



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 18

АНТИАРИТМИЧНИ ЛЕКАРСТВА

Проф. Пламен Пейков, дф

Сърцето осъществява своята дейност посредством свивания на сърдечната мускулатура в резултат на ритмични електрически импулси.

В сърдечния мускул се намират клетъчни структури с особено устройство, които образуват възбудно-проводната система на сърцето.

Основни електрофизиологични свойства на сърцето:
автоматизъм, проводимост, възбудимост и рефрактерност.

Автоматизъм - способност на клетките на възбудно-проводната система да създават електрически импулси спонтанно, през определен интервал от време.

Проводимост - свойство на всички миокардни клетки да провеждат тези електрически импулси към съседни клетки.

Възбудимост - способност на миокардните мускулни клетки да се активизират електрически от различни дразнители.

Рефрактерност - невъзможност на тези клетки да се активизират по време на съкращението на сърцето.

Антиаритмични лекарства

CO1B

Класове:

I (a, b, c) – мембрано-стабилизиращи;

II бета-блокери;

III удължаващи рефрактерния период;

IV Ca-антагонисти(блокери на Ca-каналите);

V други.

Клас Ia: Disopiramide, Ajmaline,
Prajmaline, Detajmium, Procainamide, Quinidine,
Sparteine.

Клас Ib: Aprindine, Lidocaine, Mexiletine,
Tocainide.

Клас Ic: Encainide, Flecainide, Lorcainide,
Moricizine, Propafenone.

Клас II: бета-блокери.

Клас III: Amiodarone, Dofetilide, Ibutilide,
Nifecalant, Sotalol, Bunaftine.

Клас IV: Са-антагонисти.

Клас V: Други, А1-агонисти (Adenosine),
мускаринови антагонисти (Atropine), сърдечни
гликозиди (Digoxin).

Клас I - блокери на натриеви канали

Клас II- Бета-блокери

Клас III - блокери на калиевия канал

Клас IV - блокери на калциевите канали

Разни – аденозин;

добавка на електролит (магнезиеви и калиеви соли);

дигиталисови съединения(сърдечни гликозиди);

атропин (антагонист на мускариновия рецептор)

Преки ефекти -

Стабилизируют провеждането на импулса (стабилизируют мембраната) и потискат автоматизма на миокарда.

Крайната цел на антиаритмичната
лекарствена терапия е възстановяване на
нормалния ритъм и проводимост, както и
възстановяване на нормалния синусов
ритъм.

Нормалният сърдечен ритъм се нарича синусов
ритъм - всеки възбуден импулс идва от т.нар. синусов
възел - естествен водач на ритъма.

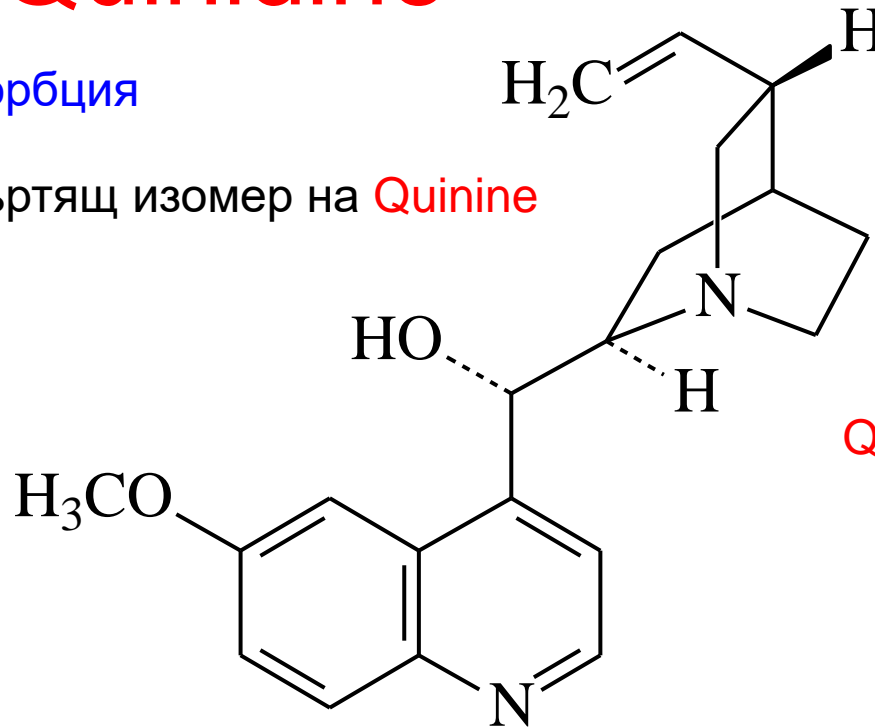
Хинолини

Quinidine

class I a

Бърза резорбция

Дясновъртящ изомер на Quinine



Quinidine Bisulphate BP 2007

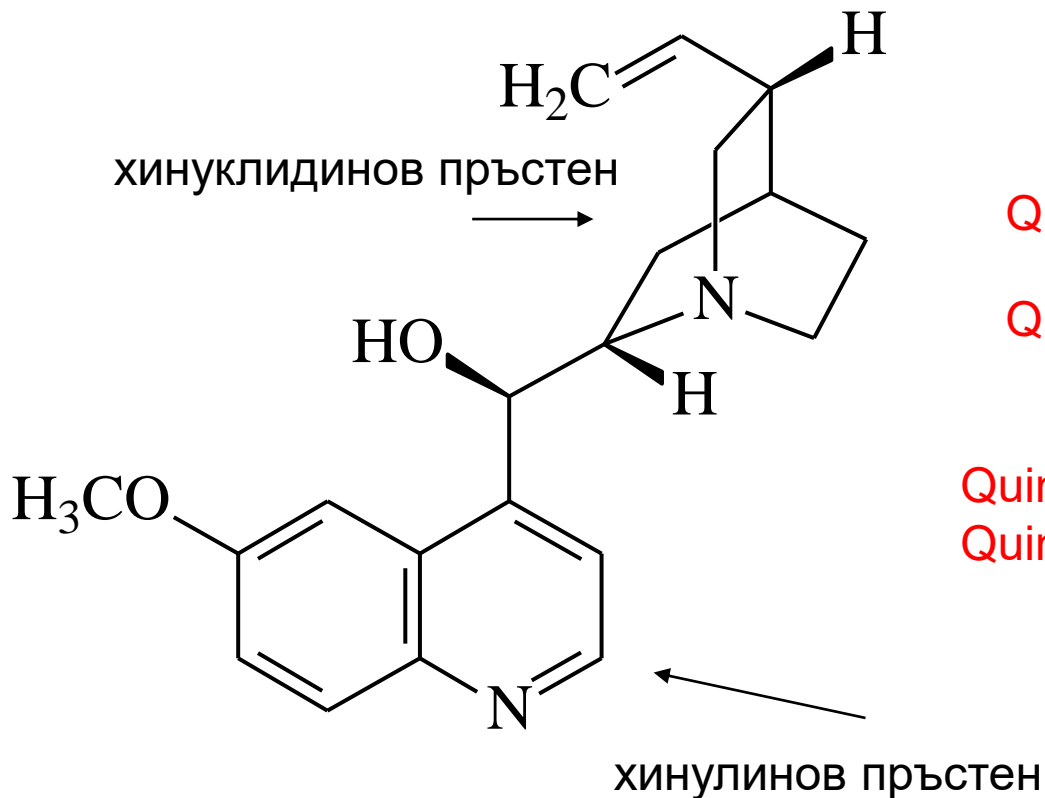
$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$

бис[(S)-(6-метоксихинолин-4-ил)][(2R,4S,5R)-5-етенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]метанол] сулфат

bis[(S)-[(2R,4S,5R)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol] sulphate
($C_{20}H_{24}N_2O_2$) $_2$ $H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

Ph Eur

Quinine



Ph Eur Antimalarial

Quinine Sulphate

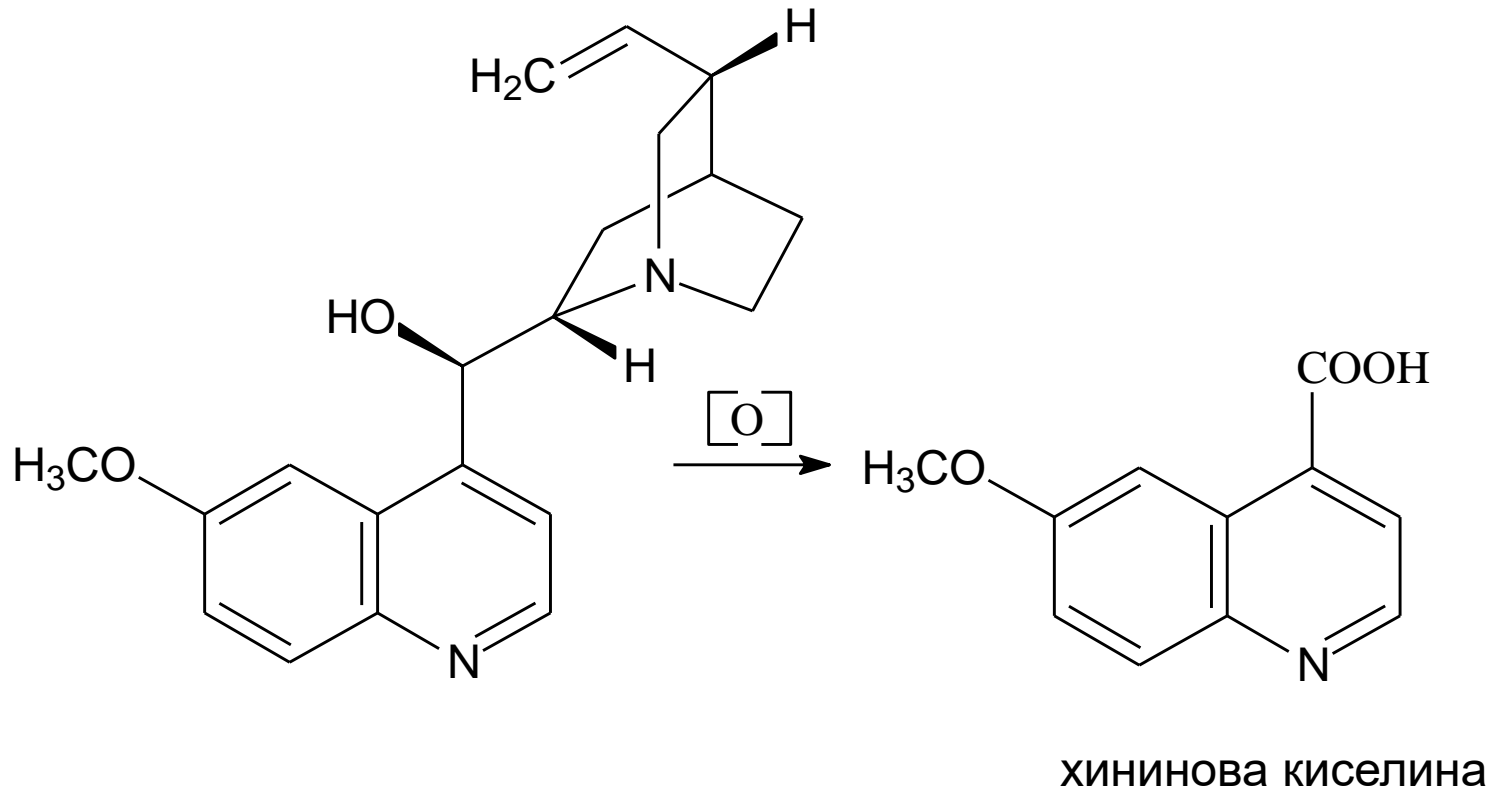
Quinine Hydrochloride

Quinine Dihydrochloride BP 2007

Quinine Bisulphate BP 2007

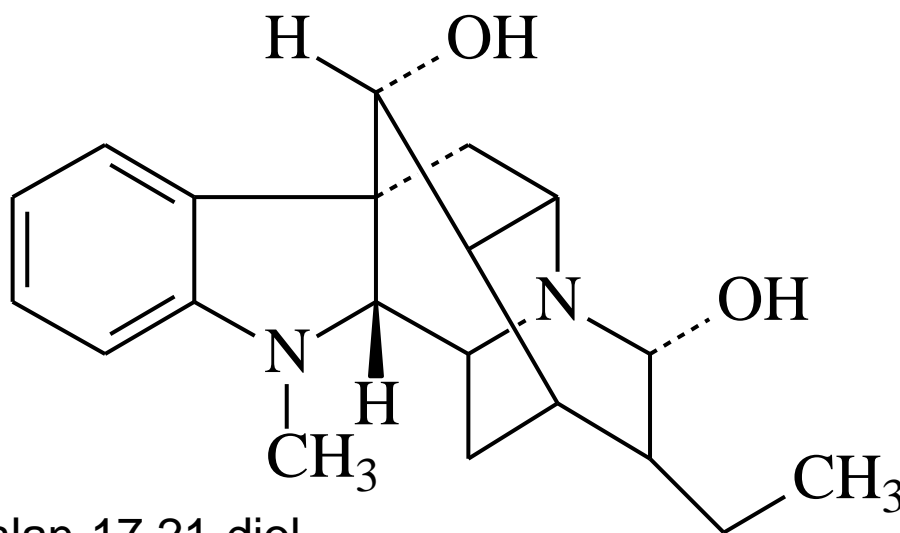
bis[(*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]
(6-methoxyquinolin-4-yl)methanol] sulphate

Свойства



Производни на индола

Ајмалине **1a**



Алкалоид

Reuwolfia serpentina

1931 изолиран

(17*R*,21β)-ajmalan-17,21-diol

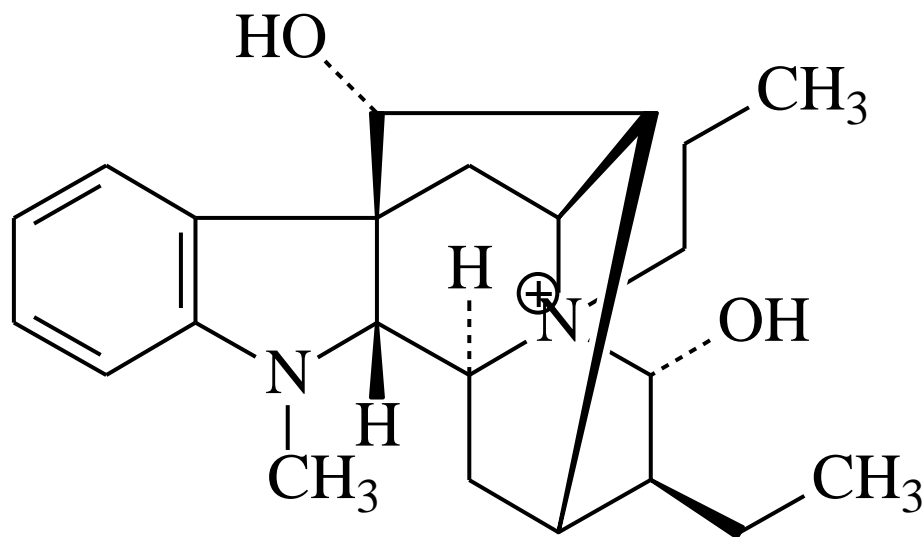
(17*R*,21β)-аймалан-17,21-диол

Не се прилага орално – малко се резорбира.

Кратък полуживот – при остри аритмии.

Prajmaline(neo-gilurytmal)

la



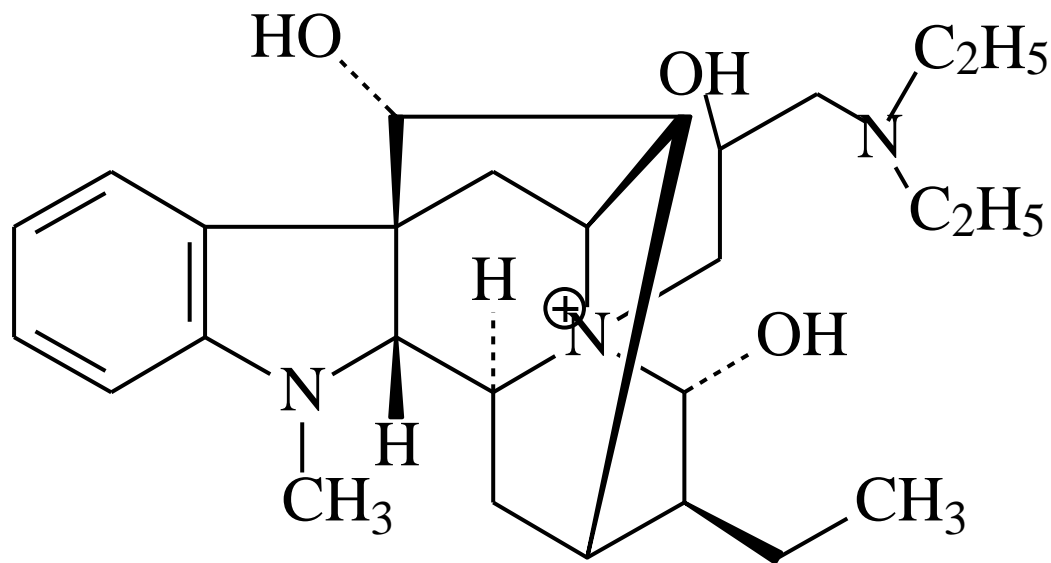
1970

(4 α ,16*R*,17*R*,21 α)-4-propylajmalan-4-ium-17,21-diol

N-пропилаймалин тартрат

Полусинтетично пропилово производно на AJMALINE,
с добра чревна резорбция и
с по-висока бионаличност.

DETAJMIUM(Tachmalcor)



la

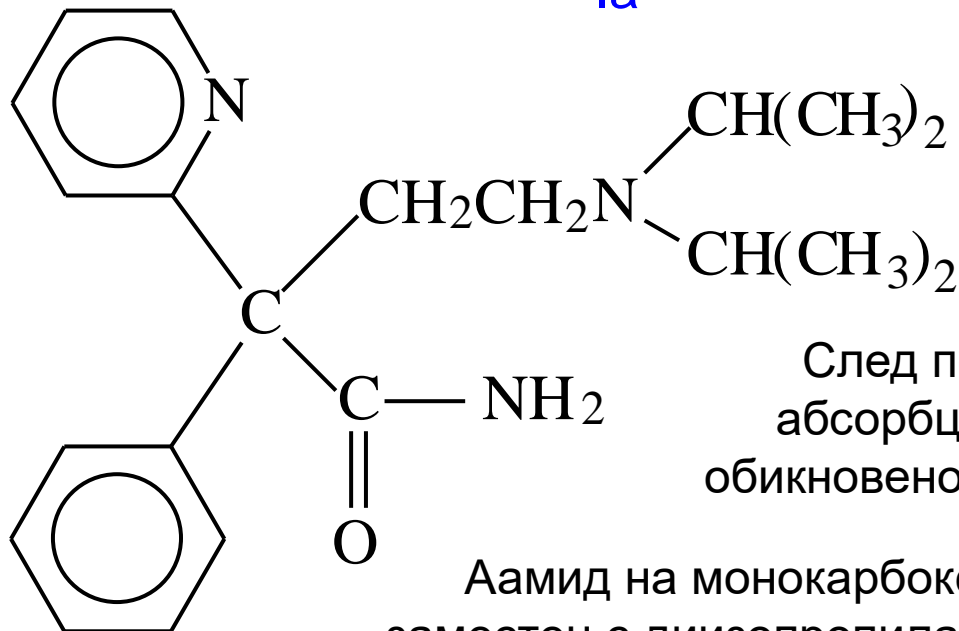
(9*R*,12*R*,13*S*,14*R*,16*S*,17*S*,18*R*)-15-[3-(diethylamino)-2-hydroxypropyl]-13-ethyl-8-methyl-8-aza-15-azoniahexacyclo[14.2.1.0^{1,9}.0^{2,7}.0^{10,15}.0^{12,17}]nonadeca-2,4,6-triene-14,18-dio

Производно на AJMALINE, с добра чревна резорбция, тартрат.

АМИДИ

Disopiramide

Ia



Действие подобно на Quinidine и Procainamide.

След перорално приложение бърза абсорбция, а пиковите плазмени нива обикновено се постигат в рамките на 2 часа.

Амид на монокарбоксилна киселина -бутанамид, заместен с диизопропиламино група при C4, фенилова група при C2 и пиридин-2-илова група при C2.

Ph Eur

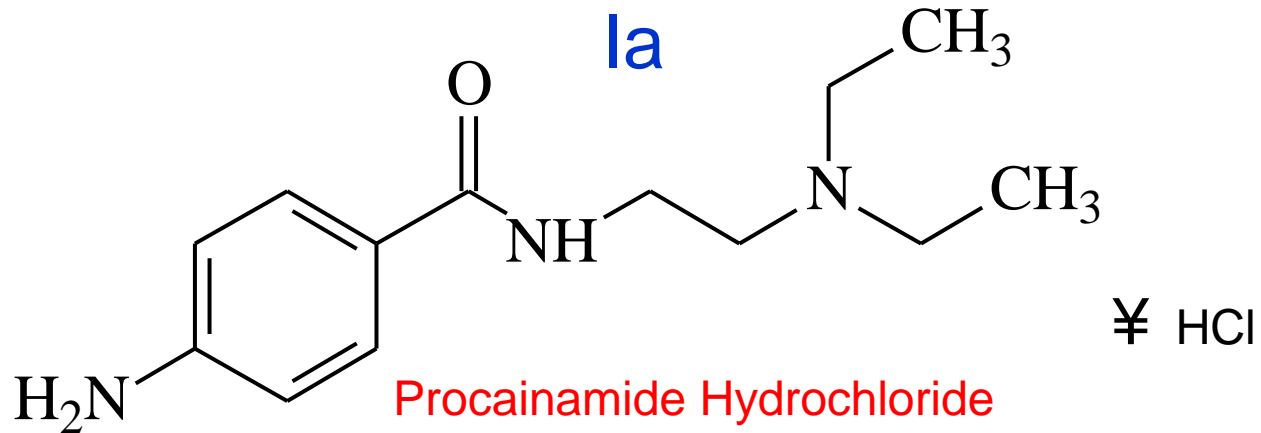
Disopyramide

Disopyramide Phosphate

(2*RS*)-4-[bis(1-methylethyl)amino]-2-phenyl-2-(pyridin-2-yl)butanamide

Procainamide

4-амино-N-[2-(диетиламино)етил]бензамид
хидрохлорид

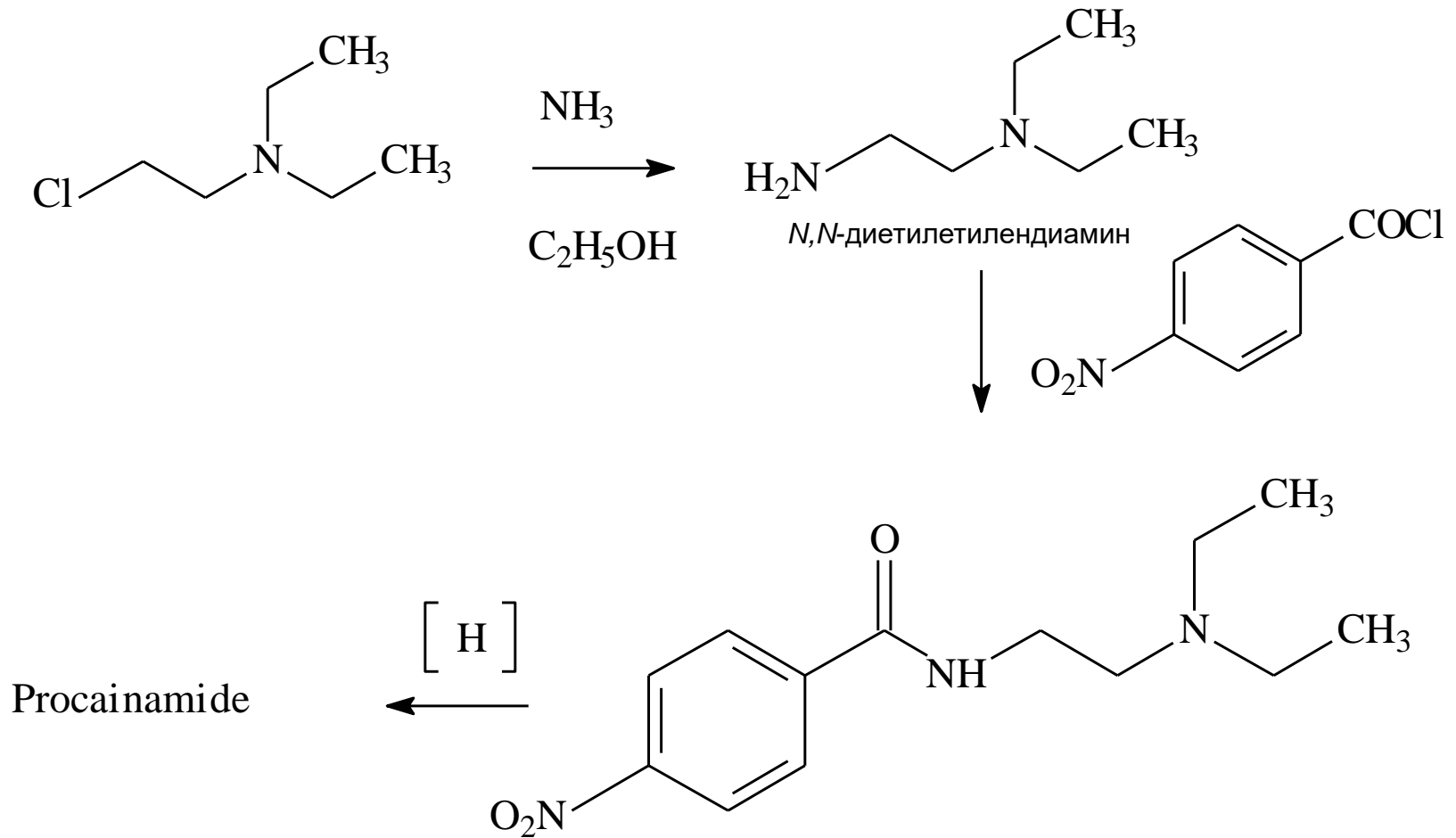


Ph Eur 4-amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide hydrochloride

Орален антиаритмичен агент, който се прилага повече от 60 години.

Procainamide е 4-аминобензамид, заместен в *N*-амид с 2- (диетиламино) етилова група.

Получаване



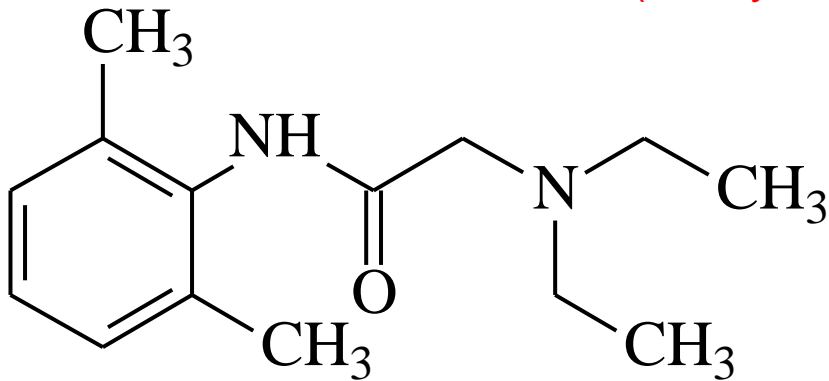
Lidocaine

lb

Ph Eur

2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

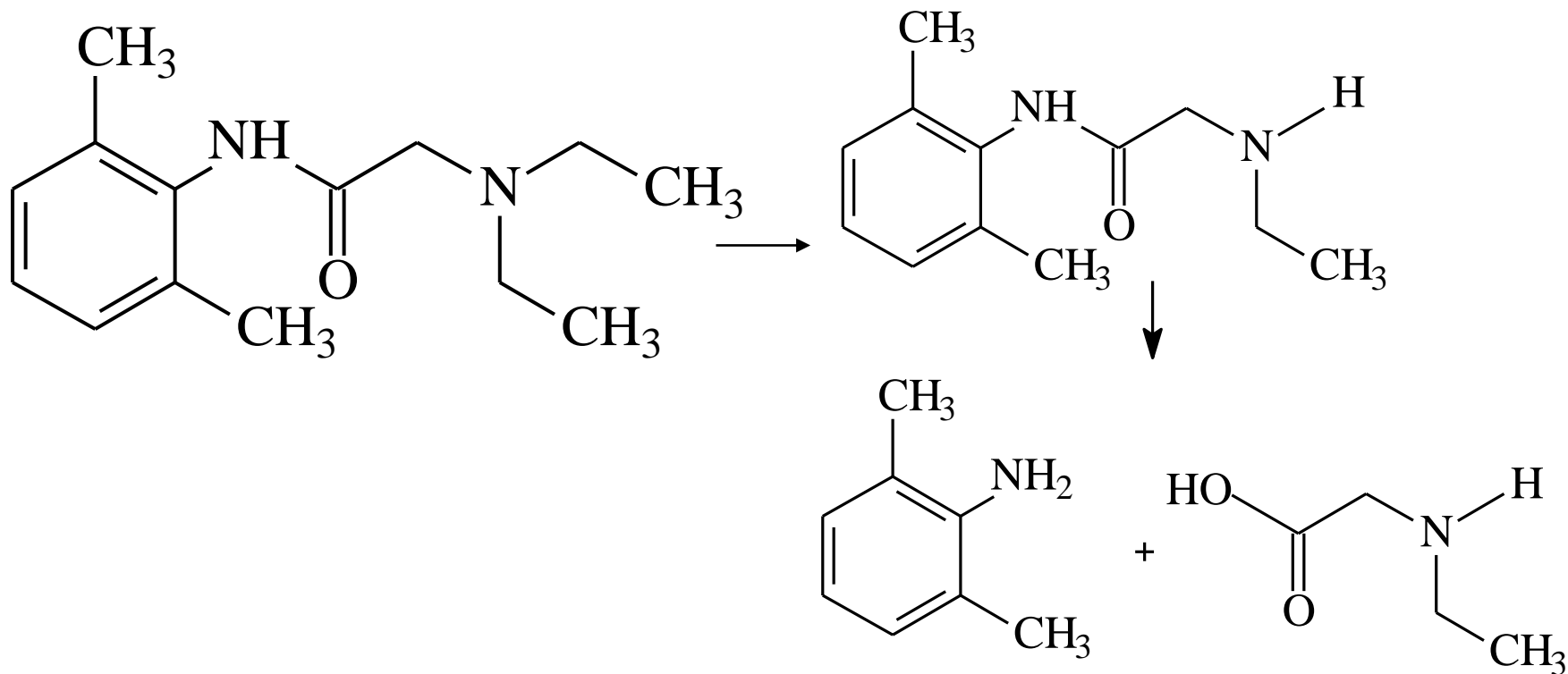
Lidocaine Hydrochloride

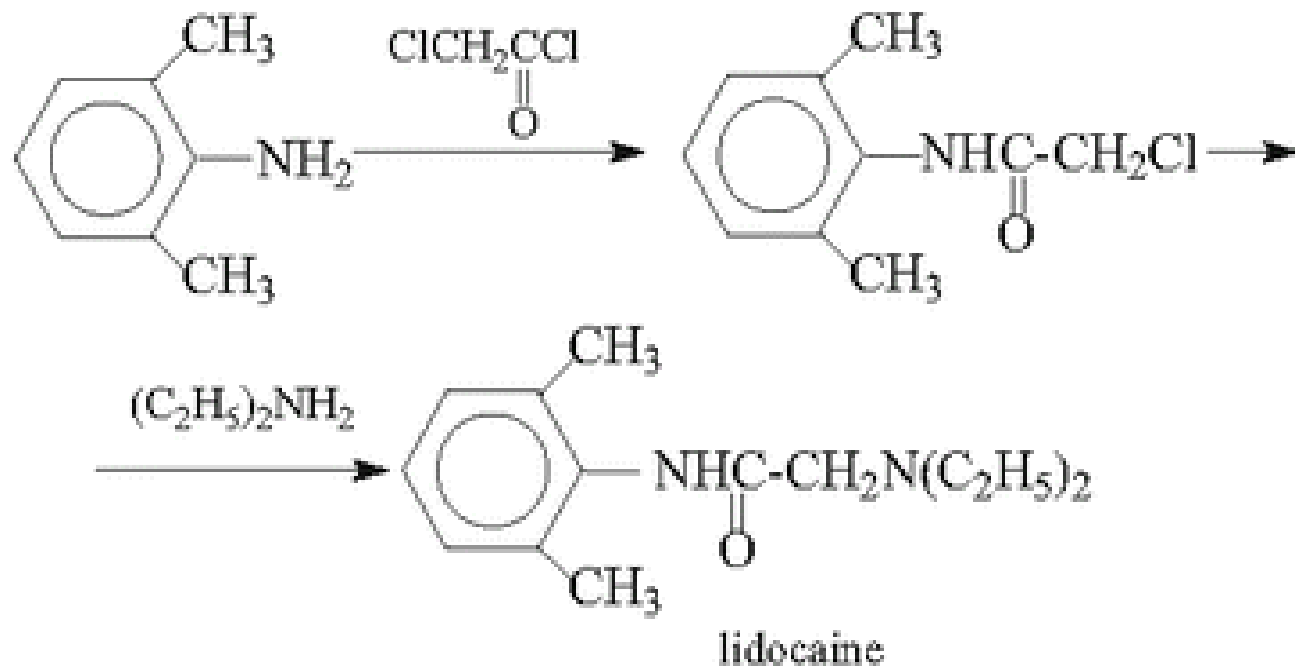


2-(диетиламино)-*N*-(2,6-диметилфенил)-ацетамид хидрохлорид

Синтетичен амид с локални анестетични
и антиаритмични свойства.

Lidocaine
Биотрансформация

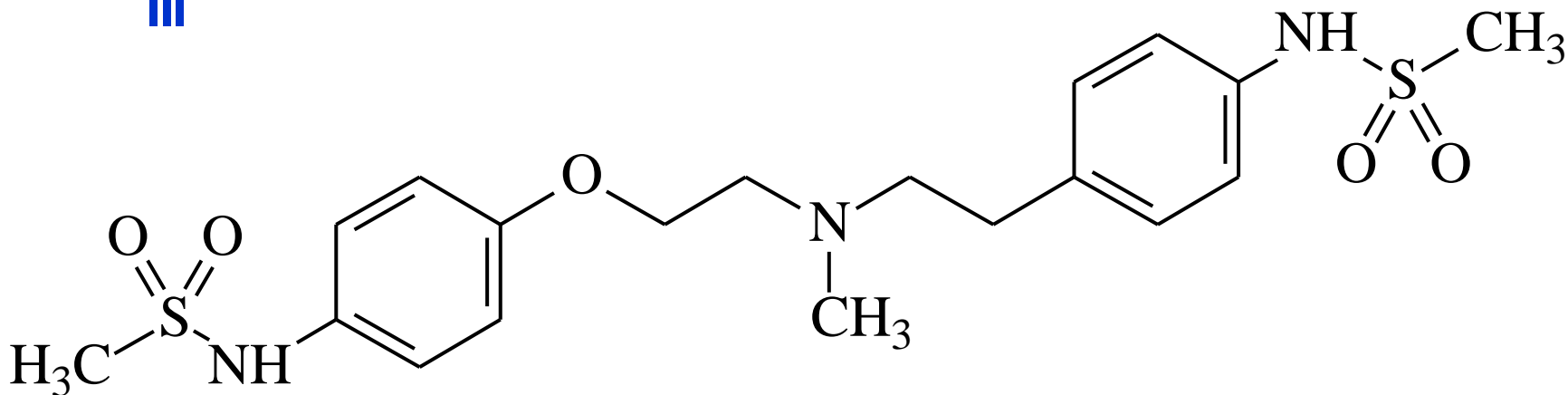




Industrial synthesis of lidocaine

Dofetilide (Tikosin)

III



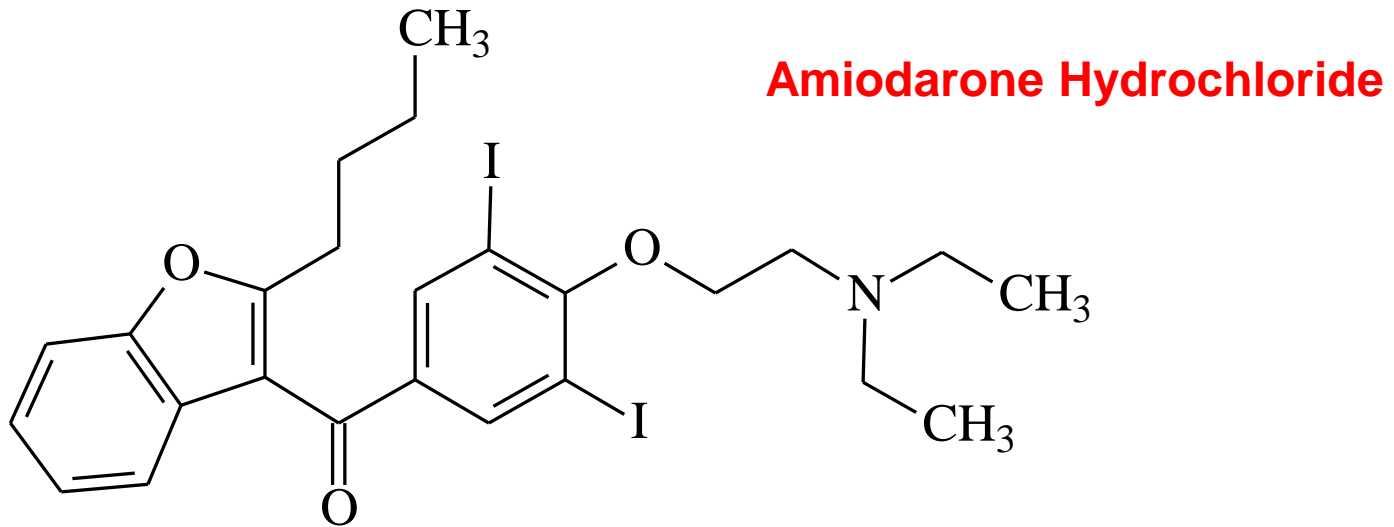
N-[4-[2-[2-[4-(метансулфонамидо)фенокси]етил-метил-амино]етил]фенил]метансулфонамид

N-[4-(2-{[2-(4-methanesulfonamidophenoxy)ethyl](methyl)amino}ethyl)phenyl]methanesulfonamide

Сулфонамид - клас III антиаритмично лекарство и селективен блокер на сърдечните йонни канали.

Бензофурани

III



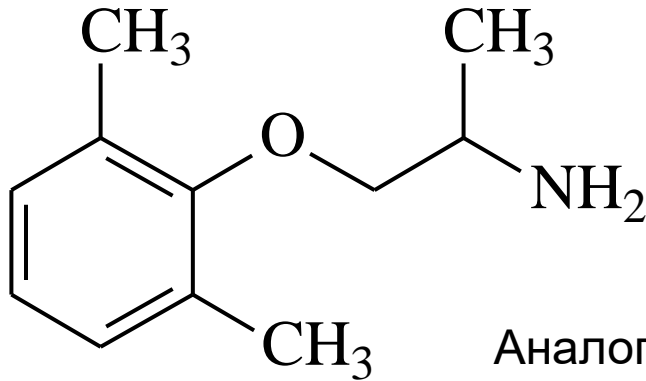
(2-бутил-3-бензофуранил)[4-[2-(диетиламино)етокси]-
3,5-дийодофенил]метанон хидрохлорид

Ph Eur

(2-Butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-
3,5-diiodophenyl]methanone hydrochloride

С друга структура

Mexiletine Hydrochloride



lb

Орално активен антиаритмичен агент.

Аналог на **Lidocaine**, бавно метаболизира.

1-(2,6-диметилфенокси)-2-пропанамина хидрохлорид

Ph Eur

(2*RS*)-1-(2,6-dimethylphenoxy)propan-2-amine hydrochloride

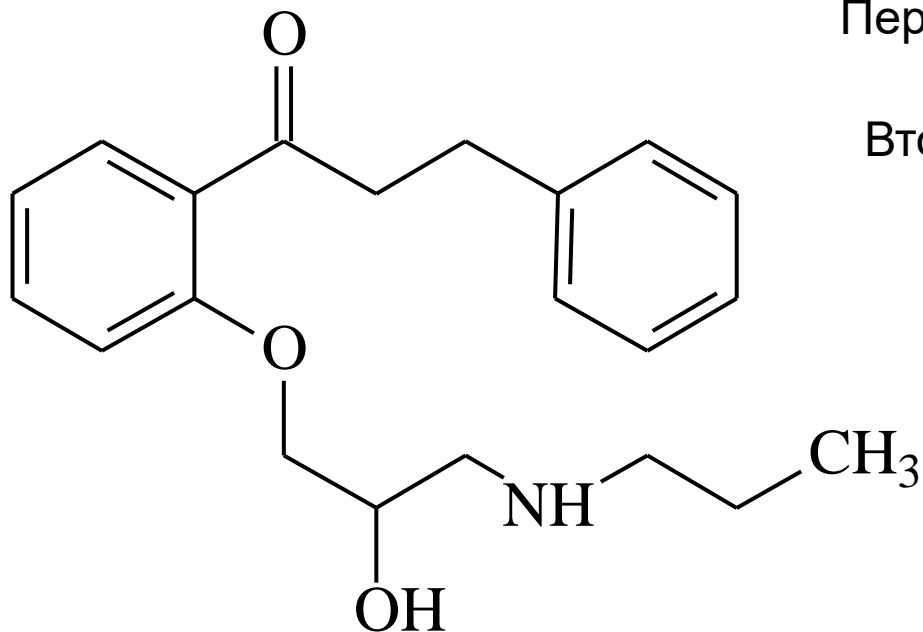
Аабсорбира се (~ 90%) от стомашно-
чревния тракт.

Propafenone Hydrochloride

(Rytmonotm) IC

Перорален антиаритмичен агент.

Вторичен амин, вторичен алкохол и ароматен кетон.



1-[2-[2-хидрокси-3 -(пропиламино)пропокси]фенил]-
3-фенил-1-пропанон хидрохлорид

Ph Eur

1-[2-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(propylamino)propoxy]phenyl]-
3-phenylpropan-1-one hydrochloride

Антистенокардни лекарства

Донори на азотен оксид

Непреки донори на NO (органични нитрати): Glyceryl trinitrate; Isosorbide dinitrate; Isosorbide-5- mononitrate; Pentaerithryl tetranitrate.

Преки донори на NO (сиднонимини): Molsidomine

Molsidomine е предлекарство, чийто фармакологично активен метаболит – линсиндомин, *директно освобождава NO* и действа антистенокардно,

Glyceryl trinitrate – активен метаболит NO

1,2-глицерил динитрат (GDN) и NO и че тази реакция се катализира чрез митохондриална алдехид дехидрогеназа (ALDH2 или mtALDH).

Нитроглицеринът образува свободен радикал азотен оксид (NO), който активира гуанилат циклазата, което води до увеличаване на гуанозин 3'5' монофосфат (цикличен GMP) в гладката мускулатура и други тъкани.

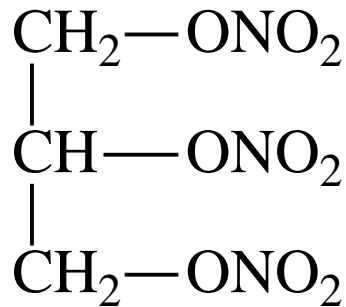
Тези събития водят до дефосфорилиране на леки вериги на миозин, които регулират контрактилното състояние в гладката мускулатура и водят до вазодилатация.

Антистенокардни лекарствени продукти (C01D)

Естери на азотната киселина (нитрати, нитровазодилататори)

Nitroglycerin

Glyceryl Trinitrate Solution



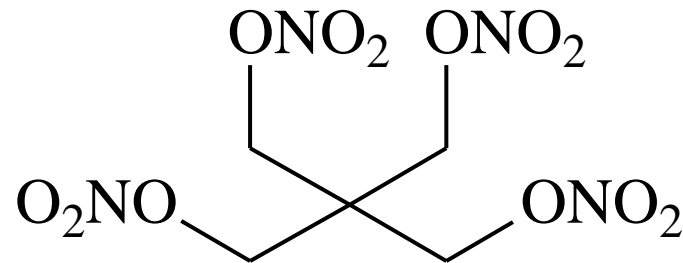
Ph Eur

propane-1,2,3-triyl trinitrate

1,2,3-пропантриол тринитрат
(1,3-динитроокспропан-2-ил нитрат)
(Glyceryl trinitrate)

Основното фармакологично действие на нитроглицерина е релаксация на съдовата гладка мускулатура и последваща дилатация на периферни артерии и вени – увеличава се кръвотока и кръвното налягане се понижава.

Pentaerythritol tetranitrate

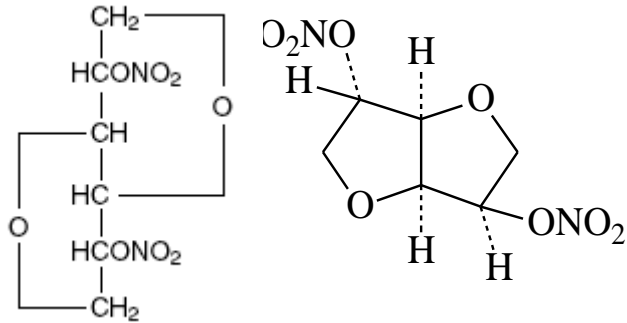


2,2-бис[(нитроокси)метил]-
1,3-пропандиол динитрат (естер)

Diluted Pentaerythrityl Tetranitrate

2,2-bis (hydroxymethyl)propane-1,3-diol tetranitrate.

ISOSORBIDE DINITRATE



(3*R*,3*aS*,6*S*,6*aS*)-hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diyl dinitrate

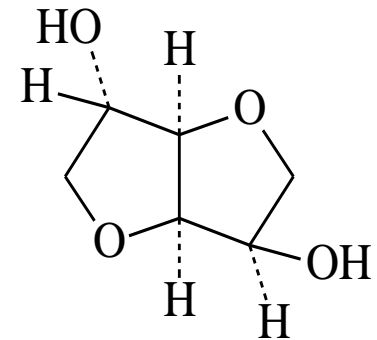
Основно фармакологично действие - релаксация на съдовата гладка мускулатура и последваща дилатация на периферни артерии и вени.

Isosorbide mononitrate

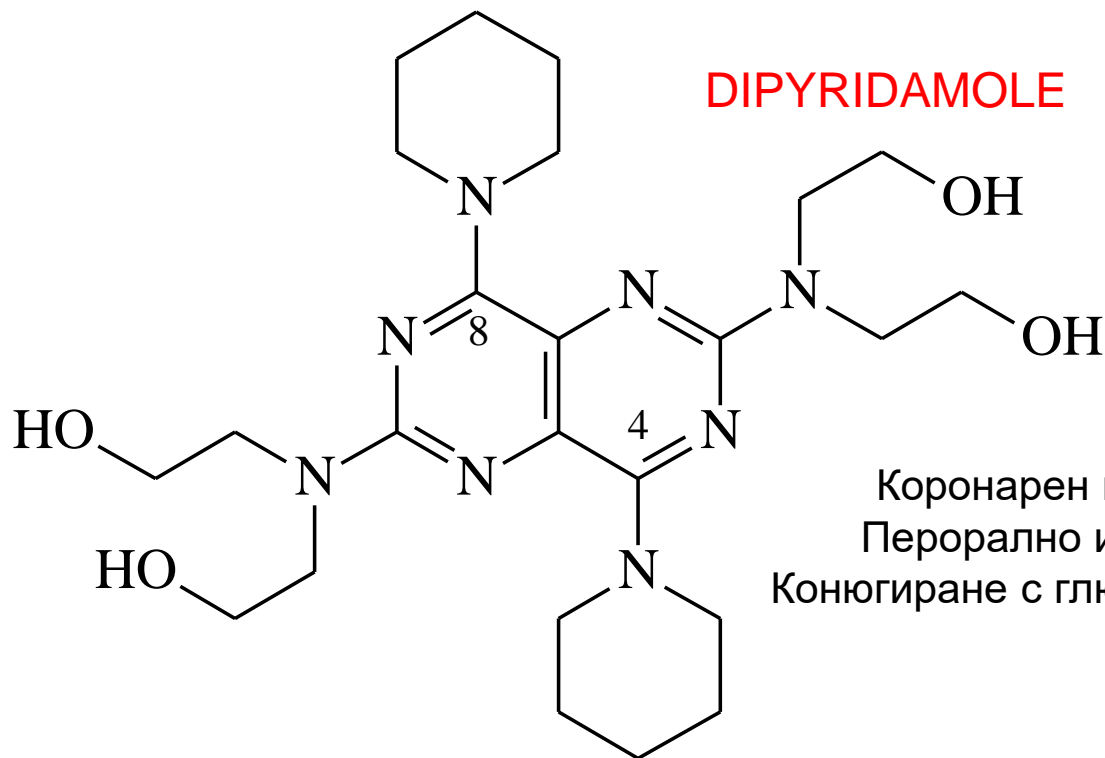
8-nitrooxy-2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octan-4-ol

ISOSORBIDE

ДИУРЕТИК



С друг строеж



DIPYRIDAMOLE

Ph Eur

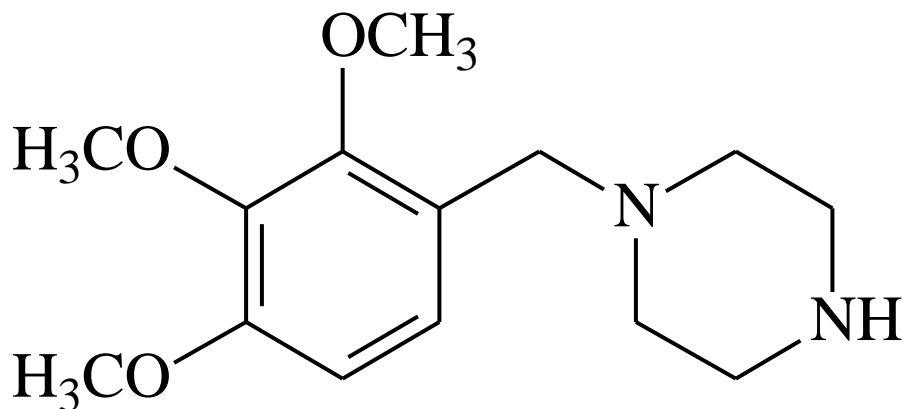
Коронарен вазодилататор
Перорално и парентерално
Конюгиране с глюкуронова киселина

2,6-бис(диетаноламино)-4,8-ди-пиперидинопиримидо-
[5,4-d]пиримидин

IUPAC

2-{[9-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-2,7-bis(1-piperidyl)-
3,5,8,10-tetrazabicyclo[4.4.0]deca-2,4,7,9,11-pentaen-
4-yl]-(2-hydroxyethyl)amino}ethanol

TRIMETAZIDINE



1-[(2,3,4-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)МЕТИЛ]ПИПЕРАЗИН ДИХИДРОХЛОРИД

Ph Eur

1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine dihydrochloride

Trimetazidine Hydrochloride

Ivabradine

3-[3-({[(7S)-3,4-диметоксибицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил]метил}(метил)амино)пропил]-7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрахидро-1H-3-бензазепин-2-он хидрохлорид

Намалява сърдечния ритъм /намалява нуждата на сърцето от кислород/ и увеличава кръвотока.

Селективен и специфичен инхибитор на If-смесените натриево-калиеви канали в синусовия възел.

Одобрен от Европейската агенция по лекарствата през 2005 г. За симптоматично лечение на хронична и стабилна ангина пекторис.

