1. AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)

Grandis	Kas vyksta?	Pasekmė
Reninas	Inkstai išskiria reniną; jis skatina angiotenzinogeno virtimą angiotenzinu I.	Prasideda RAAS aktyvacija.
AKF	Angiotenziną I paverčia angiotenzinu II.	Susidaro stiprus kraujagysles sutraukiantis hormonas.
Angiotenzinas II → AT_1	Angiotenzinas II aktyvina AT_1 receptorius.	Vazokonstrikcija, aldosterono poveikis, Na^+ ir vandens susilaikymas → didėja AKS.
Ilgalaikė RAAS aktyvacija	Vazokonstrikcija → hipertenzija → širdies remodeliacija → hipertrofija → fibrozė.	Gali progresuoti į širdies nepakankamumą.

AKF inhibitoriai

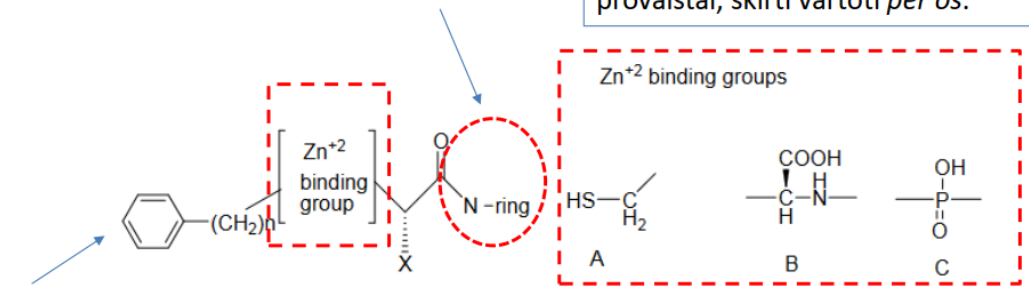
- Konkuruoja su angiotenzinu I dėl prisijungimo prie AKF ir slopina jo virtimą angiotenzinu II.
- ↓angiotenzino II konc., silpnėja vazokonstrikcija ir ↓kraujospūdis.

AKF inhibitoriai: SAR

Aktyvumą didina

N-žiedas turi turėti karboksi rūgštį, kad būtų panašūs į C-terminalinę AKF substratų dalį.

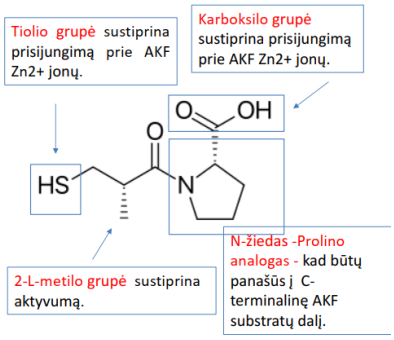
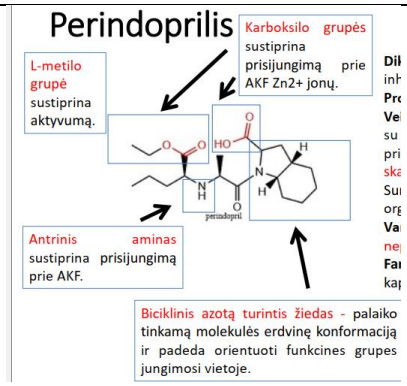
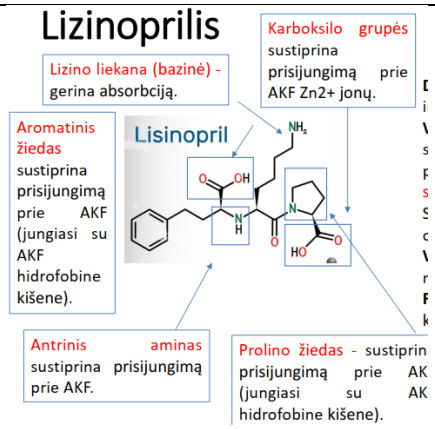
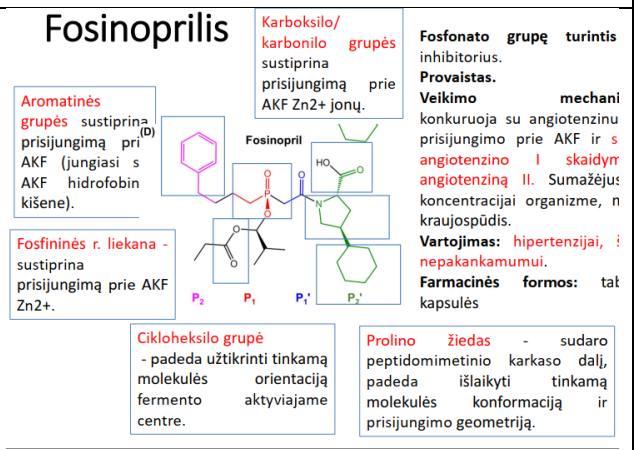
Zn prisijungiančios grupės turi būti **sulfhidril (A), karboksi (B) arba fosfininė (C)**. SH grupė stipriau jungiasi su Zn. Karboksi ir fosfininės gr. stiprina jungimąsi. Šias grupes esterifikuojant, gaminami provaistai, skirti vartoti *per os*.



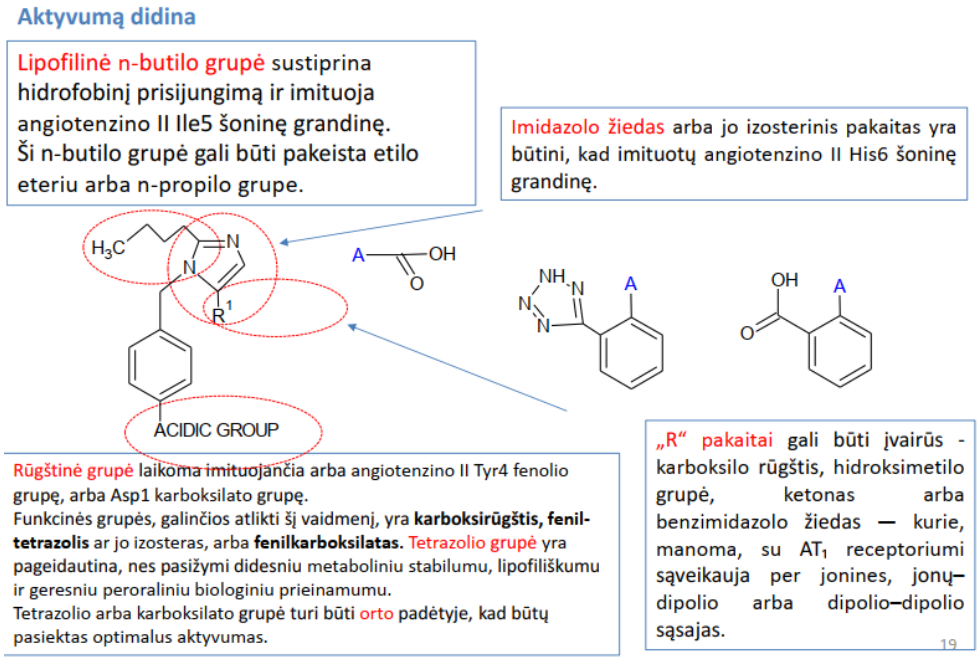
Hidrofobiniai heterocikliniai žiedai didina aktyvumą.

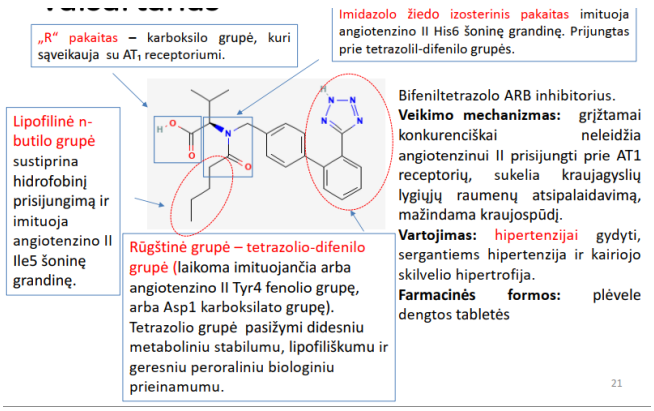
X – metilo grupė, panaši į alaniną.

Svarbūs surišimo taškai AKF aktyviąjame cente (AC): arginino liekana, kuri sudaro katijoninę sritį, bei kuri **pritraukia karboksilato joną**,
AC hidrofobinė kišenė suteikia specifiškumą **C-galo aromatinei arba nepoliniai liekanai**

Vaistas	SAR	Veikimo mechanizmas	Vartojimas	Forma
Kaptoprilis **(Sulfhidrilą turi)**	**L-izomeras**.  	slopina angiotenzino I virtimą/skaidymą į angiotenziną II	hipertenzija, širdies nepakankamumas	tabletės.
Perindoprilis - provaistas	 			tabletės, kapsulės..
Lizinoprilis	 			
Fosinoprilis - provaistas	 **Fosfonato grupę turintis** inhibitorius. **Provaistas.** **Veikimo mechani** konkuruoja su angiotenzinu prisijungimo prie AKF ir s angiotenzino I skaidym angiotenziną II. Sumažėjus koncentracijai organizme, n kraujospūdis. **Vartojimas:** hipertenzijai, s nepakankamumui. **Farmacinės formos:** tab kapsulės		

1.3. Angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB)



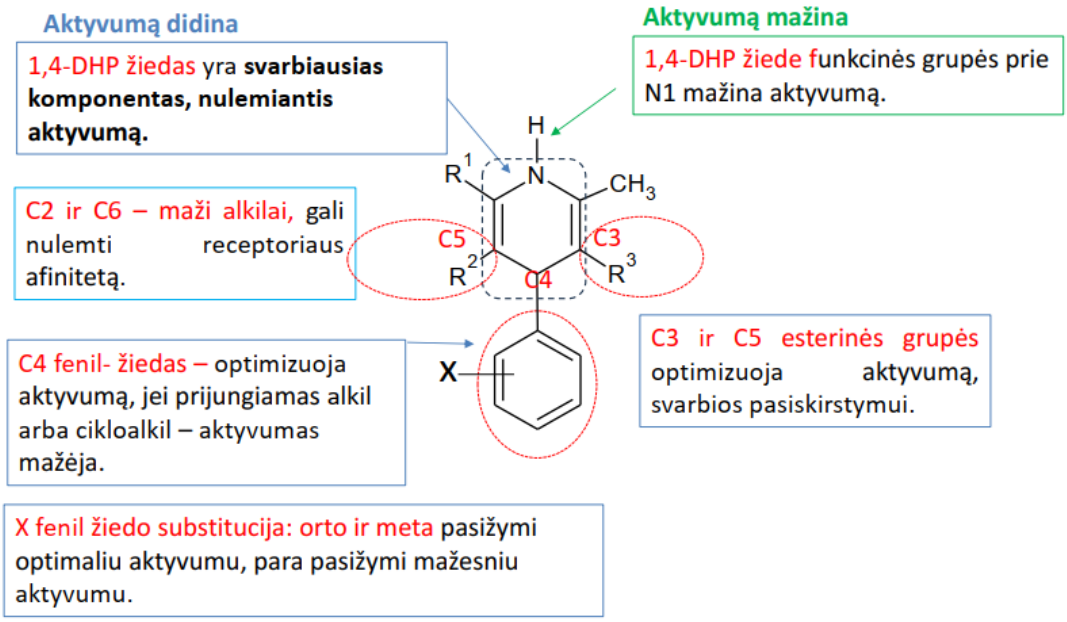
Vaistas	Cheminė struktūra	Veikimo mechanizmas	Vartojimas	Forma
Valsartanas	Bifenilo-tetrazolo darinys;  	Grįžtamai ir konkurenciškai **blokuoja angiotenzino II AT_1 receptorius** → slopina angiotenzino II vazokonstrikciją, ↓ kraujosp.	hipertenzijai, kairiojo skilvelio hipertrofiją.	plėvele dengtos tabletės.

2. Kalcio kanalų blokatoriai (KKB)

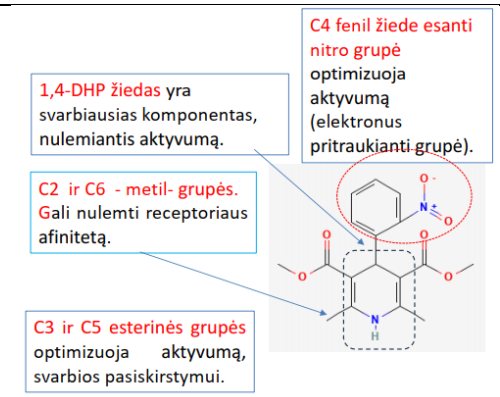
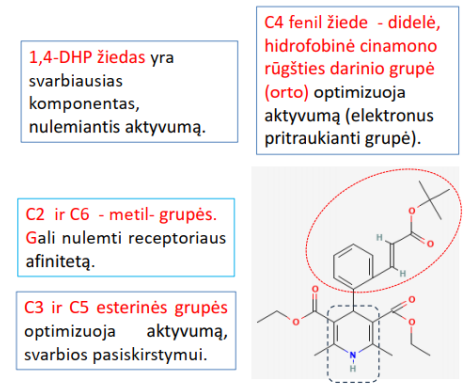
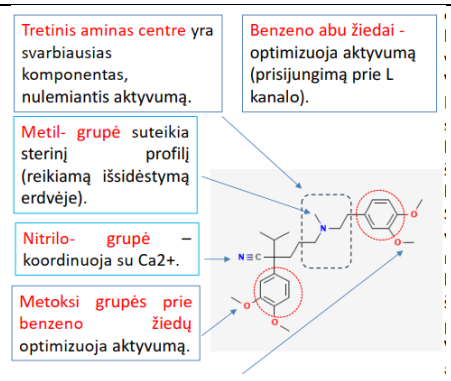
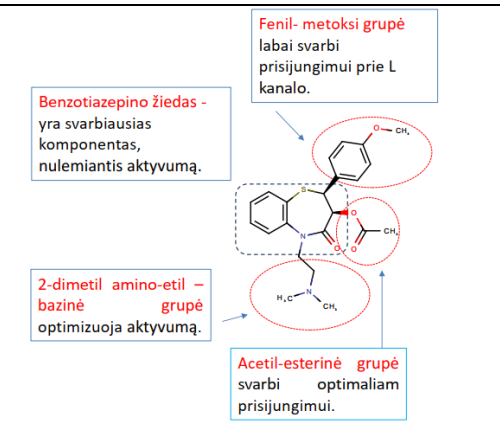
Bendras veikimo mechanizmas: slopina Ca^{2+} patekimą į ląsteles per įtampos valdomus L tipo kalcio kanalus. Kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse sumažėja susitraukimas → kraujagyslės išsiplečia → mažėja periferinis pasipriešinimas ir AKS. Kai kurie KKB širdyje mažina susitraukimo jėgą ir dažnį bei lėtina impulsų sklidimą per AV mazgą.

Cheminė grupė	Poveikis pagal skaidres	Kontroliniam reikalingi vaistai
1,4-dihidropiridinai	kraujagysles	Amlodipinas, nifedipinas, lacidipinas.
Fenilalkilaminai	širdį	Verapamilis.
Benzotiazepinai	Mišrus poveikis	Diltiazemas.

KKB Dihidropiridinai: SAR

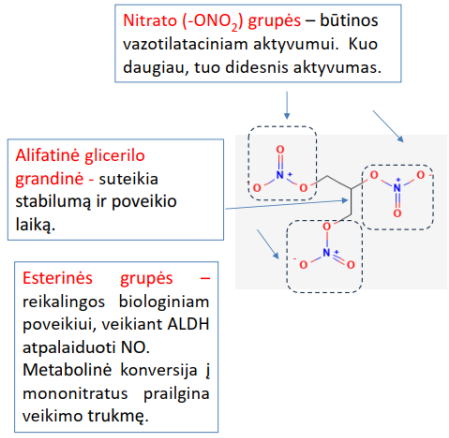


Vaistas	SAR (struktūros ir aktyvumo ryšys)	Veikimo mechanizmas	Vartojimas	Farmacinė forma
Amlodipinas – 1,4-DHP	1,4-DHP žiedas yra svarbiausias komponentas, nulemiantis aktyvumą. C4 chlor-fenil- žiedas optimizuoja aktyvumą. C2 - metil- grupė. C6 – amino-etoksi- grupė – lemia ilgą veikimo trukmę dėl lėto atsiskyrimo nuo membranų. Amino gr., fiziologiniame pH protonuota, stipriai jungiasi prie membranų fosfolipidų. C3 ir C5 esterinės grupės optimizuoja aktyvumą, svarbios pasiskirstymui.		hipertenzija, krūtinės angina.	tabletės, plėvele dengtos tabletės, kietosios kapsulės.

Nifedipinas – 1,4-DHP		L tipo kalcio kanalų blokatorius		pailginto atpalaidavimo tabletės.
Lacidipinas – 1,4-DHP	 Antioksidantinis poveikis		hipertenzija.	plėvele dengtos tabletės.
Verapamilis – fenilalkilaminas			hipertenzija, krūtinės angina, aritmija.	
Diltiazemas – benzotiazepinas			hipertenzija, krūtinės angina.	tabletės.

3. Nitratai ir kardioprotekciniai vaistai

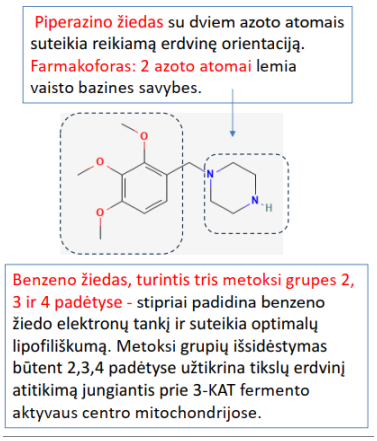
Bendras nitratų veikimo mechanizmas: organizme nitratai paverčiami NO arba NO aktyvumą perduodančiomis medžiagomis. NO aktyvina tirpiąją guanilato ciklazę → ↑ cGMP → aktyvinama baltymų kinazė G (PKG) → slopinamas Ca^{2+} patekimas ir didėja miozino lengvosios grandinės defosforilinimas → lygiųjų raumenų atsipalaidavimas → kraujagyslių išsiplėtimas ir sumažėjusi širdies apkrova.

Vaistas	SAR	Vartojimas	Farmacinė forma
Nitroglicerinas (glicerolio trinitratas)		krūtinės angina, hipertenzija.	pailginto atpalaidavimo tabletės, poliežuvinis purškalas.

4. Kardioprotekciniai / metaboliniai antiišeminiai vaistai

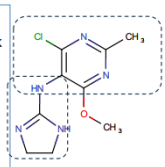
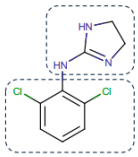
Pagrindinė idėja: išemija → mažėja O_2 → sutrinka mitochondrijų energijos gamyba → mažėja ATP → sutrinka jonų homeostazė ir blogėja miokardo funkcija.

Trimetazidinas keičia energijos substratų naudojimą – slopina riebalų rūgščių β-oksidaciją, todėl santykinai didėja gliukozės oksidacija, kuri ATP gamybai yra efektyvesnė esant ribotam deguonies kiekiui.

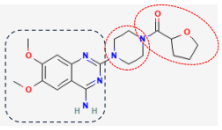
Vaistas	SAR	Veikimo mechanizmas	Vartojimas	Farmacinė forma
Trimetazidinas		Slopina mitochondrijų 3-ketoacil-KoA tiolazę (3-KAT) → mažina ilgos grandinės riebalų rūgščių β-oksidaciją; ją kompensuoja padidėjęs gliukozės naudojimas.	stabilios krūtinės anginos simptomų gydymas kaip papildomas vaistas.	modifikuoto ir pailginto atpalaidavimo tabletės.

5. Centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai

Bendras veikimo mechanizmas: veikia galvos smegenų kamieno centrus ir slopina simpatinės nervų sistemos aktyvumą → mažėja noradrenalino išsiskyrimas ir simpatiniai impulsai → mažėja kraujagyslių pasipriešinimas ir arterinis kraujospūdis.

Vaistas	Cheminė struktūra	SAR	Veikimo mechanizmas	Vartojimas	Forma
Moksonidinas	Imidazolino I_1 receptorių agonistai	Pirimidino žiedas su metilo, chloro ir metoksi grupėmis, turi 2 azoto atomus. Lemia molekulės lipofiliškumą, ir 40–70 kartų didesnį **atrankumą I_1 receptoriams**, o ne α_2. -CH_3 - suteikia optimalią konformaciją, reikalingą efektyviam prisijungimui prie I_1 . -Cl - elektronus sutraukiantis atomas, padidina lipofiliškumą, padeda praeiti pro kraujo-smegenų barjerą ir sustiprina hidrofobinę sąveiką su receptoriaus kišene. -OCH_3 - sumažina afinitetą α_2 receptoriams. Imidazolino žiedas - atsakingas už afinitetą tiek imidazolino (I_1), tiek α_2 receptoriams. Teigiamas krūvis (galimybė protonuotis esant fiziologiniam pH) yra kritinis joninei sąveikai su receptoriaus aktyviuoju centru. 	Stimuliuoja centrinius I_1 ir mažesniu laipsniu α_2 receptorius → slopina simpatoadrenalinį aktyvumą, mažina sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą ir AKS.	hipertenzija.	plėvele dengtos tabletės.
Klonidinas	Centriniai α_2 adrenerginių receptorių agonistai	Imidazolino žiedas – būtinas prisijungimui prie α2 adrenerginių receptorių. Fenilo žiedas – būtinas optimaliam aktyvumui. -Cl - elektronus sutraukiantis atomas, padidina lipofiliškumą, padeda praeiti pro kraujo-smegenų barjerą ir sustiprina hidrofobinę sąveiką su receptoriaus kišene. 	Prisijungia prie α_2 AR ir veikia per G baltymą; slopina simpatinės nervų sistemos aktyvumą → mažėja noradrenalino išsiskyrimas ir simpatiniai impulsai širdžiai bei kraujagyslėms → mažėja AKS ir širdies susitraukimų dažnis. centrinis hipotenzinis ir antiaritminis poveikis.		tabletės.

α-1 adrenoblokatoriai

Vaistas	Cheminė struktūra	SAR	Vartojimas	forma
Terazosinas	Chinazolino darinys	α-1 adrenoblokatoriai Terazosinas Chinazolino žiedas - yra **esminis farmakoforas**, atsakingas už prisijungimą prie α_1-adrenoreceptoriaus. -NH_2 4-oje padėtyje ir azoto atomai suformuoja vandenilines jungtis su receptoriaus aminorūgščių liekanomis. -OCH_3 padidina molekulės elektronų tankį ir hidrofobiškumą, tai sustiprina vaisto sąveiką su receptoriaus hidrofobine kišene bei užtikrina aukštą selektyvumą būtent α_1, o ne α_2 receptoriams. Sotusis furano žiedas svarbus vaisto farmakokinetikai, geriau tirpus vandenyje, lėčiau pasisavinamas (pusinės eliminacijos periodas 12 val.)  Piperazino žiedas - veikia kaip struktūrinis tiltelis tarp chinazolino farmakoforo ir šoninės acyl grupės - išlaiko optimalų erdvinį atstumą tarp aktyviųjų centrų. Pakeitus piperaziną kitais heterociklais, afinitetas receptoriams paprastai sumažėja. 46	**Veikimo mechanizmas:** selektyviai slopina α_1-adrenoreceptorius kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse, mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, mažindamas kraujospūdį ir dėl selektyvumo receptoriams minimaliai paveikdamas širdies susitraukimų dažnį. α_1 antagonizmas atpalaiduoja prostatos ir šlapimo pūslės lygiuosius raumenis. **Vartojimas:** hipertenzijai, prostatos hiperplazijai gydyti. **Farmacinės formos:** tabletės.	hipertenzija, prostatos hiperplazija.	tabletės.