

**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. P-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**

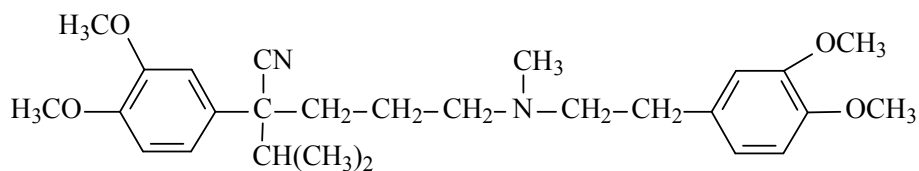
химична класификация	I-генерация	II-генерация
Фенилалкиламини	Verapamil	Anipamil Bepridil
1,4-Дихидропиридины	Nifedipine Nitrendipine	Isradipine Nimodipine Amlodipine Felodipine Nicardipine
Бензотиазепини	Diltiazem	
Дифенилалкиламини	Pretilamine Cinnarizine Flunarizine	

### фенилалкиламинови производни

I – ва генерация

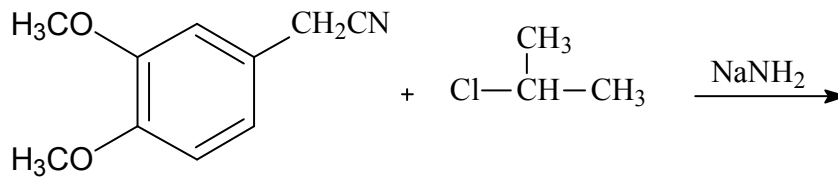
**Verapamil**

**антистенокарден,  
антихипертензивен,  
антиаритмичен**

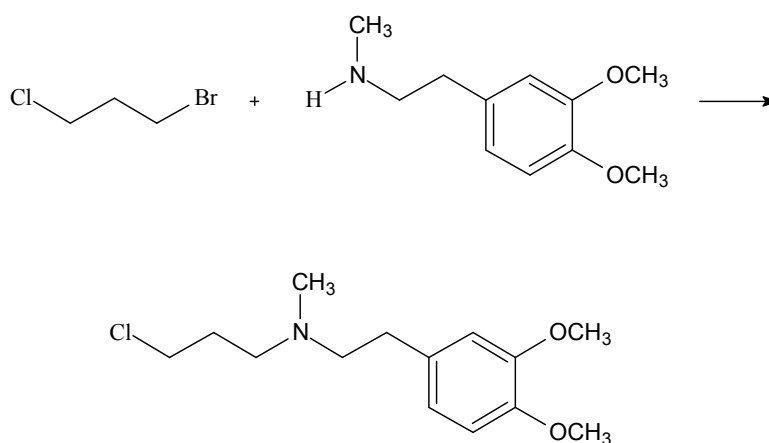
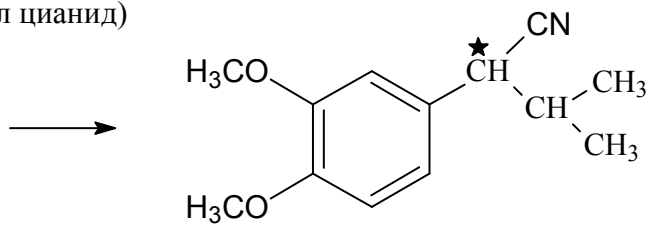


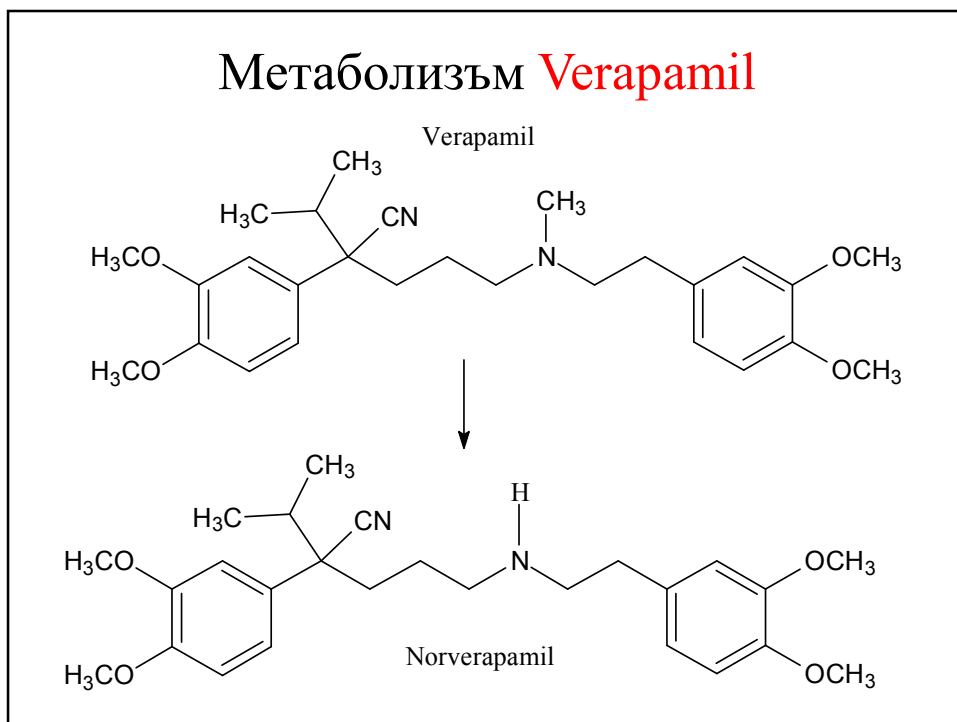
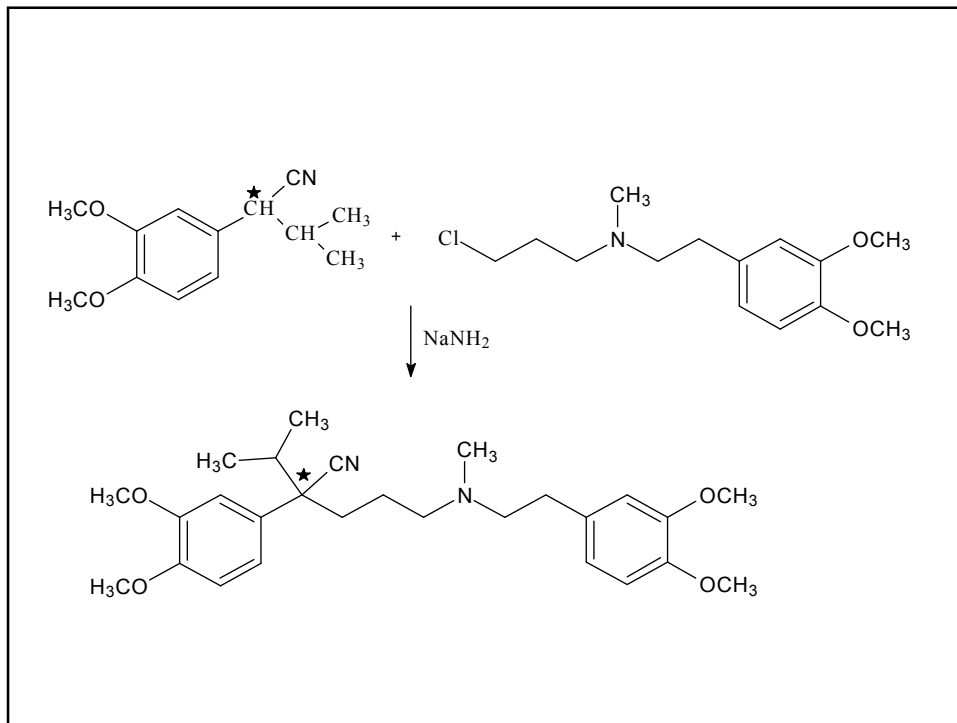
$\alpha$ -[3-[[3,4-(диметоксифенил)-етил]-метиламино]-пропил]-3,4-диметокси- $\alpha$ -(1-метиметил) фенилацетонитрил

## Получаване на Verapamil



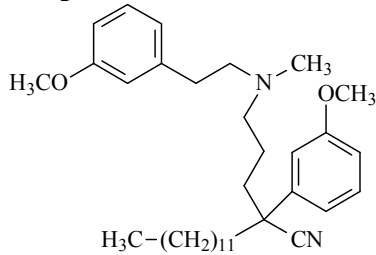
3,4-диметоксифенилацетонитрил  
(вератрил цианид)





II – ра генерация

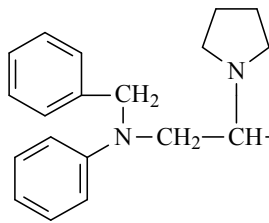
**Anipamil**



**антистенокарден,  
антихипертензивен,  
антиаритмичен**

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

**Verpidil**

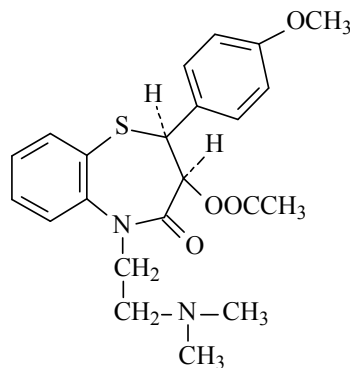


**антистенокарден,  
антиаритмичен**

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

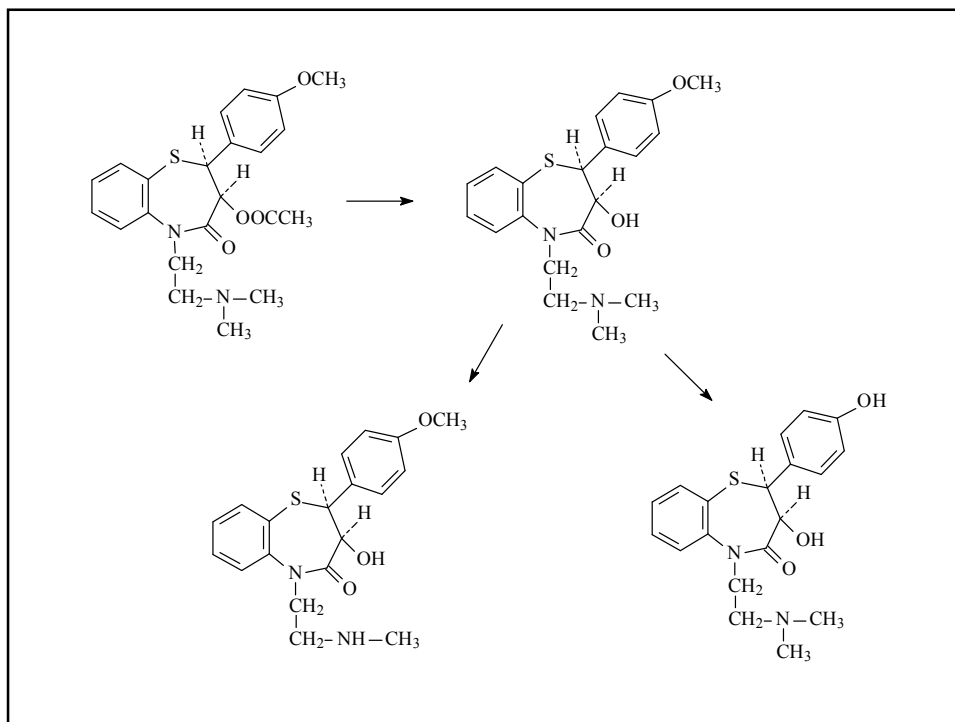
**бензотиазепинови производни**

**Diltiazem**

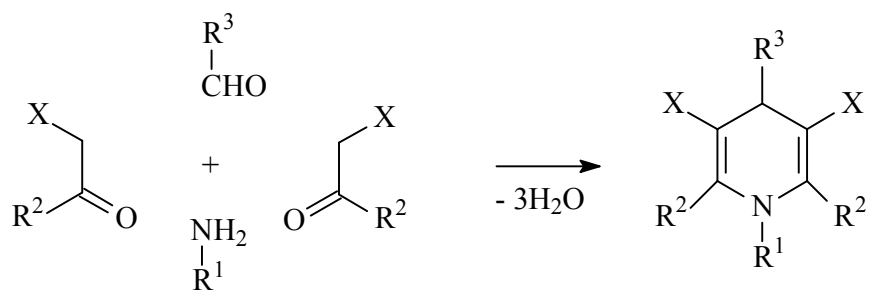


**антистенокарден,  
антихипертензивен,  
антиаритмичен**

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

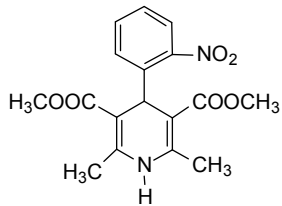


### 1,4-дихидропиридинови производни



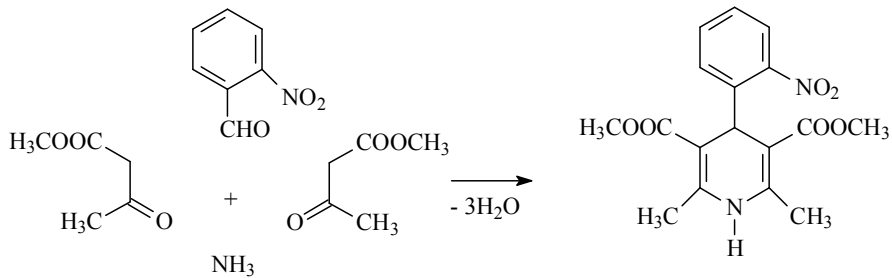
### I генерация 1,4-дигидропиридинови производни

#### **Nifedipine (Adalat)**

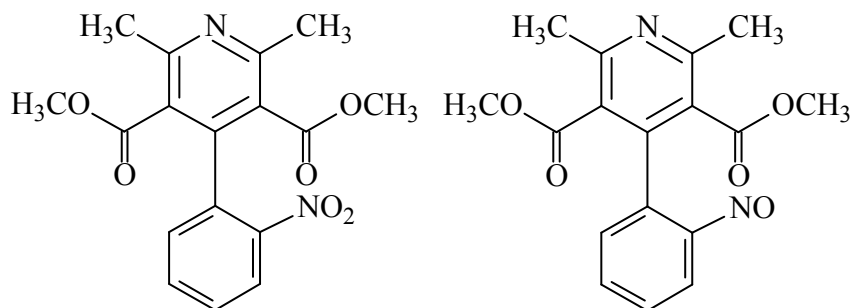


диметил 1,4-дигидро-2,6-  
диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-  
пиридиндикарбоксилат

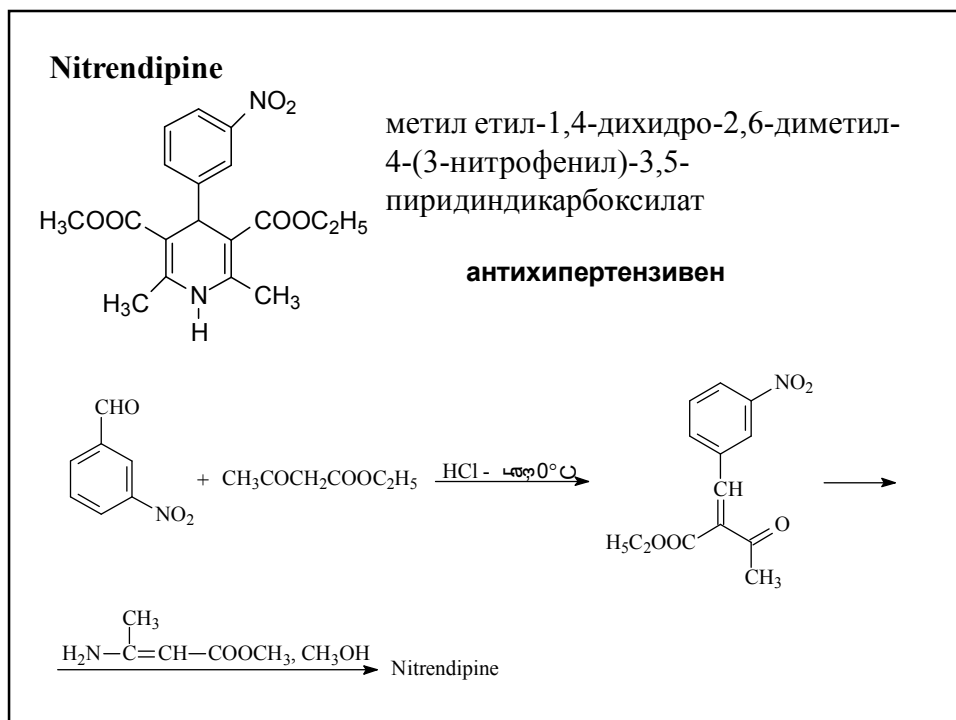
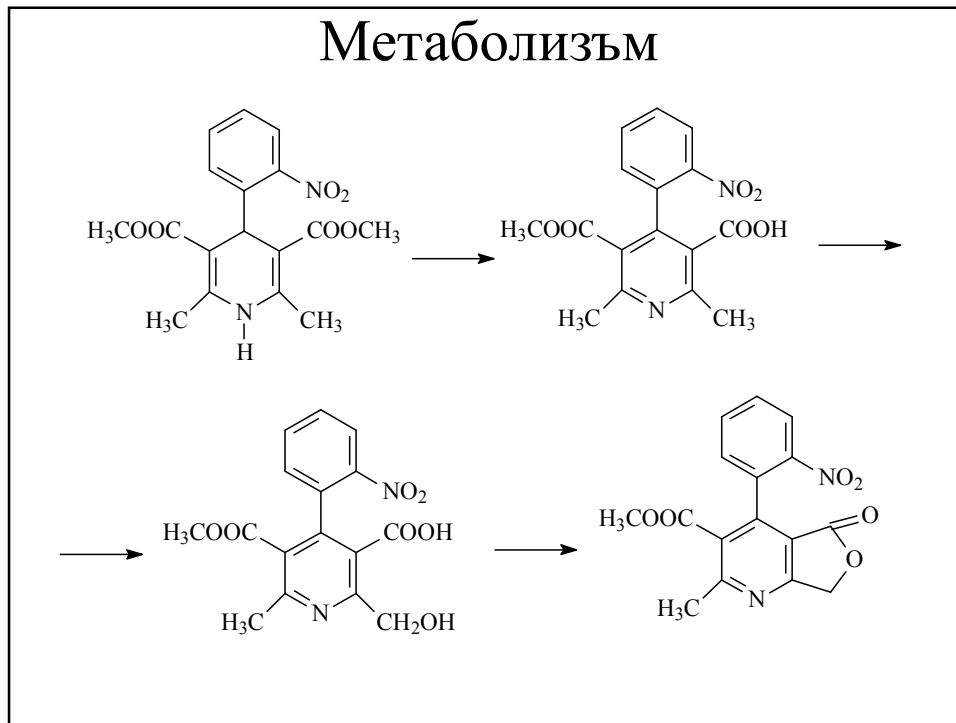
**антиангинален, антихипертензивен**



### Странични продукти

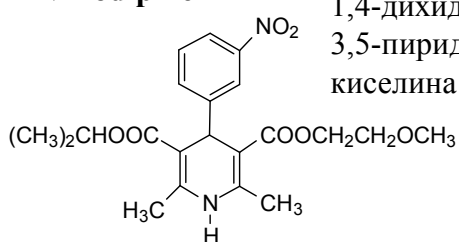






## II генерация 1,4-дихидропиридинови производни

### **Nimodipine**

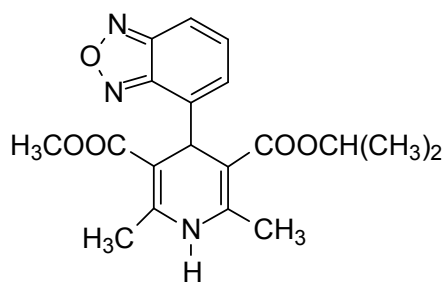


1,4-дихидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-  
3,5-пиридиндикарбоксилна киселина  
киселина 2-метоксиетил, 1-метилетил естер

**церебрален вазодилататор**

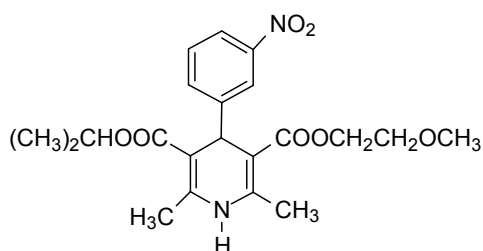
4-(4-бензофуразанил)-1,4-  
дихидро-2,6-диметил-3,5-  
пиридин-дикарбоксилна  
киселина киселина метил, 1-  
метилетил естер

### **Isradipine**



**антиангинален, антихипертензивен**

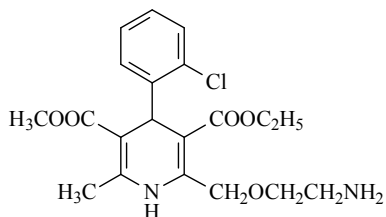
### **Nimodipine**



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

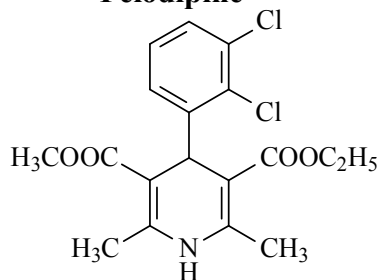


етил метил 2-[(2-аминоэтокси)-  
метил]-4-(2-хлорофенил)-1,4-  
дихидро-6-метил-3,5-  
пиридиндикарбоксилат

**антиангинален, антихипертензивен**

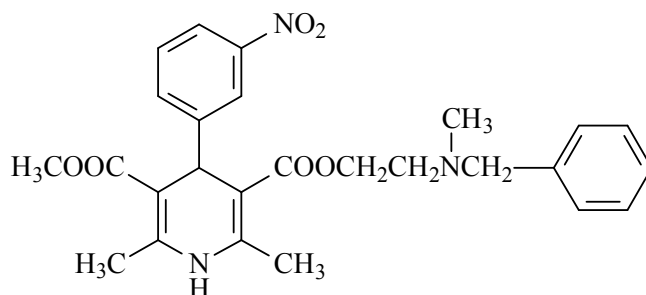
етил метил 2,6-диметил-4-(2,3-  
дихлорофенил)-1,4-дихидро-3,5-  
пиридиндикарбоксилат

### Felodipine



**антистенокарден, антихипертензивен**

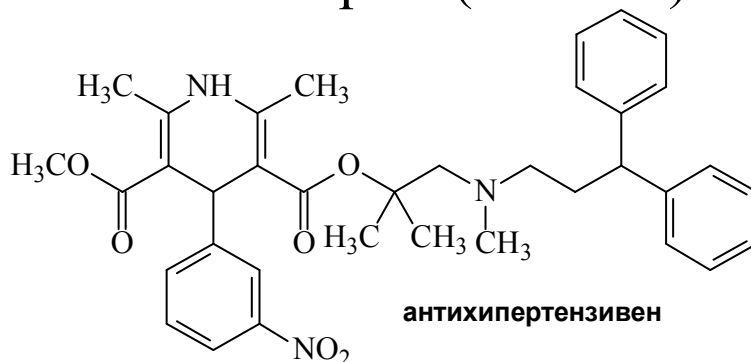
### Nicardipine



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

**антиангинален, антихипертензивен**

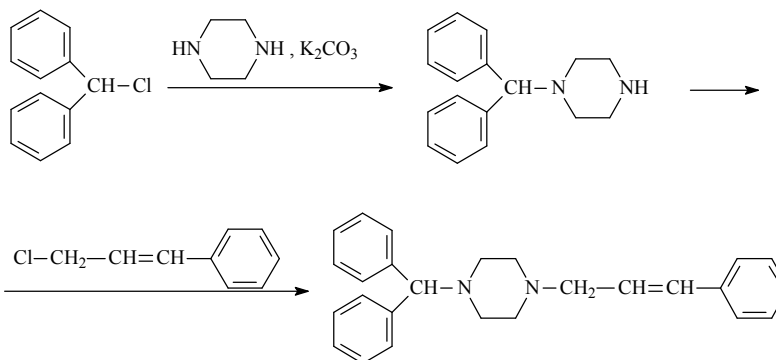
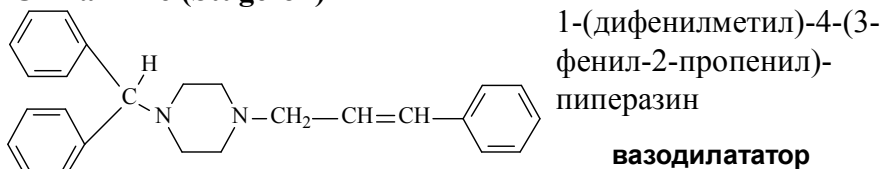
## Lercanidipine (Renovia)



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

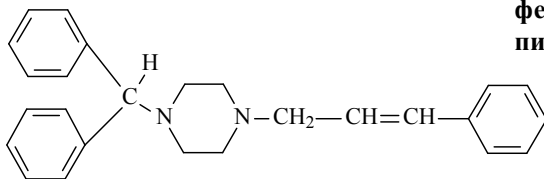
## дифенилалкиламинови производни

### Cinnarizine (Stugeron)



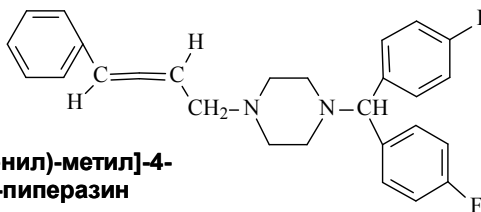
### Cinnarizine (Stugeron)

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.

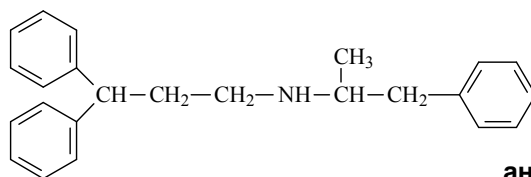
### Flunarizine (Sibelium)



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

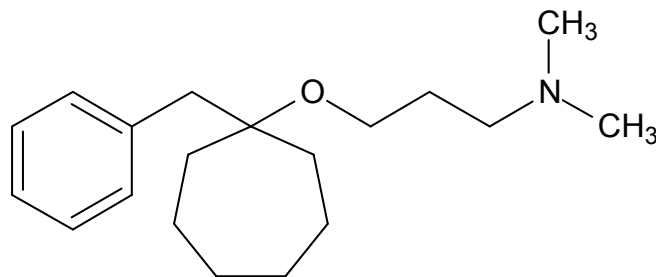
Flunarizine има ефектите на цинаризин, но се отличава с два и половина пъти по-голяма биологична активност. Неговите фармакологични ефекти настъпват по-бавно и са по-продължителни. Има данни за приложението му при профилактика на мигрена. Подобно на цинаризин, притежава  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренолитични ефекти и има неспецифична антихолинергична и антисеротонинова активност. Flunarizine предвиква по-дълготрайни 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



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

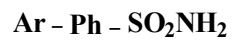
### Bencyclane (Halidor)



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

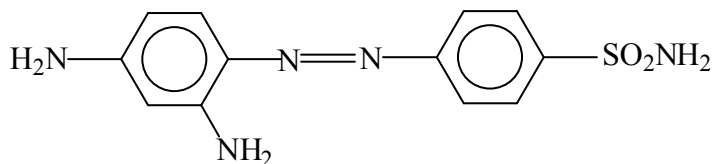
## Диуретици

Сулфонамидни производни



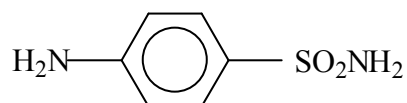
Производни с друг строеж

1932 г. Domagk

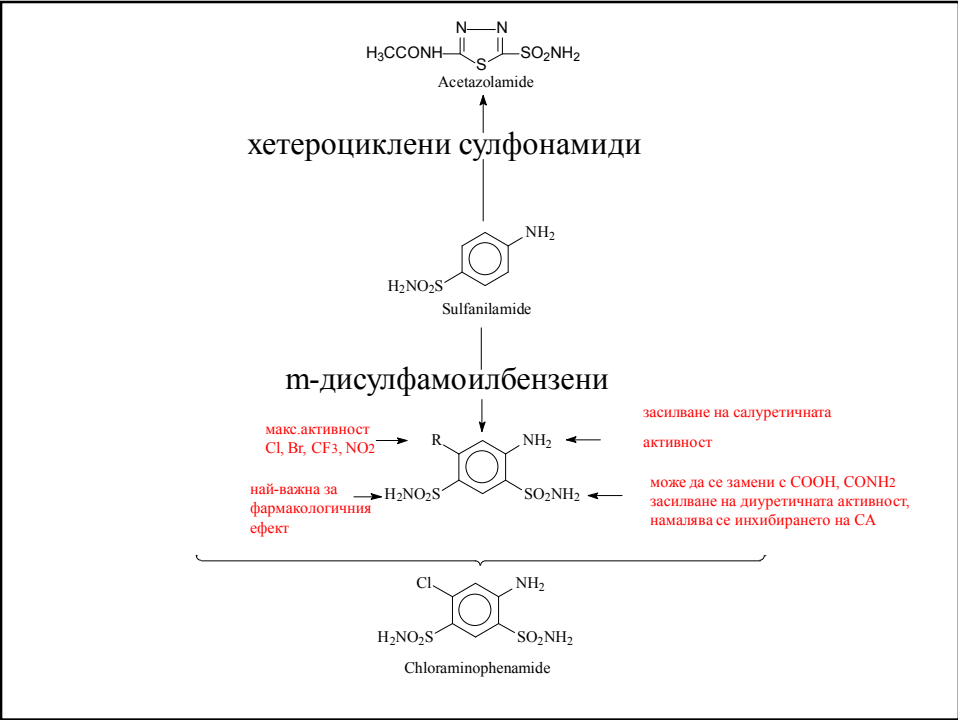
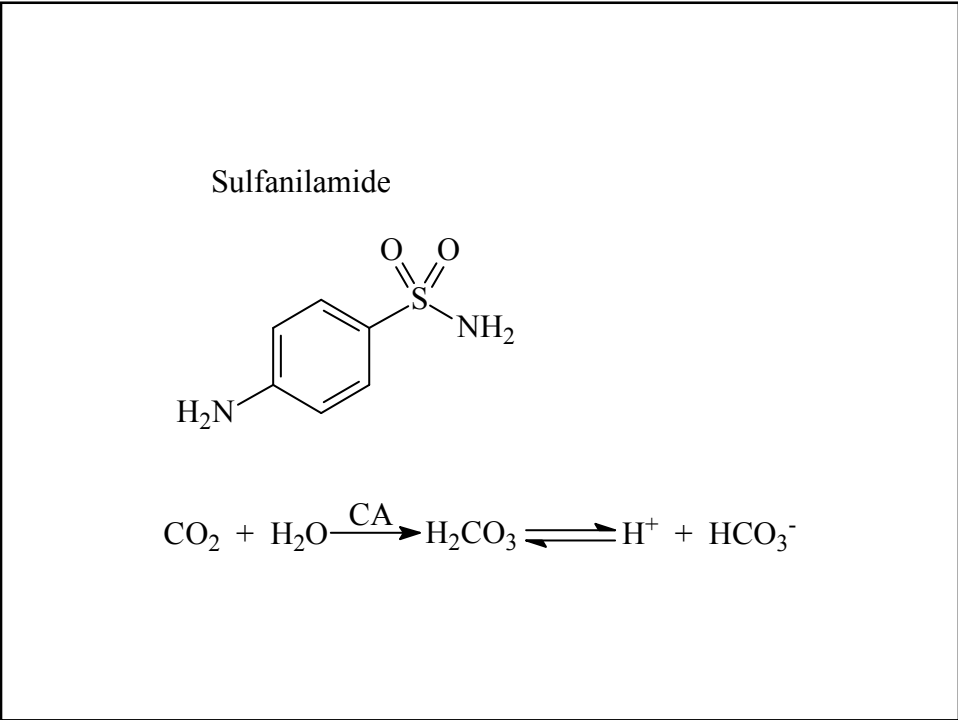


Prontosil

in vivo



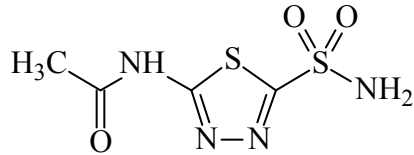
Sulfanilamide





## Сулфонамидни диуретици

### Acetazolamide

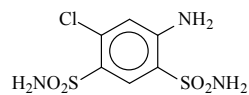


5-ацетамидо-2-сулфамоил-1,3,4-тиадиазол,

N-[5—(аминосулфонил)-1,3,4-тиадиазол-  
2-ил]-ацетамид

**Карбоанхидразен инхибитор**

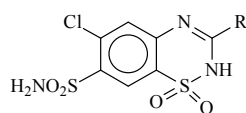
## Тиазидни диуретици



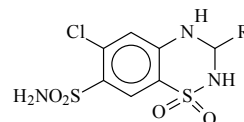
Chloraminophenamide

ацилиращи агенти

алдехиди(кетони)  
в киселинна среда

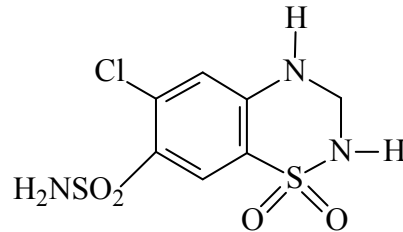


тиазидни производни



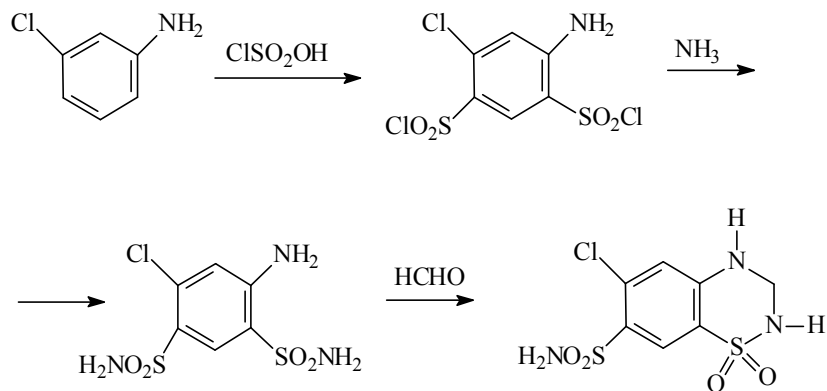
хидротиазидни производни

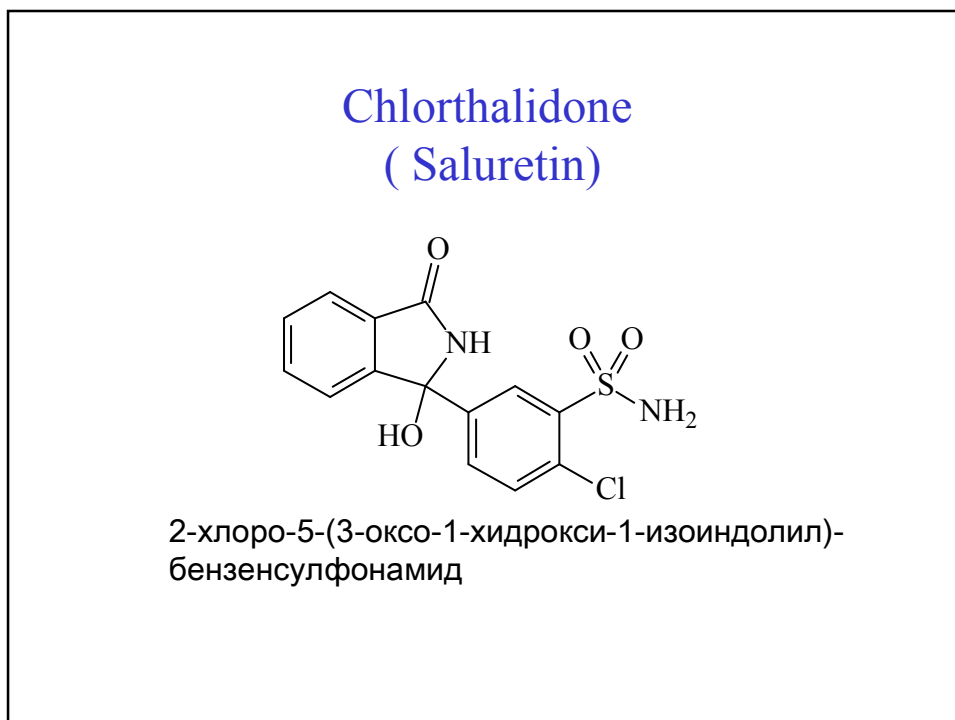
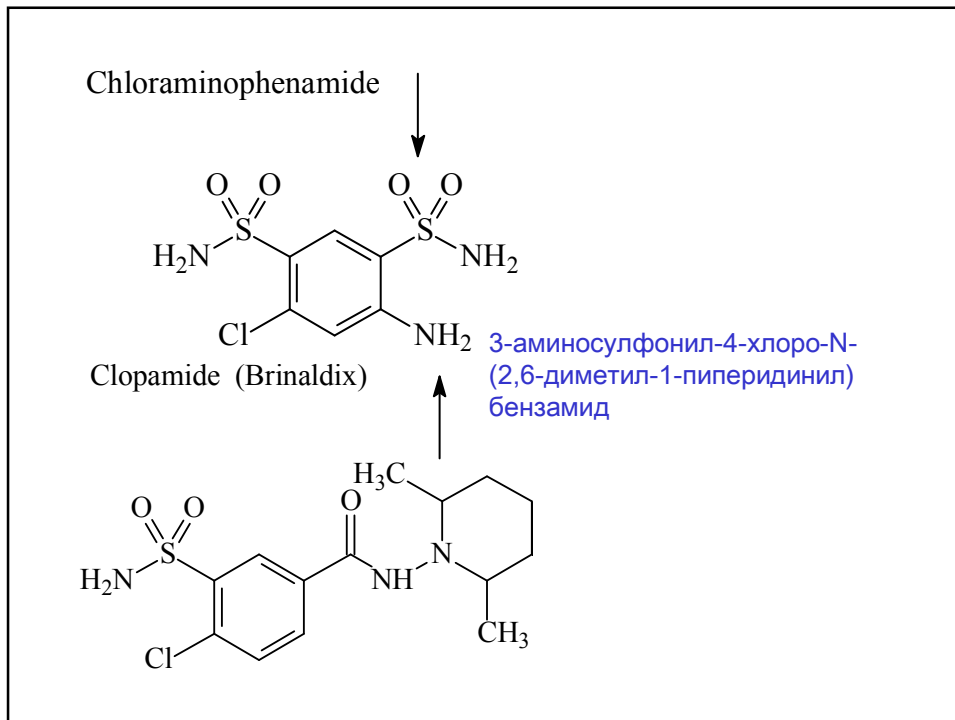
## Hydrochlorthiazide (Dehydratin Neo)



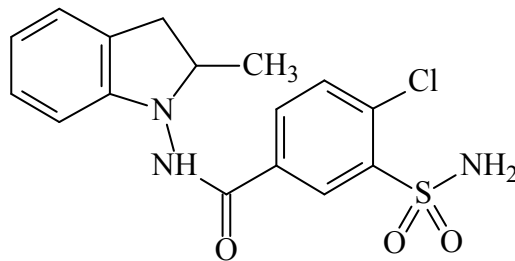
3,4-дихидро-6-хлоро-2Н-1,2,4-бензотиадин-7-сульфонамид-1,1-диоксид

## Получаване на Hydrochlorthiazide



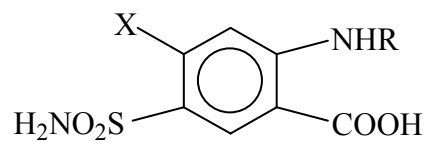


## Indapamide (Tertensif)

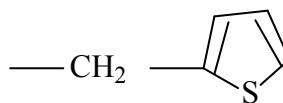
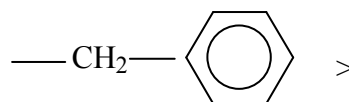
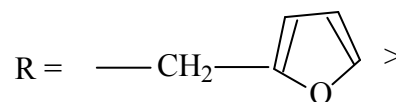


3-(аминосулфонил)-4-хлоро-N-(2,3-дихидро-2-метил-1H-индол-1-ил)-бензамид

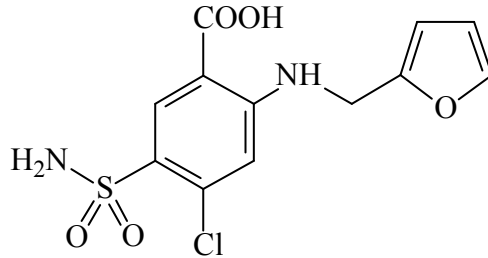
## Силнодействащи диуретици



X = Cl, CF<sub>3</sub>

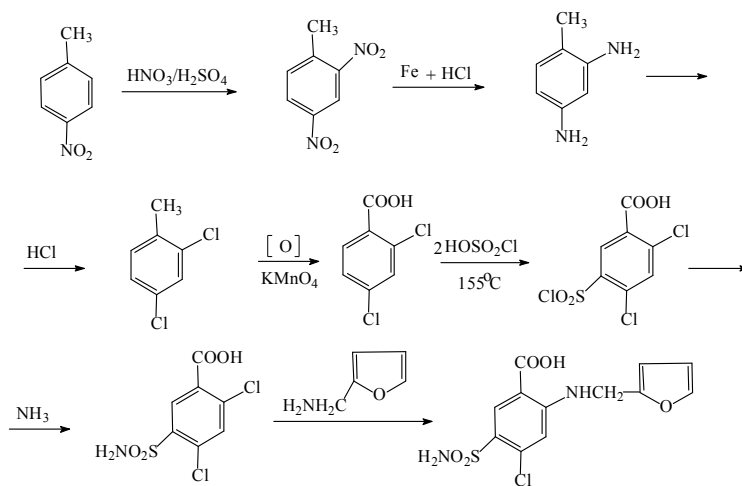


## Furosemide (Furanthril)

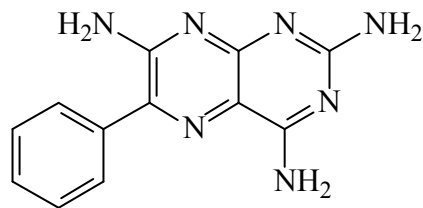


5-(аминосулфонил)-4-хлоро-2-  
[[2-фуранилметил]амино]-бензоена киселина

## Получаване на Furosemide



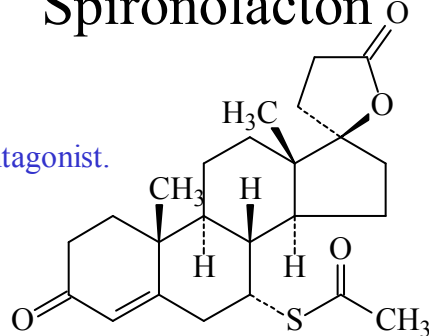
## С друга структура Triamterene



2,4,7-триамино-6-фенилптеридин  
Калий съхраняващ

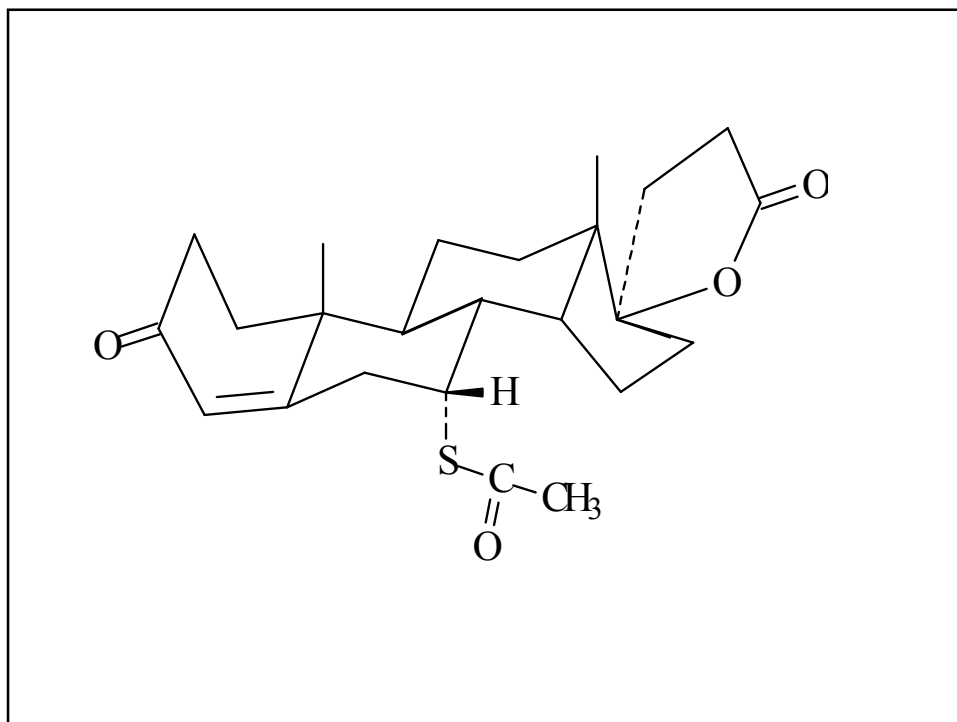
## Spironolacton

Aldosterone antagonist.

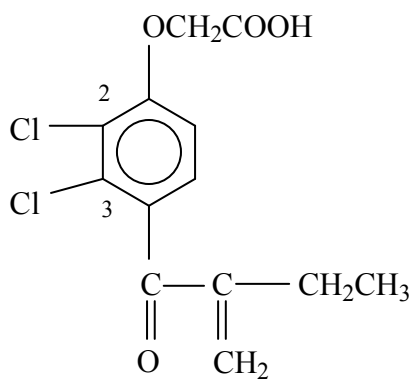


γ-лактон на 3-(3-оксо-7-тиоацетил-  
17β-хидроксиандрост-4-ен-17α-ил)-  
пропионовата киселина

7α-acetylthio-17-hydroxy-3-oxo-pregn-4-ene-  
21-carboxylic acid γ-lactone



## Ethacrinic acid



2,3-дихлоро-4-(2-метилен-1-оксо-бутил)  
феноксиоцетна киселина