

Lijekovi s inhibitornim učinkom na natrijeve kanale

Bach-Rojecky, Lidija; Samaržija, Ita

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2003, 59, 311 - 319**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:757665>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lijekovi s inhibitornim učinkom na natrijeve kanale

LIDIJA BACH-ROJECKY, ITA SAMARŽIJA

*Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Domagojeva 2, 10000 Zagreb*

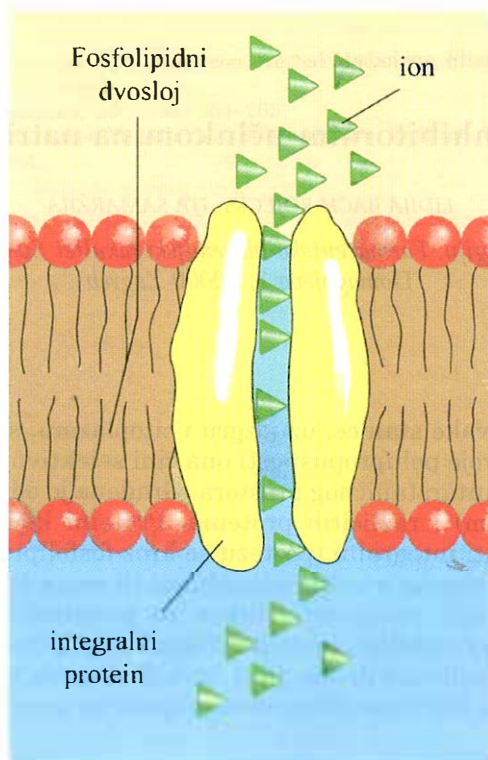
UVOD

Najbitniji dio svake stanice, uz jezgru i citoplazmu, svakako je stanična membrana. Zbog svoje polupropusnosti ona čini selektivnu prepreku između izvanstaničnog i unutarstaničnog prostora. Građena je od fosfolipidnog dvosloja (promjera 4 nm) i različitih proteina. Proteini koji čine sastavni dio membrane mogu biti integralni (protežu se kroz fosfolipidni dvosloj te povezuju izvanstanični prostor s unutarstaničnim) ili mogu biti samo djelomično uronjeni u membranu (receptori). Takve su proteinske strukture veoma važne u održavanju fizioloških funkcija. Mogu biti prijenosnici različitih tvari kroz staničnu membranu ili obavljati funkciju kanala kroz koje selektivno prolaze ioni, a mogu biti i specifična vezna mjesta za pojedine tvari, npr. neurotransmitore.

Ionski kanali čine upravo takve integralne proteinske strukture bioloških membrana koje se protežu s vanjske na unutarnju stranu fosfolipidnog dvosloja te selektivno omogućuju prolazak iona. Ovisno o prostornom razmještaju peptidnih lanaca, kanal koji se nalazi unutar strukture pojedinih podjedinica proteina koje ga sačinjavaju, može mijenjati svoju konformaciju i biti otvoren ili zatvoren. Dok je kanal zatvoren, može biti u stanju mirovanja (kada se na podražaj može ponovo otvoriti) ili može biti inaktivan (kada ga na podražaj nije moguće otvoriti). Ionski se kanali obično razvrstavaju prema onom podražaju na koji je njihovo otvaranje i zatvaranje najosjetljivije. Tako je moguće razlikovati: naponom kontrolirane ili voltažne kanale koji su osjetljivi na promjene polariteta u svojoj okolini, zatim kanale, koji se otvaraju preko ionotropnih receptora (ligandom kontrolirani), a koji su osjetljivi na posebne kemijske tvari (neurotransmitore ili hormone) te kanale koji su regulirani unutarstaničnim čimbenicima (ATP-om ili nekim ionom, npr. Ca^{++}) (1).

Naponom kontrolirani kanali otvaraju se pri promjeni polariteta u svojoj okolini, a nazivaju se prema ionu koji selektivno prolazi kroz njih, pa tako postoje kationski: natrijevi, kalijevi i kalcijevi kanali, odnosno anionski kloridni kanali (2). Slika 1 prikazuje shematski jedan takav ionski kanal u otvorenoj konformaciji.

Kroz te kanale kada su otvoreni, ioni prolaze bez utroška energije, a pokreće ih elektrokemijski gradijent (neravnoteža koncentracije i naboja) između dva prostora koje razdvaja membrana. Tako, natrijev ionski kanal selek-



Slika 1. Shematski prikaz ionskog kanala (2)

tivno omogućuje ulazak natrijevih iona u stanicu zbog toga što je u stanju mirovanja koncentracija natrijevih iona izvan stanice veća (oko 145 mmol l^{-1}) negoli unutarne (oko 15 mmol l^{-1}), a osim toga intercelularni prostor negativno je nabijen.

U plazmatskim membranama podražljivih, tj. ekscitabilnih stanica nastanak, širenje i promjene akcijskog potencijala posljedica su otvaranja i zatvaranja naponom kontroliranih kationskih kanala. Kada je stanica u mirovanju potencijal se kreće između -60 i -90 mV te u takvom stanju nema aktiviranih kanala, tj. kroz membranu ne prolaze ioni (kanali su u stanju mirovanja). Tijekom fiziološke inicijacije širenja živčanog impulsa dolazi do male depolarizacije koja otvara natrijeve kanale omogućavajući brzi ulazak natrijevih iona u stanicu i time dodatno depolarizira membranu (promjene napona prema pozitivnom smjeru). Kanali su pritom u aktiviranom stanju. Neke stanice, kao na primjer stanice srčanog mišića, ostaju kraće vrijeme depolarizirane zbog istodobnog ulaska iona kalcija kroz otvorene voltažne kalcijeve kanale. Akcijski potencijal završava zatvaranjem natrijevih ionskih kanala, što se naziva inaktivacija, te otvaranjem kalijevih kanala i izlaskom iona kalija iz stanice, što uzrokuje repolarizaciju (vraćanje potencijala na vrijednosti iz stanja mirovanja). Repolarizacija membrane brzo konvertira

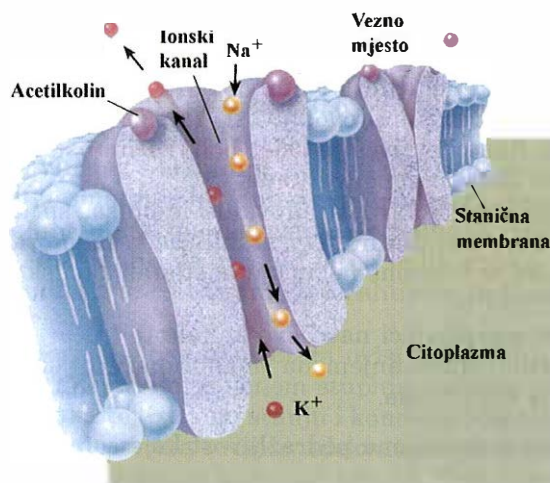
natrijeve kanale iz inaktivnog stanja u stanje mirovanja. Kanal je dakle u stanju mirovanja, gdje ga je, za razliku od inaktivnog stanja, moguće otvoriti na podražaj (3, 4).

Ionski kanali za Na^+ i Ca^{++} članovi su iste porodice strukturno srodnih proteina. Sadrže četiri domene koje se ponavljaju, a svaka se sastoji od šest transmembranskih zavojnica. Poru ionskog kanala oblažu hidrofilni i električno nabijeni ostaci aminokiselina peptidnog lanca. Negativno nabijena pora dopušta prolazak kationima, a geometrijski raspored naboja koji oblažu poru određuje ionsku selektivnost kanala. Međutim, u različitim vrstama stanica mogu prevladavati različiti izooblici nekog ionskog kanala te oni ovisno o tkivima mogu imati različit broj podjedinica (4). Tako, na primjer, u srčanom mišiću postoje tzv. brzi natrijevi kanali, slični onima u živčanim stanicama i stanicama skeletnog mišića dok u glatkom mišiću nema brzih natrijevih kanala.

Ionski kanali koji su ovisni o receptoru, za razliku od navedenog, sadrže vezna mjesta za neurotransmitore ili hormone. Aktivacijom ovih kanala (ionotropnih receptora), u desetak milisekundi se mijenja polaritet stanične membrane pa su oni odgovorni za brzi prijenos informacija živčanih stanica na sinapsama. Slika 2 prikazuje stanje otvorenog ionskog kanala u trenutku kada je acetilkolin vezan na svoj nikotinski izoreceptor.

Stoga su nikotinski receptor, jedna podskupina serotoninskih receptora te receptori za ekscitacijske aminokiseline sastavni dio ionskih kanala za katione te njihovo podraživanje uzrokuje stimulaciju. Suprotno tome, GABA-A ili glicinski receptor sastavni su dio anionskih kanala čije podraživanje smanjuje ekscitabilnost stanica (2, 4).

Osim u ekscitabilnim stanicama, ionski kanali čine sastavni dio membrana i neekscitabilnih stanica, npr. tubula bubrega. Naime, u distalnom tu-



Slika 2. Shematski prikaz ionotropnog receptora za acetilkolin (nikotinski receptor)(2)

bulu te sabirnom kanaliću nefrona smješteni su natrijevi kanali kroz koje natrijevi ioni ulaze u stanice tubula. Učestalost i trajanje otvorenog stanja tih kanala pod utjecajem je i kontrolom aldosterona. Od klinički korisnih lijekova, te kanale inhibiraju diuretici amilorid i triamteren (5).

Zbog navedenih svojstava i važnosti natrijevih kanala u procesima stanične ekscitabilnosti, ne čudi da i najmanja promjena u funkciji tih transmembranskih struktura može uzrokovati, vrlo opasne promjene u organizmu. Stoga su ti kanali meta bioloških neurotoksina, ali i velikog broja terapijski djelotvornih lijekova.

U ovom su radu detaljnije opisana bitna svojstva te mehanizmi djelovanja lijekova koji inhibiraju natrijeve ionske kanale u ekscitabilnim stanicama. Od klinički upotrebljivanih lijekova na taj način djeluju: lokalni anestetici, zatim tzv. prva skupina antiaritmika te neki antiepileptici. Dok lokalni anestetici djeluju u perifernom tkivu reverzibilno prekidajući prijenos podražaja, antiaritmici prve skupine blokiraju natrijeve ionske kanale u srčanom mišiću te tako smanjuju srčanu provodljivost. U živčanim stanicama središnjeg živčanog sustava, fenitoin i karbamazepin inhibirajući prolazak natrijevih iona kroz ionske kanale, smanjuju visokofrekventna izbijanja neurona kod epileptičkog napadaja. Međutim, osim spomenutih skupina lijekova, opisanih u ovom radu, čiji je osnovni mehanizam djelovanja blokada natrijevih ionskih kanala, treba spomenuti i antidepressive – skupinu lijekova koji primarno djeluju povećavajući funkciju monoaminergičnog neurotransmitskog sustava. Ti lijekovi dodatno blokiraju natrijeve ionske kanale pritom stabilizirajući membranu stanica, što dodatno pridonosi njihovom terapijskom djelovanju.

LOKALNI ANESTETICI

Lokalni anestetici na mjestu primjene reverzibilno prekidaju prijenos podražaja u perifernim živcima. Posljedica toga je analgezija određenog područja. Uz odgovarajuću dozu moguće je paralizirati samo senzoričke putove, a da motorički ostanu nedoručeni. Napredovanje dubine anestezije ovisi o promjeru, mijelinizaciji i brzini provodljivosti zahvaćenih živčanih vlakana. Redoslijed gubitka funkcija živca je osjet boli, zatim osjet topline i hladnoće, propriocepcija te skeletno-mišićni tonus (5).

Lokalni anestetici blokiraju putovanje impulsa, sprječavajući prolazak natrijevih iona kroz membranu (tzv. stabilizacija membrane), smanjuju njihov utok u stanicu te tako onemogućuju nastanak akcijskog potencijala. Djeluju na dva načina i to:

- a) specifično začepljujući natrijeve kanale te
- b) nespecifičnim djelovanjem na membranske dijelove, gdje dovode do ekspanzije membrane.

Rezultat toga je smanjena podražljivost koja se može razviti u potpunu neosjetljivost.

Budući da lokalni anestetici slabe baze, njihova aktivnost ovisi o pH, tj. povećana je kod alkalnog pH kada su anestetici u neioniziranom obliku, dok

su u kiselom pH mediju ionizirani i slabije djelotvorni. Najprije se smatralo da je nenabijena molekula biološki aktivna, ali kasnije se pokazalo da je kationski oblik lokalnog anestetika odgovoran za učinak. Molekule moraju biti u neioniziranom obliku kako bi prvo mogle penetrirati u membranu aksona te doći u citosol s unutrašnje strane natrijevog kanala gdje se nalazi njihovo vezno mjesto (5).

Visoki afinitet vezanja lokalnih anestetika za inaktiviran natrijev kanal, stabilizira kanale u tom stanju te povećava vjerojatnost inaktivacije kanala kod negativnog membranskog potencijala. Tako, kod bilo kojeg membranskog potencijala ravnoteža između kanala u stanju mirovanja i inaktiviranih kanala pomaknut će se u prisutnosti lokalnih anestetika u korist inaktiviranog stanja, što pridonosi blokirajućem djelovanju (5). Stoga lokalni anestetici sprječavaju stvaranje i provođenje živčanih impulsa, reducirajući permeabilnost za natrij pa se time snizuje intracelularna koncentracija Na^+ , što posljedično povisuje električni prag podražljivosti, usporava širenje impulsa i reducira frekvenciju akcijskih potencijala.

Lokalni anestetici se prema svojoj kemijskoj strukturi dijele na amide i estere. Na hidrofobnu benzensku jezgru lokalnog anestetika vezan je hidrofilni bočni lanac amidnom ili esterskom vezom.

Iz skupine lokalnih anestetika s amidnom vezom, u Hrvatskoj su registrirani: **artikain** (Ultracain 2%® HOECHST MARION ROUSSEL, u obliku ampula od 5 i 20 ml; Ultracain 5% hyperbar® HOECHST M.R. ampule od 2 ml), zatim artikain u kombinaciji s **adrenalinom** (Ultracain 2% suprarenin® HOECHST M.R., ampule od 5 ml s 20 mg artikaina i 0,006 mg adrenalina/1 ml; Ultracain DS® HOECHST M.R., ampule od 2 ml s 40 mg artikaina i 0,006 mg adrenalina/1 ml), **lidokain** (Lidokain® BELUPO, u obliku ampula za i.m. i i.v. davanje od 2 i 5 ml; Lidokain 5% mast® BELUPO; Lidokain sprej® BELUPO sa 100 mg lidokaina/1 ml), lidokain u kombinaciji s **adrenalinom** (Lidokain-Adrenalin® BELUPO, i.v. ampule od 2 ml s 40 mg lidokaina i 0.025 mg adrenalina/1 ml), te lidokain u kombinaciji s **klorheksidinom** (Instillagel® BELUPO, sterilni gel). Od lokalnih anestetika s esterskom vezom registriran je jedino **tetrakain** (Tetrakain 0.5%® PLIVA u obliku kapi za oči za primjenu u oftalmologiji) (7).

Adrenalin u kombinaciji s lokalnim anestetikom dodaje se, jer djeluje vazokonstriktorno i time smanjuje lokalnu cirkulaciju, smanjuje sistemsku apsorpciju anestetika, produljuje mu djelovanje, te reducira rizik od pojave sistemskih nuspojava. Adrenalin ne mijenja bitno indikacijsko područje lokalnih anestetika u lokalnom anesteziranju, no zahtijeva dodatan oprez pri doziranju i primjeni.

Doza primijenjenog lokalnog anestetika ovisi o zahvatu, prokrvljenosti tkiva, željenoj dubini anestezije, željenom stupnju mišićne relaksacije i trajanju anestetičkog učinka te fizičkom stanju i kondiciji bolesnika. Sigurnost i učinkovitost lokalnog anestetika ovise o adekvatnom doziranju, pravilnom načinu primjene te odgovarajućim mjerama opreza. Nakon primjene moraju se pratiti kardiovaskularni i respiracijski vitalni znaci. Uvijek se primjenjuju minimalne učinkovite doze, a one moraju biti manje u djece, starijih, akutno bolesnih, u bolesnika s bolesti jetre ili srca te u osoba koje istodobno uzi-

maju neki depresor središnjeg živčanog sustava. Lokalni anestetici amidnog tipa indicirani su za površinsku anesteziju, infiltracijsku anesteziju, provodnu anesteziju, simpatičku živčanu blokadu, za liječenje bolnih stanja (ishialgija, lumbago i druga) te za epiduralnu anesteziju (2).

Popratne moguće akutne nuspojave odnose se na središnji živčani i kardiovaskularni sustav. Ovisno o dozi i mogu biti posljedica apsorpcije s mjesta injiciranja, smanjene tolerancije ili nenamjernog intravaskularnog injiciranja. Moguće neželjene nuspojave središnjeg živčanog sustava su: nemir, anksioznost, omamljenost, tinitus, prolazne smetnje sluha, smetnje vida, mučnina, povraćanje, zimica te tremor kao mogući prethodnik konvulzija. Moguća je i pojava kardiovaskularnih nuspojava kao što su: periferna vazodilatacija, depresija miokarda, hipotenzija ili hipertenzija, smanjenje minutnog volumena, srčani blok, bradikardija, ventrikularne aritmije i arrest srca. Fetalna bradikardija može se javiti pri epiduralnoj anesteziji prilikom poroda. Rijetko se pojavljuju fatalne alergijske reakcije (5).

Tetrakain djeluje kratkotrajno zbog brze razgradnje na mjestu primjene, a primjenjuje se u oftalmologiji za površinsku anesteziju oka prije kratkotrajnih kirurških zahvata, vađenje stranog tijela te prije tonometrije.

ANTIARITMICI (*dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon*)

Antiaritmici prve skupine, poput dizopiramida (Ia), lidokaina i meksiletina (Ib) te propafenona (Ic), vežu se za natrijeve ionske kanale u srčanom mišiću različitim afinitetom i inhibiraju prolazak natrijevih iona, ovisno o funkcionalnome stanju u kojem se kanali u određenom trenutku nalaze, a ovisno i o liposolubilnosti lijeka (5). Na taj način usporavaju nastanak akcijskog potencijala te brzinu provođenja u srčanom mišiću. Osim brzih akcijskih potencijala posredovanih otvaranjem natrijevih ionskih kanala, u nekim se dijelovima srca, kao što su SA i AV čvor, šire tzv. spori akcijski potencijali za čiji su nastanak važni kalcijevi ionski kanali.

Većina se antiaritmika s inhibitornim djelovanjem na natrijeve kanale veže za kanale dok se nalaze u otvorenom i/ili stadiju inaktivacije, a »odvezuju« se dok su ovi u stadiju mirovanja. S nastankom svakog akcijskog potencijala antiaritmik će se vezati za kanal, a odvezivat će se u tijeku dijastole. Ovisno o duljini trajanja vezanja lijeka za kanal, odnosno prema brzini njegove disocijacije s mjesta na kanalu, ti se lijekovi mogu podijeliti u tri podskupine (2, 7).

Dizopiramid pripada skupini **Ia** antiaritmika kod kojih je vrijeme oporavka natrijevih kanala od 1 do 10 sekundi. **Lidokain** i **meksiletin** pripadaju skupini **Ib** kod kojih oporavak natrijevih kanala traje manje od 1 sekunde. **Propafenon** spada u skupinu **Ic** antiaritmika kod koje je vrijeme odvezivanja s kanala dulje od 10 sekundi (2).

Važno je svojstvo blokatora natrijevih kanala da u većoj mjeri inhibiraju kanale i provođenje podražaja u ishemičnom, nego u normalnome tkivu. Lijekovi ili stanja u kojima se produljuje trajanje akcijskog potencijala, također će produljiti vrijeme vezanja natrijevih blokatora za ionske kanale, koji se u tom slučaju više vremena nalaze u stanju inaktivacije.

Lidokain i meksiletin dovode do značajne blokade natrijevih kanala samo pri visokim srčanim frekvencijama ili u ishemičnome tkivu. Propafenon blokira približno jednak broj natrijevih kanala u tijeku akcijskog potencijala kao i u tijeku diastoličkog mirovanja. To dovodi do značajnog usporavanja provođenja i u normalnom tkivu, pri normalnim srčanim frekvencijama (8).

Blokatori natrijevih kanala usporavaju brzinu depolarizacije, zbog čega je usporena brzina provođenja u srcu i različito djeluju na trajanje akcijskog potencijala (skraćuju ga, većinom ga ne mijenjaju ili ga produljuju).

Dizopiramid (Disopyramide® JADRAN, kapsule od 100 mg) upotrebljava se kod atrijskih i ventrikularnih tahikardija, snažno reducira ventrikularnu kontraktilnost, smanjuje maksimalni stupanj depolarizacije te atrioventrikularnu provodljivost, a malo povećava trajanje akcijskog potencijala i efektivno refraktorno razdoblje. Taj lijek ima izraženo negativno inotropno djelovanje i antimuskarinsko djelovanje, što se očituje kao suhoća usta, opstipacija, retencija urina, poremećaji vida i sl. (2, 5).

Lidokain (Lidokain® BELUPO, 1% i 2% otopina za *i.v.* i *i.m.* primjenu), klinički najvažniji lijek iz grupe Ib antiaritmika, upotrebljava se u liječenju ventrikularnih aritmija, naročito postinfarktno ili nakon kirurških zahvata na srcu. Primjenjuje se *i.v.* zbog razgradnje tijekom prvog prolaska kroz jetru, blokira natrijeve kanale u otvorenom i inaktiviranom stadiju, brzo se disocira, povećava efektivni refraktorni period, a smanjuje trajanje akcijskog potencijala te snažno smanjuje maksimalni stupanj depolarizacije u depolariziranim stanicama. Nuspojave se uglavnom manifestiraju na središnji živčani sustav, a mogu biti: vrtoglavica, disorijentacija i konvulzije pri velikim *i.v.* dozama te mogućnost pogoršanja srčane dekompenzacije (2, 5).

Meksiletin (Mexitin® BOEHRINGER-INGELHEIM, ampule od 10 ml s 250 mg meksiletina i kapsule od 200 mg) analog je lidokaina za peroralnu uporabu, koji se ne razgrađuje tijekom prvog prolaska kroz jetru, a njegovi elektrofiziološki učinci na srce vrlo su slični lidokainu.

Propafenon (Propafenon Genericon® GENERICON PHARMA, film tablete od 150 i 300 mg; Rytmonorm® KNOLL u obliku ampula od 20 ml sa 70 mg propafenona i film tablete od 150 i 300 mg) uglavnom se rabi kod po život opasnih ventrikularnih tahikardija, ali može uzrokovati i ventrikularne disaritmije. Jako smanjuje maksimalni stupanj depolarizacije te atrioventrikularnu provodljivost i kontraktilnost miokarda. Trajnijom oralnom uporabom propafenona sprječavaju se supraventrikulske tahikardije. Nuspojave obuhvaćaju ubrzanje ventrikularnog odgovora prilikom undulacije ili fibrilacije atrijske atrijske, pogoršavanje zatajenja srca te smetnje u provođenju (2, 5).

ANTIEPILEPTICI (*fenitoin i karbamazepin*)

Fenitoin i karbamazepin pripadaju lijekovima koji sprječavaju ekscitaciju stanica koje su učestalo podražljive. Stoga što je veća učestalost izbijanja, veći je i blok koji uzrokuju ti lijekovi. Sposobnost da blokiraju samo visoko frekventna izbijanja koja se javljaju kod epileptičkog napadaja, a bez značajnijeg utjecaja na niskofrekventno izbijanje neurona u normalom stanju,

proizlazi iz sposobnosti tih lijekova da razlikuju natrijeve kanale u stanju mirovanja, aktiviranom i inaktiviranom stanju (5). **Fenitoin** i **karbamazepin** vežu se za inaktivirano stanje natrijevih ionskih kanala, sprječavajući njihovo vraćanje u stanje mirovanja te tako reduciraju broj kanala sposobnih za stvaranje akcijskog potencijala (7, 10).

Mehanizam djelovanja fenitoina dosta je složen i još uvijek nedovoljno jasan, jer osim blokade natrijevih ionskih kanala, zbog čega se smanjuje depolarizacija i nastajanje akcijskog potencijala, on dovodi i do inhibicije ulaska kalcija, inhibicije posttetaničke potencijacije, što vjerojatno pridonosi smanjenju širenja ekscitacije iz epileptogenog žarišta. Fenitoin (Difetoin® PLIVA, tablete od 100 mg) upotrebljava se za sve napadaje, osim petit mal. Poluvrijeme života mu iznosi oko 24 h, a zbog saturacijske kinetike, koncentracije tog lijeka u plazmi moraju se pratiti. Akutna toksičnost očituje se kao: ataksija, poremećaji vida, stupor i koma, dok u tijeku kronične primjene fenitoina mogu nastupiti jaka hiperplazija desni s krvarenjem, hirzutizam, kožne promjene te hiperkalcemija.

Karbamazepin (Tegretol® PLIVA, tablete od 200 mg; Tegretol CR® PLIVA, tablete od 400 mg) često je primijenjivan antiepileptik koji se također upotrebljava kod svih vrsta napadaja, osim kod petiti mal, a djelotvoran je i kod neuralgije trigeminusa i manije (10). Slično fenitoinu, blokira natrijeve ionske kanale i posttetaničku potencijaciju. Poluvrijeme života mu iznosi 12–19 h, a uzrokuje jaku indukciju mikrosomalnih enzima u jetri. Nuspojave mogu biti: sedacija, ataksija, poremećaj vida, retencija vode, reakcije hipersenzitivnosti, leukopenija, aplastična anemija, trombocitopenija, a može dovesti i do zakazivanja funkcije jetre i bubrega.

Osim fenitoina i karbamazepina, čini se da postoji još nekoliko antiepileptika čiji se antikonvulzivni učinak može, bar djelomice objasniti inhibicijom natrijevih kanala u neuronima središnjeg živčanog sustava. Naime, još nedovoljno poznat mehanizam djelovanja **valproata** i **lamotrigina** čini se da ipak uključuje i stabilizaciju staničnih membrana kao posljedicu inhibicije natrijevih ionskih kanala.

SAŽETAK

Uloga ionskih kanala u odvijanju fizioloških procesa veoma je značajna. Ovisno o vrsti kanala i tipu stanice u kojima se nalaze, razlikuje se njihova funkcija. Postoje mnogobrojne farmakološke mogućnosti kojima je moguće selektivno i specifično interferirati s poremećenom funkcijom pojedinog tipa kanala te na taj način liječiti različite bolesti. Tako je njihovo zajedničko svojstvo inhibicija voltažnih natrijevih ionskih kanala i to za lokalne anestetike (artikain, lidokain, tetrakain), prvu skupinu antiaritmika (dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon) te antiepileptike poput fenitoina i karbamazepina. Dok lokalni anestetici djeluju u perifernom tkivu reverzibilno prekidajući prijenos podražaja, antiaritmici prve skupine blokiraju natrijeve ionske kanale u srčanom mišiću te tako smanjuju srčanu provodljivost. Fenitoin i karbamazepin u živčanim stanicama središnjeg živčanog sustava, inhi-

birajući prolazak natrijevih iona kroz ionske kanale, smanjuju visokofrekventna izbijanja neurona kod epileptičkog napadaja. Zbog zajedničkog mehanizma djelovanja, navedeni se lijekovi katkad rabe kao lokalni anestetici i antiaritmici (lidokain) ili kao antiepileptici i antiaritmici (fenitoin). Stoga lijekovi iz skupine inhibitora natrijevih kanala imaju selektivno djelovanje i pokazuju široko polje primjene s obzirom na raširenost tih kanala u membranama različitih tkiva.

Drugs with inhibitory action on sodium channels

by L. Bach Rojecki and I. Samaržija

S u m m a r y

Inhibition of voltage sodium channels in peripheral nerve, cardiac muscle and central neurons is the molecular basis of action of local anesthetics, class I antiarrhythmic drugs and a subclass of anticonvulsants, respectively. Sodium channels are found to be inhibited in therapeutic concentrations of these agents in voltage- and frequency-dependent manner that selectively blocks excitability of abnormally firing cells while leaving normally functioning cells relatively unaffected. This is probably responsible for the selectivity of action of the antiarrhythmic drugs to block rapid cardiac impulses generated by damaged, depolarized cells and of the anticonvulsants to block seizures without preventing normal neural activity.

Literatura – References

1. Z. Lacković, Neurotransmitori u zdravlju i bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 1994, 4.
2. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, Pharmacology, Third edition, Churchill Livingstone, London 1996, 56.
3. S. Y. Wang, G. K. Wang, Cell Signalling **15** (2003) 151.
4. R. M. Berne, M. N. Levy, Fiziologija, Treće izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 1993, 40.
5. Grupa autora, Medicinska farmakologija, Drugo izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 1999.
6. A. Deluca, H. Brinkmeier, B. Fakler, T. Probstle, R. Rudel, Eur. J. Pharmacol. **193** (1990) 272.
7. L. Bencarić, Registar lijekova RH, 45. izdanje, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb, 2002.
8. W. A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci. **8** (1987) 57.
9. P. Kwan, G. J. Sills, M. J. Brodie, Pharmacol. Toxicol. **90** (2001) 21.
10. D. S. Ragsdale, M. Avoli, Brain. Res. Rev. **26** (1998) 16.

Primljeno 21. III. 2003.