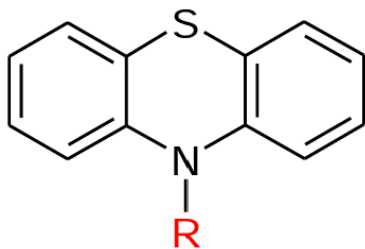


مكملين معكم أصدقائي بمضادات الهيستامين H١ ولح نحكي عن المشتقات البقية
بالجيل الأول ويلى هي مشتقات الفينوتيازينات، مشتقات دي بنزو سيكلو هيبيتين/وبنزو
سيكلو هيبيتان، وبعدها لح نحكي عن أدوية الجيل الثاني، وكمان مضادات الهيستامين
من نمط H٢ وشوية حكي عن مثبطات مضخة البروتون

بدنا نخلص البحث هاد بهي المحاضرة .. شذو الهمة 😊.

🔥 خلونا نتذكر سوا خصائص نواة الفينوتيازين 😊:

أولاً: لها خواص مضادة للاكتئاب (حيث لها تأثير مضاد سيروتونين أي تمنع عودة السيروتونين إلى حوصلاته).



ثانياً: مضادة هيستامين.

ثالثاً: مضادة التهاب.

ويختلف تأثيرها حسب الجذر R.

رابعاً: تنفذ للجهاز العصبي ولها خواص مهدئة، منومة، مرخية للعضلات.

🔴 لقد تم اكتشاف العديد من الأدوية المضادة للهستامين بدءاً من منتصف ١٩٤٠ نتيجة تشكيل

جسر بين مجموعات الأريل لهذه الأدوية مع مجموعة الإيتلين دي أمين

🔴 لقد قاد البحث عن تأثيرات مضادات الملاريا إلى اكتشاف مشتقات الفينوتيازينات التي يكون فيها بداية الجسر هو كبريت



وقد وجد في الاختبار اللاحق بأن صف الأدوية من الفينوتيازينات:

لا تملك أي فعالية مضادة للهيستامين.

تأثيراته الفارماكولوجية تختلف عن تلك العائدة لمجموعة الإيتلين دي أمين.

ويعد بدوره بداية لعصر الأدوية النفسية النافعة.

إن مشتقات **الفينوتيازينات التي تملك تأثيرات مضادة للهيستامين مفيدة علاجياً** هي التي

تحتوي على ذرتين أو ثلاث ذرات كربون متفرعة عن سلسلة الألكيل الواصلة بين نظام الحلقة وذرة الآزوت النهائية.

وتختلف بشكل واضح عن **الفينوتيازينات المضادة للذهان** حيث توجد سلسلة بروبيل غير متفرعة.

إن الفينوتيازينات التي تملك جسر من ثلاث ذرات كربون بين ذرات آزوت أكثر فعالية في الزجاج

تملك مضادات الهيستامين حلقة:

✓ غير متجانسة

✓ غير متبادلة، على خلاف الفينوتيازينات المضادة للذهان.

لقد تم تحديد متساوغات للبروميتازين، وتبين بأنها تمتلك خواص مضادة للهيستامين

مشابهة بالمقارنة مع نتائج الدراسات لمركبات الفينرامين

والكارينكسامين:

حيث يكون المركز اليديوي أقرب للحلقة العطرية، نجد أن التناظر له تأثير أقل على الفعالية

المضادة للهيستامين عندما يكون المركز اليديوي قريب من السلسلة الجانبية للآزوت

المشحونة إيجابياً.

يعد **البروميتازين** الذي يمثل المركب الأم في هذه السلسلة:

■ متوسط الفعالية مقارنة مع العيارات الحالية

■ يملك تأثيرات مطولة وآثار جانبية واضحة

■ مضاد هيستامين فعال

■ يملك تأثير فعال كمضاد للقوي ومضاد للكولينرجية ومركن

■ يزيد فعالية تأثير كل من الأدوية المركنة والمسكنة بشكل مميز (تملك العناصر الأخرى

من هذه السلسلة تأثيرات فارماكولوجية مشابهة)

■ يمكن أن تسبب النعاس، وتسبب خلل في أداء المهام التي تتطلب الانتباه





يجب أن يمنع الإعطاء المتواقت للمشروبات الروحية الكحولية ومثبطات CNS مع الفينوتيازينات.

- بشكل عام عندما \rightarrow يتم تكوين سلسلة مطولة و \rightarrow إجراء استبدال لهذه المجموعة المحبة للدسم في الموضع ٢ من الحلقة العطرية ينتج عن ذلك:
 - تناقص في الفعالية المضادة للهيستامين \rightarrow
 - زيادة في فعاليته كدواء نفسي \rightarrow
- بالرغم من توفر بعض المعلومات الفارماكولوجية للفينوتيازينات كمضادات هيستامين، ولكن استقلاب مركبات البروميتازين المشابهة القريبة في البنية قد تم دراستها بالتفصيل..
 - تخضع هذه المركبات إلى:
 - ✓ تفاعلات نزع ألكة أحادي أو ثنائي
 - ✓ أكسدة عطرية في الموقع ٣ من حلقة الفينول و
 - ✓ أكسدة N

هناك العديد من المستقلبات وخاصة الناتجة عن الفينول قد تشكل منضعات غلوكورونية \rightarrow ويعتقد بأن الفينوتيازينات المضادة للهيستامين قد تسلك طريق استقلابي مشابه.

ملاحظة:

- عند استبدال R بـ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{cases} \text{R} \\ \text{R}' \end{cases}$
- تصبح من مشتقات إتيلين دي أمين: ك الأمين (١) موجود بالحلقة ك الأمين (٢) موجود بـ R
- وكلاهما أمين ثالثي ..

وعنا هالمركبات من مشتقات الفينوتيازينات:

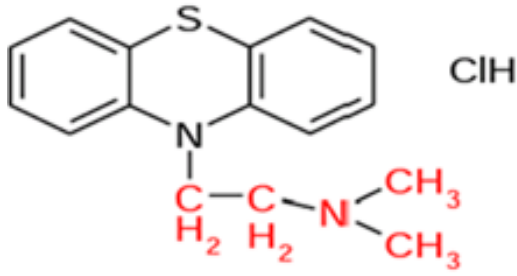
Promethazine

Trimeprazine

Methdilazine



برومتازين هيدروكلورايد Promethazine Hydrochloride



(±)-2-(dimethylamino)propylphenothiazine monohydrochloride (Phenergan)

الصفة:

- ✓ حلقة ثلاثية غير متجانسة تحتوي على: ٣ حلقات عطرية.
- ✓ أمينين ثالثيين.

الاصطناع: من نواة الفينوتيازين بإضافة مشتقات إيتلين أمين.

الخواص الفيزيائية:

- ✍ مركب صلب أبيض مائل قليلاً للأصفر
- ✍ غير منحل، أما شكله الملحي مع HCL منحل
- ✍ يملك متصاوغات وجميعها لها نفس التأثير
- ✍ لا يحرف الضوء، يمتص UV
- ✍ PH قلوي

الخواص الكيميائية:

✍ الذاتية:

- ✍ تفاعلات استبدال على الحلقة ١ و ٣ فقط، أما الحلقة الثانية لا تجري تفاعل استبدال لوجود كثافة إلكترونية (من الطرفين) ومزدوج إلكتروني عند N ومزدوجين عند S.
- ✍ تفاعلات أشباه القلويدات.

✍ المعايرة:

- ✍ حمض - أساس بوسط لامائي، نعاير بحمض فوق كلور الماء.
- ✍ حمض - أساس بوسط مائي (عندما يكون بشكله الملحي).
- ✍ مقياس البروم / اليود.
- ✍ UV.

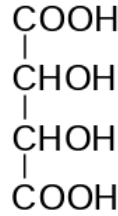
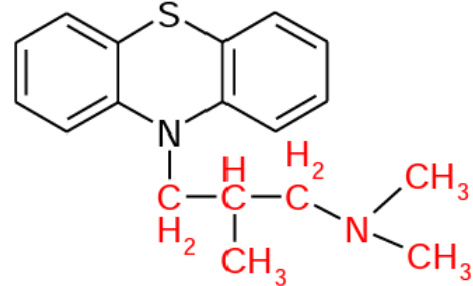
الخصائص الفارماكولوجية:

- ✍ له نفس استعمالات إيتلين دي أمين والفينوتيازين.
- ✍ الجرعة الاعتيادية للبالغين: فمويًا ١٢,٥ ملغ كل ٤-٦ ساعات



تري مبرازين Trimeprazine Tartrate

✍️ [٢-methylpropyl] phenothiazine tartrate - (dimethylamino) - ٣ - ١٠ ()
(Temaril)



✍️ تبين أن تأثيره المضاد للهيستامين أكبر من ١,٥ إلى ٥ مرات من تأثير البروميتازين.

✍️ لقد أظهرت الدراسات السريرية بأنها تملك تأثيرات مضادة للحكة واضحة، وقد يكون هذا التأثير مرتبط بمناهضة خواصه الهيستامينية.

✍️ ويختلف عن المركب السابق بالخواص التالية:

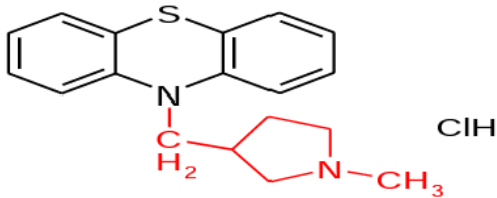
- ✓ استبدلنا H بـ CH₃ في الجذر R ⇔ زاد الاختراق للجهاز العصبي وبالتالي زادت الفعالية وقلت الجرعة.
- ✓ يحرف الضوء المستقطب.
- ✓ انحلاله أقل (لوجود حمض الطرطر بدلاً من HCL).

لا يعاير بالوسط المائي يعاير بوسط لامائي فقط (هاااااا)

متديلازين Methdilazine

(Tacaryl) [(1-methyl-٣-pyrrolidinyl)methyl]phenothiazine - ١٠

✍️ يستخدم على شكل أساس حر في مضغوظات قابلة للمضغ chewable tablets بسبب انحلاليتها المنخفضة في الماء، لذلك فهي عديمة المذاق.



✍️ قد نشعر بتأثير مخدر موضعي في المخاطية الشدقية إذا تم مضغ المضغوظة ولم يتم بلعها فوراً.

✍️ انحلالية هذا المركب في الأغشية المخاطية أفضل، لذلك تستخدم في المضغوظات القابلة للمضغ.

✍️ له تأثيرات قابضة.



مشتقات دي بنزوسيكلو هيبنتين وبنزوسيكلو هيبتان DIBENZOCYCLOHEPTENES AND DIBENZOCYCLOHEPTANES

يمكن اعتبار مضادات الهيستامين من زمرة

dibenzocycloheptene & dibenzocycloheptane

من مشابهات الفينوتيازينات.

حيث نستبدل ذرة الكبريت:

← بمجموعة فينيل Vinyl متساوغة كما في السيبروهبتادين (Cyproheptadine)

← جذر إيتيل مشبع كما في الأزاتادين (azatadine)

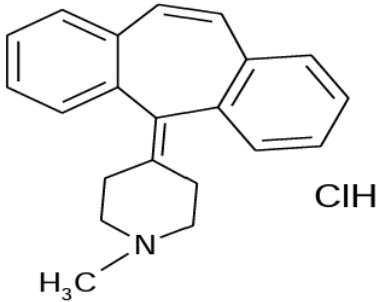
كما قد تم استبدال أزوت الحلقة العطرية بذرة كربون من نمط SP^2 .

يملك هذان العنصران من هذه السلسلة بنية متقاربة في الصيغة.

هذه المركبات صعبة الاستقلاب.

١. (السيبروهبتادين هيدروكلوريد *Cyproheptadine Hydrochloride*)

٤-(٥H-dibenzo- [a,d]-cyc lohepten-٥-ylidene)- 1-methylpiperidhe hydrochloride sesquihydrate (Periactin)



يعني عوجد صارت شغلة استنتاج الصفات الفيزيائية والفارماكولوجية والكيميائية شووورية... فنلاحظ أن: تفاعلات الاستبدال على الحلقة العطرية، وتفاعلات الأمين الثالثي ممكنة.

يمتلك السيبروهبتادين فعالية مضادة للهيستامين ومضادة للسيروتونين

(السيروتونين ناقل عصبي منبه للجملعة العصبية)

يملك تأثير منوم و فاتح شهية.

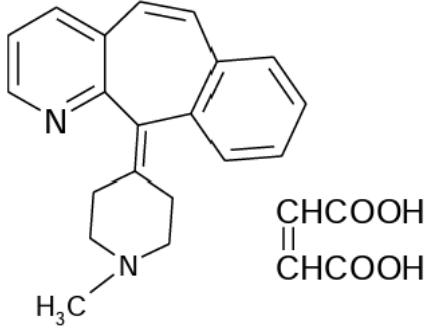
قد يستخدم كمضاد حكة



يعتبر التركيب من أهم الآثار الجانبية البارزة، ولكنها عادة ما تكون قصيرة وتظهر بعد ٣-٤ أيام من المعالجة.

الجرعة الاعتيادية للبالغين: ٤ ملغ فمويًا.

٢. الأزاتيدين Azatadine Maleate



٦.١ ١ - dihydro-11-(1-methyl-٤-piperidylidene)-
H-bcnzo-(٥,٦]cyclohepta(1.٢ - bipyridine maleate
(١:٢) (Optinline)

نلاحظ أنه تم استبدال نواة البنزن "بنواة البيريدين

كما تحسن الاستقلاب والإطراح والنفذية.

كما نلاحظ انخفاض الجرعة

يملك فعالية مضادة للهستامين طويلة التأثير فعالة

له فعالية مضادة للسيروتونين

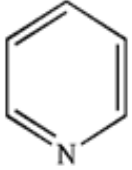
تبين في الفحص الأولي أن الأزاتيدين يبدي فعالية:

← أكبر بـ ٣ مرات من فعالية الكلورفينرامين في أمعاء خنزير غينيا المعزولة.

← أكبر بـ ٧ مرات من الفعالية الفموية للكلورفينرامين في وقاية خنازير غينيا من الجرعة المعية

المضاعفة عندما يعطى الهستامين وريديًا.

الجرعة الاعتيادية للبالغين: ١-٢ ملغ فمويًا.



Pyridine structure

هام: هذا المركب ملح ضعيف الانحلال (ماليات)، لذلك لايعاير بالوسط (المائي، بينما لو

كان ملح HCL يمكن معايرته بالوسط (المائي).

يمكن إضافة CL لهذا المركب ليسهل استقلابه.

كل مضادات الهستامين حتى الآن لها تأثير منوم، فجرت محاولات اصطناع مركبات لا تملك تأثير منوم:

فتلاعبوا بالصيغة بحيث يؤثر على مراكز معينة ولكن لا يؤثر على مركز النوم.

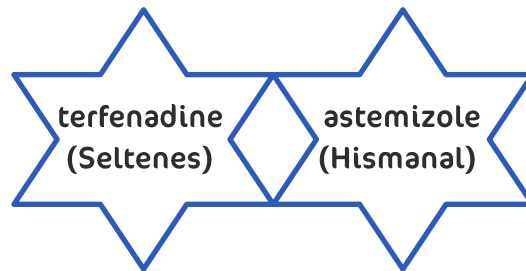
بحيث نضع مجموعة غولية OH أو أسترية تجنب التأثير المنوم كما في هذه المركبات.





مضادات الهيستامين الجيل الثاني Second-Generation H₁ -Antagonist Drug H₁

- 🔴 إن مضادات الهيستامين الجيل الثاني متشابهة فارماكولوجياً أكثر منه بنويًا
- 🔴 كما طرح النقاش سابقاً في هذا القسم بأن هذه المركبات قد طُورت لتكون مناهضات لمستقبلات الهيستامين الانتقائية H₁
- 🔴 ينتج عن معظم هذه المركبات أيضاً تأثير مضادة للهيستامين مطولة، كنتيجة لـ :
 - ← تمييزها البطيء من قبل مستقبلات H₁ .
 - ← تشكيل مستقبلات فعالة متشابهة بطريقة ارتباطها بالمستقبلات.
- 🔴 يملك الجيل الثاني من مضادات الهيستامين ألفة قليلة اتجاه المستقبلات الموسكارينية والأدرينية أو السيروتونينية.
- 🔴 لذلك تكون نسبة حدوث التأثيرات الجانبية المرتبطة بمناهضة هذه المستقبلات أقل
- 🔴 لكن الأمر الأكثر أهمية بالنسبة لكل هذه المركبات بأن تأثيراتها المركنة أقل عند استخدامها بالتراكيز العلاجية بسبب:
 - اختراقها الضعيف للـ CNS
 - ألفتها القليلة اتجاه المستقبلات الهيستامينية المركزية والكولينرجية والأدرينية.
- 🔴 إن أول عناصر تم تقديمها من هذا الصف من مضادات الهيستامين في الولايات المتحدة الأمريكية هي:



- 🔴 بالرغم من أن هذه المركبات قد أبدت العديد من المنافع أكثر من مضادات الهيستامين التقليدية، إلا أن الاستخدام واسع الانتشار قد أبرز العديد من الحدود العلاجية:
 - بسبب قدرتها غالباً على إعطاء اضطرابات مهددة للحياة
 - خاصةً عندما يتم إعطاؤها بشكل متواقت مع الأدوية التي تثبط استقلالها



يتجلى هذا التداخل واضحاً عندما يتم إعطاؤها مع مضادات الفطور والماكروليدات التي تثبط

استقلاب ← terfenadine

← astemizole .

↘ هذا بدوره يرفع مستويات الأدوية الأساسية التي

تسبب بداية اضطراب نظم

↘ نتيجة لهذه التأثيرات فقد تم سحب هذه

المركبات من سوق US.

🔴 وقد تركزت الجهود اللاحقة على تطوير الجيل

الثاني

من مضادات الهستامين التي تحافظ على حالات

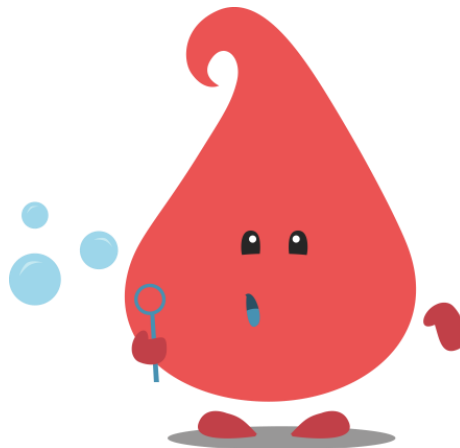
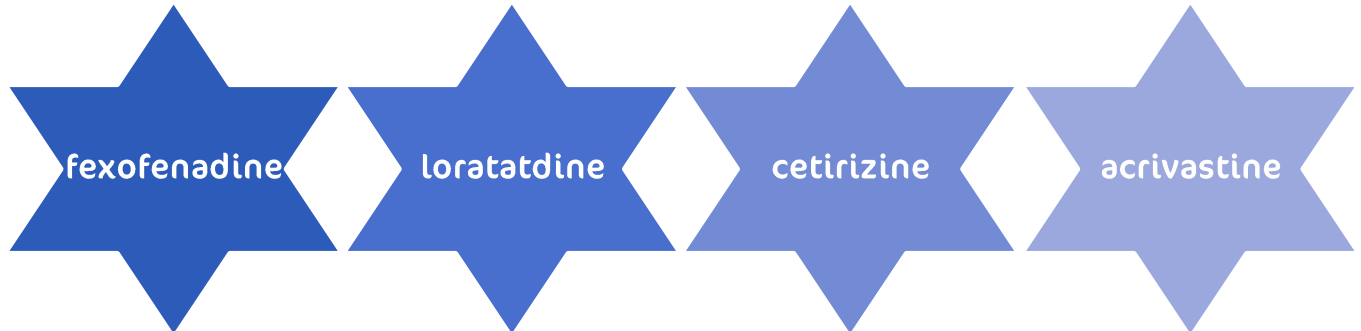
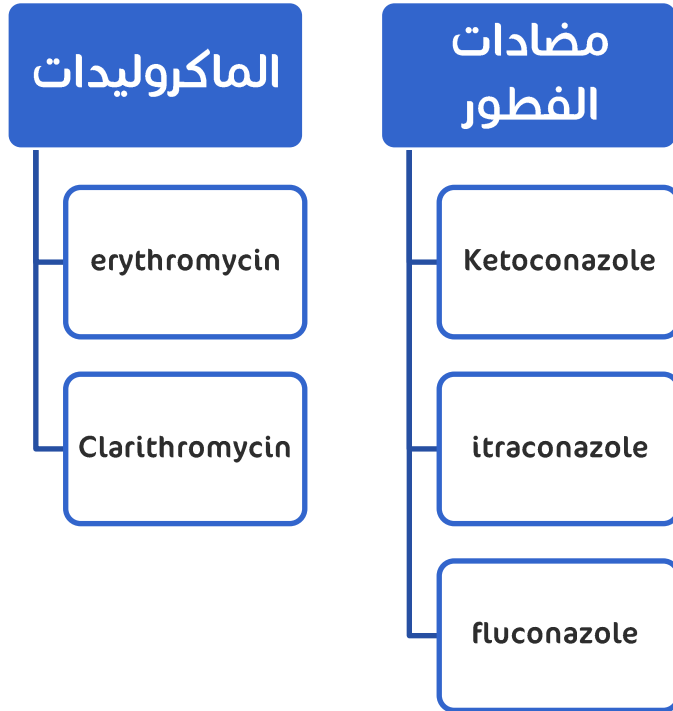
الارتباط ..

↘ بحيث تكون مجردة المرغوب بالمستقبل

للـ astemizole and terfenadine

من السمية الناجمة عن اضطراب النظم.

🔴 قادت هذه الجهود إلى تقديم المركبات:



۱. الفکسوفینادین هیدروکلوراید *Fexofenadine Hydrochloride*

(2,2,4,4-tetrahydroxy-4-[(2-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperinyl)butyl]-
a, a-dimethylbenzeneacetic acid (Allegra)

✈ يعتبر الفكسوفينادين المستقلب

التأكسدي البدئي لا

((Terfenadine))

طور Terfenadine أثناء البحث عن

أدوية مضادة للذهان جديدة من زمرة

Butyrophenone ، وثبتت فعاليتها نتيجة:

N-Phenylbutanol وجود متبادل ↩

🔗 احتوائها على جزيئة [diphenylmethylpiperidine](#) مشابهة لتلك الموجودة في

مضادات الهيستامين من زمرة البيرازين.

يعتبر Terfenadine من مناهضات الهيستامين H₁ ذات ألفة قليلة اتجاه المستقبلات طويلة التأثير الانتقائية السيروتونية، الأدرينية، والموسكارينية

يعتقد بأن ألفة مستقبل الهيستامين لهذا المركب ترتبط بشكل اولى بوجود جزيئة

. diphenylmethypiperidine

🔗 يبدو أن نقص الأفعال السيروتونية والمضادة للكولينرجية والأدرينجية مرتبط بوجود [جذر N](#)

. Phenylbutaol

يحدد هذا المتبادل أيضاً من توزع terfenadine في الـ CNS،

✈️ **ينجم التأثير المطول عن التمييز البطيء جداً من هذه المستقبلات.**

✈ **يخضع Terfenadine إلى استقلاب عن طريق مرور كبدي أول مميز:**

🔗 **ينتج مستقلب سائد هو ((fexofenadine))**

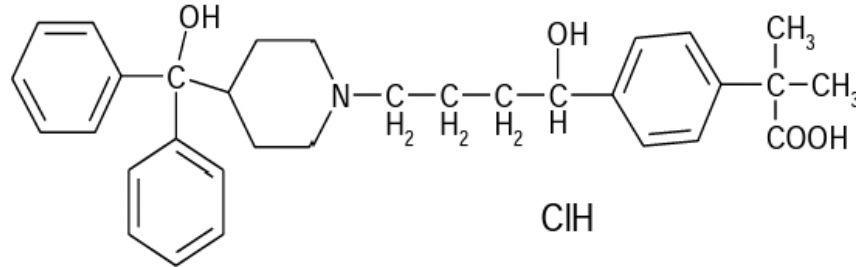
👈 ينتج المستقلب الفعّال عن أكسدة مجموعة الميثيل

عندما تعطى الأدوية التي تثبط هذا التحول، مثل مضادات الفطور والماكروليدات بشكل

متواقت مع terfenadine

🔗 **قد ترتفع مستويات التيرافيندين إلى المستويات السمية.**

🔗 **ينجم عن ذلك فعلياً مشاكل اضطرابات نظم قلب مميتة.**





مع ملاحظة بأن **الفكسوفينادين** يملك فعالية مضادة للهيستامين مقارنة مع **terfenadine** ، ولكن سميته القلبية الأقل قادت إلى تطويره بدلاً من **terfenadine** للتخلص من أعراض الأرجية الموسمية...

يعتبر **الفكسوفينادين** حجب مستقبل H_1 محيطي انتقائي مثل التيرفينادين.

لكن لا ينجم عنه أي تأثيرات:

← مضادة للكولينرجية سريريا

← حاجبة للمستقبلات الأدرينرجية α_1 بالجرعات العلاجية

← مركنة أو أي تأثيرات أخرى على CNS لهذا الدواء

وتشير الدراسات المجرة على الحيوانات بأن:

← الفكسوفينادين لا يعبر BBB كما توحى الدراسات في الزجاج.

← شبيه التيرفينادين (الفكسوفينادين) لا يحجب قنوات البوتاسيوم في الخلايا القلبية.

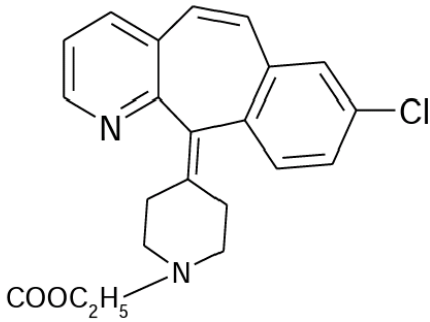
← الفكسوفينادين مرتبط بالبلازما بنسبة ٦٠-٧٠٪ على خلاف الدواء الأم.

← يستقلب ٥٪ من الجرعة الأصلية من الفكسوفينادين وينطرح الباقي عن طريق الصفراء والبول

← يبلغ نصف عمر الإطارح الرئيسي حوالي ١٤ ساعة

← الجرعة الاعتيادية اليومية: فمويًا ٦٠ ملغ.

٢. اللوراتادين Loratadine



4-(8-chloro-5,6-dihydro-1,11-H-benzo[5,6]-

cyclohepta [1,2-b]pyridin-11-ylidene-1-carboxylic acid ethyl ester

إن بنية اللوراتادين قريبة من بنية مضادات الهيستامين

الأزاتادين والسبيروهيبتادين.

يختلف عن الأزاتادين بأن:

← مجموعة الكربامات (المجموعة الاستيرية) المعتدلة بدلاً عن مجموعة المثيل.

← تم إدخال متبادل ذرة الكلور على حلقة الفينيل لتسهيل الاستقلاب.

يعتقد بأن استبدال المجموعة الأساسية بالمجموعة المعتدلة ⇨ يحافظ على الفعالية المضادة

للهيستامين ⇨ ينقص تأثيراته على CNS .





• إن بنية اللوراتادين قريبة أيضاً من بنية العديد من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة
• يعد اللوراتادين قريباً أيضاً مناهض هيستاميني H_1 محيطي مرتبط بالمسقبل مثل غيره من عناصر هذه المجموعة..

• باستثناء أنه يملك فعالية مضادة للسيروتونين أكبر

• وهذا بدوره لا ينتج أي تأثير كبير الـ CNS أو تأثيرات جانبية مستقلة

• يملك اللوراتادين فعالية مقارنة مع تلك العائدة لـ *terfenadine* وأكبر من *astemizole* .

• يمتص اللوراتادين بسرعة بعد الإعطاء الفموي ويصل إلى التراكيز المصلية القمية بعد حوالي ١,٥ ساعة.

• يستقلب هذا الدواء بشكل أكبر بدئياً إلى مستقلب دي كربوايتوكسي الذي يحتفظ ببعض الفعالية المضادة للهيستامين.

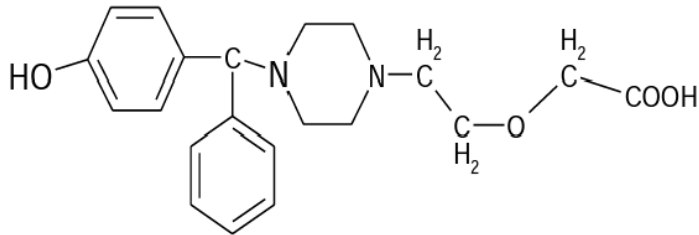
• يملك كل من الدواء الأم والمستقلب أزمنة إطراح تتراوح بين ٨ إلى ١٥ ساعة

• ينطرح المستقلب كلياً على شكل منضجات *Conjugate*

• الجرعة الاعتيادية للبالغين: فمويًا ١٠ - ٤٠ ملغ يومياً.

٣. السيتيريزين *Cetirizine*

• $[2-[(4-[(4-chlorophenyl) phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic$
acid(Zyrtec)



• يعد السيتيريزين المستقلب الحمضي الأولي لـ hydroxyzine

• وينجم عن أكسدة تامة لجزيئة الكحول الأولي.

• يعتبر هذا المركب مذبذب وقطبي نسبياً، لذلك لا يخترق الـ BBB بسهولة

• لقد كان السيتيريزين أحد مركبات مضادات الهيستامين H_1 الموصوفة بشكل واسع في أوروبا قبل أن يتم تقديمه في الولايات المتحدة.

• كما انه انتقائي بشكل كبير بتفاعله مع مواقع الارتباط بالهرمونات المختلفة وفعال بشكل عالي مثل *Terfenadine*.



- تظهر فوائد هذا المركب بأنه:
- ✓ يعطى كجرعة واحدة يومياً
- ✓ يتميز ببداية سريعة للفعالية
- ✓ تأثيرات على الـ CNS قليلة
- ✓ نقص في التأثيرات المميزة سريرياً على اضطراب نظم القلب، وذلك عندما يعطى مع مضادات الفطور وصادات حيوية من زمرة الماكروليدات.
- تكون بداية التأثير في ٢٠ أو ٦٠ دقيقة في معظم المرضى.
- ينتج الستيرويزين تأثيرات مختلفة كميّاً على:
- ✓ الوظائف النفسية الحركية
- ✓ الوظائف النفسية الجسدية عن تأثيرات الجيل الأول من مضادات الهيستامين

إن التفاعل الجانبي الأكثر شيوعاً للستيرويزين هو النعاس المرتبط بالجرعة ..
لذلك ينصح المرضى بأن الستيرويزين قد يتداخل في أداء الفعاليات النفسية الحركية والنفسية الجسدية.

- تتضمن التأثيرات الأخرى لهذا الدواء:
- التعب
- ✓ جفاف اللسان
- التهاب البلعوم
- ✓ الدوخة
- وذلك لأن الدواء ينطرح بشكل أولي عن طريق الكلية.
- إن التأثيرات الجانبية تكون واضحة عند الأشخاص الذين يعانون خلل في وظيفة الكلية، وذلك عندما:
- ✓ يستخدم الدواء الجديد بجرعات أعلى من المنصوح بها
- ✓ أو لم يلاحظ أي تأثيرات سمية قلبية كإطالة فترة QT عندما تعطى بشكل متواقت مع مضادات الفطور من زمرة الإيميدازول والصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات.
- تتطبق التداخلات الدوائية الأخرى النمطية لمضادات الهيستامين H₁ على الستيرويزين.
- يجب أن يمنع الاستخدام المتواقت لهذا الدواء مع الكحول أو مثبطات الـ CNS الأخرى.
- يتم الوصول إلى التراكيز المصلية القمية المناسبة خلال ساعة من الإعطاء الفموي للستيرويزين



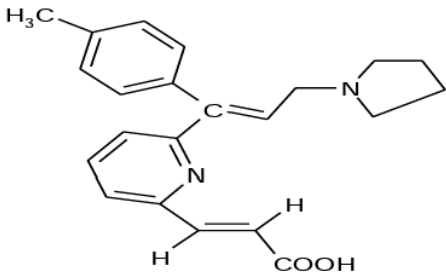
- ✚ يبطئ الطعام من معدل امتصاص السيتريزين، ولكنه لا يؤثر على المدى الإجمالي متوافق مع الطبيعة القطبية لهذه الأدوية من زمرة الحموض الكربوكسيلية وقد تم قياس أقل من ١٠٪ من المستويات البلازمية القمية في الدماغ.
- ✚ لا يستقلب السيتريزين بشكل كبير:

- ينطرح أكثر من ٧٠٪ من الجرعة الفموية عن طريق البول
- يتم طرح ١٠٪ من الدواء عن طريق البراز
- إن هذا الدواء مرتبط بالبروتين بنسبة ٩٣٪ ويملك نصف عمر إطراح نهائي ٨,٣ ساعات.

- ✚ تنخفض التصفية الكلوية عند الكحول وفي المرضى الذين يعانون من خلل في الوظيفة الكلوية والكبدية
- ✚ الجرعة الاعتيادية للبالغين فمويًا ٥-١٠ ملغ.
- ✚ يستخدم ك مضاد إقياء عند الحوامل (لوجود نواة السيكلزين).
- ✚ يمكن أن يعطى لشخص عنده تشويش في الأذن أيضاً.

٤. أكريفاستين *Acrivastine*

◆ (E,E)-٣-[٦-[١-(٤-methylphenyl)-٣-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-٢-pyridinyl]-٢-propenoic acid



◆ لم يسوق ك مضاد هيستامين بل سوق ك مضاد فطور.
◆ نلاحظ أن المركب:

✓ ٢ أريل $\rightarrow \text{N-CH}_2\text{-C-C} \leftarrow$ حلقة بيروليدين
✓ نلاحظ وجود مجموعة البروبيونيك أسيد فأعطت خواص مضاد فطور ومسكن خفيف.

◆ لم يستخدم إلا في المجال البيطري.
◆ إن *Acrivastine* مشابه لـ *triprolidine*، ويختلف عنه باختوائه على جذر CarboxyEthenyl في الموضع ٦ من حلقة البيريدين.

✚ يظهر *Acrivastine* فعالية مضادة للهيستامين ومدة للتأثير مماثلة لتلك العائدة لـ *triprolidine*



على خلاف التيربولىدين لا يملك Acrivastine أي فعالية مضادة للكولينرجية بالتراكيز العلاجية.

تنتج القطبية المحسنة لهذا المركب أيضاً عن وجود متبادل كاربوكسي إيتيل مما يحد من اختراقه لل BBB ينجم عنه تركيز أقل من ذلك الناجم عن التيربولىدين. هناك معلومات قليلة متوفرة عن الحركية الدوائية لهذا المركب:

- عندما يتم إعطاء الدواء فموياً يبلغ العمر النصفى للدواء حوالي (١,٧ ساعة)
 - تبلغ تصفية الجسم الكلية E,E مل/دقيقة بال كغ
 - تم تسجيل التراكيز البلاسمية القمية وكانت متفاوتة بشكل كبير
 - تبين أن الأدوية تعبر إلى CNS بشكل قليل
 - لم يتم تسجيل معدل استقلاب Acrivastine
- الجرعة الاعتيادية للبالغين فموياً ٨ أو ٦٠ ملغ.

تثبيط تحرر الهيستامين: تثبيت الخلايا البدينة

INHIBITION OF HISTAMINE RELEASE:

MAST CELL STABILIZERS

لقد قاد اكتشاف فعالية الموسع القصبي الطبيعي Khellin إلى تطوير مركبات ثنائية الكرومونات bis(chromones) التي:

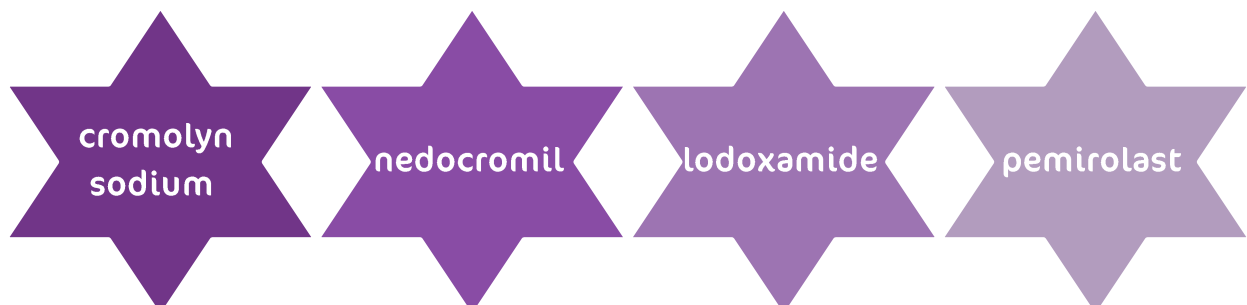
تثبت الخلايا البدينة

تثبط تحرر الهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى

كان أول عنصر مميز علاجياً من هذه المجموعة هو cromolyn sodium

استهدفت الأبحاث الأحدث الحصول على أدوية أكثر فعالية مما قاد إلى تقديم nedocromil

ثم تبعه مركبات أكثر حداثة lodoxamide و pemirolast





وبشكل عام فإن تثبيث الخلايا البدينة:

لثبط تفعيل وتحرر الوسائط من أنواع الخلايا الالتهابية المرتبطة بالحساسية والربو.

بالإضافة إلى تأثيرها على الهيستامين، تثبط هذه الأدوية تحرر

الليوكوترينات (leukotrienes) (C_4 , D_4 , E_4) والبروستاغلاندينات.

تقترح الدراسات في الزواج بأن هذه الأدوية:

تثبط دخول شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية البدينة ..

وهذا الفعل يمنع تحرر الوسيط.

بعض هذه الأدوية أيضاً تثبط انجذاب الأيوزينات إلى مكان

الاستخدام (كما في النسيج العينية)

تتم المعالجة التمهيدية في أنسجة الرئة:

✓ بمثبت الخلية البدينة (الكرومولين).

✓ وب النيدوكروميل الذي يحجب التفاعلات المضيق للقصبات الفورية والمتأخرة المحفزة باستنشاق المستضدات.

كما أن هذه الأدوية توهن التشنج القصبي المرتبط بالتمارين والملوثات البيئية وأدوية معينة مثل الأسبرين.

لا تملك مثبتات الخلايا البدينة:

كا أي فعالية موسعة للقصبات

كا ولا مضادة للهيستامين

كا ولا مضادة للكولينرجية

كا ولافعالية قشرانية سكرية داخلية المنشأ

عندما يعطى بالإنشاق بالجرعة المنصوح بها فإنه لا يملك أي فعالية علاجية جهازية معروفة

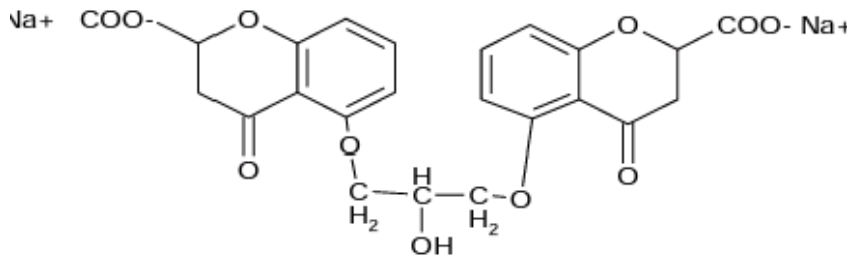
سيتم شرح البنى والصفات الكيميائية والمعلومات الفارماكولوجية لكل مركب على حدة.



■ ملاحظات

- ✿ مثبتات تحرر الهيستامين أساسها نواة كومارين.
- ✿ لا تعطى للأشخاص الذين لديهم مشاكل تخثرية.
- ✿ لها تأثير موضعي وامتصاصها عبر الأغشية المخاطية أفضل.
- ✿ أما مضادات الهيستامين لها تأثير أوسع.

١. كرومولين الصوديوم Cromolyn Sodium



disodium ١,٣ - bis (٢ - carboxychromon - ٥ - yloxy) - ٢ -

hydroxypropane (Intal)

■ يتواجد على شكل:

✓ محلول للإرذاذ (بخاخ إيروزول)

✓ محلول أنفي

✓ محلول عيني

✓ كما يعطى فمويًا ..

■ يستخدم الرذاذ أو إيروزول :

✓ للتدبير الوقائي للربو القصبي

✓ الوقاية من حدوث التشنج القصبي المحرض بالتمارين

■ يستخدم المحلول الأنفي للكرومولين ⇨ للوقاية ومعالجة التهاب أنفي تأقي

■ تستخدم التراكيز الفموية ⇨ لمعالجة الأعراض التحسسية الناجمة عن كثرة الخلايا البدينة،

وتتمثل بـ :

الإسهال	التهيج	والصداع	الإقياء	والحكة
الشرى	الألم البطني	الغثيان	التخريش	



❑ في معالجة الربو تظهر فعالية الكرومولين شدة متناقضة في الأعراض السريرية أو تحتاج إلى معالجة مشاركة أو كليهما.

❑ يُقترح الاستخدام طويل الأمد إذا أنقص الدواء بشكل واضح شدة أعراض الربو، مما:

← يسبب تراجع في الجرعة الستيرويدية

← يحسن تدبير هؤلاء الذين يعانون من أعراض جانبية غير محتملة عند التعرض للعوامل المقلدة للودية أو ميتيل كزانتين

❑ حتى يكون الكرومولين فعالاً، يجب أن يعطى:

← على الأقل خلال ٣٠ دقيقة من التعرض لهجوم المستضد

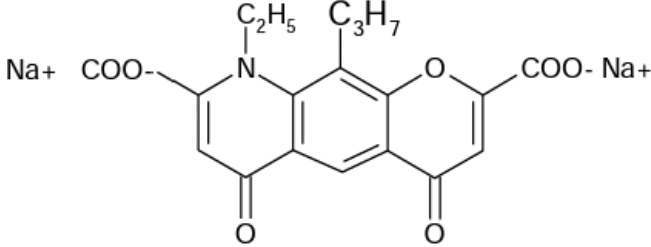
← بفواصل منتظمة

❑ الجرعة الاعتيادية اليومية: محلول الإرداذ ٢٠ ملغ.

٢. نيدوكروميل الصوديوم Nedocromil Sodium

❑ ٩-ethyl-٦,٩-dihydro-٤,٦-dioxo- ١٠-propyl-٤H pyrano[٣,٢-glquinoline-

٢,٨-dicarboxylate. disodium (Tilade)



❑ يتواجد على شكل إيروزيل في بخاخ ذي جرعة مقاسة.

❑ يملك النيدوكروميل بنية مشابهة للكرومولين،

ويملك تأثيرات دوائية مشابهة ولكنها أوسع

❑ يستخدم النيدوكروميل لاستمرار المعالجة في تدبير المرضى الذين يعانون من ربو قصبي متوسط إلى شديد.

❑ تم تطويره عند البحث عن مركب له فعالية بيولوجية أفضل من الكرومولين، الذي له حدود في استخدامه في معالجة مرضى معينين، مثل:

✓ مرضى الربو الكهلي

✓ المرضى الذين يكون الربو عندهم داخلي.

إن الكرومولين أكثر فعالية في تثبيت الخلايا البدينة المرتبطة بالنسج أكثر من الخلايا البدينة المخاطية



✍ وبما أن تحرر الوسائط من الخلايا البدينة في الرئة جزء هام من فرط الفاعلية القصية والالتهابية عند مرضى الربو ..

✍ لذلك كان الدواء المرغوب هو الذي يملك تأثيرات أكبر على الخلايا البدينة المخاطية.

تدل البيانات المتوفرة بأن النيدوكروميل يملك فعالية مشابهة للكرومولين إلا أنه أكثر فعالية في تثبيت الخلايا البدينة المخاطية

✍ قد تتضمن التأثيرات المضادة للربو للنيدوكروميل أيضاً تثبيط المنعكسات المحورية ..

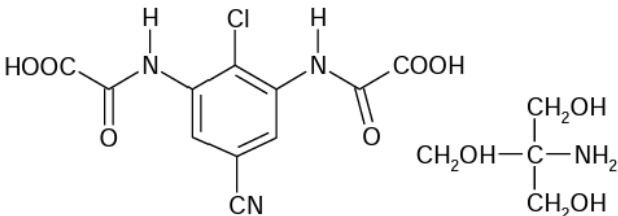
قد تنتج المنعكسات المحورية بواسطة البراديكينين بوجود أذية في ظهارة الطريق الهوائي،
مما ينتج عنه تحرر الببتيدات (العصبية الحسية) (مادة P و neurokinin A) التي قد ينجم عنها تشنج قصبي ووذمة

✍ يعتبر النيدوكروميل أكثر فعالية من الكرومولين في معاكسة البراديكينين و neurokinin A المحفزان لحدوث التشنج القصبي في الناس.
✍ جرعة البالغين الاعتيادية: ١٤ ملغ استنشاقاً بداخل الأنف.

٣. لودو كساميد Lodoxamide Tromethamine

✍ N, Nf-(٢-chloro-٥-c y ano-m-phen y ١ ene)- dioxamic acid (Alomide)

✍ إن التشابه المميز بنيوياً فقط بين لودوكساميد والكرومولين والنيدوكروميل هو وجود مجموعتين حمضيتين.



✍ يستخدم في معالجة الاضطرابات العينية، بما فيها التهاب القرنية والملتحمة الربيعي.
✍ الجرعة بالنسبة للأطفال فوق عمر السنتين والبالغين:

قطرة أو قطرتين في كل عين متأذية ٤ مرات لمدة أكثر من ٣ أشهر

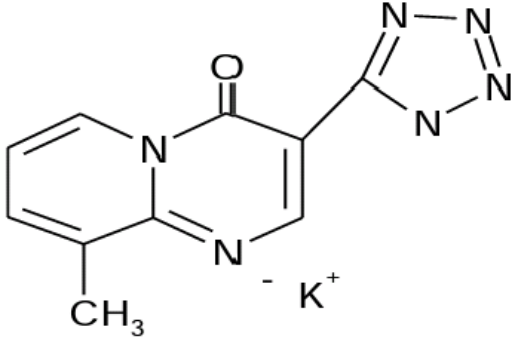
✍ إن أكثر الآثار العينية الجانبية تواتراً هي إحساس بحرقة ولسعة عابرة وانزعاج عند التستيل في العين.





٤. البميرولاست البوتاسي (محلول عيني) Pemirolast Potassium

٩-methyl-٣-(1 H-tetrazol-٥-yl)-٤ H-pyrido[١,٢-a]-pyri midin-٤-one potassium (Alamast)



يعتبر البميرولاست مشابه للكرومولين في البنية في موضع واحد

حيث استبدلت حلقة التترازول المصاوعة (حلقة تحوي

٤ ذرات N) في البميرولاست بـ مجموعة

الكربوكسيل في الكرومولين

الجرعة المنصوح بها قطرة أو قطرتين في كل عين متضررة ٤ مرات في اليوم.

إن هذا المستحضر للاستخدام العيني وليس من أجل الحقن أو الاستخدام الفموي.

تطوير مضادات هيستامين حديثة - مضادات الهيستامين مزدوجة التأثير RECENT ANTIHISTAMINE DEVELOPMENTS , THE DUAL-ACTING ANTIHISTAMINES

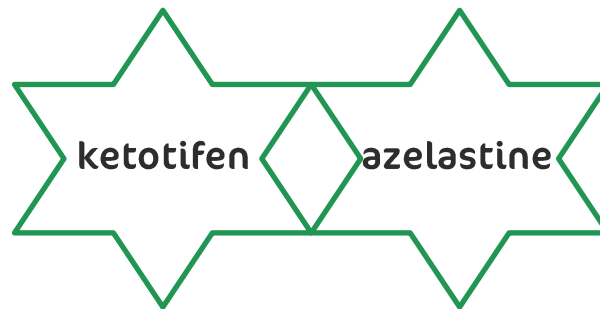
لقد كان هناك اهتمام معتبر خلال العقد الماضي نحو تطوير مركبات مضادة للهيستامين بأليات

تأثير مزدوجة، بما فيها:

✓ ناهضة مستقبل H١

✓ تثبيت الخلية البدينة.

يوجد حالياً أدوية تبدي مثل هذه الأفعال المضادة للهيستامين المزدوجة، بما فيها



تحتوي هذه المركبات على مجموعة دوائية أساسية مما ينتج عن ذلك:

← مناهضات هيستامين H١ انتقائية (مجموعة دي أريل ألكيل أمينات)



← تثبيط تحرر الهيستامين والعوامل الأخرى مثل (الليكوترئين و PAF) من الخلايا البدينة التي تتحرر في الاستجابات التحسسية

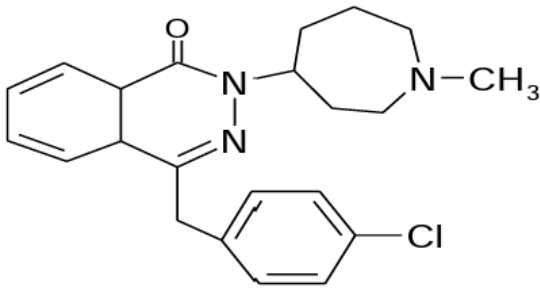
◆ تدل الدراسات في الزجاج بأنها تنقص انجذاب وتفعيل الإيوزينات

◆ يستخدم **Azelastine** و **Ketotifen** حالياً في معالجة **حكة العين** المتعلقة بالتهاب الملتحمة التحسسي.

◆ تحدث الأفعال المضادة للهيستامين خلال دقائق بعد الإعطاء ويمكن أن يستمر تأثيرها لأكثر من ٨ ساعات.

◆ إن البنى والصفات الكيميائية والمعلومات الفارماكولوجية والبيانات الجرعية لهذه الأدوية سيتم ذكرها في الأفردات التالية:

١. الأزلاستين هيدروكلوريد *Azelastine Hydrochloride*

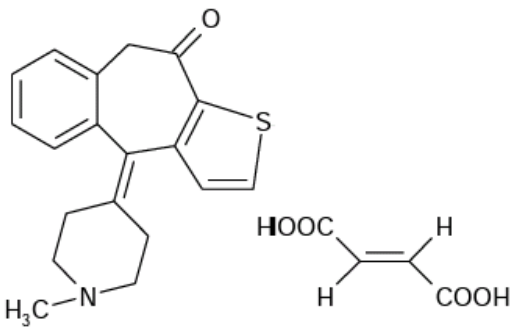


(±) 1-(2H)-phthalazinone, 4-[(4-(2H)-phthalazinone-1-yl)methyl]-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinone n~onhydrochloride (Optivar)

✿ إن هذا المستحضر من الدواء فقط معد **للاستخدام العيني** وليس معد للحقن والاستخدام الفموي.

✿ إن امتصاص الأزلاستين بعد الاستخدام العيني منخفض نسبياً (أقل من ١ نانوغرام /مل).

٢. الكيتوفين *Ketotifen Fumarate*



4-[(1-methyl-4-piperidylidene)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-one hydrogen fumarate (Zaditor)

✿ إن الكيتوفين **مساوغ للكيتوفينين**

✿ مشابه لمضادات الهيستامين من زمرة الديبنزوسيكلو هبتان.



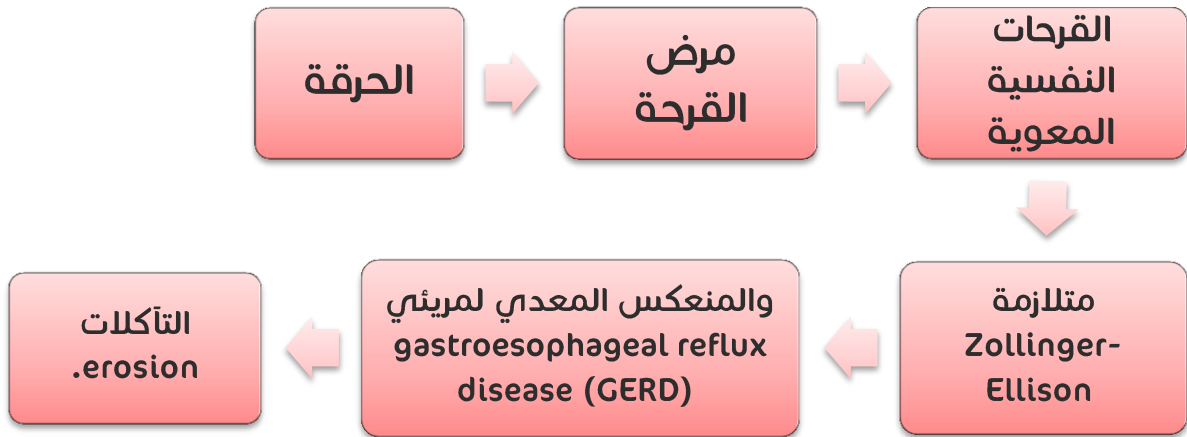


- معد للاستخدام العيني فقط وغير معد للحقن والاستخدام الفموي.
- يعطي تأثير فاتح شهية لأن صيغته مشابهة للسبروهبتادين.

والآن ننتقل لمضادات الهستامين من نمط H_2 والتي تدخل للمستقبل عبر الرابطة σ أو $tell$.

مناهضات الهستامين H_2 HISTAMINE H_2 ANTAGONISTS

إن الأدوية التي يتضمن تأثيرها الفارماكولوجي الأولي \Leftarrow مناهضة فعل الهستامين على مستقبلاته H_2 ، وجد أن لها استخدام علاجي في \Leftarrow معالجة الإضطرابات الحمضية المعوية



الاشتقاق البنوي Structural Derivation

🔥 توضح مراجعة ميزات وتطور مناهضات مستقبلات الهستامين H_2 النظرة الكيميائية الدوائية لحل المشكلة.

🔥 ينتج عن المتيلة في الموضع ٥ من حلقة الإيميدزول غير المتجانسة في الهستامين 5-methylhistamine منه انتقائي على مستقبلات الهستامين (H_2).

🔥 يمتلك Na_guanyhistamine المضاهي للهستامين فعالية مناهضة ضعيفة للأفعال الإفرازية الحمضية.

\Leftarrow هذا المركب ناتج عن ارتباط الهستامين بمجموعة غوانيدو على نتروجين السلسلة الجانبية N^a .





🔥 لقد قاد ➡ زيادة السلسلة الجانبية للكربون من ذرتين إلى أربع ذرات كربون ➡ المقترنة بمتبادل على مجموعة الغوانيدو الأساسية القوية بواسطة وظيفة ميتيل تيو يوريا المعتدلة إلى مركب الـ burimamide وهو أول مناهض تم تطويره بحيث يفتقر إلى فعالية منبهة قابلة للكشف في المعايير المخبرية.

➡ يُفترض بأن الفعالية المنخفضة لـ burimamide مرتبطة بوجود السلسلة الجانبية المحررة للإلكترونات الغير موجودة في الإيميدزول المصاوغ غير الدوائية، أكثر من السلسلة الجانبية N-H التي تعطي أساسية الموجودة في الإيميدزول المصاوغ. ➡ NH الساحبة للإلكترونات الأساسية الموجودة في الهستامين التي تجعل ألفة أكبر اتجاه المستقبل.

🔥 كما أن إدخال وظيفة التيو إيتير سالبة الإلكترونات في السلسلة الجانبية مكان مجموعة ميتلين يعطي المصاوغ metiamide حاجب H₂ وأيضاً إدخال مجموعة هـ ميتيل يعطي انتقائية للمستقبل H₂ ذي فعالية وتوافر حيوي أعلى من burimamide. 🔥 تتعلق السمية بهيئة التيو يوريا البنيوية، التي تنطرح باستبدال كبريت التيو يوريا بوظيفة سيانو إيمينو Cyano-imino ، فينتج السميتيدين ..

- أظهر تقديم السميتيدين داخل الجسم كدواء بأنه يلعب دور عامل مضاد للإفراز المعدي فعال مما يسمح بالشفاء من القرحة العفجية.
- لايمالك السميتيدين العديد من القيود وربما ذلك بسبب تأثيره القصير، مما يتطلب إعطاء جدول جرعي متكرر للبشر.
- بالإضافة إلى انتقائيته الضعيفة يملك السميتيدين فعالية مضادة للأندروجية، والتي قد تؤدي إلى حدوث التثدي عند الرجال المتدخل بوظيفة نظام أنزيم الأوكسجيناز الاستقلابي في الكبد
- يثبط السيتوكروم Cytochrome P-٤٥٠ .
- وهذا الفعل بدوره يفعل تأثيرات الدواء الذي تعتمد تصفيته على التحول الحيوي بهذا النظام
- يسبب أيضاً حالات خلط عند بعض المرضى الكحول



STRUCTURE-ACTIVITY
RELATIONSHIP

STRUCTURE

Histamine: $H_1 = H_2$
agonism

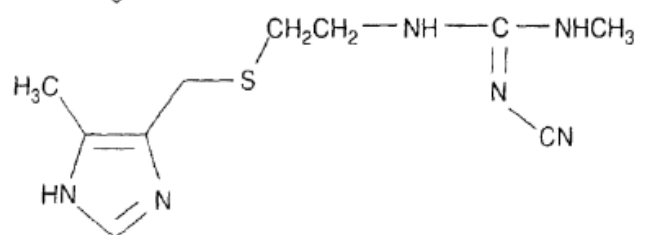
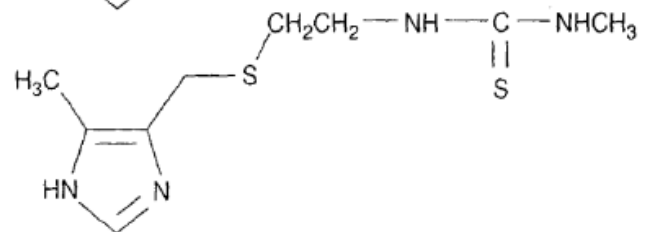
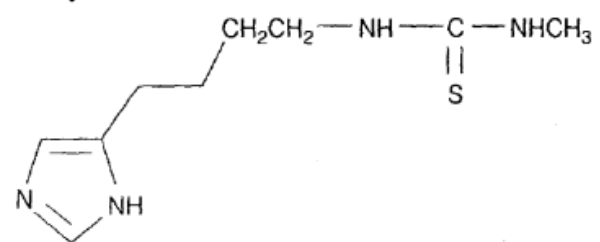
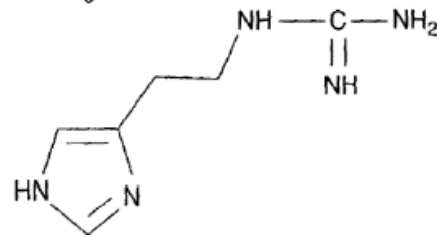
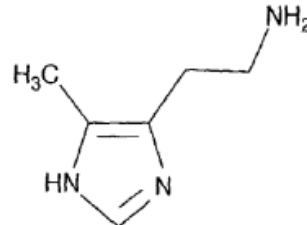
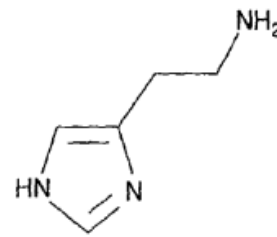
5-Methylhistamine: $H_2 > H_1$
agonism

N^α -Guanylhistamine: Partial H_2 -
receptor agonist (weak antagonist)

Burimamide: Full H_2 antagonist—
low potency, poor oral bioavailability

Metiamide: Full H_2 antagonist—
higher potency, improved oral
bioavailability, toxic (thiourea)

Cimetidine: Full H_2 antagonist—
higher potency, high oral
bioavailability, low toxicity





■ ملاحظة هامة:

- 👉 المركب الأول في الجدول وهو الهيستامين يمكن أن يدخل عبر الرابط σ أو π $H_1 = H_2 \Leftarrow$.
- 👉 في المركب الثاني أضفنا مجموعة CH_3 على الحلقة فأصبح المركب يدخل ك $H_1 < H_2$ ولكن أعطى تأثير ناهض للهيستامين ونحن نريد تأثير مناهض.
- 👉 في المركب الثالث أطلنا السلسلة الجانبية فأعطى تأثير $H_2 > H_1$ فأعطى تأثير مناهض خفيف.
- 👉 في المركب الرابع أضفنا مجموعات جديدة فكان للمركب تأثير مناهض ولكن توافره الحيوي قليل.
- 👉 في المركب الخامس تحسن التوافر الحيوي لكن المركب سام.
- 👉 في السميتيدين أعطى خواص مناهضة جيدة، وتوافر حيوي جيد، وسمية قليلة، فكان المركب المناسب.
- 👉 يؤكد فحص الملامح البنيوية لمناهضات H_2 التي جاءت بعد السميتيدين بأن:
 - ← حلقة الإيميدزول في الهيستامين **ليست المسؤولة** عن التضاد التنافسي على مستقبلات الهيستامين H_2 .
 - ← يمكن أن تستخدم حلقات أخرى غير متجانسة، وقد تعزز في الحقيقة كل من الفعالية والانتقائية لمناهضات مستقبلات الهيستامين H_2 .
- 👉 إذا استخدمت حلقة الإيميدزول فإن المصاوغات N^1-H ستشكل أنواع ترياقية تملك فعالية مناهضة عظمى للهيستامين H_2 .
- 👉 تحدد:
- ✓ التأثيرات الإلكترونية لمتبادلات الحلقة العطرية
- ✓ الملامح البنيوية للسلسلة الجانبية نوع التماكب النزوح،

أن الفصل بين الحلقة ومجموعة الآزوت بسلسلة تتألف من أربع ذرات كربون يعتبر ضروري لحدوث الفعالية المناهضة الضوئية.

- 👉 توجد وظيفة تيو إيتير المصاوغ في أربع أدوية مسوقة حالياً في الولايات المتحدة
- 👉 يجب أن يكون الآزوت النهائي الموجود وظيفياً متبادلاً قطبي غير أساسي من أجل الحصول على الفعالية المناهضة العظمى





🔥 إن المجموعات التي تكون مشحونة إيجابياً في الـ PH الفيزيولوجية تظهر فعالية منبهة.

🔥 بشكل عام تختلف الفعالية المناهضة عكسياً مع الهيئة المحبة للماء لمجموعة الأزوت

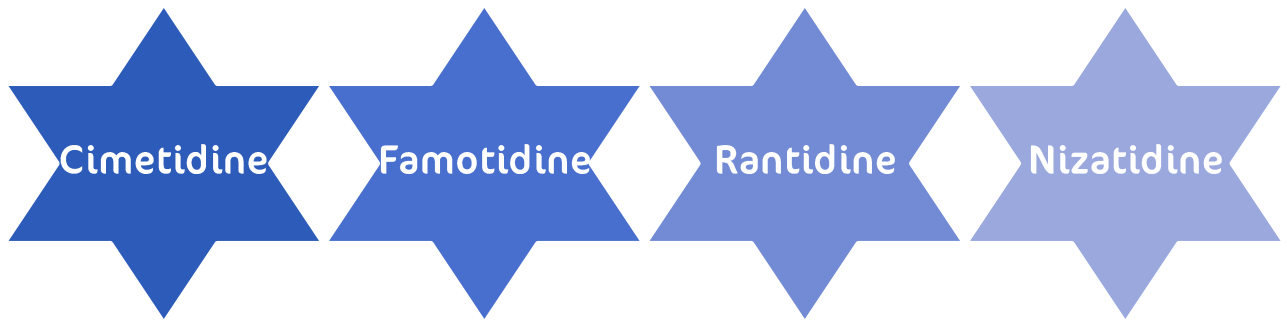
← إلا أن مجموعة 1,1-diaminonitroethene المحبة للماء الموجودة في الرانتيدين

والنيزاتيدين Nizatidine

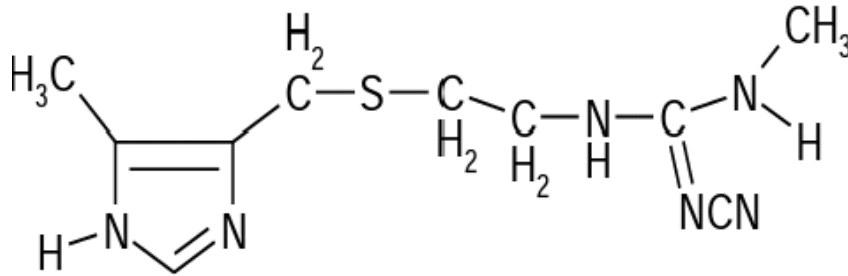
✓ تشكل استثناء عن هذه القاعدة

✓ كما أنها ربما تكون أكثر فعالية من تلك المتوقعة للتأثيرات المنحلة نسبياً.

والآن سندرس المركبات التالية:



١. السميديدين Cimetidine



Cimetidine, Nv-cyano-N-methyl-N'-[٢- [[٥-methylimidazol-٤-yl)methyl] - thio] ethyl] guanidine (Tagamet)

✚ له تأثير سمي خفيف، يؤثر على أنزيمات السيتوكروم.

✚ ينقص السميديدين من الاستقلاب الكبدي للأدوية التي تخضع للتحويل الحيوي بواسطة

السيتوكروم P-٤٥٠ المندمج مع أنزيم أوكسيداز

👉 وهذا بدوره يؤخر الإطارح ويزيد المستويات المصلية لهذه الأدوية عند إجراء المعالجة المتواقة

للمرضى بالسميديدين مع الأدوية التي تستقلب بالأنزيمات الميكروومية الكبدية وخاصة:

١ الذين تكون نسبة المعالجة المتطلبة لديهم قليلة

٢ المرضى الذين يعانون من الخلل الكلوي أو الكبدي





فإن ذلك يتطلب ضبط وتعديل الجرعة.

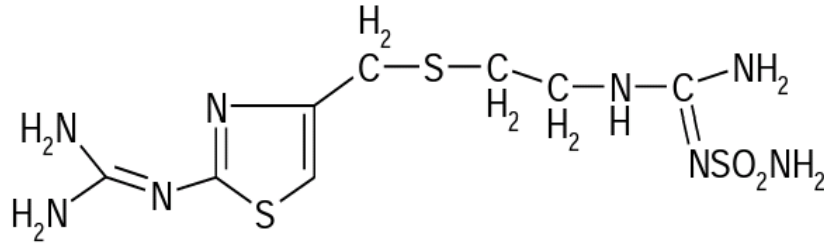
يملك السميتيدين تأثير مضاد أندروجيني ضعيف قد يحدث تشدي عند الرجال المعالجين لمدة شهر أو أكثر.

العمر النصف في البلازما حوالي ساعتين.

يبيد السميتيدين توافر حيوي عال (٦٠ إلى ٧٠ ٪)، الذي يزداد في حالة الخل الكلوي والكبد عند الكحول.

الجرعة الاعتيادية للبالغين ٨٠٠-١٢٠٠ ملغ مع الوجبات وفي وقت النوم لمعالجة القرحة العفجية.

٢. الفاموتيدين Famotidine



N'-(aminosulfonyl)-٣-[[[٢ [(diaminomethylene) - amino] -٤-thiazolyl] methyl]thio] propanimidamide (Pepcid)

يحتوي حلقة التيازول المصاوغه لحلقة الإيميدزول غير المتجانسة

يعتبر الفاموتيدين مثبط تنافسي على مستقبلات الهيستامين H٢

← يثبط الإفراز المعدي الأساسي بالإضافة إلى الإفراز المحفز بالأطعمة والبتتا غاسترين.

استخداماته الحالية المعنونة للمعالجة قصيرة الأمد :-

← قرحة العفجية

← بداية القرحات المعدية

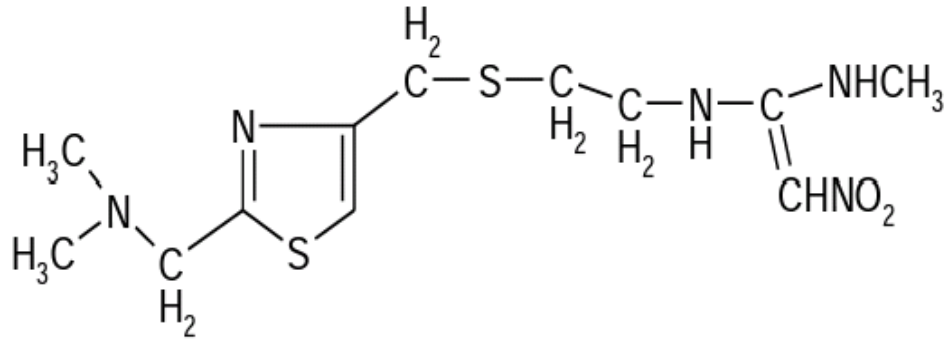
← متلازمة Zollinger-Ellison

الجرعة الاعتيادية اليومية للبالغين:

من أجل القرحة العفجية: ٤٠ ملغ في وقت النوم.



٣. الرانتيدين Ranitidine



Ranitidine, N-[2-[[[5-(dimethylamino) methyl]-2-furanyl] methyl] thio] ethyl] -N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine (Zantac)

❖ في هذا المركب قلت السمية.

❖ يعتبر الرانتيدين حاجب ضعيف للسيتوكروم P-٤٥٠ المندمج بنظام أوكسيداز الوظيفي.

❖ بالإضافة إلى وجود العديد من الأشكال الجرعية على شكل ملح هيدروكلوريد، فإن الرانتيدين يتواجد أيضاً على شكل ملح بزموت سترات.

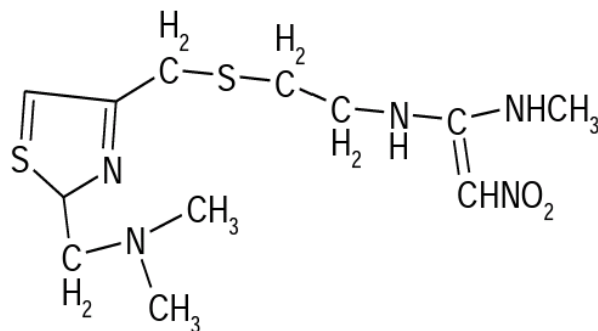
❖ يستخدم بالمشاركة مع الصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات (مثل كلاريثرومايسين) في:

❑ معالجة القرحة العفجية الشديدة المرتبطة بـ H Pylori .

❑ وهذا ينقص بدوره من خطر حدوث النكسة.

❖ الجرعة الاعتيادية للبالغين لمعالجة القرحة العفجية: ٢٠٠-٣٠٠ ملغ.

٤. النيزاتيدين Nizatidine



N- [2- [[[2- [(dimethylamino) methyl] -٤- thiazolyl] N(CH3)2 methyl] thiolethyl] 1-ethenediamine (Axid)



- ❖ يملك النيزاتيديين توافر حيوي ممتاز (< ٩٠ %)
 - ☞ كما أن تأثيرات مضادات الحموضة والطعام على التوافر الحيوي غير مميز سريريا.
- ❖ يبلغ نصف عمر الإطراح من ١ إلى ٢ ساعة:
 - ☞ ينطرح بشكل أولي ٩٠ % من الدواء عن طريق البول.
 - ☞ ٦٠ % منه ينطرح غالبا بدون تغير.
- ❖ لا يملك النيزاتيديين أي تأثيرات:
 - ☞ مضادة للأندروجينية قابلة للإثبات.
 - ☞ مثبطة للسيتوكروم P-٤٥٠ المرتبط بالأنزيم المستقلب للدواء.
 - ❖ الجرعة الاعتيادية للبالغين من أجل القرحة العفجية: ٣٠٠ ملغ.

	Relative Potency	Oral Bioavailability (%)	Metabolism, Enzyme	Metabolites	Dose Metabolized (%)	Route of Elimination	Renal Clearance (L/hour)
Cimetidine	1	63-78	FM03	Sulfoxide, hydroxymethyl	~25	Renal	24-36
Famotidine	40	37-45	?	S-Oxide	~30	Renal	14-26
Nizatidine	10	98	?	N ₂ -monodesmethyl, N ₂ -oxide	~37	Renal	27-36
Ranitidine	6	52	FM03; P-450	N-Oxide, N-desmethyl sulfoxide	~30	Renal, biliary	24-32

أدوية أخرى معالجة للقرحة PROTON PUMP INHIBITORS

- ❑ إن الخطوة الأخيرة من الإفراز الحمضي هي انتزاع أو ضخ البروتونات
- ❑ يحفز أنزيم المضخة الغشائي H-t / K'-ATPase تبادل شوارد الهيدروجين مع شوارد البوتاسيوم.
- ❑ يمكن تثبيط مضخة البروتون التي:
 - ☞ تعتمد في تأثيرها على رسل ثانوية مثل (Ca_v , CAMP)
 - ☞ مستقلة في تأثيرها عن تثبيط إفراز الهستامين والغاسترين، والأستيل كولين





← وذلك باستخدام مثبطات مضخة الحمض التي تُحجب الإفراز القاعدي والمنبه.

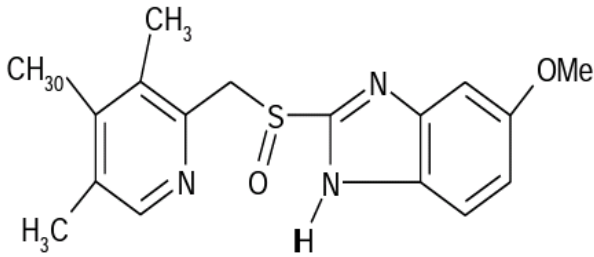
■ في عام ١٩٧٢ اكتشف مجموعة من الكيميائيين الدوائيين السويديين بأن مجموعة معينة من Pyridylmethyl benzimidazole sulfides هي مثبطات مضخة بروتون H⁺/K⁺-ATPase (PPIs) فعالة.

☑ تتحول هذه المركبات فيما بعد إلى مشتقات السلفوكسيد Sulfoxide التي تبدي تنشيط غير عكوس فعال بشكل كبير لمضخة البروتون.

■ تعتبر مثبطات مضخة البروتون من زمرة البنزإيميدازول طلائع دواء تتحول بسرعة إلى سلفانيلاميدات وسيطة في بيئة حامضية عالية في الخلايا الجدارية المعدية، في المعالجة القصيرة الأمد للقرحة العفجية.

■ إن مثبطات مضخة البروتون أكثر فعالية من حاجبات H² في التخلص من التهاب المري. ☑ كما قد يشفي من التهاب المري المعند على المعالجة بحاجبات H².

١. الأمبيرازول Omeprazole



■ -methoxy-٢-(((٤-methoxy-٣.٥ - dimethyl-٢ -pyridinyl) methyl)sulfinyl)- ١ H- benzimidazole (Losec)

■ تمت الموافقة على استخدام الأمبيرازول في:

☑ معالجة وإنقاص خطر حدوث النكس في القرحة العفجية GERD

☑ معالجة القرحة المعدية وحالة فرط الإفراز المرضية

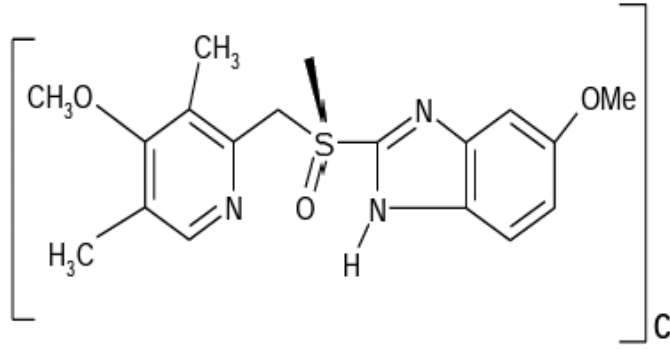
■ يؤثر على المضخة بالتدرج ولا يجب أن يعطى لفترات طويلة.

■ الجرعة الاعتيادية للبالغين فمويًا: ٢٠ ملغ.





٢. ايزومبيرازول *Esomeprazole magnesium*



-bis(٥-methoxy-٢-(S)-((٤-
methoxy-٣,٥-dimethyl-٢-pyridinyl)
methyl sulfinyl]-١ H-
benzimidazole-١-yl) magnesium
trihydrate (Nexium)

هو مصاوغ S للأمبيرازول

إن المتصاوغ S يستقلب بنزع الميثيل O-

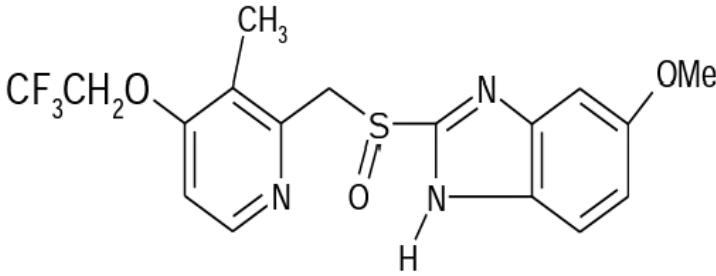
demethylation والسلفنة Sulfoxidation التي تساهم في تقليل التصفية الكلية

الأشكال الجرعية فموية:

✓ كبسولات متأخرة التحرر: ٢٠ أو ٤٩ ملغ

✓ في حالات فرط الإفراز المرضية: (٢٢,٣ أو ٤٤,٥) ملغ من ايزومبيرازول المغنيزيوم تري هيدرات على شكل حبيبات مغلفة معوياً.

٣. اللانسوبرازول *Lansoprazole*



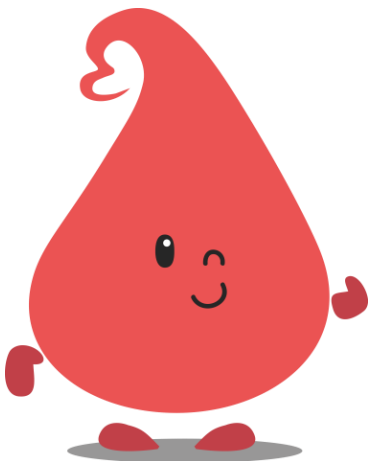
٢-١ [[٣-methyl-٤-(٢,٢,٢-
trifluoroethoxy)-٢-pyridyl
methyl sulfinyl benzimidazole
(Prevacid)

♣ الجرعة الاعتيادية للبالغين: تعطى الجرعة

الفموية اليومية قبل الإفطار

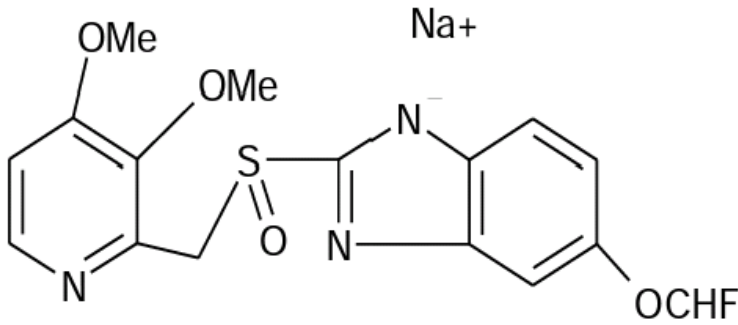
✓ لمعالجة القرحة العفجية: ١٥ ملغ مرة واحدة يومياً

✓ للتخلص من التهاب المري: ٣٠ ملغ.





٤. بانتوبرازول *Pantoprazole*



٥-((difluoromethoxy)-٢-[[٣,٤-
dimethoxy-٢-pyridinyl]
methyl]sulfinyl]-١ H-
benzimidazole sesquihydrate
(١.٥ H₂O)

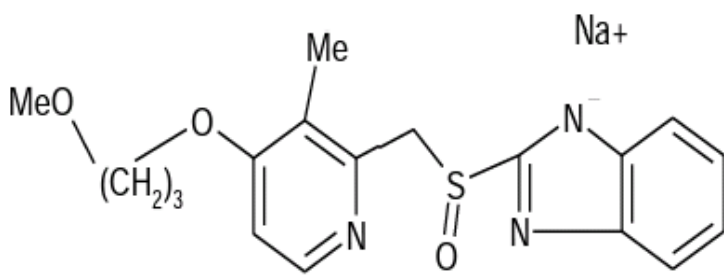
➤ يستخدم في معالجة طويلة الأمد للتخلص من التهاب المري و GERD

➤ الجرعة الاعتيادية للبالغين:

✍ للتخلص من التهاب المري المرتبط بـ GERD ، ٤ ملغ لمدة أكبر من ٨ أسابيع

✍ إذا لم يحدث الشفاء بعد ٨ أسابيع من المعالجة، يمكن اتباع برنامج إضافي للمعالجة لمدة ٨ أسابيع.

٥. رابيزول الصوديوم *Rabeprazole Sodium*



٢-[٤-(٣-methoxypropoxy)-٣-
methyl-٢-pyridinyl] ethyl]
sulfinyl- 1 H-benzimidazole
sodium (Aciphex)

➤ الجرعة الاعتيادية للبالغين:

بالنسبة للمقرحة العفجية ٢٠ ملغ فمويًا مرة واحدة يوميًا لمدة ٤ أسابيع.

إلى هنا نصل وإياكم إلى ختام محاضرتنا أملين أن تنال إعجابكم....

دمتم بخير...

