

## **KALCIJEVI ANTAGONISTI**

Pomembna skupina zdravilnih učinkovin za zdravljenje povišanega krvnega tlaka, kroničnega srčnega popuščanja ter ishemičnih bolezni srca (npr. tistih, ki povzročajo angino pectoris) so antagonisti kalcijevih kanalov ali kratko kalcijevi antagonisti. Učinkovine, ki spadajo v to skupino onemogočajo prehajanje  $\text{Ca}^{2+}$  ionov skozi kalcijeve kanale. Prehod ionov je sterično oviran, oziroma učinkovine na nek način za določen čas »zamaše« kanal. V literaturi srečamo tudi izraz »kalcijevi blokatorji« oziroma blokatorji kalcijevih kanalov.

Da zaviranje vstopa kalcijevih ionov v srčne mišične celice lahko ugodno vpliva na manjše pojavljanje napadov angine pectoris, so ugotovili že v zgodnjih šestdesetih letih. Danes uporabljamo tri strukturno različne skupine kalcijevih antagonistov, ki se po svojem delovanju na srčne mišice in celice gladkih mišic v žilnih stenah nekoliko razlikujejo. To so:

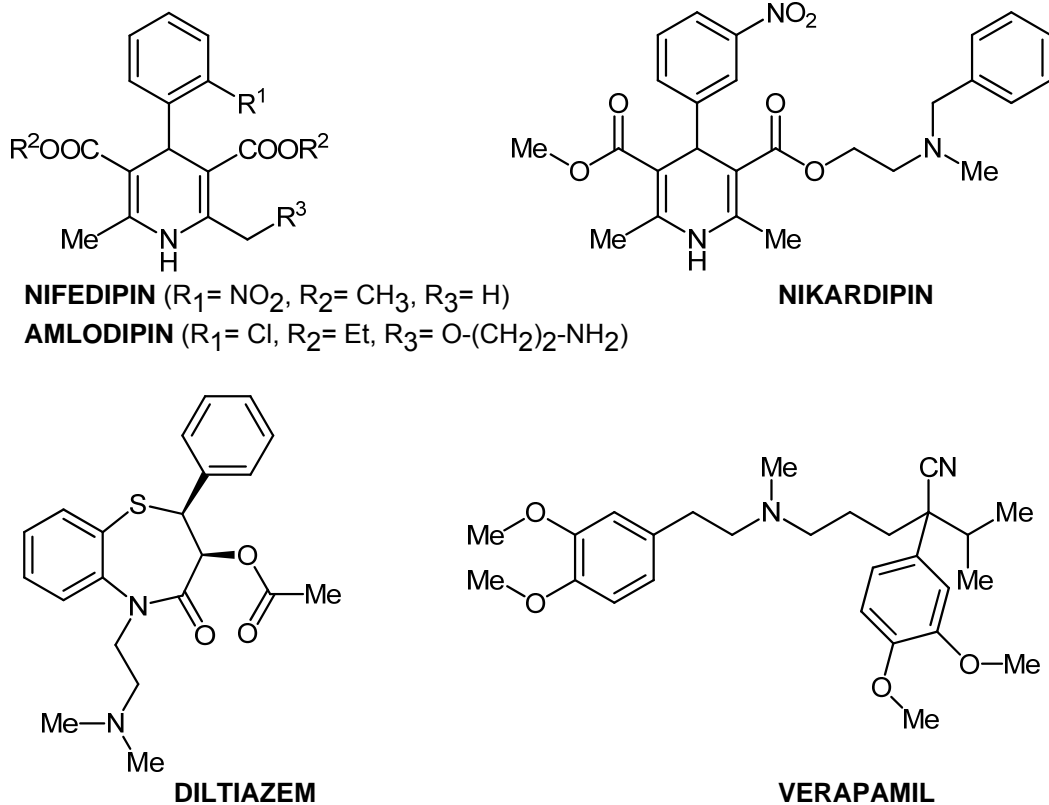
- a) **dihidropiridini**: nifedipin, nikardipin, amlodipin, felodipin, nimodipin, nizoldipin, isardipin,
- b) **benzotiazepini**: diltiazem in
- c) **fenilalkilamini**: verapamil, bepridil.

Med dihidropiridinskimi derivati (DHP) je nifedipin najbolj značilen predstavnik te skupine. Primarni učinek je relaksacija vaskularnih gladkih mišic, medtem ko je njihov učinek na kontraktilnost in prevajanje v srcu manj izrazit. Dihidropiridine uporabljajo predvsem pri terapiji ishemičnih obolenj srca in hipertenzijah. Derivati benzotiazepinske in fenilalkilaminske skupine delujejo primarno na srčno mišico in vplivajo na prevodnost v srcu, manj pa vplivajo na relaksacijo žilnih gladkih mišic. Tovrstne kalcijeve antagoniste uporabljamo predvsem pri zdravljenju kroničnih oblik angine pectoris pa tudi kot antiaritmike.

Metanifedipin ima v primerjavi z nifedipinom podobno farmakološko delovanje, a se v terapiji ne uporablja. Na poskusnih živalih so ugotovili, da izboljša delovanje srca in ima daljše delovanje. Njegov učinek na kontraktilnost in prevajanje v srcu je izrazitejši.

Kalcijevi ioni ( $\text{Ca}^{2+}$ ) so pomembni pri mnogih fizioloških procesih. Nahajajo se tako intra- kot intercelularno v različnih tkivih. Krčenje srčnih mišic se sproži v prisotnosti dovolj visoke koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$ . Kalcijevi antagonisti imajo negativni inotropni efekt na srce. Ker  $\text{Ca}^{2+}$  potrebujejo za svojo kontrakcijo tudi gladke mišične žil je posledica uporabe kalcijevih antagonistov vazodilacija, ki je še posebno izražena v gladkih mišicah arterij, medtem ko je vpliv na venske žile manjši. Depolarizacija in kontrakcija mišičnih celic sta odvisni od influksa natrijevih ionov pa tudi od vstopa  $\text{Ca}^{2+}$  v celico. Celoten proces kontrakcije torej pogojujeta pretoka dveh vrst ionov. Najprej pride do hitrega vstopa  $\text{Na}^+$  ionov v celico skozi hitre kanale. Sledi počasnejši vstop  $\text{Ca}^{2+}$  in manjše količine  $\text{Na}^+$  skozi počasne kanale. V mirovanju, ko je koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  manjša od  $10^{-7}$  M, regulatorni proteini (troponin C, kalmodulin) preprečujejo vezavo miozina in aktina, mišična celica je zato relaksirana. Z dotokom  $\text{Ca}^{2+}$  v celico skozi kalcijeve kanale in iz intracelularnih depojev, se koncentracija dvigne za tri velikostne razrede. Takrat se  $\text{Ca}^{2+}$  ioni vežejo na troponin C in tako povzročijo indirektno kontrakcijo srčnih in skeletnih mišičnih celic. Troponin C je naravni supresor kontrakcije. Kompleks med troponinom C in  $\text{Ca}^{2+}$  pa nima več inhibitornega učinka; miozin in aktin lahko interagirata in posledica je kontrakcija mišične celice. V gladkih mišicah žil  $\text{Ca}^{2+}$  povzroči kontrakcijo z vezavo na intracelularni protein kalmodulin. Kompleks med njim in  $\text{Ca}^{2+}$  povzroči začetek kontrakcije gladkih mišic. Ko se kalcijevi kanali zaprejo in se začne vračanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz citosola v sarkoplazmatski retikulum in nato iz celice v ekstracelularni prostor, pride do disociacije kompleksov med kalcijem in prej omenjenimi proteini ter aktinom in miozinom. Nastopi relaksacija mišične celice.

**Farmaceutska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**



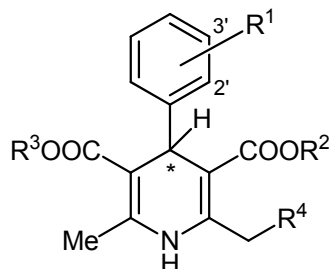
**Slika 1.** Nekateri tipični predstavniki kalcijevih antagonistov

Pri proučevanju delovanja  $\text{Ca}^{2+}$  in kalcijevih antagonistov na kontrakcijo mišičnih celic so ugotovili, da obstajata dve vrsti kanalov za kalcij:

- a) **napetostni (potential-dependent)** - odvisni so od faze akcijskega potenciala
- b) **receptorski (receptor-operated)** - odvisni so od zasedenosti receptorjev  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$  z adrenalinom oz. noradrenalinom.

Antagonisti kalcijevih kanalov imajo večjo afiniteto do napetostnih kanalov, pri višjih koncentracijah pa zavirajo tudi receptorske kanale. Ugotovili so, da se različni tipi kalcijevih antagonistov vežejo na različna, toda alosterično med seboj povezana oziroma prekrivajoča se mesta. To je vzrok, da verapamil zavira vezavo diltiazema in obratno. Vsa vezavna mesta za te učinkovine so na podenoti  $\alpha_1$  tipa L napetostnega kalcijevega kanala.

**Povezava med strukturo in delovanjem**



Farmakološko aktivni 1,4-dihidropiridini imajo fenilni obroč substituiran z nitro skupino ali kloro skupino na mestu 2' in/ali 3'. Kot substituenti na mestu  $R^2$  se največkrat pojavljajo krajše alkilne skupine, kot so metilna ali metoksietilna skupina, podobno pa velja tudi za  $R^3$  (metilna, etilna, N-substituirana etilamino ali izopropilna skupina). Na mestu 4 v dihidropiridinskem obroču lahko fenil zamenjamo z bicikličnimi aromatskimi strukturami (npr. 2,1,3-benzooksadiazol-4-il pri isradipinu), eno izmed metilnih skupin na mestu 2 in 6 ( $R^4$ ) pa nadomestimo s ciano ali aminoetiloksimetilno skupino. Vsi antagonisti kalcijevih kanalov z

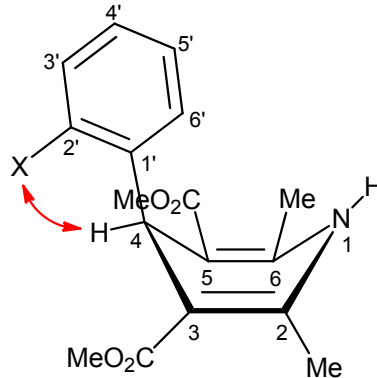
## Farmacevtska kemija III

### Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

---

izjemo nifedipina (ki je simetrično substituiran) imajo vsaj en kiralni center, vse učinkovine pa so v obliki racematov. Dihidropiridini z nesimetrično substituiranimi estri izkazujejo stereoselektivno delovanje na kalcijeve kanale v steni žil.

#### **Aktivna konformacija 1,4-dihidropiridinov**



Osrednji 1,4-dihidropiridinski obroč zavzame konformacijo kadi. Po aromatizaciji do piridina postane planaren in izgubi biološko aktivnost. Nesimetrično substituiran aromatski obroč se lahko glede na 1,4-dihidropiridinski skelet nahaja v eni od dveh konformacij z minimalno energijo:

- **Sinperiplanarna lega:** substituent na aromatskem obroču je obrnjen v smeri protona na C-4 (na sliki).
- **Antiperiplanarna lega:** substituent na aromatskem obroču je obrnjen v stran od protona na C-4.

Vsi 1,4-dihidropiridini s substituentom na mestu 2' se v trdnem stanju nahajajo kot sinperiplanarni rotameri. Ta konformacija prevladuje v raztopini in se najverjetneje veže na dihidropiridinski receptor.

#### **LITERATURA:**

---

1. Harrold, M. Angiotensin converting enzyme inhibitors, antagonists and calcium blockers. Foye's principles of medicinal chemistry. 6. izdaja. Williams, D. A.; Lemke, T. L. 2008, 709-711.
2. Rovnyak, G.; Andersen, N.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Malley, M.; Moreland, S.; Porubcan, M.; Pudzianowski, A. Active conformation of 1,4-dihydropyridine calcium entry blockers. Effect of size of 2-aryl substituent on rotameric equilibria and receptor binding. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2521-2524.