

ΝΕΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Κουφάκη Μ.¹, Καλογεροπούλου Θ.¹, Ρέκκα Ε.², Κουρουνάκης Π.², Μακρυγιάννης Α.³

1. *Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασ. Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα.*
2. *Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 540 06 Θεσσαλονίκη.*
3. *School of Pharmacy and Dept. of Molecular and Cell Biology, University of Connecticut, Storrs, CT-062069, USA.*

Τα μυοκαρδιακά εμφράγματα είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα που έχει να αντιμετωπίσει η σύγχρονη ιατρική. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει την επανοξυγόνωση του ισχαιμικού καρδιακού ιστού και τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την αποκατάσταση της ομαλής λειτουργίας της καρδιάς. Πιστεύεται όμως, ότι κατά το στάδιο της χορήγησης οξυγόνου προκαλείται βλάβη στον καρδιακό ιστό λόγω παραγωγής ελευθέρων ριζών. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού έχει προταθεί η χορήγηση αντιοξειδωτικών όπως η βιταμίνη Ε (τοκοφερόλη).

Η παρούσα εργασία αναφέρεται στον σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων αντιαρρυθμικών φαρμάκων τα οποία θα επιτυγχάνουν επαναφορά του ομαλού καρδιακού ρυθμού με ταυτόχρονη εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών που σχηματίζονται κατά το στάδιο της επανοξυγόνωσης.

Η βιταμίνη Ε (τοκοφερόλη) και τα γνωστά αντιαρρυθμικά φάρμακα προκαϊναμίδιο και λιδοκαΐνη επελέγησαν ως πρότυπα για το σχεδιασμό των νέων αυτών φαρμάκων.

Οι ενώσεις οι οποίες έχουν παρασκευασθεί συνδυάζουν τον σκελετό του χρωμανίου, υπεύθυνου για την αντιοξειδωτική δράση της τοκοφερόλης και την (*N,N*-διαίθυλο) αϊθυλο αμιδοομάδα ή την (*N,N*-διαίθυλο) μέθυλο αμιδοομάδα που είναι υπεύθυνες για την αντιαρρυθμική δράση του προκαϊναμιδίου και της λιδοκαΐνης αντίστοιχα.

Προκειμένου να μελετηθούν τα λιποφιλικά χαρακτηριστικά, απαραίτητα για τη βέλτιστη αλληλεπίδραση των ενώσεων αυτών με τις μεμβράνες του μυοκαρδίου, η πλευρική αλυσίδα της τοκοφερόλης έχει αντικατασταθεί από αλυσίδες ενός, έξι και δώδεκα ατόμων άνθρακα.

Η μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης έδειξε ότι αυτές οι ενώσεις είναι ισχυροί παρεμποδιστές της λιπιδικής υπεροξειδωσης που προκαλείται στα ηπατικά μικροσώματα από το σύστημα Fe^{++} /ασκορβικό οξύ. Η δράση των ενώσεων που μελετήθηκαν εξαρτάται από τη θέση της αμινοαμιδοομάδας και το μήκος της πλευρικής αλυσίδας.