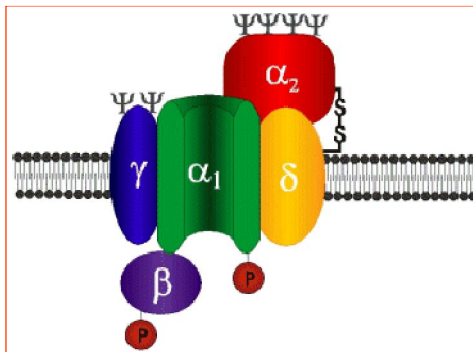


**Антиаритмични Клас IV – блокери на калциевите
йонни канали (калциеви антагонисти)**

**Калциевите антагонисти намаляват
коронарната и периферната съдова
резистентност и понижават артериалното
налягане.**

Типове калциеви йонни канали

1. L-тип 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 Ca^{2+} – йонни канали (волтаж – зависими), намиращи се в пейсмейкърните клетки на SA – възела свързани са навлизането на Ca^{2+} – йони и инактивиращи се при отрицателни потенциали и по-бързо от L-типа.
3. N-тип Ca^{2+} – йонни канали, намиращи се в невроните и свързани с освобождаването на невротрансмитерните молекули.
4. P-тип, намиращи се в нишките на Пуркиние, с неизвестна до момента функция.



Калциевите антагонисти блокират предимно потенциал зависимите L-тип калциеви канали, локализирани в миокарда и съдовите миоцити. Блокират инфлукса на Ca^{2+} през тях в миокарда и гладкомускулните клетки на съдовите стени. Разширяват коронарните и периферните артерии.

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**

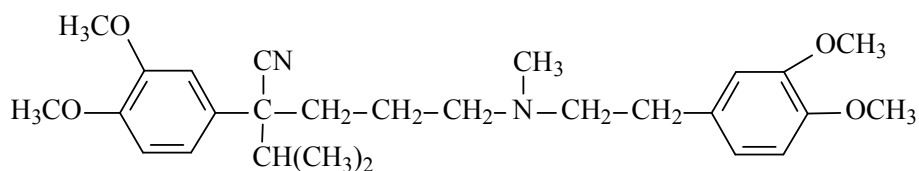
химична класификация	I-генерация	II-генерация
Фенилалкиламини	Verapamil	Anipamil Bepridil
1,4-Дихидропиридины	Nifedipine Nitrendipine	Isradipine Nimodipine Amlodipine Felodipine Nicardipine
Бензотиазепини	Diltiazem	
Дифенилалкиламини	Pretilamine Cinnarizine Flunarizine	

фенилалкиламинови производни

I – ва генерация

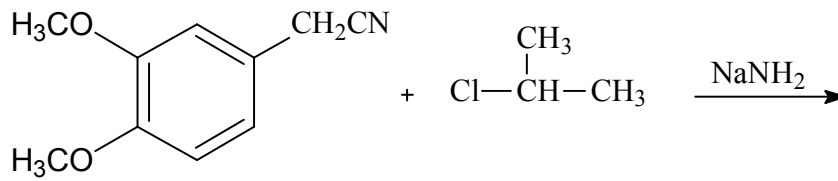
Verapamil

антистенокарден,
антихипертензивен,
антиаритмичен

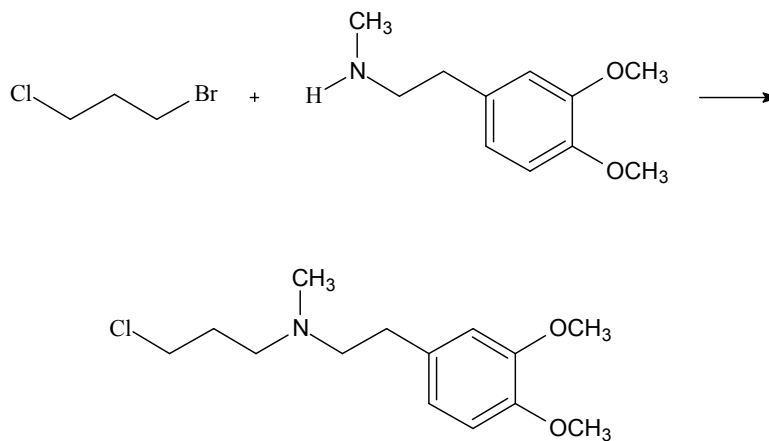
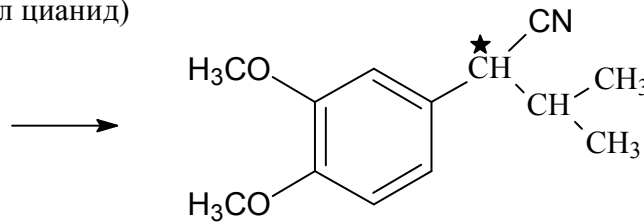


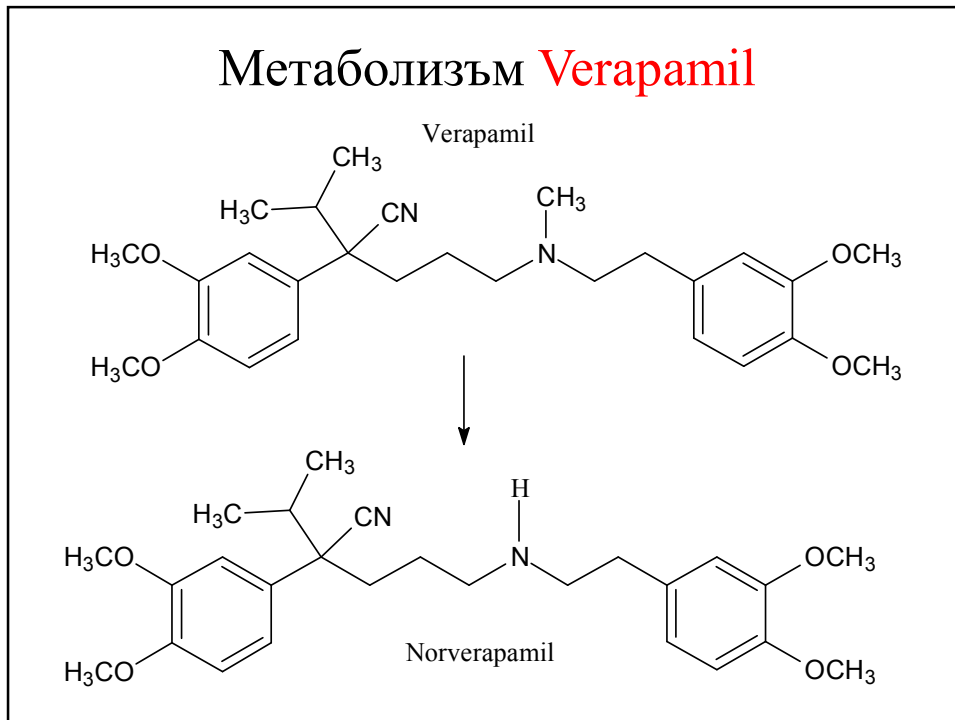
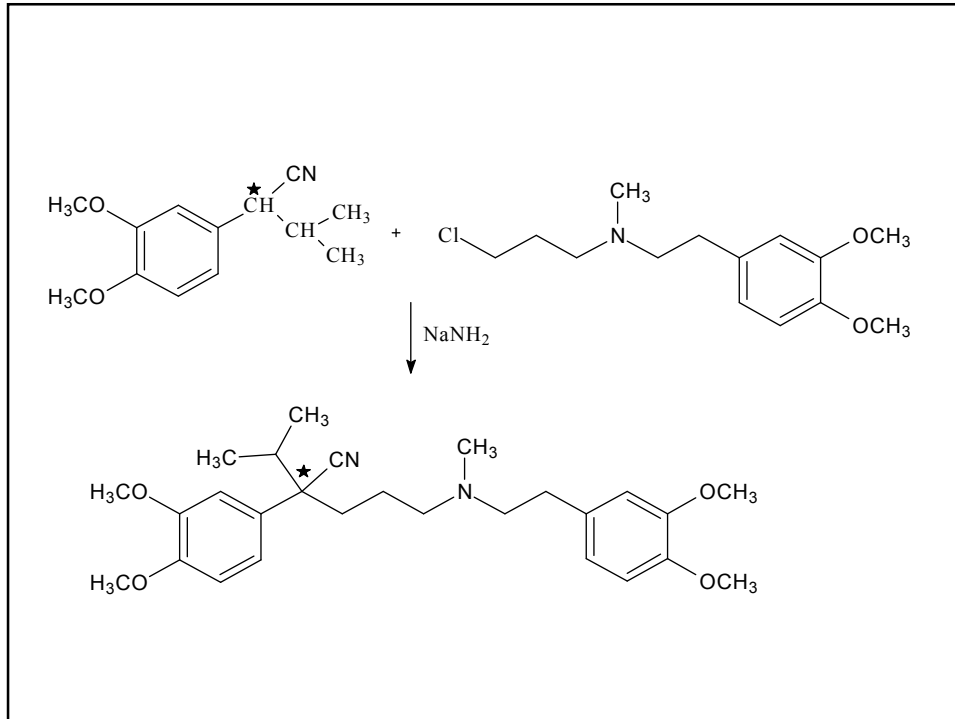
α-[3-[[3,4-(диметоксифенил)-етил]-метиламино]-пропил]-3,4-диметокси-α-(1-метиметил) фенилацетонитрил

Получаване на Verapamil



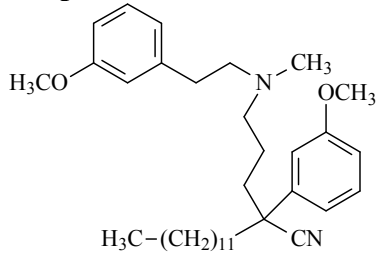
3,4-диметоксифенилацетонитрил
(вератрил цианид)





II – ра генерация

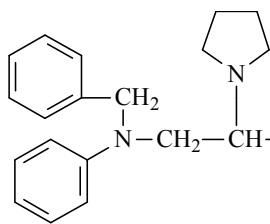
Anipamil



**антистенокарден,
антихипертензивен,
антиаритмичен**

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

Verpidil

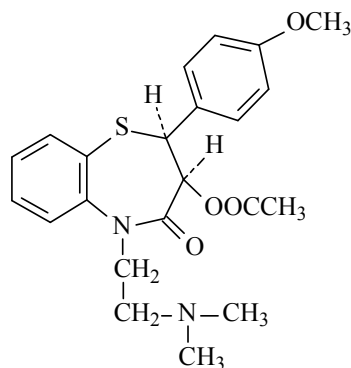


**антистенокарден,
антиаритмичен**

β -[(2-метилпропокси)-
метил]-N-фенил-N-
(фенилметил)-1-
пиролидинил етанамин

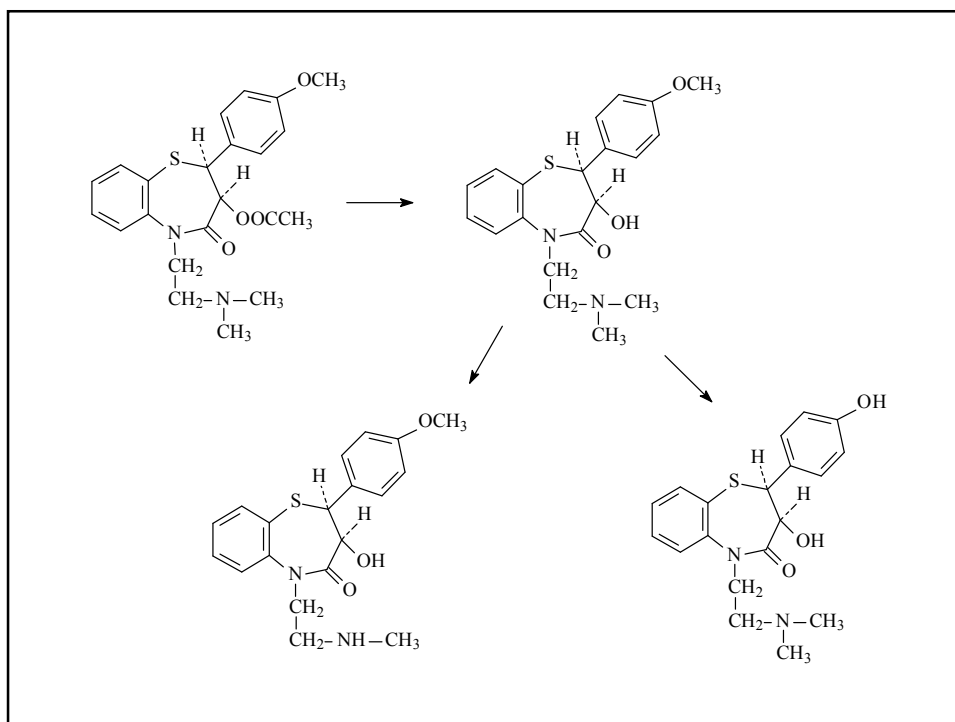
бензотиазепинови производни

Diltiazem

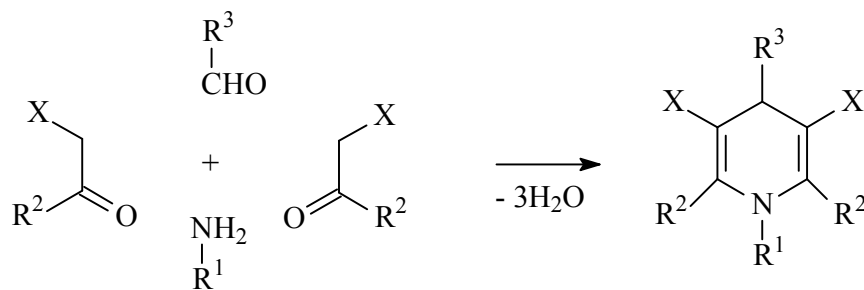


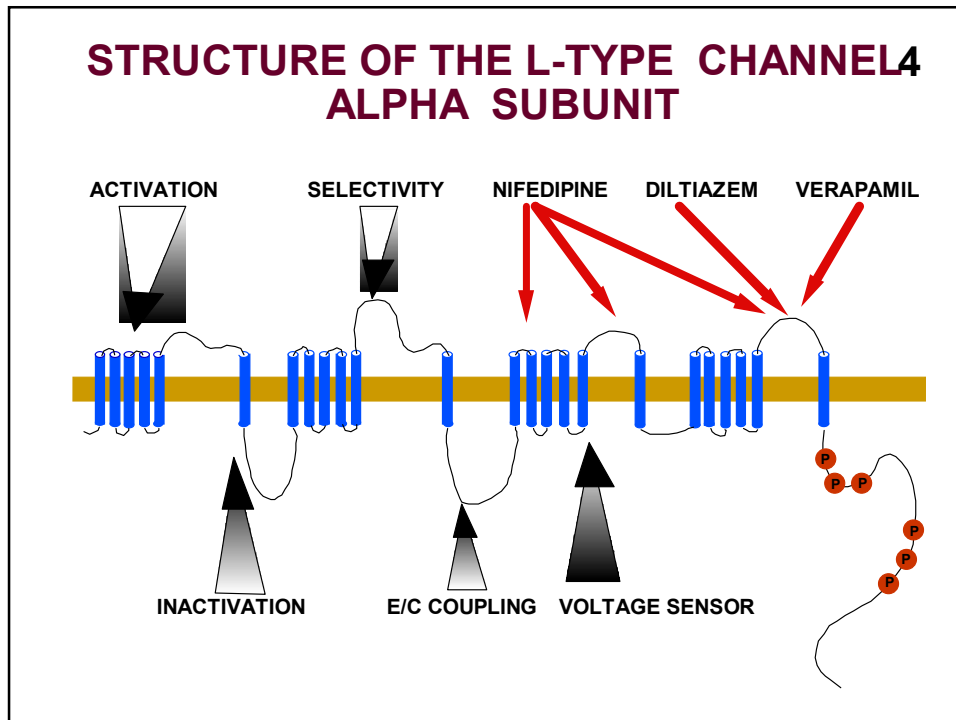
**антистенокарден,
антихипертензивен,
антиаритмичен**

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



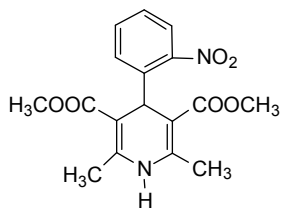
1,4-дихидропиридинови производни





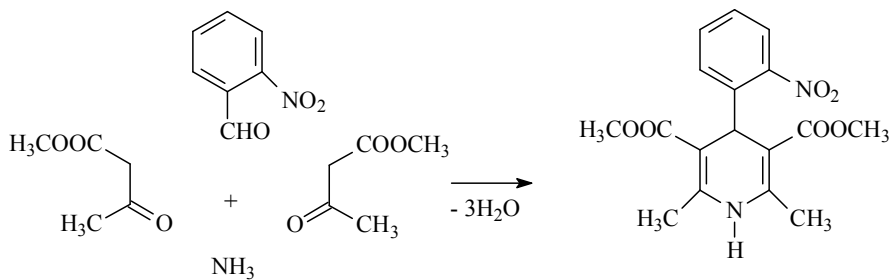
I генерация 1,4-дигидропиридинови производни

Nifedipine (Adalat)

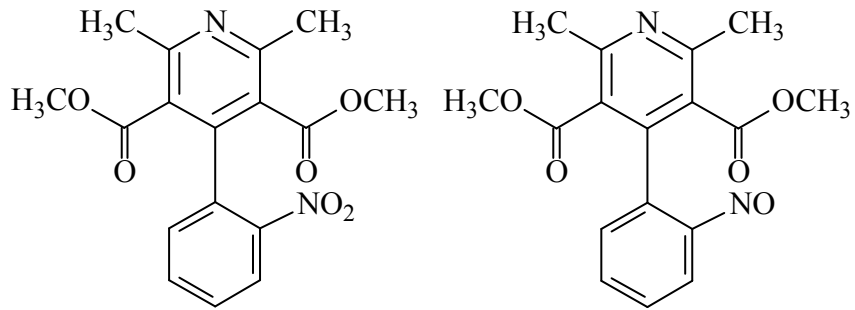


диметил 1,4-дигидро-2,6-
диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-
пиридиндикарбоксилат

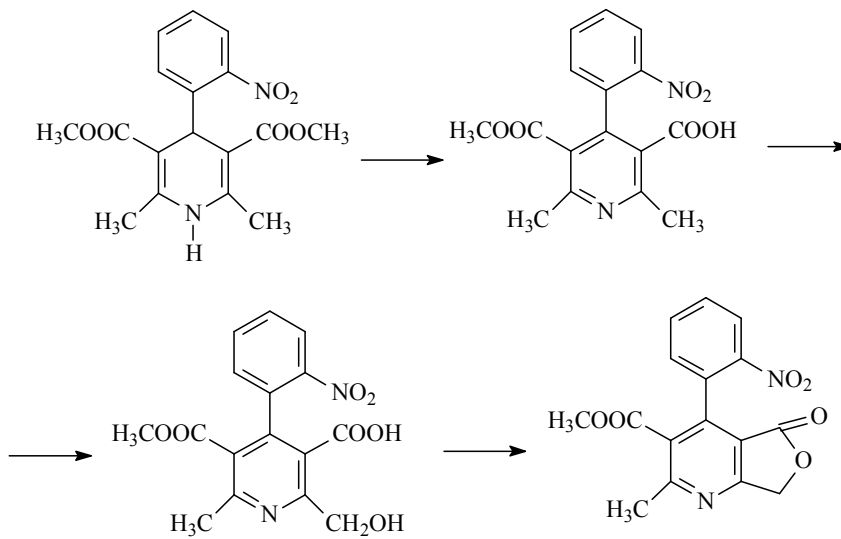
антиангинален, антихипертензивен



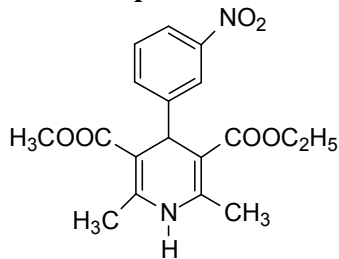
Странични продукти



Метаболизъм

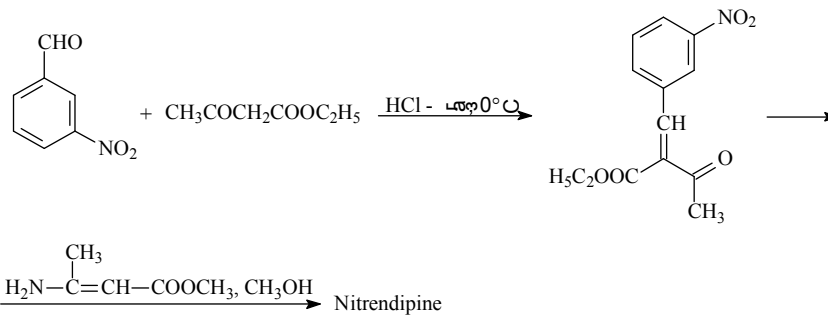


Nitrendipine



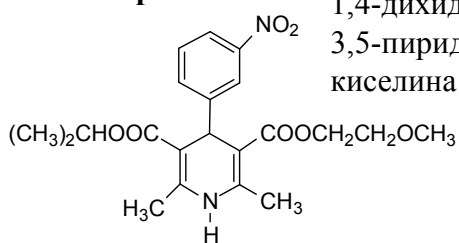
метил етил-1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат

антихипертензивен



II генерация 1,4-дихидропиридинови производни

Nimodipine

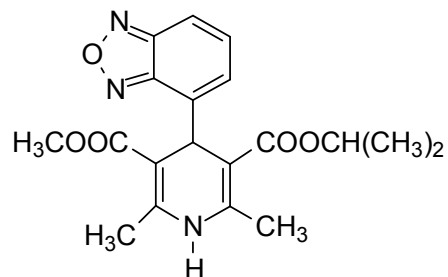


1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилна киселина киселина 2-метоксиетил, 1-метилетил естер

церебрален вазодилататор

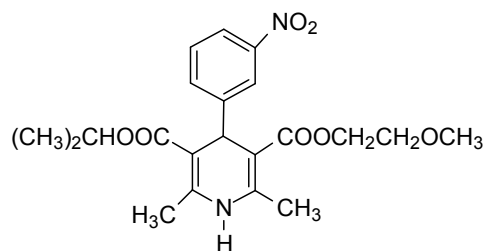
4-(4-бензофуразанил)-1,4-дихидро-2,6-диметил-3,5-пиридин-дикарбоксилна киселина киселина метил, 1-метилетил естер

Isradipine



антиангинален, антихипертензивен

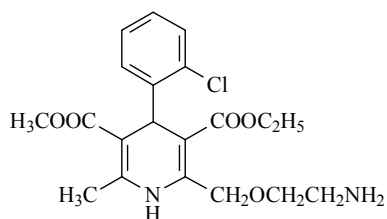
Nimodipine



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

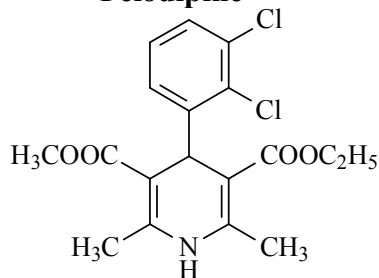


антиангинален, антихипертензивен

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

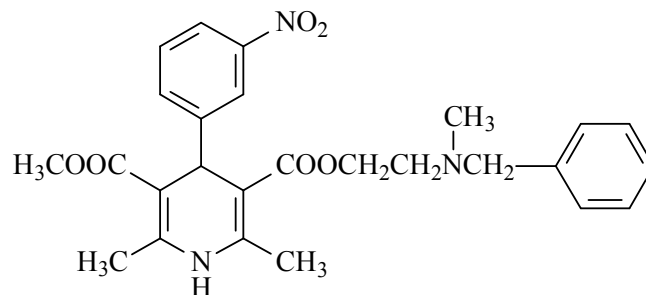
етил метил 2-[(2-аминоетокси)-метил]-4-(2-хлорофенил)-1,4-дихидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоксилат

Felodipine



антистенокарден, антихипертензивен

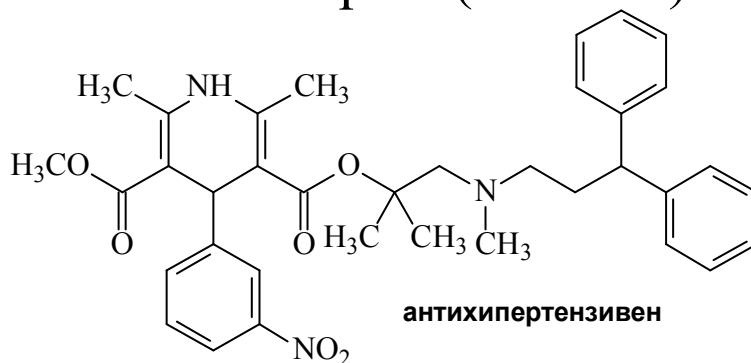
Nicardipine



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

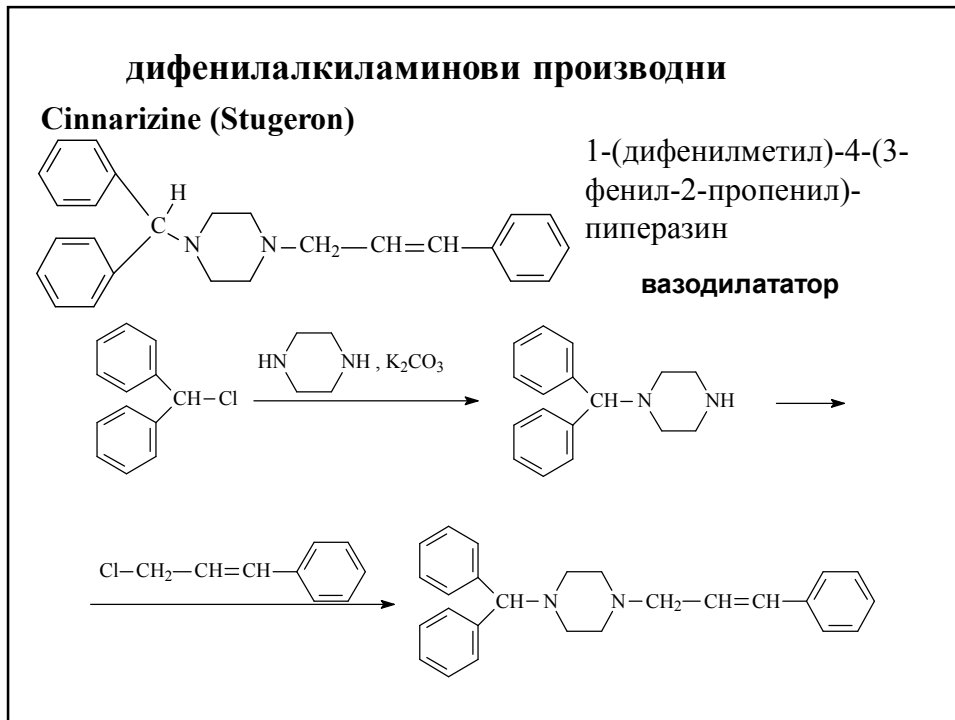
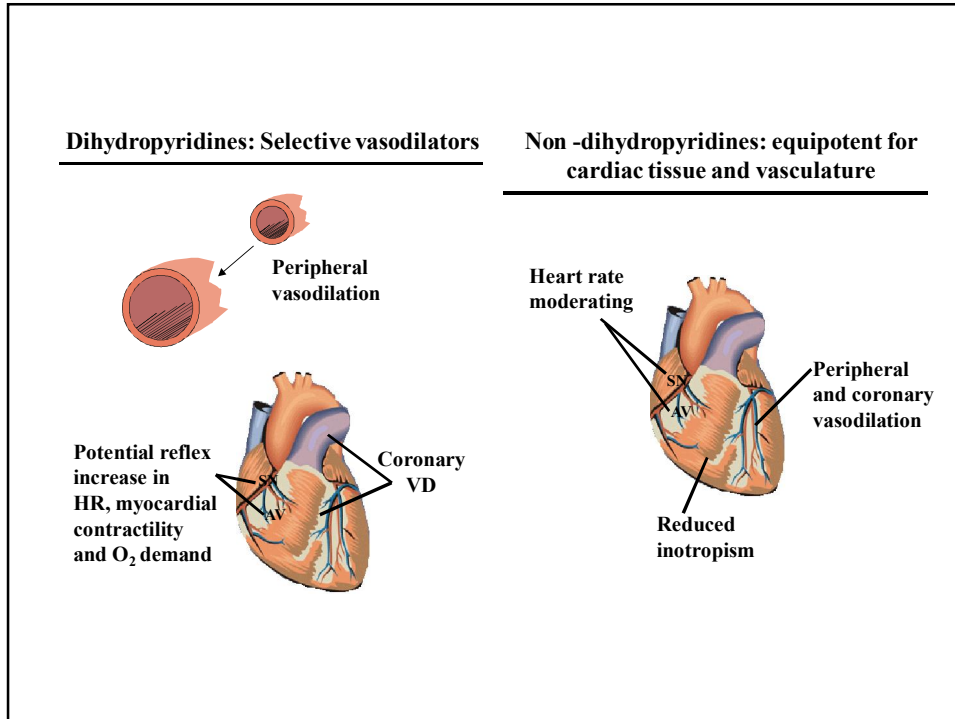
антиангинален, антихипертензивен

Lercanidipine (Renovia)



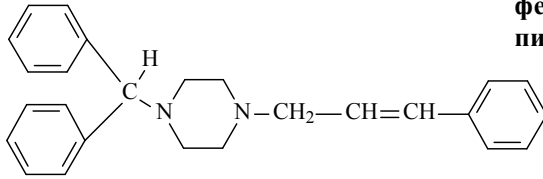
антихипертензивен

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



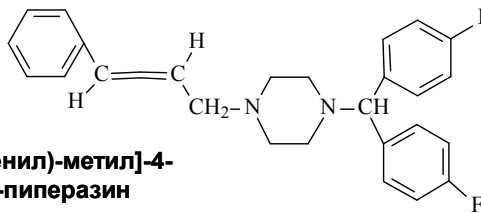
Cinnarizine (Stugeron)

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.

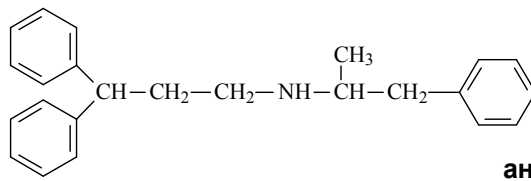
Flunarizine (Sibelium)



(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 α - и β -адренолитични ефекти и има неспецифична антихолинергична и антисеротонинова активност. Flunarizine предивиква 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.

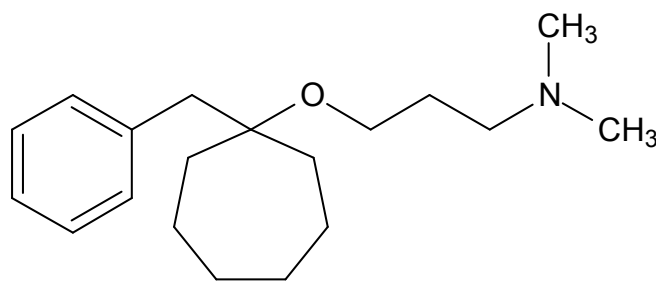
Prenylamine



антистенокарден

N-(3,3-дифенилпропил)- α -метил-фенилетиламин

Bencyclane (Halidor)



вазодилататор

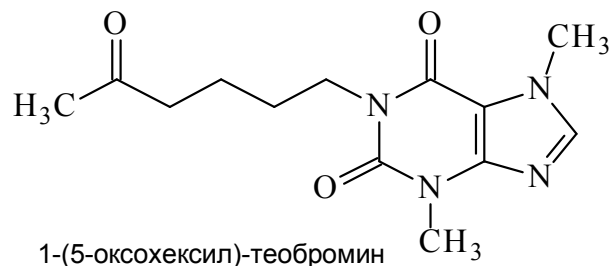
1-бензил-1-(3-диметиламинопропокси)-циклохептан

Други вазодилататори

1. Пуринови производни
2. Пиридинови производни
3. Индолови производни
4. Бензимидазолони производни
5. Арилалифатни производни
6. Производни с разнообразен строеж

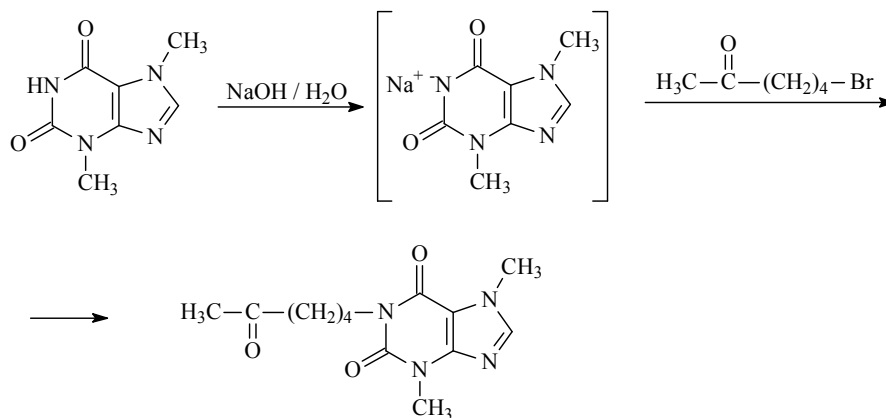
Пуринови производни

Pentoxifylline

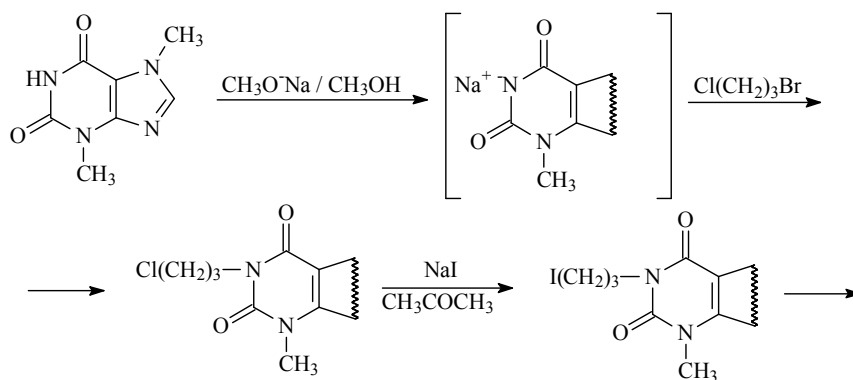


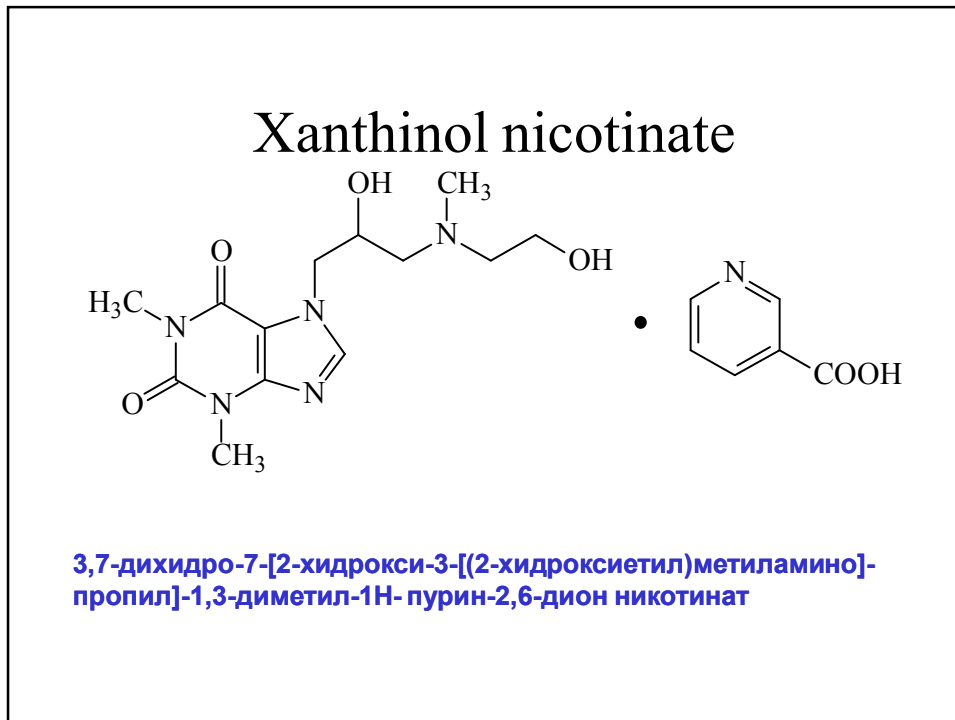
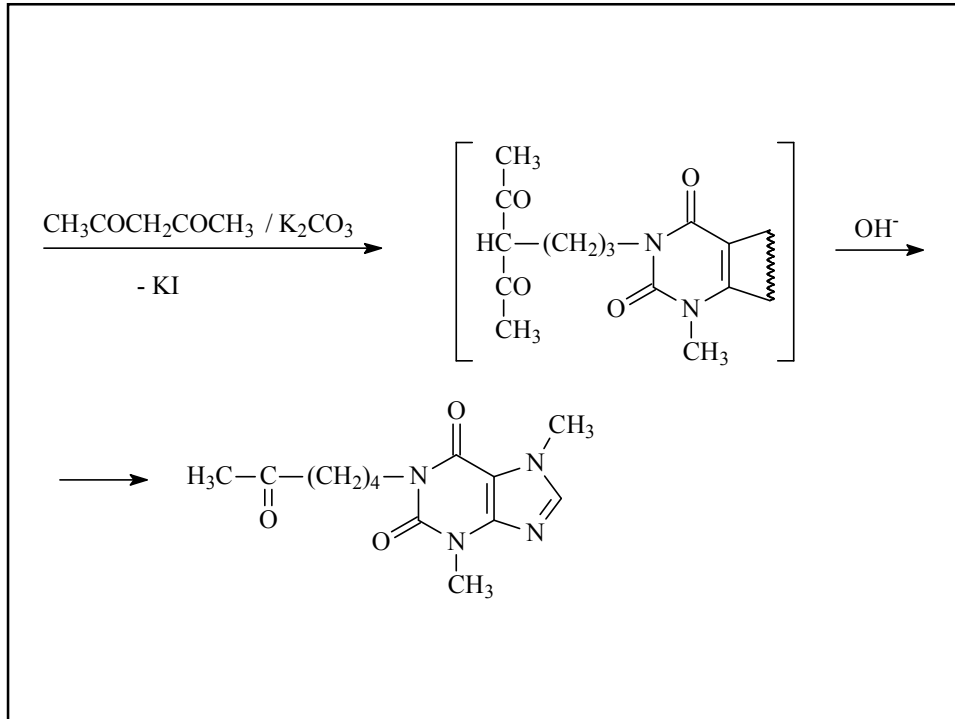
Получаване

Метод I:

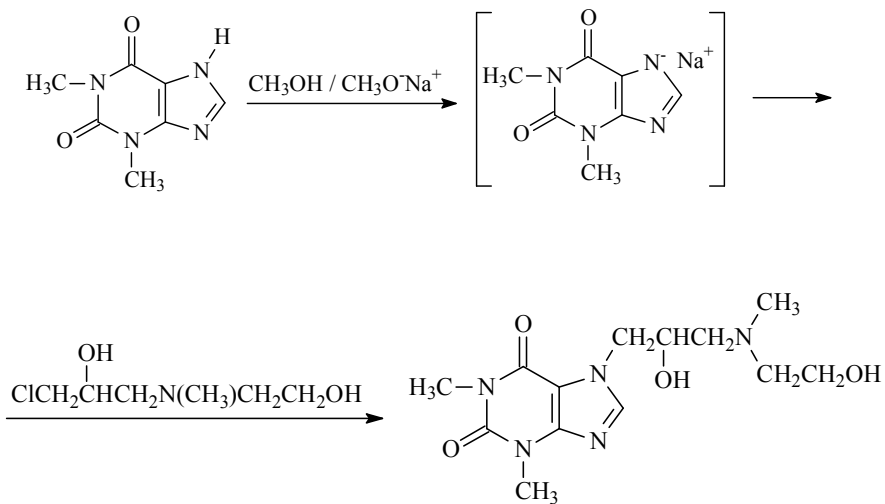


Метод II:



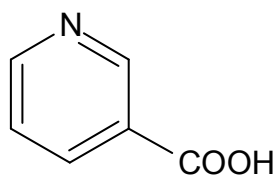


Получаване:



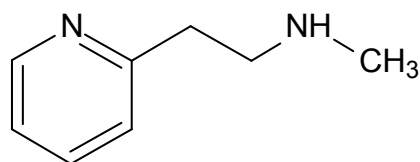
Пиридинови производни

Nicotinic acid

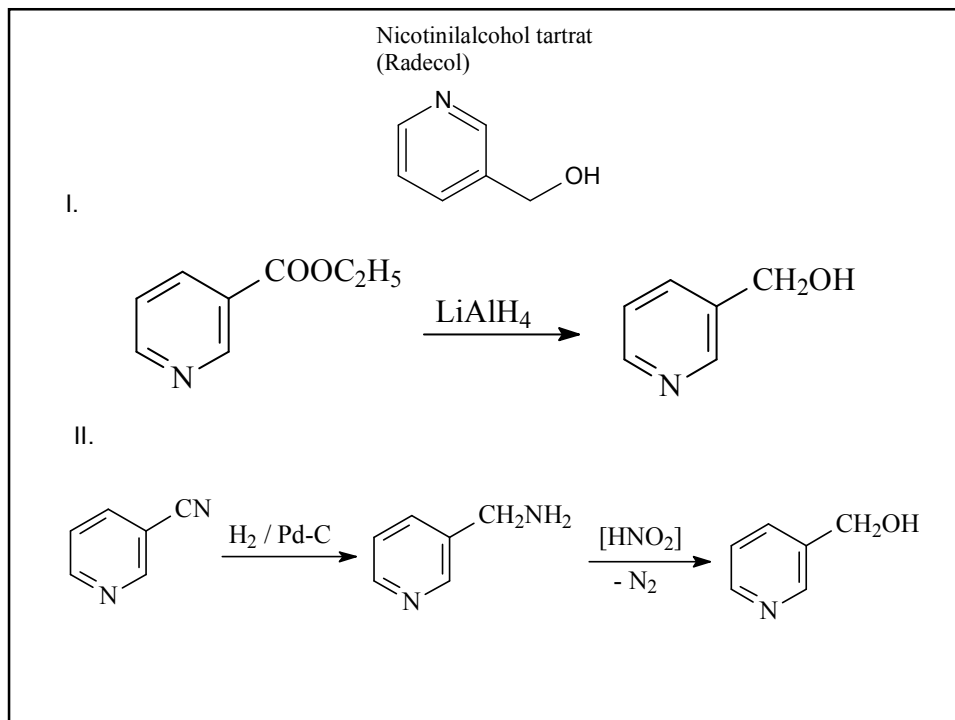


Явява се прекурсор на коензимите NAD и NADP, участващи в окислителните процеси в организма.

Betahistine

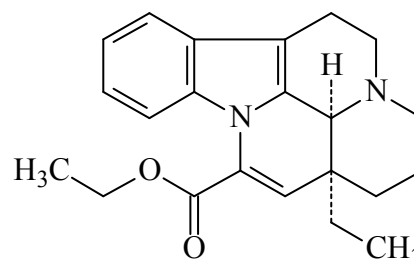


Лекарственият продукт представлява аналог на хистамина със съдоразширяващо и антиверти-гинозно действие



Индолови производни

Vinpocetine (Kavinton)

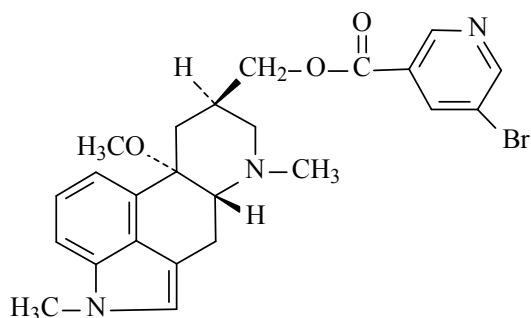


етилов естер на аповинкаминовата киселина

(етилов естер на (3 α , 16 α) -ебурнаменин-14-карбоксилова киселина)

алкалоид, изолиран от *Crioceras 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 норадреналин, серотонин, допамин и ацетилхолин в мозъчната тъкан. Намира приложение за лечение на вертиго, мозъчен инфаркт, сенилна деменция и нарушена памет при млади индивиди.

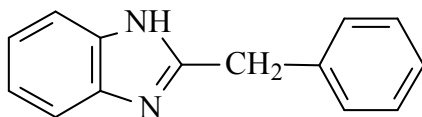
Nicergolin



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

Бензимидазолови производни

Bendasole (Dibasol)



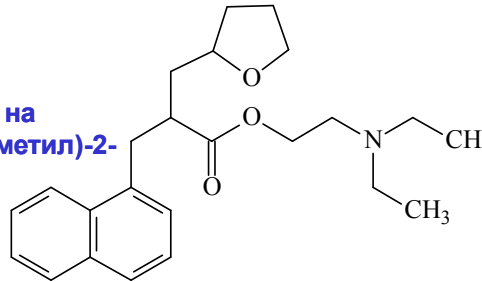
2-бензил-1H-бензимидазол хидрохлорид

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

Арилалифатни производни

Naftidrofuryl

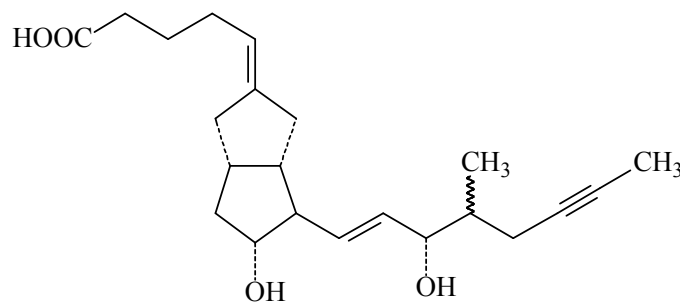
2-(диетиламино)етиллов естер на
тетрахидро- α -(1-нафталенилметил)-2-
фуранпропанова киселина



Naftidrofuryl разширява периферните и централни кръвоносни съдове. Механизмът на действие е свързан с α -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-[хексахидро-5-хидрокси-4-(3-хидрокси-4-метил-1-октен-6-инил)-2(1 H)-пенталенилиден]пентанова киселина

Sodium nitropruside $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$

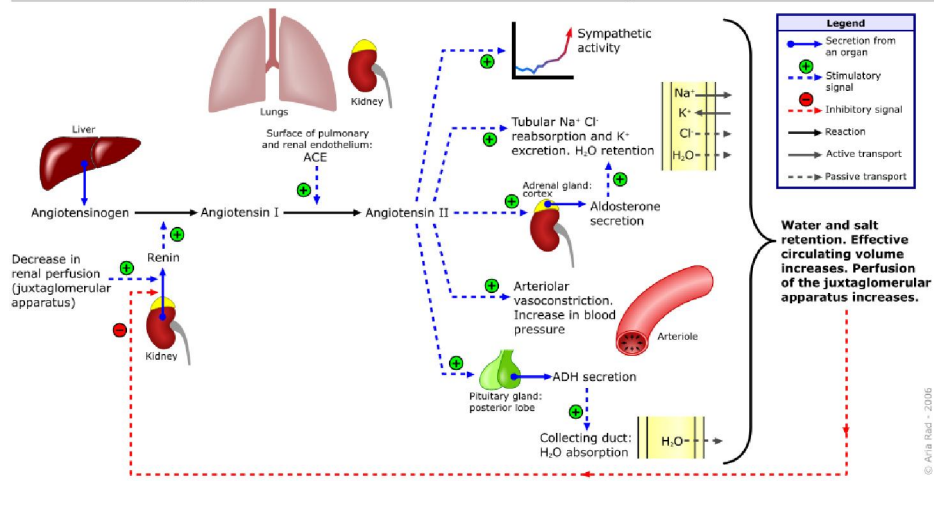
Tanakan – екстракт от листата на дървото *Gingko biloba*.

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

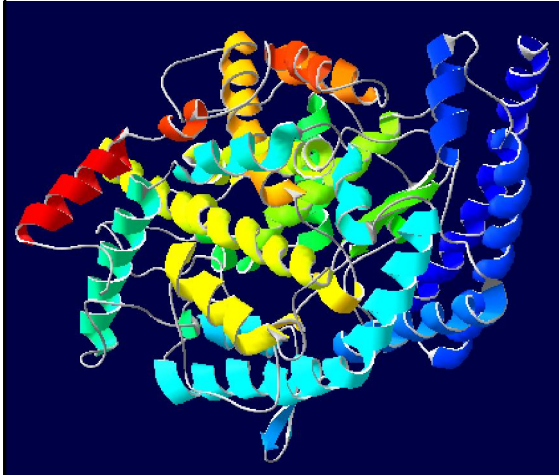
- 24% гинкофлавонови гликозиди
- 6% гинколиди – терпенови производни
- проантоциани
- органични киселини

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ: АСЕ – ИНХИБИТОРИ ИНХИБИТОРИ НА AT_1 – РЕЦЕПТОРИТЕ

Renin-angiotensin-aldosterone system



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.

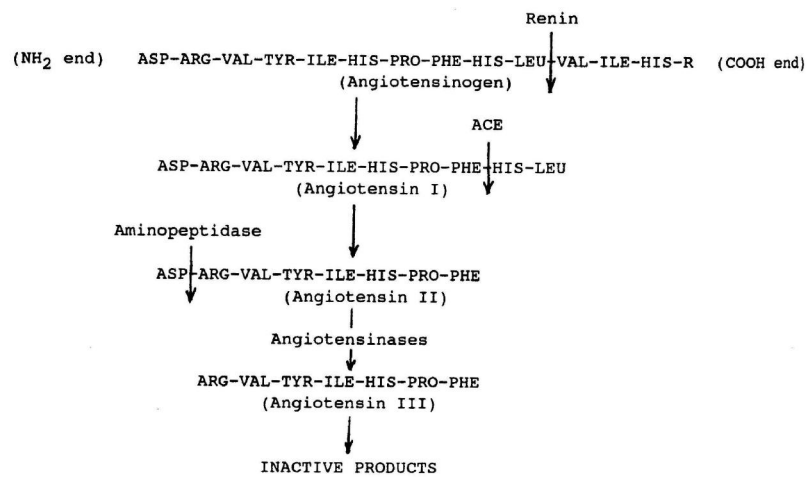
Angiotensinogen

Angiotensinogen е α -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.

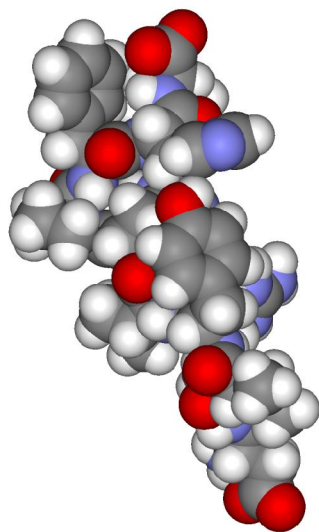
Човешкия angiotensinogen е изграден от 452 аминокиселини, другите видове притежават angiotensinogen с различни размери. първите 12 аминокиселини са най-важни за активността.

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

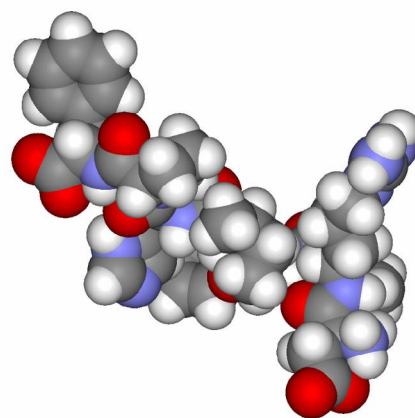


Angiotensin I
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

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

AT₁ и AT₂ показват последователна идентичност ~30%, но имат еднакъв афинитет към angiotensin II, техен основен лиганд.

Receptor	Mechanism
AT ₁	•G _{q/11} •G _{i/o}
AT ₂	•G _{i2 / 3}
AT ₃	
AT ₄	

AT₁

Angiotensin II receptor type 1

AT₁ са най-добре изучените ангиотензинови рецептори.

Активират се от вазоконстрикторния пептид
angiotensin II.

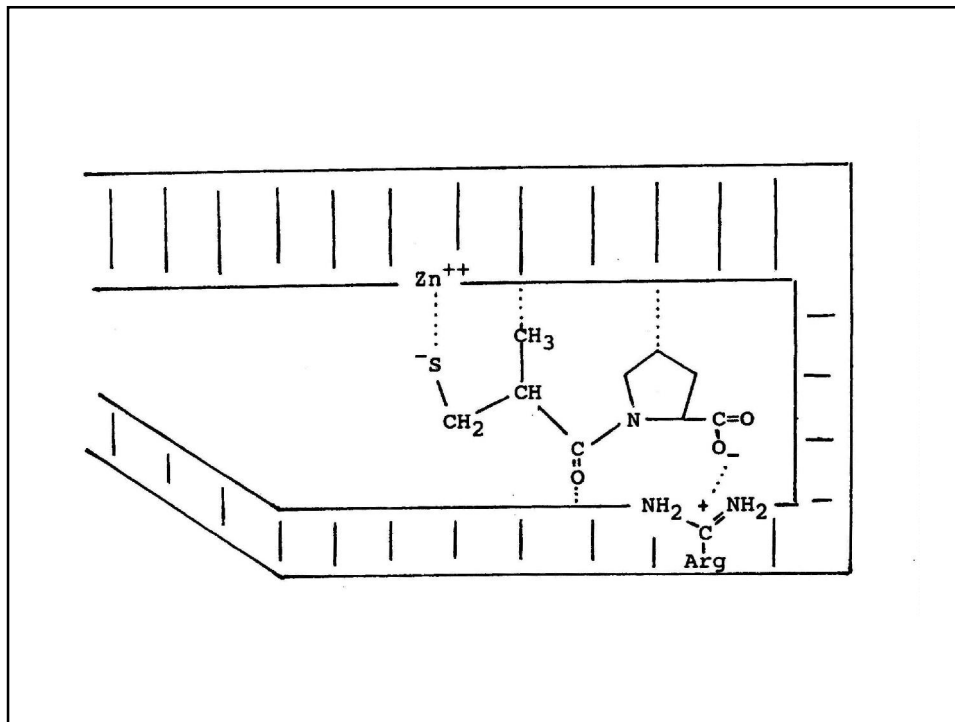
Ефекти

Ефектите медирани от AT₁ 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 респейк на натриеви йони, сърдечен контрактилитет, централен осмоконтрол.

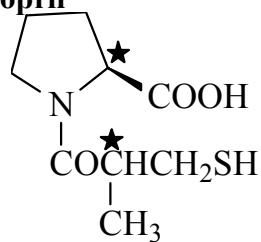
AT₂

Angiotensin II receptor type 2

AT₂ рецепторите са повече застъпени във фетуса и новородените. Ефектите медирани от AT₂ рецепторите включват инхибиране на клетъчния растеж, развитие на феталните тъкани, невронална регенерация, апоптоза, клетъчна диференциация и **може би вазодилатация**.

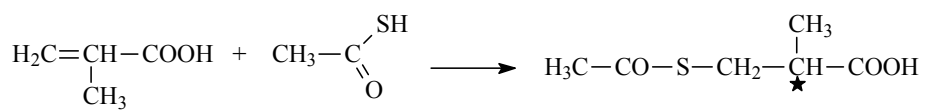


Captopril

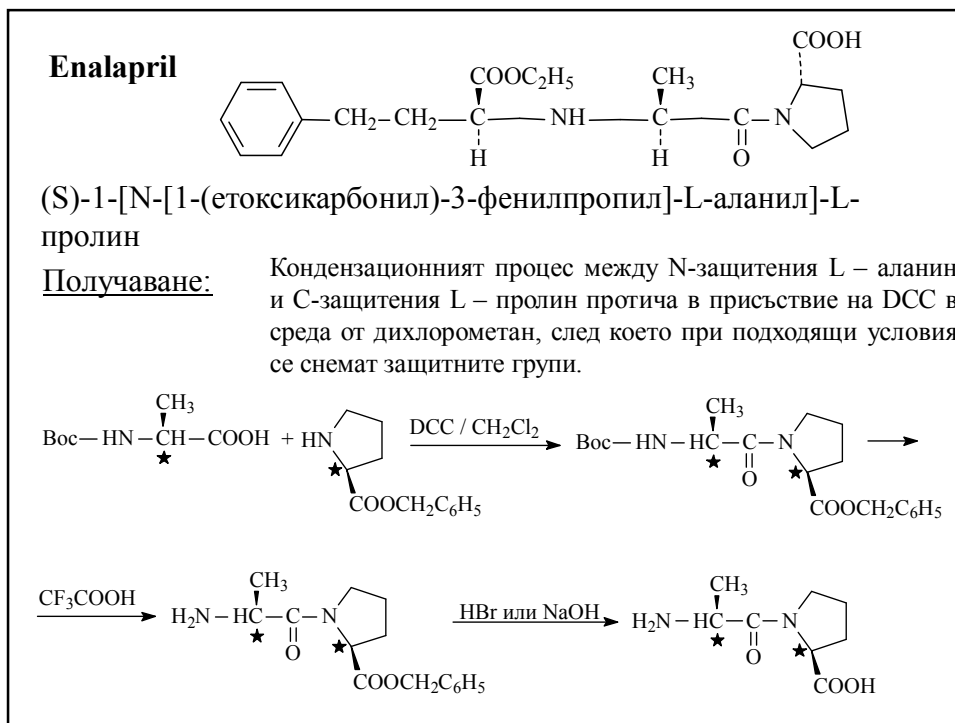
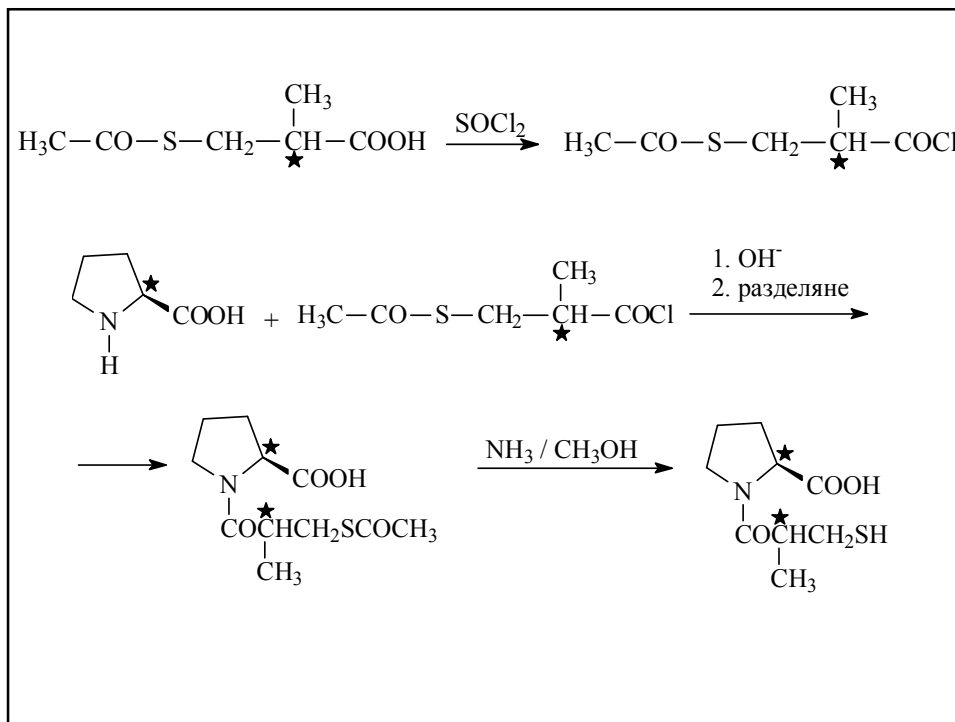


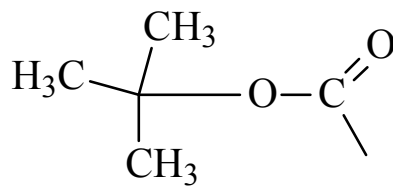
(S)-1-(3-меркапто-α-метил-1-оксопропил)-L-пролин

Получаване:



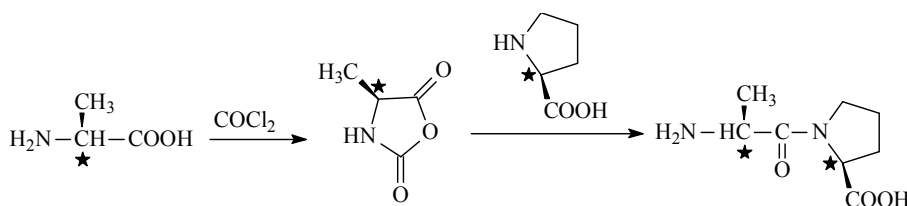
Присъединяване!



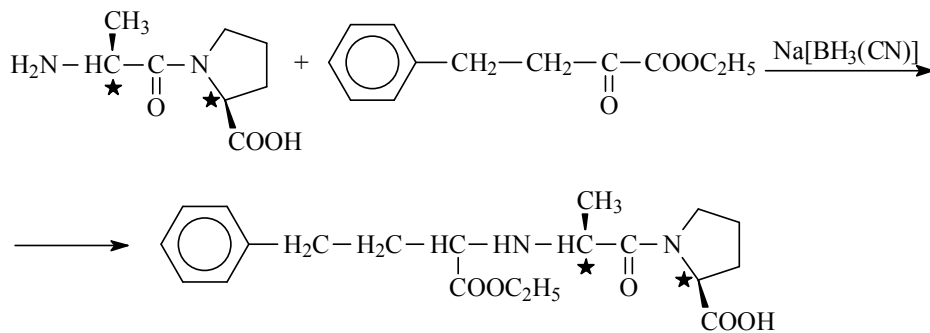


tert-BOC = *tert* - butyloxycarbonyl

При взаимодействие на L-аланин с фосген се получава N-карбоксианхидрид на L-аланина, който директно взаимодейства с L-пролин.

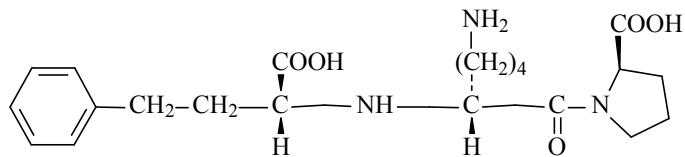


Enalapril се получава чрез редуktivно аминиране на етил 4-фенил-2-кетобутират с дипептида L-аланил-L-пролин по схемата:



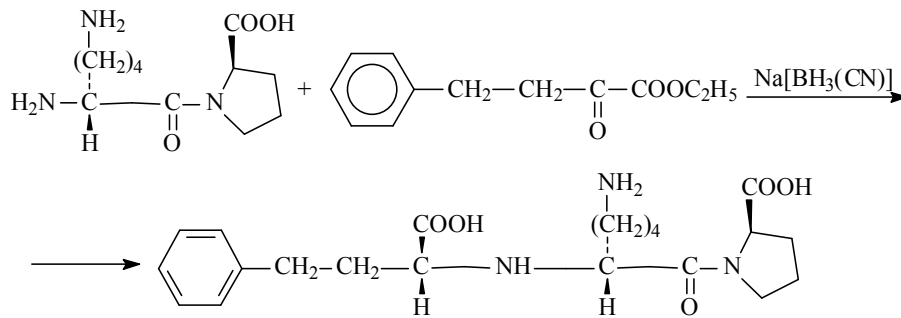
(S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline

Lisinopril

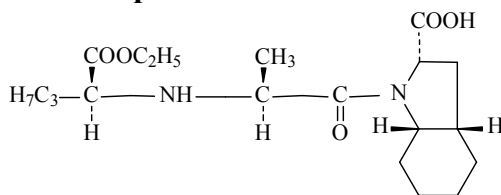


(S)-1-[N²-(1-карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин дихидрат

Lisinopril се получава по аналогична синтетична схема, като първоначално се получава L-лизил-L-пролин.

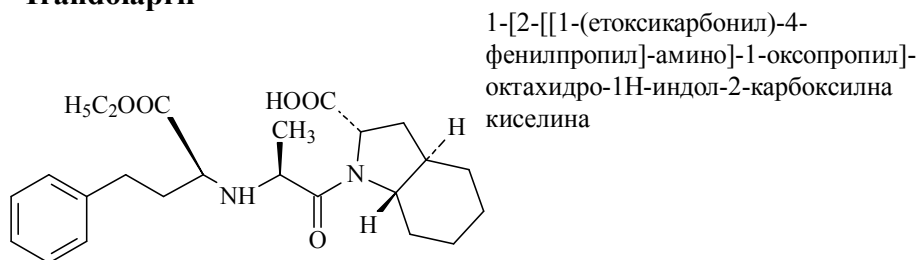


Perindopril



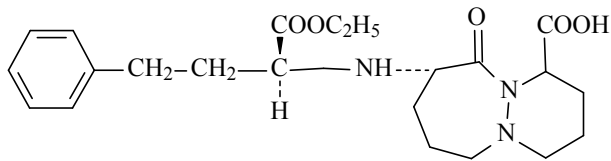
1-[2-[[1-(етоксикарбонил)-бутил]-амино]-1-оксопропил]-октаhydro-1H-индол-2-карбоксилна киселина

Trandolapril



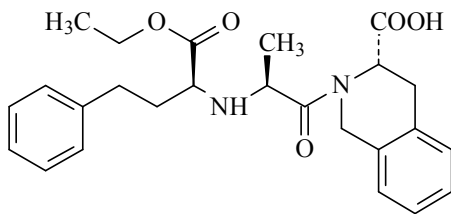
1-[2-[[1-(етоксикарбонил)-4-фенилпропил]-амино]-1-оксопропил]-октаhydro-1H-индол-2-карбоксилна киселина

Cilazapril



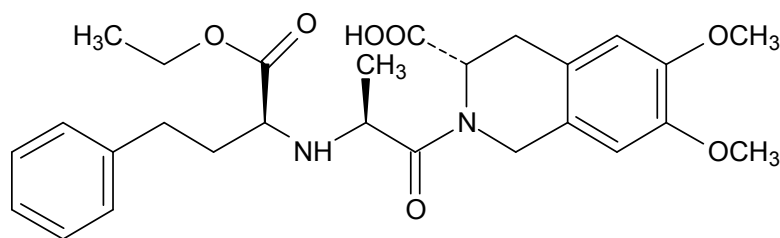
9-[[*s*]-1-карбокси-3-фенилпропил]-амино]-октагидро-10-оксо-6Н-пирадезино[1,2-а][1,2]дiazепин

Quinapril



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

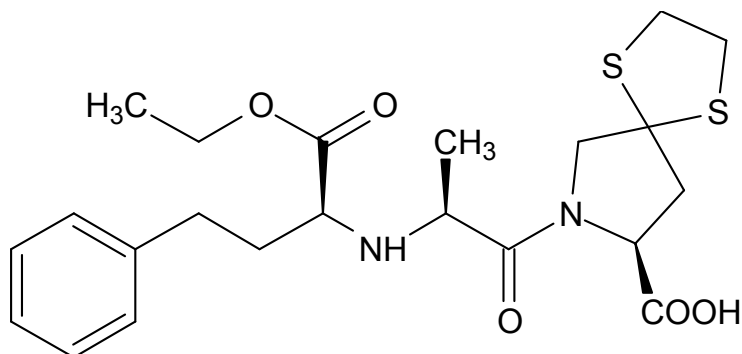
Моеxipril



(3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[1*S*]-1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]-1-оксопропил]-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-3-изохинолин карбоксилна киселина

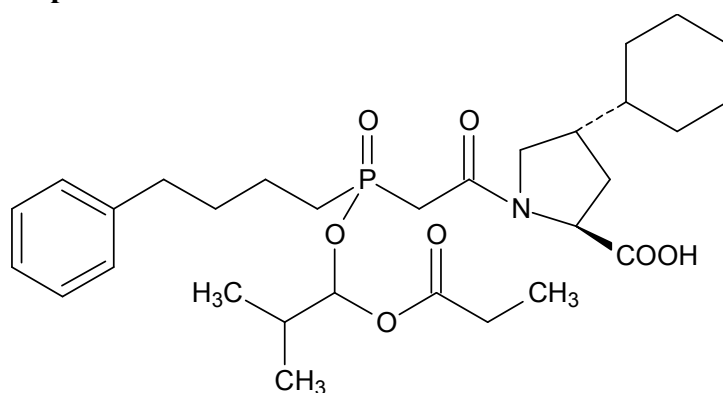
диметокси аналог на **Quinapril**

Spirapril



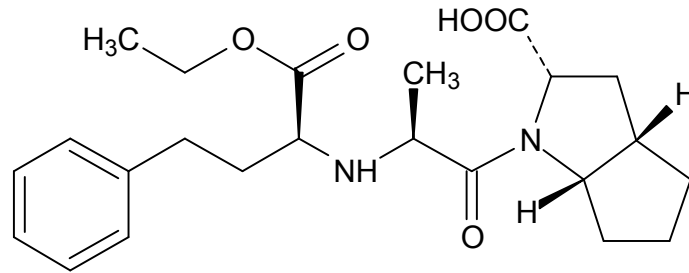
(8S)-7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]-1-оксoproпил]-1,4-дитиа-7-азаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилна киселина

Fosinopril



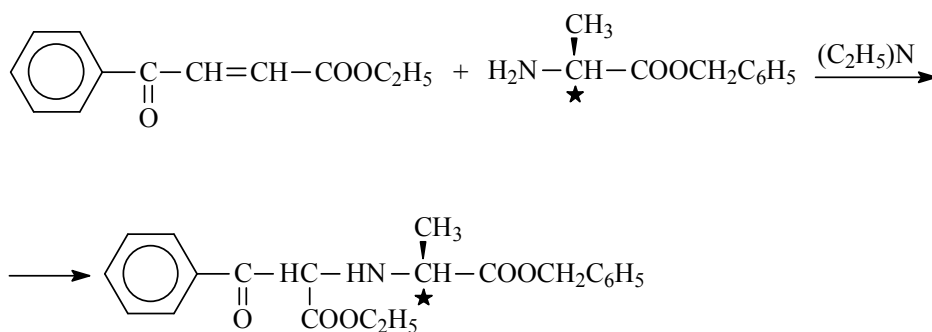
(4S)-4-циклохексил-1-[[[R)-[(1S)-2-метил-1-(1-оксoproпoxи)пропoxи](4-фенилбутил)фосфинил]ацетил]-L-пролин

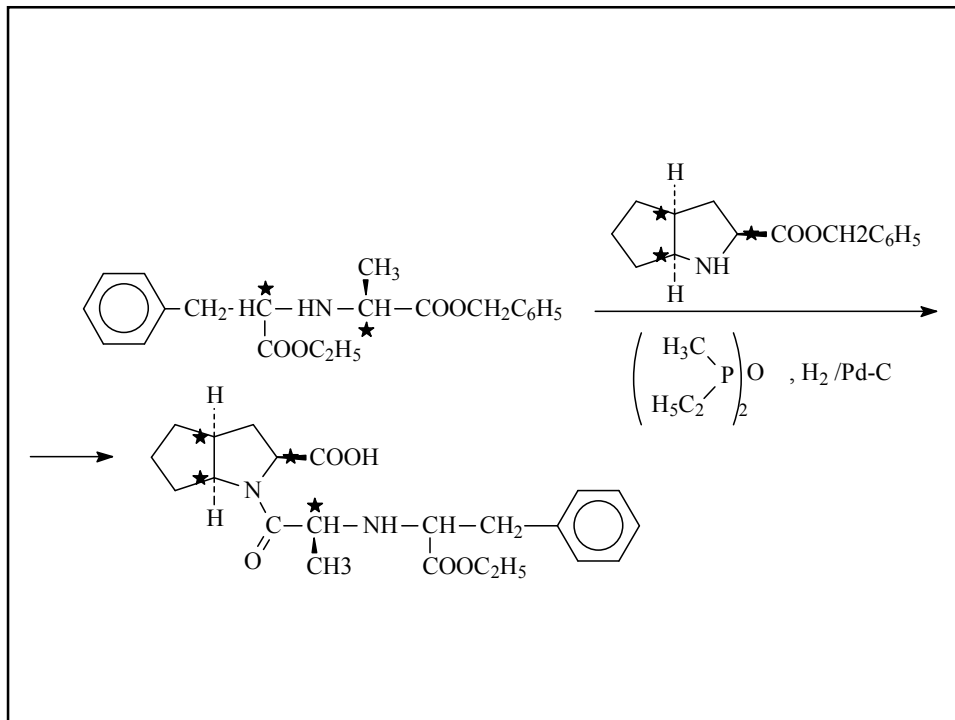
Ramipril



[2S,3aS,6aS]-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]-1-оксипропил]октагидроциклопента[b]пирол-2-карбоксилна киселина

Получаване:





AT₁

Angiotensin II receptor type I

AT₁ са най-добре изучените ангиотензинови рецептори.

Активират се от вазоконстрикторния пептид
 angiotensin II.

Ефекти

Ефектите медиранни от AT₁ 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 реърптейк на натриеви йони, сърдечен контрактилитет, централен осмоконтрол.

ИНХИБИТОРИ НА AT₁ – РЕЦЕПТОРИТЕ

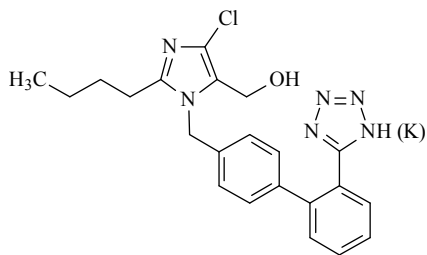
Angiotensin II рецепторните антагонисти, познати също като **angiotensin рецепторни блокери (ARBs)**, **AT₁-рецепторни антагонисти** или **sartans**, са група лекарства повлияващи системата renin-angiotensin-aldosterone. Тяхното основно приложение е при хипертензия (високо кръвно налягане), диабетна 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_1 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.

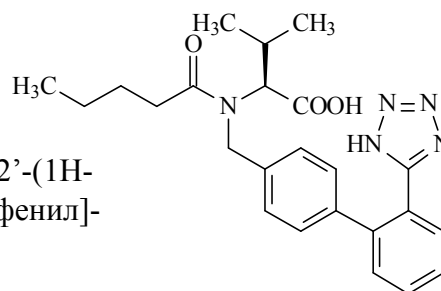
Те не инхибират разграждането на bradykinin или други кинини, и по този начин са слабо асоциирани с постоянната суха кашлица и/или ангиоедема които ограничават употребата на АСЕ инхибитори.

Losartan (Cosaar)



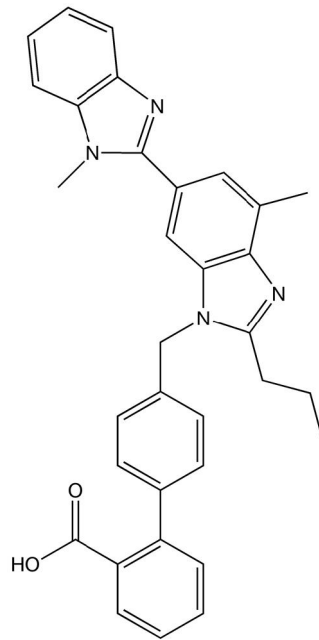
2-бутил-4-хлоро-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-метанол

Valsartan (Diovan)



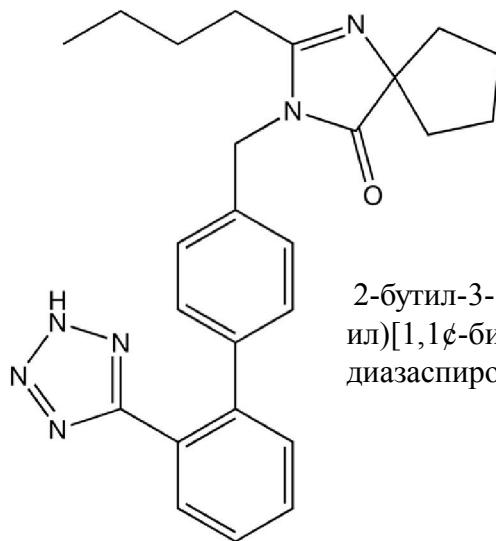
N-(1-оксопентил)-N-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-L-валин

Telmisartan
(Micardis)



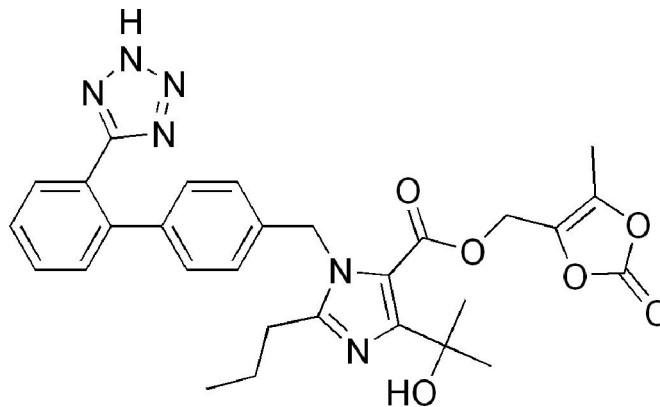
4ϕ-[[4-метил-6-(1-метил-2-бензимидазолил)-2-пропил-1-бензимидазолил]метил]-2-бифенилкарбоксилна киселина

Irbesartan



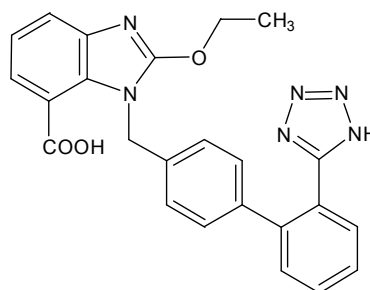
2-бутил-3-[[2ϕ-(1H-тетразол-5-ил)[1,1ϕ-бифенил]-4-ил]метил]-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он

Olmesartan



4-(1-хидрокси-1-метилетил)-2-пропил-1-[[2ϕ-(1H-тетразол-5-ил)[1,1ϕ-бифенил]-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-карбоксилна киселина (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил) метил естер

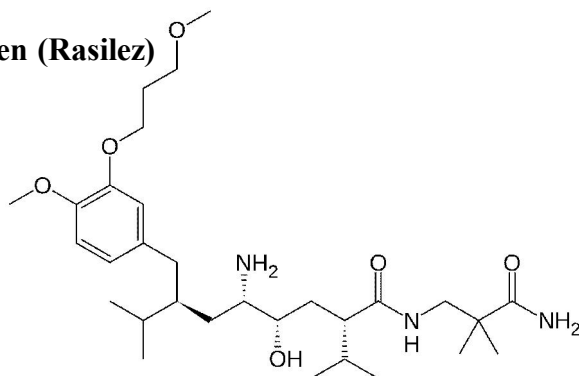
Candesartan



2-етокси-1-[[2ϕ-(1H-тетразол-5-ил)[1,1ϕ-бифенил]-4-ил]метил]-1H-бензимидазол-7-карбоксилна киселина

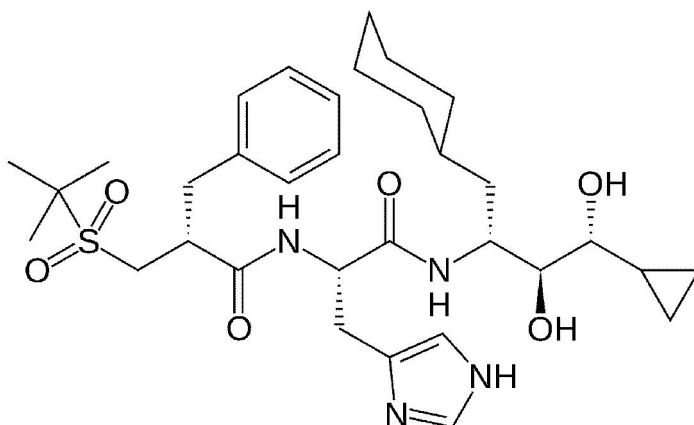
ИНХИБИТОРИ НА РЕНИНА

Aliskiren (Rasilez)



(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-амино-*N*-(2-карбамоил-2,2-диметилетил)-4-хидрокси-7-{[4-метокси-3-(3-метоксипропоксифенил)метил]-8-метил-2-(пропан-2-ил)нонанамид

Remik



(2*S*)-2-[(2*R*)-2-бензил-3-(2-метилпропан-2-сулфонил)пропанамидо]-*N*-[(2*R*,3*S*,4*R*)-1-циклохексил-4-циклопропил-3,4-дихидроксибутан-2-ил]-3-(1*H*-имидазол-4-ил)пропанамид