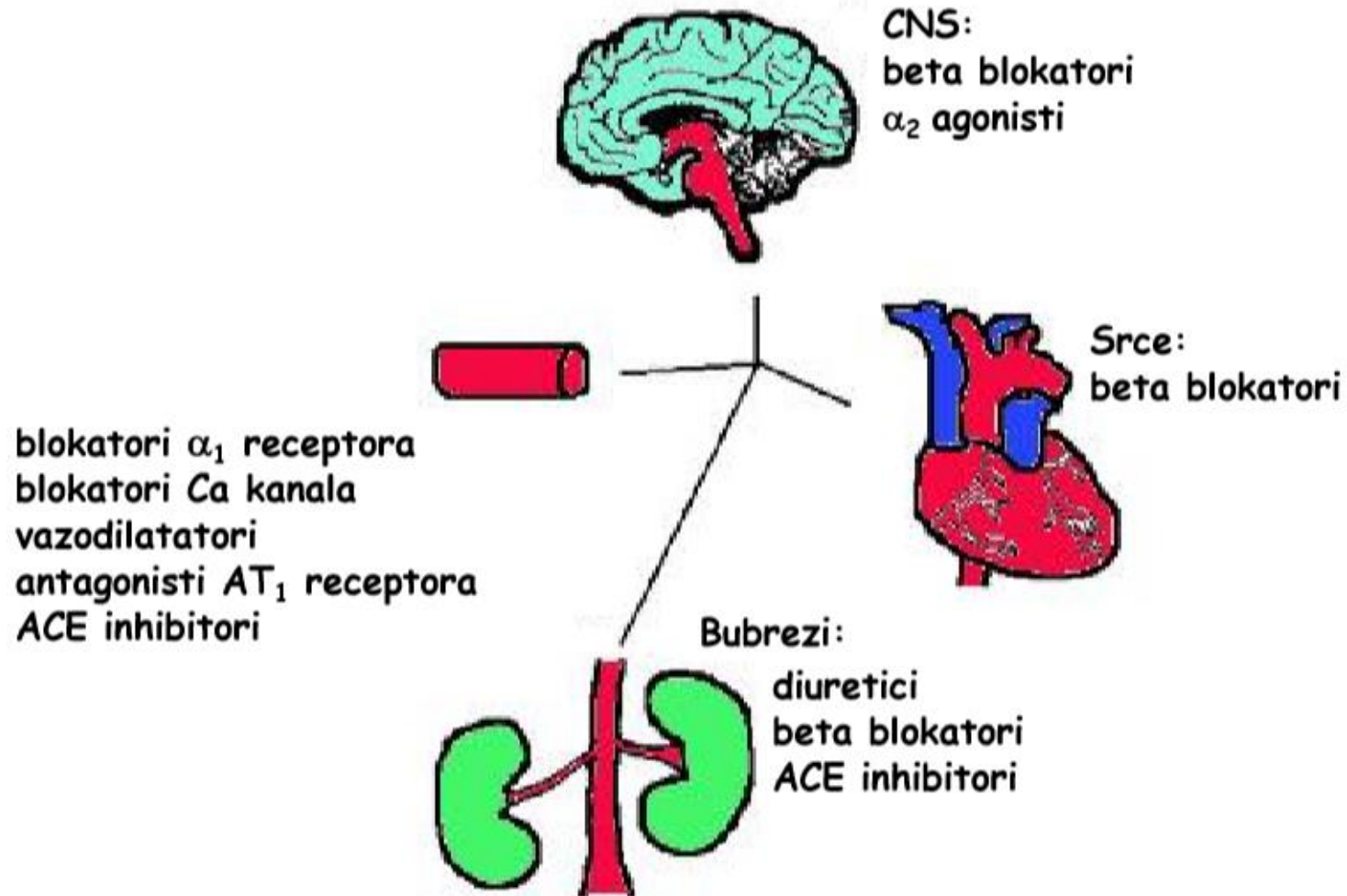
Lijekovi koji snizavaju povišen krvni pritisak, smanjujući povećanu aktivnost adrenergickog nervnog sistema na razlicitom nivoima

Podjela antihipertenziva prema mehanizmu dejstva:

1. Blokatori neurona adrenergickog sistema koji sprecavaju oslobadjanje neurotransmitera
2. Dejstvo preko CNS
3. Blokatori alfa adrenergickih receptora
4. Blokatori β 1 adrenergickih receptora
5. Vazodilatacija arterija u glatkim misicima
6. Vazodilatacija arterija i vena u glatkim misicima
7. Blokatori kalcijumovih kanala
8. ACE inhibitori
9. Antagonisti AT receptora

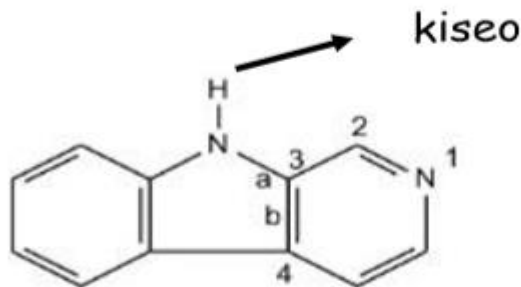


Potencijalna mesta delovanja antihipertenzivnih lekova

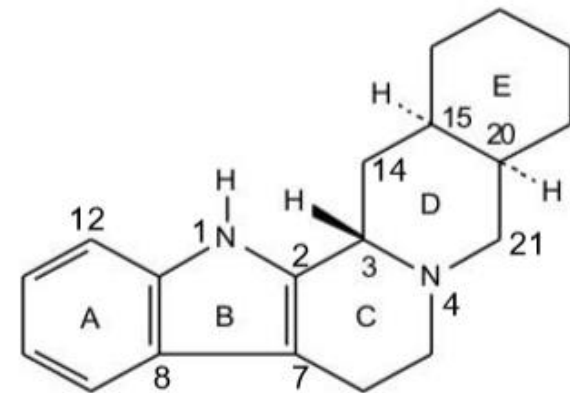


1) BLOKATORI NEURONA ADRENERGICKOG SISTEMA KOJI SPREAVAJU PREUZIMANJE I OSLOBADJANJE NEUROTRANSMITERA

- prirodni lijekovi
- Derivati β -karbolina: johimban, rezerpin
- Inhibicija simpatikusa u djelovima CNS



β -karbolin = piridino[3.4-b] indol



johimban
($3\beta, 15\alpha, 20\alpha$ -konfig)

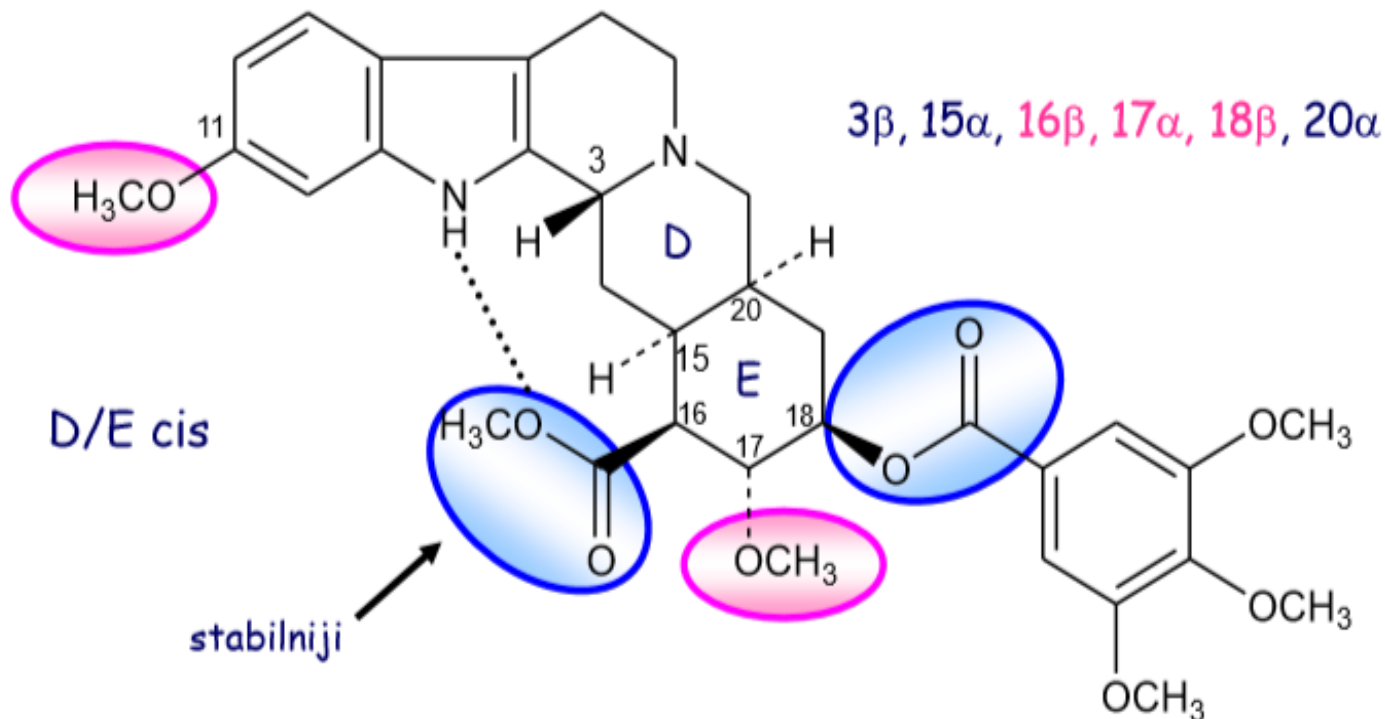
Johimban je osnovna hemijska struktura razlicitih alkaloida u Rauwolfia biljnim vrstama



Rezerpin, antipsihotik, antihipertenziv

Uslov za dejstvo:

Slobodan H u poloazaju 1



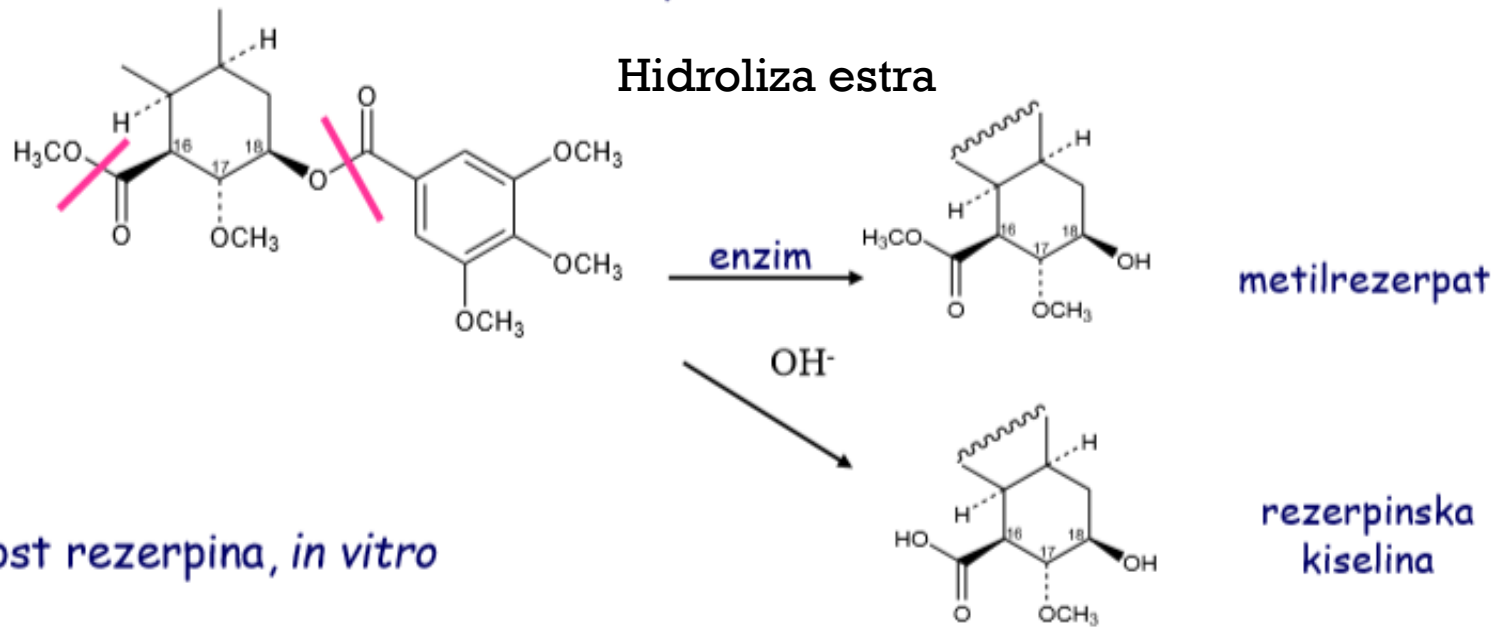
metil-11,17 α -dimetoksi-18 β -[(3,4,5-trimetoksisbenzoil)oksi]-3 β ,20 α -johimban-16 β -karboksilat

Sedativno djeluje na CNS

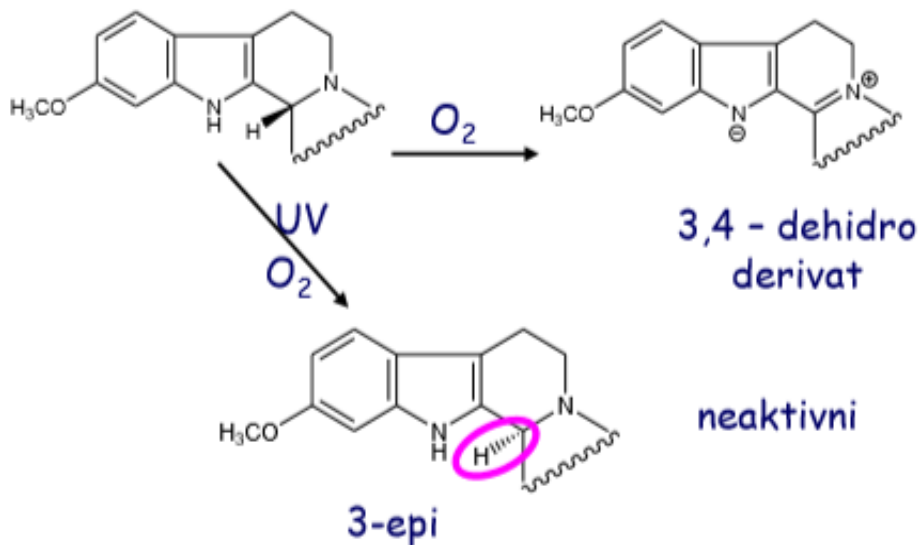
Ne primjenjuje se kao monoterapija vec u kombinaciji sa hidrohloriazidom i hidralazinom.



stabilnost rezerpina, *in vivo*



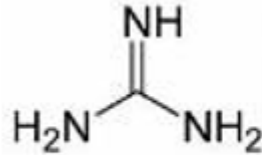
stabilnost rezerpina, *in vitro*



Blokira neurone adrenergickog sistema i sprečava oslobađanje neurotransmitera

Sintetski lijekovi

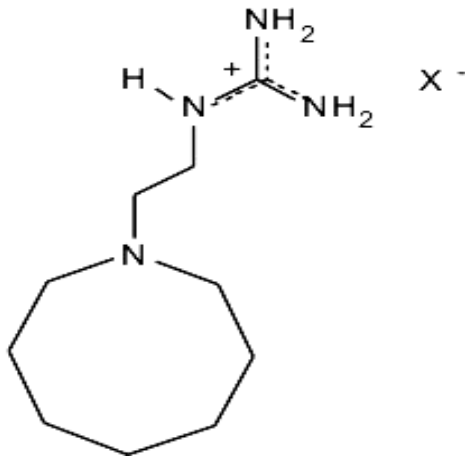
Derivati gvanidina



gvanidin, pKa = 13,6

Proizvod metabolizma, guanina, nađen u urinu

Potpuno protonovan pri pH 7,2



Da li ovo jedinjenje ima neželjene CNS efekte?

Ne, jer ne prolazi u CNS zbog polarnosti

Neželjeni efekat:

Posturalna hipotenzija-ortostatska hipotenzija

Metabolizam:

N-oksid, karboksiheksilaminoetil gvanidina (aktivan)

GVANETIDIN

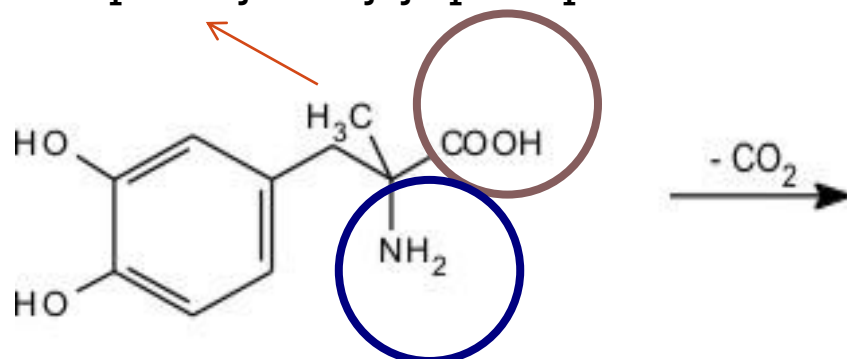
2-(oktahidro-1-azocinil)etil)gvanidin



2) DEJSTVO PREKO CNS

derivati feniletilamina agonista α_2 -adrenergickih receptora

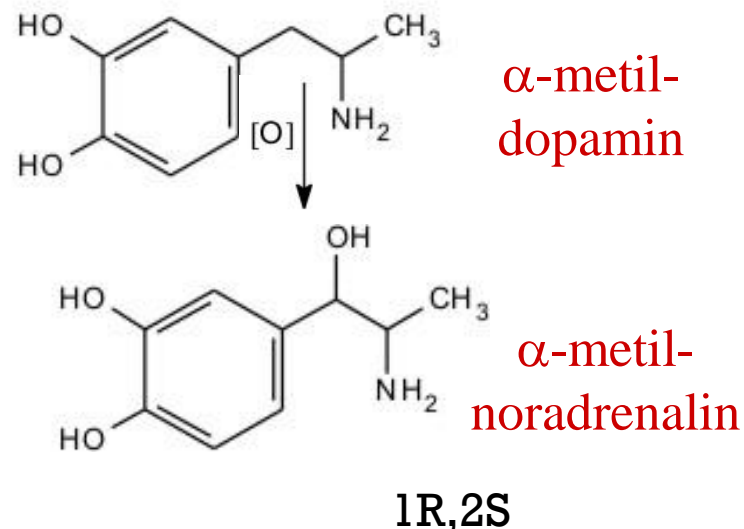
Alkilovan položaj smanjuje pristup MAO



α -METILDOPA

(L)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-metilalanin

Koristi se kod hipertenzije u trudnici



Da li je α -metildopa pro drug?

Alfa metildopa je pro drug, koristi se per os (intenzivan metabolizam l. prolaza kroz jetru: dekarboksilacija i β oksidacija u CNS), a estar metildopat-parenteralno

Koji neželjeni efekti nastaju?

Ortostatska hipotenzija, depresija, apatija, parkinsonizam...

Prolazi u CNS aktivnim transportom



KLONIDIN

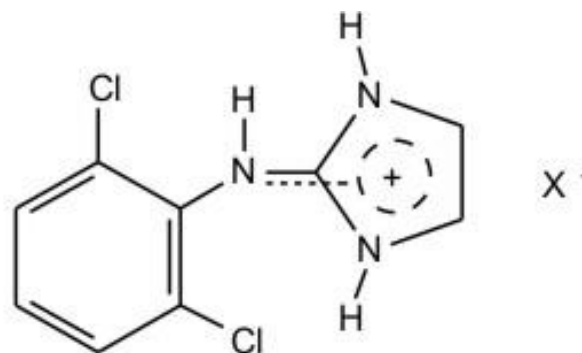


← povećava lipofilnost

2-(2,6-dihloranilino)imidazolidin hlorid

derivati 2-aminoimidazolina

agonista α_2 -adrenergickih receptora



Protonovani oblik (bioloski aktivan)

Da li se javlja ortostatska hipotenzija kod primjene ovog lijeka?

U manjoj mjeri nego kod alfa metildope

U kom obliku se lijek nalazi u fizioloskim uslovima?

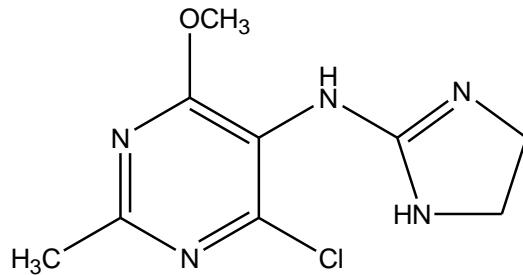
Baznost gvanidina je smanjena sa pKa 13 na pKa 8, pa je pri fizioloskom pH jednim djelom i nejonizovan-moze da prodje KMB. Supstitucija na benzenovom prstenu takodje olaksava prolaz u CNS. Pozitivno naelektrisanje katjona je na N-mostu klonidina

Koji je glavni metabolit?

4-Hidroksiklonidin I izlucuje se kao inaktivan glukuronid

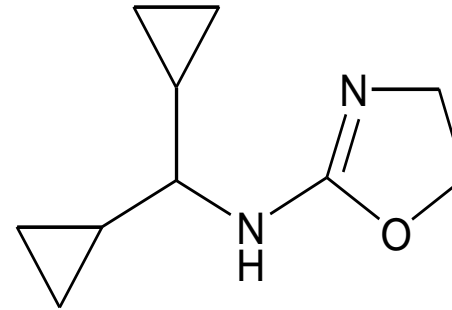


Agonisti imidazolinskih receptora



MOKSONIDIN

iv, oralno



RILMENIDIN

metabolicki stabilan

I1-lokalizovani u CNS (inhibira simpatikusnu aktivnost)

I2-alosterno vezivanje MAO

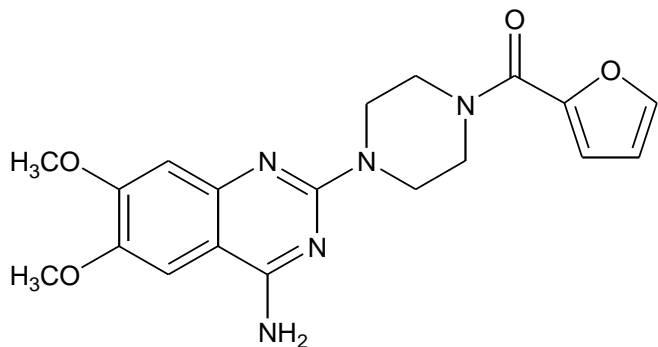
I3-regulise sekreciju insulina

I1 (za razliku od α_2) ne aktiviraju kateholamini

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

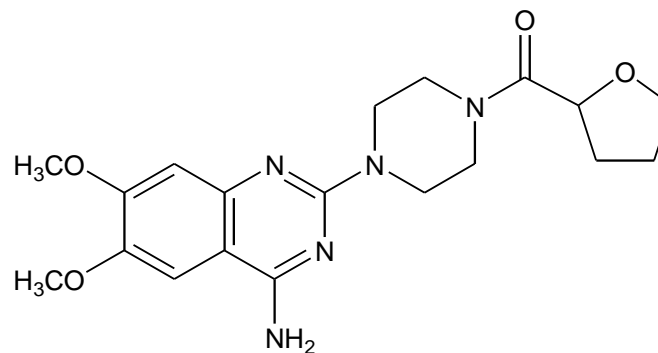


3) BLOKATORI ALFA ADRENERGICKIH RECEPTORA



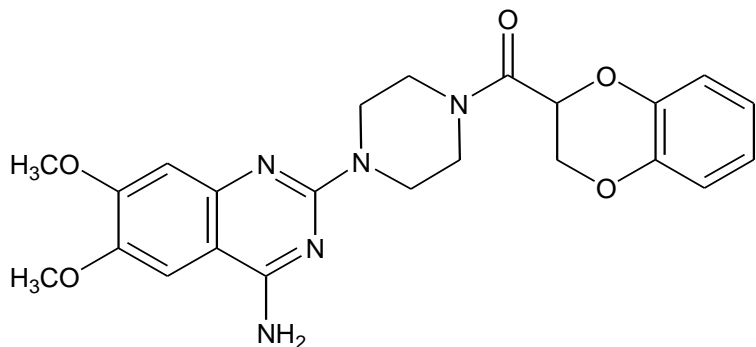
PRAZOSIN

1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)
- 4-2-(furanilkarbonil)piperazin



TERAZOSIN

1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-
-[(tetrahidro-2-furanil)karbonil]piperazin



DOKSAZOSIN

1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-
[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)karbonil]piperazin

Imenovati heterocikluse u navedenim strukturama.

Benzo(d)pirimidin=hinazolin

Koriste se kao anhipertenzivi i kod benigne hiperplazije prostate



Ako je glavno neželjeno djelovanje prazosina, terazosina i doksazosina ortostatska hipotenzija koja se javlja u početku terapije kako biste posavjetovali pacijenta?

- **Da prve doze primjenjuje pred spavanje kada već legne u krevet. Ortostatska hipotenzija je naglo sniženje krvnog pritiska. Kada osoba ustane može izazvati nesvjest, krv se zadržava u venama nogu i ne može da se ispumpa u srce i mozak**



4) BLOKATORI BETA ADRENERGICKIH RECEPTORA

Djeluju na osnovu 4 mehanizama:

- na srcani misic, smanjuju minutni volumen
- na β receptore u jukstaglomerularnom aparatu i smanjuju sekreciju renina
- na tonus simpatikusa
- blokada pozitivne povratne sprege koja regulise oslobadjanje NORA

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

Neselektivni:

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

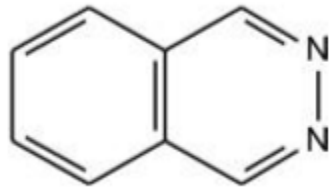
β_1 selektivni

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



5) VAZODILATACIJA ARTERIJA U GLATKIM MISICIMA

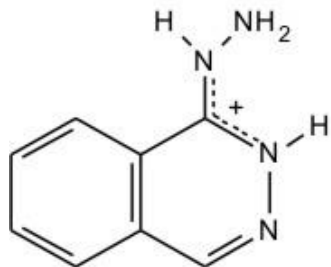
- Derivati ftalazina



benzo[d]piridazin = ftalazin

Smanjuju tonus glatkih misica arterija i arteriola i izazivaju vazodilataciju





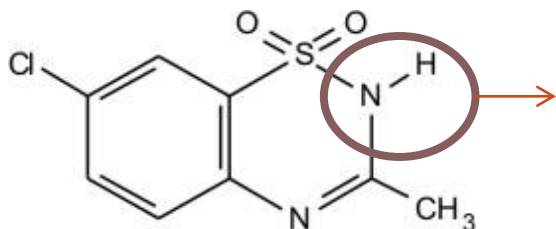
HIDRALAZIN

DIHIDRALAZIN



Aktivatori K-kanala → ↓ intracelularnog Ca → vazodilatacija arteriola

Kombinuju se sa drugim antihipertenzivima (sa diureticima spreca se stvaranje edema; sa β blokatorima spreca se prevelika aktivacija simpatikusa), moze se koristiti u trudnoci



DIAZOKSID

Kiseo sulfonaminski vodoonik

Derivati benzotiadiazina

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

Primarni antihipertenzivni efekat, smanjen diuretici-otvara K⁺kanale

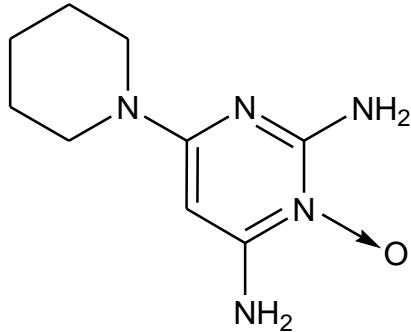
Primjenjuje se parenteralno (Na so)

Hitna stanja

Fotosenzibilan



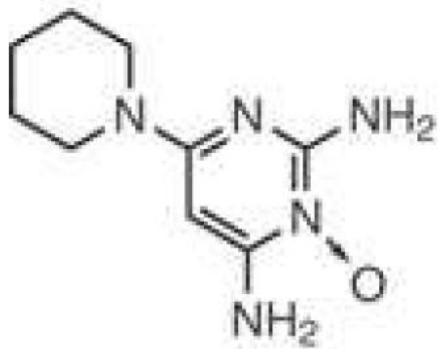
derivati piperidino-pirimidina



Monoksidil je pro drug

Tek je minoksidil N-O-sulfat aktivan oblik

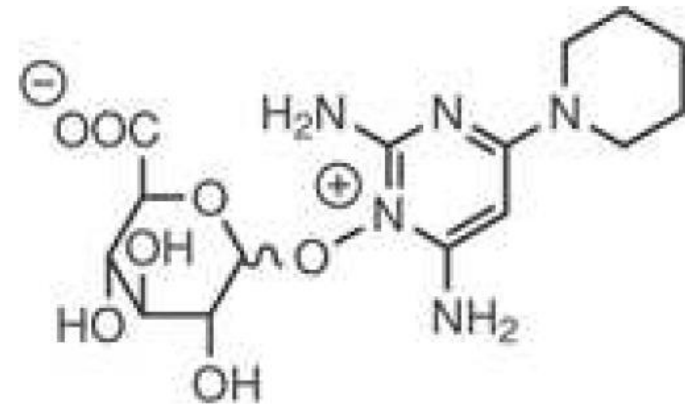
6-(1-piperidinil)-2,4-pirimidindiamin 3-oksidi



Minoxidil



Minoxidil N-O-sulfate



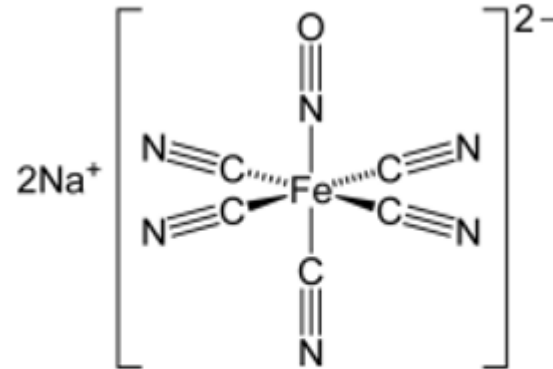
Minoxidil N-O-glucuronide

Koja je indikacija za primjenu minoksidila?

Hipertenzija i alopecija



6) vazodilatacija arterija i vena u glatkim mišićima



Natrijum-nitroprusid = dinatrijum-pentacijanonitrozilferat (II)

Deluje kratko, hitna stanja! Oslobadja NO koji djeluje vazodilatatorno

Po dejstvu je slican nitroglicerinu.

Metabolise u jetri preko tiocijanata (toksican za jetru, izlucuje se putem bubrega).

Nez. efekat-trovanje cijanidom

Iskljucivo spore iv infuzije.



7. ANTAGONISTI KALCIJUMSKIH KANALA

- Blokiraju ulazak kalcijuma u celiju kroz kalcijumske kanale
- Djeluju na kanale L-tipa; vezuju se za alfa subjedinicu
- Selektivnost tkiva je jedna od najkorisnijih osobina Ca antagonista !
- Blokatori Ca kanala djeluju samo na celije glatkih misica u zidu krvnih sudova i to samo na arterije - ne djeluju na vene niti na glatke misice u ostalim dijelovima tijela

- Antiaritmici (kontrolisu kontrakcije srčanog misica)
- Antihipertenzivi (relaksiraju srčani misic)
- Antianginalni lijekovi (dilatiraju koronarne arterije)



Podjela:

1.1,4 dihidropiridini (nifedipine)

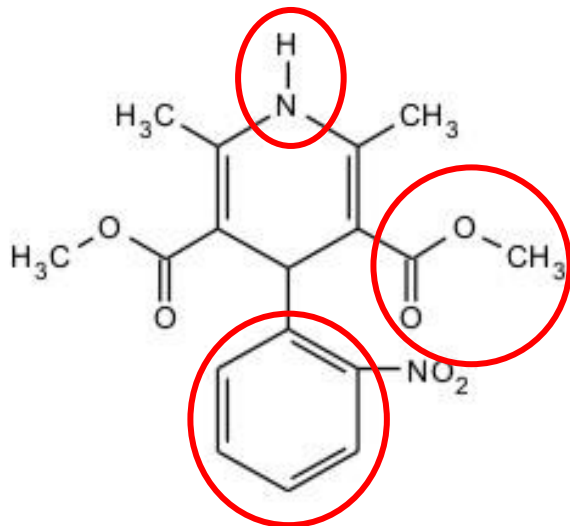
2.amini (diltiazem i verapamil)

3.difenilalkilamini (cinarizin) i H1 antagonisti



1.1,4 DIHIDROPIRIDINI (NIFEDIPINE)

NIFEDIPIN



Uslov za dejstvo:

1,4-dihidropiridin (zasiceni N-H)

Jedan estar na pol-C3

o- ili *m*-supstituisan benzenov prsten na pol-C4

1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-
3,5-piridindinkarboksilne kiseline dimetilestar

Kako izlaganje svetlosti utice na ovaj lijek? **Fotosensibilan**

Kako ta promjena utice na konformaciju molekula?

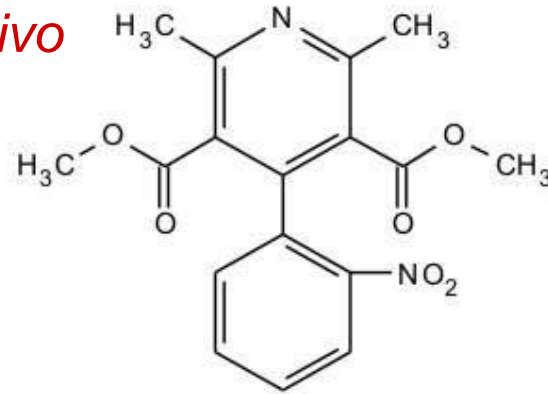
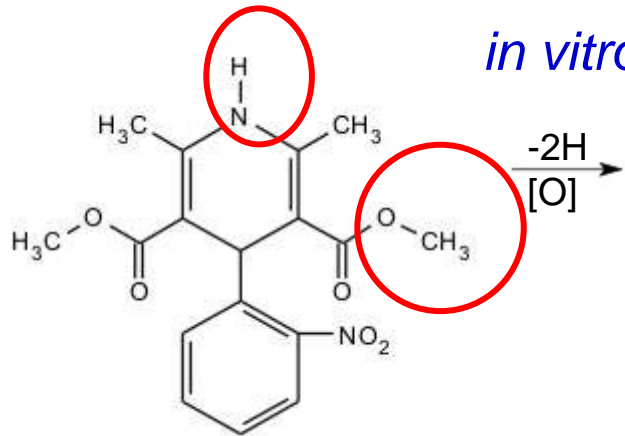
Aromatizacija i formiranje planarnog piridinskog prstena



METABOLIZAM I IN VITRO NESTABILNOST NIFEDIPINA

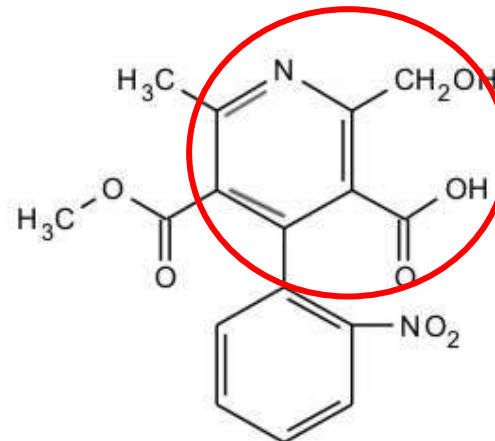
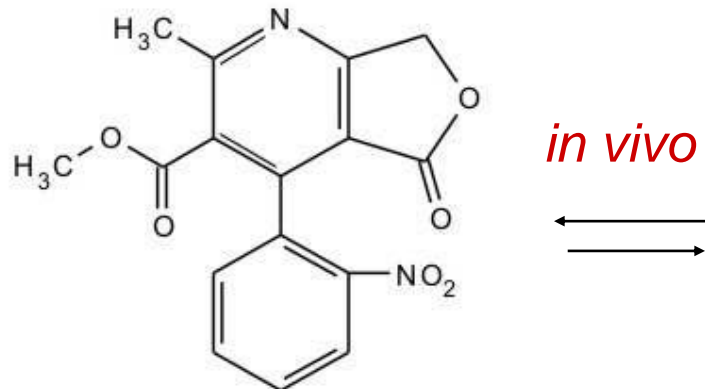
in vitro → nitrozo-derivat

Inaktivan



in vivo

Inaktivan



Inaktivan

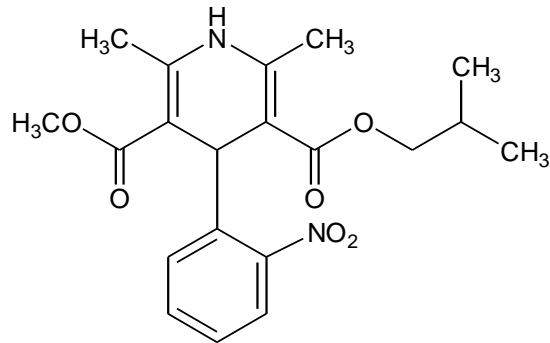
Niacin: vazodilacija,
ali ne preko Ca-kanala



Derivati 1,4 dihidropiridina

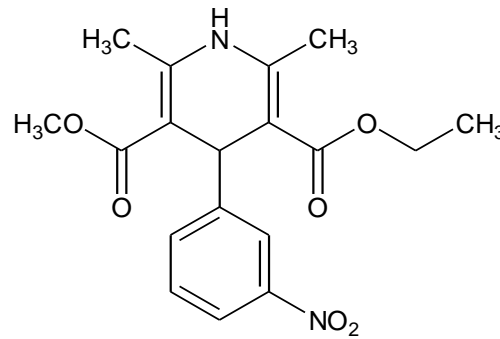
Koji lijekovi ce biti u fizioloskim uslovima jonizovani?

Koji lijek se moze koristiti parenteralno u obliku soli?



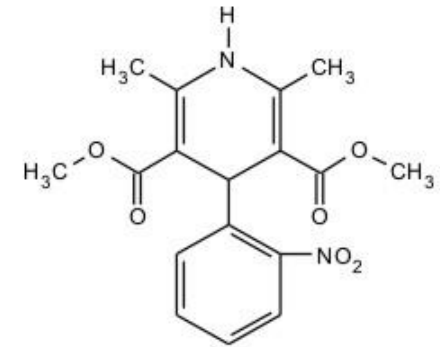
NIZOLDIPIN

2' nitro derivat



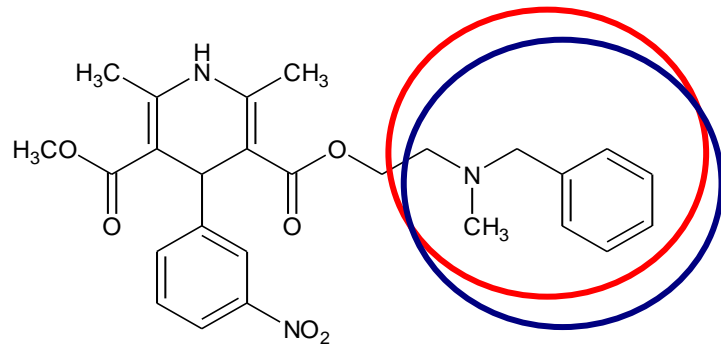
NITRENDIPIN

3' nitro derivat



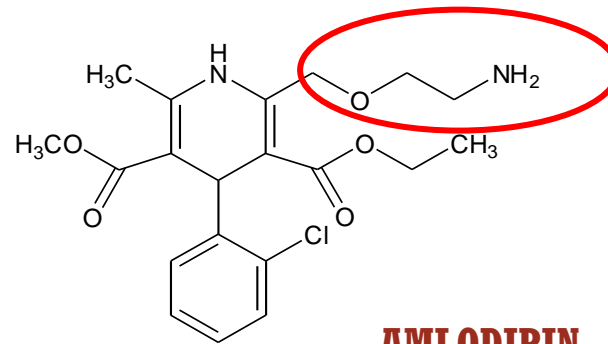
NIFEDIPIN

2' nitro derivat



NIKARDIPIN

3' nitro derivat



AMLODIPIN

dugo djelovanje

Koje jedinjenje je substrat za MAO?

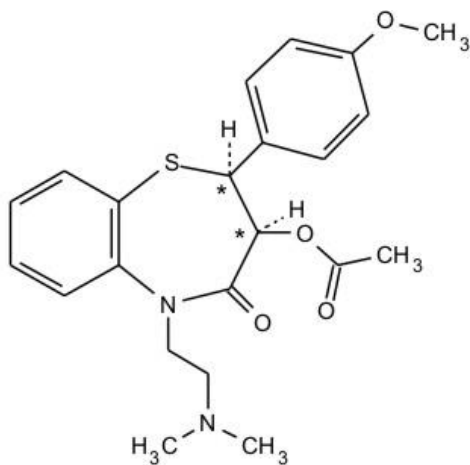


2. AMINI

Koja je primarna terapijska primjena diltiazema?

Vazodilatator perifernih arterija i arteriola, sa umerenim antiaritmijskim ef.

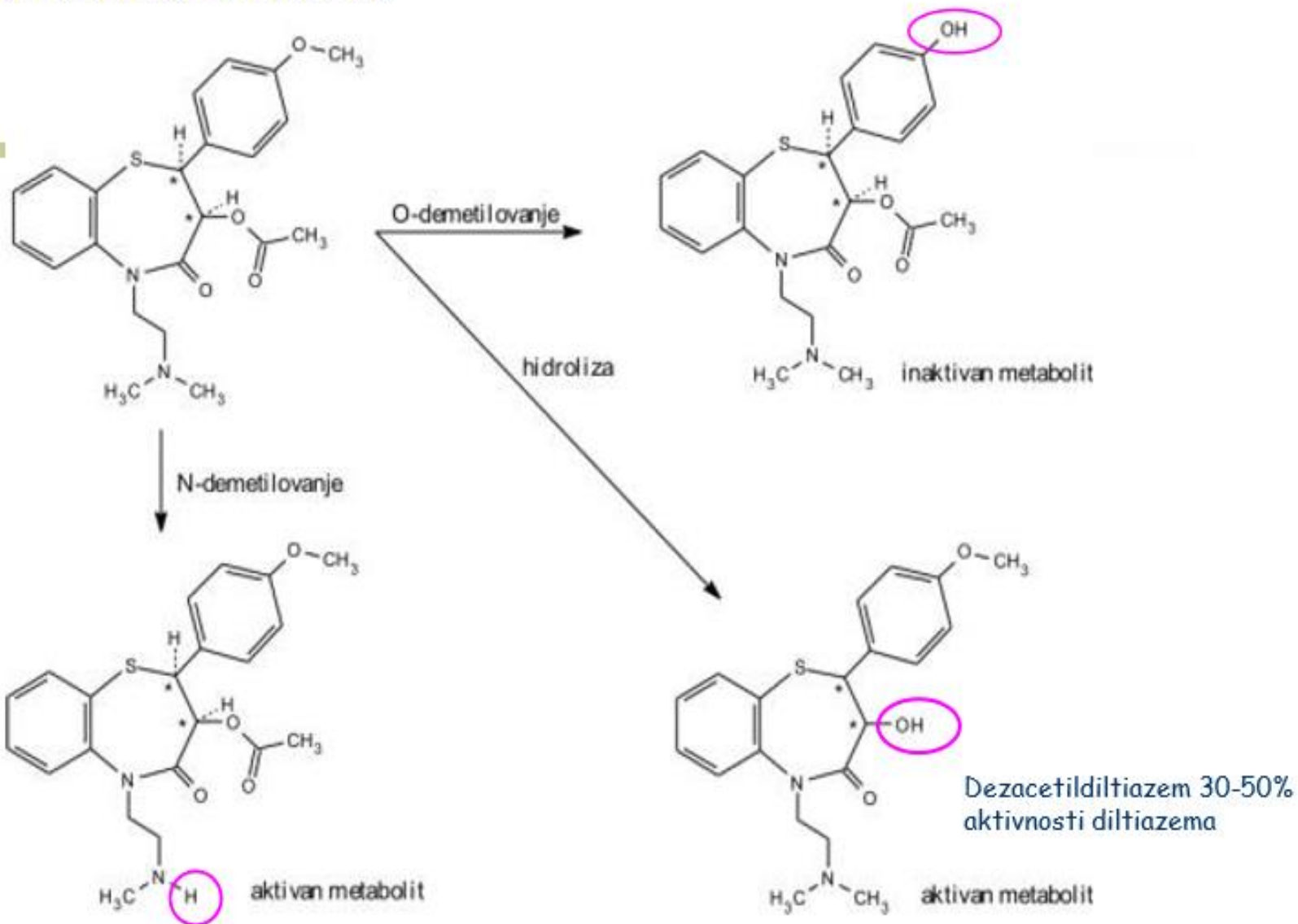
DILTIAZEM

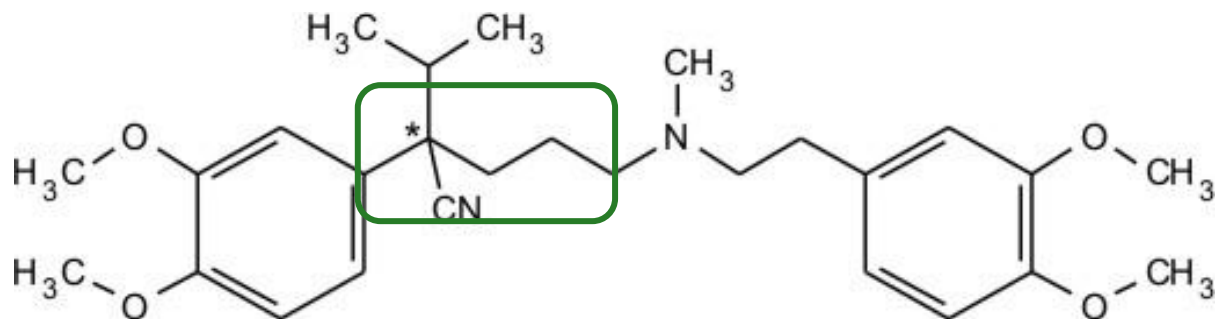


2,3 – cis (+) – AKTIVAN
pKa 7,7, slaba baza
pH 3 – nestabilan
pH 3-7- najstabilniji



Metabolizam diltiazema





VERAPAMIL

5-[(3,4 - dimetoksifeniletil)metilamino]-2-(3,4 - dimetoksifenil)-2-izopropil valeronitril

Stereoselektivan metabolizam:

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

R(+) vise se vezuje za proteine plazme

Upotrebljava se kao antiaritmik ali i u liječenju angine pektoris i kao antihipertenzivni lijek

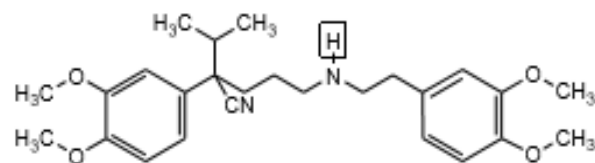
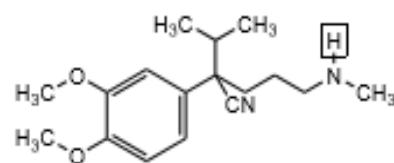
Osim djelovanja na Ca kanale verapamil blokira i alfa receptore sto dodatno doprinosi vazodilataciji arterija

Metabolit norverapamil je farmakoloski aktivan

Koristi se u obliku hlorida

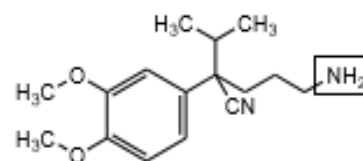
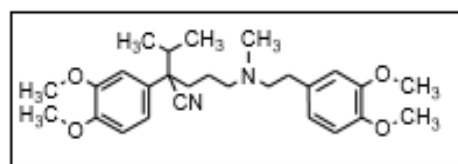


metabolizam verapamila

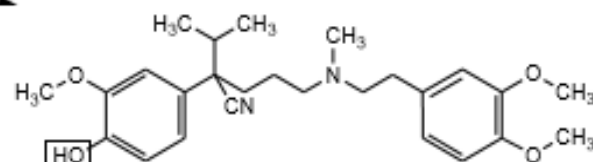


N-dealkilovanje 22%

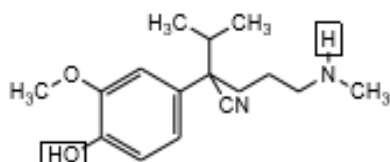
N-demetilovanje 6%



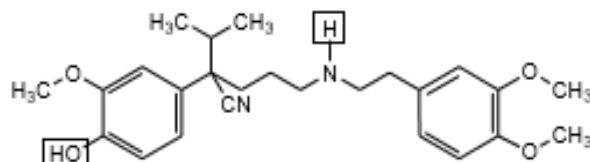
N-demetilovanje i N-dealkilovanje 3-4%



O-demetilovanje 7%



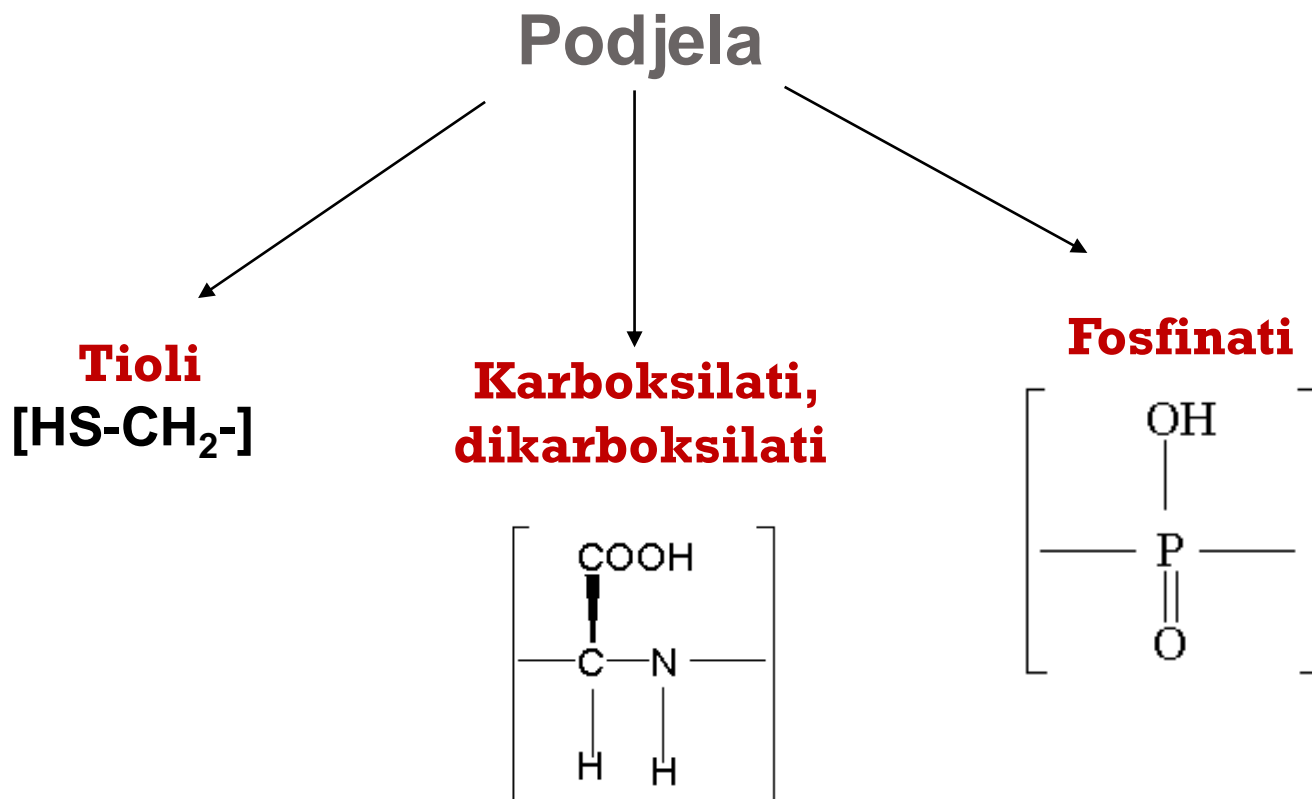
O-demetilovanje i N-dealkilovanje



O i N-demetilovanje 7%



Antihipertenzivi - ACE INHIBITORI *PRILI*

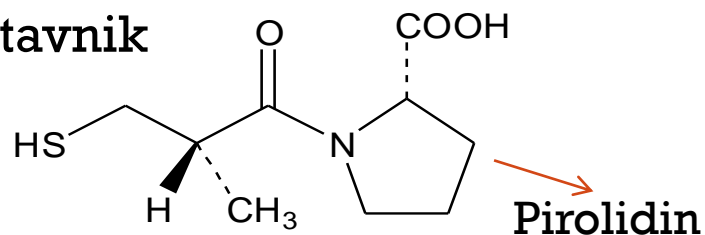


Inhibiraju angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji vrši konverziju angiotenzina I (neaktivni deka-peptid) u angiotenzin II (okta-peptid).

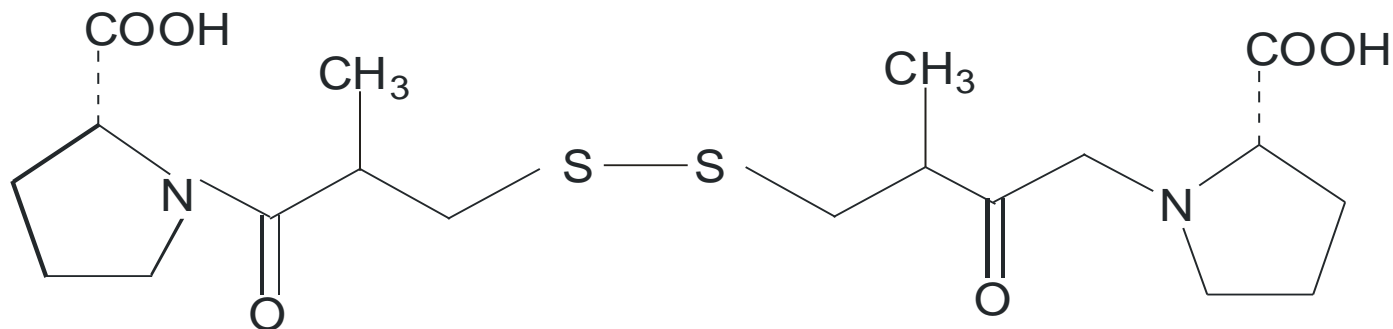


KAPTOPRIL

1. Jedini tiolni predstavnik



Napisati oksidacioni proizvod kaptoprila koji nastaje u *in vitro* i u *in vivo* uslovima:

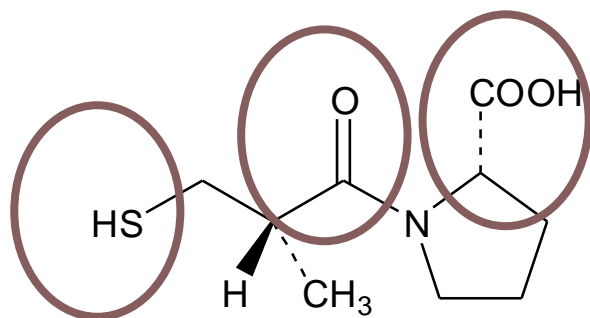


Formirani dimer nije aktivan

Do kojih neželjenih efekata može dovesti prisustvo SH grupe?

SH grupa je odgovorana za inhibitornu aktivnost ali i za osip kože, kasalj i poremećaj ukusa (metalni ukus, gubitak ukusa)

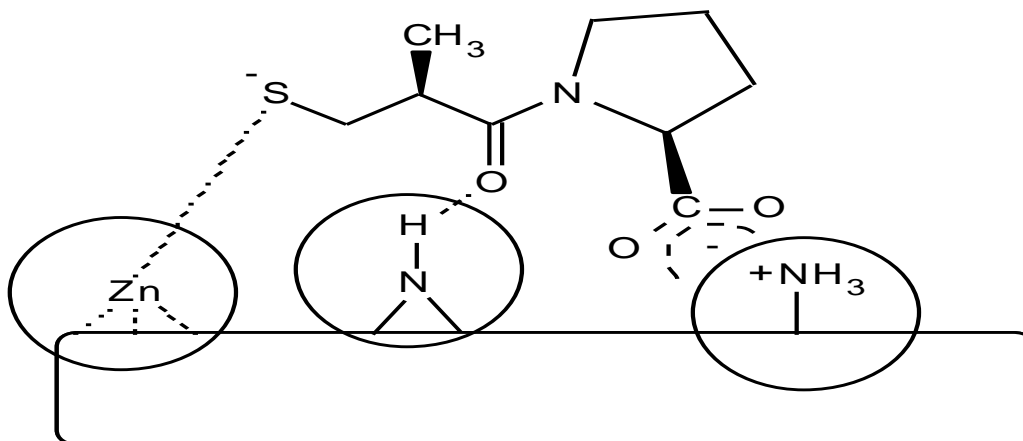




KAPTOPRIL

(S)-1-(3-merkapto-2-metil-1-oksopropil)-L-prolin

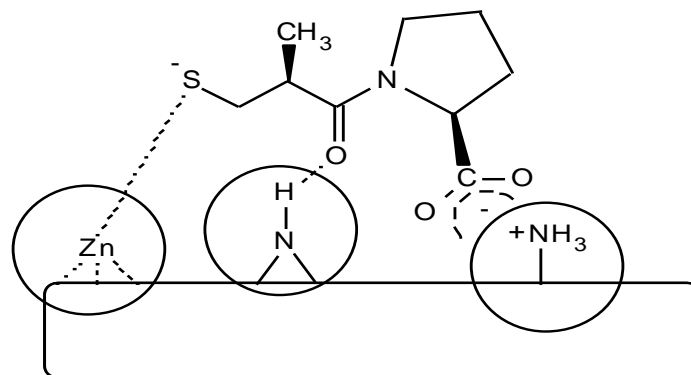
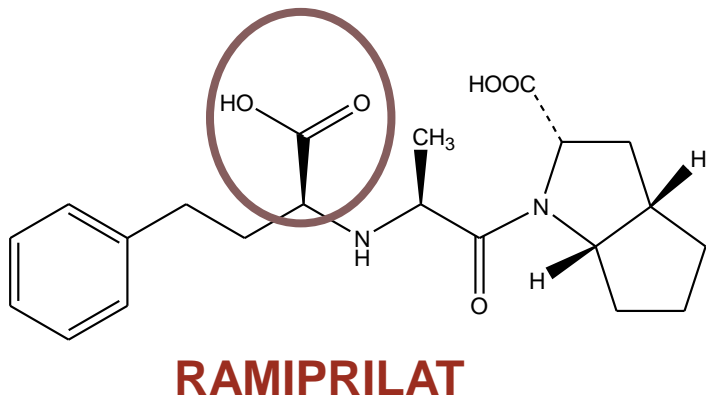
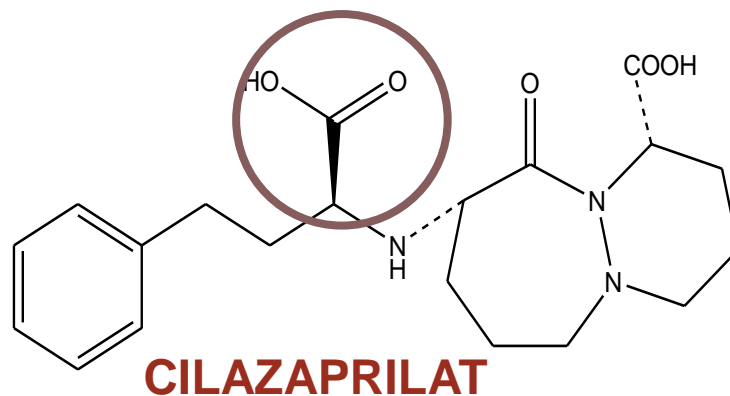
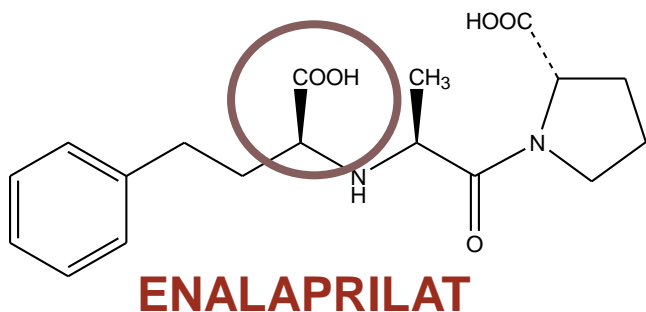
Oznaciti grupe koje se vezuju u aktivnom centru enzima

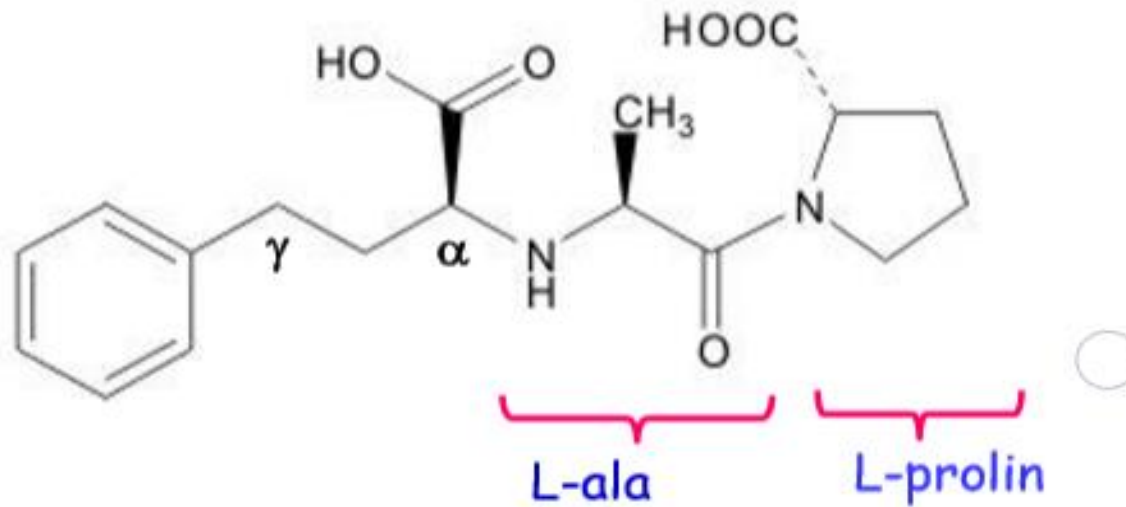


2) Dikarboksilati (uklonjena SH grupa)

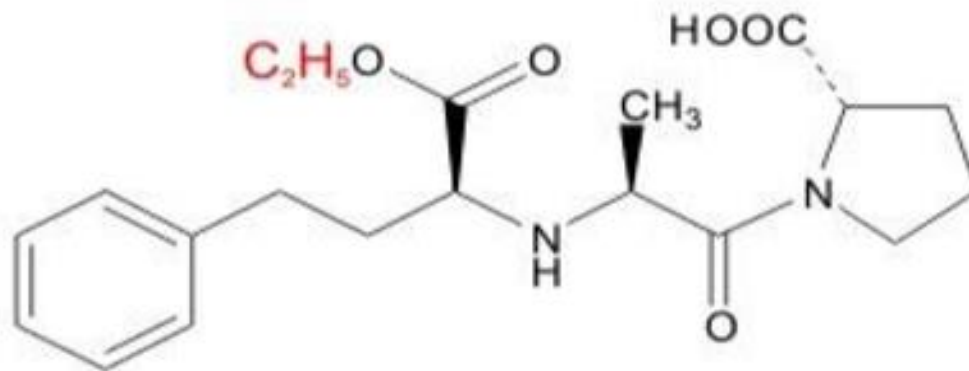
Nova karboksilna grupa (uvedena umjesto merkapto grupe) se kompleksira sa Zn i omogućava 20x veću potentnost

Ista COOH ucestvuje u gradjenu PRO DRUG etil estra enalaprila koji se mnogo bolje resorbuje





Enalaprilat - aktivni oblik, iv (jedini); Nije aktivan per os !



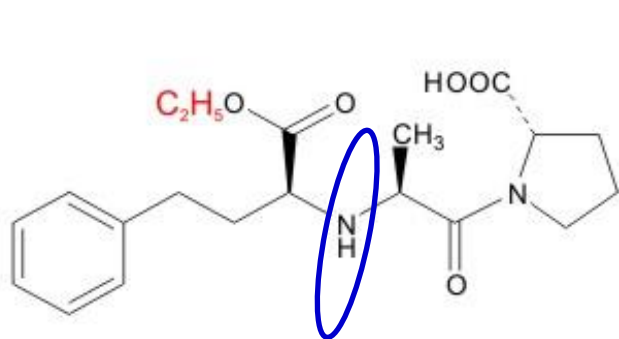
Enalapril - pro drug



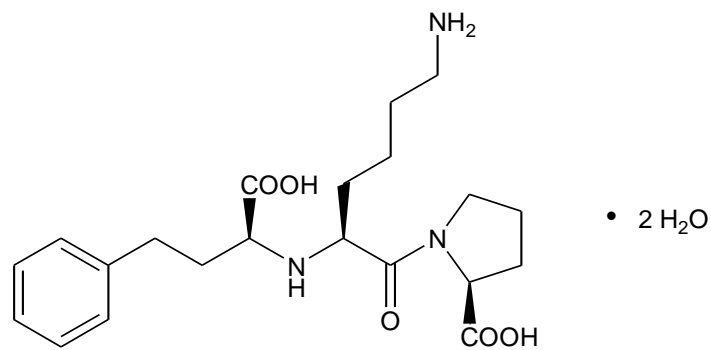
Slobodna karboksilna grupa je jonizovana kod svih jedinjenja (pKa 2.5-3.5)

Jonizacija amino grupe kod dikarboksilata zavisi od toga da li je lijek pro drug ili aktivan. Kod pro drug formi amin u susjedstvu estra je manje bazan i primarno nejoničan pri fiziološkom pH. Posle bioaktivacije amin je u susedstvu jonizovane karboksilne grupe koja povećava baznost i dolazi do jonizacije amina

Lizinopril je najhidrofilniji, ali je ipak oralno aktivan (za razliku od enalapрила). Objašnjenje: u duodenumu će egzistirati kao dicviterjon. Medju jonizovanim grupama se formira intramolekulska veza, tako da se jedinjenje na neki način neutralise i tako prolazi lipidni dvosloj



ENALAPRIL

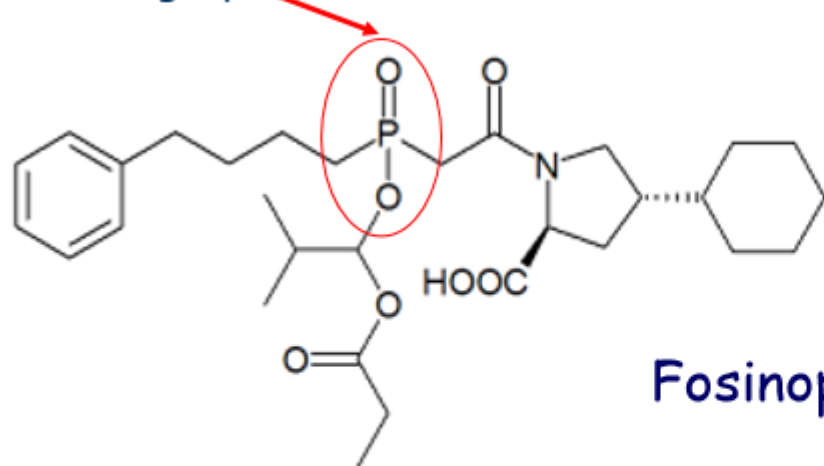


LISINOPRIL

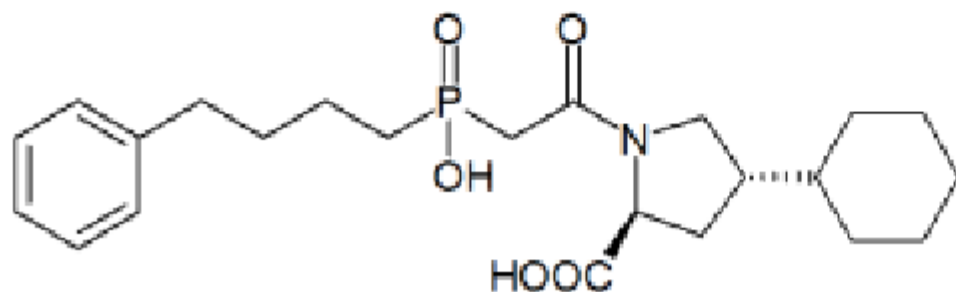
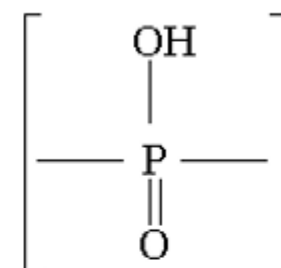


3) Inhibitori koji sadrže fosfonatnu grupu

fosfinska grupa



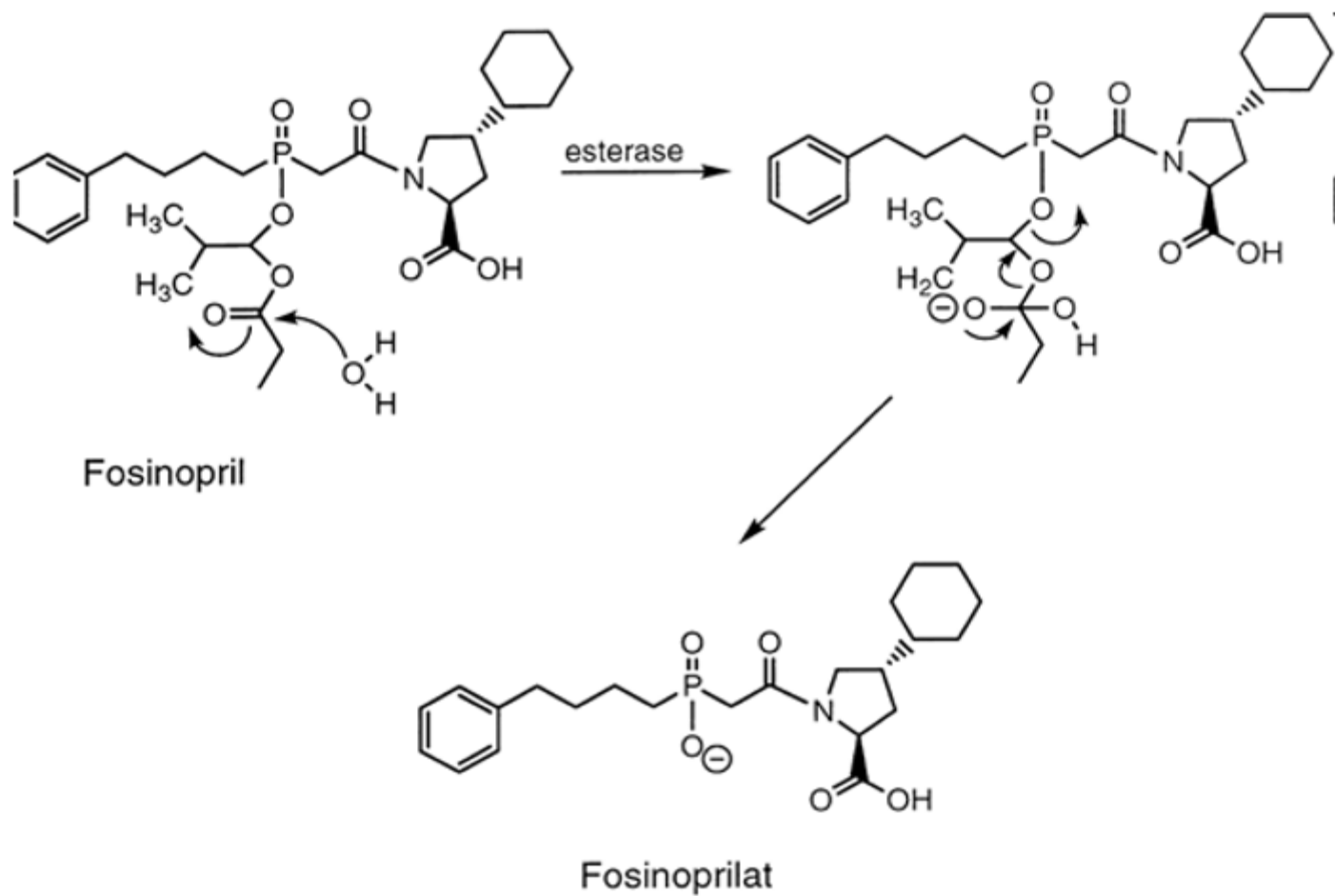
Fosinopril, pro drug



Fosinoprilat



Bioaktivacija fosinopрила

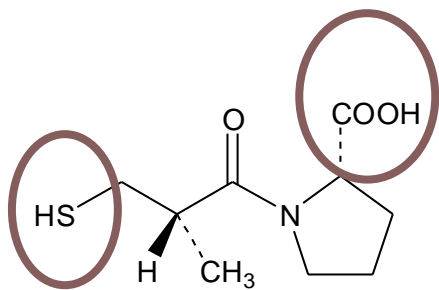


OSObine ACE-INHIBITORA

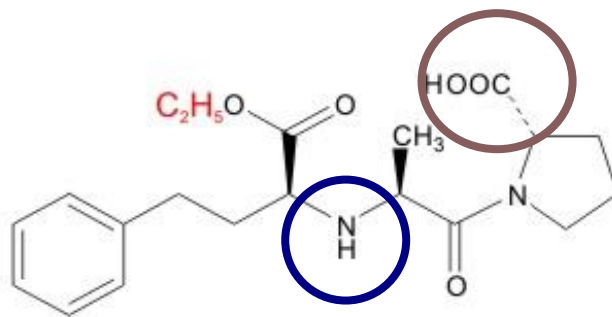
- SVI SU ETIL ESTRI (PRILI- PRODRUG), IZUZEV KAPTOPRILA I LIZINOPRILA
- AKTIVNI OBLICI SU PRILATI – PROIZVODI HIDROLIZE
- KAPTOPRIL I FOSINOPRIL SU KISELI, SVI OSTALI ACE-INHIBITORI SU AMFOTERNI
- PRISUSTVO DRUGE GRUPE U ZAVISNOSTI DA LI JE SLOBODNA ILI ESTERIFIKOVANA UTICE NA BAZNOST AMINO GRUPE
- ENALAPRIL I LIZINOPRIL SU METABOLICKI STABILNI, U VECEM STEPENU SE IZLUCUJU NEPROMJENJENI, DOK OSTALI PODLIEZU METABOLICKIM REAKCIJAMA
- KORISTE SE SOLI HlorIDI ILI MALEATI



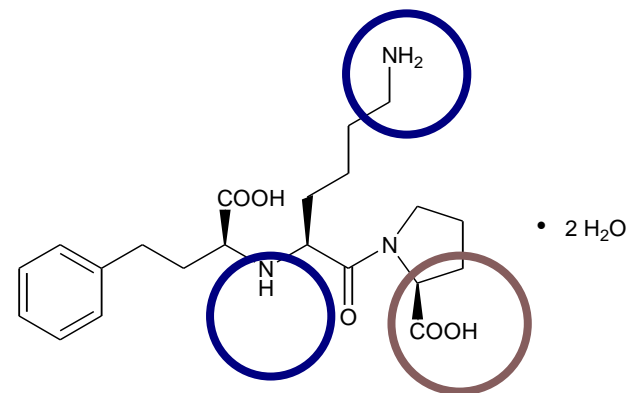
Lizinopril i kaptopril nisu pro drug, ostali jesu
 Kaptopril i fosinopril kiseli, ostali amfoterni



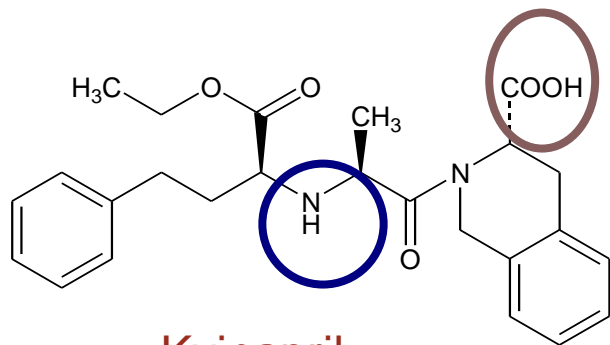
Kaptopril



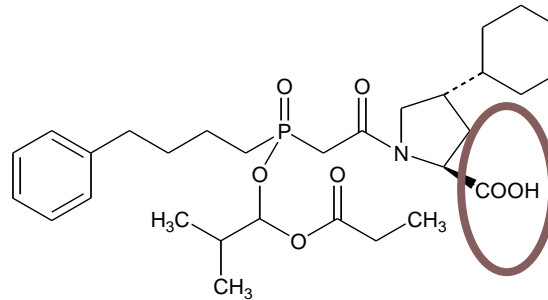
Enalapril



Lisinopril



Kvinapril



Fosinopril

Posle bioaktivacije (hidrolize estra) amin je u susedstvu jonizovane karboksilne grupe koja povecava baznost pa dolazi do jonizacije amina



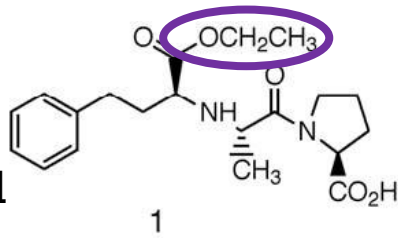
Analiza slucaja-ACE inhibitori

Pacijent je 77 godina star bivsi alkoholicar sa dijagnozom tuberkoluze i na terapiji je izonijazidom. Terapija ovim lijekom je dovela do znacajne hepatotoksicnosti, pa je prekinuta. On trenutno uzima antituberkulotik rifampin. Lijecen je i od reumatoidnog artritisa prvo razlicitim neselektivnim NSAID (koji su doveli do teskog ostecenja GIT-a), zatim penicilaminom (ukinut iz terapije usled razvoja makulopapularnog osipa i zalbe pacijenta na los ukus lijeka) i na kraju celekoksibom.

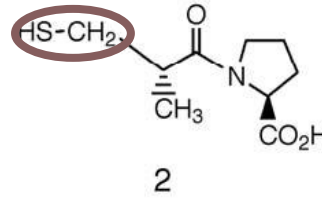
Renalna funkcija je normalna za njegove godine. Ima i porodicnu istoriju kardiovaskularnih bolesti i dijagnostikovana mu je srcana insuficijencija. Ljekar zeli da zapocne terapiju ACE inhibitorom kako bi se sprijecila dalja progresija lijeve ventrikularne disfunkcije. Od farmaceuta na klinici se trazi savjet za odgovarajuci terapijski izbor. Na osnovu prikazanih struktura razmotriti sledece.



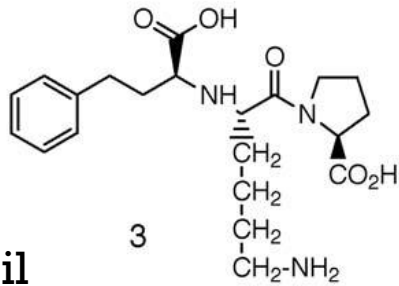
enalapril



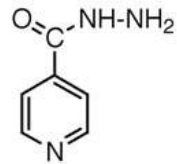
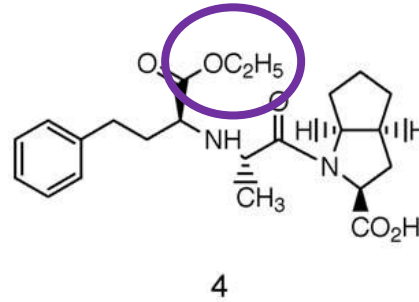
kaptopril



lizinopril



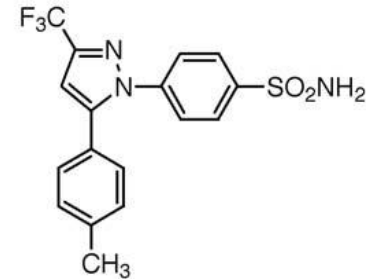
ramipril



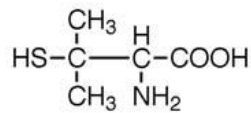
Isoniazid



Rifampin



Celecoxib



Penicillamine



Pacijent ima hepatotoksičnost izazvanu lijekovima i pićem. Terapija ne smije biti usmjerena ka intenzivnom hepatickom metabolizmu ili bioaktivaciji ili inaktivaciji (nije poželjno da bude u vidu pro drug). To je naročito važno posto uzima rifampin koji podleže hepatickom metabolizmu i može izazvati žuticu kod osoba sa disfunkcijom jetre. Kod pacijenta su dokumentovane neželjene reakcije na terapiju penicilaminom koji sadrži sulfhidrilnu grupu, pa treba izbjegavati ACE inhibitore koji sadrže SH grupu kao djelove strukture odgovorne za vezivanje jona Zn^{2+} kako bi se smanjio rizik od sličnih neželjenih efekata povezanih sa prisustvom sumpora.

Lizinopril je najhidrofilniji, ali je ipak oralno aktivan (za razliku od enalaprila). Objašnjenje: u duodenumu će egzistirati kao dicviterjon. Među jonizovanim grupama se formira intramolekulska veza, tako da se jedinjenje na neki način neutralise i tako prolazi lipidni dvosloj. Nema sumpor u sastavu i nije u vidu pro druga, ne aktivira se u jetri i zbog toga je on lijek izbora u ovom slučaju.



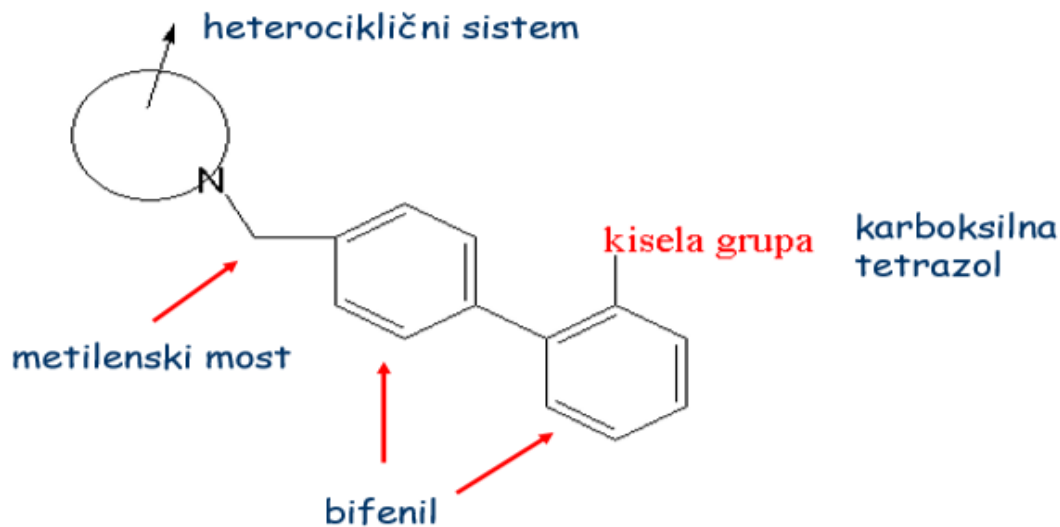
9) ANTAGONISTI AT1-RECEPTORA

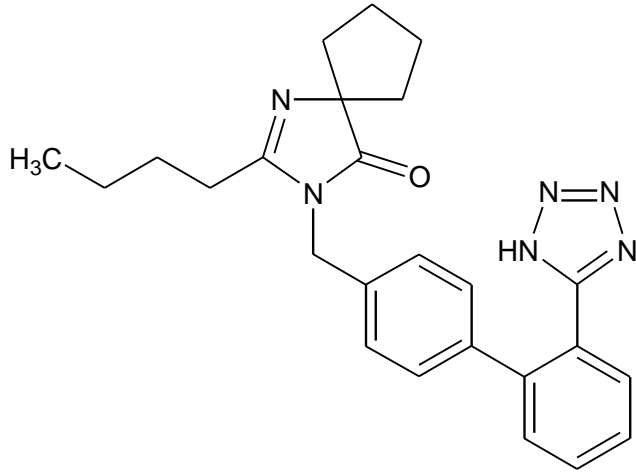
Antagonisti AT1 imaju 20 000 puta veci afinitet za AT1 receptore nego za AT2 receptore = selektivni blokatori AT1 receptora

Ne uticu na bradikinin, ne izazivaju kasalj.

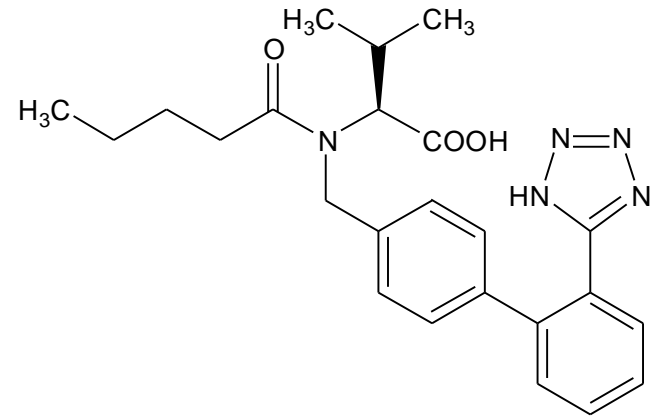
Opšta formula

- SARTANI -

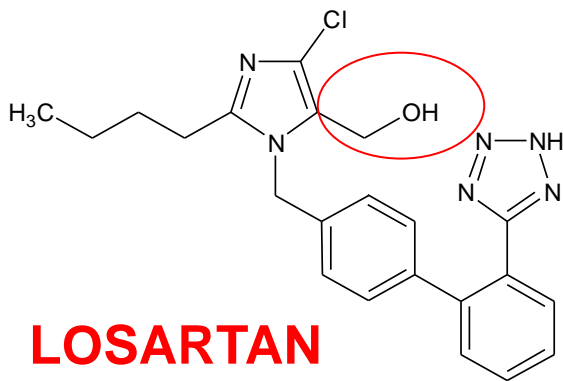




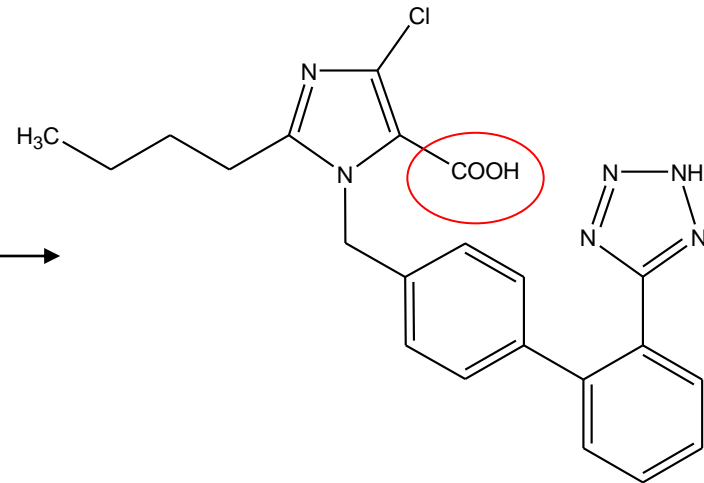
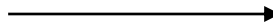
IRBESARTAN



VALSARTAN



LOSARTAN



Altivni metabolit losartana



ANTIARITMICI

Podjela na 4 grupe prema mehanizmu dejstva:

I GRUPA: stabilizatori membrane ili blokatori Na-kanala

podgrupa IA – umjerena brzina disocijacije (prokainamid)

podgrupa IB – najnizi stepen blokade receptora (lidokain)

podgrupa IC – najsporija brzina disocijacije – najjaci antiaritmici (lorkainid, flekainid, propafenon)

Uključuje lokalne anestetike koji djeluju na nivou neurona i membrana miokarda kako bi usporili provodljivost blokiranjem brzih Na kanal

II GRUPA: blokatori β receptora-*ololi* (propranolol, atenolol, esmolol, sotalol)

III GRUPA: lijekovi koji produžavaju akcioni potencijal, blokatori K-kanala (amjodaron)

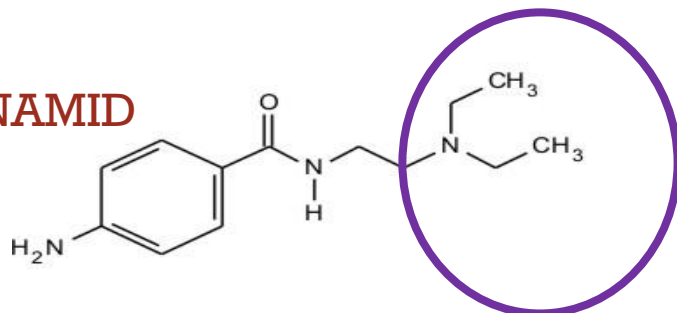
IV GRUPA - antagonisti Ca-kanala



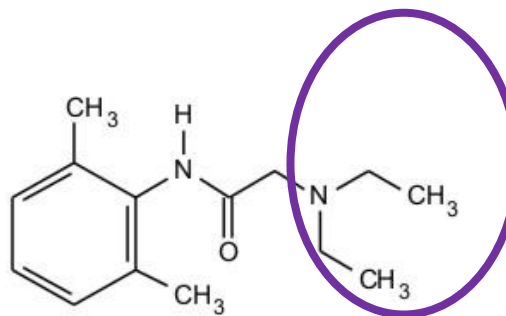
Lidokain i prokainamid primjenjuju se parenteralno zbog intenzivnog **N'dealkilovanja** u jetri, preostali mogu da se primjenjuju per os

PROKAINAMID

Ia



4-amino-N-[2-(dietilamino)etil]benzamid



LIDOKAIN

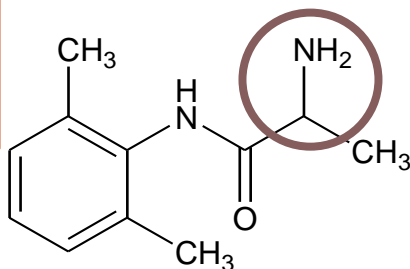
Ib

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

Ne koristi se u USA zbog aplazije kostane srzi i pulmonalne fibroze

TOKAINID

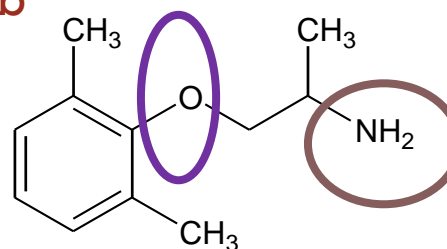
Ib



2-amino-N-(2,6-dimetil- fenil) propanamid

MEKSILETIN

Ib



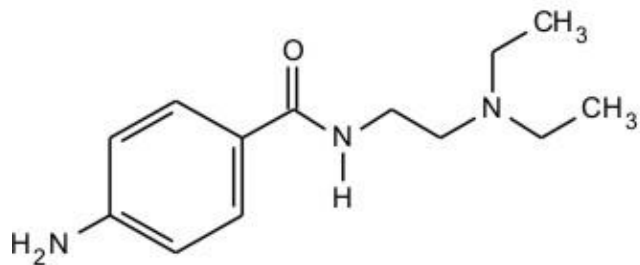
1-(2,6-dimetilfenoksi)2-propanamin

Poredjati prikazane antiaritmike po opadajućem afinitetu amidaza? $P > L = T$

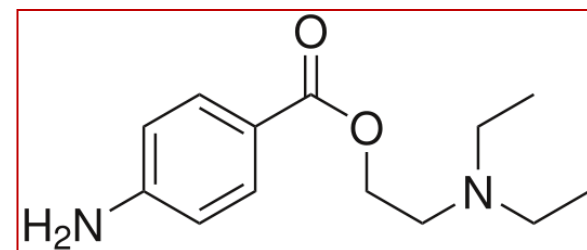
Kako acidoza i alkalozia uticu na duzinu dejstva prikazanih antiaritmika?

Acidoza povećava % katjonske forme. Postoji samo neutralna forma koja može da prolazi kroz membranu i da disosuje sa Na kanalima, acidoza dovodi do produženog ili slabijeg dejstva. Alkalozia favorizuje neutralnu formu lijeka, koja brže prolazi kroz membranu (regeneracija Na'kanala-usporenje rada srca)

PREDLOZITI METABOLIZAM PROKAINAMIDA. KOJI JE METABOLIT AKTIVAN?



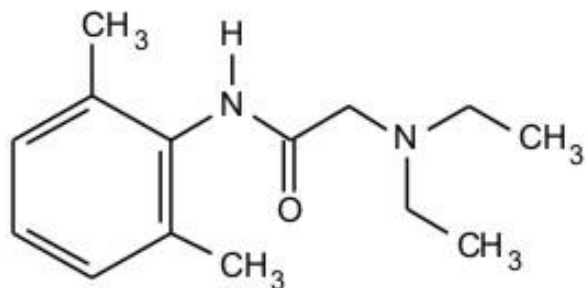
N-acetilovanje (duže $t_{1/2}$ od procainamida)
N-dealkilovanje
Hidroliza



Da li je metabolički stabilniji procainamid ili procain?

Procain ispoljava više neželjenih efekata na CNS od procainamida, ali i on prolazi KMB i ispoljava neželjene efekte

Predložiti metabolizam lidokaina. Koji je metabolit aktivan?

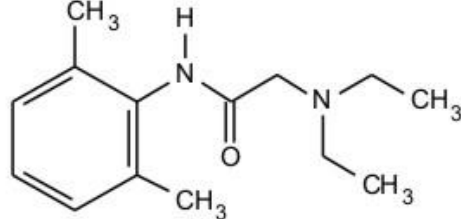


N-dealkilovanje
Hidroliza

Procainamid se koristi u obliku hidrohloridne soli

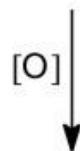


Metabolizam lidokaina:



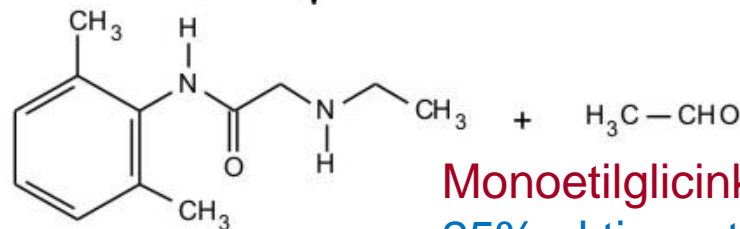
lidokain

Prvi prolaz kroz jetru



N-dealkilovanje

konjugat



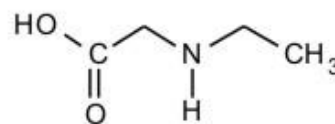
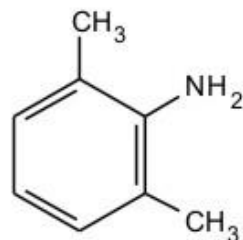
Monoetilglicinksilidid –
25% aktivnosti lidokaina



Hidroliza amida

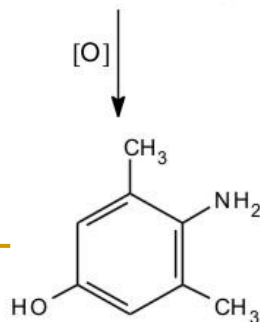
konjugat

2,6 - ksilidin



N -etilglicin

konjugat



4-hidroksi-2,6-ksilidin

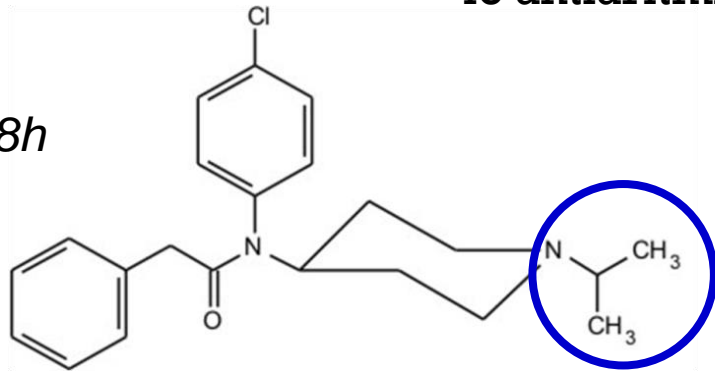


Ic antiaritmici

Per os

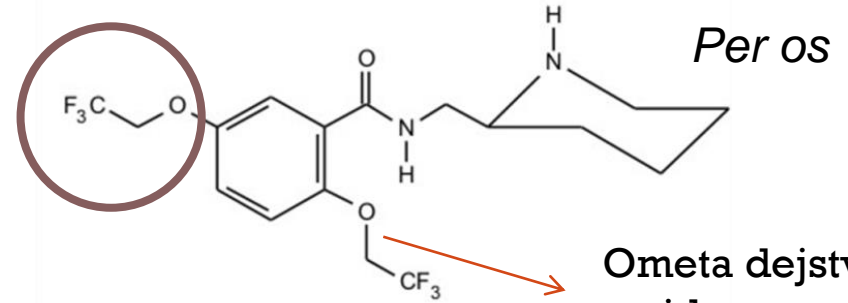
T_{1/2} 8h

Ox

LORKAINID

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



Per os

Ometa dejstvo
amidaza

FLEKAINID

N-(2-piperidinil-metil)-2.5-bis(2,2,2-trifluoroetoksi) **benzamid**

1. Napisati norlorkainid (bez izopropil grupe)-t_{1/2} 27h (N-dealkilovanje). Nastali metabolit je aktivan. Podlijeze i reakcijama aromaticne oksidacija
2. Zbog cega je uveden ciklican amin?

Ciklicni amini se uvode jer su lipofilniji (duza blokada Na kanala) i metabolicki sabilniji i dijeluju duze

3. Koja trifluoroetoksi grupa ce se O-dealkilovati?
Grupa u meta poloazaju (50%aktivnosti)

Baznost ova dva jedinjenja je ista

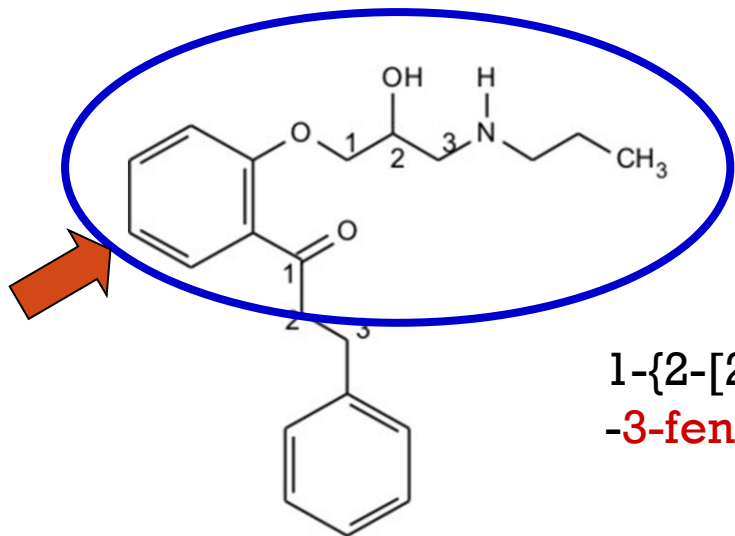
Lorkainid je tercijalni amin-metabolizam prvog prolaza

Flekainid je metabolicki stabilniji. Trifluorometoksi grupe koje mu daju lipofilnost, ometaju prilaz enzima ali i povecavaju toksicnost



NA KOJU GRUPU LIJEKOVA PROPAFENON PODSJECA PO STRUKTURI?

Na β blokatore (derivat ariloksipropanolamina)



PROPAFENON (Ic antiaritmik)

1-{2-[2-hidroksi-3-(propilamino)-propoksi]fenil}
-3-fenil-1-propanon

N – Dealkilovanje

Koje su metaboličke promjene propafenona?

Ar-Ox (para položaj)-intenzivnija
kod crne rase (metabolički
polimorfizam)

5-hidroksipropafenon aktivan

Koji enantiomer propafenona će ispoljiti efekat β -blokatora?

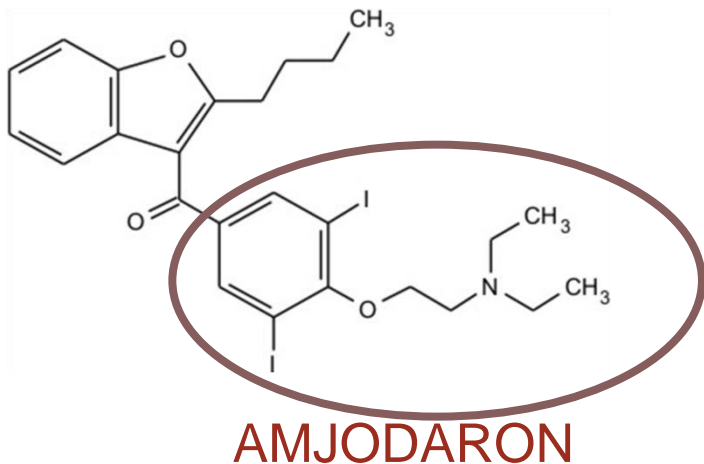
S (40 puta jaci od R enantiomera)

Da li se koristi Per Os? Da, ali I i.v.



III grupa (blokada K/Na/Ca-kanala i beta adrenergickih receptora u srcu)

$T_{1/2}$ = 25-300 DANA (AKUMULIRA SE U ADIPOZNOJ TKIVU I ORGANIMA KOJI SU SA VELIKOM PERFUZIJOM-PLUCA, JETRA I ZATO IMA DUGO POLUVRIJEME ELIMINACIJE)



N-dealkil metabolit aktivan

Jako lipofilan (Ar, I, etar)

Da li se koristi Per os i parenteralno?

Da, ali se dodaju polisorbati kao emulgatori i tako se prevazilazi loša rastvorljivost

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

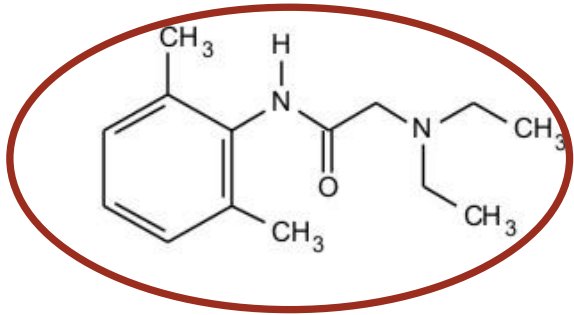
Amiodaron se metabolizuje preko CYP3A4 i CYP2D8.

Koji je njegov najznacajni neželjeni efekat?

Hipotireoidizam jer sprečava prelaz T4 u T3

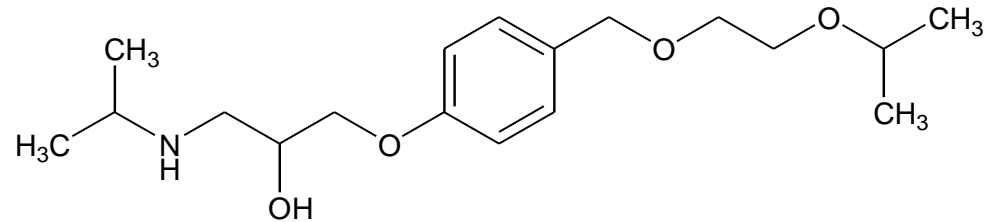


Koje od navednih lijekova svoje dejstvo ispoljava blokadom jonskih kanala?

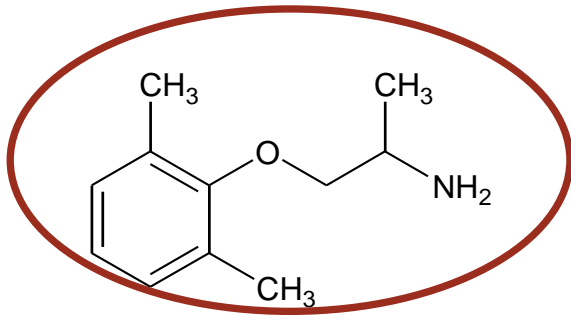


LIDOKAIN

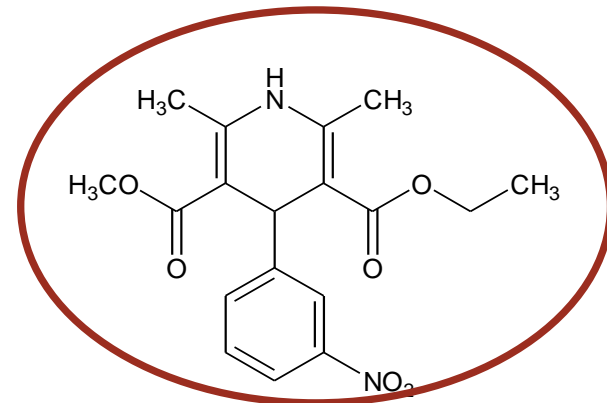
Selektujte beta blokatora



BISOPROLOL



MEKSILETIN



NITRENDIPIN



DIURETICI

Diuretici se primjenjuju kod sledecih stanja:

akutni i hronicni edemi, hipertenzija, bubrezne insuficijencije

i u slucajevima:

forsirane diureze radi eliminacije otrova kod trovanja

diabetesa insipidusa (hronicni manjak aldosterona zbog cega ne dolazi do formiranja urina - otrovi se zadržavaju u tijelu!)

glaukoma



Podjela diuretika:

- prema hemijskoj strukturi
- prema mehanizmu dejstva
- prema jacini dejstva (jaki, umjereni, slabi)
- prema mjestu dejstva (proksimalni tubul, Henleova petlja, distalni tubul, sabirni kanal)
- prema efektu na sastav filtrata

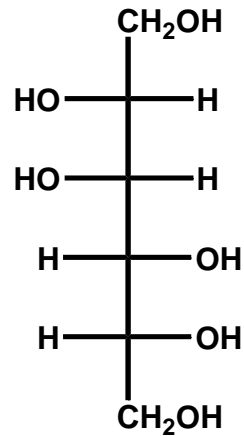


Podjela prema mehanizmu dejstva

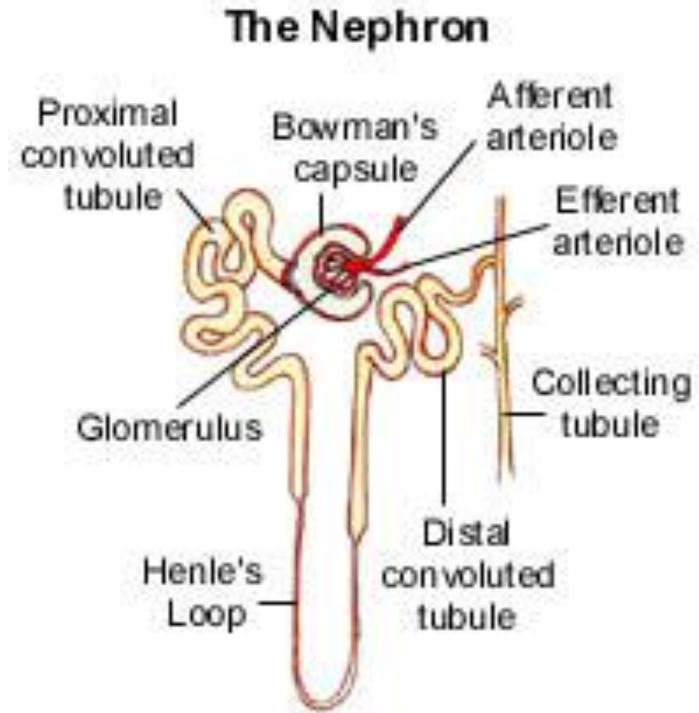
1. Osmotski diuretici
2. Inhibitori karboanhidraze
3. Tiazidi i slicne strukture
4. Diuretici henleove petlje
5. Diuretici koji stede kalijum
6. Ostali diuretici



1. Osmotski (Henleova petlja, proksimalni tubul)



MANITOL



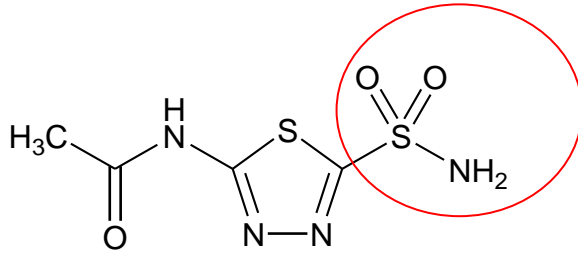
Polihidroksidni alkohol

Osmotski diuretik

Primjenjuje se parenteralno, zbog veoma niske oralne bioraspodivnosti

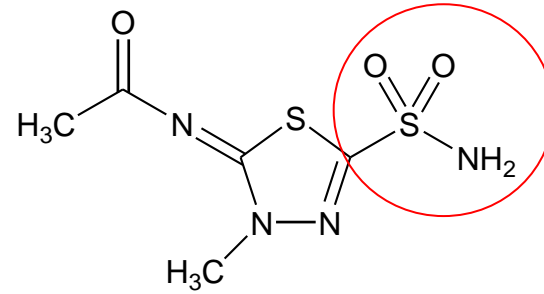


2. Inhibitori karboanhidraze (proksimalni tubul)



ACETAZOLAMID

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



METAZOLAMID

Smanjena polarnost ↑ penetracija u ocnu vodicu

Koja grupa je neophodna za dejstvo? Slobodna sulfamoil grupa

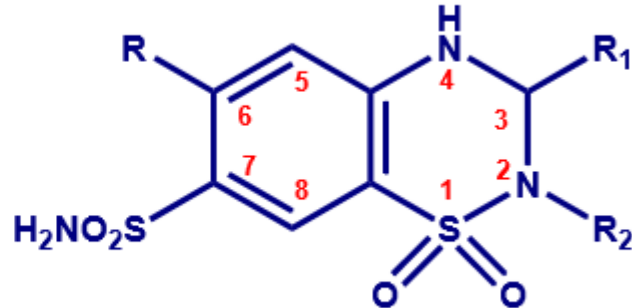
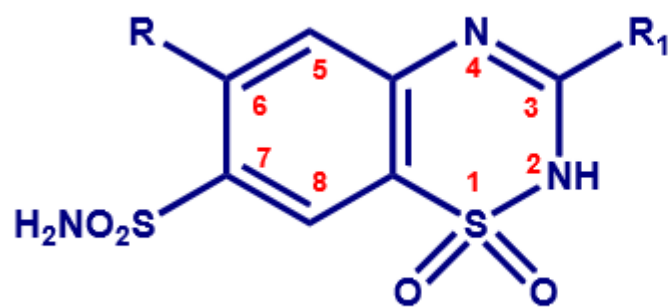
Da li sulfacetamid ima diureticka svojstva? Ne, nema slobodnu sulfamoil grupu.

Koristi se samo lokalno u kapima za oci (terapija glaucoma)

Posto inhibiraju reapsorpciju Na⁺ i HCO₃⁻ dovode do acidoze koja prouzrokuje gubitak diuretickog dejstva



3. Tiazidi i hidrotiazidi



Položaj 2: H ili CH₃

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

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

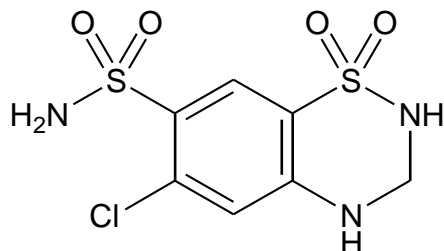
Položaj 7: slobodna sulfonamidska grupa - USLOV ZA DEJSTVO

Supstitucija 4, 5 i 8 smanjuje aktivnost



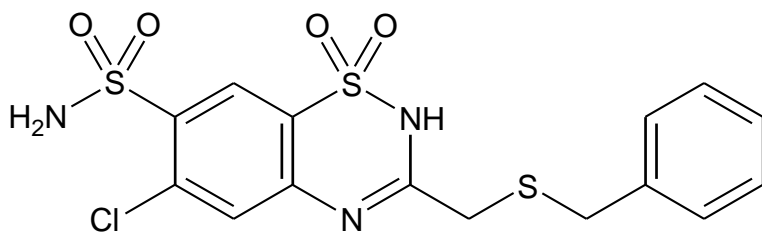
Mjesto dejstva: uzlazna grana Henleove petlje

Mehanizam dejstva: Inhibiraju reapsorpciju Na^+ i Cl^- i u manjoj mjeri K^+ i HCO_3^-



HIDROHLORTIAZID

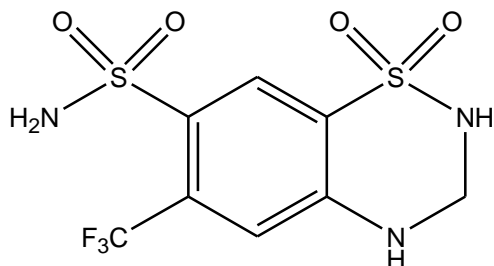
6-hloro-3,4-dihidro-2H -1,2,4-benzotiazin-7-sulfonamid-1,1-dioksid



BENZTIAZID

U toku metabolizma dolazi do otvaranja tiadiazinskog prstena i nastaju metaboliti koji inhibiraju karboanhidrazu
Kod hipertenzija i edema.
Gubitak kalijuma !

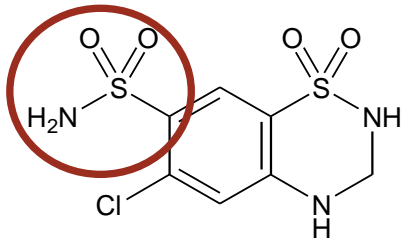
6-hlor-3-[[fenilmetil]tio]metil]-2H-1,2,4-benzotiazin-7-sulfonamid-1,1-dioksid



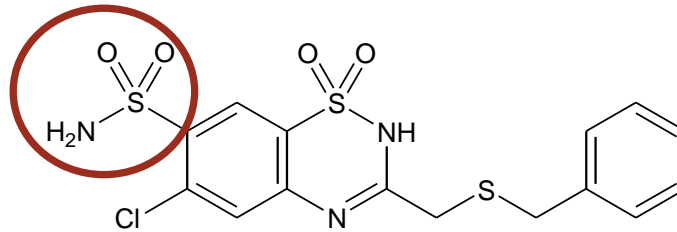
TRIFLUMETAZID

6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazin-7-sulfonamid-1,1-dioksid

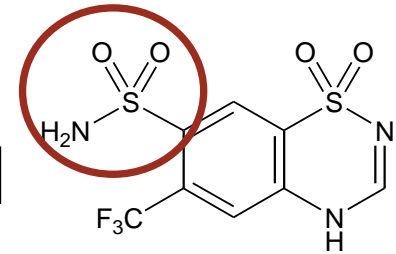




6-12h



12-18h



Prikazana jedinjenja

1. su tiazidni diuretici
2. stede kalijum
3. se razlikuju po trajanju dejstva
4. se koriste kod hipertenzije
5. mogu da izazovu urtikariju (crvenilo kože)

<input checked="" type="radio"/> da	<input type="radio"/> ne
<input type="radio"/> da	<input checked="" type="radio"/> ne
<input checked="" type="radio"/> da	<input type="radio"/> ne
<input checked="" type="radio"/> da	<input type="radio"/> ne
<input checked="" type="radio"/> da	<input type="radio"/> ne

Zaokruziti strukturu zbog koje moze da se javi urtikarija

Mjesto dejstva: uzlazna grana Henleove petlje

Mehanizam dejstva: Inhibiraju reapsorpciju Na^+ i Cl^- i u manjoj mjeri K^+ i HCO_3^-



4. Diuretici Henleove petlje

- Blokiraju kotransport Na^+ , K^+ i Cl^-
- Uzlazni dio Henleove petlje
- Brzo i kratko dejstvo; andiedematozni lijekovi

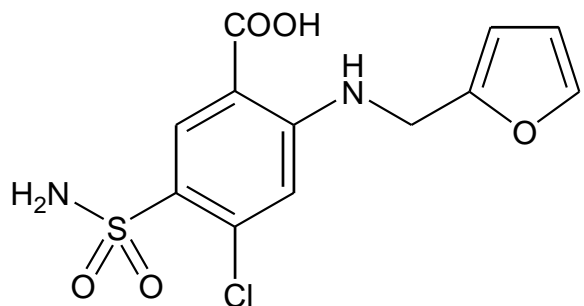
Podjela diuretika Henleove petlje prema hemijskoj strukturi

- 1. Sulfonamidski diuretici
- 2. α,β -nezasiceni ketoni fenoksisircetne kiseline

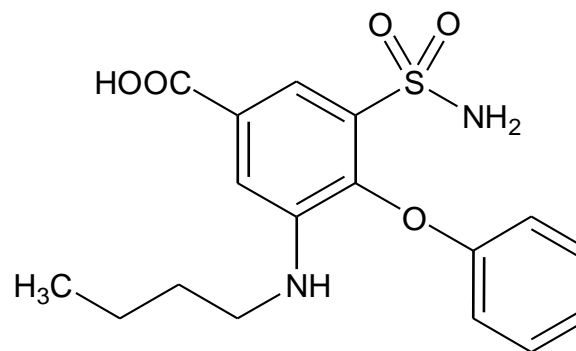


Mjesto dejstva: uzlazna grana Henleove petlje

Mehanizam dejstva: Inhibicija luminalnog $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ transportnog sistema



FUROSEMID

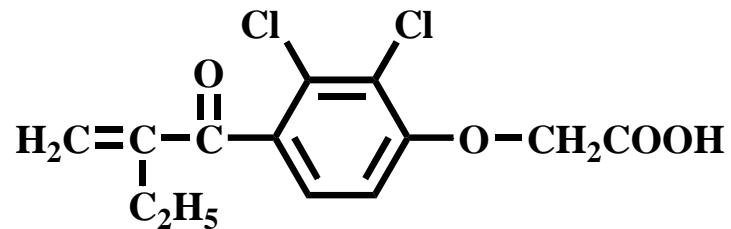


BUMETANID

Zaokruziti tacne odgovore:

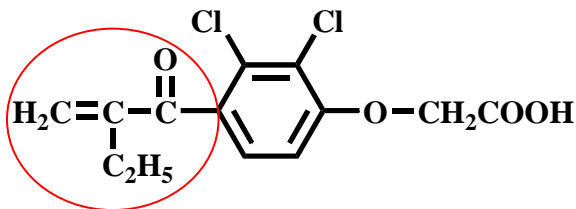
1. Bumetanid je aktivniji od furosemida
2. Ne mogu da se primjene per os
3. Vezuju se u velikom procentu za proteine plazme
4. Jedinjenja su bazna
5. Diuretici su Henleove petlje
6. Stede kalijum
7. Ne mogu da izazovu urtikariju





ETAKRINSKA KISELINA

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



Koji deo strukture je vazan za dejstvo? Akriloil grupa (alfa beta nezasiceni keton)

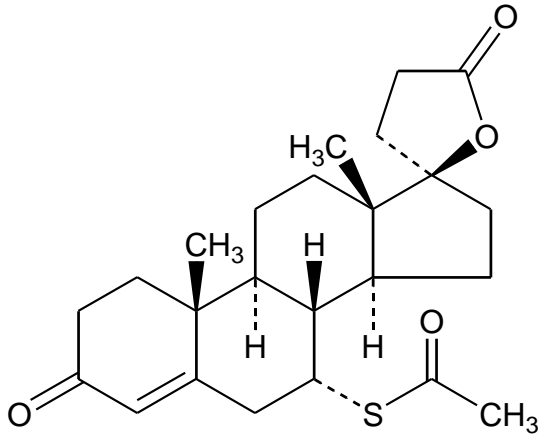
Koji su nezeleni efekti? Ototoksicnost, gastrotoksicnost

Koji su moguci putevi primjene? Per os i parenteralno, kao Na-so



5. Diuretici koji stede kalijum (sibirni kanalici)

Inhibicija reapsorpcije Na i vode pomocu -kompetitivne inhibicije aldosterona



SPIRONOLAKTON

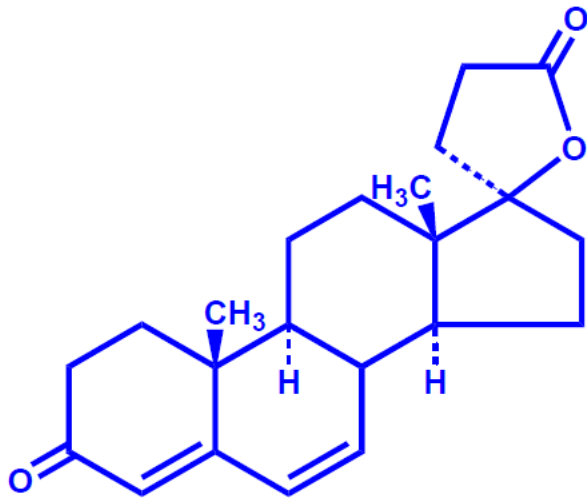
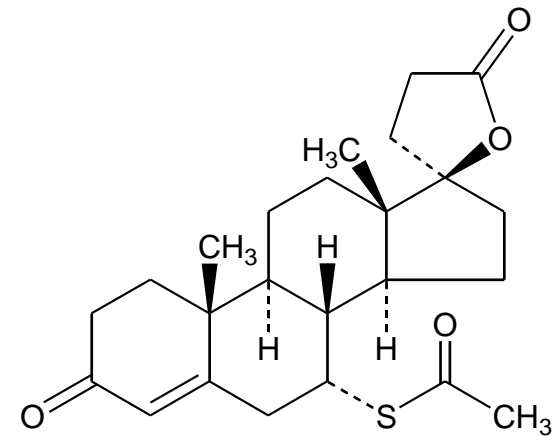
Zaokruziti tacne odgovore:

1. Spironolakton ima steroidnu strukturu
2. Lose se apsorbuje posle per os primjene
3. Kod zena moze da izazove menstrualne poremećaje
4. Kontraindikovano je sa suplementima kalijuma
5. Neželjeni efekat je ginekomastija kod muskaraca
6. Diuretik je Henleove petlje
7. Ima aktivan metabolit
8. Obicno se primjenjuje u terapiji sa tiazidima
9. Spironolakton je pro drug

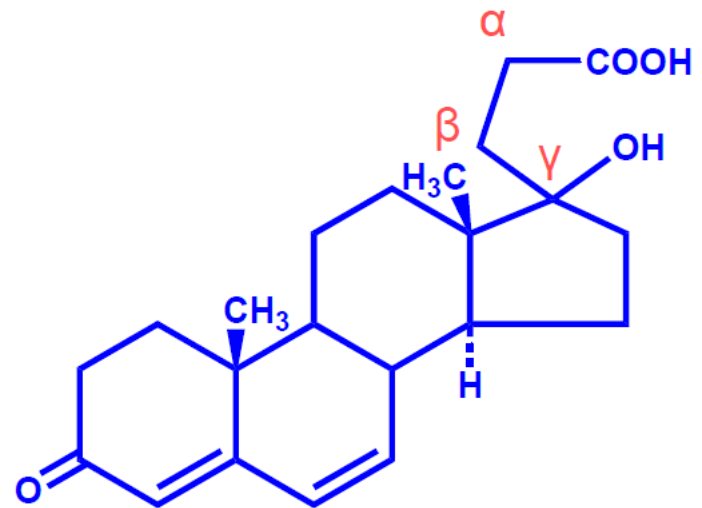


Da li je spironolakton *pro drug*?

Da



Kanrenon

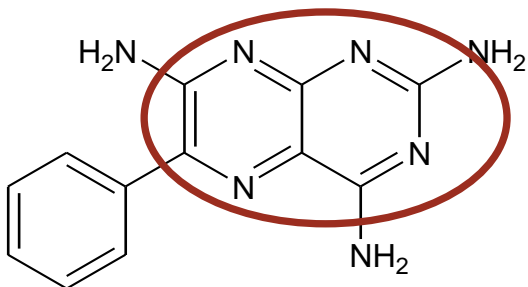


Aktivna forma

Glavni aktivni metabolit spironolaktona

Antagonista aldosterona





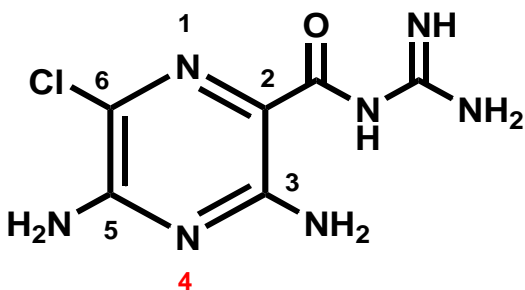
TRIAMTEREN

Pteridin= pirazino (2,3-d pirimidin)

Mjesto dejstva: sabirni kanal

Diuretici koji stede kalijum:

blokada kanala natrijuma u luminaloj membrani



AMILORID

Da li se amilorid dobro apsorbuje pri *per os* primjeni?

Relativno niska oralna bioraspodivnost zbog polarnosti amilorida

Izrazito bazne osobine

Koristi se u obliku hidrohlorida

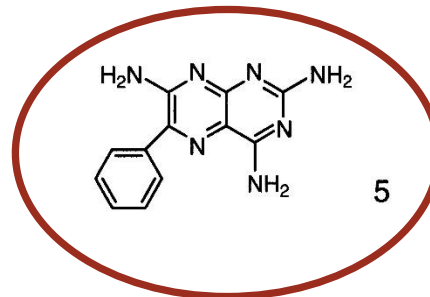
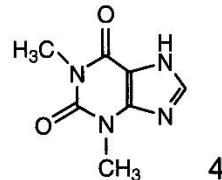
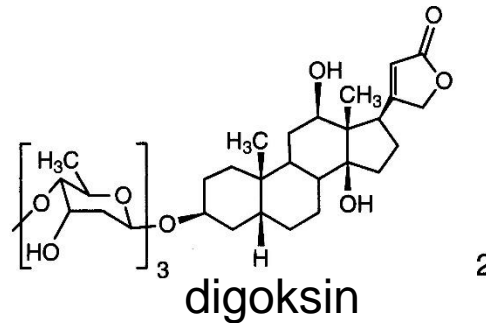
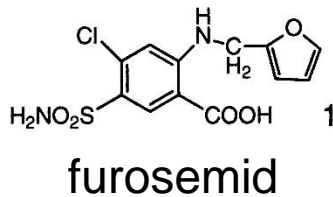
Da li su ovi diuretici kontraindikovani kod hipokalijemije?

Nisu, posto stede kalijum



SLUCAJ IZ PRAKSE

Pacijent sa dijagnozom srcane insuficijencije je na terapiji digoksinom i furosemidom. Uz to, bolest drzi pod kontrolom i dijetom sa niskim sadrzajem natrijuma. Medjutim, javlja se ljekaru sa simptomima otezanog disanja, slabosti i grceva koji su se pogorsali u proteklih nekoliko nedelja. Analizom je utvrđeno da je kalijum na donjoj granici (3,2 mEq/L). Preporuciti kao terapiju jedan od prikazanih ljekova.



Triamteren
Stedi kalijum
Moze izazvati git smetnje
posle jela



HVALA NA PAZNJI!!

