

**Антиаритмични Клас IV – блокери на калциевите йонни канали (калциеви антагонисти)**

1. L-тип  $\text{Ca}^{2+}$  – йонни канали (волтаж – зависими), намиращи се в скелетната сърдечна и дихателна мускулатура и са свързани с контракцията на мускулните клетки
2. T-тип  $\text{Ca}^{2+}$  – йонни канали (волтаж – зависими), намиращи се в пейсмейкърните клетки на SA – възела свързани са навлизането на  $\text{Ca}^{2+}$  – йони и инактивирани се при отрицателни потенциали и по-бързо от L-типа.
3. N-тип  $\text{Ca}^{2+}$  – йонни канали, намиращи се в невроните и свързани с освобождаването на невротрансмитерните молекули.
4. R-тип, намиращи се в нишките на Пуркиние, с неизвестна до момента функция.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Calcium Antagonists**

**Приложение:**

- Антистенокардни
- Антиаритмични
- Антихипертензивни
- Вазодилататори

---

---

---

---

---

---

---

---

**Сърдечно-съдова система – патологични промени:**

1. Сърдечна недостатъчност-отслабена помпена функция –кардиотоници (положителни инотропни лекарства)
2. Аритмия – нарушена възбудимост и проводимост – антиаритмични лекарства

---

---

---

---

---

---

---

---

3. Ишемия (коронарна болест) –  
стенокардия, инфаркт, “тиха” ишемия –  
**антистенокардни лекарства**

4. Хипертония-над 160/95 (стадий 2)  
– **антихипертензивни**

---

---

---

---

---

---

---

---

химична класификация	I-генерация	II-генерация
Фенилалкиламини	Verapamil	Anipamil Bepridil
1,4-Дихидропиридили	Nifedipine Nitrendipine	Isradipine Nimodipine Amlodipine Felodipine Nicardipine
Бензотиазепини	Diltiazem	
Дифенилалкиламини	Prenilamine Cinnarizine Flunarizine	

---

---

---

---

---

---

---

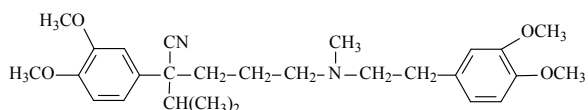
---

### фенилалкиламинови производни

I – ва генерация

**Verapamil**

антистенокарден,  
антихипертензивен,  
антиаритмичен



$\alpha$ -[3-[[3,4-(диметоксифенил)-етил]-метиламино]-пропил]-3,4-диметокси- $\alpha$ -(1-метиметил) фенилацетонитрил

---

---

---

---

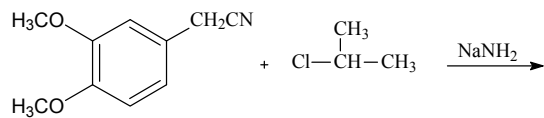
---

---

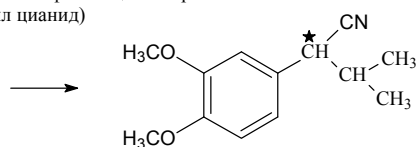
---

---

### Получаване на Verapamil



3,4-диметоксифенилацетонитрил  
(вератрил цианид)




---

---

---

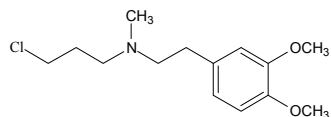
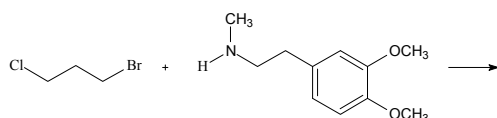
---

---

---

---

---




---

---

---

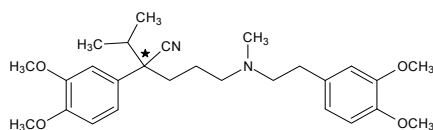
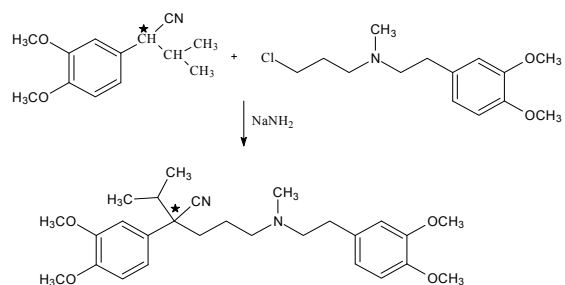
---

---

---

---

---




---

---

---

---

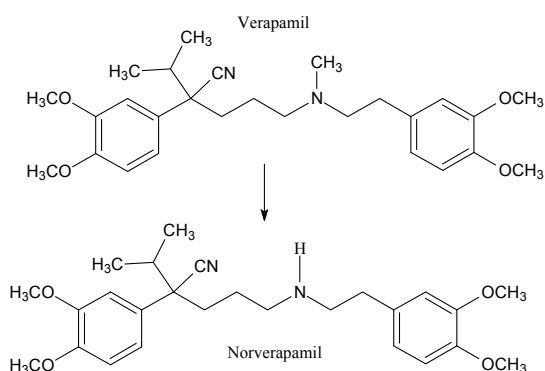
---

---

---

---

### Метаболизъм Verapamil




---

---

---

---

---

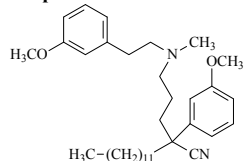
---

---

---

### II – ра генерация

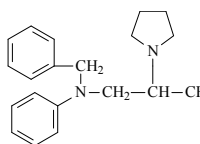
#### Anipamil



антистенокарден,  
антихипертензивен,  
антиаритмичен

2-[3-[(*m*-метоксифенетил)-  
метиламино]-пропил]-2-(*m*-  
метоксифенил)-тетрадеканитрил

#### Bepridil



антистенокарден,  
антиаритмичен

$\beta$ -[(2-метилпропокси)-  
метил]-*N*-фенил-*N*-  
(фенилметил)-1-  
пирролидинил етанамин

---

---

---

---

---

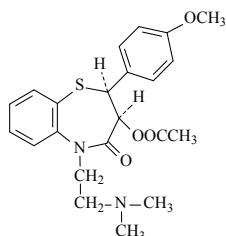
---

---

---

### бензотиазепинови производни

#### Diltiazem



антистенокарден,  
антихипертензивен,  
антиаритмичен

(+)-*cis*-3-(ацетилокси)-5-[2-(диметиламино)-етил]-2,3-  
дихидро-2-(4-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин 4(5H)-он

---

---

---

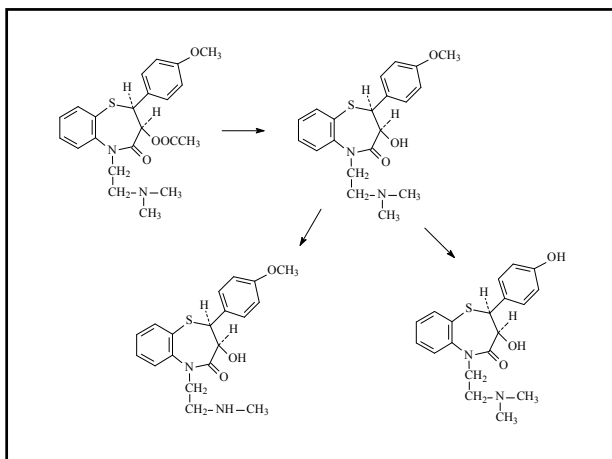
---

---

---

---

---




---

---

---

---

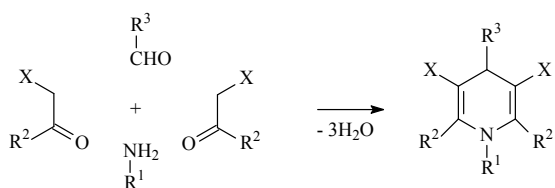
---

---

---

---

**1,4-дихидропиридинові производні**




---

---

---

---

---

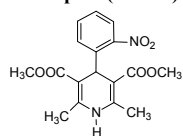
---

---

---

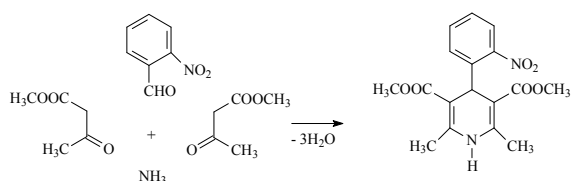
**I генерація 1,4-дихидропиридинові производні**

**Nifedipine (Adalat)**



диметил 1,4-дихидро-2,6-  
диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-  
пиридиндикарбоксилат

антиангинален, антихипертензивен




---

---

---

---

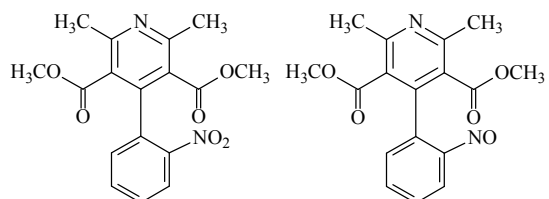
---

---

---

---

## Странични продукти




---

---

---

---

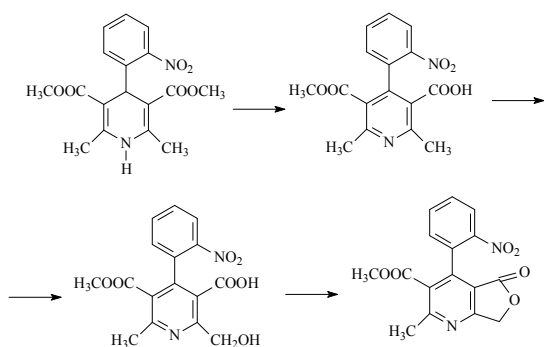
---

---

---

---

## Метаболизъм




---

---

---

---

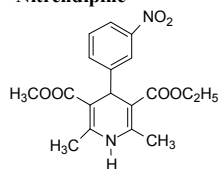
---

---

---

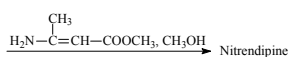
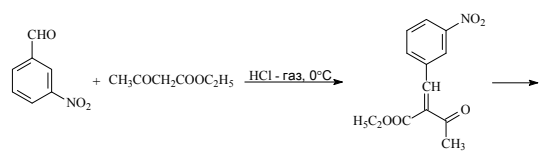
---

## Nitrendipine



метил етил-1,4-дихидро-2,6-диметил-  
4-(3-нитрофенил)-3,5-  
пиридиндикарбоксилат

антихипертензивен




---

---

---

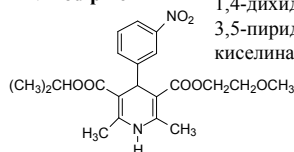
---

---

---

---

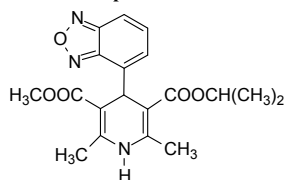
---

**II генерация 1,4-дихидропиридинови производни****Nimodipine**

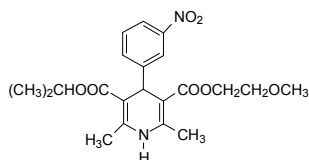
1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилна киселина киселина 2-метоксиетил, 1-метилетил естер

**церебрален вазодилатор**

4-(4-бензофуразанил)-1,4-дихидро-2,6-диметил-3,5-пиридин-дикарбоксилна киселина метил, 1-метилетил естер

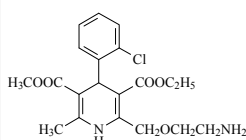
**Isradipine**

**антиангинален, антихипертензивен**

**Nimodipine**

**1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилна киселина киселина 2-метоксиетил, 1-метилетил естер**

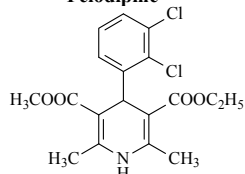
Лекарството е средство на избор при лечение на мозъчен инфаркт, субарахноидален кръвоизлив, тежка черепно-мозъчна травма, когнитивни нарушения при болестта на Алцхаймер. Ефектът настъпва обикновено до един час. Като нежелан ефект е възможна проява на хипотонията.

**Amlodipine**

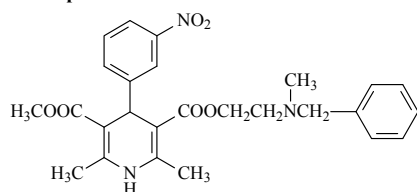
**антиангинален, антихипертензивен**

етил метил 2,6-диметил-4-(2,3-дихлорофенил)-1,4-дихидро-3,5-пиридиндикарбоксилат

етил метил 2-[(2-аминоетокси)-метил]-4-(2-хлорофенил)-1,4-дихидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоксилат

**Felodipine**

**антистенокарден, антихипертензивен**

**Nicardipine**

метил, 2-[метил-(фенилметил)-амино]-етил 1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат

**антиангинален, антихипертензивен**

---

---

---

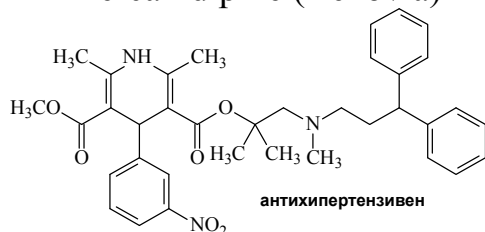
---

---

---

---

---

**Lercanidipine (Renovia)**

**антихипертензивен**

1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилова киселина 2-[(3,3-дифенилпропил)метиламино]-1,1-диметилетил, метил естер

---

---

---

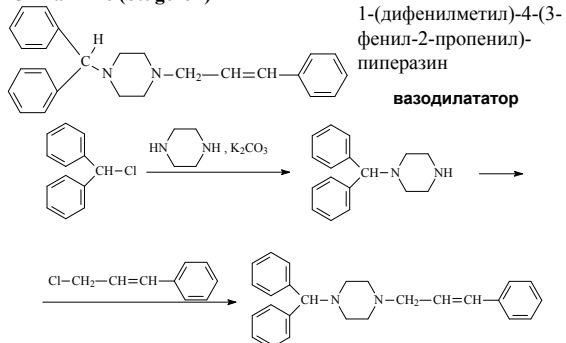
---

---

---

---

---

**дифенилалкиламинови производни****Cinnarizine (Stugeron)**


---

---

---

---

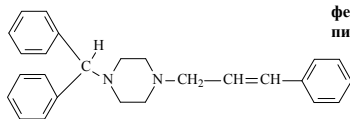
---

---

---

---



**Cinnarizine (Stugeron)**

1-(дифенилметил)-4-(3-фенил-2-пропенил)-пиперазин

Намира приложение като церебрален и по-рядко периферен вазодилатор, а в доза 50 mg – като антиеметично средство за предотвратяване на симптомите при "болест на пътуването" (холинолитичен ефект). Приложение намира *транс*-формата на лекарствения продукт. Намира приложение при лечение на Мениеров синдром и при хиперкинетози. Рядко са регистрирани нежелани ефекти от типа на екстрапирамидните нарушения – тремор и хиперкинезия.

---

---

---

---

---

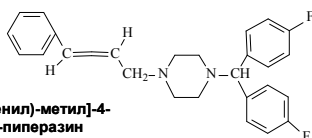
---

---

---

---

---

**Flunarizine (Sibelium)**

(E)-1-[бис(4-флуорофенил)-метил]-4-(3-фенил-2-пропенил)-пиперазин

Flunarizine има ефектите на цинаризин, но се отличава с два и половина пъти по-голяма биологична активност. Неговите фармакологични ефекти настъпват по-бавно и са по-продължителни. Има данни за приложението му при профилактика на мигрена. Подобно на цинаризин, притежава  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренолитични ефекти и има неспецифична антихолинергична и антисеротонинова активност. Flunarizine предвишка подълготрайни вестибуларно-депресивни ефекти, отколкото цинаризин (приложение при вертиго). Flunarizine подобрява емоционалната стабилност. Освен това лекарството подобрява способността за общуване и социална интеграция на индивида; повишава неговата активност и предприемчивост.

---

---

---

---

---

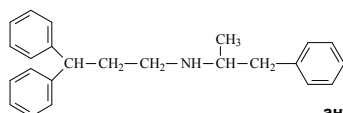
---

---

---

---

---

**Prenylamine**

антистенокарден

N-(3,3-дифенилпропил)- $\alpha$ -метил-фенилетиламин

---

---

---

---

---

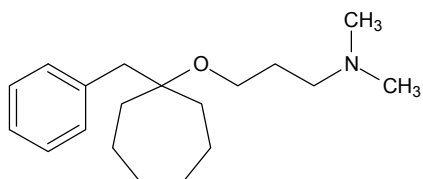
---

---

---

---

---

**Bencyclane (Halidor)**

вазодилатор

1-бензил-1-(3-диметиламинопропокси)-циклохептан

---

---

---

---

---

---

---

---

**Други вазодилатори**

1. Пуринови производни
2. Пиридинови производни
3. Индолови производни
4. Бензимидазолови производни
5. Арилалифатни производни
6. Производни с разностранен строеж

---

---

---

---

---

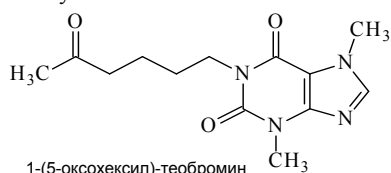
---

---

---

**Пуринови производни**

Pentoxifylline



1-(5-оксохексил)-теобромин

---

---

---

---

---

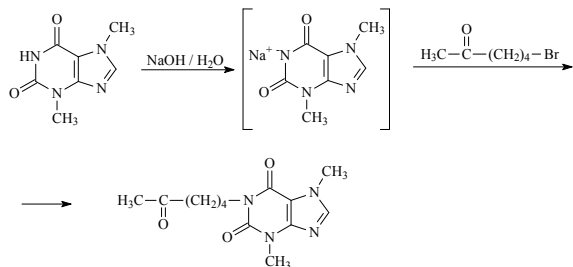
---

---

---

## Получаване

## Метод I:




---



---



---



---



---

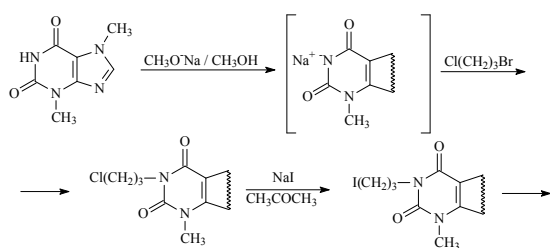


---



---

## Метод II:




---



---



---



---



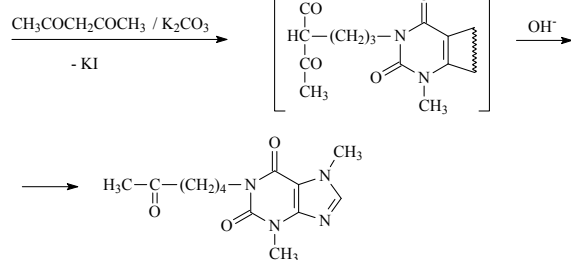
---



---



---




---



---



---



---



---

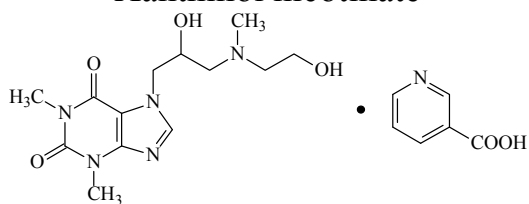


---



---

### Xanthinol nicotinate



3,7-дихидро-7-[2-хидрокси-3-[(2-хидроксиетил)метиламино]-пропил]-1,3-диметил-1Н- пурин-2,6-дион никотинат

---

---

---

---

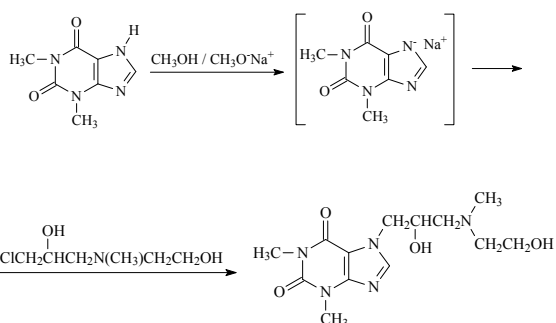
---

---

---

---

#### Получаване:




---

---

---

---

---

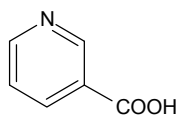
---

---

---

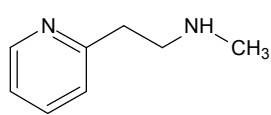
### Пиридинови производни

Nicotinic acid



Явява се прекурсор на коензимите NAD и NADP, участващи в окислителните процеси в организма

Betahistine



Лекарственият продукт представлява аналог на хистамина със съдоразширяващо и антиверти-гинозно действие

---

---

---

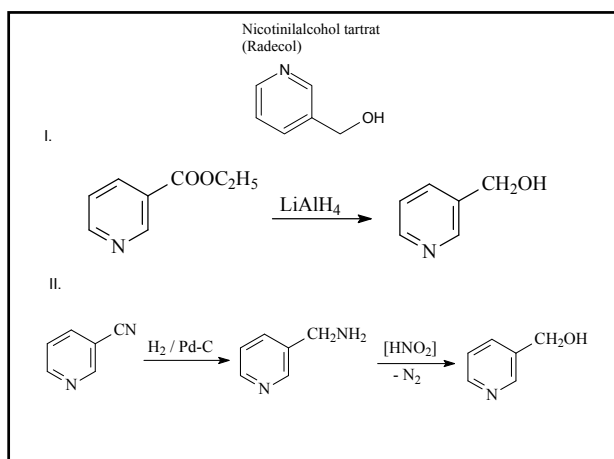
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

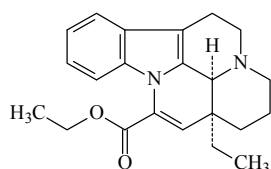
---

---

---

### Индолови производни

Vinpocetine (Kavinton)



**етилов естер на аповинкаминвата киселина**

(етилов естер на (3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )-ебурнамнин-14-карбоксилсва киселина)

алкалоид, изолиран от *Crioceris longiflorus*. Винпоцетин подобрява церебралния кръвоток, протектира невроните при хипоксия, повишава доставката на кислород, повишава нивото на глюкоза в мозъка и има реологични свойства. Продуктът повишава концентрацията на невромедиаторите норадrenalин, серотонин, допамин и ацетилхолин в мозъчната тъкан. Намира приложение за лечение на вертиго, мозъчен инфаркт, сенилна деменция и нарушена памет при млади индивиди.

---

---

---

---

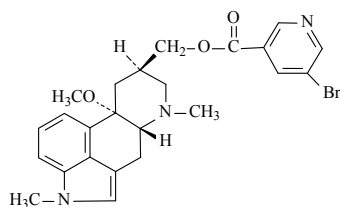
---

---

---

---

### Nicergolin



10-метокси-1,6-диметилерголин-8-метанол 5-бромо-3-пиридинкарбоксилат

---

---

---

---

---

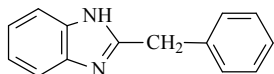
---

---

---

### Бензимидазолови производни

**Bendasole (Dibasol)**



2-бензил-1Н-бензимидазол хидрохлорид

**Действа миотропно съдоразширяващо. Действа спазмолитично и върху несъдовата гладка мускулатура и има известен стимулиращ ефект върху функциите на гръбначния мозък.**

---

---

---

---

---

---

---

---

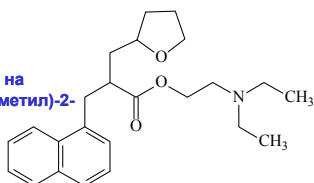
---

---

### Арилалифатни производни

**Naftidrofuryl**

**2-(диетиламино)етилов естер на тетраhydro- $\alpha$ -(1-нафталенилметил)-2-фуранпропанова киселина**



Naftidrofuryl разширява периферните и централни кръвоносни съдове. Механизмът на действие е свързан с  $\alpha$ -адренолитично действие, но е доказано и влияние върху метаболитните процеси. Прилага се за лечение на Мениеров синдром, диабетна ангиопатия, нощни парестезии или мозъчна исхемия от циркулаторен тип.

---

---

---

---

---

---

---

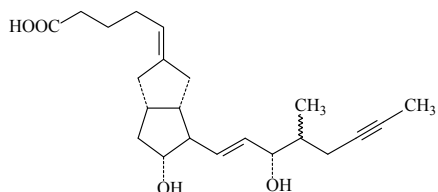
---

---

---

### С разнообразен строеж

**Poprost**



5-[hexahydro-5-хидрокси-4-(3-хидрокси-4-метил-1-октен-6-инил)-2(1 Н)-пенталенилиден]пентанова киселина

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Sodium nitropruside**  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$

Tanakan – екстракт от листата на дървото *Ginkgo biloba*.

Съдържа около 40 ингредиента, някои от които са уникални за това растение. Основните са:

- 24% гинкофлавонови гликозиди
- 6% гинколиди – терпенови производни
- проантоциани
- органични киселини

---

---

---

---

---

---

---

---

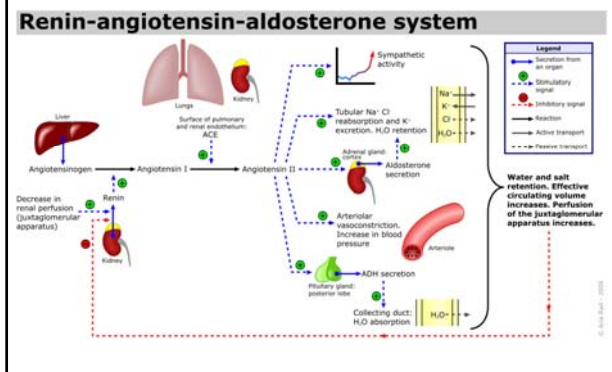
---

---

---

---

**АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ: ACE – ИНХИБИТОРИ  
ИНХИБИТОРИ НА  $\text{AT}_1$  – РЕЦЕПТОРИТЕ**




---

---

---

---

---

---

---

---

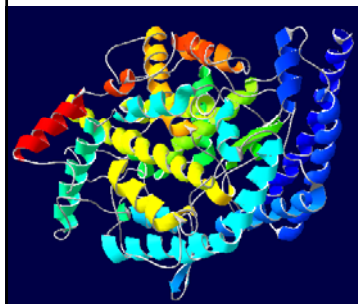
---

---

---

---

**Ангиотензин – конвертиращ ензим (ACE)**



- Има две основни функции:
- Катализира превръщането на angiotensin I в angiotensin II – мощен вазоконстриктор.
  - Включва се в инактивирането на bradykinin – мощен вазодилататор.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Тези две действия на ACE го правят идеална мишена с оглед лечение на високо кръвно налягане, сърдечни смущения, диабетна нефропатия и захарен диабет тип 2. Инхибирането на ACE (от ACE инхибитори) води до намаляване образуването на Angiotensin II (много по-мощен вазоконстриктор от Angiotensin I) и намаляване на инактивирането на брадикинин.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Angiotensinogen**

Angiotensinogen е  $\alpha$ -2-globulin който се продуцира принудително и се освобождава в циркулиращата кръв основно от черния дроб. Той е член на серпиновото семейство, въпреки че не е известно той да инхибира други ензими, за разлика от повечето серпини. Плазмените нива на angiotensinogen се увеличават от плазмените кортикостероиди, естрогени, тиреоидни хормони и нивата на angiotensin II.

Angiotensinogen е субстрат на ренина.

Човешкия angiotensinogen е изграден от 452 аминокиселини, другите видове притежават angiotensinogen с различни размери. Първите 12 аминокиселини са най-важни за активността.

**Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile**

---

---

---

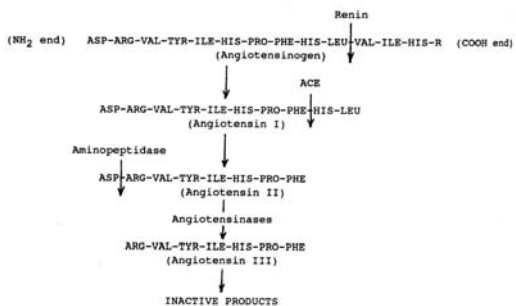
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



**Angiotensin I**

**Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu**

**Angiotensin II**

**Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe | His-Leu**

---

---

---

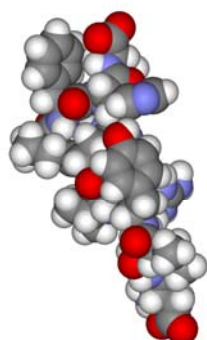
---

---

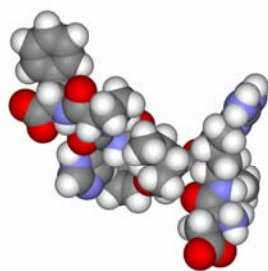
---

---

---



**Angiotensin I**



**Angiotensin II**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Angiotensin III**

**Asp | Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe**

Angiotensin III притежава 40% от пресорната активност на Angiotensin II, но има 100% aldosterone-продуцираща активност.

**Angiotensin IV**

**Arg | Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe**

Angiotensin IV е хексапептид който, подобно на angiotensin III, има по-слаба активност.

---

---

---

---

---

---

---

---

Ангиотензиновите рецептори са клас G protein-свързани рецептори с ангиотензини като лиганди. Те са от особена важност в системата ренин-ангиотензин: те са отговорни за предаването на сигнала от страна на ефекторния хормон.

#### Структура

AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub> показват последователна идентичност ~30%, но имат еднакъв афинитет към angiotensin II, техен основен лиганд.

Receptor	Mechanism
AT <sub>1</sub>	•G <sub>q/11</sub> •G <sub>i/o</sub>
AT <sub>2</sub>	•G <sub>12/3</sub>
AT <sub>3</sub>	
AT <sub>4</sub>	

#### AT<sub>1</sub> *Angiotensin II receptor type 1*

AT<sub>1</sub> са най-добре изучените ангиотензинови рецептори.

Активират се от вазоконстрикторния пептид angiotensin II.

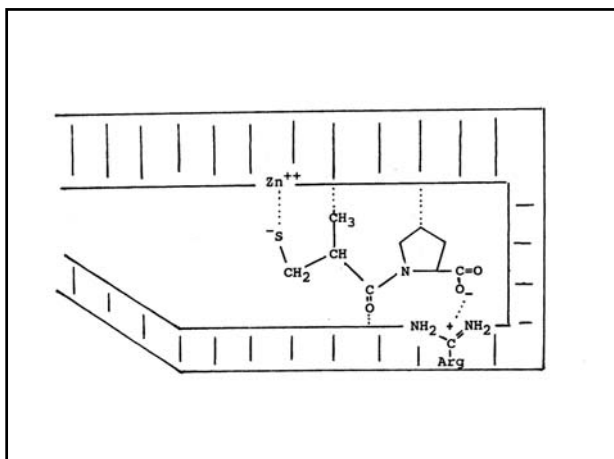
#### Ефекти

Ефектите медирано от AT<sub>1</sub> рецепторите включват вазоконстрикция, синтез и секреция на алдостерон, увеличаване на секрецията на вазопресин, сърдечна хипертрофия, увеличаване на периферната норадренергична активност, пролиферация на клетките на васкуларната гладка мускулатура, намаляване на реналния кръвоток, инхибиране на реналния ренин, тубуларен резултат на натриеви йони, сърдечен контрактилитет, централен осмоконтрол.

#### AT<sub>2</sub>

##### *Angiotensin II receptor type 2*

AT<sub>2</sub> рецепторите са повече застъпени във фетуса и новородените. Ефектите медирано от AT<sub>2</sub> рецепторите включват инхибиране на клетъчния растеж, развитие на феталните тъкани, невронална регенерация, апоптоза, клетъчна диференциация и може би вазодилатация.




---

---

---

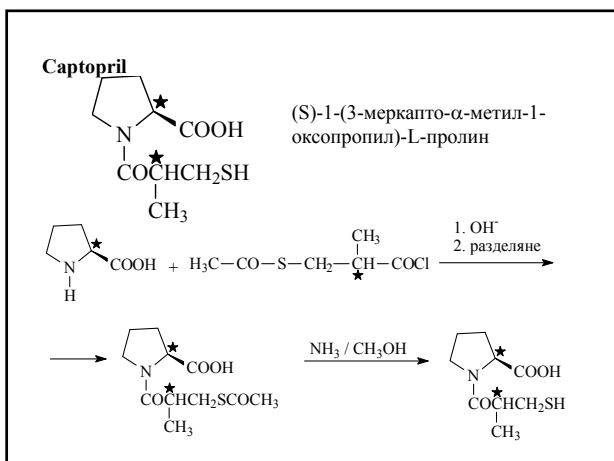
---

---

---

---

---




---

---

---

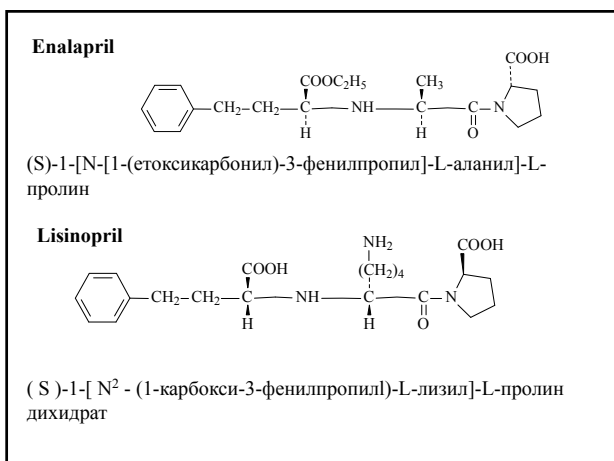
---

---

---

---

---




---

---

---

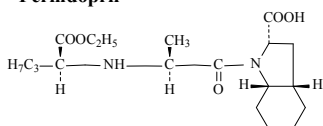
---

---

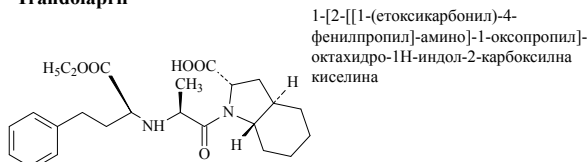
---

---

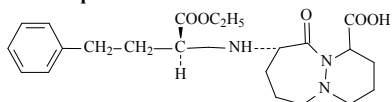
---

**Perindopril**

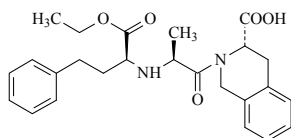
1-[2-[[1-(етоксикарбонил)-бутил]-амино]-1-оксопропил]-октахидро-1Н-индол-2-карбоксилна киселина

**Trandolapril**

1-[2-[[1-(етоксикарбонил)-4-фенилпропил]-амино]-1-оксопропил]-октахидро-1Н-индол-2-карбоксилна киселина

**Cilazapril**

9-[[1-(s)-1-карбокси-3-фенилпропил]-амино]-октахидро-10-оксо-6Н-пирадезино[1,2-а][1,2]дiazепин

**Quinapril**

2-[2-[[1-(етоксикарбонил)-4-фенилпропил]-амино]-1-оксопропил]-тетрахидро-3-изохинолинкарбоксилна киселина

**AT<sub>1</sub>****Angiotensin II receptor type 1**

AT<sub>1</sub> са най-добре изучените ангиотензинови рецептори.

Активират се от вазоконстрикторния пептид angiotensin II.

**Ефекти**

Ефектите медирани от AT<sub>1</sub> рецепторите включват вазоконстрикция, синтез и секреция на алдостерон, увеличаване на секрецията на вазопресин, сърдечна хипертрофия, увеличаване на периферната норадренергична активност, пролиферация на клетките на васкуларната гладка мускулатура, намаляване на реналния кръвоток, инхибиране на реналния ренин, тубуларен респейтк на натриеви йони, сърдечен контрактилитет, централен осмоконтрол.

ИНХИБИТОРИ НА AT<sub>1</sub> – РЕЦЕПТОРИТЕ

**Angiotensin II рецепторните антагонисти**, познати също като **angiotensin рецепторни блокери (ARBs)**, **AT<sub>1</sub>-рецепторни антагонисти** или **sartans**, са група лекарства повлияващи системата renin-angiotensin-aldosterone. Тяхното основно приложение е при хипертензия (високо кръвно налягане), диабетна нефропатия (увреждане на бъбреците, дължащо се на диабета) и сърдечни смущения.

---

---

---

---

---

---

---

---

**През 2008 за тях е установено че притежават значителна негативна асоциация с болестта на Alzheimer. Пациентите приемащи angiotensin рецепторни блокери (ARBs) са 35—40% по-малко склонни да развият AD в сравнение с тези приемащи други антихипертензивни. (Предварителни непубликувани данни)**

---

---

---

---

---

---

---

---

Блокирането на AT<sub>1</sub> рецепторите директно води до вазодилатация, намаляване на секрецията на вазопресин, намалява продукцията и секрецията на алдостерон, както и други действия – комбинирания ефект от които е намаляване на кръвното налягане.

Те не инхибират разграждането на bradykinin или други кинини, и по този начин са слабо асоциирани с постоянната суха кашлица и/или ангиоедема които ограничават употребата на ACE инхибитори.

---

---

---

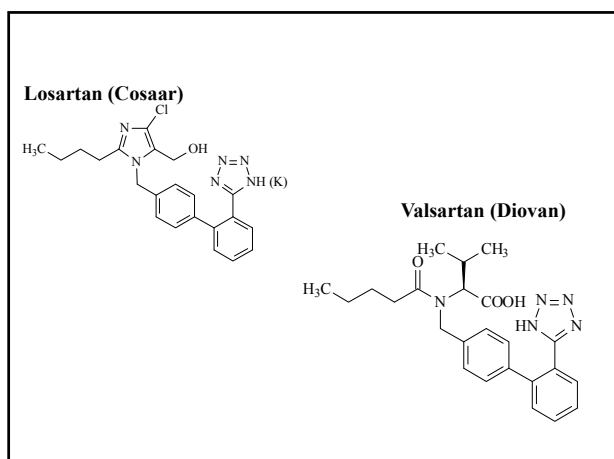
---

---

---

---

---



---

---

---

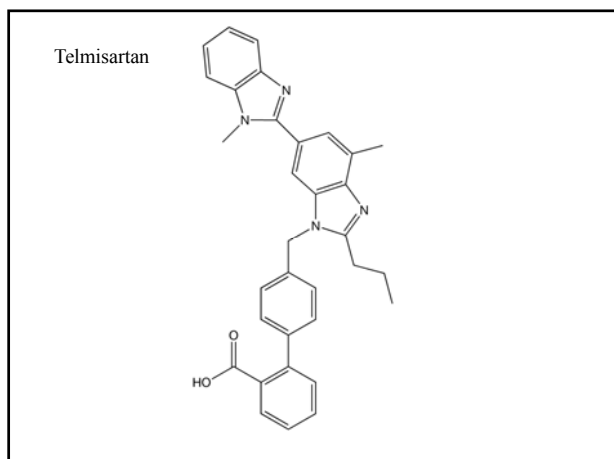
---

---

---

---

---



---

---

---

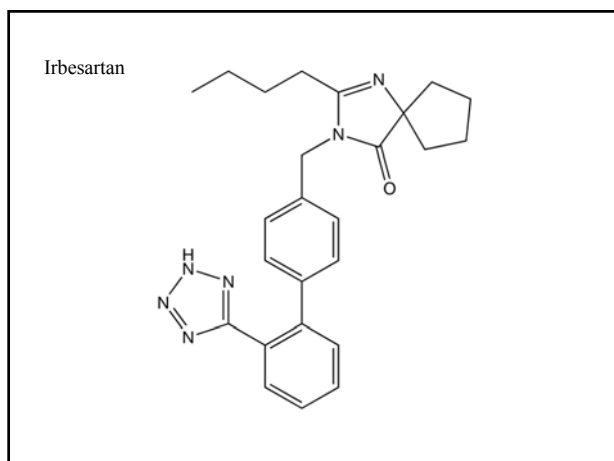
---

---

---

---

---



---

---

---

---

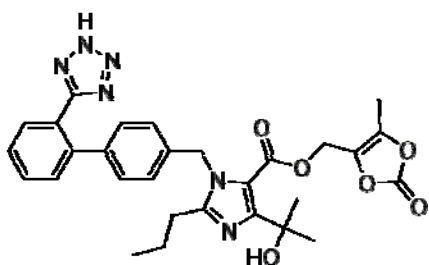
---

---

---

---

Olmesartan




---



---



---



---



---

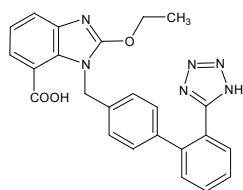


---



---

Candesartan



Candesartan може да бъде и като cyclohexyl 1-hydroxyethyl carbonate (cilexetil) естер, познат като **candesartan cilexetil**. Candesartan cilexetil се метаболизира напълно от **естеразите** стената на червата по време на резорбцията си до активната структура candesartan.

---



---



---



---



---

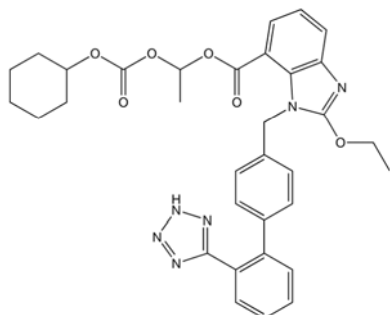


---



---

candesartan cilexetil




---



---



---



---



---



---



---