Damascus University Publications
Faculty of Pharmacy

Medicinal Chemistry

Prof. Dr. Ahmad Ali HASSAN
Department of Pharmaceutical Chemistry& Drugs Control

٢٠٠٨-٢٠٠٩ م
١٤٢٩ – ١٤٣٠ هـ

الدكتور أحمد علي حسن
أستاذ في قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية
كلية الصيدلية – جامعة دمشق

الكيمياء الدوائية

٢٠٠٨ -٢٠٠٩ م
١٤٢٩ – ١٤٣٠ هـ

منشورات جامعة دمشق
كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية

القسم النظري

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

الدكتور أحمد علي حسن
أستاذ في قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية
كلية الصيدلية – جامعة دمشق

الكيمياء الدوائية

منشورات جامعة دمشق
كلية الصيدلة

٢٠٠٨ -٢٠٠٩م
١٤٢٩ – ١٤٣٠ هـ

فهرس الكيمياء الدوائية

مقدمة العلمة

الفصل الأول: الفاعلية البيولوجية للدواء والعلاقة مع الخصائص الفيزيائية والكيميائية **١٥**

١. توزع الدواء ١٥
٢. الخصائص الحمضية الأساسية ٢٠
٣. التنبؤ بالفعالية الفارماكولوجية لدواء معين ٢٦
٤. التصميم الجزئي " تصميم الدواء بالاستعانة بالكمبيوتر ٤٢

الفصل الثاني: الكيمياء التوافقية **٦٣**

١. بدأ الكيمياء التوافقية ٦٤
٢. الأدوية المشابهة للجزيئات ٦٦
٣. الدعائم و الروابط ٦٨
٤. الطور السائل في الكيمياء التوافقية ٧٠
٥. استراتيجية التجميع ٧٢
٦. تحري وتنقية وتحاليل ٧٤
٧. ترميز الكيمياء التوافقية ٧٥
٨. فحص الطاقة الإنتاجية العالية ٧٧
٩. الاختبارات الافتراضية ٨٠
١٠. التنوع الكيميائي والمكتبة التصميمية ٨١

الفصل الثالث: مفهوم الاستقلاب الدوائي **٩٣**

١. التعريف والأهداف ٩٣
٢. تصنيف الأدوية ٩٣
٣. الاستقلاب ٩٤
٤. تحطم الكربوهيدرات ٩٥
٥. تحطم الشحوم ٩٥
٦. تحطم البروتينات ٩٥
٧. استقلاب الأدوية ٩٥
٨. عمليات الأكسدة ٩٥
٩. الحلمهة ١١١

الفصل الرابع : طلائع الأدوية والأدوية المتخفية **١١٣**

١. لمحة تاريخية ١١٣
٢. المفاهيم الأساسية ١١٣
٣. المجموعات الوظيفية لطلائع الدواء ١١٥
٤. الإنذار الحيوي لطلائع الدواء ١٢٢
٥. أنظمة الإيتاء الكيميائي ١٢٤

الفصل الخامس: التقانة الحيوية واكتشاف الأدوية **١٢٩**

١. التقانة الحيوية والعتلية الصيدلانية ١٢٩
٢. التقانة الحيوية وتطوير أدوية جديدة ١٣٠
٣. نوكليازات الاقتطاع الداخلية ١٣١
٤. انزيمات ربط الـ DNA ١٣١
٥. الناقل أو الرابط ١٣٢
٦. بعض أنواع الاستنساخ ١٣٣
٧. التعبير عن الدنا المستنسخ ١٣٣
٨. تجارب ومعلومات على سلاسل الدنا ١٣٦
٩. معالجة البروتين المأشوب ١٣٧
١٠. عدم الثباتية الكيميائية الفيزيائية للبروتينات ١٣٨
١١. الفعل المناعي (استمناع)للأدوية المنتجة بالتقنية الحيوية ١٣٩
١٢. طرق إيتاء وحرائك الدواء لمنتجات محضرة بالتقنية الحيوية ١٤٠

الفصل السادس : المعالجة الجينية ومنتجاتها الدوائية **١٤١**

١. نقل الجينات في الزجاج ١٤٢
٢. نقل الجينات في الحي ١٤٢
٣. الخلية الهدف والناقل ١٤٣
٤. المنتجات الدوائية المأشوبة ١٤٤
٥. الهرمونات ١٤٤
٦. الانزيمات ١٥٦

Damascus University

٥. مضادلتالاكتئاب ٢٣٥
٦. أهم مثبطات MAOIs ٢٣٦
٧. مثبطات إعادة لسترداد أحاديات الأمين **٢٣٦**
٨. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs) ٢٣٦
٩. أهم الادوية المثبطة للـ TCAs ٢٣٧
١٠. المثبطات الانتقائية لإعادة إسترداد السيروتونين ٢٤١
١١. المثبطات الانتقائية لإعادة قبط (إسترداد) النوراييفرين ٢٤٣
١٢. مثبطات إنتقائية لإعادة قبط (لسترداد) السيروتونين ونواهض 5-HT2A ٢٤٤
١٣. النواهض والنواهض الجزئية للـ $5\text{-}HT_{1A}$ ٢٤٥
١٤. نواهض α_2 ٢٤٥
١٥. مضادات إكتئاب متنوعة ٢٤٦
١٦. أدوية متنوعة منشطة للجهاز العصبي المركزي ٢٤٦
١٧. مجموعة β أريل أمينو المهلوسة ٢٤٦
١٨. مجموعة الاندول لتيل أمين **٢٤٧**
الفصل التاسع : مخمدات الجهاز العصبي المركزي **٢٥١**
١. المبنجات العلمة ٢٥٢
٢. المبنجات الاستنشاقية ٢٥٢
٣. المبنجات الوريدية ٢٥٤
٤. مزيلات القلق والمركنات والمنومات ٢٥٦
٥. المشتقات الباربيتوريات ٢٦١
٦. المشتقات الاميدية والايميدية ٢٦٤
٧. الكحولات والمشتقات الكاربامانية ٢٦٤
٨. الألدهيدات ومشتقاتها ٢٦٧
٩. مضادات الذهان ٢٦٨
الفصل العاشر : الأدوية المؤثرة في العوامل الكولينية **٢٧٧**
١. المستقبلات الكولينية ٢٧٧
٢. الكيمياء العصبية الكولينية ٢٧٨
٧. اللفاحات ١٥٨
٨. تحضير الأضداد ١٦٠
٩. الجينومات ١٦٩
١٠. تقنية الاتجاه السالب للدنا ١٧٣
الفصل السابع : المضادات الحيوية ومضادات المكرويات **١٧٥**
١. مقدمة تاريخية ١٧٥
٢. آلية عمل و فاعلية المضادات الحيوية ١٧٥
٣. تصنيف الصادات الحيوية ١٧٦
٤. مشتقات البيتا لاكتام ١٧٧
٥. المشتقات المقاومة للبنسليناز ١٨٠
٦. المشتقات المشابهة للاميبسللين ١٨١
٧. التدرك الكيمائي للبنسلين ١٨٥
٨. المقاومة البكتيرية ١٨٦
٩. السفالوسبورين ومشتقاته ١٨٨
١٠. الامينوغليكوزيدات ١٩٨
١١. التتراسيكلينات ٢٠٦
١٢. الماكروليدات ٢١١
١٣. اللينكومايسينات ٢١٦
١٤. المضادات الحيوية المتنوعة ٢١٨
١٥. مضادات البكتيريا الصنعية ٢٢٠
١٦. السولفاميدات ٢٢٠
١٧. الكينولونات ٢٢٢
الفصل الثامن منبهات الجهاز العصبي المركزي **٢٢٧**
١. المنعشات ٢٢٧
٢. الميتيل كزانتينات ٢٢٩
٣. المنبهات الحركية النفسية ٢٣١
٤. أهم المركبات الدوائية ٢٣٢

٢. وظيفة الكليون في ظل حجم بلاسما طبيعي ٣٩٨
٣. وظيفة الكليون في حالة لنخفاض حجم البلاسما ٤٠٦
٤. وظيفة الكليون في حالات لحتباس السوائل المرضية ٤٠٦
٥. مدرات الموقع(١) مثبطات الكاربونيك أنهيدراز ٤٠٩
٦. مدرات الموقع (٢) العروة ٤١٤
٧. مدرات الموقع (٣) التيازيد ومشابهات التيازيد ٤٢٤
٨. المدرات المستبقية لشوارد البوتاسيوم ٤٣١
٩. مدرات متفرقة ٤٣٥
١٠. لستعمال مدرات البول لمعالجة ارتفاع ضغط الدمِ وفشل القلب الإحتقاني ٤٣٥
الفصل السادس عشر: الأدوية المؤثرة في الهيستامين ومضادات الهيستامين ٤٣٧
١. الهيستامين ٤٣٧
٢. الإصطناع الحيوي والتوزع للهيستامين ٤٣٨
٣. مضادات الهيستامين H1 ٤٤١
٤. تثبيط تحرر الهيستامين :تثبيت الخلايا البدينة ٤٦٦
٥. تطوير مضادات هيستامين حديثة و مزدوجة التأثير ٤٦٩
٦. مناهضات الهيستامين H_2 ٤٧٠
٧. أدوية أخرى معالجة للقرحة ٤٧٤
٨. رابطات مستقبلات الهيستامين H3 ٤٧٩
الفصل السابع عشر: المسكنات ومضادات الالتهاب وخافضات الحرارة ومضادات النقرس ٤٨١
١. المشتقات الساليسيلية ٤٨١
٢. المشـتـقات البـيرازولية **٤٨٢**
٣. مشتقات الاريل -٢ بروبيونيك **٤٨٥**
٤. مشتقات الاريـ ـ ـل لسيتيك ٤٨٦
٥. مشتقات ن اريل لنترنيلك **٤٨٧**
٦. المشتقات البيروكسيكام ٤٨٨
٧. المسكنات الألم المركزية ٤٩٠
٨. المورفين ومشتقاته ٤٩٠
٣. المحرضات(الناهضات) الكولينية ٢٨٦
٤. حاصرات المستقبلات الكولينية ٢٨٨
٥. الحاجبات الكولينية ٢٩٩
٦. العوامل الحاجبة نظيرة الودية قبل العقدة ٣٠٢
٧. قلويدات الفصيلة البانجانية ومشابهاته ٣٠٤
٨. الحاجبات الكولينرجية الصنعية ٣٠٨
الفصل الحادي عشر: الأدوية المؤثرة في العوامل الأدرينالية ٣١٩
١. النواقل العصبيةالودية ٣١٩
٢. المستقبلات الأدرينالية ٣٢٤
٣. الأدوية المقلدة للودي ٣٢٦
٤. حاصرات مستقبلات الأدرينالية ٣٤٣
الفصل الثاني عشر : الأدوية المؤثرة في العوامل القلبية الوعائية ٣٥٥
١. مضادات الذبحة والموسعات الوعائية ٣٥٥
٢. الاستقلاب في العضلات القلبية الوسطية ٣٥٦
٣. موسعات الأوعية النترية ٣٥٧
٤. مضادات ارتفاع ضغط الدم ٣٦٧
الفصل الثالث عشر : الأدوية المؤثرة في مضادات ارتفاع الشحوم في الدم ٣٨٣
١. تصنيف البروتينات الشحمية **٣٨٣**
٢. لستقلاب البروتينات الشحمية **٣٨٤**
٣. ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم **٣٨٥**
٤. أهم المركبات الدوائية ٣٨٦
الفصل الرابع عشر: الأدوية المؤثرة في التخثر ومضادات التخثر ٣٩٣
١. آلية حدوث تخثر الدم **٣٩٣**
٢. تراكم الصفيحات ومثبطات تراكم الصفيحات ٣٩٤
٣. أهم المركبات الدوائية **٣٩٥**
الفصل الخامس عشر: الأدوية المؤثرة في الجهاز البولي و المدرات البولية ٣٩٧
١. البنية التشريحية والفيزيولوجية للكليون ٣٩٧

٩. ليتيرات المورفين الدستورية ٤٩٢
١٠. مسكنات الالم المركزية الاصطناعية ٤٩٢
١١. أدوية النفرس وفرط حمض البول ٤٩٤
١٢. تصنف أدوية النقرس ٤٩٥
١٣. أدوية النوبات الحادة ٤٩٥
١٤. أدوية تنقص التركيز ٤٩٦
الفصل الثامن عشر: الأدوية المؤثرة في الخلايا السرطانية ٤٩٩
١. المقدمة التاريخية ٤٩٩
٢. انقسام الخلية ٤٩٩
٣. تصنيف الأدوية السرطانية ٥٠٠
٤. العوامل المؤلكلة ٥٠٠
٥. مضادات الاستقلاب ٥٠٢
٦. المركبات المدخلة ٥٠٣
٧. المركبات المستخدمة ٥٠٤
الفصل التاسع عشر: الهرمونات الستروئيدية والمركبات العلاجية المتعلقة ٥٠٩
المراجع والمصادر العلمية ٥١١

Damascus University

مقدمة عامة في الكيمياء الدوائية

General Introduction in Medicinal Chemistry

الكيميـاء الدوائيـة Medicinal Chemistry أو العلاجيـة Therapeutic هـو العلم الذي يهتم بربط الكيمياء مع العلاج من خلال إيجاد تصميم وتركيب الأدويـة ضمن علـوم تصميـم الأدويـة Drug Design والتقليد الجزيئي Molecule Modeling والتعريف باصطناع مركبات جديدة من خلال استخدام الكيمياء التوافقية Combinatorial chemistry لإيجاد مركبات جديدة ومناسبة للاستعمال العلاجي كما وتتضمن دراسة الأدوية المستخدمة من حيث خصائصها الحيوية وإيجاد العلاقة الكمية بين البنية والتأثير ضمن مفهوم (QSAR) وهي لا تبعد كثيراً عن الكيمياء الصيدلية التي تركز على الخصائص الدوائية للمركبات والمستحضرات الدوائية من حيث خصائصها الفيزيائية والكيميائية والرقابة النوعية عليها والفاعلية والاستخدام وتصنيفها استناداً إلى خصائصها العلاجية وإجراء التقييم الشامل للدواء. وكما هو معروف أن الكيمياء الدوائية Medicinal Chemistry تجمع وتأخذ في الحسبان جميع العلوم كالكيمياء العضوية والحيوية والصيدلية والبيولوجيا الجزيئية والفارماكولوجيا. وتربط هذه العلوم مع بعضها من أجل إيجاد دواء يحقق هدف معين. في كتابنا هذا سنسلط الأضواء على الخصائص الفيزيائية والكيميائية المتعلقة بفاعلية الدواء من خلال معرفة آلية إدخال الدواء والقوانين الناظمة والاهتمام بالحرائك الدوائية Pharmacokinetic . كما سنهتم وسنسلط الضوء على العديد من الزمر الدوائية من خلال معرفة جميع الآليات التي تعطي منه دواء ومقارنتها مع بعضها البعض وما هي المستقبلات التي تتفاعل معها.

التقنيات الحديثة في تصميم الأدوية والذي يستخدم الكومبيوتر تحت اسم كيمياء الكومبيوتر والتي تزودنا ببنى كيميائية جديدة تقود إلى أدوية جديدة وبفاعلية علاجية مدروسة.

إن تطور الإنزيمات المثبطة للبروتياز Proteas في نفس المناعة المكتسبة HIV وكذلك الأنزيمات المثبطة للانجيوتنسين Angiotemsin – coverting enzyme (ACE) فتح أمامنا الفهم الصحيـح لهذا النوع من الكيمياء ومعرفة البنيه الفراغية وأبعاد الجزئيات ومواقع عمل الانزيمات وهذا من اهتماماتنا التي سنهتم بها عند دراسة كل مجموعة دوائيـة على حده.

الفصل الأول

الفاعلية البيولوجية للدواء والعلاقة مع الخصائص الفيزيائية والكيميائية

Biological Actions of Drug and Relation Physicochemical Properties

١ - مقدمـــــة Introduction:

التصميم الحديث للأدوية ومقارنة ما هو كلاسيكي نجد السرعة الكبرى في ليجاد العديد من الأدوية وهذه المركبات الدوائية تحتاج إلى معرفة كبيرة في الخصائص الفيزيائية والكيميائية لها ولجراء الاختبارات الحيوية المناسبة. ولفهم ذلك يجب التعرف الى آلية الامتصاص وتحرر الدواء في الجسـ ـم وكيف يتوزع ويستقلب والتركيز علـ ـى مفهوم الـ Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, (ADEM) وهذا المفهوم أصبح شائعاً لأنه الأساس في لختيار الدواء الأمثل ونجد أن معظم الاستقلابات الدوائية تتم في الكبد والأعضاء الأخرى وأن الانطراح يتم من خلال سوائل الجسم المختلفـة وبالأخص في البول أو البراز ولمعرفة مفاهيم الاستقلاب والانطراح والامتصاص تطلب معرفة الصيغة الكيميائية للمركب الكيميائي وكيفية توضع المجموعات الوظيفية وثلاثي الأبعاد للجزيء. ومن خلال ذلك يتنبأ بالفاعلية الفارملكولوجية للدواء وتحديد المستقبلات المناسبة، وهذا كله لم يأت من فراغ بل من خلال التطور في العلوم الكيميائية والطرائق التحليلية والإحصائية ومن خلال ذلك تم تصميم أي دواء لستناداً إلى هذه المعلومات ولستخدام برامج كومبيوتر أعدت لهذا الغرض.

٢- توزع الدواء Drug Distribution :

الدواء هو عبارة عن جزيئات كيميائية تدخل الجسم وتمر عبر حواجز بالآليات المتعددة وصولاً إلى الهدف المنشود وهذا يتطلب عدم تخرب أو لستقلاب لهذا الدواء قبل أن يصل إلى موقع التأثير محققاً التوازن التالي بين الدواء والمستقبل.

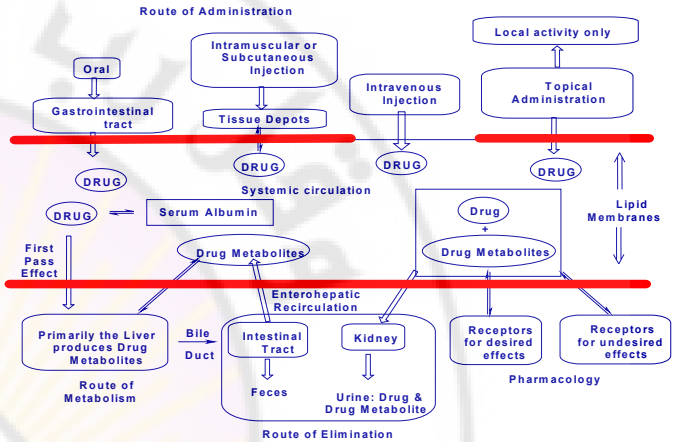
الـدواء + المســـــتقبل ⇌ المســـــتقبل الـــدوائي المتشـــكل

↓

الاســـتجابة الفارمكولوجيـــة

ومن خلال هذه المعادلة يمكن أن نقول بأن الاستجابة للدواء تمت أو لم تتم وان هذه الاستجابة لا تتم إلا بعد حصول هذا التوازن والارتباط، وقبل أن نخوض في التفاصيل يجب أن نفهم بعض المعلومات الأساسية في توزيع الدواء وطرق إعطائه وحساب كافة التوازنات التي تعمم بين الدواء والمستقبل

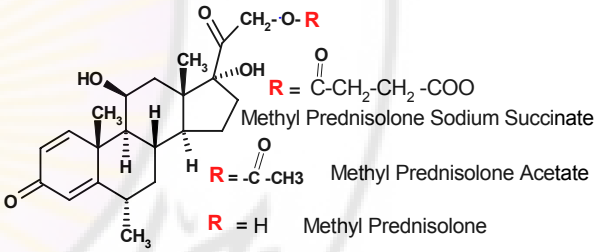
وكذلك كيفية توزيعه لستناداً إلى طريقة إعطاء الدواء والمخطط التالي يوضح ذلك:



➢ ***الطريق الفموي Oral Administration:***

هذا الطريق مخصص للأشكال الصيدلانية الصلبة أو النصف صلبة أو السائلة، وهنا تمر هذا الأدوية عبر الجهاز الهضمي إلى المعدة ذات الوسط الحمضي وصولاً الى الأمعاء ذات الوسط القلوي ولثناء مرورها وعبورها تخضع هذه الأدوية إلى تغيرات فيزيائية وكيميائية معينة تعتمد على الوسط والـ PH الموجودة فيه و لمتصاصها أيضاً يتبع إلى آليات متعددة لمتصاصا ولستقلابا ولنطراحا إما بسريع أو بطيء أو مدروس وهذا كله يتعلق بالشكل الصيدلاني تبدأ المادة الأولية أو بالسواغات المضافة إليه أو إلى خصائص المادة الدوائية الأولية التي تم تطبيقها مسبقاً. إن جميع هذه الإجراءات هدفها توصيل الدواء إلى الهدف المطلوب الناجم عن التغيرات الفيزيائية الكيميائية التي تطرأ على الدواء وتغير من الفاعلية الفارمكولوجيه وهناك العديد من الامثلة مثال على ذلك الـ Olsalazne والتي تعطى لالتهاب الكولون التقرحي Ulcerative colitis وهذا الدواء هو شكل مثنوي للميزالامين Dimer mesalamine (5-amino salicylic acid) ويتمتع بفاعلية فارماكولوجيه مختلفة في الوسط المعوي وبوجود أنزيمات البكتريا الموجودة ويتم تحويلة إلى مركبين متكافئين من الميزالامين meslamine حسب التفاعل التالي:

هي الطريقة المثلى لإيصال الدواء دون المرور بالأمعاء تجنباً لتأثير الأنزيمات المعوية وكذلك لبعض الحالات التي لا يستطيع المرضى أخذ الأدوية عن طريق الفم وكذلك السرعة في الاستقلاب والتأثير ، دون أن يمر الدواء بحولجز تذكر. وهنا يجب أن نميز مابين ما يعطى في العضل أو تحت الجلد وبين ما هو يحقن ضمن الوريد مباشرة فالدواء الذي يعطى عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد يصل متأخراً عن ما هو عليه عن الطريق الوريدي ويمكن أن يحصل كما هو حاصل للدواء عن طريق الفم من حيث التأخير. وهنا يمكن لطلائع الدواء Prodrug أن تتأثر بهذه العوائق لذا يجب الاستفادة من الخصائص الانحلالية لهذه المركبات فمثلاً نجد أن ميثيل بريدنيزولون Methyl Prednisolone غير منحل بالماء بينما بشكل لسيتات ميثيل بريدنيزولون Methyl Prednisolone Acetate قليل الانحلال بالماء أما بشكل صوديوم ميثيل بريدنيزولون Methyl Prednisolone Sodium منحل وحيث يمكن لنا لستخدامه فموي أو حقناً بالوريد بينما نجد الشكل غير المنحل يمكن لستخدامه بشكل مضغوطات فموية أما بشكل الاستيات acetat ضعف الانحلال يوجد بشكل مراهم ومعلقات مائية عقيمة على شكل محاليل حقن عضلية والنوعين الذين يشكل سكسينات Succinat والاستيات acetate يمكن أن يتميةالى الميثل بريدنيزولون Methyprdnisolon من قبل أنزيم لستيراز Esterases

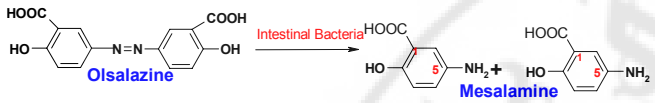


٣- الارتباط البروتيني Protein Binding:

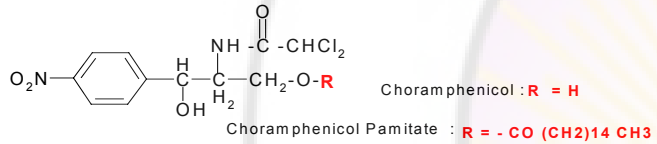
لدى دخول الدواء إلى جهاز الدوران لابد له أن يخضع لبعض التغيرات أو يبقى بشكل محلول لكن الكثير من الأدوية ترتبط ببروتينات في المصل ويشكل عام بالألبومين وهنا لابد من حصول توازن على هذا الصعيد ويتحكم في ذلك ثابته تسمى ثابتة التوازن ومن خلال هذه الثابتة يمكن للدواء أن يتحرر وينطرح ويتوزع ويصل الهدف.

الدواء + البـــومين ⇌ معقـد دواء - البـــومين

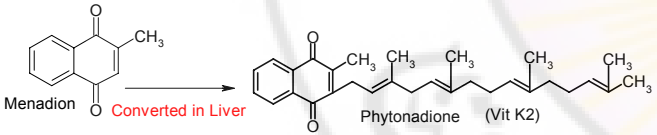
بوساطة المعقد بروتين دواء Drug – Protein يمكن الوصول الى مواقع التأثير المطلوبة والمرور عبر الأغشية والحولجز ولكن هناك بعض الحولجز لا تتجاوزها هذه المعقدات بسهولة مثل المرور إلى المشيمة



الكلورامفنيكول على شكل أساس ينحل بنسبة 2.5 ملغ/مل وهذا هو لنحلال ضعيف مقارنة بتحويله إلى شكل أخر وخاصة على شكل بالميتات Palmitate وهنا تتحسن الانحلالية وبهذه الطريقة يمكن تحويل المركب إلى معلق وتكون نسبة الانحلال ١.٠٥ ملغ/مل وعندما يؤخذ فموياً تحصل الاماهوبوساطةالأنزيمات الجرثومية الهضمية إلى الكلورافنيكول الأساس ممتمتعا بخصائص دوائية كمضاد جرثومي ولسع الطيف وفعال إضافة إلى حمض دسم وهو حمض البالميتيك Palmitic Acid حسب التفاعل التالي:

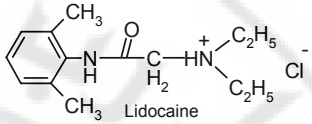


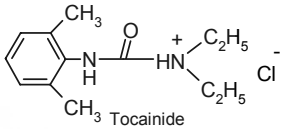
ومثال آخر على هو لستقلاب بعض المركبات في الكبد لتحويل المركب غير فعال إلى فعال فالميتاديون Menadion والذي هو عبارة عن ناقتوكينون Naphthoquinone وعند وصوله إلى الكبد يتحول الى الفيتوفاديون Phytonadione (Vit K2).



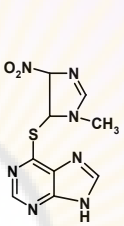
وهناك العديد من الأمثلة على هذه الأنواع من الأدوية والتي تسمى طليعة الأدوية Prodrag والتي سيكون لها في المستقبل الدور الكبير والهام لعلاج الكثير من الأمراض والإصابات ولا سيما أن المعالجة الجنية أيضاً تستخدم وسائل مشابهة من هذه الأنواع من المعالجة. الأنزيمات الجرثومية الموجودة في الأمعاء لها دور كبير في هذا النوع من العلاج فمثلاً الانلبريل Enalapril يتحول بجرائيم الأمعاء إلى حمض الانالبريليك Enalaprilic Acid وهو الدواء الناجع لتثبيط محولة أنزيم الانجيوتنسين Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) والمستخدم لمعالجة الأمراض القلبية وارتفاع الضغط.

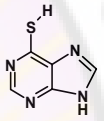
➢ **الطريق الحقني Parenteral Way:**

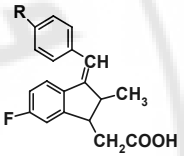




ولدى دراسة المستقلبات علينا أن نتعرف الى نوع المستقلب وهل يتمتع بفاعلية معينة او يتحول إلى مركب غير فعال لكن كثيراً من الأدوية والمركبات نجد أن مستقلباتها إما أن تكون أكثر فعالية من الدواء الأساسي أو أقل وهناك العديد من الأمثلة.

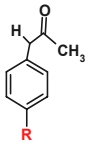






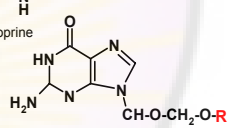
Active sulfid Metabolite : R= -CH3-S-

Sulandac : = R-CH3 -S -



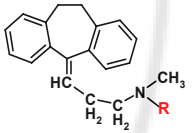
Phenacetin : R = -O-C2H5

Acetaminophen : R= - OH



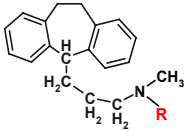
Acyclovir : R = -H

Acyclovir triphosphate : R=-o-p-o-p-o-p-



Amitriptyline : R = -CH3

Nortriptyline : R= -H



Imipramine : R= -CH3

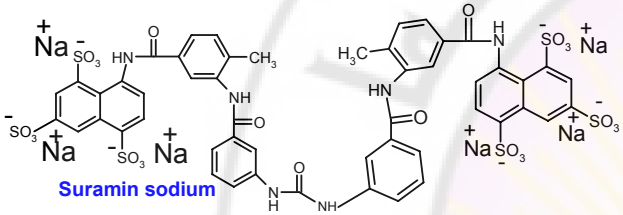
Desimipramine : R = -H

➢ **الافراغ (النطراح) : Excretion**

النطراح الكامل للدواء ومستقلبته يتم عبرالكلية ، لكن بعض الأدوية تمر عبر الخلايا الكبدية و بعدها تعودهذه الأدوية للدخول الى الجهازالهضمي من خلال المرارة وهو اهم طريق للنطراح مع العلم وجود طرق اخرى لانطراح بعض الادوية ومنها عن طريق الحليب . يمر الدواء بطورين طور كبدي حيث يقوم الكبد بتحويل الأدوية الى مركبات غير فعالة منحلة بالماء ،وطور ثاني يتمثل بربط الدواء مع الحمض الغليكوني أوالغلوتاتيون.

٤ - الخصائص الحمضية الاساسية Acid –Base Properties

الـ placenta وهذه المعقدات (بروتين ـ دواء) يمكن أن يطيل من تأثير الدواء من خلال عدم انطراحه بسهولة كون الجزيئات المتشكلة كبيرة الحجم وصعبة المرور عبر أغشية الكبيبات الكلوية Renal Glomerular وهذا ما يعطي الدواء فرصة طويلة من التأثير وعندما يزداد الزمن يصبح هذا المركب كما في مركب الـ Suramin الذي يبقى مرتبط بالبروتين مدة ثلاث أشهر ونصف العمر $t_{1/2}$ ٥٠ يوم وهذا مايجعل هذا المركب يتمتع بخواص سمية .



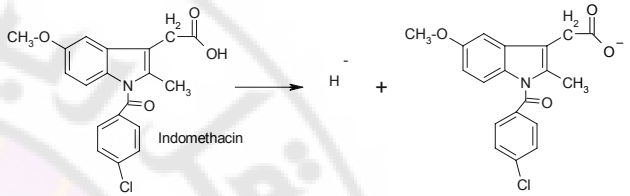
➢ **المداخر النسجية Tissue Depots :**

يمكن للدواء أن يخزن في الأنسجة المختلفة وأهمها النسيج الدهني التي مابين ٢٠ ـ ٥٠% من وزن الجسم لذا يعتبر من المخازن الهامة للدواء ويقدر ما يكون الدواء محب للدسم بقدر ما يخزن بكمية أكبر وصولاً إلى تأثير فارمكولوجي معين.

➢ **الاستقلاب الدوائي Drug Metabolism:**

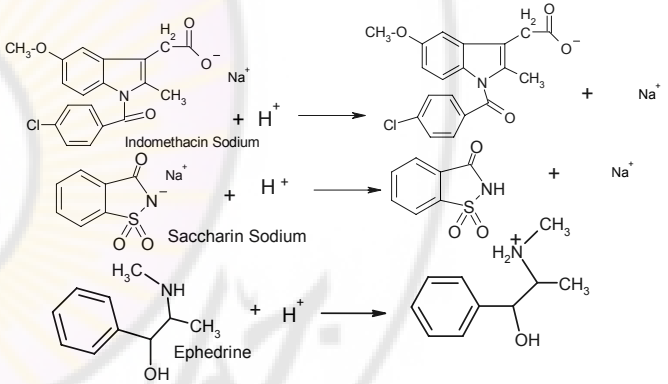
جميع المركبات التي تمر عبر جهاز الدوران بما فيها الدواء والمستقلبات تمر عبر الكبد .

معظم الجزيئات الممتصة من قبل الجهاز الهضمي أيضاً تنتقل الى الكبد وهنا يحصل استقلاب وهنا قسم ملحوظ من الأدوية إما يتوزع أو يتنقلبوساطةالخلايا الكبدية hepatocyte من قبل الخمائر الكبدية لتحويلها إلى مركبات غير فعالة كيميائياً وهذا ما يسمى بتأثير المرور الأولي First – pass – effect . الليدوكائين Lidocaine هو المثال الكلاسيكي الذي يعطينا سرعة لاستقلاب ويستقلب من المرور بالكبد بالية : بدء – مرور أولي - تأثير First – pass – effect وان أكثر من ٦٠% من المخدرات الموضعية تستقلب هذه المركبات من المرور الأول لذا نشاهد ان هذه المركبات تعطي مباشرة عن طريق الحقن ويمكن ان يعطى وريدياً، وهذا المركب من المركبات التي تتمتع بسمية لكن سرعة لاستقلابها ونصف عمرها $t_{1/2}$ لايتجاوز ٢ ساعة جعل منها مركبات دوائية مستعملة على عكس مركب أخر نظير له ويسمى Tocainid والذي نصف عمره ١٥ ساعـة مع ٤٠% منـه غير متغير Unchange



الاساس والحمض القرين Base – Conjugate Acid

حسب برونستد – لوري Bronsted – Lowry الأساس هو الجزيء الذي يقبل البروتون ويسمى المركب الناتج أساس بعد اضافة البروتون والحمض القرين. من الأدوية التي تعتبرلسسا(صود ، نشادر ، لندوميتاسين صودي ، سكارين صودي ، ليندرين) ، نلاحظ أيضا تنوعا في البنية من هيدروكسيد الصوديوم الى الشكل الاينولي من الفينوباربيتال وهو الأساس القرين للفينوباربيتال .



فوسفات الصوديوم أحادية الهدروجين وهي أيضا الأساس القرين للفوسفات ثنائية الهدروجين

$$Na_2HPO_4 + H^+ \longrightarrow H_2PO_4^- + Na^+$$

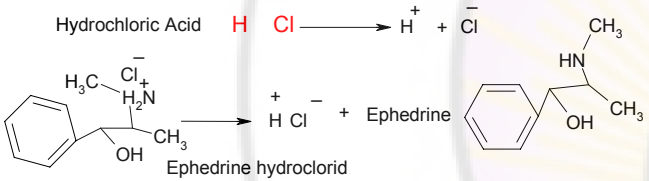
مما سبق يتضح لنا أن الأسس والحموضة القرينة ليست آخر من تفاعل حمض - أساس بعبارة أخرى تظهر إلى يمين سهم، يؤدي الماء دور متقبل للبروتون(أي أساس) في بعض التفاعلات

$$HCl + H_2O \longrightarrow H_3O^+ + OH$$

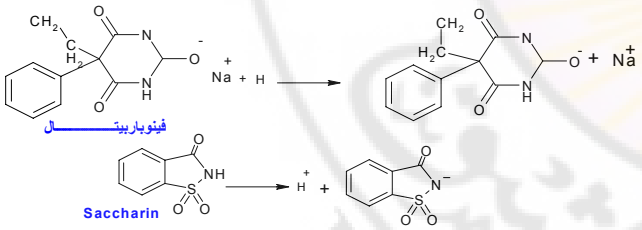
يعرف الحمض والأساس تقليديا استنادا إلى برونستد – لوري Bronsted – Lowry بأن الحمض هو معطي للبروتون والأساس هو المستقبل ولم تعطى شاردة الهيدروكسيل أي أهمية في هذا التعريف ، فمعظم الأدوية التي تستعمل اليوم يمكن أن تصنف إما حموض اولسس وعد كبير من الاشكال الصيدلانية يمكن ان تتصرف على هذا الاساس بهدف تحسين الامتصاص والتوزع والتوافر الحيوي والتأثير وهذه الخصائص لها الاهمية الكبرى في الكيمياء الدوائية من خلال جميع الابحاث المطروقة وسنرى لاحقا الامثلة لبعض الادوية لستنادا الى هذه الخصائص :

الحمض والاساس القرين Acid – Conjugate Base

هناك العديد من الأدوية لها خصائص حمضية وتعتبر ملنحة للبروتون والمركب المقابل هو أساس مرتبط ناتج بعد فقدان البروتون من الحمض وحمض كلور الماء HCl يعطي بروتون H^+ وCl^- وهذه الشاردة لاتقبل أي بروتون في وسط مائي والايفدرين على سبيل المثال يعتبر متقبل (acceptor) جيد للبرتون .



هناك تنوع كبير في بنية هذه المجموعة فهناك من فالفينوباربيتال يمكن ان يوجد بشكلين اما الشكل الاينولي أو الخلوني الاندميتاسين والسكارين يتمتعان بخواص حمضية كما هو موضح فيما يلي :



تسمى المعادلة الأخيرة معادلة هندرسن-هازلباخ Henderson - Hasselbalch وهي أساس لمعظم حسابات الحموض الضعيفة والأسس وتستخدم لحساب PH محاليل الحموض الضعيفة والأسس الضعيفة، الو قاءات المكونة من حموض ضعيفة مع أسس القرنية أو الأسس الضعيفة مع حموضها القرنية ، بطريقة مشابهة يمكننا كتابة معادلة تفاعل Protonated amine BH^+ مع الماء التفاعل يكون

$$\underset{\text{Acid}}{BH^+} + \underset{\text{Base}}{H_2O} \longleftrightarrow \underset{\text{Conj.Acid}}{H_3O^+} + \underset{\text{Conj.Base}}{B}$$

$$K_{aq} = \frac{(H_3O^+)\ (B)}{(BH^+)\ (H_2O)} = \frac{(\text{Conj.Acid})\ (\text{Conj.Base})}{(\text{Base})\ (\text{Acid})}$$

ثابتة التوازن للتفاعل:

$$pH = PKa + Log\frac{(B)}{(BH^+)} \longrightarrow pH = PKa + Log\frac{(\text{Conj.Bas})}{(\text{Acid})}$$

في حالة الأسس الضعيفة مثل الأمينات يكون الماء في المحاليل المائية ما نحا للبروتون وحمضا مشكلا .شاردة الهيدروكسيل السالبة

$$\underset{\text{Base}}{B^-} + \underset{\text{Acid}}{H_2O} \longleftrightarrow \underset{\text{Conj.Acid}}{BH^+} + \underset{\text{Conj.Base}}{OH^-} \qquad pKa = pKb - 14$$

من الضروري تذكر أن pka الاسس هي pka للحمض القرين للاساس هناك قاعدة عامة لتحديد فيما إذا كانت المادة حمضا قويا أو ضعيفا أو أساسا قويا أو ضعيفا

pka<2 : حمض قوي الأساس القرين ليس له صفحات قلوية في الماء

pka 4- 6 : حمض ضعيف. أساس قرني ضعيف

pka 8 -10: حمض ضعيف جدا . الأساس القرني قوي

pka>12: لا يوجد صفات حمضية في الماء . بينما الأساس القرني قوي

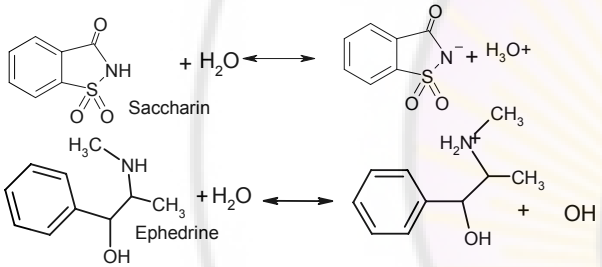
مثلا الفينول الذي يملك قيمة pKa = 9,9 وهي أقل بقليل من قيمة pKa للايفدرين هيدروكلوريد لكن يتعبر الفينول مخريشا للجلد بينماالايفدرين هيدروكلوريد أو فدرين الحر غير ضار innocuous للجلد يملك الفينول قابلية التوزع في طبقات الدسم التي تحمي الجلد وبسبب هذه الخاصة فقد سمي هذا الحمض الضعيف جدا بحمض كاربوسيل Carboric Acid ولذلك تكون المعادلة النسبة المؤية للتشرد

كما يؤدي دور مانح للبروتون (حمض) في تفاعلات أخرى ولذلك تعتبر مادة متذبذبة فهو إما أساس ضعيف تقبل البروتون ليشكل شاردة الهيدونيوم $H3O^+$ أو حمض ضعيف يعطي البرتون ليشكل شاردة الهيدروكسيل القلوية القوية OH^-

$$NH_3 + H_2O \longrightarrow NH_4^+ + OH$$

Acid Strength الحمض القوي

بالنسبة لـ HCl فان الأساس القرين هو Cl^- ضعيف لا يمكن أن يكون قابلا للبروتون ويشكل مشابه فان الماء هو حمض قرين ضعيف بحيث أن هناك تفاعل عكوس ضئيل يمنح فيه الماء البروتون لشاردة الهيدروكسيد والامثلة التالية توضح ذالك :



السؤال المنطقي الذي يطرح نفسه كيف يمكن التنبؤ بتفاعل حمض-أساس أو أي التفاعلات يكون تاما.؟

يقودنا ما سبق إلي مفهوم ا ـ PKa حيث Pka هي اللوغاريتم السلبي Negative لثابتة التوازن Ka لتفاعل حمض - أساس بحيث يكون الماء هو الأساس أو متلقي البرتون . لنفترض أن حمض HA ضعيفا يتفاعل مع الماء

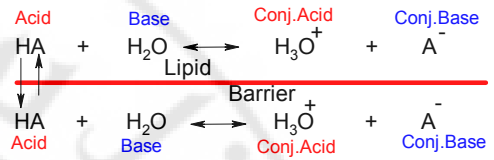
$$\underset{\text{Acid}}{HA} + \underset{\text{Base}}{H_2O} \longleftrightarrow \underset{\text{Conj.Acid}}{H_3O^+} + \underset{\text{Conj.Base}}{A^-}$$

$$K_{aq} = \frac{(H_3O)\ (A)}{(HA)(H_2O)} = \frac{(\text{Conj.Acid})\ (\text{Conj.Base})}{(\text{Base})\ (\text{Acid})}$$

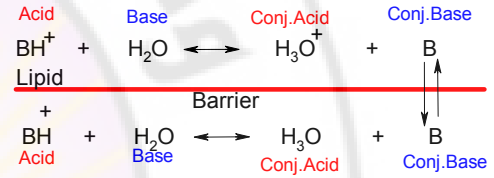
تكون ثابتة لتوازن هي :

$$pH = PKa + Log\frac{(A^-)}{(HA)} \longrightarrow pH = PKa + Log\frac{(\text{Conj.Bas})}{(\text{Acid})}$$

Damascus University



بينما العكس بالنسبة للحموض+BH يمر الأساس الفرين (الأمين الحر) غير المتشرد بشكل سريع خلال الأغشية الا قطبية Nonpolar.



يمر الدواء بدلية في الوسط الحمضي للمعدة حيث تتراوح ال PH بين ٢ ، ٦ حسب وجود الطعام تميل الحموض من نوع HA التي لها (pka 4 -5) إلى الشكل غير المتشرد ويتم امتصاصها جزئيا عبر الغشاء المخاطي للمعدة السبب الرئيسي يكون معظم الأدوية الحمضية تمتص من الأمعاءلكثر من المعدة هوكون الزغابات microvilli في الغشاء المخاطي للأمعاء .تؤمن سطح امتصاص كبير جدا بالنسبة إلى الغشاء المخاطي للمعدة . على العكس فان الأمنيات (PKa 10 – 9) تصبح حموضا قرينة من نوع +BH في حموضة المعدة ولا يتم امتصاصها عادت حتى تصل إلى الأمعاء ذات القلوية الخفيفة pH = 8 حتى هنا فان الجزء الدوائي الحاوي على الأمين سيكون في شكله الأساس الفرين غير القطبي . نذكر لأنه عندما يمر الشكل غير القطبي من الحمضHA أو الأساس B (الأساس الفرين للحمض+BH) خلال الحاجز الدسم (الغشاء الدسم) ، فان نسبة الأساس الفرين إلى الحمض (نسبة التشرد) تبقىكما هي. هذه النسبة تعتمد على PKa ثابتة وPH الوسط مثلا. في الدوران الجهازي تكون PH البلاسما 7.4 وهي أحد العوامل التي تحدد فيها إذا الدواء يميل إلى البقاء في المحيط المائي للدم أو سيتوزع عبر الأغشية الدسمة لنسيج الكبد حيث يتم استقلابه أو إلىالكليتين حيث يتم إطراحه أوخزنه نسيجيا أويذهب الى المستقبل النسيجي . من المفيد حساب نسبة أساس فرين / حمض باستعمال معادلة هندرسن – هازلباخ أو نسبة التشرد للافدرين PKa = 9.6 والاندوفيلسين PKa 4.5 في = 3.5 (PHالمعدة) و PH =8 (الأمعاء). من الطبيعي أن تؤثر نسبة الارتباط بالبروتينات بشكل كبير على إمكانية التنبؤ بالتوزع الحيوي الذي يعتمد فقط على قيمة الـ PKa

٥ - التنبؤ بالفعالية الفارماكولوجية لدواء معين

➢ **الطرق الاحصائيةMethode Statistical**

$$\% \text{ BH Ionization} = \frac{100}{1+10^{(pH - pKa)}} \qquad \% \text{ HA Ionization} = \frac{100}{1+10^{(pKa - pH)}}$$

➢ **التطبيقات العملية للفاعلية البيولوجية للدواء**

لمعرفةالفاعلية البيولوجية للايفدرين يجب حساب نسبة الايفدرين الى الايفدرين هيدروكلوريد (Pka = 9.6) في الأمعاء حيث PH = 8.0

نعوض القيم في المعادلة في المعادلة التالية:

$$pH = PKa + Log.\frac{(Conj.Base)}{(Acid)} \longrightarrow pH = PKa + Log.\frac{(Ephedrine)}{(Ephedrine\ HCl)}$$

$$8.0 = 9.6 + Log.\frac{(Ephedrine)}{(Ephedrine\ HCl)} \longrightarrow -1.6 = Log.\frac{(Ephedrine)}{(Ephedrine\ HCl)}$$

ررنبحث عن الرقم لوغاريتمية 1.6- وهو 0.025 فهذا يعني ان ٢٥جزء من الايفدرين مقابل ١٠٠٠ جزء فدرين HCl في الأمعاء حيث PH= 8، ولحساب النسبة المئوية للتشرد في الشروط السابقة نطبق التالي :

$$\% \text{ BH Ionization} = \frac{100}{1+10^{(pH - pKa)}} \longrightarrow \% \text{ BH Ionization} = \frac{100}{1+10^{(8.0 - 9.6)}} = 97.6\ \%$$

أن ٢،٤ % فقط من الايفدرين يتواجد بشكل غير متشرد كأساس قرين في المقابل لو استخدمنا مركب حمضي مثل الاندوميتاسين pKa = 4.5 في الامعاء pH = 8 ومعرفة النسبة المئوية للتشرد نطبق التالي :

$$\% \text{ HA Ionization} = \frac{100}{1+10^{(pKa - pH)}} \longrightarrow \% \text{ HA Ionization} = \frac{100}{1+10^{(4.6 - 8)}} = 99.97\ \%$$

➢ **تأثير الحرائك الدوائية على pKa**

هناك تأثير واضح لقيم الـ PKa على الحرائك الدوائية وتوزعه .حيث يتم نقل الدواء بوساطة الدم الحاوي على نسبة كبيرة من الماء حيث تميل الأدوية ذات الشكل المتشرد إلى التوزع بشكل أسرع من تلك غير المتشردة مع بعض الاستثناءات.

يجب أن يترك الدواء الوسط القطبي من البلازما plasma ليصل إلى مكان التأثير.

بشكل عام تمر الأدوية خلال الأغشية الا قطبية Nonpolar لجدران الاوعية الشعرية ،الأغشية الخلوية و الحاجز الدماغي الدموي بالشكل غير المتشرد بالنسبة للحموضHA فان الحمض يعبر مباشرة هذه الأغشية حسب الآلية التالية :

أي الجرعة المميتة لـ 100%من العينة . يلاحظ أن أكثر المركبات هو كلوريرومازين حيث BR (LD100) هي 000006 ميللي مول وأقلها فعالية هو الايتانول حيث BR = 0.087 أي يحتاج الايتانول إلى 13.800 ضعف من ميللي مول لقتل 100% من العينة لتجربة في هذه المعايرة. ذا أردنا رسم BR مقابل معامل التوزع PC حسب الخط البياني التالي نلاحظ بتبعثر scatter النقاط عند محاولة Attempt رسم خط مستقيم حيث نلاحظ أن المركبين ١و١١ على مسافة بعيدة من المركبات التسعة الأخرى . بالإضافة إلى لختلاف الفعالية بـ 13800مرة .

أيضا : خط التقهقر الذي معادلته $B_R = -0.0000\ PC + 0.0117$ حدود بلا معنى إحصائيا الانحدار Slope صفر مما يعني أنه معامل التوزع ليس له تأثير على الفعالية الحيوية ومن الجدول التالي و يتضح أيضا كلما كلنت نسبة أوكتانول / ماء (معامل التوزع) مرتفعة كلما كان المركب ساما. معامل الارتباط $r^2 = 0.05$ ما يعني أنه ليست هناك علاقة إحصائية ولضحة بين الفعالية ومعامل التوزع لذا فيما إذا كان بالإمكان رسم العلاقة الخطية باستخدام لوغاريتم الفاعلية الحيوية ومعامل التوزع نلاحظ لنه باستخدام التعابير اللوغاريتمية فان الفرق بين LD_{100} للكلور يرومازين $Log\ B_R = -5.2$ والايتانول $LogB_R = -1.06$ هو 4.14 وحدات لوغاريتمية وبشكل مشابه فان معامل التوزع للكلور روبرمازين والايتانول هو4.53 وحدة لوغاريتمية . عند رسم لوغاريتمBR مقابل لوغاريتم PC نلاحظ علاقة عكسية بين الخواص الفيزيوكيميائية والاستجابة الحيوية وتكون معادلة التقهقر ممتازة حيث معامل الارتباط 0.9191 .$LogB_R = -1.1517\ Log\ PC - 1.4888$ لا توجد ميزة إحصائية لاستعمال لمقلوب reciprocal الوغاريتم مع الاستجابة الحيوية إن العلاقة الإيجابية مستقيمة مع ملاحظة ان الفعالية الحيوية تزداد زيادة معامل التوزع (أو المتثابينات الفيزيوكيميائية الأخرى) في تفسير خط بياني والجدول التالي يتضح أن الفعالية الحيوية تزداد على نقص كمية المركب اللازمة للحصول على الاستجابة حيوية محددة . كما شرحنا سابقا يمر الدواء خلال مراحل توزع :

- يترك السوائل المائية خارج الخلوية .
- يمر خلال الأغشية الدسمة
- يدخل أوساط مائية أخرى مثل الوصول للمستقبل

بالمفهوم السابق نخضع الدواء لنفس ظاهرة التوزع التي يشاهدها في أي مادة كيميائية توضع في قمع فصل يحوي الماء أو أي محل لا قطبي مثل الهيكزان ، الكلوروفورم أو الايتر الفرق بين قمع الفصل وما يحدث حقيقة في الجسم هو أن التوزع في القمع سوف يصل إلى توازن حيث معدل المادة التي تترك المحلول المائي وتدخل المحلول العضوي يساوي معدل المادة التي تترك الطور العضوي وتدخل المحلول المائي وهذا مالا يحدث في العضوية الحية. نلاحظ التغيرات الدينامكية التي تحدث للدواء مثل الاستقلاب والارتباط بألبومين البلاسما، الاطراح الارتباط بالمستقبل محيط الدولئي ليس ثابتا. بعد التطبيق يدفع الدواء خلال الأغشية بسبب

إن هدف الكيميائيين الدوائيين هو التحديد الكمي لتأثير التغيرات في بنية الدواء على الاستجابة الفارماكولوجية هناك ثلاث أهداف في تصميم الدواء :

- التنبؤ بالفعالية الحيوية في المركبات غير المفحوصة Untested
- تحديد المتطلبات البنيوية لتحقيق تلاؤم بين جزيئه الدواء و المستقبل
- تصميم مجموعة لختبارات لمجموعة مركبات لزيادة كمية المعلومات المتعلقة لعلاقة البنية بالفعالية من أقل عدد من المركبات المفحوصة ،هذا الجانب من الكيمياء الدوائية يشار إليه بالعلاقة الكمية للبنية بالفاعلية QSAR إن هدف دراسات العلاقة الكمية للبنية بالفاعليةQSAR كان أولا مقترحا حوالي 1865 إلى 1870 من قبل Crum-Broun وFraser الذي أظهر أن التحويل التدريجي في البنية الجزئية لمجموعة من السموم أظهر بعض الاختلافات المهمة في تأثيرها وافترضوا أن التأثير الفيزيولوجي للجزئي ϕ هو تابع للتكوين الكيميائي C وهذا يعبر عنه بالمعادلة $\phi = f(C)$ تنص المعادلة السابقة على أن التغير المحدد في البنية الكيميائية ينتج عنه تغير متوقع في التأثير الفيزيولوجي وجد أن الاستجابة الحيوية يمكن التنبؤ بها من خلال الصفات الكيميائية والفيزيائية مثل ضغط البخار, الانحلال بالماء, المتحولات الإلكترونية, الوصف الفراغي Stteric descriptors معامل التوزع Partion Coefficient . يعد معامل التوزع حاليا المقياس الكيميائي الفيزيائي السليم الوحيد للدراسات QSAR

$LogB_R = a$ (خواص فيزيائية و الكيميائية) +c (معادلة خطية)

حيثBR = لستجابة دوائية محددة يعبر عنها بالميللي مول ثابتة التثبيط K_i inhibitory الجرعة الفعالة في 50%من الأشخاص (ED_{50}) ، الجرعة المميتة في 50% من الأشخاص (LD_{50}) أو التركيز الأدنى المثبط (MIC)من الشائع التعبير عن الاستجابة الحيوية بـ $1/B_R$ أو 1/C.

a = معامل التقهقر أو لنحدار الخط المستقيم .

c = Intercept مصطلح يعترض على محور y (عندما تساوي الصفات الكيميائية الفيزيائية صفرا) .

من الضروري معرفة كيفية تفسير المظاهر الفارماكولوجية المحددة ED_{50} مثل وهي كمية الدواء اللازمة لاعطاء الاستجابة الدوائية المحددة لنفرض أن ED_{50} لدواء ما هي ١ ميللي مول وللدواء B هي ٢ ميللي مول. هذا يعني أن الدواء A أقوى بمرتين من الدواء. B أي كلماكلنت MIC , ED50 , LD50 , ED90 أصغر كلما زادت كمية المادة المفحوصة تستعمل القيمة اللوغاريتمية للمتغير التابع (التركيز اللازم لاعطاء لستجابة حيوية محددة).لجعل المعلومات خطية وكما سيظهر لاحقا فانQSAR ليست دائما خطية . لماذا يعبر عادة عن الاستجابة الحيوية بمتبادل Reciprocal ?

يمكن لستنباط أحيانا أكثر من علاقة حيوية Valid و التعبير عن الفعالية هي الاستجابة الحيوية بمتبادل Reciprocalينتج عنه لنحدار إيجابي تبين الأمثلة عن بعض المركبات حيث الاستجابة الحيويةBR (LD100)

للماء في الاوكتانول.وجود الماء في طورn- أوكتانول يقربه من الخواص القطبية لا طبقة الدسمة المضاعفة بينما نقص الأوكتانول في الماء يقلدا أو يحاكي المكونات المائية الفيزيولوجية . على العكس فان نظام التوزع مثل هكسان / ماء أو كلوروفورم / ماء يحوي قليلا من الماء في الطور العضوي بحيث أنها نماذج ضعيفة لتمثل نظام طبقة الدسم المضاعفة/ الماء الموجدة في الجسم بنفس الوقت تذكر أن نظام n - أوكتانول / ماء هو فقط تقريب للبيئة الموجودة على سطح العامل بين الغشاء الخلوي والسوائل خارج/ دلخل الخلية. الطريقة الأساسية للحصول على معامل التوزع بحصن كمية موزونة من المادة الكيميائية في قارورة يحوي كمية مقاسه من الأوكتانول المشبع بالماء والماء المشبع بالأوكتانول يوقى الطور المائي عدة مرات بدارئة فوسفاتية PH = 7.4 ليعكس البيئة الحيوية الطبيعية . وهذا يصحح النسبة أساس قرين / حمض الموجودة في العضوية الحية تحدد الكمية من المادة الكيميائية في واحد أو لتنين من الأطوار بطريقة تحليلية مناسبة من المعادلة:

$$P = \frac{(Chemical)_{oct.}}{(Chemical)_{aq.}}$$

تم تحديد معامل التوزع في أوكتانول/ ماء لألا ف المركبات بما فيها الأدوية الكيماويات الزراعية وسلئط حيوية , مستقلبات مواد كيمائية شائعة. أيضا تم تحديد هذا المعامل في أنظمة محلات عضوية / ماء وأخرى مثل الايتر ، كلوروفورم والهكزان أيضا تم تحديد معادلات تربط بين معامل التوزع لنظام محل عضوي / ماء ومعامل التوزع في نظام محل عضوي أخر / ماء إن تحديد معامل التوزع عملية مملة ومستهلكة للوقت. بعض الكيماويات غير ثابتة أو تتدرك خلال عملية الخض السابقة والتي قد تستغرق عدة ساعات ولا يمكن الحصول عليها بنقاوة كافية من أجل التحديد الدقيق هذا قاد إلى محاولات لتقريب معامل التوزع للمركبات المتشابة الشائعة لهذا يمكن لستعمال الـ TLC أوHPLC في كلتا الحالتين يكون الطور الثابت لا قطبي إما بروليط ثابتة (عادة اوكتاديسيل سيلان) أو بالتغليف بأوكتانول , زيوت معدنية. يحتوي الطور المتحرك على محل عضوي ممتزج مع الماء كي يحمل كمية كافية من المادة التي يتم تحديد معامل توزعها في المحلول .

يتم في بعض الأحيان حساب معامل التوزع من معلومات الاحتباس بالتحليل الراجع باستخدام بالمعادلة :

$$\text{Log. } P = a\,(\text{Log. retention}) + c \qquad (1)$$

a : حيث معامل التقهقر أو لنحدار الخط المستقيم

c : مصطلح على محورY و تكون X = 0 وقد سبق ذكرهما معا و يتحدد من المعادلة السابقة منحيان هما a وc :

$$\text{Log. } BR = a\,(\text{Log. phgsical chemicalpropertier}) + c$$

يحدد معامل التوزع لمجموعة من المواد المتشابهة جدا بشكل أولي من طريقة الخض في القارورة ثم يؤخذ من الاحتباس للمجموعة نفسها في نظام الكروماتوغرافي الذي سيستخدم لمجموعة جديدة من المركبات فؤخذ قيم تركيزه العالي في السوائل خارج الخلية نسبة إلى التركيز دلخل الخلايا وفي محاولة للوصول إلى التوازن سيكون ا نسياب الدواء من الدوران الجهازي.خلال الأغشية إلى المستقبلات عندما يستقلب الدواء ويطرح من الجسم يتم إعادة سحبه عبر الأغشية ويتناقص تركيز الدواء عند المستقبلات نظرا لأن عملية لنتقال الدواء عبر الأغشية في معظم الأحيان هي عملية توزع فان معامل التوزع أصبح أكثر خاصة فيزيوكيميائية أهميةالسؤال الذي يجب طرحه هنا نظام المحل غير القطبي وغير القابل للامتزاج الذي يحاكي الحاجز الغشائي/ ماء /دسم الموجود في الجسم ؟

من الواضح الآن إن نظام أوكتانول / ماء هو نموذج ممتاز لتوزع الدواء في الجهاز الحيوي من الممكن أن يناقش المرء أن لكتشاف أوكتانول- N معقولة لمحاولات تحديد عامل التوزع المبكرة كان صدفة . يجب فهم الطبيعة الكيميائية للأغشية الدسمة هذه الأغشية ليس دسمة لا مائية للغاية أو ذات طبيعة زيتية .يمكن اعتبارها كتقدير أولي طبقتان من الدسم تحتوي على رأس قطبي وذيل كبير كارة للماء تعد الفوسفوغليسدات المكون الأساس لطبقة الدسم الثنائية من المجموعات الأخرى ثنائية الوظيفة الدسمة سفينغوميلين sphingomyelins غالاكتوسيريروسيد galactocerebrosides , البلاسموجين plasmalogens يتكون الجزء الكارة للماء بشكل كبير من حموض دسمة غير مشبعة معضمها تحوي رباط مضاعف مقرون لان بالإضافة لذلك هناك كميات لا بأس بهامن السترات الكولسترول , البر وتينات , السكاريدات المتعددة المخاطية المشحونة في الأغشية الدسمة النتيجة النهائية هي أن هذه الأغشية ذات بنية منظمة تشكل قنوات لنقل جزيئات مهمة مثل المستقلبات الهرمونات من الحموض الأمنية, الغلوكوز الحموض الدسمة دلخل الخلية والتخلص من نولتج الفضلات ومنتجات العمليات الخمائرية خارج الخلية تعد الأغشية الخلوية ديناميكية حيث تتشكل أو تختفي هذه القنوات حسب حاجة الجسم بالإضافة لذلك فان الأغشية على سطح الخلايا.النيكلوتيدية لها علاقات مستضدة نوعية معقد توافق النسج بحيث إن النظام المناعي يراقب حالة الخلية .هناك مستقبلات على سطح الخلية حيث ترتبط الهرمونات مثل الاينسفرين بحيث تحدث سلسلة من المتحولات الحيوية الكيميائية دلخل الخلية تستعمل بعض هذه المستقبلات من الفيروسات لكسب بوليات للدخول للخلية حيث ينتج الفيروس دلخل الخلية عند تطور التقنيات يسمح الاستنساخ الوراثي بعزل المواد الدولئية المسؤولة عن تشكل وتنظيم بنية سطح الخلية حيث غلبت صورة الغشاء الدسم السلبي لتحل محلها بنية معقدة جدا منظمة بشكل دقيق .فعالة ديناميكية .

➢ معامل التوزع Partion Coefficient

سنورد فيما يلي شرحا مختصر لكيفية التشابه بين نظام التوزع n- أوكتانول / ماء ، نظام الأغشية الدسمة / ماء في الجسم .إن n- أوكتانول ليس محلا لا قطبا إلى الدرجة التي قد يتوقعها المرءحيث يحوي الأوكتانول المشبع الماء 2.3 M ماء لان جريئة الماء الصغيرة تشكل ما يشبة العنقود حول جزء هيدروكسي في أوكتانول . أما الماء المشبع با أوكتانول فتحوي كمية قليلة من الطور العضوي بسبب كبر سلسلة الـ ٨ – كربون الكارهة

a و c من المعادلة(1) باستخدام منحني تقهقر خطي عياري التعيين الثاني للنموذج الكروملتوغرافي هو أن التقريب الكروملتوغرافي لمعامل التوزع يستعمل فقط عند تحديد.زمن الاحتباس لمركبات كيميائية من نفس الزمرة ولها متبادلات متشابهة وبسبب هذه التحديدات يستعمل الشخص الذي يعمل في الكيمياء الدولئية معلومات الاحتباس مباشرة في التنبؤ بالاستجابة الحيوية :

$$\text{Log. BR} = a\,(\text{Log. retention}) + c$$

إن زمن الاحتباس المادة كيميائية في نظام كروملتوغرفيا هو نتيجة مجموع خواص التوزع الفراغ Stelic الالكترونية للمادة نظرا لكون الخواص الفيزيائية الكيميائية السابقة متغيرات ذات أهمية في تحديد الاستجابة الحيوية للدواء فقد تم لستخلاص معامل ارتباط ممتاز بين متتلبات الاحتباس في الكروملتوغرافيا والاستجابة الحيوية فالمعادلة السابقة تفيد في التنبؤ بالاستجابة الحيوية.لكنها ليست مطلقة وهذا يتضح من نماذج المعادلات

$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) + c$$
$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log P)^2 + c$$
$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log \beta\, b + 1) + c$$

لأن الصفات الدقيقة الفيزيوكيميائية متحدة في مصطلح زمن الاحتباس في الكروملتوغرافيا أي لنه من غير الممكن تحديد أهمية ألفه الدسم التأثيرات الكهربية أو الفراغية على الاستجابة الحيوية عند لستخدام المعادلة:

$$\text{Log. BR} = a\,(\text{Log. retention}) + c$$

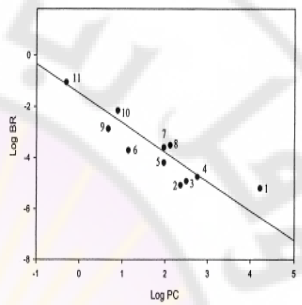
تم التركيز حديثا على حساب معامل التوزع على أساس محتوى الجزئي من الذرات حيث أن كل نموذج ذري يفترض أن يساهم بشكل ثابت في معامل التوزع . ان الافتراض السابق سرعان ما يتحطم فقد لستعملت عدة عوامل تصحيح مثال سيكلوهكزان

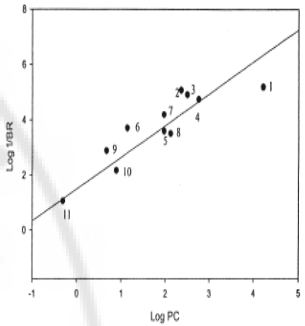
$$\text{Log } P = 6\,(\text{carbon atoms}) + 12\,(\text{hydrogen atoms}) + (n-1)\text{bonds} + \text{double bond}$$

C = 0.2 H = 0.23 Cyclohexane n-1 = 6-1 = 5

$$\text{Log } P = 6\,(0.2) + 12\,(0.23) + 5\,(-0.09) + (-0.55) = 2.96$$

من أجل المقارنة فان معامل التوزع المشاهد لـ (أوكتانول / ماء) معبرا عنه باللوغاريتم هو 2.86 تصبح الحسابات السابقة معقدة بسبب عامل التصحيح ولذلك يجب أجراؤها من خلال برامج الكمبيوتر تحلل البنية وتحدد البني التي تحتاج لعامل تصحيح . تعتمد صحة طرق الحساب على التحديد التجريبي الأولي لمعامل التوزع للمواد الكيميائية التي تبدي خواص كيميائية متشابهة ، إن قيمة معامل التصحيح للذرات المجموعات الروابط مشتقة من عوامل التوزع المحددة تجريبيا تتواجد عدة برمجيات تجارية لتصميم الدواء تحتوي على نموذج modules تقدر معامل التوزع للمادة الكيميائية بعضهم يستعمل الطريقة التي سبق ذكرها في الحساب بعضهم يستعمل متحولات كيميائية كمية في كل الحالات يستعمل يجب أن يكتب اللوغارتيم لمجموعة من المركبات كيميائية متنوعة التي تم تحديد معامل التوزع لها مسبقا بطريقة الخض في الفارورة Flask هناك طرق أبسط لتقدير المحبة





نلاحظ وجود فرق حوالي الضعف في قيمة ϕ_{meta} و ϕ_{para} للمتبادلات الأليفاتية $CH_3\ CH_2\ CH_3$, $-CH_2$, $-CH_3$ وهناك فرق أيضا لميتوكسي $-OCH_3$ أمينورفلور و هيدروكسي فينول . هناك فروقات رقمية ضئيلة في قيم ϕ_{meta} و ϕ_{para} للمجموعة الأليفاتية وللهالوجينات الأربعة ليس من المستغرب أن نلجأ للجدول للحصول على متثابتات مفقودة مثل قيم Es للأستيل و N –أسيل أيضا يستعمل الكيميائي الدوائي معلومات الجداول الشاملة لتقليص عدد المتبادلات المطلوبة لإيجاد فيما إذا كانت الاستجابة الحيوية حساسة للتأثيرات الكهربائية - الفراغية - التوزعية ويتم ذلك باختيار متبادلات في مجالات رقمية لمختلف المتحولات . من الممكن اعتمادا على الاستجابة الحيوية التي تم الحصول عليها من اختيار مركبات جديدة تحديد التوزع , الانكسار المولي , السحب الإلكتروني / الصفات الملحة للإلكترون وهي محددات هامة للاستجابة الحيوية المرغوبة.

- **نماذج العلاقة الكمية للبنية بالفاعلية Models QSAR**

حاليا توجد ثلاث نماذج أو معادلات التحليلQSAR باستعمال المتحولات الفيزيوكيميائية في المعادلات التالية :

$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) + c$$
$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log P)^2 + c$$
$$\text{Log } 1/BR = a\,(\log P) - b\,(\log \beta b + 1) + c$$

يتضح من المخطط التالي الذي يربط بين ثابتة التوزع والفاعلية البيولوجية وصولا إلى إيجاد العلاقة الكمية للبنية بالفاعلية QSAR

للدسم تعطي نتائج تصحيح منطقية تعتمد على تأثير إضافي على معامل التوزع عند تغير مجموعة متبادلات على نفس الجزئي . تم خلال السنوات الماضية تطوير جدول يحتوي بشكل شبه شامل على مساهمة π لمجموعة ولسعة من المتبادلات على معامل التوزع هذه الطريقة تتوضح من خلال مثال كلورالبنزين . إن Log Pللبنزن2.13 وLogP لكلور البنزين2.84 ويمكن الحصول على قيمة π لمتبادل الكلور من خلال طرح قيم Log P للبنزن وكلور البنزين

$$\pi Cl = \log P_{chlorobenzene} - \log P_{benzene} = 2.84 - 2.13 = 0.71$$

رغم أن طريقة المتبادلات π محدودة لاسيما عندما يكون هناك طنين واضح و تأثير لستدلالي ناتج عن وجود متبادلات متعددة فإن جيدة لسلسة مركبات لها نموذج متبادلات متشابه .

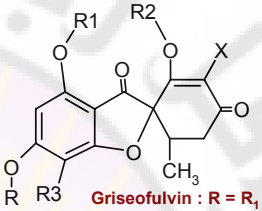
- **متثابتات فيزيوكيميائية أخرى**

هناك سلسة ثوابت تقيس المساهمةContribution للمتبادلات الفيزيوكيميائية الإجمالية للجزئي وهي تتضمن متثابتات كلا من الثوابت التالية : ثابتة هاميت Hammett (Φ)، ثابتة تافت ستريك Taft stric **(Es)** ، ثوابت فراوب Verloop متعددة الابعاد الفراغية(B_5 , B_1, L) وثابتة الانكسار المولي molar

Compound	Log 1/BR	1/BR	BR	BR × 1000	Log BR	Log PC	PC × 0.01
1. Chlorpromazine	5.20	158489.32	0.000006	0.006310	−5.2000	4.22	165.95869
2. Propoxyphene	5.08	120226.44	0.000008	0.008318	−5.0800	2.36	2.2908677
3. Amitriptyline	4.92	83176.38	0.000012	0.012023	−4.9200	2.50	3.1622777
4. Dothiepin	4.75	56234.13	0.000018	0.017783	−4.7500	2.76	5.7543994
5. Secobarbital	4.19	15488.17	0.000065	0.064565	−4.1900	1.97	0.9332543
6. Phenobarbital	3.71	5128.61	0.000195	0.194984	−3.7100	1.14	0.1380384
7. Chloroform	3.60	3981.07	0.000251	0.251189	−3.6000	1.97	0.9332543
8. Chlormethiazole	3.51	3235.94	0.000309	0.309030	−3.5100	2.12	1.3182567
9. Paraldehyde	2.88	758.58	0.001318	1.318257	−2.8800	0.67	0.0467735
10. Ether	2.17	147.91	0.006761	6.760830	−2.1700	0.89	0.0776247
11. Ethanol	1.06	11.48	0.087096	87.096359	−1.0600	−0.31	0.0048978

refractivity **(MR)** . حيث أصبح الأخير (MR) المتحول الفيزيوكيميائي الثاني في الأهمية المستعمل تقليديا لتحديد نموذجmodeling العلاقة الكمية للبنية بالفاعليةQSAR مصطلح معقد يعتمد على قرينة لانكسار الجزئي الوزن الكثافة ويمكن اعتباره قياسا للصفات الكهربية للجزئي . من أحد أسباب شيوعه هو سهولة حسابه من جداول ,.باستعمال عدد أقل من عوامل التصحيح للذرات إن لاختيار المتبادلات من مجموعة كيميائية محددة لا يختبر بالضرورة على التأثير متغير ما على الفعالية الحيوية حيث لنه في الجدول التالي :

P والصفات الإلكترونية (σ) ثم اقتراح أن الفعالية المضادة للفطور تعتمد على النظام الاينوني enone الذي يسهل إضافة الغريزوفولفين إلى مجموعة محبة للنواة مثل SH - في أنزيم الفطور

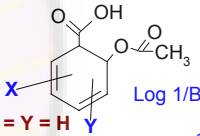


$$\text{Log } 1/BR = a (\log P) + c$$

$$\text{Log } 1/BR = 0.56 (\log P) + (2.19)\sigma_x - 1.32$$

Griseofulvin : $R = R_1 = R_2 = -OCH_3$, R_3=Cl , X = H

في نموذج المعادلة(الخط البياني) من نوع القطع المكافئ : مثال مجموعة متبادلات ساليسيلات أستيل المختبرة على الفعالية المضادة للالتهابinflammation توجد علاقة غير خطية بين الاستجابة الحيوية والخاصة المحبة للدسم وتأثيرات واضحة مع المتبادلات على الموقع الفراغي Steric (4)



$$\text{Log } 1/BR = a (\log P)^2 - b (\log P) + c$$

Aspirine : X = Y = H

$$\text{Log } 1/ED50 = 1.03 (\log P) - 0.20 (\log P)^2 - 0.05 L^{(4)} - 0.24 B^{2(4)} + 2.29$$

المتحولات المولية الفراغية Sterimol المستعملات في المعادلة هما L وهي طول المتبادل على المحور بين الذرة الأولى للمتبادل والمركب الأم و B 2 هي معامل العرض Width لم يكن لSteric effects تأثير إحصائي واضح على الموقع (3) معامل التوزع المثاليLog Po لمتبادلات الأسبرين في هذه المعايرة كان 2.6 ، بالإضافة لنماذجQSAR المعتمدة على الاستجابة الحيوية تستعملQSAR لتحليل الفعالية الحراك الدوائية أحد الأمثلة هو المعادلة التي تشبه امتصاص البابيتوريات والتي تقود إلى نموذج معادلة ثنائي الخط bilinear ويحسب ثابتة معدل الانتشار

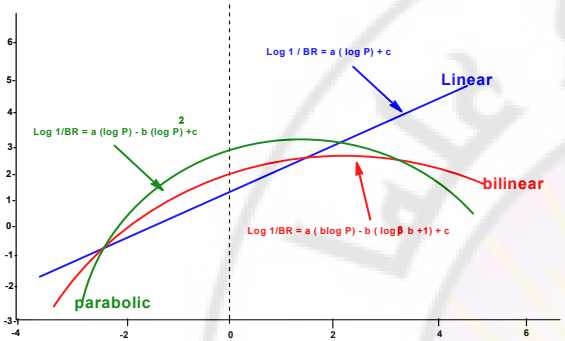
$$\text{Log } 1/BR = a (\log P) - b (\log \beta b + 1) + c$$

$$\text{Log } K_{Diff.} = 0.949 (\log P) - 1.238 (\log \beta b + 1) - 3.131$$

$$\text{Log } K_{Diff.} = \text{diffusion rate constat} \quad \beta = -1.271 \quad \text{Log } p = 1.79$$

من المناسب هنا أن نسأل هل آل تحديد لمعاملات التوزع وجمع المتثابتات الفيزيوكيميائية مفيد فقط عندما تكون هناك Valid QSAR الجواب قطعا لا؟

من أهم تطبيقات QSAR هو التصميم العملي لاختيار مركبات جديدة لاصطناعها واختيارها .



أن القيمة المثالية لـ Log P حيث النشاط الحيوي الأعظمي تكون قبل الانخفاض في الفعالية . أحد التفاسير لهذه الظاهرة هو إن الأدوية المحبة للماء يمثل للبقاء في الطور المائي حيث بينما تفضل الأدوية المحبة للدسم البقاء غي طبقة الدسمة المضاعفة وفي كلتا الحالتين تبقى كمية قليلة من الدواء لتنتقل إلى المستقبل مما ينتج عنه نقص في التركيز الفعلي ل الدواء المرتبط – مستقبل أي ينزاح التوازن في التفاعل التالي إلى اليسار. هناك مجموعة من الأدوية لها Log p قرب أعلى نقطة في المخروط (القطع المكافئ) في الخط البياني حيث إن التوازن المحب للدسم – المحب للماء سيسمح لها بالنفوذ دلخل الحولجز المائية والدسمة للوصول إلى المستقبل إن المعادلة التي تستخدم حاليا في QSAR هي :

$$\text{Log } 1/BR = a (\log P) - b (\log \beta b + 1) + c$$

تتألف من خطين مستقيمين صاعد ونازل . يربط β بين الخطين . هناك عدة تفاسير للمصطلح β أحد التفاسير يعتمد على النسبة الثابتة معدل الانتشار خارج طبقة الأوكتانول إلى الوسط المائي وهي مختلفة عن معدل الانتشار خارج الطبقة المائية إلى طبقة الأوكتانول أي بعبارة أخرى إن معدل الانتشار من السوائل خارج خلوية إلى الطبقة الدسمة المضاعفة يختلف عن معدل الانتشارمن خارج طبقة الدسمة المضاعفة إلى الوسط دلخل الخلية . هناك تفسير أخر يعتمد على معرفة إن حرائك التوزع عبر طبقة الدسمة المضاعفة تختلف عن Kinatic حرائك النلتجة عن الارتباط بالمستقبل .يأخذ تفسير ثالث في الحسبان الأحجام المختلفة للطبقات المائية والدسمة المضاعفة في العضوية الحية سنقدم فينا يلي ثلاثة أمثلة عن المعادلات QSAR المأخوذة من معلومات الكيمياء الدوائية .

المثال الأول

هو علاقة خطية والإثنان الاخران هما قطع مكافئ وخط ثنائي عند دراسة مجموعة من مشابهات . الغريزوفولفين أظهرت علاقة خطية بين الاستجابة الحيوية وكل من الخاصة المحبة للدسم Lipophilicity Log

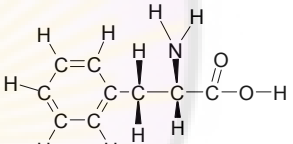
لها تأثير ضئيل على الفعالية الحيوية على العكس فان ميثيل وليزوبروبيل على R1 وميتوكسي وبروبوكسي وبوتوكسي على R2 و ثلاث متبادلات من النيتروفينوكسي على R3 وثيو على R4 تؤثر بشكل واضح على الفاعلية الحيوية إن لوغاريتم 1/ BR المتوقع للمركب حيث R1 ميثيل و R2 بروبوكسي و R3 ٤- نيتروفينوكسي و R4 ثيو . تحسب من المعادلة التي:

Log. BR = R1 + R2 + R3 + R4 + Base molecule

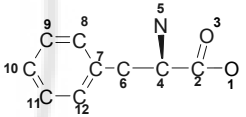
بالتعويض في المعادلة نحصل على الفاعلية الفارماكولوجية لكل مركب . 3D-QSAR يعتمد على اللوغاريتم molecular modeling حيث يأخذ بعين الاعتبار البعد الفراغي داخل وعن الجزيئي حيث كل نقطة لها توضع على محاور z, y, a

- **التوضع الوصفي Topological Descriptors**

تعتمد الطريقة بديلة لوصف البنية الجزيئية على نظرية الرسم graph theory حيث تعتبر الروابط التي تربط الذرات طريقا معترضا من ذرة إلى أخرى الصيغة الكيميائية التالية تمثل D - فينيل ألانين و الهيدروجين غير الظاهر في الرسم



All -atoms graph



H-suppressed graph

D - Phenylalanine

Connectivity Table for Hydrogen-Suppressed Phenylalanine

Atom	O-1	C-2	O-3	C-4	N-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12
O-1		X										
C-2	X		X	X								
O-3		X										
C-4		X			X	X						
N-5				X								
C-6				X			X					
C-7						X		X				X
C-8							X		X			
C-9								X		X		
C-10									X		X	
C-11										X		X
C-12							X				X	

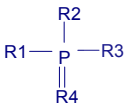
لنفترض أن هناك مجموعة أو سلسلة جديدة من الجزيئات التي يتم لصطناعها بدءا من البنية التالية الهدف هي لختيار تأثير ١٦ متبادل على كل موقع على التصميم أن الاحتمال هو $١٦^{٣}$ أي ٤٠٩٦ إذا افترضنا أن التبادل على كل موقع يكون بمتبادل ولحد وعندما يكون الهيدروجين متضخما في موقع لم يتم المتبادل فيه يصبح هو$١٧^{٣}$أي ٤٩١٣ تكمن المشكلة في لختيار أقل عدد من المتبادلات التي تمثل مجموعات مختلفة تنفي مجالا أو فيما مختلفة للـ Lyophilization التأثير الكهربي والـ bulk . يتضمن النموذج الأولي مجموعة ميثيل و بر وبيل كنموذج عن المجموعة الأليفانية ، F وCl من مجموعة الهالوجينات , N أستيل و الفينول كنماذج عن hydrophilicity أي مع الـ H_2 سيكون هناك $٧^{٣}$ أو ٣٤٣ نموذج للتجريب أي لا زال الرقم كبيرا لكن هناك أسس معينة للوصول للحد الأعظمي من المعلومات من أقل عدد من المركبات تتضمن :

- كل متبادل يوجد أكثر من مرة على كل موقع
- يجب أن يكون عدد المرات التي يظهر فيها المتبادل في موقع معين متساويا
- لا يظهر متبادلات بنسبة ثابتة
- عند مزج أكثر من متبادل يجب آلا يكون النسبة أكثر من مزيج أخر

بإتباع القواعد السابقة فان الاختيارات التمهيدية تكون على24 – 26 مركب يشير النموذج التقريبي إلى أنواع المتبادلات ومواقعها وكيف تؤثر على الخواص الكهربية - العلمة - المحبه للدسم. وللتأكيد على أن النموذج Valid من الجيد لصطناع زوج من المركبات يتوقع أن تكون غير فعالة ويتم تكرير نموذج QSAR حتى يجد الباحث فكرة جيدة عن نماذج المتبادلات الهامة التي تعطي الفعالية المطلوبة وأيضا يتم لتباع نفس الخطوات السابقة لتقيم تأثير المتبادلات على التأثيرات السلمة أو غير المرغوب فيها وعلى الخواص الحركية يتم اعتماد الأسس السابقة لاختيار مجموعة من المركبات لاختيارها باستعمال ما يسمىIdentity variables لا حاجة للمتثلبتات الفيزيوكيميائية . تستخدم المعادلة التالية :

Log 1/BR = $\sum$ (substituent contribution) + (Contribution from the base molecule)

مثال ذلك هو مجموعة مثبطات الأستيل كولين لستيراز والتي لختبرت حسب الأسس السابقة لتصميم مجموعة من قاتلات الحشرات(المبيدات الحشري) النتيجة هي معادلة معقدة تعطي معامل التوزع لكل متبادل



$R_1 = -CH_3, -C_2H_5, -OC_2H_5, -OC_3H_7, -OC(CH_3)_2$

$R_2 = -OCH_3, -OC_2H_5, -OC_3H_7, -OC(CH_3)_2, OC_4H_9$

$R_3 = -O(C_6H_4)(_2\text{-}NO_2), -O(C_6H_4)(_3\text{-}NO_2, -O(C_6H_4)(_4\text{-}NO_2)$

$R_4 = O, S$

أظهرت النتائج مايلي :

إن مجموعة لتيل و ليتوكسي علىR1 و ليزوبركسيR2 و اوكسو على R 3 ثيو على R4

بالإضافة إلى تحليل التقهقر هناك تقنيات تحليلية أخرى تستعمل في تصميم الدواء تتضمن الإحصائيات المتعددة وتتضمن التحليل التميزي Discriminate analysis تحليل المكونات الأساسية Pattern recognition الهدف هو محاولة تأكيد ما هي المتحولات الفيزيوكيميائية والاسهام بالخواص البنيوية contribute Structural attributes التي تساهم في الفعالية الحيوية ثم تصنف المواد الكيماوية في مجموعات مثل مسرطنة / لا مسرطنة , فعالة / غير فعالة , منبهة / مثبطة يستعمل مصطلحmuilivariate بسبب التوزع الواسع والعدد الكبير للمتغيرات المستقلة التي يمكن لستعمالها , تستعمل نفس المتثابينات الفيزيوكيميائية المستعملة فيQSAR في برامج الكمبيوتر حيث تجزئي برامج الكمبيوتر الجزئي إلى بنية لساسية substructure ، مثال عن البنية الاساسية النموذجي كريونيل, Conjugation , enones

Examples of Paths Found in the Phenylalanine Molecule

t Order Path	2nd Order Path	3rd Order Path	4th Order Path	5th Order Path	Path-Cluster
O-2C	1O-2C-3O	1O-2C-4C-6C	1O-2C-4C-6C-7C	1O-2C-4C-6C-7C-8C	1O-2C-3O-4C
C-3O	1O-2C-4C	3O-2C-4C-5N	3O-2C-4C-6C-7C	1O-2C-4O-6C-7C-12C	2C-4C-5N-6C
C-4C	3O-2C-4C	3O-2C-4C-6C	2C-4C-6C-7C-8C	2C-4C-6C-7C-8C-9C	6C-7C-8C-12C
C-5N	2C-4C-5N	1O-2C-4C-5N	2C-4C-6C-7C-12C	2C-4C-6C-7C-12C-11C	
C-6C	2C-4C-6C	2C-4C-6C-7C	4C-6C-7C-8C-9C	3O-2C-4C-6C-7C-8C	
C-7C	5N-4C-6C	5N-4C-6C-7C	4C-6C-7C-12C-11C	3O-2C-4C-6C-7C-12C	
C-8C	4C-6C-7C	4C-6C-7C-8C	5N-4C-6C-7C-8C	4C-6C-7C-8C-9C-10C	
C-9C	6C-7C-8C	4C-6C-7C-12C	5N-4C-6C-7C-12C	4C-6C-7C-12C-11C-10C	
C-12C	6C-7C-12C	6C-7C-8C-9C	6C-7C-8C-9C-10C	5N-4C-6C-7C-8C-9C	
C-10C	7C-8C-9C	6C-7C-12C-11C	6C-7C-12C-11C-10C	5N-4C-6C-7C-12C-11C	
0C-11C	7C-12C-11C	7C-8C-9C-10C	7C-8C-9C-10C-11C	6C-7C-8C-9C-10C-11C	
1C-12C	8C-9C-10C	7C-12C-11C-10C	7C-12C-11C-10C-9C	6C-7C-12C-11C-10C	
	9C-10C-11C	8C-9C-10C-11C	8C-9C-10C-11C-12C	7C-8C-9C-10C-11C-12C	

حلقات بأحجام وأنواع مختلفة مثل متبادلات 3.1 أو 2.1 النتيجة النهائية هي أنه حتى في حال كون الجزيء ذي حجم متوسط هناك 50 إلى 100 متغيرات Variables تتضمن التقنية تطوير مجموعة واسعة من المواد الكيميائية ذات الصفات (الخواص) المحددة من حيث الفعالية الحيوية المتوقعة ويسمى ذلك ب Training set ويتضمن مئات بل آلاف من المركبات تقسم إلى نماذج فعالة وغير فعالة في الواقع يتم دراسة المجموعات الأقل من١٠٠ مركب . معظم هذه الدراسات والاستقصاءات هي من النوع الراجع الذي يعتمد على تحليل معلومات ضخمة من مصادر واسعة عند تثبيتTraining set تستخدم تقنيات متعددة تصمم اللوغاريتمات لاختيار مجموعة لها التأثير البيولوجي الأعظمي ثم تختبر الفعالية المتوقعة بمجموعة من المركبات وضعت في الاختبارات الحيوية نفسها Training set .يجب أن نختار الباحث مجموعة المعلومات التي لا يمكن الحدس نتائجها ولا يمكن تصنيفها من قبل الكيميائي الدولئي وإذا تمت العملية السابقة بشكل ملائم فان طرق التصنيف تحدد الصفات الفيزيوكيميائية والنبوية التي تنبئ بشكل جيد بالفعالية الحيوية. هناك عدة أمثلة عن التطبيق الناجح لهذه التقنية تتألف إحدى الدراسات من مجموعة متنوعة من 140 مهدئ Tranquilizers و79 Sedative

تم الترقيم اعتباطيا وليس بالاعتماد علىIUPAC أو قواعد الكيمياء للمصطلحات وتم تركيب الجدول السابق لروابط هذا المركب ،هذا الجدول هو وصل ثنائي الأبعاد لجزيء الفينيل الأنين مستبعد الهيدروجين . هذا الجدول لا يظهر أبعاد ثلاثية وهذا النوع من جداول الوصلConnectivity هو نفسه لجميع الجزيئات التي لها ذرات غير متناظرة (D مقابل L) أو تلك التي تتواجد على أكثر من تشكيل Conformation مثل .....) (gauche , boat , chair لا تتحدد نظرية الرسم بالطرق التي ترسمها الروابط الكيميائية ففي شكلها الصافي فان الذرات على حلقة الفنيل لمركب الفنيل ألانين لها طرق ترتيط الذرة (7) مع الذرات (9 , 10 , 11 ,12) والذرة (10) مع الذرة (12) أيضا فان الرسم يحد ذلته يميز بين الروابط(N , O , I) الأحادية والثنائية والثلاثية ونوع الذرة إن التطبيق الشائع لنظرية الرسم المستعمل من قبل الصيدلي الدولئي هو التوصيل الجزئي molecular connectivity هي الطرق إلى الروابط الكيميائية الفعلية للجزئي يظهر الجدول السابق , طرق متعددة محتملة للفينيل ألانين تتضمن الطرق المستقيمة والتفرعات إن القيم الرقمية لكل طريق أو طريق تفرع تعتمد على عدد الروابط غير الهيدروجينية لكل ذرة مثلا لنفرض ذرة الأكسجين (1) إلى ذرة الكربون (2) أن الصيغة هي مقلوب الجذر التربيعي لعدد الروابط فالأوكسجين (1) فان قيمة الربط connectivity value هي (1) ,أما أوكسجين الكربونيل(2) فالقيمة هي $2^{-1/2}$ أو 0.707، لاحظ أنه لا يوجد فرق بين الأوكسجين أو الأزوت (5) حيث الاثنان لهما روابط غير هيدروجين ولحد وقيمة تتوصيل(١) يشكل مشابه لا يوجد فرق في القيمة أوكسجين الكربونيل وكربون المثيل إن القيم التوصيل النهائية لطريق هي مقلوب الجذر التربيعي للمركبات كل من أجل الطريق الثلثي 2C - 4C-6C فان مقلوب الجذر التربيعي هو $(3x3x2)^{-1/2}$ حيث تم حساب قيمة كل طريق لا تميز الطريقة السابقة بين الذرات التي لها نفس عدد الروابط غير الهيدروجينية تعتمد طريقة تميز الذرات غير المتجانسة عن بعضها وعن ذرة الكربون على الفرق الاختلاف بين عدد الكترونات التكافؤ وعدد ذرات الهيدروجين المحتملة (لا تظهر الهدروجينات في المخطط) أن مصطلح ان الربط التكافؤي Connectivity Valence لأوكسجين الكحولي هو سته روابط الكترونية تكافؤية يحتل لحدها الهيدروجين ويبقى خمسة روابط أن مصطلح أن الربط التكافؤي Connectivity Valence لأزوت الأمين الأولي هو خمس روابط الكترونية تكافؤية يحتل الهيدروجين لثنان ويبقى ثلاث روابط ،هناك تعديلات مختلفة للتميز بين الذرات وتحديد ما يحيطها في الجزئي . أمكن الحصول على معادلات تقهقر ممتازة باستعمال Topological indices . لكن المشكلة حتى تفسير ماذا تعني ؟ ما هي المصطلحات التي تعرف الفعالية هل هي الألفة للدسم , electonic ? Steric bulk مشكلة أخرى هي أية تعديلات أو تحوي في الجزئي يمكن لستخدلمه لتعزيز الفعالية أكثر ، حيث هل على الكيميائي الدولئي زيادة أو نقصان متبادلات معينة

- **طرق التصنيف Classification Methods**

الطبيعي عند البحث عن جزيئات جديدة لها استجابة دوائية مرغوب فيها. مع اكتشاف البنسلين عرف المتعضات المجهرلنتاجها للصادات الحيوية وهنا بدأ البحث عن منتجات الجراثيم لإيجاد مضادات حيوية جديدة . وبطريقة مشابهة فقد تم مشاهدة الآلاف من المركبات المصنعة من خلاصات النباتية ذات الفعالية المضادة للسرطان بعضهم تسمى مرشدات(rational) في تصميم الدواء . وهذا أنتج معظم الأدوية الموصوفة حاليا .هذه المقاربة أيضا مطلقة لا سيما عند معرفة تكلفة الاصطناع ، العزل لاختار مركبات جديدة والوقت اللازم لاختيار كفاءة وأمان المركب قبل التسويق للعموم من قبل والجهات حكومية . إن الكيمياء التوافقية Combinatorial Chemistry هي طريقة لتخفيض تكلفة لاكتشاف دواء حيث يكون الهدف هو لاكتشاف دواء موجه Lead أو مركب نموذجيPrototyp بحيث تكون العلاقة بين الفعالية و البنية أوضح وأفضل ما يمكن .تعد الكيمياء بسيطة نسبيا بحيث أن عدة تفاعلات مطلوبة لإعطاء آلاف المركبات بسلسلة محددة . يجب أن تكون التفاعلات نظيفة وقليلة للإعادة وذات مردود عال تستعمل عادة طرائق لصطناع الحالة الصلبة Solid– State .عندما تنمو المركبات على متماثر داعم يمكن لستعمالRobotics لتخفيض تكلفة الاصطناع . أيضا يمكن أتمتة الفحوصات الحيوية في عملية تسمى فحص الطاقة الإنتاجية العالية (HTS) high–throughput screening حيث تختبر عشرة إلى مئات من البني في وقت ولحدمن الممكن لستخدام / الاستفادة / من الاستنساخ (لستنساخ مستقبل مناسب) وقياس ارتباط المركبات الجديدة المصطنعة لهذا المستقبل المستنسخ .تغطي طرق الاصطناع Synthetic mythologies كل طيف بدءا من إنتاج آلاف من المركبات النقية نسبيا إلى إنتاج الأمزجة Mixturesالتي يتم لختيارها على أساس كونها أمزجة . طبعا من الصعب تصنيف الامزجة وتحديد أي من المكونات فعالة وأيها غير فعال ثم تطوير طرق ممتازة بحيث يوسم Tag كل مركب ببتيد صغير، نيكلوتيد أو جزيئات صغيرة أخرى خاملة فارمالوجيا عندما يحصل Obtained مزيج من المركبات فيتم مسحها Screen من أجل فعاليتهما .الامزجة الفعالة بيولوجيا فقط تحتجز في عملية تدعى إزالة التعقيد deconvolution فان بطريقة لصطناع مكررة معطية أمزجة أصغر و أحيانا متشابكة يعاد screening حتى يتم المركبات الفعالة في الجدول التالي يوضح ذلك:

تحديد فيما إذا كانت المركبات B , H , N بالاصطناع التوافقي لعشرون مركب بطريقة إزالة التعقيد Deconvolution باعطاء أمزجة صغيرة بأربع خطوات متتالية																			
A	B^a	C	D	E	F	G	H^a	I	J	K	L	M	N^a	O	P	Q	R	S	T
الحصول على أربع أمزجة يحوي كل منها خمسة مركبات																			
A B^a C D E					F G H^a I J					K L M N^a O					P Q R S T				
الحصول على خمس أمزجة و كل منهما يحتوي ثلاث مركبات																			
A B^a C					D E F					G H^a I					J K L			M N^a O	
الحصول على ستة أمزجة و كل منهما يحتوي مركبين																			

خصصت لنوعين من التصنيف تتضمن أنواع الحلقات فينوتيازين ، لندول ، بنزو ديازيين، باربيتوريات ، دي فينيل ميثان ومجموعة من الحلقات غير المتجانسة لستعمل في البدلية ٦٩وصفا لتميز الجزيئات ١١ منها كانت حاسمة (لها الفضل) في التصنيف . منها لها لستعمال متوسطintermediate ومعتمد على تركيب Training set أربعة منها ذات لستعمال قليل كان مجال التنبؤ الكلي بين ٨٨ إلى % ٩٢ يجب أن تكون مجموعة Trainingلكل المركبات التي يجري تقسيمها في الواقع تعد إعادة الدراسة على مجموعات مختلفة أخرى عشوائيا ذات أهمية كبيرة توجد تقنيات التصنيف نفسها تجاه معلومات الدراسات الضئيلة (أي تلك التي تحتاج لمعلومات) هناك مشكلة تصنيف مهمة تتضمن منبهات الشم حيث هدف الدراسة هو لختيار مجموعة مركبات لها رائحة االمسك ثم لختيار مجموعة من ٣٠٠ Unique من مجموعة تتضمن ٦٠ مسك، ٤٩كافور camphor ، ٤٤ Flora ، ٣٢ etheral ، ٥١ Pungent ، ٤١ mint و ٢٣ putrid odorants رائحة فاسدة تم في البدلية تقيم ٦٨ مركب ثم تقليص العدد إلى ١١ إلى ١٦ اعتمادا على نوع الروابط باستعمال هذا العدد الصغير ثم لختيار 60 رائحة مسك من الـ ٢٤٠ مركب الباقيتين remainning مع نسبة accuracy ٩٥ – ٩٧ % . لقد نضجت تقنيات التصنيف في الكيمياء الدوائية خلال السنوات الماضية وتوسعت النماذج لتشكل القياسات الفراغية في 3 أبعاد بشكل مشابه لـ 3D – QSAR . أن الهدف من مسح المعلومات للمركبات المصطنعة حديثا لاختيار المركبات لتقيمها حيويا يتطلب تطويرا إضافيا لتقنيات متعددة multivariate الأنواع .

٦- الكيمياء التوافقية Combinatorial Chemistry

يبقى الهدف من التقنيات الإحصائية المذكورة أيضا هو لصطناع عدد كبير من المركبات الواعدة و الرائدة تجاريا وفي نفس الوقت فان لختيارات الاصطناع التقليدية و الحيوية ذات تكلفة عالية هذا ما قاد إلى تقنية تسمى كيمياء الـ Combinatorial حيث تستخدم مكتبات الجزيئات الكيميائية تتفاعل مع مركب أم أو جزئي أساس بعدد قليل من مراحل لصطناع محددة . بالعودة إلى الأمثلة التي وردت فيما سبق هناك لحتمال لـ ١٠٠٠٠ مركب حسب لحتمال المتبادلات يمكن الكيميائي الدولئي مجموعات فرعية من المتبادلات التي تختلف في الألفة للدسم لتحريض تأثيرات الطنين وأن تستعمل القواعد الأربعة السابقة لإدخال ولستعمال المتبادلات وإذا تمت العملية بشكل مناسب سيكون هناك عدد أقل نسبيا من المركبات التي تظهر أهمية كل من المتثابيتات الفيزيوكيميائيةعلى كل موقع على الجزئي وتأثير كل متبادل في كل موقع هذه المقاربة المنطقية لتصميم الدواء تفترض أن هناك ممنحا للمستقبل مثبط الهدف وأن هناك جزيئا موجهة Lead يسمى عادة الجزئي النموذجي Prototype molecule الشكل التقليدي هو مثبط ذي هيدروفولات ريدوكتار ميتوتركسيات وهو جزيئي نموذجي لستخدمه المخبرون لاصطناع و لختيار مثبطات جديدة مثال أخر هو بنزوديازيين وهو مركب ذو بنية معرفة يختلف بالفعالية حسب المتبادلات عليه ماذا عن الحالات التي تكون فيها المعلومات عن آلية المرضى قليلة ؟ حاليا هذا هو الوضع

لنفرض أن الدواء قد دخل إلى الدوران الجهازي و يمر خلال الحواجز الدسمة و هو سيذهب الآن إلى المستقبل . إن التناسق " التلاؤم" مع المستقبل يقود إلى الارتباط ، و بالتالي الاستجابة الدوائية المنشودة و بالعكس ، فإن التلاؤم الضعيف يقود إلى التفاعل العكسي . إذا كانت الكمية ضئيلة من الدواء ترتبط مع المستقبل سيكون هناك تأثير دوائي أقل و في الواقع فأن الاستجابة تكون غير مميزة في حال كون كمية الدواء المرتبط مع الدواء قليلة جدا ، و هناك عدة متغيرات تساهم في ارتباط الدواء في المستقبل و يتضمن التصنيف البنيوي ، الشكلي الفراغي ثلاثي الأبعاد و نوع الروابط الكيميائية. تملك معظم الأدوية التي تنتج نفس الصنف " class" ملامح بنيوية محددة بشكل عام ، تؤثر الباريبتوريات على مستقبلات الCNS نوعية مسببة تأثيرات مثبطة ، يؤثر الهيدانتوين على مستقبلات CNS مسببة الاستجابة مضادة للاختلاج تتحد البانزوديازيبينات مع مستقبلات االغما لمينو بوتريك لسيد " GABA" و ينتج عنها فاعلية مضادة للقلق . تقسم الستيروئيدات إلى كورتيكوستروئيد و لستروئيدات لبتنائية ،بروجستاجينات و لستروجينات و كل مما سبق يؤثر على مستقبل نوعي . تثبط مضادات الالتهاب غير ستروئيدة لنزيم اللازم لاصطناع البرستوغلاندينات . تثبط البنسلينات و السيفالوسبورينات الإنزيم اللازم لاصطناع الجدار الخلوي للجر ثوم .و تؤثر التراسكلينات على الريبوزوم الجرثومي . أن الجزيئات التي تملك نفس الملامح البنيوية تشرح (توضح) لستجابة حيوية نوعية . يسبب التغير البسيط جدا في البنية تغيرا ولضحا في الفعالية الحيوية هذه التغيرات البنيوية تسبب زيادة أو نقصان الفعالية أو تغيرا من منبه(ناهض)(agonist) إلى مثبط (مناهض) (antagonist) أن الشكل الأولى للمستقبل اعتمد على مفهوم المفتاح والقفل حيث أن الدواء (المفتاح) والمستقبل (القفل) هذا الشكل أي (قفل – مفتاح) لا يزال مفيدا على الرغم من أنه يجب ادراك الشأن كل من الدواء والمستقبل تتمتعان بمرونة تؤخذ في الحسبان تظهر الصور الجزيئة molecular باستعمال البرامج التي تجمع (تحسب) التشكيلات المفصلة للدواء – مستقبل أن المستقبل يخضع لتعديل بنيوي ثلاثي الأبعاد عند الارتباط بالدواء يتم الآن عزل مستقبلات أكثر تعقيدا ويتم تميزها ثم لستنساخها clone . من أول المستقبلات التي تم عزلها وتميزها المواقع المتفاعلة والمنظمة على الأنزعيات تمثل : أستيل كولين لستزاز ديهيدروفولات ريدوكتاز الخميرة القابلة للجينوتتنسين و HIV نماذج عن الأنزيمات التي تم تصميم مواقعها الفعالة . من المحتمل أن معظم مستقبلات الدواء هي مستقبلات لالتحام طبيعي ينظم الكيمياء الحيوية الخلوية والوظائف والاتصال بين الخلايا. تملك المستقبلات أو تحتوي منطقة صغيرة نسبيا ذات جزيئ كبير قد يكون أنزيما معزولا مكونا وظيفيا من الغشاء الخلوي أو مادة نوعية دلخل الخلية مثل البروتين أو الحمض النووي ينظر إلى المناطق النوعية في هذه الجزيئات الكبيرة على أنها متوجهة في الفراغ بطريقة تسمح للمجموعات الوظيفية بالتفاعل مع مجموعات وظيفية متممة من الدواء يحرص هذا التفاعل على تغيرات بنيوية ووظيفية في الجزئي الكبير macromolecule والذي يقود الشكل نهائي إلى الاستجابة الحيوية الملحوظة إن مفهوم التوجه oriented

A B^a	B^a C	G H^a	H^a I	M N^a	N^a O

المركبات B H , Nهي التي يمكن ان ينحرى عنها كيميائيا,

يظهر أن أربع خطوات تعرف ثلاث مركبات فعالة من أصل عشرون مركب ثم فحصها (تذكر أن عملية التوافق Combinatorial الحقيقة تنتج مئات أو ألاف من المركبات التي يجب فحصها) لنفترض أن الخطة تقتضي لصطناع عشرون مركب بعشرون عملية منفصلة وكل ولحدة منها تستغرق عدة أسابيع لذلك تقوم باصطناع توافقي Combinatorial أربع مرات بحيث نحصل على أربع أمزجة يحوي كل منها خمسة مركبات ثم يعاد الاختيار الاصطناع يتم الاحتفاظ بثلاثة أمزجة التي تظهر نتائج لختبار ليجابية يعاد الاصطناع بحيث نحصل على خمس أمزجة و كل منهما يحتوي ثلاث مركبات ويعاد الاختيار أيضا . تجري أيضا ستةعمليات لصطناع ونحصل على أمزجة متشابكة تحوي مكونين (مركبين) وتعاد المعايرة ويكون عندها من السهل تحديد فيما إذا كانت المركبات N , H , B فعالة وذلك بدلا على عشرين عملية لصطناع و عشرين عملية معايرة وهذه العملية مشابهة للتي يقوم بها الكيميائي لاصطناع المركبات الطبيعية . حيث يتم لستخلاص الأنسجة النباتية ، الحيولنية ، الجرثومية بمجموعة محلات بدلية بالمحلات اللاقطبية وأخيرا بالماء أو الكحول ويتم مسحها (Screen) لمعرفة الفعالية ويتم لستعادة الأجراء الفعالة ولكن بحذر باستعمال معايرات حيوية يتم تحديد المركبات الفعالة آما بالاصطناع التوافقيCombinatorial أو بعزل المركبات الطبيعية وعندها يتم التركيز والاصطناع على نطاق ولسع باستخدام نموذج مشتق من QSAR أو Molecular modeling (التصميم الجزئي) بحيث تنتج مركبات مختلفة عن تلك التي تنتج من Combinatorial library للأجزاء الكيميائية Chemical fragments . تتضمن الطرق الأخرى الشائعة في كيمياء الضم " التوحيد " إرفاق " Attach" البني لمركبات معروفة لحزم بولي ستيرين Polystyrene beads أو باصطناع بنى على قالب حيث يكون توضع المادة على هذا القالب دالاً على هويتها .

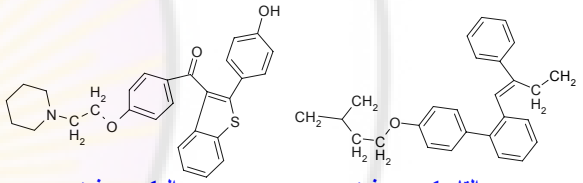
٧- التصميم الجزئي " تصميم الدواء بالاستعلنة بالكمبيوتر "

ان التكلفة المنخفضة للحواسيب المكتبية تعطي للكيمائي الدوائي قابلية التصميم الجزئي على أساس التلاؤم مع المستقبل أو الصفات الفراغية المشابهة لتلك التي توجد في المركب النموذجي الموجه (Lead) وهذا يفترض أن البنية الجزئية للمستقبل معلومة بتفاصيل كافية لتقدير شكله بالأبعاد الثلاثية . عند الفهم الجيد لهندسة الموقع الفعال يمكن البحث السريع عن أسس البيانات الحاوية على المتماثلات ثلاثية الأبعاد للمركّب في قاعدة البياناتبوساطةبرنامج الكمبيوتر يختار المركبات المرشحة للتوافق مع الموقع الفعال. حصلت نجاحات دراماتيكية باستعمال المقاربة السابقة لكن يجب بدلية أن نفهم الروابط " التفاعل" بين الدواء و المستقبل و تحليل المعلومات .

- **المستقبلات وتفاعلاتها مع الدواء Receptors and Drug receptor interaction**

Damascus University

مثل تغير التو ضع الشاردي الناتج عن التفاعل بين الأسيل كولين و المستقبل الكوليزجي . إن المعلومات الكثيرة المتوافرة حاليا حول العلاقة بين البنية الكيميائية و الفاعلية الحيوية تدعم بشدة مفهوم المستقبل المرن . البشر " والثديات بشكل عام " هي عضويان معقدة جدا تملك نظام عضوي متطور متخصص و ليس من المفاجئ أن المستقبلات لا توزع بشكل متساوي خلال الجسم ، و قد تم حاليا أدراك " اعتمادا على مكان توضع العضو " أن نفس مجموعة المستقبلات قد تتصرف بشكل مختلف، يمكن الاستفادة من هذا بتركيز المعالجة بالدواء على نظام عضوي محدد لكنها يمكن إن تسبب أيضا لستجابة معاكسة للدواء لان الدواء يبذل لستجابتين مختلفتين اعتمادا على موقع المستقبلات كمثال مستقبلات كالستروجين الانتقائية " Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) . لا يمكن تصنيفها ببساطة كشوارد أو مضادات على الرغم من أنها يمكن إن تعتبر شوارد و مضادات متنوعة ، إن لنتقائيتها معقدة جدا لأنها تعتمد على توضع المستقبل على العضو هذا التعقيد يمكن أن يوضع في البنية الكيميائية للـ التاموكسفين و رالوكسفين في الشكل التالي "



التاموكســـــفين Tamoxifene رالوكســـــفين Raloxifene

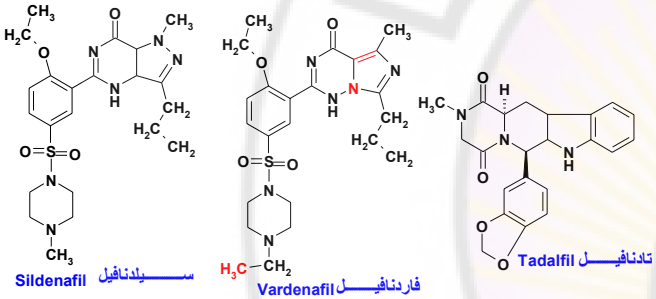
مســـــتقبلات اســـــتروجينية انتقائيـــــة Selective SERMs

يستخدم التاموكسيفين لسرطان الثدي الحساس للاستروجين و أيضا لتقليل فقدان النظم بسبب من اليأس Osteoporosis . لسوء الحظ بان لمعالجة الطويلة يزيد خطر سرطان بطانة الرحم بسبب لستجابة مستقبلات الاستروجين الرحمية لذا فإن التاموكسفين هومضاد(Antagonist) لستروجيني في غدة الثدي ، ومنبه(agonist) في الرحم و العظام و على العكس فالرالوكسفين لا يبدو لنه يملك خاصة منبه(Agonist) كبيرة في الرحم لكنه مثل التاموكسفين فهو مضاد (Antagonist) في الثدي و Agonist منبة في العظم . هناك تنوع ولسع للفوسفودي لستراز خلال الجسم ، هذه الأنزيمات تعمل على لماهة الاستر الفوسفاتي لحلقي للادينوزين الحادي الفوسفات " cAMP" و الغولنيزين Guanosineألحادي الفوسفات " cGMP" على الرغم من إن " cGMP " و " cAMP" هي الركيزة Substrates لهذه الزمرة من الأنزيمات فان هناك لختلافا في المواقع الفعالة ويظهر ذالك في " الصيغ التالية " يوضح ثلاثة أدوية تستعمل لعلاج سوء وظيفة الفضائي spatial للمناطق الوظيفية المشكلة للجزئي يقود مباشرة إلى متطلبات بنيوية محددة نوعية للمجموعات الوظيفية للدواء والتي يجب إن تكمل المستقبل من الممكن حاليا عزل المستقبلات المرتبطة بالغشاء على الرغم من لنه ما زال صعبا شرح البنية الكيماوية لها لأنه عند عزلها من الغشاء الخلوي من الممكن ان تفقد هذه المستقبلات شكلها الأصلي (Native) وهذا يعود لان الغشاء اللازم لحمل المستقبل يجب أن يكون بشكله (بنسبة) الصحيحة الثلاثية الأبعاد إحدى طرق عزل المستقبل هي طريقة الكروماتوغرافيا بالآلفة Affinity في هذه التقنية يرتبط جزي دواء معتدل معروف بارتباطه بالمستقبل بالطور الثابت يمرر محلول يحوي المستقبل المرغوب خلال العمود من الشائع إضافة مجموعات كيميائية متفاعلة إلى الدواء مما ينتج عنه رابط covalent بين الدواء والمستقبل يتم غسل معقد دواء مستقبل من العمود ثم تشخيص المعقد لاحقا هناك تقنية أحدث تعتمد على ال DNA المنضم(المأشوب) recombinant يتوضع gene الخاص بالمستقبل ويتم لستنساخه ثم ينتقل إلى جرثوم ، خميرة ، حيوان الذي ينتج عندها المستقبل بكميات كبيرة كافية تسمح بدرلسات أخرى يكون ممكنا في بعض الأحيان تحديد تعاقب الDNA في الجينgene المستنسخ يمكن تحديد تسلسل sequence الحموض الأمينية في المكون البروتيني في المستقبل لستخدام االكود الورلثي للحموض الأمينية ثم يتم تصميم المستقبل وبالتالي يمكن تصور شكل ثلاثي الإبعاد له يصبح تصميم المستقبل طبعة(مرصاف) template لتصميم روابط جديدة (لجين)ligands زادت الخريطة الورلثية بشكل كبير من المعلومات عن المستقبلات . و بالإضافة للجينوم البشري فان التركيب الورلثي للفيروسات البكتيريا الفطور الطفيليات زاد من الأماكن التي يحتمل إن يتفاعل معها الدواء. يظهر مما سبق عرضه إن الغشاء الخلوي منظم بشكل دقيق و ذو بنية ديناميكية تتفاعل مع جزيئات صغيرة بطرق نوعية ، يبدو إن مكونات المستقبل في الأغشية هي البروتينات بشكل رئيسي إن النوعية الجزئية للنوع نفسه المشاهدة في هكذا بروتينات مثل الأنزيمات ، الأجسام الضدية هي أيضا خاصة من خواص مستقبلات الدواء.إن طبيعة الرابط الاميدي في البروتينات تعطي فرصة فريدة لتشكيل روابط هيدروجين دلخلية متعددة و كذلك روابط كارهة للماء الدلخلية " فان در فالس " و روابط شاردية من قبل مجموعات السلسلة الجانبية مما يقود إلى بنى منظمة مثل الحلزون α helix" و الذي يحتوي حوالي أربع بقايا لحموض أمينية في كل دورة turn من الحلزون تحمل البنية البروتينية المنظمة السلاسل الجانبية للحموض الأمينية في مواقع ثابتة نسبياً في الفضاء و متاحة لتفاعلات نوعية مع جزيئات صغيرة . تتكيف البروتينات مع تشكيلات مختلفة في الفضاء من دون أن تكسر الروابط الاميدية من الممكن أن تنزاح من البنية المتلفة بشدة إلى بنية غير منتظمة جزئياً بوجود أجزاء من الجزيء موجودة في بنية " السلسلة العشوائية " آو القطعة المطوية Folded sheet . في الطبقة الأحادية من الغشاء الخلوي يؤدي تفاعل جزيء غريب صغير مع بروتين منظم إلى تغيرات ملحوظة في الخواص الفيزيائية و البنيوية للجزيء . مثل هذه التغيرات تكون حوادث بدئية في النسج أو العضوية محرضة للاستجابة للدواء

تحمل مجموعات وظيفية متفاعلة قادرة على تشكيل روابط تشاركية Covalent من الممكن ان ترتبط بشكل غير عكوس بمعقد الدواء – مستقبل بروابط تشاركية مع المجموعات المتفاعلة المجاورة للموقع الفعال . حمض الايتلكرينيك وهو من المدرات وعبارة عن α,β كيتون غير مشبع يعتقد ان تأثيره يكون بتشكيل روابط تشاركية مع مجموعات sulfhydryl في النظام الناقل للشوارد في النبيبات الكلوية . مثال أخر عن الادوية التي ترتبط بروابط تشاركية مع المستقبل هو selegiline وهو مثبط لـ مونو أمينو أوكسيداز β و ومثال عن عن الروابط التشاركية covalent بين الدواء والمستقبل تتضمن تفاعل مركبات الزرنيخ والزئبق مع مجموعات سيستين سلفهدريل ، أسيلة acylation مكونات الجدار الخلوي للجرثيميبوساطةالبنسلينات فسفرة جزيء السرن هيدروكسيل serine hydroxyl في الموقع الفعال للكولين لستيراز من قبل الفوسفات العضوية. تذكر دائما انه من المرغوب فيه ان تكون معظم تأثيرات الأدوية عكوسة ومن أجل أن يحدث هذا يجب أن تكون هناك قوى ضعيفة نسبيا في معقد دماء – مستقبل لكنها كافية بحيث لا تنافس مواقع الارتباط الأخرى الموقع الفعال أو موقع تأثير الدواء . توجة المركبات التي تحوي نوعية بنيوية عالية المجموعات ضعيفة الارتباط بحيث يكون مجموع التداخلات مع المجموعات المتممة الوعية الموجبة قوة لضافية لمجموع قوة الروابط الكلية الكافية للارتباط الثابت . ونيجة لذاك فان الأدوية التي تؤثر عن طريق نوعيتها البنوية ترتبط الى الموقع المستقبل بروابط هيدروجينية ، ليونية ، ثنائية القطب و قوى فلندرفالس وقوى كارهة للماء . بالنظر الى التنوع الواسع للمجموعات الوظيفية لمشاهدة على جزيئة الدواء والمستقبل سيكون هناك مجموعة من قوى الارتباط الثابت. يحدث التشرد عند الـ pH الفيزيولوجية بوجود مجموعات كربوكسيل ، سلفونامید ، مجموعات أمينية اليفاتية ، وكذالك مجموعات الامونيوم الرباعية عند أي قيمة pH . ان الاختلاف في الكهرباء السلبية electronegative من الكربون والذرات الاخرى مثل الاوكسجين ، النتروجين يقود الى توزع غير متناظر للالكترونات dipoles وهي ايضا بدورها قادرة على تشكيل روابط ضعيفة مع مناطق ذات كثافة الكترونية منخفضة أو مرتفعة مثل الشوارد أو dipole . يوجد الكربونيل ، الاستر ، الاميد ، الايتر ، بنزيل والمجموعات الأخرى التي تحوي وظائف dipole تواجد بمواقع متكافئة في الادوية النوعية بنيويا . تملك بعض الأدوية مجموعات مثل كربونيل ، هيدروكسيل ، أمينو ، ليمينو لمكانية أخذ دور مستقبل أو مانح في تشكيل روابط هيدروجينية وعموما فان هذه الروابط تنحل بالماء كما تفعل المجموعات المماثلة على المستقبل الحيوي . يحدث تغير قليل نسبيا في الطاقة الحرة كما هو متوقع عند استبدال رابطة هيدروجينية بجزيء ماء بين الدواء والمستقبل .عموما فانة عند لتحاد الدواء – مستقبل تشارك عدة قوى تتضمن الروابط الهيدروجينية والتي تساهم في ثبلتية التداخل interaction تعد قوى فلندر فالس قوى جاذبة تنشأ من قابلية استقطاب الجزيئات وتظهر عندما تقترب ذرتان غيرمشحونتين من بعضها بشكل كبير . تعد قوتها متناسبة عكسيا مع القوة السابقة للبعد distance ورغم لنها ضعيفة بشكل منفرد إلا

الناعطErectile الحاصل بسبب ظروف دوائية مختلفة الأدوية الموافق عليها لهذا الاستطباب لكتشفت بالصدفة .

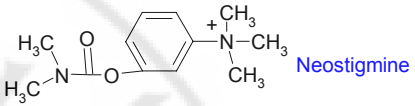
كان الهدف هو تطوير معالجة جديدة للذبحة Angina، الهدف هو تطوير مثبطات للفوسفودي لستراز و التي تطيل فعالية cGMP كانت النتيجة النهائية هي الأدوية كانت مثبطات للفوسفودي لستراز غير فعالة في علاج الذبحة و لكن مثبطات فعالة لتاك الموجودة في الجسم الكهفي Cavernomaالتوسع الوقائي في هذا العضو ينتج عنه الانتصاب القضيبي Penile erection.



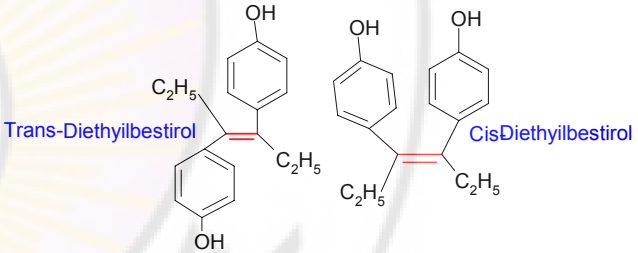
مثبطات للفوسفودي استراز

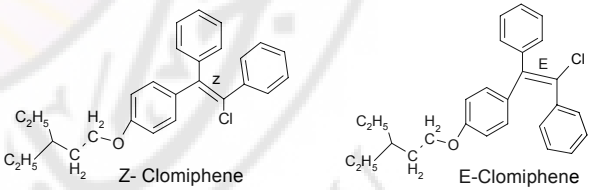
تداخل دواء– مستقبل forces involved

تنتج الاستجابة الحيوية عن تداخل الدواء مع مجموعة منظمة أو وظيفية من الجزيئات والذي يمكن إن يسمى موقع المستقبل الحيوي من المتوقع إن يحدث هذا التفاعل بلستعمال نفس القوى الرابطة التي تشاهد عند تداخل جزيئات بسيطة لا يملك معظم الأدوية مجموعات من النمط الذي يقود إلى تشكل روابط شاركيه covalent غير قوية (ضعيفة) بين الدواء والمستقبل الحيوي في معظم الحالات فانه من المرغوب إن يترك الدواء موقع لمستقبل عندما ينخفض التركيز في السائل خارج الخلوي ولذا فان منظم الأدوية المفيدة ترتبط مع مستقبلاتها بروابط شاردية أو روابط لضعف عندما يكون التأثير غير العكوس أو طويل الآن نسبيا مطلوب (على سبيل المثال المضادات الجرثومية مضادات السرطان) فان الأدوية التي تشكل روابط تكافؤية بين تكون فعالة ومفيدة إن العوامل المفلونة مثل النتروجين mustard تستعمل في المعالجة الكيماوية للسرطان مشكلا مثالا للأدوية التي تعمل بتشكيل روابط تكافؤية إن تشكيل روابط تكافؤية بين الدواء المستقبل هو أساس مفهوم Baker التبثيط غير العكوس للموقع الفعال تجارب معتبرة شاهدة دليل على التبثيط الانزعي تدعم هذا المفهوم تملك المركبات التي تمت دراستها ملامح بنوية ملائمة لارتباط عكوس نوعي بالإنزيم. واذا كانت المركبات



ان التوضح النسبي للذرة المرتبطة مباشرة الأربطة المتعددة أيضا مثبت Fixed بالنسبة لرباط المضاعف تنتج الاشكال الايزوميرات المفرون Cis و المفروق Trans مثلا دي لثيلا ستلسبرول يوجد بشكلين مثبتين متصاوغين فراغيا Stereoisomer دي لثيل ستلسبترول المفروق Trans له تأثير لستروجيني بينما الشكل المفرون Cis فله فعالية 7% فقط عن الشكل Trans تميل التداخلات الطينية والفراغية إلى حمل حلقتين العطريتين وذرة الكربون مجموعة الاستيلين المتصل بهما في نفس المستوى إن الايزوميرات الهندسية مثل Cis و Trans تحمل ملامح بنيوية في المواقع مختلفة نسبيا في الفراغ وهي أيضا تملك خواص فيزيائية وكيميائية مختلفة بشكل واضح ولذلك فان توزعها في الأوساط الحيوية مختلف وكذلك قابليتها للتفاعل مع المستقبل بطريقة بنيوية نوعية يشير دستور الأدوية الأمريكي إلى انه هناك أدوية تملك مجموعات فينيل يحوي شكلها التجاري كل من الايزوميرات E و Z





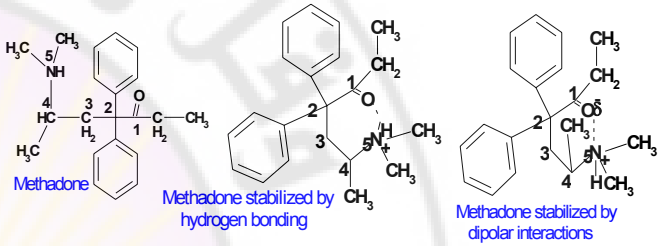
Z و E الايزومـــيرات

توجد لختلافات طفيفة Conformational isomers حيث توجد الايزوميرات السابقة كما في الايزوميرات الهندسية توجد بترتيب مختلف في الفراغ بالنسبة للذرات أو مجموعات في بنية وحيدة تقليدية وعموما فان أن مجموعها يؤدي إلى عامل رابط واضح في المركبات ذات الوزن الجزيئي العالي . مثال : من غير الممكن تقطيرdistill الالكانات Alkanes ذات ذرات كربون >٨٠ لان الطاقة ٨٠ Kcal / مول وهي الطاقة اللازمة لفصل الجزيئات وتساوي تقريبا الطاقة اللازمة لكسر الرابطة التشاركية كربون – كربون . تسمح البنى المسطحة المستوى مثل الحلقات العطرية باقتراب لكثر من الذرات . بوجود قوى فاندرفالس حوالي ٠.٥– ١.٠ كيلو كالوري / مول لكل ذرة يكون من الضروري وجود حوالي ٦ ذرات كربون (حلقة بنزن) لتشابه قوة الرابطة الهيدروجينية . تتواجد الحلقة العطرية في عدد من الأدوية ويمكن لستنباط شرح معقول لما تتطلبة عدة أنماط منها الفاعلية الحيوية من خلال مساهمة سطحها المستوي في روابط فاندرفالس مع منطق المستقبل المستوية ايضا أما الروابط الكارهة للماء Hydrophobic band مفهوم يستعمل لشرح تفاعلات التجاذب بين المناطق اللاقطبية في كل من الدواء والمستقبل . ان التفاسير مثل تلاؤم جزيء ليزوبروبيل من الدواء مع الشق الكارة للماء من المستقبل المكون من سلاسل الفحوم الهيدروجين الجانبية للحموض الامينية : فالين ، ليرولوسين و لوسين تستخدم عادة لشرح كيف ان متبادلات لاقطبية في موقع معين من الدواء تكون هامة جدا للفاعلية تطور على مدى السنين مفهوم الروابط الكارهة للماء وكان هناك جدل حول وجود هذة الروابط بالاصل . يبرهن الترموديناميل على كسب أوزيادة في الانتروبي Entropy عندما تسبب مجموعات كارهة للماء جزئيا من خلال البنية المائية المنظمة على سطح المستقبل مشكلة روابط كارهة للماء ، هناك مشكلتان مع هذا التصور الأولى هي أن مصطلح Hydrophilicity والثانية وهي الأهم هي لنه لا توجد حقيقة منطقة خالية من الماء على سطح المستقبل . وهذا صحيح حتى في المناطق المأهولة سلاسل حمود أمينية جانبية لا قطبية ،من الممكن اعتبار مفهوم الحب للماء والكره للماء فقط . تحل الجزيئات المليئة بالماء الاجزاء القطبية وتعصر squeezing البقعة اللاقطبية باتجاه بعضها

- **ميزات الأدوية ذات الطبيعة الفراغية steric features of drugs**

بغض النظر عن الآلية المحتملة لتفاعل الدواء والمستقبل فان الدواء يجب أن يقترب من المستقبل ويلتصق بسطحه ولذلك تعد العوامل الفراغية التي تحددها الكيمياء الفراغية لسطح الموقع المستقبل وجزيئيه الدواء ذات أهمية أساسية في تحديد طبيعة وكفاءة التفاعل بين الدواء - المستقبل مع لستثناء واحد هو المبنجات anesthetics العامة (المحذرات) حيث لنه يجب أن تملك هذه الأدوية نوعية بنيوية عالية لتحرص الاستجابة عند المستقبل النوعي تقدم بعض الملامح النبوية صلابة بنيوية عالية للجزئي مثلا تعد الحلقات العطرية مستوية وتكون الذرات المرتبطة مباشرة بهذه الحلقات بنفس مستوى الحلقة العطرية في مثبط الكولين استراز المسمى نيو ستيغمين بشكل مستوي مع الحلقة العطرية ولذلك بان الترتيب الفراغي لهذه الذرات مثبت .

ومحاكياتها analogues وهي بتلك الاشكال تتفاعل مع المستقبلات سكنات الألم عندما يحدث التفاعل بين الدواء و المستقبل يمكن أن تفترض تشكيلات مختلفة الجزئية الدواء المرنة تختلف عن تلك المتوقعة من كيمياء المحاليل



تتشكل الروابط الهيدروجية داخل جزيئات بين مانح لـ هيدروكسي ومجموعات أمين و ذرات مستقبلة أوكسجين أو أزوت ويتوقع إنها تعطي ثباتا إضافيا لتشكيلات معينة من الدواء في المحلول وعموما فانه تميل المجموعات المانحة و المستقبلة لترتبط في الماء ويحصل كسب تحليل للطاقة الحرة بتشكيل روابط هيدروجية non bonded لذلك فان الروابط الهيدروجنية الداخلية تلعب دورا ثانويا بنسبة للعوامل الفراغية في تحديد توزع التشكيلات في جزيئات الدواء المرنة flexibility

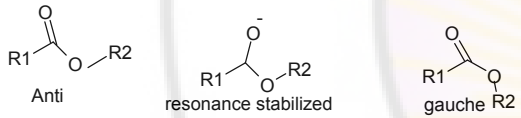
Hydrogen -bonding donor groups

Hydrogen -bonding acceptor groups

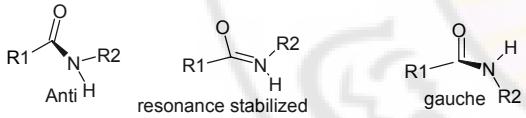
مرونة التشكيلات وأنماط التأثير المزدوج Conformational flexibility and multiple modes of action

تم افتراض أن مرونة التشكيلات للهرمونات العصبية المفتوحة السلسة مثل الاستيل كولين لينفرين هيسامين والجزيئات الحيوية الفعالة المتصلة بها تسمح بتأثيرات حيوية متعددة يقوم بها كل جزئ بسبب قابليتها للتفاعل مع مستقبلات حيوية مختلفة بوساطةتشكيلات مختلفة ومتفردة unique لذلك فقد اقترح ان الاستيل كولين يمكن ان يتفاعل مع المستقبلات المسكارينية في الاعصاب نظيرة الودية بعد العقد ومع الاستيل كولين لستراز بشكله الممتد كاملا fully extended ويتفاعل بشكله المطوي Folded أكثر مع مستقبلات النيكوين في العقد ganglia وفي الوصلات العضلية العصبية Neuromuscular تم لستعمال التشكيلات المشابهة للاستيل كولين لدراسة العلاقة بين التشكيلات المحتملة المختلفة للاستيل كولين والتأثيرات الحيوية ان موضحا بالشكل التالي:

حاجز الطاقة بين الايزوميرات يكون غالبا عاليا حيث يحافظ على المستقبل وتواحد وتفاعل كل الايزدمير تفرئ الاختلافات في التفاعل المجموعات الوظيفية والتداخل المستقبلات الحيوية إلى الاختلاف في المتطلبات الفراغية للمستقبل . إن سلاسل الذرات المفتوحة والتي تشكل جزءا هاما في العديد من الجزيئات الدوائية ليست متساوية في الحرية بحيث يستطيع افتراض كل التشكيلات المحتملة حيث إن بعضها يكون هو المفضل فراغيا . توجد حواجز طاقة للدوران الحر للسلاسل بسبب تداخل الذرات غير المرتبطة. فمثلا تميل الذرات لتوضع في الفراغ بحيث تشغل (تحتل) وضيعات مترنحة Staggered بحيث لا تواجه ذرتان نفسيهما بنفس المستوى (eclipsed) تميل التداخلات في السلاسل بولي مثبلين لان تفضل التشكيل الأكثر امتدادا extended anti conformation على الرغم من تواجد بعض من السلاسل المتددة جزئيا (gauche conformation) إن الارتباط خارج الجرئ بين المجموعات المتبادلة ينتج عنه تشكيلات مفضلة قد تبدو بدلية غير مفضلة بسبب مساهمة الطنينResonance في الأشكال التي تحتل فيها الرابطة المضاعفة مركز الروابط في الاسترات والاميدات فان الشكل المستويPlanar هو المفضل ولذلك فالاستر يوجد بشكل رئيسي على شكل مضاد anti أكثر من السلاسل المتددة جزئيا gauche ولنفس السبب فان الاميدات او الرابطة الاميدية يكون مستويا مع وجود متبادلات ضخمة أكثر تشغيل وضيعة anti مضاد



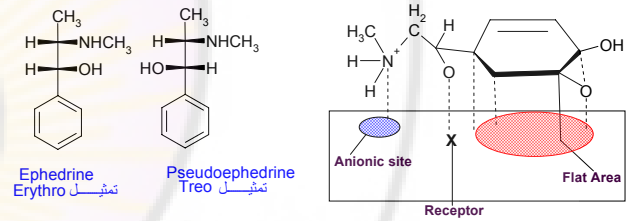
Stabilized planer structure of esters



Stabilized planer structure of amides

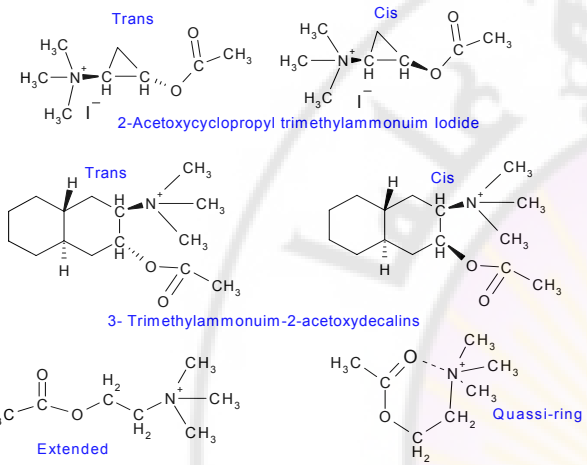
. تفضل الاسترات ومجموعات الاميد مثل المركبات التي تحوي سلاسل جانبية ،السلاسل الممتددة حاليا وتصنيف بصفات قطبية لذلك الجزء من السلسة .في بعض الحالات يبدو ان التداخلات dipole - dipole تؤثر على البنية في المحاليل يتواجد مركب methadone جزئيا بشكله الحلقي . في المحلول بسبب قوى الجذب ثنائي القطب dipole بين الازوت ومجموعة الكربونيل او بسبب الرابط الهيدروجين الازوت واوكسجين الكربونيل وفي تشكيل لخر فان الميريدين meperidine يشبه المورفين Morphine

إن الاختلافات الواسعة في الفعالية الحيوية للمركبات الفعالة بصريا ذات أهمية خاصة في تطويرات حول طبيعة التفاعلات بين الدواء والمستقبل معظم الأدوية التجارية هي غير متناظرة asymetric مما يعني لنه لا يمكن تقسيمها الى نصفين متناظر و غير متناظر وبينما يملك L.D الصفات نفسها الفيزيائية فان عددا كبيرا من الأدوية هومتصاوغ فراقي diastereoisomers اي أنها تملك مركزين غير متناظرين أو أكثر من الامثلة على ذلك متصاوغ فراقي diastereoisomer الافدرين والبسود وافدرين فالافدرين له درجة لنصهار 79ومنحل بالماء بينما يعد اليسود وافدرين ضعيف الانحلال بالماء ودرجة لنصهار 118 تذكر ان المستقبلات دلئما غير متناظرة لانها مكونة من حموض أمنية -L أيضا يبدي الهيوسيامين hyoscyamine (-) 15 الى 20 ضعف تأثير موسع للحدقة أكثر من (+) هيوسيامين وكذلك فان الـ (-) افدرين فعالة رافعة للضغط أكبر 3 مرات من(+) افدرين و5 مرات فعالية رافعة للضغط أكثر من(+) بسودوافدرين تتواجد الفعالية المضادة للاسفريوط في كل حموض الاسكوربيك في المصاوغ (+) ان فرضية التلاؤم مع مستقبل الابنفرين تشرح لماذا يبدل (-) لبنفرين Epinephrine ١٢ - ١٥ ضعفا فعالية مقبضة للاوعية أكثر من (+)لبنفرين Epinephrine وهذا هو نموذج ارتباط attachment ثلاثي الابعاد التقليدي.



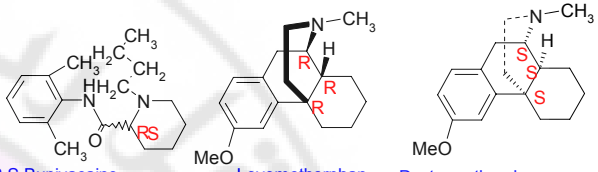
(-) Epinephrine - more active

بالنسبة للابينفرين فان حلقة البنزن وهيدروكسيل البنزيليك والامين المبرتن يجب ان يكون لها نفس الكيمياء الفراغية المشاهدة في المصاوغ (-) لتتناسب مع المنطقة العطرية او الكارهة للماء المشحون سلبيا و المركز الرابط للهيدروجين على المستقبل لايصطف المصاوغ (+) او صورة مرلتية mirror image بشكل ملائم على المستقبل عادة يشير الاسم التجاري الى المصاوغ فراغيstereoisomer معين ومثال ذلك لفوديبا ، و دكستروامفيامين د كستروميتورفان، لفاميزول دكسمتيل فنيدات dexmethglphenidate و لفوتيروكسين يكون الاختلاف في الفعالية الفارماكولوجية بين المصاوغ فراغيstereoisomer ملاحظا ان التدوير dextrorotatory للمصاوغ في السلسة المورفين ذو تأثير مثبط للسعال مع مخاطر أقل الإمكانية الإدمان بينما يكون التدوير اليمين ذو فعالية مسكنة ومخاطر كبيرة الاساءة لستعمال الدواء رغم ان لتجاه التدوير البصري معاكس لما هو عليه في سلاسل المورفين فان الديكستروبروكسيفين



(+)مفروق - 2 - لستيوكي سيلوبروبيل تري مثيل لمونيوم ليوديد (+)Trans-2- Acetoxycyclopropyl trimethyammounium iodide حيث ذرة الازوت الرباعي ومجموعة لستيوكي جزء من التشكيل الذي يشبه التشكيل الممتد Extended من الاستيل كولين ذي فعالية أكبر بخمس مرات من الاستيل كولين من ناحية التأثير المسكاريني على خنزير غينية Guinea Pig تمت حلمهة المصاوغ المفروق (+) Isomer Trans-(+) بوساطةالاستيل كولين لستراز بمعدل مساو لمعدل حلمهة الاستيل كولين. ولم يكن فعالا كمنبه نيكوتيني وعلى العكس فان المصاوغ المفروق (-) Trans Isomer والمزيج المصاوغ المفرون cis Isomer(-+) كانوا 500/1 و 10.000/1 من فعالية الاستيل كولين في الاختيارات المسكارنية على الفائف العوية (صائم)ileum لخنزير غينية ولم تكن فعالة لمنبهات نيكوتينية ويشكل مشابهة فان العلاقة ثنائية المحور بين المفروقTrans للازوت الرباعي ومجموعةلستيوكسي Acetoxyl قادت الى لستجابة مسكارنية أعظمية ومعدل حلمهه بالاستيل كولين لستراز الحقيقية في سلسلة مصاوغتية للـ ٣ – تري ميثيل أمونيوم ٢-لستيوكسي ديكالين 2-Acetoxyl decaline 3- trimethyammounium هذه النتائج يمكن تفسيرها اما بأن الاستيل كولين كان يؤثر بشكله المفروق trance على المستقبل المسكاريين ولم يكن يؤثر بشكلها المقرون cis على المستقبل النيكوتيني أو لان الاستجابة النيكوتينية ذات حساسيه عالية للتأثيرات الفراغية للمتبادلات التي تستعمل لتوجه الجزئي

➢ التصاوغ البصري والفاعلية البيولوجية Optical isomerism and Biological activity



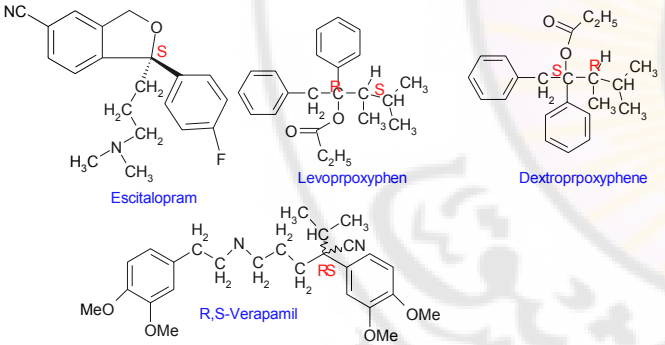
يباع مضاد الالتهاب غير الستيرويتيدي الشائع الايبوبروفن على شكل مزيج راسيمي يحوي الان المصاوغ المرلتي S enantiomer على الفعالية المضادة للالتهاب تثبيط السيكواو كسجيناز بينما يملك المصاوغ R فعالية مسكنة مركزية لكنه يتحول الى الشكل S العضوية الحية . بالإضافة إلى حقيقة ان معظم المستقبلات غير متناظرة فان هناك أسبابا أخرى يكون فيها المصاوغان الفراغيين ويبدي لستجابة حيوية مختلفة تتضمن الية النقل فعال للجزيئات الحاملة غير المتناظرة مما يعني ان هناك تفضيل للارتباط باحد المصاوغات عن البقية وعند وجود لختلاف في الصفات الفيزيائية سيكون هناك لختلاف في توزع المصاوغات بين سوائل الجسم والانسجة حيث تتواجد المستقبلات الأنزيمية المسئولة عن الاستقلاب الدواء أيضا ولا متناظرة مما يعني ان العمر النصفي الحيوي سيختلف بين المصاوغات الفراغية لنفس الجزئي وهذا مهم جدا لان المستقلب فعال .

حساب التشكيلات Calculated conformations

من الواضح ألان أن الكيميائي الدوائي يجب أن يكون لديه فهم واضح للتشكيل الفعال من جزيئه الدواء ثم الحصول على التصاميم الجزيئة من خلال عتائد Kits تحوي مجموعة من الذرات تكافؤات وأرقام لكسدة مختلفة اي هناك كربون مناسب لروابط الكربون الأحادية الثنائية والثلاثية وكذلك روابط ٢ - ٥ للاغوال والايترات والكربونيل رابطة ٢- N للامينات الاميدات ، النتريت nitrites وكربون للحلقات الثلاثية الرباعية الخماسية وما فوق تتضمن المجموعات الأكثر تعقيدا مجموعة من الذرات غير متجانسة التي تحوي S,O,N ذات أرقام تأكسد مختلفة هذه عتائد Kits قد تكون كروية و Stick أو Space filling أن أقطار الذرات في هذه الكميات متناسبة مع فاندرفالس المصححة عادة من لجل التأثيرات المتداخلة وعلى العكس فان النماذج Wire ترسم مسافة صحيحة داخل الذرات intra atomic معقولة وهذا صحيح جزيئا اذا كان الجزئي بسيطا مع صلابة واضحة مثال متطرف extreme هو ستيروئيد ذو حلقة غير مرنة نسبيا وعلى العكس فان الجزيئات ذات سلاسل المكتوبة من عدة ذرات تعترض وجود لشكال متعددة وعليه فان شكلا او تشكيلا واحدا يتوقع ان يلائم المستقبل يمكن تقدير عدد التشكيلات Conformers من المعادلة التلية :

$$\text{Number of Conformers} = \left(\frac{360}{\text{angle increment}}\right)^{\text{No rotatable bond}}$$

تتمتع فعالية مسكنة والمصاوغ ليفو levo له فعالية مضادة للسعال يحوي الشكل التالي الامثلة عن الادوية التي تحوي ذرات كربون غير متناظرة بعضها تم إثبات لنه مزيج راسيمي وبعضها بالمصاوغ النوعي تم تسويقها على لساس لنها ذات تاثيرات جانبية اقل على المرضى أحد الامثلة هو المحذر الموضعي Levobupivacaine وهو المصاوغ bupivacaine كلا المصاوغين R و S لها فعالية جيدة كمحذر موضعي لكن المصاوغ R قد يسبب تثبيطا للعضلة القلبية مما يقود الى نقص النتاج القلبي ولنخفاض الضغط وتسرع القلب والانظيمات البطينية وعلى العكس فان المصاوغ S يبدي لستجابة سمية قلبية اقل وفعالية محذرة موضعية جيدة ليضا مركب Escitalopram هو المصاوغ S لمركب citalopram المضاد للاكتئاب هناك أدلة على أن المصاوغ R والذي يحوي القليل من المثبط إعادة لسترداد reuptakeالسيروتونين المرغوب يساهم لكثر في التاثيرات العكسية من المصاوغ S . على الرغم من ان الامثلة السابقة عن الانتقائية الفراغية او النوعية مؤثرة فانه لا يكون فعالا لحيانا فصل الدواء الى مكوناته الفراغية Stereoisomers مثال عن ذلك فيرياميلVerapamil وهو حاجب القنوات الكالسيوم وهو يوضح لماذا يكون من الصعب لستاج لحد المصاوغات مفروق او مفرون عن الاخر و فيرياميلVerapamil S له فعل فارماكولوجيا مختلف عن المصاوغ R و يستقلب بسرعة من خلال العبور الاول (في الكبد) كما ان الوارفارين S و R لهما تاثيرا مختلف وواضحا على الفعالية المضادة للتخثر .



يعتمد العدد على كمية الوقت المناخ في الكمبيوتر يعد NMR وسيلة للحصول بنية الجزيئات الكبيرة والأدوية في المحاليل . هناك لختلافات أساسية بين الميكانيك الكمي و الجزيئي وهما يوضحان المفصلة التي تواجه الكيميائي الدولئي تسبق الميكانيك الكمي من المفاهيم النظرية الأساسية على المستوى الذرة . إن النموذج بحد ذلته دقيق لكن المعادلات تقريبية تشتق الخواص الجزيئية من البنية الالكترونية للجزئ إن الفرضية تعتمد على أن توزع الالكترونات دلخل الجزئ يمكن وصفه بمجموع خطي لتوابع تمثل مدارات الذرة (بالنسبة للكربون S,PX,PY) ان الميكانيك الكمي مؤقت للغاية مع الأخذ في الحسبان الغرض اللازم للحسابات للحصول على حل تقريبي والذي يزيد بمدار N4 حيث N هو عدد التوابع ،وحتى مجي الكمبيوترات الخارقة فائقة السرعة فان الميكانيك الكمي بشكله الصرف يبقى مقتصرا على جزيئات صغيرة أي بعبارة أخرى من غير المفيد إجراء التحليل الميكانيكي الكمي لجزي دواء ولجعل التقنية السابقة عملية أكثر تم تطوير تقنيات مبسطة ورغم أن زمن الكمبيوتر ينقص والدقة (الصحة) كذلك تنقص وعموما فان لستعمال الحسابات بطريقة الميكانيك الكمي في الكيمياء الدوائية لا يزال يجد طريقة للتطبيق بعكس الميكانيك الكمي فان المعادلات في الميكانيك الجزيئي لها حلول حتمية (مضبوطة، دقيقة) وبنفس الوقت فان المتثابتات المستعملة في هذة المعادلات تكيفت لتؤكد ملائمة النتائج للمشاهدات العملية يستعمل الميكانيك الجزيئي (عوضاعن النبى الالكترونية الاساسية المستعملة في الميكانيك الكمي) نماذج تتالف من كرات (الذرات)تتصل بنوابض (رابط springs) تتالف الطاقة الكلية للجزي من مجموع الطاقات التالية

Ea : لمتطاط ولنضغاط النابض Spring

Eb: لنحناء حول مركز الذرة

Er : الدوران حول النابض

Ev : متدخلات فاندرفالكس

Eu : متدخلات electrostatic

تعرف كل ذرة بمصطلحات التعابير السابقة يعني ذلك أن جاهزية الميكانيك الجزئي تعتمد على دقة عملية المتثابتات Parameterization process ثبت لنه من السهل معرفة المتثابتاتParameterize الفحوم الهيدروجينية غير المشبعة ومن ثم الذرات غير المتجانسة مثل أوكسجين الايتر و الامينات سببت الأنظمة غير المشبعة بما فيها العطرية سببت مشاكل بسبب تحرر delocalization الالكترونات لكن يبدو ان هذا تم حله . يمكن إثبات أن الذرات المشحونة مثل شاردة الكربوكسيلات السلبية والامين المبرتن تشكل مشكلة حقيقية خصوصا إذا كانت الشحنة غير موصفة وعلى الرغم من ذلك فان الميكانيك الجزئي يستخدم بشكل متزايد من قبل الكيميائيين الدوائيين للحصول على فهم أوضح لتشكيلات جزئ الدواء والجزيئات الضخمة التي تؤلف المستقبل تتوافربرامج الكمبيوتر وهي غير مطلقة نسبيا لكنها فعالة وقوية بتلخيص مما سبق فان

إن حساب التشكيل الأقل طاقة global minimum خاصة هو مشكلة حسابية (كومبيوترية) صعبة لنفترض ان هناك ثلاث روابط كربون - كربون أحادية تدور بسهولة بزاوية 10° ضمن المعادلة السابقة سيكون هناك 656 46 تشكيل . الذي تمثل نموذجي للكافة لنه هناك بعض الأشكال ذات الطاقة الدنيا المتساوية ومن السهل الانتقال من لحدها إلى الأخر ومن الصعب الإجابة من صورة تمثل الطاقة عن السؤال اي الروابط او التشكيلاتconformations ذات الطاقة الأقل تناسب مع المستقبل يمكن الاجابة عن السؤال جزئيا بافتراض أن التشكيلات الأقل طاقة تكون مأهولة أكثر more populated وبالتالي أكثر قابلية للتفاعل مع المستقبل ومع ذلك فان التفاعلات النوعية مثل تشكيل روابط هيدروجينية والتفاعلات قطب مزدوج dipole – dipole تؤثر على مستوى الطاقة للتشكيلات المختلفة ولذلك فان التشكيل المؤكد للدواء نادرا ان يكون الاقل الطاقة . هناك ثلاث طرق كمية شائعة لتقدير الشكل الجزيئي المفضل اللازم التوافق مع المستقبل الاولى اي الطريقة الأولى وهي الأقدم والأكثر صحة تعتمد على مبحث البلورات X – ray crystallography وعند تطبيق الشكل مناسب يمكن الحصول على وحدات بضعة لنغسترومات few angstrom وهذا يسمح بوصف رياضي صحيح للجزئي ويزود بتوجيهات الذرة بالفراغ ثلاثي الأبعاد والذي يمكن رسمه برنامج رسم كيميائي ، هناك تغير حدي لهذه التقنية حيث أن بعض المواد الكيميائية لا تتبلور وبعضها يشكل بلورات ذات تناظر مختلطة مع ذلك فانه بوجود تقنيات كمبيوترية أحدث تتضمن الكمبيوترات عالية السرعة فانه تتوافر بيانات ضخمة من X – ray crystallography هذه البيانات يمكن البحث دلخلها عن البني و البني الفرعية المشابهة للجزئي ذو الصلة والاعتماد على درجة التطابق من الممكن الحصول على فكرة جيدة عن تشكيلات الأقل طاقة لجزئ الدواء وهذه خطوات شائعة للبروتينات والحموض النووية بعد الحصول على تعاقب لحمض الاميني والينكليوتيد أن عملية الحصول على التعاقب عملية مؤقتة بشكل واسع حاليا هناك أيضا نقاش حول ما إذا كان التشكيل المشاهد في البلورات تميل التشكيل المشاهد في المستقبل ومن المحتمل أن هذا صحيح بالنسبة للجزيئات الصلبة Rigid وهذا السؤال صعب الإجابة بالنسبة للجزيئات المرنة flexible من التقنيات الشائعة تحديد البنية البلورية للبروتين بشكل دقيق ثم نفتح البلورات في المحلول الاماكن من الدواء وهذا يسمح لجزيئات الدواء بالانتشار للموقع الفعال ثم يعاد تحليل البلورات الناتجة باستعمال تقنيات مختلفة يمكن عادة تحديد بنية الدواء المرتبط في يوم أو اقل تستعمل طريقتان كومبيوتريتان صرفتان وبسبب عوائق طريقة X – ray crystallography تتطلبان معرفة بنية الجزئ فقط ويشار لهما بالميكانيك الكمي و المكانيك الجزئي يعتمد الاثنان على افتراض ان (α) وهي الأبعاد الثلاثية للجزئي تابع القوة التي تؤثر على الجزئ (b) ويعبر عن هذه القوة لمجموعة معادلات تخص كل الجزيئات وفي الحالتين أو الطريقتين يتم الافتراض أن الجزئي موجود في نظام معزول ويتم الإهمال تأثيرات الحل من الماء وهو في أي نظام حيوي تضمن الحسابات حاليا أرقام المحدودة لجزئيان الماء حيث

- **تفتيش وتمكين قاعدة البيانات Database Searching and Mining**

لما ذكرنا سابقا فقد تم عزل المستقبلات ولستنساخها وهذا يعني لنه من الممكن تحديد بنيتها معظمها بروتينات مما يعني تحديد تعاقب (تسلسل) الحموض الامنية وهذا يتم لما بتحطيم البروتين او الحصول على تسلسل النيكلوتيدات المتوالية sequence للمرمز الجيني للمستقبل ولستعمال الكود الوراثي الثلاثي لتحديد المتوالية للحموض الامينية . يمكن تحديد موقع المستقبل الذي يربط الدواء بلحداث طفرة موجهة في موقع الارتباط . يتم تغير تعاقب النيكلوتيدات في نقط محددة نوعية من المورثة (gene) وبالتالي تغير حمود أمينية محددة . ايضا نذكر أن العديد من الانزيمات تصبح مستقبلات عندما يكون الهدف هو تغير فعاليتها ومثال ذلك أستيل كولين لستيراز ، مونو أمينو أوكسيد ، HIV بروتاز ، رنين ، ACE وتترا هيدروفولات ريوكتاز . تكون نقطة البدلية هي البيانات عن البنية الكيميائية من الممكن ان تتبع هذه البيانات إلى مجال صيدلاني أو كيميائي زراعي قام بلصطناع المركبات وخزن البيانات الخاصة بها وبدلا عن ذلك يمكن تشكيل البيانات بحيث يتم عرض صنوف كميائية مختلفة ونماذج متبادلات ايضا . الخطوة الأولى هي تحويل الجزيئات التقليدية ثنائية الأبعاد الى بنى ثلاثية الأبعاد معروفة المسافات دلخل الجزيئي وهنا يجب تذكر شكله لإيجاد تشكيل الصحيح للجزيئي المرن تم تحديد إبعاد الموقع الفعال وبشكل مثالي فلنه تم بلورة المستقبل ويتم الحصول على المسافات دلخل الجزيئي التي يعتقد لنها المواقع الرئيسية Key locations هناك طرق لتقدير الشكل ثلاثي الابعاد للمستقبل إذا لم يكن ممكنا بلورته تعتمد على بيانات البلورات Crystallography و مطابقة تعاقب الحموض الامنية للبروتينات التي تم تحديد بنيتها الثلاثية من حسن الحط لنه تم تحديد البنية البلورية لآلاف من البروتينات وتم تخزينها Brook haven protein databank من المعرف الان أن البروتينات ذات الوظائف المتشابهة لها تعاقب حموض لمنية متشابه في معظم المناطق البروتين وهذا التعاقب يميل لإظهار نفس الاشكال في اي الحلزون α helix والأشكال المتناظرة وغير متناظرة من والالتفافاتβ - pleated في السلسة وبلستخدام المعلومات السابقة بالإضافة إلى متثلبتات الميكانيك الجزئي فلنه يمكن تقدير شكل البروتين وإبعاد الموقع الفعال يحوي الشكل التالي

الميكانيك الكمي يحاول تصميم وضع وتوزع الالكترونات والروابط بينما يحاول الميكانيك الجزئي تصميم وضعيات النواة او الذرات تستخدم حسابات الميكانيك الكمي بشكل شائع للحصول على مثبتات الميكانيك الجزئي يمكن درلسة البنى الأكبر باستعمال الميكانيك الجزئي وتقنيات مشابهة مثل الديناميك الجزئي ويمكن درلسة سلوك الدواء في المحلول او خلال العبور من الاغشية المضاعفة ان الطريق الوحيد لاختيار نتائج صحة حسابات الميكانيك الكمي أو الجزئي هي مقارنة البنية المحسوبة مع البيانات التجريبية الحقيقية وتزويد البيانات crystallography بطريقة قياس معقولة لصحة ولحد على الأقل من الفوالب الأقل طاقة وحيث أن هذا لا يستخدم قياسات فيزيائية كيميائية أخرى للمقارنة وتتضمن مقارنة الطاقات الاهتزازية المحسوبة ، حرارة التشكل ، العزم الثنائي القطب، حرارة التشكل النسبية مع القيم المقاسة وعندما تكون النتائج مشكوك بها يتم إعادة تعديل المتثلبتات المقارنة لحساب معامل التوزع او كتانول / ماء

- **ثلاثي الأبعاد لعلاقة البنية والفاعلية الكمية Tree - Dimensional QSAR**

التصميم الجزئي المسبق يمكن تعديل QSAR ليصبح ثلاثي الأبعاد تتطلب الطرق معرفة الشكل ثلاثي الأبعاد للجزئي يتم لختيار أنموذج Prototype أو الشكل للمقارنة مع كل الجزيئات الأخرى يتم حساب المسافة بين التوضعات على الجزئي تستعمل هذه المسافات كمتغيرات في المعادلة التقهقر QSAR وفي الوقت الذي تعتبر فيه أنظمة الحلقات overlap المتركبة مثل التزلسكلينات، الستيروئيدات والبنسلينات سهلة نسبيا فان الجزيئات المرنة تشكل تحديا اعتمادا على حجم مجموعات R المختلفة في الجزئي النظري التالي وعلى نوع الذرة X فان عائلة من المركبات المتمثلة بهذا الجزئي يكون لها تشكيلات مختلفة وحتى عندما يكون التشكيل معروفا فان النقاط المرجعية المتعلقة بالفعالية يجب أن تكون محدودة Identified هل التراكب overlap الذي يتضمن تتراهيدرال كربون الضروري للفعالية أو أن الحلقة الخماسية تشكل نقاط شاهدة reference وأي طريق يجب تدويرها إذا افترضنا ان R_b جزء مهم من حامل الخاصة الدوائية Pharmacophore فهل يجب تدوير الحلقة الخماسية بحيث تكون R_b للأعلى أو الأسفل ، تعتمد دراسات 3D - QSAR الناجحة على كيفية توضع الجزيئات نسبيا إلى بعضها هناك عدة حالات يظهر فيها بشكل واضح كيف أن بنى متشابهة كثيرا ترتبط بمستقبل معين بتوجهات مختلفة different orientions هناك مجموعة من الوغاريتمات لقياس درجة التشكيلات وشكل المشابهات تتضمن تحليل الشكل الجزئي (MSA) الهندسة الفراغية فوالب التشابه الجزئي molecular similarity matrices تستعمل بعض اللوغاريتمات Algorithms نظرية الرسم graph theory حيث ترتبط الروابط بذات الجزئي وهي عبارة عن طرق بين نقاط نوعية على الجزئي يستعمل التوصيل الجزئي تطبيقات نظرية الرسم توجد برامج كمبيوتر تحدد المتثلبتات الفيزيوكيميائية التي تتوضع على بعد محدد من سطح الجزئي بالإضافة الى المقارنة كيفية تداخل الجزيئات مع الجزئ شاهد reference

تحليل 2245 مركب دوائي إلى مجموعة من القواعد تسمى *lipinski of five* يتوقع ان يكون الجزئي المرشح ذو امتصاص أو نفوذ ضعيفين إذا كان :

١ - الوزن الجزئي يتجاوز 500

٢ - معامل التوزع المحسوب او كتانول / ماء يتجاوز 5

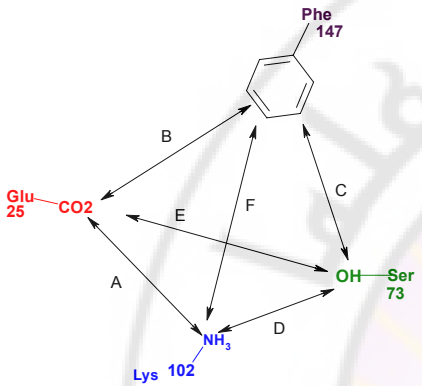
٣ - هنالك أكثر من 5 معطي للرابطة -H و يعبر عنه بمجموعات N-H و O-H

٤ - هنالك أكثر من عشرة مستقبلات للرابطة -H و يعبر عنه بمجموع الذرات O و N

يسمى التقييم السريع للعديد الكبير من الجزيئات *high-thoughput screenig* يمكن ان يكون screen في الزجاج وعادة يكون بقياس درجة ارتباط الجزيئات المختبرة بالمستقبلات المستنخة أو بالواقع الفعال للإنزيم ، من ناحية أخرى يمكن أن يكون البحث افتراضيا ،ومرة أخرى بالبدء بنفس نموذج البيانات وأبعاد الموقع الفعال وقابلية أن يكون المركب ملائما أو مناسبا للارتباط ، يحوي المستقبل الافتراضي على كلا الصفتين الفيزيوكيميائية والأبعاد dimensions ، وإذا تذكرنا إن المستقل هو بروتين سيكون هناك معطي ومستقبل للروابط الهيدروجينة (سيرين ، تريونين، تروزين) وسلاسل جانبية مشحونة سلبا او ايجابيا (ليزين،هسيتدين ،غلوتاميك ،لسبارتيك لسيد)سلاسل جانبية لا قطبية او كارهه للماء (لوسين ،ليزولوسين ، فالين ،الانين) وثلاثيات أقطاب محرضة (فنيل الانين ،تيروزين) يتم ترميز المجموعات التي سترتبط بنوع السلسلة الجانبية للحمض الاميني ،في البيانات الكيميائية يقود العرض الافتراضي الى تطوير وتنقية نموذج يرتبط بشكل جيد ويتم إعادة البحث ،عندما يصبح النموذج جاهزا يتم لختياره بمسح ،screen حقيقي في نظام لختبار حيوي ويتم لصطناع مركبات جديدة ولختبار جاهزيتها.

- **التماثل التفارغي Isosterism**

لستعمل مصطح isosterism بشكل واسع لوصف لختيار مولصفات ،المكونات البنيوية ،الفراغية،الكترونية والانحلالية والتي تجعل الدواء غير قابل للاستبدال بغيره من الأدوية من نفس الزمرة الفارماكولوجية ،تغير هذا المفهوم بشكل ولضح منذ تقديمة من قبل langmnuir عام ١٩١٩ حيث لنه كان يبحث عن الارتباط الذي يشرح التشابه في الصفات الفيزيائية للجزيئات غير المتصاوغة ، عرف الـ isosteres على أنها مركبات او مجموعات من نفس عدد وترتيب الكترونات، تملك isosteres حسب المفهوم السابق صفات فيزيائية متشابهة مثلا الجزيئات N2 و CO يملكان مجموع 14 الكترون وليس لهما شحنة ويبديان صفات فيزيائية متشابهة أيضا هناك مركبات مشابهة محددة من قبل langmnuir هي NCO^- , N^-_3 , N_2O , CO_2 مع تزايد القيم لطبيعة الجزيئات كان هناك تشديد أقل على عدد الالكترونات المتصلة لان لتغيرات في التهجين hybridization خلال تشكيل الروابط يقود الى لختلافات مهمة في الزوليا الطول الاستقطاب للروابط المشكلة من قبل الذرات التي لها نفس عدد الالكترونات الخارجية Peripheral حتى الذرة نفسها تختلف



نلاحظ ان المكونات الواضحة لمواقع فعالة مفترضة فان الحموض الامنية الاربعة على المواقع , 147 25 , 73 . 102 تم تحديدها على لنها هامة لما في ربط الموقع او في الفعالية تذكر ان صورة السابقة ثنائية الابعاد تمثل صورة ثلاثية الابعاد لذلك فان المسافة بين بقايا الحموض الامنية هي فوق او تحت بقايا الحموض الثلاثية الاخرى ومن لجل رابطة ضعيفة يجب الاخذ بعين الاعتبار ٦ مسافات

A	B	C	D	E	F
Glu - LYS	phe - Glu	ser - phe	lys - ser	phe - Glu	phe - Lys

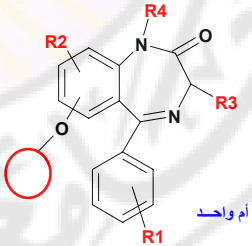
في الحقيقة ليست كل المسافات الستة ذات اهمية عند لختيار الروابط الفعالة فان المرشح لذلك هو البقايا المشحونة ليجابيا (لمين مبرتن) حلقات عطرية ملنح او مستقبل لروابط هيدروجية (هيدروكسيد فينول لمين نيترو) او بقايا مشحونة سلبيا (كربوليستيلات) التي تتفاعل مع الاسبارتات يتم تشكيل مرصاف Template يحوي البقايا المناسبة على مسافة مناسبة مع لحداثيات هندسية صحيحة ويتم البحث في البيانات الكيميائية عن الجزيئات المرصاف (قالب) Template ويتم الحصول على الاستجابة الحيوية وإعادة تقنية للمستقبل وهنا يتم لصطناع روابط محددة لأكثر مما سبق تحوي البيانات الكميائية بالاضافة الى المسافات inter atomic قيما فيزيوكيميائية مهمة تتضمن معامل التوزع ،مصصلحات الكترونية ،الانكسار الجزيئي ، قيم pka، الانحلالية ،والقيم الفراغية ،يمكن ترميز ترتيب الذرات بالتوصيل الجزيئي ،والفتحة هي طوفان من البيانات التى تحتاج الى تفسير ،بكميات كبيرة من البيانات المخزنة ووسائل تحليل سريعة ،يحب ان تلائم المركبات المحدود المعرفة التي تقدر الامتصاص التوزع ، الاستقلاب الاطراح ADME يمكن ان تحوي البيانات الكيميائية مئات من ألاف الجزيئات التي يكمن ان تكون مناسبة للارتباط بالمستقبل ،ولكن ليس مها درجة التلاؤم مع المستقبل حيث ان الجزي يكون عديم الفائدة اذا كان لمتصلصة ضعفيا او كان اطرلحة دطبيا ، قاد

الفصل الثاني

الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry

١. المقدمة : Introduction

إن مصطلح تغير الصيغ الكيميائية paradigm shift مستعمل بكثرة و في منتصف الثمانينات تم التركيز على مفهوم الكيمياء التوافقية بعد أن تم لصطناع أدوية جديدة ولختبار فعاليتها . لذلك تم لصطناع معظم الأدوية بالميليغرامات بعمليات متسلسلة و بعد ذلك ترسل المركبات إلى الاختبارات البيولوجية ومقايستها في الزجاج ، ثم يقوم الكيمائيين الدوائيين بتطبيق العلاقة بين البنية و الفعالية SAR أو يستعمل بديهيته الكيميائية ليقرر ما هي التغيرات التي سيدخلها في المستقبل على مركبات أخرى لتحسين فعاليتها و هنا يكون الكيميائي قادراً على لصطناع كمية من البنى structures كل أسبوع وحيث أن المردود من الأدوية المسوقة من المركبات المصطنعة و التي يتم لختيارها يعادل(١ من ١٠٠٠٠) فإن طريق النجاح كان طويلاً و مكلفاً و يستغرق ٦- ١٢سنة ويكلف ٥٠٠- ٨٠٠ مليون دولار لكل دواء جديد . تغيرت المقاربة في لصطناع الأدوية في منتصف الثمانينات بشكل دراماتيكي مع الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry حيث أصبح لكتشاف الدواء عملية متوازية بشدة highly parallel اذ يمكن لصطناع مئات بل آلاف من البنى في الوقت نفسه. و لستخدم البيولوجين للبرامج الحاسوبية للحصول على الطاقة الإنتاجية العالية (HTS) high throughput screening لإنجاز المقايسات Assays في الزجاج . أدرك الكيميائيون أيضاً أنه يمكن نقل الاصطناع بمقاربات متوازية(متناظرة) Parallel وتم صياغة مصطلح الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry للإشارة إلى التوليد المتوازي لكل لحتمالات الارتباط للمتبادلات أو المكونات في تجربة لصطناع ما، و في حين أن المردود من لصطناع متسلسل serial synthesis هو مركب وحيد فإن المردود من الاصطناع التوافقيcombinatorial هو مكتبة كيميائية Chemical Library الشكل التالي :

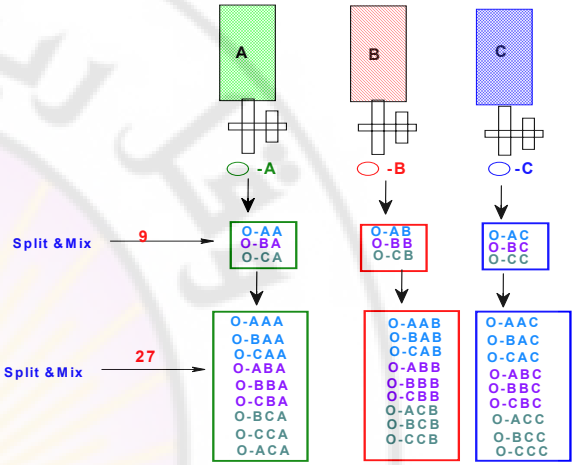


R1=H1 4-OH
R2=5-Cl, 4-COOH + 5CL
R3=CH3, CH(CH3)2 , CH2ph(4-OH) ,CH2ph
R4=H,CH3,CH2CH3 ,CH2CH=CH2,CH2ph

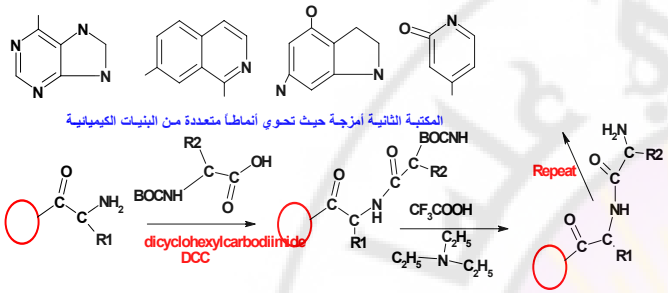
المكتبـــة الأولـــى جنيســـة تعتمـــد علـــى مركـــب أم واحـــد

كثير في بنيتها وصفاتها الالكترونية عندما تشكل جزءا من مجموعات وظيفية مختلفة ولذلك فان الازوت هو جزء من البنية مستوية في المجموعة النيترو ولكنه يشكل قمة بنية هرمية في النشادر والامينات يشار حاليا الى مجموعات الذرات التي تعطي صفات فيزيائية او كيميائية متشابهة للجزئ بسبب تشابهما في الحجم الكيمياء الفراغية، السلبية الالكترونية يشار لها حاليا بالمصطلح العام isosteres قادت المعرفة المبكرة بان البنزن والتيوفين Thiophene,متشابهان في العديد من الخواص الى المصطلح ring equivalents لمجموعة الفينيل (- CH = CH) والكبريت (-S) قاد هذا المفهوم الى لستبدال ذرة الكبريت في نظام حلقة الفينوثيازين للعوامل المهدئة ب مجموعة فينيل للحصول على دي بنزوديازيبينات وهي مجموعة من مضادات الاكتئاب .

ليضا يمكن لستبدال مجموعة الفنيل في مجموعة حلقة عطرية بذرات لخرى isosteric بالنسبة للS مثل الالكسجين (Furan) او NH (Pyrrole) وعموما فانه في الحالات السابقة تنقص الصفات العطرية بشكل ولضح مثال عن الازدواج ال isostecic التي تملك صفات فراغية متشابهة وتشكيل الكتروني متشابه الكربوكسيلات (-COO) والسلفوناميد (-SO_2 NR) كيتون (C = D) مجموعات السلفون (O = S = O) كلورايد (-CL) وتري فلور ومثيل (CF_3) لما الـ Divalent ether (- D) سلفايد (- S-) امين (-NH-) ميتيلين (- CH_2-) فعلى الرغم من أنها ليست متشابهة الكترونيا لكنها متشابهة بشكل كافي في طبيعتها الفراغية بحيث لنه من الشائع لستبدال بعضها بالأخر إثناء تصميم أدوية جديدة يمكن لستبدال المركبات لمجموعات isosteric لتطوير مشابهات ذات تاثيرات حيوية لنتقائية او لتعمل كمضادات لمستقبلات طبيعية يجب دراسة التاثيرات بشكل منفصل حيث لنه لا توجد قواعد عادة للتنبؤ بزيادة أو نقصان الفعالية الحيوية فمثلا يؤدي الاستبدال الisosteric أحيانا إنتاج محلكيات تعمل كمضادات تلعب المجموعات 6 - OH , 6 - NH2 دورا هاما في الروابط الهيدروجينية في أزواج الأسس خلال تضاعف الحموض النووية في الخلية والاستبدال السلفهدريل وهو رابط الهيدروجين isosteric لضعف بشكل ولضح يؤدي الى حجب جزئي للتداخلات وينقص معدل لصطناع الخلايا وبشكل مشابهة فان لستبدال مجموعة الهيدروكسيد لحمض الفوليك بمجموعة لمينو يقود اعلىAminopterinوهو Felate antimetabolite يؤدي لضافة مجموعة مثيل P- امينوبنزوات نتروجين الى الحصول على ميتوتريكسيات والتي تستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطان والصدف psoriasis وكعامل مثبط للمناعة في التهاب المفاصل الروماتيزمي تساهم النتائج التي تحصل عليها بالتطبيق المنهجي لمبادئ الاستبدال isosteric في فهم طبيعة المستقبلات



أظهر وصفه للكيمياء التوافقية combinatorial chemistry و استعمالها في لصطناع البولي ببتيدات في براءة الاختراع الهنغارية عام ١٩٨٢ و كانت أول إشارة مرجعية لتجربة كيمياء توافقية. إن ميزة الإصطناع كما نرى في االشكل السابق بطريقة الشطر – المزج split and mix هي أنه يمكن لصطناع سبع وعشرين ببتيدا بثلاث خطوات عوضاً عن سبع وعشرين خطوة و سيئة هذه الطريقة هي أنه في النهاية عند الحصول على ثلاث مزائج من السلاسل المرفقة مع ببتيدات ثلاثية و ليس مركبات نقية بذاتها. إذا تم تحري الفعالية في أحد الأمزجة يصبح من الضروري الرجوع و إعادة لصطناع بعض أو كل البنى في هذا المزيج .هناك طرق متنوعة لإنقاص أو حذف الحاجة لإعادة الاصطناع. تم تطبيق أول تجربة في الكيمياء التوافقية لدراسةepitopes (حولتم أو رؤوس) لحموض أمينية مسؤولة عن لستخدم الإرتباط بالبروتينات ولتعرف على الأضداد . لستعمل الباحثون في البدلية سلاسل راتين resin كطور صلب في vials فوارير، صفائح و أعمدة ، شبكة بلاستيكية مسامية (tea bags). أيضاً لستخدموا صفاً من الدبابيس البلاستيكية يشبه الفرشاة في نهاية المركبات التي يمكن لصطناعها . أوساط أخرى لستعملت كالورق، قطع بوليمر مختلفة ، شرحات زجاج أي بشكل أساسي أي وسيلة يمكن أن تثبت البنية بحيث يمكن تعريضها لكواشف و محلات . تعد البتيدات أدوية قموية ضعيفة لأنها تتعرض للحلمهة في الوسط الحامضي للمعدة . و عند تطبيق طرق التوافق على لصطناع الأدوية كانت هناك حاجة لتطوير طرق توليد lead جزيئات ببتيدية صغيرة (الوزن الجزيئي < ٥٠٠) كجزيئات دواء موجهة. من بين الدرلسات الأولية كانت لـ



هناك نوعان من المكتبات :

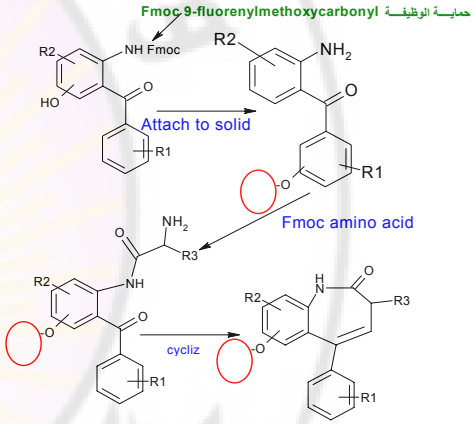
- جنيسة generic تعتمد على مركب أم ولحد و المتبادلات أو المتبقيات residue المتعددة.
- أمزجة mixture حيث تحوي أنماطاً متعددة من البنى الكيميائية من نفس النوع type.

إن العدد الإجمالي للبنيات structures في المكتبة هو إما المنتج ذو الأعداد المختلفة من المتبادلات أو العدد الكلي للبنيات في المزيج . إن هدف الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry هو لصطناع و تقنية و تحليل و لختيار بيولوجي لكل البنى في المكتبة باستعمال أقل عدد من التجارب .

٢. بدأ الكيمياء التوافقية

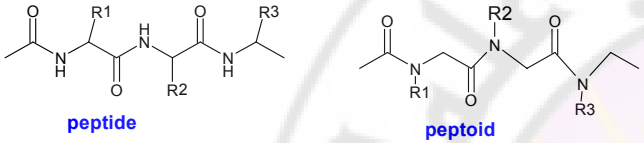
بدأت الكيمياء التوافقية في عام ١٩٦٣ بالتطبيق على لصطناع البتيدات ،ففي عام ١٩٨٤ قدم مريفيلد Merrifield لصطناع للببتيدات معتمدة على حامل support صلب من الرلتنج و هذا ما جعل لصطناع البتيدات سريعة و هو بذلك نال جائزة نوبل تعتمد الطريقة على إرفاق سلسلة ببتيد النمو growing بسبحة بوليمر خامل inert polymer bead ذات قطر حوالي 155 µm مكونة من بولي سترين مرتبط بشكل متقاطع مع دي مثيل بنزن . تم تصميم هذه السبحات من أجل تقنية الكروماتوغرافيا الاستبعادية size exclusion chomatography حيث يمكن نقع هذه السبحات في محلات و غسلها و تسخينها و عند لنتهاء الإصطناع يمكن ترشيح هذه السبحات من المحلول و يمكن فصل النولتج عن البوليمر للحصول على منتجات نقية pure . لضاف الكيميائي الهنغاري Arpad Eurka على عمل مريفيلد Merrifield لصطناع ببتيدات طويلة والاصطناعات التوافقية تسمح بلصطناع الحموض الأمينية بعدد خطوات محدود و قد أنجز ذلك بالشطر Split الأجزاء الممزوجة من الرلتنج المرتبط بالببتيد في كل مرحلة من الاصطناع كماهوموضح في الشكل التالي :

إن التقدم الحقيقي في الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry يهدف لكتشاف أدوية جديدة هو علم طرق الاصطناع لإنتاج بنى Structures تشبه الدواء. أوضح Bunin & Ellnan عام ١٩٩٢ لصطناع مركبات ١،٤ – بنزوديازيبين باستعمال ٣ مكونات هي : ٢- أمينوبنزوفينون وحمض أميني محمي وهاليد ألكيل ورغم أننا بشكل طبيعي نفكر في البنزوديازيبينات على أنها مهدئات ومرخيات عضلية فإن البحث عن بنى دوائية تحوي هيكل البنزوديازيبين أنتج بنى مضادة للفيروسات، مرخيات رحم، مضادات لختلاج ، مضادات قرحة، مسكنات، مضادات للرئية ومهدئات. ولهذا السبب فإن لتضاح الاصطناع بالطور الصلب لهذه البنى فتح الباب أمام لستعمال الكيمياء التوافقية في مجال لكتشاف الأدوية.



منذ توليد أول جزيئة دوائية باستعمال الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry تم لكتشاف الاصطناع بالطور الصلب لمعظم للأصناف الشائعة للبنى الدوائية، فيما يلي بعض الأمثلة: إن التفاعلات التي يتم إنجازها في الكيمياء التوافقية أبسط من تلك التي يقوم بها الكيميائي باستخدام طرق لصطناع نموذجية. يتم عادة تجنب لستعمال الحرارة العالية، الكواشف الحارقة، ضغط خامل، تفاعلات متعددة المراحل في الكيمياء التوافقية وأيضاً يجب ألا تعطي التفاعلات مركبات (نواتج) بديلة والمردود يجب أن يكون عالياً (٨٠% أو أكثر) ويمكن الوصول لهذا المردود باستعمال زيادة من الكاشف ثم غسل السحات بعد ذلك لإزالة الزيادة. حصل تقدم مهم في الكيمياء التوافقية باستعمال التسخين بالميكروويف بدلا من لستعمال طرق التسخين النموذجية.

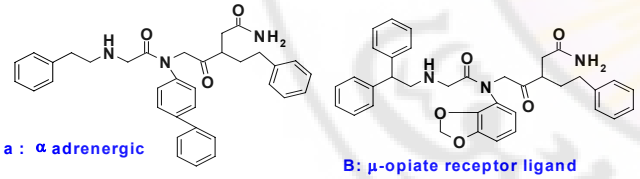
Chiron`sلجزيئات ذات وزن الجزيئي أقل من ٥٠٠ اذ يحدث التغير والربطattachment في لآزوت الأميد واعتمد لذلك بتحويل المركبات من ببتيدات peptides الى ببتوئيداتpeptoids كما في الشكل التالي :



رغم أن هذه البنى يمكن أن توضع سلسلة جانبية لمجموعات وظيفية في مواقع مشابهة لتلك الموجودة في الببتيدات المطابقة فإنها تختلف بشكل واضح بكونها تفتقر لروابط هيدروجينية ببتيدية و مركز عدم تناظر أيضاً تبدي مرونة في التدوير أكثر من الببتيدات المطابقة حيث أن الروابط الأمينية للببتوئيداتpeptoids تبدي صفات أقل للرابطة double-bond من تلك الموجودة في الببتيداتpeptides . أوضحMiller ثباتية ببتوئيداتpeptoids لتجاه عدد من الأنزيمات من بينها الـ كيموتريبسين و بابائين، كاربوكسي ببتيداز. أوضح Zuckerman ورفاقه عام١٩٩٤ أن الببتوئيدات الفعالة حيوياً يمكن الحصول عليها بالكيمياء التوافقية حيث لستعمل أربع وعشرون موحود Monomer لإنتاج ثلاثي الببتوئيد Tripeptoids كل منها يحوي سلسلة جانبية واحدة من الهيدروكسيل أو حلقة عطرية أو متنوعات .

إن تحديد تركيب الببتوئيدات peptoids بهذه الطريقة يحدد عدد المركبات الكلي الناتج بـ ٢٠٤مركب.

ورغم ذلك وجدت عدة روابط فعالة تتضمن مثبط الجزيئات الصغيرة للـ α أدرينالية nanomolar α adrenergic inhibtor وكذلك ربط فعالμ-opiate receptor كما هو موضح في الشكل التالي :



بسبب سهولة هذا الإصطناع فقد تم تحري أنواع أخرى من الجزيئات ذات السلسلة الخطية والكربوهيدرات . (RNA,DNA)،Oligoureas .

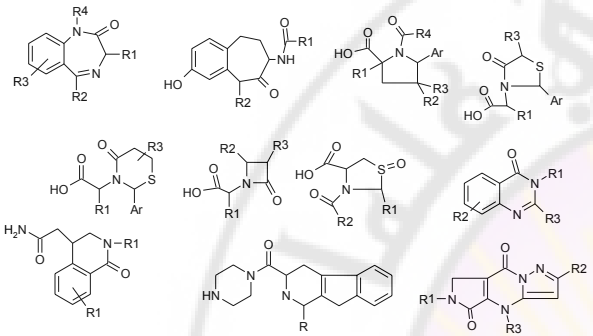
٣. الأدوية المشابهة للجزيئات Drug like molecules:

وتمددها بشكل كبير في المنطقة المناسبة لارتباط المركب. تعد البوليميرات خاملة ما عدا المجموعات الوظيفية التي تربط الجزيء. وعادة لا تتصل المركبات المصطنعة مباشرة بجزيئات البوليمير وإنما تتصل attach عادة بجزء رابط linker moiety بحيث يؤمن الأخير الارتباط بطريقة يمكن عكسها بسهولة بدون تخرب الجزيء الذي يتم لصطناعه وكذلك يسمح ببعض من حرية الدوران للجزيء المرتبط بالبوليمير. يتم لستخدام الجزيئات المرتبطة attached بالبوليمير في بعض الأحيان بشكل مباشر كركائز في المعايرات في الزجاج بدون إزاحتها من البولمر. وفي بعض الحالات إذا كان الجزيء مربوطاً ومثبتاً بشدة فإن جزيء الإنزيم لا يستطيع الوصول إلى الركازة. غالباً يتم وصل attach ١ ممول من الـ رباط linker لكل ١ غ من الطور الداعم الصلب أو الحامل الصلب.

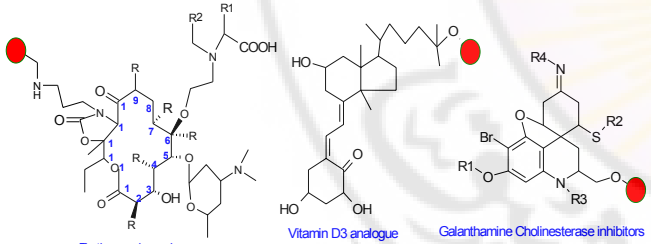
تتضمن أنواع الحوامل الصلبة المستعملة:

- راتنين Reisn بولي ستيرين.
- راتنين tenta gel Reisn.
- راتنين Reisn بولي أكريلاميد.
- سبحات زجاج وسيراميك.

يتم تحوير البلمر من أجل دعم الوصل attachement بتجهيزه برابط linker أو مجموعات مثبة anchor group ومثل هذه المجموعات ممكن أن تكون ثابتة أثناء التفاعل ويجب أن تكون حساسة لتفاعل الانشطار بحيث يسهل تخليص الدواء منها. بعض الروابط الشائعة تظهر في الشكل التالي مع الكواشف التي تشطر الناتج عن الراتنين Reisn. بعض الروابط الخاصة طورت لتلائم تفاعلات خاصة أو شروط منتجات معينة. يمكن شطر وصلات تسمى (روابط بدون أثر) من الراتنين بدون أن تترك أي أثر وظيفي. وهذا يسمح بروابط مجموعات الآريل والألكيل التي لا تمتلك وظيفة NH أو OH هذه الروابطlinkers تحوي عادة مجموعات سيليل (-Si(CH3)2-) التي تكون حساسة للحموض ويمكن شطرها لتعطي فتالات الفينيل أو الألكيل. هناك أصناف class من الروابط يعرف بـ safety-catch linkers تكون خاملة تجاه شروط الاصطناع لكن يمكن أن تغير شكلها بحيث تسمح بالتحرر النهائي للمركب من الراتنين. يوجد نوعان من التفاعلات اللازمة لتحطيم الـ الروابطLinker . من المقاربات للروابط الكيميائية ة لـ Linker chemistry هو لستعمال روابط حساسة لضوء الـ U.V. وتم لستعمالها في لصطناع منتجات كاربوكسيليك أسيد و كاربوكسي أميد. بعض المجموعات تستعمل روابط يمكن شطرها فقطبوساطةالأنزيمات.



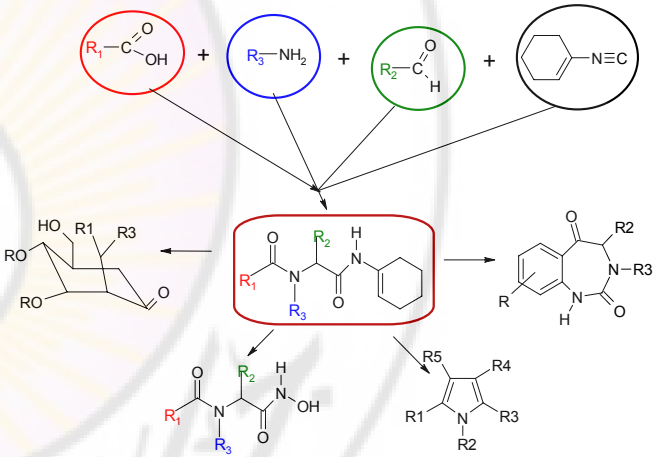
من أنواع الأدوية المهمة علاجياً والتي تم لصطناعها بنجاح بالكيمياء التوافقية بلستخدام الطور الصلب الكربوهيدرات والمنتجات الطبيعية. تعد البولي سكريدات مهمة للتدلخلات بين الكربوهيدرات- بروتين أصبحت المضادات الحيوية الكربوهيدرلتية ومن ضمنها الفانكوميسين والأمينوغليكوزيدات هدفاً للكيمياء التوافقية وكذلك الأوليغوسكريدات المعقدة يتم درلسة مجموعة متنوعة من مركبات طبيعية لاسيما في مجالات الأمراض الخمجية والسرطانات. وهذا هو أحد الأمثلة عن المركبات التي تمت درلستها ومنها أيضاً مضاهئات analogue فيتامين D ، المضادات الحيوية الشبيهة بالاريثروميسين ومنها أيضاً مضادات السرطان Neocarzinstatin و مضاهئات الغالانتامين كمثبط كولين لستراز.



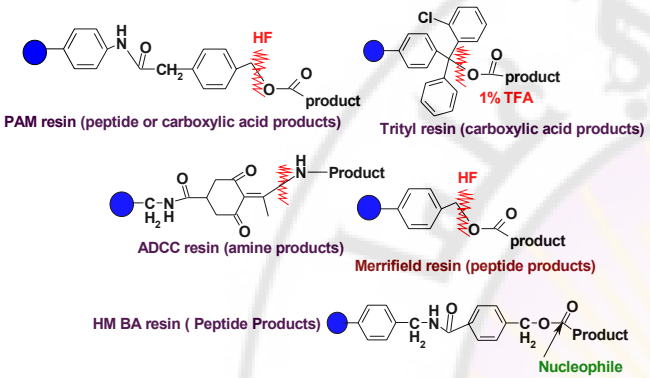
٤. الدعائم و الروابط Supports and Linkers

معظم الأطوار الصلبة في الكيمياء التوافقية باستعمال سبحات بوليمر ذات قطر (10- 750µm) ، تنفتح هذه السبحات beads في المحلات العضوية مما يسنح بالانتشار الحر للمحل والكواشف إلى داخل السبحة

أو أكثر .ورغم أن هذا مثال متطرف عن التفاعل متعدد المكونات ولكنه يوضح لاستخدام كيمياء الطور السائل لتوليد تنوع كبير في مكتبات الكيمياء التوافقية .هناك مقاربة تقع في الوسط بين الطور الصلب والطور السائل حيث يستعمل بولمر منحل كحامل للمنتج. يعد PEG سواغاً شائعاً في العديد من المستحضرات الصيدلانية. ويمكن أن يكون سائلا أو صلبا بدرجة حرارة الغرفة حسب درجة البلمرة ويبدي درجات متفاوتة من الانحلالية في المحلات المائية والعضوية. كل جزيئة PEG تحوي مجموعة OH عند كل نهاية -OH CH2-CH2-O-[CH2CH2O]n-CH2-CH2-OH يمكن مثلا لصطناع بنى N-آريل سلفوناميد بتحويل إحدى مجموعات OH إلى ميثيل إيثر (CH3O-PEG-OH) حيث يمكن عندها وصل attach مجموعة كاربوكسيل إلى الـ OH الحرة ولستعمال الكيمياء التوافقية(الطور الصلب) لاصطناع المركب السابق (N-آريل سلفوناميد).



يمكن فصل المزيج الناتج للـ PEG المرتبط مع سلفوناميد باستعمال الكروماتوغرافيا. من الحوامل المنحلة أيضا والبلمرات المتغصنة dendrimers وهي مركبات أو جزيئات ضخمة متفرعة بشدة مع مجموعات أمين في النهاية يمكن لستعمالها لمجموعات OH في الـ PEG لوصل المركبات. هناك مجموعات class من الجزيئات تعرف بـ Flourous وهي شكل من التفلون السائل تتألف بشكل رئيسي من سلاسل طويلة من مجموعات (-CF2-) موصولة إلى ذرة سيليكون. وعند لستعمال هذه الأطوار كحوامل منحلة soluble support للاصطناع يمكن فصل المركبات الناتجة عنها مباشرة من أي محل عضوي والنواتج الجانبية



٥. الطور السائل في الكيمياء التوافقية Solution-phase combinatorial chemistry

تحدث معظم تفاعلات الاصطناع في المحاليل . عندما يكون تحوير أو تعديل Modification للتفاعل ليتلاءم مع الحامل الصلب فإن ذلك يستغرق وقتاً ومصادر لتطوير وتحسين شروط التفاعل. وفي الواقع فقد أمضت كيمياء التوافق شهوراً في تصميم تفاعل طور صلب وفي تجميع المواد الضرورية ولكن بعد ذلك فإن الاصطناع أصبح يستغرق ساعات أو عدة أيام. لا يمكن لبعض التفاعلات أن تتم أبداً على طور صلب إما بسبب تفاعلات غير ناجحة أو بسبب المردود الضئيل. ولذلك فقد كان هناك اهتمام بكيمياء الطور السائل لتحضير مكتبات Libraries توافقية . بشكل مغاير لاصطناع سبحة ولحد (مركب ولحد) فإن كيمياء التوافق للطور السائل تقود عادة إلى مزيج من المركبات. لنتصور تفاعل مجموعة عشرة أمينات مع عشرة حموض كلورية في زجاجة ولحدة ولحد معاً بحيث أن المواد المتفاعلة وشروط التفاعل منتقاة بحيث لا يحدث تفاعل أمين- أمين أو كلوريد - كلوريد. تكون النتيجة مزيج من مائة أميد. ومن ثم يتم لختبار فعالية المزيج الناتج مع افتراض أن الأميدات غير الفعالة لا تتدخل بارتباط الجزيئات الفعالة (ليست دائماً فرضية صحيحة) إذا وجدت فعالية في المزيج يمكن لختبار وحدات أو مجموعات فرعية أصغر من الأمينات والكلوريدات لإيجاد البنى المسؤولة عن الفعالية. لقد قام الباحثون بخطوة إضافية بمفاعلة أنواع متعددة من المواد المتفاعلة مع بعضها لإنتاج بعض الأمزجة ويظهر الشكل التالي بتفاعل أربع مكونات reaction Ugi تعطي بعد التحول المناسب للمنتج الوسيط مزيجا من الحموض الكربوكسيلية، لسترات، لسترات كبريتية ، بيرولات. ٤,١-بنزوديازيبين- ٥,٢ دي أون، وحتى المونو سكاريدات. إن المردود في التفاعلات السابقة يكون حوالي ٩٠%

هي شبيهة بالإعادة iterative ولكنها تستعمل بمنطق سلبي Negative logic أي إهمال مجموعة وظيفية وإذا كانت الفعالية غائبة فان المجموعة الوظيفية المفقودة هي المسؤولية عن الفعالية وهذه الطريقة معتمده خاصة في QSAR حيث على سبيل المثال تتوضع المجموعة Cl - على عدة أماكن على حلقة الفينيل يتم البحث بالمكتبة كلها كمزيج لإيجاد خط البدلية لمستوى الفعالية وعند معرفة الفعالية يتم تحضير مجموعة من مكتبات فرعية ، كل واحدة تفتقر لحجر بناء building block . تكون المكتبات الفرعية التي تفتقر مجموعة وظيفية من المركب الفعال ، تكون اقل فعالية من المكتبة الأم . يتم تحضير مكتبة مصغرة تحوي هذه المجموعات الوظيفية فقط (حيث إن المكتبة الفرعية الأقل فعالية تحدد هوية المجموعات الوظيفية الأكثر فعالية) ويتم تحديد المركبات الأكثر فعالية إما بالصطناع مركب واحد one compound أو بتكرار فك التعقيد Iterative Deconvolution.

☜ **تحري المركبات الزائفة Bogus -coin detection :**

يبدأ هنا بتوليد و screen كل المكتبة كمزيج مفرد. وإذا تم تحري الفعالية فإن أحجار البناء ستقسم إلى ٣ مجموعات (α وβ وγ) ويتم تحضير مركبات فرعية إضافية. وفي هذه الوحدات الفرعية ينقص عدد أحجار البناء من المجموعة α ويزيد العدد من المجموعة β ويبقى العدد في المجموعة γ ثابتاً (زيادة-نقصان-لا تغير). يمكن أن نستنتج أن أي مجموعة من أحجار البناء ساهمت بشكل كبير في الفعالية. تستخدم هذه المقاربة في zoom in للمجموعات الأكثر فعالية.

☜ **الخلط المتعامد Orthogonal pooling:**

يتم توزيع المجموعات الوظيفية في مجموعات مكتبات A, B, C الخ... تحوي أمزجة من نفس المركبات. ويكون التوزيع بحيث ان أي مجموعة فرعية في Aو B تتشارك في مجموعة وظيفية واحدة مثلا . إذا كان لدينا مكتبة صغيرة جدا من البنى aa,ab ,ac من الممكن ان نضع aa , ab في مجموعة **A** وaa وac في المجموعة **B** وab,ac في المجموعة **C** . إذا كان **ab** هو البنية الفعالة فإن A screen وB وC سوف يظهر الفعالية في A وC وليس بـ B مما يدل على أن ab هو البنية الفعالة

☜ **المسح الموقعي Positional scanning :**

يتم خلق مكتبة فرعية مع حجر بناء Building block ثابت واحد في موقع واحد وكل أحجار البناء الأخرى في مواقع أخرى . وباختيار المجموعة الوظيفية من الوحدة الفرعية الأكثر فعالية في كل موقع يمكن الكشف الموقع الأكثر فعالية من الجميع .(يتم تجاهل التداخلات بين احجار البناء الامر الذي يعقد النتائج) تترافق بعض المشاكل مع الأمزجة . فمثلا الأمزجة المعقدة التي تحوي واحدة أو عدة بنى فعالة تكون صعبة الانحلال . أما المركبات غير الفعالة منهم تساهم في التركيز الشاردي الكلي لكن ليس في الفعالية . في بعض الأحيان تبدي بعض البنى ضعيفة الفعالية فعالية زائدة مما يجعلنا نعتقد ان المزيج يحوي بنية فعالية وحيدة باستخلاص مزيج التفاعل بمحلات فلوروكربون . ذكر باحثين في هارفرد إستعمال الدنا المتمم complementary DNA كحامل حيث قاموا بوصل شريط قصير من ممتم complementary DNA أو RNA للبنى وربط بعضها ببعض وتحضير التفاعل ، وبعدها يزال الدنا المتمم.

٦. استراتيجية التجميع Pooling Strategies

إن هدف الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry هو الحصول على توازن بين سهولة مزج كل شيء مع بعضه في خطوة واحدة ومن ثم يجزيء المزيج الناتج والعمل على أمزجة أخرى أصغر. يمكن تشبيه العمل بمن يعطي مشط rake ومغناطيس magnet ويطلب منه إيجاد إبرة بكومة من القش أو حقل من القش عندها سيقوم بتقسيم الحقل إلى مناطق إحداها كبيرة ويتوقع احتواؤها على الإبرة ومن ثم تصغير المنطقة لاحقاً. تحوي المقاربات الرئيسية على ما يلي :

☜ **إستراتيجية سبحة واحدة مكون واحدة One-bead one-component strategy :**

يتم توزيع كمية محدودة من الـ bead (سبحات)لكل بنية محتملة في المكتبة . تحوي هذه السبحات جزيئات من المركب المطلوب فقط ويمكن زجها بطرق متعددة تساعد في تعريف المركب المصطنع من ميزات هذه الإستراتيجية : البساطة في التحليل والعرض لكن السيئة هي بناء السبحات منفردة ووجوب التعامل مع عدد من تفاعلات الاصطناع بشكل متوازٍ. ولكن المشاكل تناقصت مع التقدم بالبرامج والأتمتة بحيث أن معظم تجارب التوافقية combinatorial تعتمد على هذه الإستراتيجية.

☜ **اعادة التبسيط Iterative deconvolution :**

تم وصف هذه الإستراتيجية منذ ٢٠ عاماً عند البدء بالكيمياء التوافقية. وبالعودة لمثال الحموض الأمينية الثلاث A,B,C إذا تخيلنا أننا نبدأ من أسفل الصورة من ثلاث مجموعات من السبحات ، كل مجموعة تحوي سبحات تحمل عدداً من المركبات. لكن البنية المعنية تظهر في واحدة من المجموعات . لنفرض إن البنية الفعالة هي ABC (نفترض هنا أن مركباً واحداً هو الفعال ولكن في الواقع المحتمل أن يكون أكثر من ذلك) في المجموعة الثالثة . بما أنها في المجموعة الثالثة ونحن نعرف أن C في الموقع (٣) ذو أهمية في الفعالية. عندها نقوم بالصطناع مكتبة لصغر من البنى:

.CCC+BCC+ACC+ CBC+BBC+ABC+ CAC +BAC +AAC

نقوم بذلك بتخطي أخر مجموعة من الخلط pooling وعند فحص هذه الأمزجة نجد أن الفعالية موجودة في المجموعة المتوسطة من السبحة وهذا يدلنا على أن B في الموقع الثاني المطلوب من اجل فعاليته والخطوة الأخيرة هي لصطناع CBC+BBC+ABC وإبقائهم منفصلين ثم مسح screen كل مركب لإيجاد ABC كبنية فعالة .

☜ **طرح فاعلية فك التعقيدات Subtractive deconvolution :**

سبحة معينة قليلة جداً فهناك حاجة لطرق مثل FT/IR لتحسين صورة الطيف ولو كان صغيراً جداً من سبحة أو عدة سبحات. وجد أن شكل السبحات يؤثر على نتاج طيف IR فمثلاً السبحات الكروية شدة IR Supercritical أقوى من تلك المسطحة. يعطي الـ NMR spectroscopy معلومات عن البنية أكثر من IR أو U.V. لكنه لا يعتبر أكثر حساسية. يتم شطر المركبات عادة عن الطور الصلب قبل تحليلها بالـ NMR لأن الـ NMRللراتين الصلب أو المنتفخ بالمحل يعطي قمة عريضة وميز resolution ضعيف. هناك نوع من الـ NMR يسمى magic angle spinning NMR حيث تدخل العينات في الحقل المغناطيسي بزاوية حوالي 55° مما يؤدي إلى تقليل عرض القمة وتم لستعماله لتحليل سبحات البوليمير المنتفخة. من تقنيات الـ NMR الأخرى NMR (2D) ثنائي الأبعاد و HPLC-NMR و Capillary) CE-NMR (electrophoresis: CE وحتى الـNMR لتحري روابط الدواء- المستقبل. يعد مطياف الكتلة التقنية الأكثر شيوعاً في تحليل الـ combinatorial library. يمكن إجراء هذه القياسات على سبحات راتين resine beads مباشرة وعندها يمكن تحليل مجال واحد من المركبات ويمكن أتمتة التحليل MS بشكل واسع. من بين التقنيات الـ MS المستخدمة حالياً

- **مقياس الإشعاع الكهربي المتشرد Electroscopy ionization:** يمرر المحلول الذي يحوي المركبات المراد تحليلها على مطياف الكتلة من خلال وعاء شعري مشحون كهربائياً. تحمل القطيرات الصغيرة التي تنشأ من ال capillary شحنات كهربائية قوية وتنفجر إلى قطيرات أصغر وأصغر إلى أيونات وحيدة الشحنة يتم تحريهابوساطةمطياف الكتلة.
- **Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI.TOF):** تطمر العينة في قالب صلب (٢,٥-ديهيدروكسي بنزوئيك أسيد) ثم تفجر بالليزر. تتبخر عندها وتنتشرد جزيئات العينة بطريقة تسمح بتحليل كل شوارد الجزيء. يتم إنجاز التحليل باستعمال time-of-flight on a laser حيث تهاجر الشوارد ذات الكتل المختلفة مسافات مختلفة في فترة زمنية محددة.
- **تقنيات MS أخرى مستعملة قليلاً:** secondary ion (SIMS) حيث تقذف العينة بشاردة معدنية.

إن الاستعمال الهام جداً لـMS في الكيمياء التوافقية هو في قسم مراقبة الجودة في مكتبات الـ combinatorial حيث أن ما نتمناه هو مركبات نقية مع مردود عالي بدون تفاعلات جانبية أو نواتج ثانوية ، أيضاً نريد التأكد أن كل مكون يتواجد في المكتبة. وحده MS يزودنا بالحساسية والجوانب الأخرى لإنجاز الاختبارات على كل من المكتبات بالطور الصلب أو الطور السائل.

٨. ترميز الكيمياء التوافقية Encoding Combinatorial Chemistry :

حالما نجد مزيجاً أو مكتبة فرعية تبدي فعالية بيولوجية ، كيف يمكن أن نحدد بالضبط أي بنية أو بنى مسؤولة عن الفعالية . يمكن أن ننقي ونحلل كما في الفقرة السابقة ، لكن إذا لم يتوفر تحليل مباشر نحتاج إلى (نتائج ليجابية كاذبة) وذلك لان بعض المركبات التي لها هيكل معروف وعدة لنواع فعالة سببها الهيكل وليس المتبادلات) ولخيرا فان الارتباط الجزئي ببنى غير فعالة يؤدي الى منع البنية الفعالة في اظهار فعاليتها الكاملة (نتائج سلبية كاذبة)

٧. تحري وتنقية وتحاليل Detection purification and analysis

يتطلب التحري والتنقية والتحليل تقنيات تحليلية لأن :

- الكميات التي يتم تحليلها قليلة .
- يجب الا يؤدي التحليل الى تخريب البنية ويسمح بإستعادة المركب ان لمكن

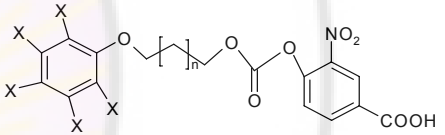
يجب أن تكون الطريقة مناسبة للتحليل السريع والمتوازي . لا يمكن ان يكون التحليل واحدا ملائما لكل المتطلبات لذلك يتم استخدام ال HPLC مع MS . تعد الكروماتوغرافيا الخطوة الأولى في تحليل المزيج التوافقي combinatorial إذا بدأنا بكيمياء الطور الصلب . نحتاج لفصل المركبات من الحامل وترشيح السبحات للحصول على محلول يحوي المركبات التي قمنا بلصطناعها . إذا لحتوى المحلول على مركب واحد يمكن أن نستعمل السبكتروفوتومتر لقياس امتصاص الـ IR وUV والتألق مباشرة أو الـ MNR لتحديد بنية المركب بالمحلول. إذا لحتوى المحلول على مزيج من المركبات فيجب فصلها قبل تحديد بنيتها . يعدHPLC مثاليا في هذا المجال حيث تحقن عينة من المزيج بمعدل لنسياب مع المحل داخل العمود . تنساب المكونات في المزيج داخل العمود بمعدلات مختلفة تبعا لإلفتها للطور الثابت شطفها من العمود بأزمنة مختلفة ويتم تحري هذه المكونات بطريقة بصرية (التألق، UV،قرينة الانكسار RI) التي تعطي ارتفاعا للقمة على قارئ بياني . يمرر ما يخرج من العمود في بعض الأحيان على سبكتروفوتومتر أو مطياف الكتلة لتوليد طيف لكل جزء من المركبات التي تخرج من العمود. ويمكن تفسير الطيف فيما بعد لتحديد المركبات التي تعطي قمة معينة. يمكن إجراء الفصل و التحليل الكروماتوغرافي بشكل آني كلياً وما على الكيميائي إلا تحضير وعاء التفاعل والمواد التي حصل عليها من الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry وحقنها في جهاز الـ HPLC وجمع المعلومات على جهاز كمبيوتر ثم تبني طريقة لتسريع التحليل والتقليل من كمية المحل المستهلك وهي Supercritical Fluid Chromatography (SFC) حيث لا يكون المحل محلاً عضوياً شائعاً مثل الأسيتون أو الإيثانول وإنما غاز مضغوط مثل CO2 حيث يتبخر عند المخرج out put تاركاً خلفه المركب النقي ومن ميزات هذه الطريقة السرعة حيث أن الانتشار يكون سريعاً نظراً لصغر حجم جزيئات المحل ويحدث الفصل خلال نصف الوقت المستغرق في طريقة HPLC عادية أو أقل. ولأخيراً فإن كمية المحل تكون أقل بشكل واضح لكن سيئة هذه الطريقة هو أن بعض المركبات لا تنفصل بشكل جيد كما هي عليه في الـ HPLC. يطبق الـIR في الكيمياء التوافقية بما أن ضوء الـ IR ينعكس من المواد فمن الممكن تحليل سبحات الراتين مباشرة بدون شطر المركبات منها. وبما أن كمية المركب المحمولة على

حموض أمينية في كل موقع . نستخدم أرقاماً ثنائية لترميز لاحتمال وجود حمض أميني معين على موقع معين كما يلي : (يقرأ كل رقم ثنائي من اليمين):

Amino acid	position 1	position 2	position 3
Ala	00 00 00	00 00 00	00 00 00
Phe	00 00 01	00 01 00	01 00 00
Gly	00 00 10	00 10 00	10 00 00
Lys	00 00 11	00 11 00	11 00 00

وهكذا فإنه باستخدام الـ Tagعلامة 18 المختلفة يمكن أن نرمز أي من الـ $(4^3 = 64)$ من مركبات المكتبة فمثلاً إذا كان المركب هو Lys- Gly- Ala فإن الترميز يكون 00 00 11 00 10 00 00 00 00

ويتم إلصاق ٣ من الـ 18علامةTag المحتملة إلى الحامل مع التري ببتيد من الشائع لاستخدام مركبات عطرية متعددة الهالوجين كعلامات Tags مثل:

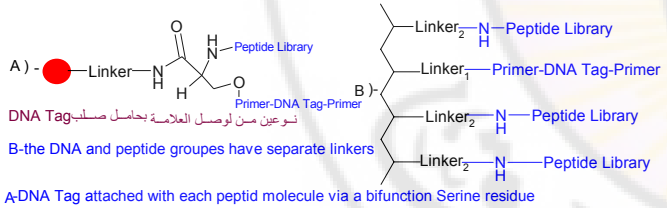


حيث تمثل X مزيجاً من ذرات الهالوجين . وبتغيير طول السلسلة n يمكن أن يصبح العلامةTag مرناً كفاية وبحيث لا يتداخل مع ارتباط attachment المركب.تتضمن العلامةTags الكيميائية الأخرى المستعملة البيتيدات الموسومة بالنظائر والأصبغة. عندما لا يكون ممكناً لاستعمال chemical tags يجب أن يوسم الحامل الصلب أو السائل بحد ذاته فيزيائياً. أحد الاحتمالات هو لاستعمال الترميز بـ radiofrequency حيث تضاف رقاقة قصديرTiny microchips للرلتين أو للطور المائي. يتم تسجيل إشارة التردد الراديوي على الرقاقة عند كل مرحلة من التفاعل يتم توليد مركبات معينة يمكن لاستعادة الإشارة المخزنة لتحديد تعاقب التفاعلات التي ولّدت المركبات. هناك طريقة أخرى للترميز تتضمن لاستخدام الليزر البصري حيث يتألف الحامل الصلب من رقاقات سيرلميك مغطاة بطور صلب من البولي بروبيلين-بولي ستيرين بوليمير. أخيراً يمكن طمر جزيئات نصف ناقلة في طور صلب بحيث تتألق بأطوال موجات مختلفة وهي تسمى بكمية النقاط quantum dots

٩. فحص الطاقة الإنتاجية العالي(High- throughput screening(HTS :

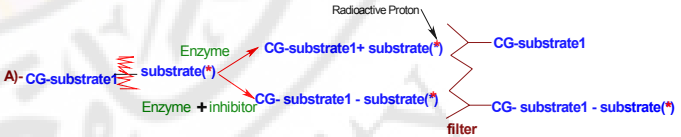
إذا لم تكن هناك إمكانية لتقيم screen المكتبات بسرعة لتحديد الفعالية فليست هناك كيمياء توافقية. ولحسن الحظ إن البيولوجيين قادرون وبكفاءة بتطوير معايرات سريعة كلما لتنتج الكيميائيون بنى جديدة HTS هو

ترميز أو لصاقة (Tag) على الحامل أو على الجزيئات نفسها باستعمال باركودات فيزيائية أو جزيئية. هناك طريقة ولضحة لذلك يمكن لاستخدامها في المكتبات الصغيرة وهي تعليم Lable فيزيائي لكل رلتين : سبحة ولحدة – مركب ولحد. وهذه الطريقة عملية لبضعة عشرات من المركبات لكن إذا كان لدينا مكتبة من ٣٢٠٠٠ مركب أو حتى ١٠٠٠٠٠٠ في مزيج فهناك حاجة لوسائل أتمتة أكثر لتحديد البنى الموجودة في المكتبة. إن الطريقة الشائعة لترميز مكتبات الطور الصلب هي إلصاق Tag كيميائي بسبحات الرلتين أثناء لصطناع الجزيء الهدف. يتم لصق الرمز أو علامة Tag في كل مرحلة من التفاعل بحيث يكون مميزاً لكل مرحلة. مثلاً إذا كنا نخلق create ببتيد ثلاثي ولدينا لاحتمال ١٠ حموض أمينية لكل موقع فنحن بحاجة لإلصاق إما علامة Tag وحيدة بحيث يشير إلى أن الببتيد الثلاثي في هذا الموقع يحوي Ala في الموقع ١ و Phe في الموقع ٢ و Gly في الموقع ٣ أو أننا نحتاج لإلصاق ثلاث رموز Tag مختلفة لكل موقع. من أنماط الترميز الأولية مكان إلصاق أوليغونيكليوتيد oligonucleotides (عادة شريط وحيد من الـ DNA) بسبحات ثم بناء ببتيدات أو peptoids عليها. حيث أنه يوجد ٢٠ حمض أميني و٤ أسس نيكليوتيدية فإنه يجب إلصاق عدد كاف من الأسس عند كل مرحلة إضافة لحمض أميني لتحديد الحمض الأميني الملتصق المحتمل. رغم وجود ٣ أسس في كود الـ DNA الوراثي فمن الشائع لاستعمال حتى ٦ أسس في الـ library tagging ولنزع الترميز يتم تضخيم العلامةDNA Tag باستعمال Polymerase (PCR Chain Reaction) ولذلك فإن العلامةTag يجب أن يحمل نفس تسلسل الـ PCR Primer . ثم استعمال نوعين من الـ anchors (مرساة) لوصل العلامةDNA Tag بحامل صلب.



في النوع الأول يتم لصق سلسلة الـ DNA النامية growing بالكربون α من مجموعة السيرين الموصولة بالحامل الصلب بوساطة جزيء رابط linker molecular تلتصق سلسلة البيتيد النامية بمجموعة الأمينو في السيرين ربما في حذاء spacer في النمط الثاني من التثبيت anchor يكون لسلسلة الـ DNA المثبتanchor الخاص بها للارتباط بالحامل الصلب وفي هذه الحالة فإن عدداً أقل من DNA Tags يكون متصلاً من عدد جزيئات البولي ببتيد. إذا لم يكن ممكناً لاستعمال DNA Tags من الممكن أن نعلّم وسم label السبحات باستخدام "binary" approach. لنفترض أننا نقوم ببناء تري ببتيد مع لاحتمال وجود أربع

الفلورة ومثال ذلك معايرة الأنزيمات . تتم المعايرة عند قيم تساوي أو أقل Km للركازة التي يستهلك منها 5% فقط منه أثناء المعايرة. يتم أحياناً مزاوجة تفاعلات الأنزيمات لاسيما إذا كان التفاعل الهدف لا يعطي منتجاً يمكن تحريه بشكل مباشر في المعايرة ومثال ذلك الكاربوكسي ببتيداز التي تتزاوج مع إرجاع NADP إلى NADPH مما يعطي ارتفاعاً في الامتصاص إلى 340 nm تضمن طرق القياس الشعاعي radiometric الترشيح وscintillation proximity assay(SPA) تستخدم هذه المعايرات النظائر المشعة لذلك يجب أخذ الحيطة عند التخزين والتعامل معها. في معايرة الترشيح يتم شطر ركازة ذات نشاط إشعاعي radio active مرتبطة بمجموعة لاقطة capture بوساطة أنزيم الركازة نفسها وإزالة النشاط الإشعاعي من المجموعة اللاقطة. يرشح المزيج من خلال أوراق ترشيح خاصة تلتصق بالمجموعةgroup لكن في نفس الوقت تمرر المرشح كل شيء ثم يضاف السائل الومضاني scintillation ويقاس النشاط الإشعاعي للرشاحة. تؤشر درجة النشاط الإشعاعي المتبقية إلى قوة التثبيط. SPA هي طريقة حديثة وبسيطة حيث تبدأ بنفس الركازة المشعة radio active والتي لا تحتاج بالضرورة لمجموعة لاقطة capture group ثم يضاف الأنزيم والدواء مما يتسبب بانشطار الركازة إلى حد ما وهنا عوضاً عن الترشيح يضاف راتنج خاص مغلف بـ scintellant للمزيج (scintellant-مركب يتألق بوجوده قرب ركازة مشعة (قريباً حوالي 20 µm)) ترتبط الركازة المنحلة وغير المنحلة lysed and unlysed بالسبحات . وإذا كان الجزء المشع في الركازة لا زال ملتصقاً ستتألق السبحة عندئذ أما إذا لم يكن هذا الجزء ملتصقاً فإن الأجزاء المشعة من الركازة تعوم في المحلول وتكون بعيدة جداً عن السبحة كي تسبب تألقها.إن وجود التألق يدل على أن المركب المفحوص قد ثبط الأنزيم . إن ميزة الـSPA عن الترشيح هي أنه لا حاجة لترشيح المحلول وبذلك يمكن إضافة السبحات مباشرة إلى مزيج المعايرة في وعاء أو أنبوب اختبار أيضا لا حاجة لمحلول ومضانيscintillation خاص . يمكن هندسة سبحات الـSPA بحيث تلتصق بأنواع مختلفة من الركازات substrate. من ميزات معايرات HTS باستعمال المتعضيات المجهرية مثل البكتريا والخمائر.استنساخ مستقبلات التدبيات في المتعضيات المجهرية . سبر تداخلات البروتين – بروتين ، ونظام الـDNA – بروتين



محتوى واسع للغاية ويشمل الأنزيمات ، خلايا الأعضاء، الخلايا، نسج مختلفة، العضو كله وأيضاً فحص اللكائن كله . سنناقش فيما يلي دور الـHTS في لكتشاف الدواء مع التأكيد على بضعة تطورات حديثة. تتضمن البرامج الناجحة للـHTS فعاليات عدة منها: تحديد الهدف، تحضير الكولشف، تحضير المعلومات عن المركب compound management ، تطوير المعايرة وتقيم المكتبة من البدلية إلى النهلية . فيما مضى كان يتم التفاعل مع خطوة مما سبق لوحدها ، أما الآن فمن الشائع تكامل العمل ومشاطرة الخبرة. من أول الفعاليات لتطوير معايرة HTS هي لاختبار المستهدف target ، يوجد حالياً حوالي هدف 500 target مستعملة من قبل الشركات من بين هذه الأهداف مستقبلات الغشاء الخلوي وغالباً اقتران غاما بروتين مع المستقبلاتG-protein-Coupled receptors وتشكل ٤٥% من المجموع ثم الأنزيمات وتشكل ٢٨% والهرمونات وتشكل ١١% وغير معروفة ٧% وقنوات شاردية 5% ومستقبلات نووية٢% وDNA ٢%. من البديهي أن نضيف الجينوم البشري لأهداف أخرى رغم أن سرعة هذه الإضافة غير معروفة. الاهتمام الثاني لـHTS هو المكتبة التي تم غربلتها حيث يتضمن غربلة المركبات التي تشكل جزءاً من مكتبة الكيمياء التوافقية ومن المركبات التي تم لصطناعها في الماضي أو تكون مكتبات تشترى من البائع يمكن أن يتراوح حجم هكذا مكتبات بين بضعة آلاف من المركبات إلى حوالي مليون تكلف المعايرة الواحدة حوالي ٣٠٠٠٠٠ دولار وتم تقدير أنه يجب أن يغربل الباحث حوالي ٢٠٠٠٠ مركب على الأقل لاكتشاف سلسلة وحيدة تقود lead من أجل هدف علاجي. كما سبق وذكرنا يمكن تخفيض جهد الغربلة screening بمعايرة أمزجة من المركبات وهذا بدوره يحافظ على الكولشف والمواد الحيوية وله متطلبات تخزين أصغر وأشخاص أقل . هناك بعض المشاكل الكامنة في عملية التجميع pooling . تؤثر بعض العوامل في تحديد عدد المركبات المختلفة التي نختبرها في مجموعة معينة منها : التشرد، الانحلال. يمكن أن تدخل المركبات في برنامج نخل (غربلة) screening بنظام غير عشوائي بحيث أن كل وعاء معاير يحوي المركبات ذات التشابه البنيوي الكبير وهذا يعطي ارتفاعاً في النتائج الإيجابية الكاذبة أما النتائج السلبية الكاذبة فهي أقل احتمالاً بالتجميع pooling . يجب أن ينحل الدواء كاملاً في وسط المعايرة حتى يكون فعالاً ومن الشائع إضافة كمية قليلة (١%) من دي متيل سلفوكسيد (DMSO) للمعايرة للمساعدة على الانحلال. تؤدي التراكيز العالية (10 µ M وما فوق) إلى إيجابيات كاذبة أكثر من التراكيز المنخفضة (3 µ M) والسبب قد يكون نشوء روابط غير نوعية بالتراكيز العالية. كما توجد عدة طرق لتحري وتحديد لأعضاء مكتبة التوافق فهناك طرق مماثلة في معايرات HTS ومهما كانت الطريقة فإنها يجب أن تكون صحيحة قابلة للإعادة وذات نسبة عالية بين Signal\Noise بشكل نموذجي تكون النتائج في HTS كيفية (yes\no) أو نصف كمية (high,medium,low) تقسم طرق التحري في HTS إلى نوعين :بقياس شعاعي أو لا شعاعي non radiometric – radiometric تتضمن القياس لا شعاعي non radiometric : الامتصاص، التألق،

conformation يجعل الروابط الهيدروجينية والتداخلات بالحد الأقصى . عندما تترلصف الأجزاء Fragments يمكن أن نربط هذه الأجزاء بأجزاء مناسبة لبناء جزيئة دواء عند حدود المستقبل.

في عام ١٩٩٧ قام الباحثون في شركة Pfizer بمراجعة ١٠ سنوات سابقة تضمنت كل جهودهم في مجال الكيمياء التوافقية combinatorial chemistry ووجدوا أنه منذ تطور مفهوم كيمياء التوافقية فقد مال الكيميائيون لتصميم بنى أضخم ، أعقد ، أكثر حباً للدسم عما كان في الماضي وحيث أن هذه البنى من المفترض أن تكون قد صممت كبنى موجهة Lead structures أكثر من تحسين جزيئات الدواء فقد أصبح أمراً أكثر صعوبة تحويل هذه البنى إلى دواء وهذا ما قاد Lipinski إلى سرد بعض القواعد لرفض بنى معينة . لقد افترض أن رفض أي بنية يكون إذا فشلت في معيارين أو أكثر من المعايير التالية :

- الوزن الجزيئي أقل من ٥٠٠
- يجب أن يكون عدد ملنحات الروابط الهيدروجينية (NH,OH) أقل من ٥.
- يجب أن يكون عدد مستقبلات الروابط الهيدروجينية (S,O,N) أقل من ١٠
- قيم Log P المحسوبة أقل من ٥

وقد سميت القواعد السابقة بـ (file of five) لورود الرقم ٥ فيها أكثر من مرة.

وقد تم تبني هذه القواعد وغيرها من الشركات الدولئية في برلمجها الاكتشافية . لقد صممت القاعدة السابقة بحيث تكون عبارة عن مرشحة (نعم أو لا) لرفض البنى وقد صممت نماذج أخرى كمية للتنبؤ بقيمة أو خواص الجزيء . مثال التنبؤ عن نفوذية الخلية والارتباط بالسيتوكروم P-450 (أنزيم كبدي رئيسي مسؤول عن الاستقلاب) .

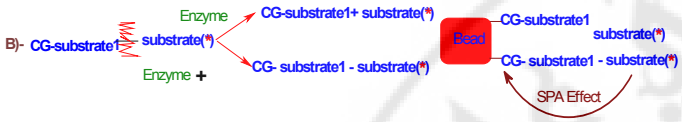
١٠. التنوع الكيميائي والمكتبة التصميمية Chemical Diversity and Library design

على الكيميائي التجميعي أن يختار بحذر أحجار البناء والهياكل التي تكون المكتبة التي سيتم لصطناعها فمثلاً إذا كان لدينا بولي ببتيد فيه residues 100 فإنه يمكن أن يولد ١٠٠٢٠ أو ١٠٠٤٠ بنى محتملة وإذا تم لصطناع فقط ١ غ من كل مركب فستكون لدينا كمية تعادل وزن الأرض ١٠٥٠ كغ وهذا بالطبع رقم كبير . تبنى الكيميائيون منذ عام ١٩٨٠ عدة تقنيات combinatorial لتساعد في تصميم ولختيار البنى وتم لستعارة هذه التقنيات من مجالQSAR والتصميم الجزيئي molecular modeling

عند تصميم الدواء هناك أربع لحتمالات Scenarios محتملة لكميات المعلومات التي سنبدأ بها :

☜ نحن لا نعلم بنية المستقبل وليست لدينا روابط معروفة أو مثبطات .

وهذه هي الحالة الرئيسية فيHigh-throughput في الاختبارات الزجاجية لبنى ومكتبات الدواء على أمل أن بعض البنى قد ترتبط بالمستقبل وتكون نقطة لنطلاق للتطوير.



الاختبارات الافتراضية Virtual (insilico) screening :

يشير المصطلح السابق إلى لستعمال الكمبيوتر للتنبؤ في فعالية أو خواص الدواء المرغوبة على قاعدة بنيته الكيميائية ثنائية أو ثلاثية الأبعاد أو خواصه الفيزيوكيميائية. ازدادت الحاجة لاستعمال الاختبارات الافتراضية Virtual screening بسبب طوفان flood البنى الجديدة new structural القادمة من الكيمياء التوافقية وكلفته باستخدامHTS والوقت الذي تستهلكه والاعتبارات الأخلاقية المتعلقة باستخدام أنسجة حيوانية عوضاً عن النموذج المتوقع وتزايد معدل فشل البنى القادمة من برلمج التوافقية combinatorial programs يحاول برنامج الاختبارات الافتراضيةVirtual screening program في العموم الإجابة عن واحد أو لثنين من الأسئلة التالية :

١- هل أن المركب يبدي ارتباطاً كافياً بالمستقبل؟

٢- هل يملك المركب أي صفات ADMET غير مرغوبة؟

للإجابة عن هذه الأسئلة يجب أن نبني نموذج كمبيوتري عن التداخل بين الدواء- المستقبل ونماذج عن خواص ADMT المتوقعة على أساس البنية الكيميائية(QSAR) إن عملية الاختبارات الإفتراضية (كما هو الحل في لكتشاف الأدوية) هي عملية دائرية. حيث يتم البدء بجمع structures والعمل على نموذج متوقع لهذه البنى توليد مجموعات فرعية من البنى الأفضل best structures ثم يتم لختبار هذه البنى بمعايرة حقيقية لمعرفة صحة التوقعات وتساهم المعلومات التي تم الحصول عليها من المعايرة في تحسين الأنماط models للاستعمال المستقبلي . تنشأ التصاميم التي تتنبئ بالارتباطات من مجال التقليد الجزيئي molecular modeling وهو يتضمن الميكانيك الجزيئي (التنبؤ بالبنية ثلاثية الأبعاد للجزيء بدءاً من نواة الذرة) والميكانيك الكمي (التنبؤ بالبنية ثلاثية الأبعاد للجزيء من خلال الالكترونات) . إذا كنا نعرف البنية ثلاثية الأبعاد للمستقبل يمكن أن نتنبأ إذا كان المركب الذي حصلنا عليه مناسباً للمستقبل ويرتبط معه بروابط قوية لمنع الركازة من الارتباط به أي بالمستقبل مثل مثبطات الأنزيم . وهنا لا يتم الاهتمام بالنقل ، الاستقلاب، التداخل مع المحل . إن النماذج المتولجدة للروابط بين الدواء-المستقبل لا تزال خام crude إلى الآن مع خطأ بنسبة ٥٠% أو أكثر ولكن هذا كافي عند القيام بالاختباراتscreening .

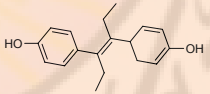
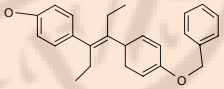
إذا أيدت بنية معينة ارتباطاً قوياً يتم لصطناعها ولختبارها بمعايرات HTS حقيقية للحصول على تقييم أكثر صحة عن الفعالية يمكن أن نجمع بين التنبؤ بالرابطة مع المستقبل مع تصميم الجزيئات ويمكن عندها أن نقوم برصف أحجار البناء بجيوب على المستقبل pocket in the receptor من خلال تشكيل

وحدة فرعية من الجزيئات في بعض المجموعات الأكبر بحيث نكون آخذين نماذج من المناطق المختلفة من الفضاء الكيميائي Chemical Space. إذا كانت المكتبة التي نبدأ بها هي لاستقصائية exploratory فيجب أن نأخذ العينات من كل فضاء كيميائي حيث أننا نريد بنى ذات تنوع عالٍ. وإذا كانت المكتبة مركزة focused فيجب أن نأخذ العينات من منطقة أصغر من الفضاء الكيميائي بجوار البنى الأكثر فعالية المكتشفة في المكتبة الاستقصائية exploratory library. إذا كانت المكتبة "مثلى" optimization فنبحث عن تغييرات في البنية الرئيسية لإيجاد التركيب الأمثل للمكونات التي تعطي الفعالية الأعلى. من أولى المهام تعريف وتحديد كمي للتنوع الكيميائي chemical diversity. هذا يتطلب تعريفاً للتشابه الكيميائي أو الاختلاف الكيميائي diversity & similarity.

هناك عدة طرق للتحديد الكمي للتشابه الجزيئي منها طريقتان شائعتان:

- تعريف التشابه similarity على أنها درجة التقارب بين البنى في الفضاء space من حيث الصفات الفيزيوكيميائية (logP، الانحلالية.....)
- عدد الملامح البنيوية بسيطة التي تمتلكها المركبات (مجموعة كربونيل، حلقات فنيل....) فإذا نظرنا إلى جزيء دي ايتيل ستلبيستيرول سنجد أن هناك عدة بنى تشبهه بعضها لستروجينات وبعضها لها فعاليات أخرى مختلفة.تملك البنى الأكثر تشعباً خواصاً لستروجينية ولها قيم أخرى مشابهة لمتثبيتات أخرى

Similarity of structure to diethylstilbestrol (DES) using various descriptors

	Log P	Polar surface Area	No. H-Bond Acceptor	No. H-Bond doners	No. Rotatable Bond	2D Molecular similarity to DES
	5.64	40.5	2	2	2	100
	7.91	29.5	1	2	5	76

☜ نحن لا نعلم بنية المستقبل لكي نعرف الروابط (الجين) Ligands أو مثبطات inhibitors وهذه هي الحالة الأكثر شيوعاً في تصميم الدواء ، ويكون الطريق هنا من أجل لختيار بنى لإجراء الاختبارات عليها هو إيجاد بنى في البيانات الكيميائية شبيهة في بنيتها وخواصها بالمثبط inhibitor . هناك طريق شائع هو تطوير نموذج حامل الخاصة الدواء pharmacophore model للمستقبل.

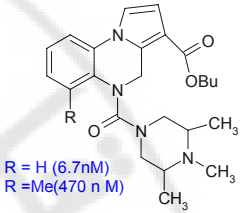
☜ نحن نعلم بنية المستقبل ولدينا مثبطات أو روابط Ligand معروفة. وهذه هي الحالة في المستقبلات المعروفة هناك حوالي ١٠٠ معقد مستقبل الجين ligand معروف ومنشور في بنك بيانات البروتينات ومعروف أنه مستقبل بأمراض تصيب الإنسان . حالما تتوصل شركة دولئية لبراءة لختراع دواء معروف الفعالية على مستقبل معين تسارع الشركات الأخرى لاستخدام هذه المعلومة لتطوير بنى جديدة ذات فعالية أكبر greates potency ، فعالية أطول Long lasting activity، آثار جانبية أقل fewer side effects وهذا يكون صحيحاً خاصة إذا كانت السوق المتوقعة كبيرة. أما تقنية إيجاد دواء جديد في هذا المجال فهي:

- لكتشاف حامل الخاصة الدواء pharmacophore باستعمال روابط معروفة known ligands.
- تصميم بنى جديدة لمعرفة كيفية تلاؤمها مع مستقبل الاختبارات الافتراضية virtual screening.

وتعتمد نوعية النتائج السابقة على نوعية بنية الدواء والبروتين الذين تم الانطلاق منهما وعلى صحة التوابع الرياضية التي تتنبأ بدرجة الارتباط ببعض العوامل مثل البنية الفراغية، الروابط الهيدروجينية، الثبات الإلكتروني، التداخلات المحبة للدسم بين الدواء والمستقبل.

☜ في الاحتمال الأخير: نحن نعلم بنية المستقبل لكن لا نعلم مثبطات أو روابط له وهي حالة أقل حدوثاً من الاحتمال رقم (٣) لكن معرفة الجينوم البشري ستغير ذلك. يقدر أن هنالك ١٠% من مجموع المورثات الـ 30,000 التي تم تفسيرها الآن مسؤول عن أمراض تصيب الإنسان وهذا يعني وجود 3000 هدفاً للإنزيمات يجب يعمل عليها مصممو الدواء. يتوقع الباحثون تفسير عشرة أهداف أو أكثر كل سنة. في بعض الحالات يكون من الصعب بلورة الإنزيم أو البروتين الذي يرمز بالمورثة، من أجل القليل بـ X-Ray أو الدراسة في المحلول باستعمال NMR وفي هذه الحالات يمكن لستعمال جزيء البروتين للتنبؤ ببنية الإنزيم. باشرت IBM بخطة تسمى بـ "Blue Gene" لمحاولة التنبؤ بموقع وبنية المستقبل لكل البروتينات في الجينوم البشري خلال فترة بضع سنوات باستخدام كمبيوترات عملاقة.

وعندما يتم معرفة بنية الإنزيم يمكن لستعمال الاختبارات الافتراضيةvirtual screening لإيجاد جزيئات الدواء التي تناسب المستقبل. إذا افترضنا أننا أمام أحد الاحتمالات السابقة نقوم أو نتابع بعدها في عدة مكتبات كيميائية في الطريق الذي يؤدي إلى الاكتشاف الرائد والمثالية وهذه العملية تمر بعدة مراحل، في كل مرحلة مستويات مختلفة من التنوع والحجم والنوعية لكل مستقبل. إن الهدف من الـ Library design هو لختيار



تتألف عملية الاختيار في استعمل التشابه/ الاختلاف لالتقاط المركبات الكيميائية التي يتم توليدها Generated ولذلك فمن أجل المكتبة الاستقصائية exploratory نلتقط بنى مختلفة لها اختلافات بنيوية قدر الإمكان وتخضع لقواعد مثل الحجم، والمحبة للدسم، .....الخ ومن أجل المكتبة المثلى optimization library نختار متبادلات تقويمية scaffold معينة تمثل فضاء QSAR التقليدي الذي يتضمن الخواص التجسيمية Steric، الإلكترونية، المحبة للدسم للمتبادلات. تأتي طرق لاختيار البنى structures بشكل رئيسي في الإحصائيات و QSAR وهي تتضمن ما يلي:

- **اختيار عشوائيRandom selection :** اذ ندع الكمبيوتر يختار أو يلتقط البنى عشوائياً من المجموعة الأولية initial collection. من الممكن أن ننحاز في الاختيار العشوائي بتصفية البنى بحيث تلتقط أو ترفض عندما لا نريدها أو تلتقط picked عندما تكون مشابهة لبنيات تم التقاطها.
- **اختيار نظريVisual Selection** : إذا لخترنا على سبيل المثال ١٠ مركبات ممثلة descriptors لفضائنا الكيميائي، من الصعب إيجاد طريقة لعرض البيانات بأبعاد كبيرة. هناك طرق لسقاط projection في الإحصاء اذ توجد هذه الطرق shadow للنقاط في الفضاء ذي الأبعاد الكبيرة high dimensional على بعدين أو ثلاثة أبعاد 2D or 3D حيث يمكن لنقطة على منحني التبعثر scatter plot قياسي ثنائي أو ثلاثي الأبعاد أن تظهر كيف تتوزع النقاط من أجل لختيار المركبات.
- Binning: إذا قسمنا الفضاء الكيميائي إلى مناطق مثل المربعات يمكننا أن نختار أو نلتقط الجزيئات من كل منطقة كي نبني المكتبة المعنية. قد تحوي بعض المناطق عدة بنى، عندها نختار عدة بنى من هذه المناطق. وبعض المناطق قد تكون فارغة و تسمى holes وعندها نقوم بتصميم بنى لتعبئة هذه الهوات holes.
- Cluster Analysis: تتضمن لستخدام الخطوات الإحصائية لمحاولة لكتشاف مجموعات من المركبات على أساس التشابه أو المسافات بينهم وتعمل هذه الطرق على تجزئة الفضاء space على أساس كثافة المركبات أو على ربط المركبات في بنية تشبه الشجرة والنتيجة هي أن نغزو كل مركب إلى مجموعة أو

56	8	4	0	52.6	6.78
40	5	2	2	40.5	5.68
36	0	1	1	20.2	5.34
33	4	2	2	40.5	5.58

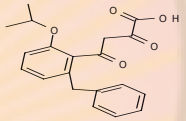
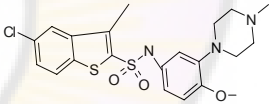
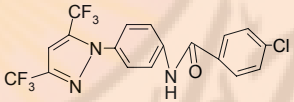
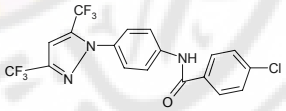
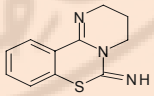
من الممكن أن نجد عدة بنى لها log P متشابه لكنها ذات خواص بنيوية مختلفة ولهذا فقد كان هناك جدل حول أفضل وصف أو مقاربة للتشابه similarity والاختلاف diversity. عند تصميم المكتبات الاستقصائية exploratory يكون الهدف اعتيان مجموعة متنوعة ولسعة من البنى الكيميائية لذلك من المعقول لستعمال قياسات التنوع التي تركز على الاختلافات البنيوية من التشابه الجزيئي 2D. عند تصميم مكتبة مثلى optimization يكون الهدف مضاعفاً زيادة الفعالية وخواص ADMET، وتحدث هنا اختلافات –تغييرات- صغيرة في البنية لذلك تبدي جميع البنى تشابها عالياً في البنية ثنائية البعد 2D similarity لبعضها. لكن التغييرات الصغيرة أو الثانوية في المتبادلات قد تؤدي لتغيرات في الخواص الفيزيوكيميائية وتحور Modify التداخل بين الدواء- المستقبل مثال عن تغيير بسيط يسبب نقصاً كبيراً في ألفة الارتباط هو البنية التالية التي يؤدي فيها لستبدال ذرة هيدروجين H بمجموعة متيل نقص الفعالية ٨٠ ضعفاً.إذا تغيرت ذرة الهيدروجين إلى متيل فإن ذلك له تأثير على الارتباط بمستقبل ٧ أمينو بوتيريك أسيد $GABA_A$. بعد أن نقرر ما هي المقاييس التي سنستخدمها للتنوع diversity تكون الخطوة التالية هي لختيار البنى في المجموعة الأولية starting collection. وبشكل نموذجي إما أن نختار المركبات كلها للـ HTS أو الكولشف التي ستستخدم في خطوة الاصطناع التالية.

وهناك مشكلة أخرى هي أن بعض الأدوية التي بدت آمنة خلال التجارب السريرية وجد فيما بعد أنها تسبب آثاراً جانبية خطيرة وأحياناً مفيدة (Baycol, Seldane).

بدأت بعض الشركات الدوائية باستعمال الكيمياء التجميعية لبناء مكتبتها الخاصة بها من البنى التي تناسب المسقبلات المكتشفة، ومن الممكن أن تستطيع شركة دوائية بشكل مثالي الوصول إلى ١٠ -٢٠ مليون بنية من مصادر تجارية (vicious chemical software) بالإضافة لذلك فإن الشركات الكبيرة لديها قاعدة بيانات خاصة بها تقدر بعدة ملايين. ذكرت دراسة نشرت عام ٢٠٠١ وجود ٤٦ مركب في مرحلة الدراسة السريرية البشرية تم توليد هذه المركبات من مكتبة HTS تم تحديدها بين عامي ١٩٩٢ و١٩٩٨.

يدور النقاش حول صحة الهدف من توليد LEAD STRUCTURES على ضوء تزايد معدل رفض الأدوية المرشحة للتجارب السريرية بسبب الآثار الجانبية والإخفاقات في الـ ADMET.

Example of lead structures obtained by combinatorial chemistry

Structure	Source	Target	Mechanism
	Merck	HIV -1 integrase	Block viral integrtion
	Smith Kline Beecham	Human 5 – HT6 Serotonin	Antagonist cognitive disorders
	Abbott	Interleukin-2	Cytokine inhibition
	Pfizer	Farnesyl transferase a	inhibition
	Park Davis	KDO-8-P Synthetase	Inhibition :antibacterial

عنقود cluster. اذ تكون المركبات في العنقود الواحد متشابهة وقريبة من بعضها أكثر من المركبات الموجودة في عنقود آخر.

- Experimental Design: إذا اخترنا "مجموعة جزئية" subset من البنية من مجموعتنا collection نستطيع استخدام أي من القياسات الإحصائية المتعددة للتحديد الكمي quantify للمجموعة الجزئية subset، وبعدها هنالك خطوات لاختيار إحصائية تالية لالتقاط مجموعة جزئية subset أكثر وأكثر وتسمى optimization procedures وتستعمل نحو واسع في تصميم التجارب والمعاينة الإحصائية .
- Genetic Algorithm: نفترض هنا أن مجموعتنا صنعية artificial "genome". كل بنية في المجموعة عي أساس أو شريط من الأسس في الجينوم. نبدأ بتوليد أشرطة strings عشوائية تمثل الجينوم ثم نجري طفرة mutation ومن ثم نطبق التأشيب recombination.

معظم الطرق السابقة بما فيها من الحسابات وقياس التشابه الجزيئي عي جزء من نظام software للكيمياء التجميعية. يتم التزود بهذه الأنظمة من قبل شركات معلومات الكيمياء مثل Accellays, Daylight, MDL, Tribose ومحتوى هذه الأنظمة هو بيانات عن البنى الكيميائية، يمكن أن تخزن هذه البيانات والبنى 2D، تصاميم3D، تفاعلات، genetic structures، أحجار بناء، والبيانات الفيزيوكيميائية في مخزن واحد single repository ويسمى أحياناً data ware house. تتم فهرسة البيانات الكيميائية عن طريق البنية أو structure D أما البيانات الحيوية فتفهرس بالمعايرة أو بالـ Test ID. ولهذا السبب فإن معظم شركات الأدوية تخزن البيانات الكيميائية والحيوية بشكل منفصل وتستخدم أنظمة مختلفة للولوج للبيانات. أصبح من الشائع في السنوات القليلة الماضية تخزين البنى الكيميائية والبيانات الحيوية في قواعد بيانات متصلة مثل Oracle. زاد من النزعة لدمج نوعي البيانات الكم الهائل من المعلومات التي تولدها الكيمياء التجميعية والـ HTS. تقوم معظم الشركات الدوائية باصطناع واختبار بنى تعادل ١٠٠٠ ضعف مما كانت تصطنعه من قبل ١٥ أو ٢٠ سنة سابقة مع زيادة بالنسبة نفسها في كمية المعلومات التي يجب تجميعها، تنظيمها، تخزينها وتفسيرها.

Report card on combinatorial chemist: أظهر تقرير نشر عام ١٩٩٨ أنه تم تبني الكيمياء التجميعية من قبل معظم المجالات الصيدلانية إلى حد ما في عملية اكتشاف الدواء. تراوحت درجة التبني بين ١٦ -١٠٠% من اصطناع الأدوية الجديدة أي بمعدل ٦٦%. من الواضح أن الشركات الصيدلانية تراهن بشكل كبير على الكيمياء التجميعية ولكن هل نجح هذا الرهان حقا؟

تعاني الشركات الدوائية من الزيادة الكبيرة في الأبحاث وتور التكلفة، جزء من المشكلة هو السعي وراء بضعة فقط من الأدوية المربحة كثيراً والمفيدة علاجياً. مثلاً هناك على الأقل ٧ أنواع من الستاتينات الخافضة للكولسترول لكن الأكثر مبيعاً هو Lipitol ويجمع والي ٧ بليون دولار سنوياً للشركة التي طورته.

❖ **Decode :** قراءة Tag كيميائي أو إلكتروني متصل بـ bead أو حامل صلب بهدف تحديد تسلسل خطوات التفاعل التي تم تطبيقها .

❖ **Deconvolute :** جعل نتائج التجربة التجميعية أقل تعقيداً ، وذلك بإعادة تحليل أو إعادة لصطناع Subset في البنى الموجودة في المكتبة بهدف تحديد أي مزيج من المركبات مسؤول عن الفعالية .

❖ **Dendrimer :** بوليمير ذو بنية متشعبة كثيراً ، يمكن لستعماله عوضاً عن الحوامل الصلبة للصق attach الأهداف ، ومن ثم يمكن فصله بالكروماتوغرافيا size exclusion .

❖ **Descriptor :** عرض رقمي للخواص الجزيئية Bulk Property مثل Log p أو صفات بنيوية 2D أو 3D ، وعند ترميز وجود أو عدم وجود خاصة يتم عرضها بـ 1s أو 0s ، ومجموع الـ Descriptors يسمى بصمة الإصبع بالنسبة للجزيء .

❖ **Directed (Focused) Library :** المكتبة التي تستعمل عدداً محدوداً من Building blocks تم لختيارها على أساس معلومات أو منظومات تعرف التوابع اللازمة للفعالية وهي تقع بين Exploratory و Optimization Library بالنسبة للحجم ولكثر الجميع تنوعاً .

❖ **Diversity :** عدم العلاقة في مجموعة مثل Building blocks أو Combinatorial Library .

❖ **Dynamic Library :** مزيج من المركبات في توازن ديناميكي ، مثلاً إذا أضفنا المستقبل إلى المزيج المتوازن ، ينزاح التوازن باتجاه لنتاج المزيد من المركب المرتبط جيداً بالمستقبل .

❖ **Encoding :** عملية إضافة Tag (رقعة ، بطاقة) إلكترونية أو كيميائية إلى سبحة bead بهدف recoding تسلسل خطوات التفاعل .

❖ **Enumeration :** عملية وصف واضح لكل البنى النوعية التي تحويها المكتبة أو البنية العامة .

❖ **Epitop :** منطقة شريط البروتين التي يتعرف عليها الضد Antibody .

❖ **Fingerprint :** منطقة أرقام (n1 , n2 , ...) تبين رقمياً البنية المعدنية كفيم (أرقام) فيزيوكيميائية .

❖ **Flow Cytometry :** تقنية لفرض الأجزاء مثل الخلايا أو الـ bead وغالباً على أساس الطورة .

❖ **Fluorous synthesis :** طريق للاصطناع بالطور السائل يستعمل مركبات مطورة بشدة كحوامل منحلة في الكيمياء التجميعية ، تسمح إضافة الماء ومحل عضوي بفصل الكلور المطور ثم لنفصال الهدف المصنع Synthetic Target .

❖ **Genetic Algorithm :** طريقة لتصميم مكتبة باختيار متبادلات اعتماداً على ملاءمة المكتبة الناتجة لبعض الأغراض (مثلاً فعالية حيوية) . في كل مرحلة يتم تطوير (تحوير) المتبادلات باستعمال مبادئ الوراثة في التضاعف recombination ، crossover ، التطفر .

❖ **Generic Structure :** صيغة بنيوية علمة للمكتبة تتألف من Scaffold أي بنية أم ، بالإضافة لـ residue (مجموعات R) ، مثال بسيط R_1-CH_2(C= O)-NH-R_2 .

❖ **(GFP) البروتين المتألق الأخضر :** بروتين معزول من هلام السمك يتألق بحد ذاته ، تطويره بمواقع مختلفة لتوليد جزيئات تتألق بأطوال أمواج مختلفة ، يمكن إدخال الـ DNA للبروتين المذكور في جينوم خلية لإعطائها صفة أو ميزة التألق .

١١ . مصطلحات في الكيمياء التوافقية Combinatorial Chemistry Terminology

❖ **ADMET :** مجموعة الخواص الجزيئية المتعلقة بـ : الامتصاص ، التوزع ، الإطراح ، السمية والحرائك الدوائية .

❖ **Aptamer :** جزيئة RNA ، يرتبط نوعياً بالهدف وعادةً هو البروتين . يستعمل غالباً بدلاً عن الأضداد لبناء الرابط البيتيدي

❖ **Array Synthesis :** توضع أوعية التفاعل في ترتيب فراغي خاص .

❖ **Backbone :** هيكل مستقيم (Linear) ترتبط به المتبادلات (مثل الكربون α للبيتيدات والـ Piptoids) .

❖ **Bead :** أجزاء كروية من حامل صلب ، عادة ذات قطر من ٥٠-١٠٠ مكم . تنتفخ في المحلات مما يسمح بالوصول لكواشف الاصطناع والغسل و. ، إن حمولة الـ bead هي كمية الهدف المصطنع الذي يمكن أن يلتصق بـ bead واحد ، وتكون عاة بالنانومول .

❖ **Binary Encoding :** هي تقنية تعتمد على وجود أو غياب Tag (رقعة) على الـ bead ، وهكذا فإن التعاقب 011001 يرمز إلى وجود 3 أو 6 Tags محتملة .

❖ **Binning :** إجراء كومبيوتري يسمح باختيار بنى كيميائية من خلال مجال واسع متنوع .

❖ **Building Block :** واحد من مجموعة كواشف متبادلة interchangeable يمكن لستعمالها في لصطناع المكتبة العامة .

❖ **Capacity :** الكمية النظرية من المادة التي يمكن لضفها بالـ bead ، قد تكون أكبر من الكمية الفعلية .

❖ **Capillary electrophoresis :** طريقة لفصل مكونات مزيج بوضع المزيج على أحد نهايتي Capillary مملوءة بالـ gel ، تجعل الشحنات الإلكترونية المتدرجة و المستمرة عبر الـ Capillary المكونات تنفصل مثل كروماتوغرافيا الفصل لكن اعتماداً على الشحنات ، الحجم وشكل الجزيئات .

❖ **Cleavage :** هي عملية تحرير المركب من الحامل الصلب مما يسمح بالتحليل أو المعايرة في المحلول . تستعمل كواشف محددة أو حتى أنزيمات لتحرير المركبات بدون التفاعل معها أو تغييرها .

❖ **Cluster Analysis :** تقنية إحصائية تتضمن جمع مجموعة من البنى في مجموعات أو Clusters على أساس الصفات الفيزيوكيميائية أو البنيوية .

❖ **Combinatorial :** نسبة إلى Combination أي تركيب أو تجميع .

❖ **Combinatorial Chemistry :** استعمال عملية التوافق لتحضير مجموعة من المركبات ، من Building blocks .

❖ **Combinatorial Library :** مجموعة من المركبات محضرة بالكيمياء التوافقية .

❖ **Cross-linking :** هي صفة البلمر المستعمل في الحامل الصلب بحيث أن الأشرطة الطويلة له تتداخل فيما بينها في نقاط متعددة بتسلسل قصير نسبياً . تؤثر الـ cross-linking على صفات البوليمير بما فيها قابليته للانتفاخ في المحلات المختلفة .

❖ **Monomer :** عضو من مجموعة building blocks يساهم بشكل متكرر في المكتبة (مثلاً حمض أميني في مكتبة الببتيدات).

❖ **Neural Network :** خطوات كمبيوترية لتوليد نموذج متوقع لاستجابة أو خواص معينة .

❖ **Omission Library :** استراتيجية لتعريف أعضاء المكتبة الفعالين بحذف منهجي لقالب بناء Building Block من مزيج وعند نقص الفعالية في المتبقي ، يمكن استنتاج أن الجزء المحذوف كان مسؤولاً عن الفعالية .

❖ **One-bead One-compound Strategy :** أقدم استراتيجية للكيمياء التجميعية بالطور الصلب ، حيث أن السبحات beads تحمل كل واحدة منها جزيئاً ذو بنية وحيدة ملتصقاً وليست مزيجاً من البنى .

❖ **Orthogonal Design :** استعمال مجموعات حمائية أو Linkers في تجربة تجميعية ، لا تتفاعل مع بعضها كيميائياً

❖ **Peptoids :** أوليغومير Oligomer ذو متبادل N-glycines متكرر بحيث يمكن أن يضاهي الببتيد من دون أن يكون عرضة للتدرك الحمضي في الطرق المعدية المعوية .

❖ **Phage Display :** استخدام فيروسات عاثيات الجراثيم Bacteriophage لها أوعية لتقديم قطعة من ببتيد قصير Short Peptide من سطح البروتين الأصلي .

❖ **Pharmacophore :** العوامل الفراغية ، الإلكترونية ، المحبة للدسم اللازمة لتأكيد التداخل بين جزيئة الدواء والمستقبل . وهي مفيدة كثيراً في البحث عن البنى 3D وترشيح البنى من أجل الغربلة الافتراضية .

❖ **Photolithography :** المزاوجة بين قوالب بناء مختلفة لتمييز المواقع على السطح ، تعطي ارتفاعاً للتوجه الفراغي للمركبات .

❖ **Pin :** وسيلة للتطويل حيث يقوم الرأس tip مقام الحامل الصلب .

❖ **PEG :** بوليمير مستعمل على نحو واسع في الصيدلة كأساس مرهمي ، لستعمل كحامل منحل ووصلة Linker في الاصطناع التجميعي ، صيغته هي : $HOCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2OH$.

❖ **PCR :** تقنية لتضخيم كمية قليلة من الـ DNA ابتداءاً من جزيئات قليلة نحصل منها على كمية كافية للتحليل المتعاقب

❖ **Pool :** a) وحدة فراغية من مكتبة تجميعية . b) عملية مزج واتحاد مكونات المكتبة .

❖ **Positional Scan :** استراتيجية تحديد مركبات معينة ذات أهمية في المكتبة . يتم تحضير مجموعة من مكتبات فرعية تساوي في عددها الكلي قوالب البناء في المكتبة كلها .

❖ **Prperty Space :** تقديم متعدد الأبعاد لمجموعة من المركبات على أنها نقاط في فضاء .

❖ **Protecting Group :** مجموعة كيميائية تحجب بشكل عكوس مجموعات وظيفية على الهدف المصطنع .

❖ **Radio Frequency Encoding :** عملية الطمر لوسيلة إلكترونية في حامل صلب بحيث تصدر إشعاعاً عند تنبيهها بمصدر كهرومغناطيسي .

❖ **Ratio Encoding :** الاستراتيجية التي تعطي فيها كميات الـ Tags على السبحة معلومات عن هوية المركب أكثر من طبيعة الـ Tag .

❖ **(HTS) :** عملية التقييم السريع لفعالية العينات الناتجة من المكتبة التجميعية أو مجموعة مركبات أخرى ، تكون بإجراء معايرات متوازية في أطباق ٩٦ حجرة او أكثر . يطلق على معدل النخل لـ ١٠٠٠٠٠ معايرة في اليوم مصطلح Ultrahigh-through Put Screening .

❖ **Hit :** المركب الذي يملك قليلاً من المستوى المطلوب للفعالية .

❖ **HPLC :** يضخ السائل تحت ضغط عال خلال عمود كروماتوغرافي يحوي حاملاً ذو أبعاد صغيرة جداً ، تنفصل المركبات في المزيج تبعاً لألفتها للطور الحامل (الثابت) ويخرج من العمود بأزمنة مختلفة ليتم تحريرها بمتحريات بصرية أو حتى بمطياف الكتلة (HPLC-MC) .

❖ **Lead Compound :** المركب الأول في عملية تطوير الدواء الذي يملك فعالية حيوية مرغوبة وكذلك صفات فيزيوكيميائية مرغوبة ، يمكن زيادة فعالية Potency إلى ثلاثومول بتغيير توصفات مختلفة حتى يصبح مرشحاً دوائياً .

❖ **Library :** مجموعة من البنى إما Generic أو Mixture .

❖ **Linker :** سلسلة كيميائية تربط الحامل الصلب أو السائل بهدف الاصطناع في التجربة التجميعية . تتفكك الـ Linker عندما يتم شطر المركب عن الحامل .

❖ **Lipinski ((rule of five)) :** مجموعة معايير التنبؤ بالتوافر الحيوي لمركب فموي على أساس صفات جزيئية بسيطة (الوزن الجزيئي < 500 ، Log p < 5 ، عدد ملنحات روابط الهيدروجين < 5 ، عدد مستقبلات روابط الهيدروجين < 10) . تطبق هذه المعايير على المكتبة لترشيح (Filter) البنى من المكتبة قبل البدء بالاصطناع . أي بنية تتجاوز 2 أو أكثر من المعايير ترفض .

❖ **Liquid-Phase Chemistry :** عملية استعمال جزيئات منحلة كبيرة كحامل في تجربة كيمياء توافقية .

❖ **Loading :** الصفات المميزة للحامل الداعم الصلب التي تصف كمية النوع الكيميائي الذي يمكن لصقه attach صنعياً إلى وحدة الكتلة في الحامل .

❖ **Mapping :** تحليل تسلسل البروتين بالنظر إلى الصفات المرغوبة لتحديد البقية Residue المسؤولة عن الارتباط أو الفعالية ، ويكون ذلك بتوليد تسلسل قصير غير متشابك من البروتين ولختبار الفعالية .

❖ **Markush Structure :** نوع من البنى الممثلة ، يمكن من خلالها لستعمال تعابير علمة مثل ألكيل كحول لوصف متبادلات في بنى علمة .

❖ **Member :** إما متبادل خاص على موقع معين في البنية العامة (مجموعة R–) أو بنية enumerated في مكتبة علمة ممثلة لاختبار معين من المتبادلات .

❖ **Mesh Size :** كثافة الأسلاك في Seive ، مصطلح لوصف حجم الأجزاء ممثلاً جزيئات بحجم 200-100) (mesh تمر خلال مرشح 100 لكن تحتجز مرشحة 200 mesh وتتألف من أجزاء بحجم 150-75 مكم .

❖ **Micro array :** طريقة تستخدم فيها masks للسماح أو منع ضوء UV من التسبب بتفاعل كيميائي في منطقة محددة وبهذه الطريقة يمكن لصطناع مكتبة فيها مئات أو آلاف من المركبات في منطقة صغيرة جداً قد تكون أجزاءاً من إنش مربع .

❖ **Memetics :** مركبات تتشارك بنفس الصفات المرغوبة مع جزيئات أخرى (مثلا الألفة للمستقبل) لكنها لا تتشارك بالصفات غير المرغوبة مثل الحساسية تجاه الـ Protease .

الفصل الثالث

مفهوم الاستقلاب الدوائي Concept of Drug Metabolism

١٠. مقدمة تاريخية :

الكيمياء الدوائية العلْم الذي يتعاملُ مع لكتشاف المواد الكيماوية العلاجية والتطوير نحو أدوية مفيدة ، فالكيمياء الدوائية لستعملت منذ آلاف السنَوات والسجلات المكتوبة سابقا تدل على ان الهنود والصينيين والأفارقة، وألامريكان الجنوبيين لستعملوا أنواع عديدة ووصولا لتأثيرات علاجية . تَصفُ ثقافات البحر الأبيض المتوسط والكتب السماوية التأثيرات العلاجية لعدد من النبات المختَلفة المستخدمة . البشر لستخدموا عدة أنواع من النباتات بحثا عن العلاج سواء بالمضغ للجذور والأوراق والثمار.

١١. التعريف والأهداف

الكيمياء الدوائية هي العلْم الذي يعتبر صلة الوصل بين الكيمياء العضوية وعلوم الحياة (الكيمياء الحيوية، علْم صيدلة، والبيولوجيا الجزيئية ، علْم مناعة ، والفارماكولوجيا وعلْم سموم) و الكيمياء بفروعها كافة (مثل الكيمياء الفيزيائية ، علْم بلّوريات ، spectroscopy وتقنيات معلومات معتمدة على الحاسوب). الكيمياء الدوائية تعني لنا المسميات التالية : الكيمياء الصيدلية الدوائية ، الكيمياء الصيدلية الجزيئية الكيمياء الدوائية وتصميم المركّبات ولِنتاجها الذان يمكن أن يستَعملا في الطب لمنع الأمراض الإنسانية والحيولنية أو معالجتها . تَغطّي الكيمياء الطبيةُ ثلاث أهداف هلمة:

- الاكتشاف Discovery : وتشمل إنتاج المواد الفعالة الجديدة كمركّبات رئيسية وتحريها، لصطناع الادوية العضوية أو من المصادر الطبيعية أو من التقلنة الحيوية Biotechnological.
- التحسين Optimization : تشمل تعديل التركيب الكيميائي للمادة الدوائية وتطويره وصولا لتُحسن *الفعالية، الانتقائية، تُقلّلُ السمية toxicity* والدراسة الكمية والتحليلية للبنية والتأثير(SAR).
- التطوير Development : تشمَل تحقيق الطرق المثلى الصناعية لإنتاج المركب الدوائي وتعديل الحرلئك الدوائية pharmacokinetic والخصائص الصيدلانية للمادة الفعالة لجعله مناسبِ للاستعمال السريري وهذا يعطي خصائص مناسبة ترتبط بالصياغة الكيميائية ، قابلية الذوبان ، إزالة الطعم غير السار أو االتخريش ، تخفيض الألم في موقع الحقن .

١٢. تصنيف الأدوية

يمكن تُصنّفَ أصل الدواء origin of the drug لستنادا الى:

١-٣ مصادر الدواء :

- مركبات من أصل معدني يود، فوسفات، كالسيوم، صوديوم، حديد

- ❖ **Residue :** *الجزء من البنية الكيميائية الذي يمكن تحديده على أنه قادم من قوالب بناء محددة مثل تقنية الألانين في البولي ببتيد .*
- ❖ **Resine :** *مادة متمائرة غير منحلة يرتبط (يلصق بها) Targets أو Tags أو Linkers .*
- ❖ **Resynthesis :** *تحضير وحدات فرعية أو أعضاء في المكتبة التجميعية لمتابعة خاصة أو صفة ذات أهمية .*
- ❖ **Reverse Transcriptase :** *أنزيم يغير نسخ الـ RNA إلى الـ DNA المطابق .*
- ❖ **Ribozyme :** *جزيء RNA مع فعالية محفزة أنزيمية .*
- ❖ **Robotic System :** *نظام أتمتة يتم التحكم به من خلال كومبيوتر من أجل نقل المواد بانتقال فيزيائي أو بنقل وعاء التفاعل . يمكن برمجته ليقوم بمهام مختلفة متنوعة أو مهام محددة .*
- ❖ **Scaffold :** *الجزء الداخلي من بنية علمة ومعروف من كل أعضاء المكتبة . في حالة Ph-R1- CH_2CH_2COOR2 فإن الـ Scaffold يتكون من قطعتين غير متصلتين يفصلهما متبادل R1 .*
- ❖ **Solid Support :** *مادة بلمرية غير منحلة ذات فعالية يمكن أن يلصق بها أعضاء المكتبة أو الكواشف وغالباًبوساطة Linker مما يسمح بفصلهم مباشرة من المحل أو زيادة الكواشف . ويشكل مثالي ينتفخ الحامل الصلب في المحلات مما يسمح للتفاعل بالحدوث داخل السبحة bead وبذلك يزيد بشكل كبير سطح التماس للتفاعل .*
- ❖ **Soluble Support :** *جزيء كبير يكون منحلاً في بعض المحلات وينفصل إلى أطوار عند إضافة محلات أخرى . يمكن أن يقوم بدور حامل لمجموعات الالتصاق في المكتبة التوافقية ، ومن ميزاتها عن الحوامل الصلبة أن التفاعلات كافة في الطور السائل .*
- ❖ **Spacer :** *مثل Linker .*
- ❖ **Spot Synthesis :** *لصطناع طور صلب في نقاط محددة على السطح ثنائي الأبعاد (مثل غشاء سيللوزي) .*
- ❖ **Sublibrary :** *وحدة مجموعة فرعية من المكتبة التوافقية ، حيث يكون أحد المتبادلات على موقع معين ثابتاً بينما تتغير المتبدلات على المواقع الأخرى .*
- ❖ **Supercritical Fluid Chromatography (SFC) :** *تستعمل محلات من CO_2 السائل تحت الضغط العالي ، والميزة هنا هي تبخر الحامل وبساطة تحري المركبات عند خروجها من العمود .*
- ❖ **Tag :** *وظيفة كيميائية غير متفاعلة متصلة بحامل صلب يحمل المعلومات عن قصة (History) التفاعل للحامل ، وبذلك يمكن التحديد الجزئي للهدف المصطنع المتصل Attached Synthetic Target*
- ❖ **Tea Bag :** *نوع من أوعية التفاعل يتألف من Porous Mesh Bag (عيون=mesh) تغلف أو تغلق الرلتين لكنها تسمح بعبور الكواشف والمحلات .*
- ❖ **Virtual Library :** *مكتبة تجميع ليس لها وجود فيزيائي ولِنما على الورق أو على الكومبيوتر . يمكن توليدها أوتوماتيكياً وغربلتها من خلال فلتر فيزيوكيميائي (القواعد الخمسة ...) .*
- ❖ **Virtual Screening :** *لختبار المركبات من خلال تقييم ملاءمتها باستعمال تصميم كومبيوتري .تسمى أيضاً Insilico Screening .*

لتَركيب أو دمج مواد أسهل، مثل الأحماض الأمينية، إلى المركّبات العضوية الأكثر تعقيداً(مثل الإنزيمات والبروتين).

☜ التقويض أو التحطم:catabolism الذي فيه الخلية تُحطِّم الجزيئاتَ المعقّدةَ لإنْتاج الطاقة وتخفيض القوة و نوع من الاستقلاب يحدثُ في حياة الخلايا الذي فيه جزيئات معقّدة ويحطم الجزيئات لإنْتاج الطاقة وحفظها .أن يجددATP، عملة الطاقة الأساسية لكلّ الخلايا.إجمالاً، التقويض تفاعل ناشر للحرارة exothermic

١٤. **تحطم الكربوهيدرات Carbohydrate**

الكربوهيدراتُ تحترق بشكل حر وتعطي كميات كبيرة من الطاقة.

١٥. **تحطم الشحوم Fat catabolism**

تحطم الشحوم معروف يتحطم البيد lipidأو الفوسفوليبيد phospholipids ويحطّما من قبل البياز lipases.

١٦. **تحطم البروتينات Protein catabolism**

تحطم البروتين هو كسر البروتين إلى الأحماض الأمينية ومركّبات مشتقة منه بسيطة، للنقل إلى الخلية خلال غشاء البلازما ولأخيرالبلمرة polymerisation إلى البروتين الجديد عن طريق إستعمال حموض نووية RNA وريبوزومات Ribosomes. الأحماض الأمينية يمكن أيضاً أن تُحولَ إلى الجلوكوز واستعملتْ للطاقة من خلال لنزيم Gluconeogenesis.

١٧. **استقلاب الأدوية Drug Metabolism**

هي عمليةُ تَهيئة وازالة مواد كيمياوية أجنبية من الجسم و تأثير الدواء ينتهي عادة بالعمليات الاستقلاب إن أحد العواملُ لتحديد المدة التي يؤثر بها الدواء هي نسبة الاستقلاب يمر الاستقلاب في أغلب الأحيان في مرحلتين:

☜ **في المرحلة الاولى :**

الاستقلاب يتضمن تحولاتَ كيميائيةَ، تحفّز عادة بالإنزيمات، وتشمل ذلك تفاعلات الأكسدة، الارجاع، الاماهة hydrolyses، وتفاعلات أخرى والتي تُهيئُ للإزالة الدواء من الجسم. في أغلب الأحيان مركبات المرحلة الاولى الاستقلاب هي أكثر قطبيةً من جزيئة الدواء .

☜ **في المرحلة الثّانية(ربط الدواء)**

الاستقلاب أكثر قطبية ، وتؤدي إلى جزيئات محبة للماء hydrophilic تُضافُ إلى الدواء لجعله قابل للذوبان في الماء ، والخطوة تدعى الارتباط في أغلب الأحيان مركبات الارتباط تفْقد أكثر أو كلّ نشاطها الحيوي ومركبات الارتباط تطرح في البول لإزالة الدواء من الجسم.

١٨. **عمليات الأكسدة oxidative**

☜ مركبات من أصل حيواني أنسولين ، زيوت أسماك، أملاح صفراوية

☜ مركبات من أصل نباتي أشباه قلوية، غلكوزيدات قلبية، مركبات مضادة للسرطان، منتَجات الإختمار وهندسة الجيناتَ

٣-٢ آلية التأثير mode of action

هي أدوية تعالج سبب المرض وهناك مصطلحين ، "أدوية حقيقية true drugs" أو أدوية سببيةetiological (تعالج سبب المرض) ومنها أدوية العلاج الكيميائي chemotherapeutic ، مضادات الجراثيم antibacterial ، مضادات فطرية antifungal ، مضادات الطُفيلية antiparasitic، مضادات الفيروسات antiviral .الأدوية التي تكمن في الفاعلية ذات السمية الإنتقائية أو القدرة لتَحطيم المحتل invader من دون تَحطيم المضيف host. هذا يتضمن القاحات Vaccines والعلاج الوقائي preventive therapies

٣-٣ الأدوية التي تعوض النقص

تُأخذُ الأدوية التعويضية Substitutive مكان فقدان المواد (العلاج بالفيتامين، الأنسولين v .i. تعويض السوائل Rehydration أثناء النْزف والإسهال، المعالجة ذات المدى البعيد كمرض أديسن ،المعالجة العرضية التي تخفف أو تُحيد الالم كمثال (anesthetics , ibuprofen) كقاعدة لهذه الادوية لا يعالج المريض لكنه يريح المريض من الالم ويصبح المريض أكثر لستقرار

٣-٤ طبيعة المرض Nature of the illness

تُصنّفُ الأدوية لستنادا إلى فيزولوجية الجسم وهذا ما اعتمد من قبل منظمة الصحة العالمية في ١٩٦٨.

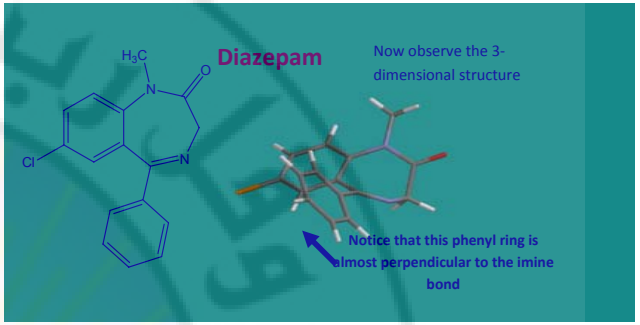
٣-٥ التركيب الكيميائيThe chemical structure

يعتبر كلا من التركيب والبنية الكيميائية والية التصنيع مهمة و يجب على الصيدلي الممارس معرفتها

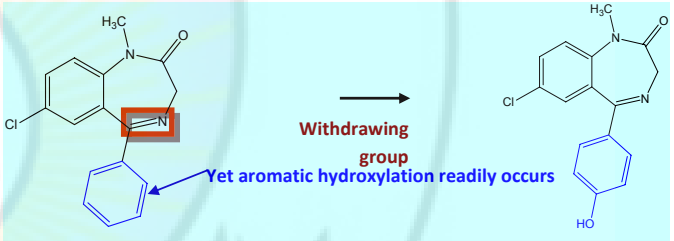
١٣. **الاستقلابMetabolism**

الاستقلاب كلمة يونانية "metabolismos تعبر عن تغير حيوي للمركّبات الكيمياوية في الكائنات الحية والخلايا. يتضمن الاستقلاب الخلوي سلاسلَ معقّدةَ جداً من التفاعلات الكيمياوية المسيطرة عليها تدعى طرق الاستقلاب، عادة تتكون من سلسلة خطوات أنزيميةenzymatic . والإنزيمات مهمة في الاستقلاب لأنها تسمح للكائنات الحية لتَعجيل ردود الأفعال المناسبة البطيئة منها والسريعة وتوفير مصادر الطاقة وتزويدها إلى الخلايا من خلال عمليات لستقلاب (طاقة عادة على شكل ATP) و الاستقلاب يقسم إلى قسمين متميزان:

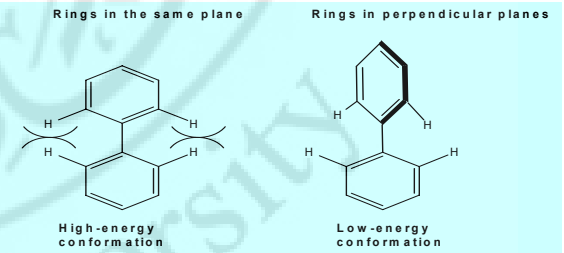
☜ الابتناء anabolism: تقوم الخلية باستعمالُ طاقةً من خلال بناء جزيئات معقدة وتكوين وظائف حيوية من خلال بناء التركيبِ الخلوي للعضوية ،هي عملية لستقلاب بنّاءة حيث طاقة تُستَهلك



أن مجموعةَ phenyl وليمين imine و الرابطة (C=N) ليستْ في نفس المستوى المدار p orbitals ولا يتوافق بعضهاoverlap مع بعضها الاخر. إذ ان المدارp orbitals لا يستطيع التَداخُل و لا يحدث أي سحب إلكتروني من قبل مجموعة imine المرتبطة مع حلقة الفينيل phenyl كما هو موضح في الشكل التالي :



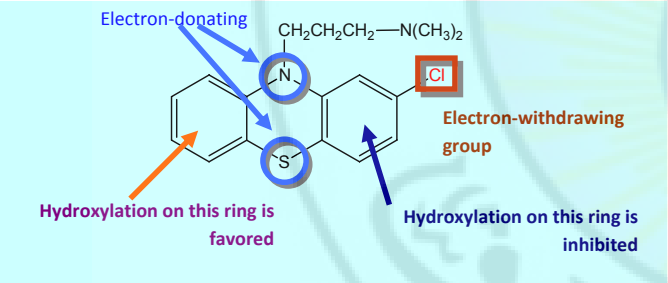
إن الحلقةَ الغنية بالإلكترون يسهل إضافة جذور هيدروكسيلية hydroxylation كما شاهدنا سابقا وبسهولة عندما حلقة الفينيل phenyl تُرتبطُ بحلقة فنيلية أخرى برباط أحادي فالحلقات ستَدور لأنهم ليسوا في المستوى نفسه كما هو موضح في الشكل التالي :



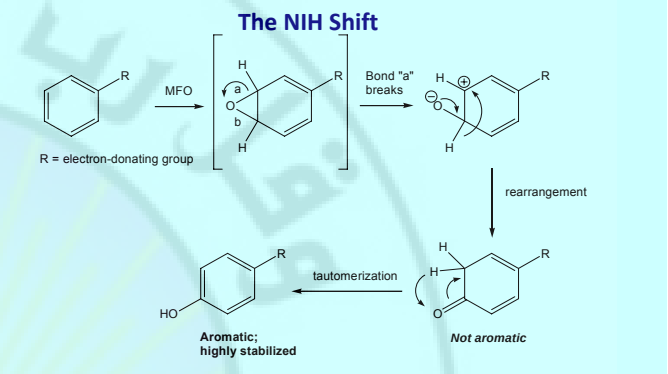
هي الأهم أثناء استقلاب المرحلة الأولى I وتتمثل بإضافة الأوكسجين إلى المجموعات الوظيفية المختَلفة وتتغير مجموعات التهجينhybridization بإزالة الهيدروجين وتحويل sp_3 إلى sp_2 أو sp_2 إلى sp وتَتضمن تفاعلات الأكسدة الشائعة عمليات أكسدة oxidative منها:

٩-١ الهيدروكسلة العطرية Aromatic Hydroxylation

تمتلك العديد من الأدوية حلقاتَ عطرية وبإضافة جذور الهدروكسيل Hydroxylation تعتبرهذه الحلقات الطريق الرئيسي للاستقلاب الدوائي. يحدثُ لضافة جذر الهدروكسيل Hydroxylation بسهولة جداً على الحلقات الغنية بالإلكترون ، ولاسيما المجموعاتُ المعطية للألكترون electron-donating كالوظائف التالية: OH, OCH3, NH2, alkyl group وجود مجموعات سلحبة للألكترون على الحلقة يمنع لضافة جذر الهدروكسيل hydroxylation عادة على تلك الحلقة والمجموعات السلحبة للألكترونات تَتضمن الوظائف التالية : الهالوجينات halides(F, Cl, Br, I) ، السولفوكسيد sulfoxides ، الكاربونيلcarbonyls النتروnitro, النتريل, nitriles والسلفون sulfones ، يحدثُ لضافة جذر الهدروكسيل hydroxylation العطري في أغلب الأحيان باستبدال substituent في الموقع بارا Para يكون غني بالإلكترون من مجموعات المعطية بينما المواقع ortho يتم الاستبدال substituent عليها ليضا وهي غنية بالإلكترون والشكل التالي يوضح ذلك.



الاعاقة الفراغية steric crowding تمنع إضافة جذر الهدروكسيل hydroxylation عادة في هذه المواقع. لإجابة هذا السؤال نَحتاج لفَحص صيغة diazepam في التفصيل التالي،من المهم جداً تَذَكير التركيبِ الكيميائي الذي يرتبطُ بالتفاعلات.

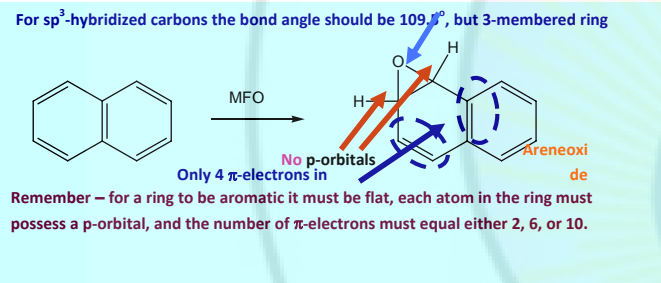


منذ إلقاء الضوء على الهيدركسلة Hydroxylationعلى الحلقة العطرية تم التركيز على تفاعلات إعادة الترتيبRearrangement وتدعى تغيير معهد الصحةالوطنية الامريكي (NIH shift) ، لأنه اكتشف من قبل العلماء في المعهد القومي للصحة National Institutes of Health لفَهم قدرة الهيدروكسلة hydroxylation على الموقع بارا يجب وجود مجموعة معطية للإلكترون Electron-donating كما هو مبين في الشكل التالي:

☜ إفتتاح areneoxide لإعطاء كاتيون الذي سيكُون مستقر إلى لمدة طويلة وسيكُون الممر الأستقلابي الرئيسي .

من خلال صيغة الفينوتيازين phenothiazin يمكن فهم لستقلابة حيث نجد ان كلا من الكبريت والازوت N , S معطيان للإلكترون ولستقرار الشحنة الإيجابية بالرنين يتطلّب رابطة π جديدة للتشكيل وهذا أكثر مناسبةً من N من S لأن الحجم الأكبر S يعطي تداخلَ مداري فقير كما هو مبين في الشكل التالي:

فإذا كانت الحلقات في ممستوى الهيدروجين نفسه وفي الموقع أورتو ortho تَلتقي هذه الحلقات بعضها البعض. إن كان هناك أكثر من لستبدال substituent يتم الارتباط بالحلقة ثم يتم إدخال الهيدروكسيلhydroxylation في الموقع بارا التي هي أكثر لستبدال وإعطاء للإلكترون. لفَهم هذه التفاصيل يجب فهم آليةَ إدخال الهيدروكسيل hydroxylations على الحلقة العطرية في الخلية الحية ودور الإنزيمات في ذلك وأكثر الأنسجة في الجسم لها القدرة لاستقلاب الأدوية والمواد الكيميائية الغريبة الأخرى فالكبد، هو الوحيد المسؤل عن الاستقلابات والإكْسدات الإنزيمية وهو مسئول عن لستقلاب الحلقات العطريةبوساطةأنزيم الاوكسيداز متعدد الوظائف(MFOs) Mixed Function Oxidases _. الاستقلاب بوساطة (MFOs) على الحلقات العطرية يحولها إلى مركبات ليبوكسيدية epoxidation ويتم العمل من خلال الروابط p الغنية بالإلكترون وتحويلها إلى حلقات ليبوكسيد epoxides الذي هو عبارة عن حلقة أثيرية من 3 روابط تدعى ارينوكسيد Areneoxides.

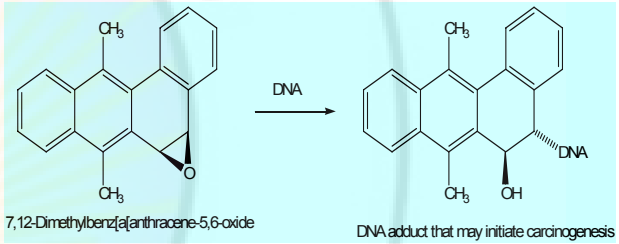


حلقات الارينوكسيد Areneoxide له قدرة تفاعلية عالية لسببين رئيسيين الأول هو ان الحلقات الثلاثية تتمتع بجهد عالي وتنفتح بسهولة والثاني إنها حلقة غير عطرية سهلة التفاعل مع الكولشف.ويمكن أن تمر بنوعين رئيسيين من التفاعلات :

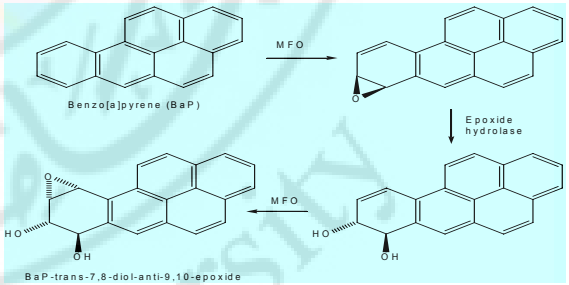
☜ إعادة الترتيب Rearrangement وتحويل المركبات إلى الفينول نتيجة إفتتاح Epoxide بتفاعل محب للنواة Nucleophiles.كما هو موضح في الشكل التالي :

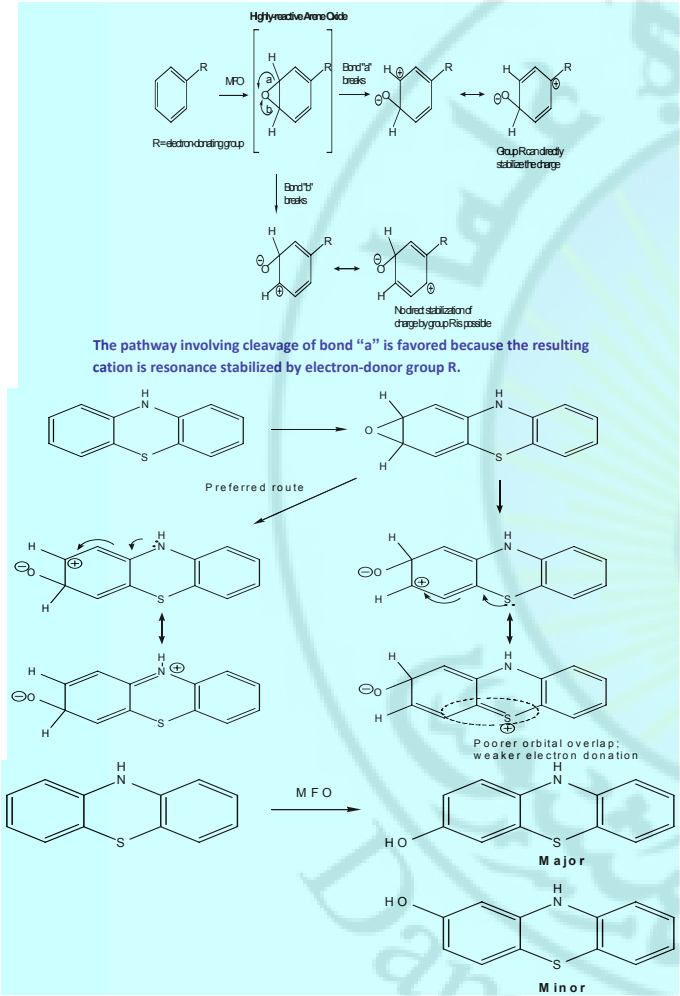
٢-٩ تفاعلات الارنوكسيد Areneoxide :

إعادة تنظيم Areneoxide إلى فينول عن طريق NIH shift وهو الممر الرئيسي لاجراء الاستقلاب وعلى أية حال فان المركبات الارنوكسيدية Areneoxide، مستقرة نسبياً وله نصف العمر half-life إلى حد معقول وهناك قد تكون وقتاً كافياً لحدوث تفاعلات كيميائية أخرى . الايبوكسيدات Epoxides تتأثرتفاعلات المحبة للنواة Nucleoph iles وتنفتح لتناء الاستقلاب إنزيم الايبوكسد هيدوركسلاز Epoxide hydrolase يحفّز على إنفتاح الارنوكسيد Areneoxideفي الوسط المائي لإعطاء مفروق trans البيهدرول dihydrodiols . الايبوكسيدEpoxides هي من محبات الكترونات Electrophiles ويمكن أن يتفاعل مع محبات النواة Nucleophiles ما عدا الماء، متضمنا محبات النواة DNA, RNA والبروتينات كما هو مبين في الشكل التالي.



مثل هذا التفاعلات تنتج عن الارنوكسيد Areneoxide بشكل تساهمي يتّجه إلى جزيئات خلوية كبيرة Macromolecule ، الذي يمكن أن يؤدي إلى طفرات Mutations ويبدأ تشكيل ورم. إن الارنوكسيد Areneoxide يتُشكلُ على نهاية بنية الحلقة polycyclic ويمر بالاماهة إلى ديهيدرول dihydrodiol والحلقة الناتجة ستكون برابطة ثنائيةَ والتي ليستْ جزء حلقة عطرية. هذا قد يمر بـepoxidation لإعطاء diol epoxide.



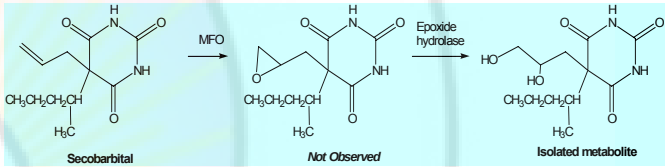


الايبوكسيد epoxides المتشكل يهاجم من قبل Epoxide hydrolase ويعطي tetraols ، ويكون نصف العمر لهذه المركبات كافي للتفاعل مع جزيئات خلوية كبيرة Macromolecules كالدنا DNA.

يتفاعل الدنا DNA مع البنزوبيرين benzo [a] pyrene مشكلاً BaP-trans-7,8-diol-anti-9,10-epoxide حيث يعتبرّ البنزوبيرين عامل سرطاني carcinogenicity، وملوث بيئي كبير. هكذا الـ diol epoxide يدعى مستقلب النهائي سرطاني carcinogenic metabolite للـ BaP

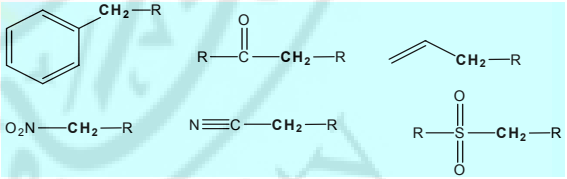
٩-٣ الاستقلاب الاوكسجيني للالكلناتْ oxidative alkenes

إن الاستقلاب الاوكسجيني oxidative للالكلناتْ مماثلٌ إلى للمركبات العطرية aromatics عدا الايبوكسيدات epoxides لان الايبوكسيدات المشكّله عادة ليس لها مستقلبات metabolites لان بنيتها الجزيئية شبيهة بالمستقبلات وتجعلُها عرضة للهجوم من قبل الايبوكسيد هيدرولاز Epoxid hydrolase .



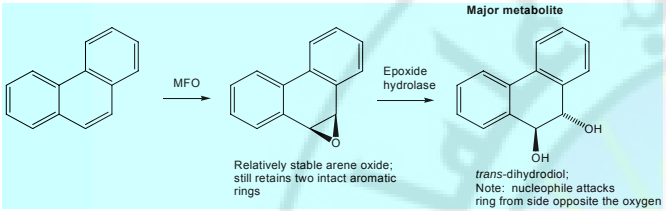
٩-٤ الأكسدة الاستقلابية لمجموعات الالكيل

مركبات الكربون الالفاتاتية Aliphatic أيضاً تخضع للأكسدة الأستقلابية هذه الأكسدة يمكن أن تُصنّفَ كمركبات كحولية أو كيتونية وتتم الأكسدة بجوار المجموعة الوظيفية في الموقع α أو قُرب نهاية سلسلة الكربون الالفاتي كما هو موضح في الشكل التالي: هذه الأكسدة أيضاً يقوم بها أنزيم الاوكسيداز متعدد الوظائفِ Mixed Function Oxygenase system، بالرغم من أن آلية نقل الأوكسجين مختلفة عما علية في المركبات العطرية وإن نتيجةَ هذه الأكسدة تتم من خلال ذرة أوكسجين مدخَلةُ إلى رباط C-H لإعطاء C-OH.

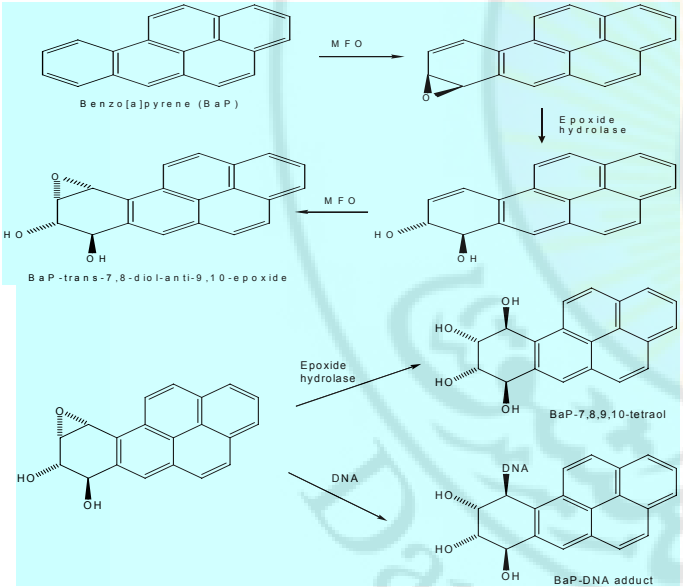


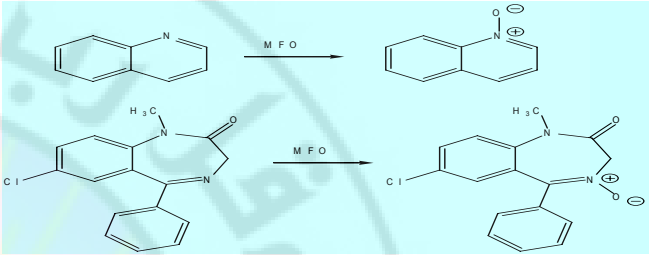
٩-٥ الأكسدة الاستقلابية للسلفيدات والسلفوكسيدات Metabolic Oxidation of Sulfides and Sulfoxides

هناك تفاعلات للارنوكسيدات أخرى اذ يمر بيوكسيد epoxidation لإعطاء diol epoxide كما هو موضح في الشكل التالي:



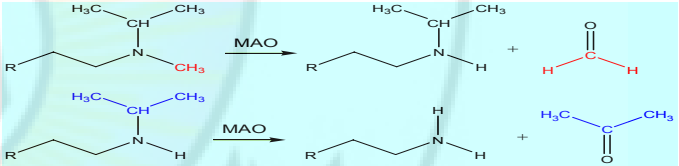
والمثال التالي و مركب BaP-trans-7,8-diol-anti-9,10-epoxide يوضح كيفية لستقلاب (Bap) وهو كمحب جيد للالكترونات electrophiles وله نسبياً نصف عمر طويل ويعتبر كمسرطن .



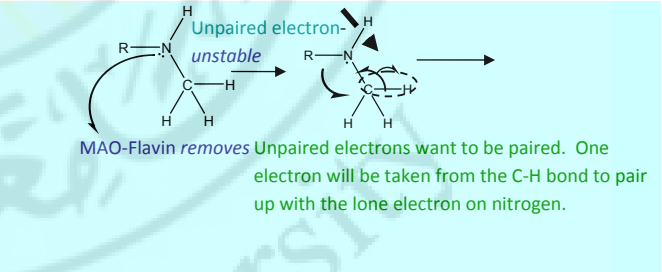


٩-٧ نزع الألكيل الاستقلابي Metabolic De-alkylation :

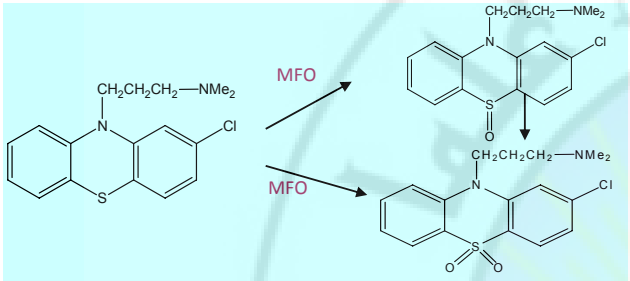
تحوي الكثير من الأدوية ذرات لا متجانسة مثل الازوت، الأكسيجين، أو الكبريت التي تكون مرتبطة إلى مجموعة ألكيل. عندما تخضع مثل هذه الأدوية للاستقلاب ، قد تزال مجموعات الألكيل تلك بعملية تسمى N-(or O- or S-)-de-alkylation. نزع الألكيل الاستقلابي N-dealkylation هو تأكسدي و تستخدم لنزع الألكيل O- and S-dealkylation. تدعى الإنزيمات المسؤولة عن هذه العملية بمونو أمينو أكسيداز(MAOs) وهي تحوي فلافين (مشتق من vit.B) والذي يقوم بأكسدة مركبات أخرى بإزالة إلكترون ولحد من الازوت بآلية الجذر الحر.



هذا سيبدأ شلالاً من التفاعلات التي ستفضي بالنتيجة إلى شطر الرابطة مابين الكربون والازوت. ينتج دائما من هذه العملية مركبان: أمين وألدهيد - أو كيتون.

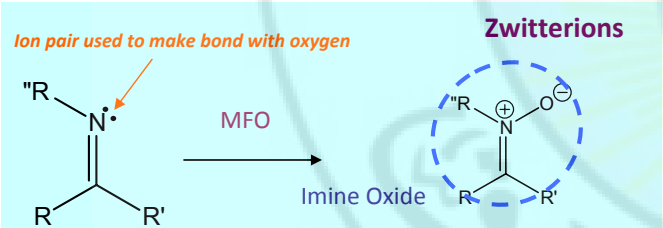


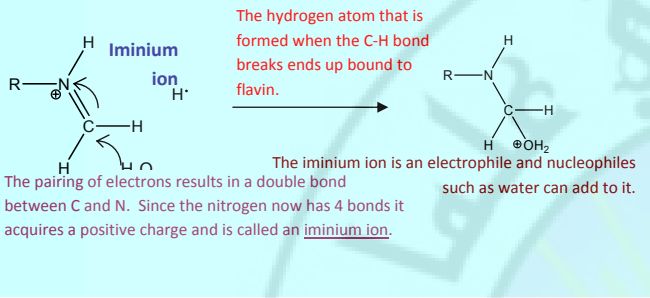
تتم من خلال أنزيمات الاوكسيداز متعدد الوظائف (MFOs) فتحولا لكبريت الى سلفوكسيدوبعدها الى سلفون وصولا لاستقلابها



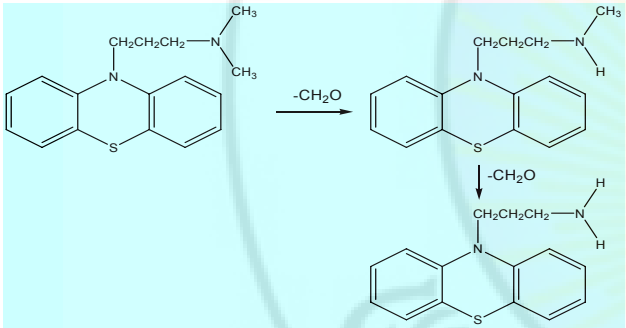
٩-٦ الأكسدة الاستقلابية على النيتروجين sp2 Metabolic Oxidation at sp^2 Nitrogen:

تستطيع منظومة أنزيمات الاوكسيداز متعدد الوظائف MFO أن تؤكسد النيتروجين sp2 كما ود في الإيمينات و حلقات لا متجانسة عطرية محددة مثل البيريدين pyridine والكينولين quinoline . نولتج عمليات الأكسدة هذه تدعى imine oxides تكون هذه الأنواع على شكل كهارل مذبذبة zwitterions (تعاكس الشحنات على الذرات المتجاورة) كما هو موضح في الشكل التالي:

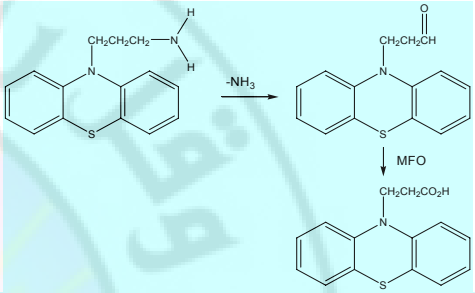


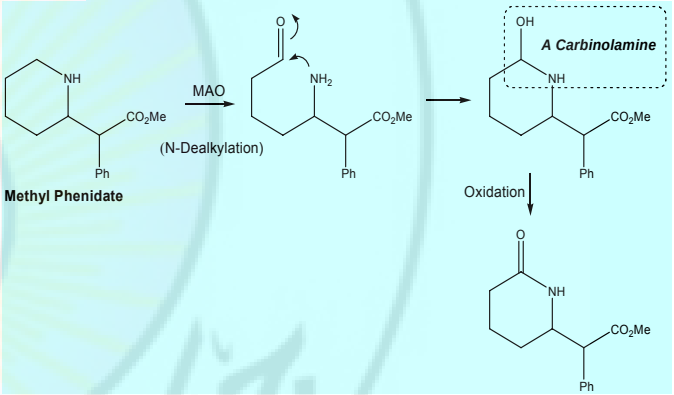


بالنسبة للأمينات الثالثية (R-NR'2) تستطيع عملية N-dealkylation أن تنزع مجموعة ألكيل واحدة والناتج يكون أمين ثانوي (R-NHR'), أو أن تنزع مجموعتين والناتج يكون أمين أولي.(R-NH2).

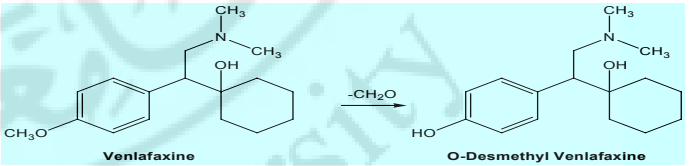


من المهم معرفة أن عمليتي نزع الأمين وN-dealkylation متماثلتان كيميائياً وتحصلان بالآلية بنفسها. في N-dealklyation: يبقى الأمين جزء من جزيئة الدواء. في نزع الأمين: يزال الأمين من جزيئة الدواء. إذا كان الكربون على الجانب الآخر للنتروجين يحتوي هيدروجين، إن الرابط C-N يمكن أن يسلك طريقا بإعطاء الألديهيد أو الكيتون. هذه العملية تُدعى إزالة الأمين deamination. إذا احتوى الدواء أميناً حلقياً مثل البيبريدين piperidine سيكون أيضاً هدفا للاستقلاب بالـ MAO،في هذه الحالة بعد أن يحصل الاستقلاب وتفتح الحلقة يبقى الأمين ومجموعة الكربونيل مرتبطان بسلسلة من ذرات الكربون و يوجد هنا احتمالان الأول مهاجمة الأمين الكربونيل ليكون الكربونيلامين الذي قد يخضع لأكسدة ليتحول إلى لاكتام والثاني تأكسد الألدهيد بوساطة ألدهيد دي هيدروجيناز ليكون حمض الذي قد يتفاعل مع الأمين ليكون لاكتام.



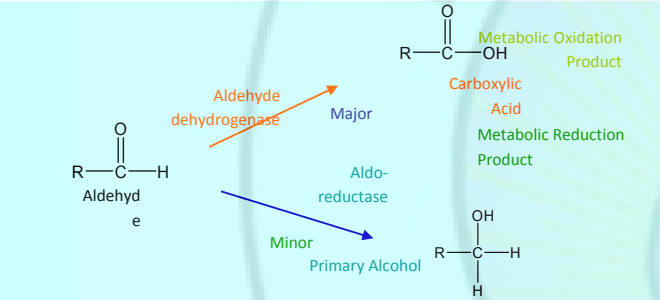


قد يحصل نزع ألكيل لمجموعات مرتبطة بالأكسجين أو بالكبريت والآلية مماثلة لعملية N-dealklyation وكما في السابق الكربون المرتبط إلى الأكسيجين أو الكربون يجب أن يحوي ذرة هيدروجين واحدة على الأقل.

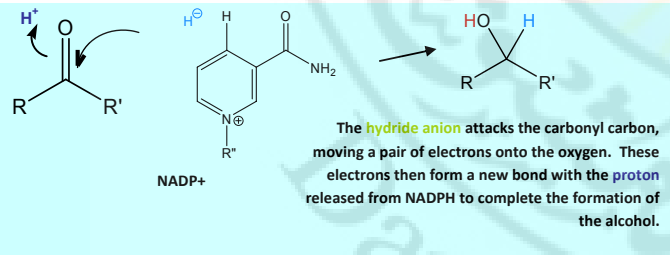


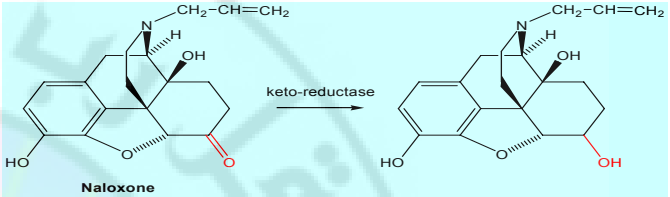
٩-٨ الإرجاع الاستقلابي Metabolic Reductions

المجموعات الوظيفية الأكثر نموذجية التي تخضع للإرجاع الاستقلابي تضم: الكيتونات، مجموعات النيترو، مجموعات الآزو ، ان الإرجاع الاستقلابي هو خفض عدد التكافؤ بإضافة الالكترونات (عادة كأيونات هيدريد(-H)) وبالتالي ترجع المجموعة الحاوية رابطاً ثنائياً إلى أنواع تملك رابط وحيد(C=O → CH-OH). من بين كل المجموعات التي تضم مجموعات كربونيلية عادة ما تخضع الألدهيدات والكيتونات فقط للإرجاع الاستقلابي إلى أغوال. وكما ذكر سابقاً، تؤكسد الألدهيدات في أغلب الأحيانبوساطةألدهيد ديهيدروجيناز لتعطي حموضاً كربوكسيلية، أما الإرجاع إلى أغول أولية فهو نادر الحدوث. الكيتونات مقاومة للإرجاع التالي حيث أنها ترجع استقلابياً إلى أغوال ثانوية.

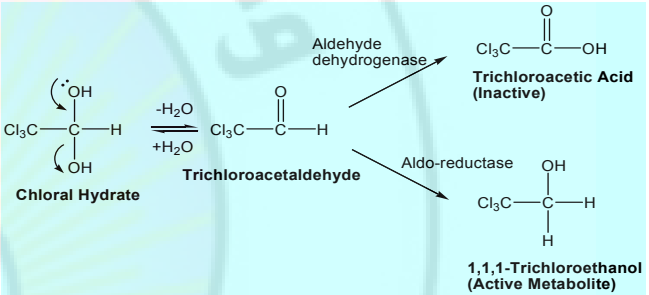


إن آلية الإرجاع الاستقلابي للألدهيدات والكيتونات تعتمد على الانزيمات و تدعى الإنزيمات المسؤولة عن إرجاع الألدهيدات والكيتونات بـ"ألدو كيتو ريدوكتاز"Aldo-keto reductases تحتاج هذه الإنزيمات إلى NADPH كعامل مساعد Co-factor يقوم NADPH بنقل هيدريد إلى مجموعة الكربونيل ويتأكسد هو إلى NADP+



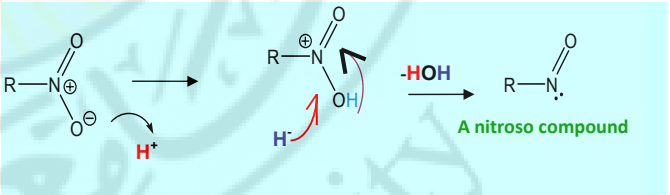


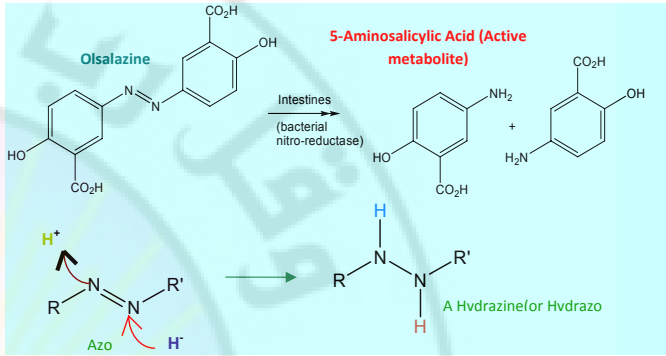
مثال عن الارجاع الاستقلابي للألديهيد هو هيدرات الكلورالُ المستعمل كمسكّن ومنوم



٩-٩ الإرجاع الاستقلابي لمجموعات النيترو:

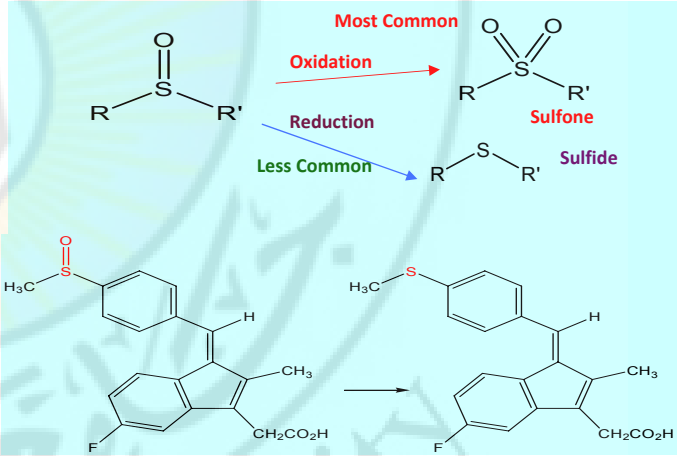
تمثل مجموعات النيترو فئة أخرى من الوظائف التي تخضع بسهولة إلى إرجاع استقلابي. تسير عمليات الإرجاع هذه على شكل خطوات. الناتج النهائي لعمليات الإرجاع هذه عادة يكون أمين. العامل الإرجاعي الفعلي لعمليات الإرجاع هذه هو إزيم يعتمد على NADPH يسمى نيترو ريدوكتاز nitro-reductase. ارجاع النترو nitro والشحنة السالبة للأوكسجين يكون مبرتن protonated وهو يهاجم من قبل الهيدريد ويكسر الرابطة N-O



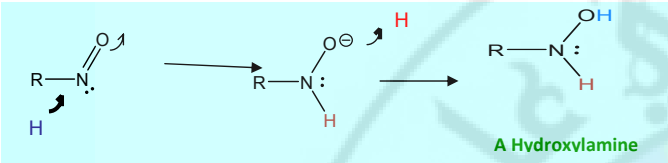


٩-٢ الإرجاع الاستقلابي للسلفوكسيدات Metabolic Reduction of Sulfoxides

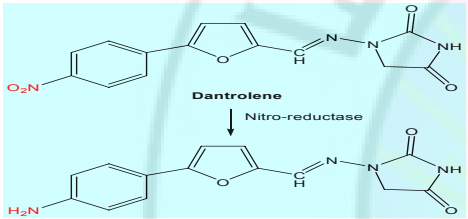
كما في الألدهيدات تؤكسد السلفوكسيدات عادة إلسلفونات بالاستقلاب. قد تخضع أحياناً إلى إرجاع استقلابي إلى سلفيدات.



١٩. الحلمهة Hydrolysis



بالرغم من أن المركبات الوسيطية في عملية إرجاع النيترو (كالنيتروزو والهيدروكسيلأمين) قد تلاحظ أحياناً بين المستقلبات لكن يكون الأمين أكثر شيوعاً.



٩-١ الإرجاع الاستقلابي لمجموعات الآزو Metabolic Reduction of Azo Groups

بينما هي أقل شيوعاً من مشتقات النيترو، تشكل مركبات الآزو مجموعة مهمة من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. مركب الآزو يحوي رابطة N=N في بنيته. الكثير من هذه المركبات ضعيفة الامتصاص عند أخذها فموياً وتصل إلى الأمعاء غير متغيرة بشكل كبير. ان البكتريا داخل الأمعاء تملك لنزيمات نيترو ريدوكتاز تستطيع إرجاع مركبات الآزو إلى أمينات. وكما في إرجاع مركبات النيترو تكون هذه العملية على شكل خطوات.

الفصل الرابع

طلائع الأدوية والأدوية المتخفية Pro - Drug and Latentiation

١ - لمحة تاريخية HISTORY

أطلق البيرت عام ١٩٥٨ تعبير طليعة دواء prodrug للإشارة إلى مركّب خامل فارمكولوجيا والذي يحول ُبواسطة الثدييات mammalian إلى مادة نشيطة فارمكولوجيا بوساطةوسائط كيميائية َأو استقلابية metabolic. المركّبات الدوائية غير الفعالة والتي تتحول إلى مركبات فعالة لكتشفت صدفة وينسب وياليتين محددتين ، و ميزنَا عام ١٩٥٩وادخل تعبير دواء متخفي latentiation للإشارة إلى الأدوية التي صممتَا بشكل محدد لتقوم بالفاعلية الحيوية bioactivities ،هذه الأفكار أدتْ إلى تطوير عدد من الأدوية . الأدوية المستعملة حالياً التي لها الفوائد على مثيلاتها التي لا تعتبر كطليعة دواء nonprodrug وهي تعطى بشكل أدوية . طليعة الدواء prodrug يتم إنتاجها اعتماد على جانب محدد من التأثير الدوائي ,والتي يحتاج إلى بعض التحسينات ونوع المجموعات الوظيفة الموجودة في الدواء الفعال و هو نهج يجرى لتحسين قبول المريض من الأدوية (أي الحد من الألم المرتبطة بطريقة الإعطاء)و يعدل الامتصاص ويعدل التوزيع ويعدل الاستقلاب ، أو يعدل الانطراح . الطبيعة الكيميائية للطليعة الدواء prodrugs والتي تحضر تعود للمركبات الفعالة ،وادخل مفهوم الأدوية القوية hard drugs و والأدوية الخفيفة soft drugs استنادا إلى ذاك.

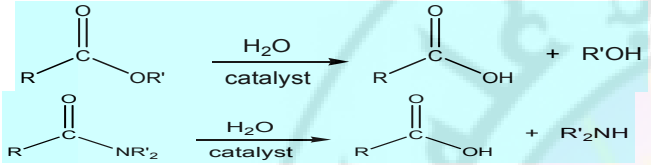
الأدوية القاسية hard drugs : هي المركبات مصممة وتحتوي بنية كيميائية ضرورية لإعطاء فاعلية علاجية ولكن في شكل غير قابل للاستقلاب أو التحول الكيميائي و يتم تجنب أي من إنتاج المستقلبات السامة و زيادة كفاءة التأثير.

الأدوية اللينة soft drugs : هي مركبات فعالة تؤدي هدفها العلاجي وتستقلب إلى مركبات غير فعالة وغير سامة وهي معاكسة لمفهوم طليعة الدواء prodrug

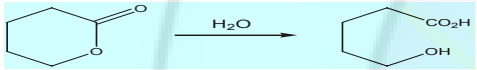
٢ - المفاهيم الأساسية BASIC CONCEPTS

تعرف طليعة الدواءpro-drugs بأنها مركبات خاملة ويجب تحويلها إلى شكل نشيط باستخدام آلية بيولوجية معينة. هناك مجموعة متنوعة من الآليات يتم التحويل فيها . عموما ، والتحويل إلى الشكل نشط في اغلب الأحيان يقوم بها الاستقلاب الإنزيمي داخل الجسم. التحويل إلى شكل نشط يمكن تحقيق ذلك عن طريق الوسائل الكيميائية (مثلا ، الاماهة أو نزع الكاربوكسيل decarboxylation) ، وعلى الرغم من أن هذا أقل شيوعا. التحول الكيميائي لا يتوقف و لا يعتمد على وجود أو النسبة الكمية من الاستقلاب الإنزيمي ، لذا يشاهد تغير في الفاعلية بين المرضى و مثل هذه المركّبات غير ثابتة كيميائياً، ولكن ، تخزين هذه المركبات قد يمثل مشكلة. مزايا عدة قد تكون لكتسبتها توليد طلائع الدواء prodrug منها زيادة الامتصاص ، والتخفيف من الألم في مولضع الحقن إذا كان المركب يعطى حقنا parenterally ،

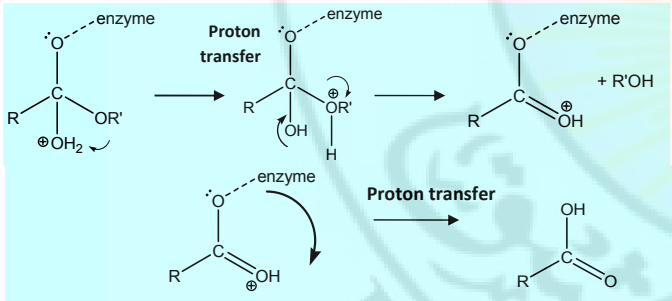
الحلمهة هي عملية كسر الروابط بإضافة الماء. المجموعات الوظيفية التي تستقلب عادة بالحلهة تضم الاسترات (واللاكتونات) والأميدات (واللاكتامات).



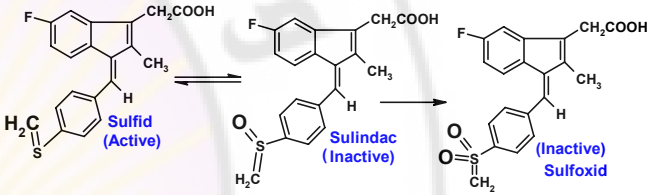
حلمهة الإستر الحلقي و الاميدamides (lactams, lactone) يؤديان إلى إنفتاح الحلقة، وإعطاء مركّب سيكون حمض كاربوكسيل carboxylic من جهة السلسلة وكحول َأو أمين في الآخرى.



آلية تفاعل الحلمهة يتطلب وسيط ليشكل رابط تساهمي مع زوج وحيد من الإلكترونات الموجود على أكسيجين الكربونيل. نتيجة هذه الخطوة أن يصبح كربون الكربونيل مشحوناً إيجابياً بشكل أكبر من المعتاد. الماء –محب للنواة- يهاجم هذا الكربون. آلية حلمهة الأميدات مشابهة لآلية حلمهة الاسترات. بشكل عام تكون حلمهة الاسترات أسرع من حلمهة الأميدات. على كل الأحوال كلاهما تحولان لاستقلابيان شائعان. إنزيمات الاسترازات والأميداز منتشرة في البلازما ونسج أخرى في الجسم.

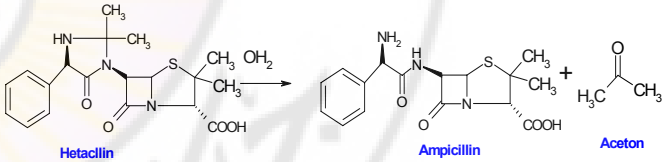


،وعندها يسمى الـ Mutual prodrug Estramustine . ويلاحظ أن فسفته phosphorylation الإستراديول يمكن أن يستَخْدم لزيادة قابلية ذوبان الماء الّتي أيضا تشكّل وتعديل الطلائع الدوائية prodrugs. كلا النوعين من الإستر (كاربامات و فوسفات) يتحلمهان كيميائيا أو إنزيميا وهناك مثال يوضح إحدى المشاكل المرتبطة بهذه الطّريقة، أي مشاركة الطّرق الاستقلابية المتعاقبة الّتي قد تبطل المركب (الشكل ٣) وفي هذه الحالة بعد امتصاص السليندك sulindac ، الأكسدة غير عكوسة للسلفوكسايد إلى السلفون أيضا يمكن أن تعطي مركب غير فعال ،بالرغم من أنها تشاهد بتولتر قليل ، فبعض الطلائع الدوائية prodrugs يعتمد على الآليات الكيميائية لتحويلها إلى شكل الفعال.



الشكل (٣) – استقلاب السولانداك Metabolism of sulindac

الهيناسيلين hetacillin هو طلائعية دواء prodrugs للأميبيسيلين وفيه سمح للوظائف الأميد والفا الأمينية α–amino أن تتفاعل مع الأسيتون لإعطاء حلقة إيميدازوليدينون الشكل (٥) .



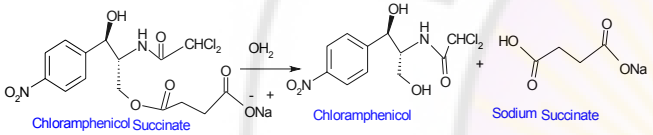
الشكل (٤) حلمهة الهيناسيلين .Hydrolysis of Hetacllin

٣- المجموعات الوظيفية لطلائع الدواء PRODRUGS OF FUNCTIONAL GROUPS

الأنواع الرئيسية لطلائع الأدوية prodrugs يمكن تجمعها طبقًا لمجموعات الوظيفية ،هناك أنواع مختلفة من طلائع الأدوية prodrugs ومناقشة شاملة لكلّ مركب على حدة سنناقشها وفقا لكل مجموعة وكذالك هناك نوع من أدوية تسمى البادرة الحيوية bioprecursor وتجمع طبقًا لنوع الاستقلاب الفعال وسيناقش لاحقا.

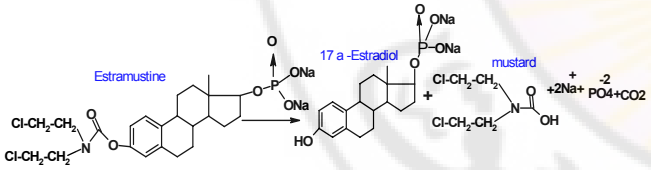
١/- الكحولات والحموض الكربوكسيلي

الانطراح غير مرغوبه فية رغم لنخفاض سمية ، و لنخفاض الاستقلاب غير الفعال ، وزيادة الثبات الكيميائي ، وتطويل أو تقصير التأثير ، حسبما يراد من الدواء . مثال على ذالك الكلورامفينكول chloramphenicol ; كما هو موضح في (الشكل ١). فإعطاء الدواء حقنا parenterally قد يسبب الألم في موقع الحقن ، وخصوصا إذا كانت الدواء يبدأ بالترسيب بعد الحل مما يلحق الأذى بالا نسجه المحيطة بها. هذا الوضع يمكن معالجتة عن طريق زيادة الذوبان في المذيبات المعطاة. فاالكلورامفينيكول chloramphenicol قليل الانحلال في الماء ،بينما إذا حطر على شكل لستر سكسوني succinate يزيد الانحلال في الماء ويزيد من التأثير رغم أن الاستر السكسوني للكلورامفينكول غير فعال لتجاة البكتريا خارج العضوية لكن عندما يستقلب يتحول الى الكلورامفينيكول فعال.



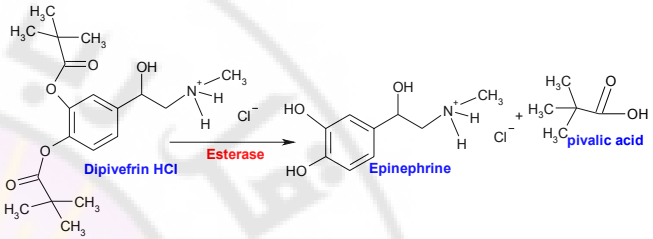
الشكل (١) لماهة سكسونات الكلورامفينيكول.chloramphenicol succinate

وهناك مثال أخر دواء مانع لنقسام antineoplastic agen الايسترلموستين estramustine والذي يستخدم لمعالجة سرطان البروستات prostatic cancer كما هو موضح في (الشكل ٢) ولدى لماهته يتحول إلى CO_2و نورموستارد normustard وهذا الأخير يعتبر عامل مؤلكل وسام للخلايا بينما 17α-estradiol كهرمون جنسي يؤثر على البروستات لذا يعد كستروئيدsteroid وكموستارد mustard والمركب النهائي هو عبارة عن Estramustine ويسمى الـ mutual prodrug



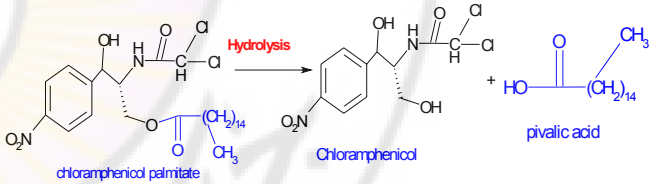
الشكل (٢) – تفعيل الايسترلموستين Activation of estramustine

هذا وتنخفض القلوية للمجموعة الفا الأمينية α-amino و وترجع الطلائع الدوائية prodrugs في البروستاتا، حيث يتحلمة hydrolysis لإعطاء النورمستارد normustard و ثاني أكسيد الكربون CO_2 . والنورمستارد normustard يؤثر كعامل مؤلكل ويعطي أثرا سام للخلايا . الـ١٧ الفا الإستراديول 17-estradiol أيضا لديه تأثر مضاد لندروجيني antiandrogenic على البروستاتا و، بذلك، تبطئ نمو خلايا السرطان . ففي حالة إسترلمستلينestramustine ان كلا من الستيرويد و الخردل يتمتعان بالفاعلية



الشكل (٦) :يمثل حلمهة الديبيفيفرين هيدروكلوريد Dipivefrin HCl

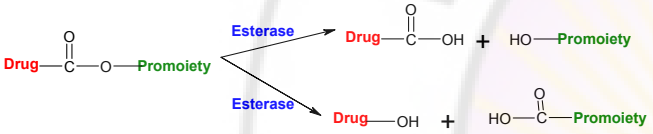
هذا المركب يستخدم في علاج زرق العين glaucoma وزيادة في الانحلال في الدسم lipophilicity وهذا ما يسمح بالمرور عبر غشاء العين بسهولة والحصول على أعلى تركيز Epinephrine للإيبينيفرلين. حلمهة وظائف الإيستر التي تحدث في القرنية و الملتحمة و الرطوبة المائية للعين ويتم تشكيل إيبينيفرلين فعال،بينما استخدام حمض بيفاليك pivalic acid كطليعة شطر promoiety يزيد الحجم الفراغي حول الإيستر القابلة للانفصال، ومن هذا المنطلق إذا لستعمل الكلورافينكول chloramphenicol في حالتة كأساس كمضاد للجراثيم، يكون بطعم مر وغير مرغوب به إما إذا كان بشكل ملح لستر بالميتات palmitate فان المركب ينحل في الماء ولا يذوب بالفم نتيجة عدم تفاعلها مع مستقبلات الطعم و الشكل (٧) يمثل حلمهة بالميتات الكلورافينكول .



الشكل (٧) - حلمهة بالميتات الكلورافينكول Hydrolysis of chloramphenicol palmitate.

الشطر الإيستري يتحلمهة لاحقًا في القناة الهضمية والمركب يمتص ككلورامفينيكول .فيما يلي عدد من المركبات تحول إلى طليعة دواء إيستري وهناك أنواع أخرى من طليعة دواء الأنواع يغلب عليها طعم غير مقبول نخليلات كلورامفينيكولChloramphenicol palmitate ، إيستوليت الاريتروماييسين Erythromycin estolate سلفيسوكسازول إن-أسيتيلN-Acetyl sulfisoxazole ، نخليلات كليندلميسين Clindamycin palmitat الفاميثوكسيبيريدازلين إن-أسيتيل N-Acetyl sulfamethoxypyridazine

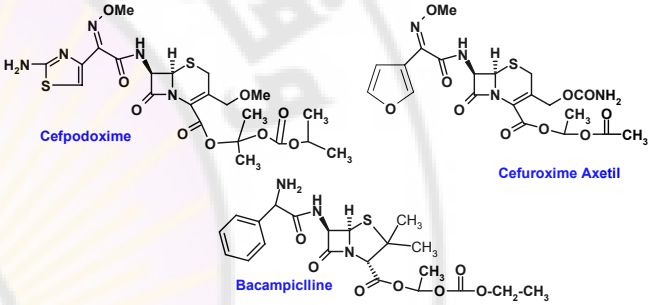
الطلائع الدوائية Pro-drugs عوامل تحتوي على وظائف كحولة أو حموض كربوكسيلية يمكن أن تحضر بالتّحويل في كثير من الأحيان إلى الإيستر . هذا النوع الأكثر شيوعا من الطلائع الدوائية Prodrugs بسبب السهولة الّتي يمكن أن يتحلمه الإيستر ليعطي الدواء الفعال ،والحلمهة تتم عادة بأنزيمات الإيستراز esterase الموجودة في البلازما و الأنسجة الأخرى وهي قادرة على اعطاء الحلمهة الشكل(٥) وفيما يلي أنواع أنزيمات الإيستراز esterase والتي تستخدم لحلمهة الطلائع الدوائية Prodrugs : هيدروليز إيسترا Ester hydrolase ، الكولسترول إيستراز Cholesterol esterase أسيتيل كولين إيستراز Acetylcholinesterase ،كاربوكسي بيتيداز Carboxypeptidase كولين إيستراز Cholinesterase ، الانزيم الليباز Lipase



الشكل ٥ - تنشيط لستر الطلائع الدوائية Activation of ester prodrugs

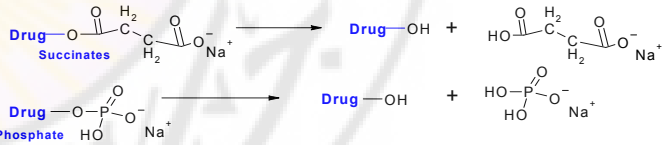
يجب معرفة أن بالإضافة لذاك نجد توفر الفلورا microflora في القناة الهضمية فهي تقدم لنا تشكيلة واسعة من الأنزيمات الّتي يمكن أن تقوم بدور الحلمهة الاستيرية hydrolyse esters ، بالإضافة للحلمهة الإنزيمية تتواجد الحلمهة الكيميائية وتقوم بالحلمهة للوظائف الاسترية . إذا لحتوى جزيء الدواء على كحول أو وظيفة حمض كربوكسيلي، إيستر طليعة الدواء ester prodrugs يحضر بسهولة و يتم لختيار الشطر الكحولي أو الكربوكسيلي للدواء لتوفير مجموعة كبيرة من المركبات المحبة للماء أو الدسم الّذي تعتمد على معالجة الستيريك steric والخصائص الالكترونية للطليعة الشطر promoiety وتسمح في التحكم بمعدل الحلمهة ،عندما يراد تخفيض لنحلال الماء يختار كشطر طليعة دوائي (pro-drug moiety)كحول أو حمض كاربوكسيلي لتخفيض القابلية المحبة للماء للمركب و نحصل على عدة فوائد، متضمنًا زيادة الامتصاص ،و لنخفاض الذوبان في وسط المعدة المائي ، وزيادة التأثير . مثال عن زيادة الامتصاص نأخذ ديبيفيفرين هيدروكلوريد Dipivefrin HCl بإضافة حمض كاربوكسيلي لا قطبي والآلية لطليعة الدواء تمثل بالشكل (٦) . هذه طليعة الدواء شكل من إيبينيفرلين الّذي فيه مجموعات الكاتيتكول هيدروكسيل المستخدمة في تكوين جسر إيستري مع حمض بيفاليك pivalic acid

الكربونات عرضة أيضا لعمل أنزيمات الإستراز، و المركب غير ثابت و يمر بتفاعل ليعطي الكاربوكسيليت الفعالة هذه الطّريقة كثيرا ما لستخدمت لتحسين الامتصاص أو منع الذوبان في المعدة و التّفكك المحفّز بالحمض للأمينوبينيسيليناز وجيل الثّاني والثالث للسيفالوسبورينات (سيفبودوكسليم بروكسيتيل قد صنّفَ كلاهما كمركبات جيل ثاني وثالث) وهذه المركبات يمكن أن تُعطَى عن طريق الفم (لاحظ الشكل ١٠ لعدة الأمثلة) .



الشكل - ١٠ : لمثلة على الاسترة المضاعفة للبينا لاكتام double esters of β–lactams

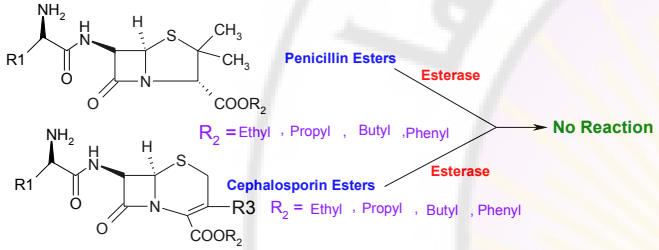
لزيادة المركبات المحبة للماء ، أنواع عديدة ومختلفة من لستر طليعة دواء Ester prodrug لُستُخْدِمتْ، على شكل سكسينات، الفوسفات، و سلفونات ، جميعة يتشرد في pH المحاليل الفسيولوجية ويزداد لنحلالها في الماء لذالك من المفضل ان توصف كمحاليل حقن أو شرليات فموية لانها سريعة الانحلال بالماء (الشكل ١١)



الشكل (١١) - لستيرات سوكسينات والفوسفات. Succinate and phosphate esters

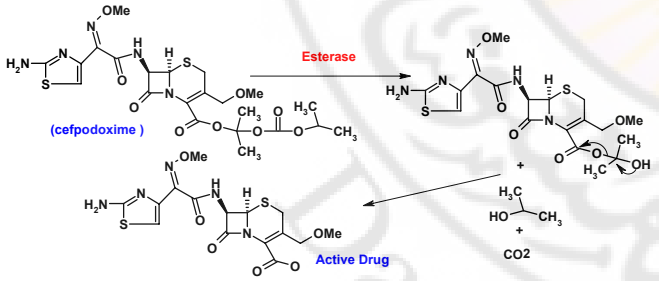
من المفيد ان تكون الحلمهة سريعة في الوسط الحيوي للمجموعات الوظيفية المطلوبة ، وسرعة الحلمهة ضمن الجزيء متعلّقة بهجوم الكاربوكسيلات على الجسر الإستيري والتي لا تتطلّب مشاركة الشكل١٢.

ترولينداوميسين Clindamycin palmitate ليس بسهولة تتحلمهة كلّ الإستر ات الكربوكسيلية في الاوساط الحيوية vivo ، الاسترة الحلمهية للمركبات التجسيمية Steric (الشكل الفراغي لبعض المركبات) لاتحدث ولاتتم الاسترة لطليعة الدواء وهذا يشاهد في البينا لاكتام β lactarns الّذي فيه هو مرغوب في كثير من الأحيان لزيادة الكارهية للماء للمركب ولتحسين الامتصاص أو تجنب الذوبان في المعدة حيث الحمض كمحفز في التفكك .الإسترات البسيطة للشطر الحامض الكربوكسيلي، لكن لا يتحلمهة في الأوساط الحية إلى الكاربوكسيليت فعالة (الشكل -٨).



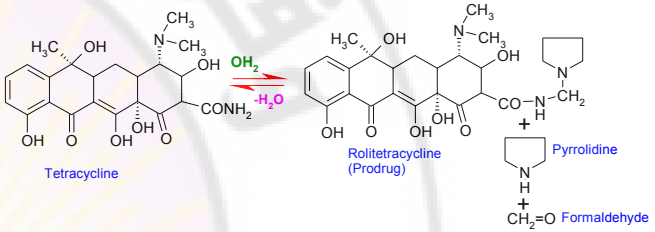
الشكل (٨) لستر من البنا لاكتام مقاوم لأنزيم الحلمهة

الحلّ لهذه المشكلة كان لستخدام ما يسمى بالاستر المضاعف double ester بإضافّة الإستر أو مجموعة الكربونات إضافة الوظيفة الاسترية أو الكربونات لتحل محل R_2. حلمهة مثل هذه الوظيفة تحدث بسهولة والنصف إختير لكي يتحلمه كيميائيا وهذا يشاهد مثل هذه الوظيفة بسهولة، في السيفالوسبورين سيفبودوكسليم بروكسيتيل cephalosporin , cefpodoxime, proxetil ، (الشكل ٩)



الشكل (٩) الية حلمهة سيفبودوكسليم بروكسيتيل Hydrolysis mechanism of cefpodoxime proxetil

(الشكل-٤) أثر تشكيل أساس مانيتش هو تخفيض القلوية من الأمين وبذلك، تزيد المحبة للدسم و الامتصاص. عندما يكون النّتروجين موجودا في الرباط الأميدي ، هو أحيانًا مفضل لاستخدام نتروجين الأميد كأحد الأمينات الضرورية لتشكّل لساس مانيتش . هذه الطّريقة تستُخْدم مع التترلسكلين كمضاد حيوي بنتروجين أميد الذي سمح أن يتفاعل مع البيروليدينpyrrolidin و الفورمالدهايد formaldehyde لإعطاء أساس Mannich عبارة عن رولي تترلسكلينRolitetracycline (الشكل ١٤).

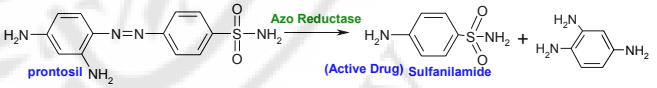


الشكل ١٤ – اصطناع رولي تترلسكلين والفاعلية Rolitetracycline synthesis and activation

في هذه الحالة، إضافة نتروجين pyrrolidine الأساسي تُقدم وظيفة قابلة للتأين إضافية وتَزيد الانحلال في الماء للدواء . لساس مانيتش Mannich يتحلمهة بالكامل وبسرعة في الوسط المائي لإعطاء التترسكلين tetracycline الفعال.

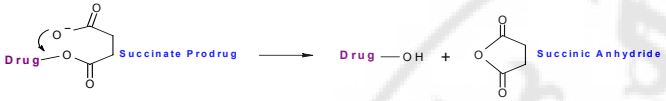
ت- الرباط أزو Azo Linkage

الأمينات تدمج عرضيا إلى رباط azo لإنْتاج طليعة دواء prodrug وفي الحقيقة، هو عبارة عن صبغة أزو ،البرونتوزيل prontosil، الذي أدى إلى إكتشاف sulfonamides كأول مضاد بكتريا antibacterials الّذي يستَعملُ لمعالجة الاخماج الشاملةَ بالرغم من أن prontosil نفسه كغير فعالة في الزجاج ، وهو نشيطَ في الكائن الحي و يحولَ بأنزيمات الأزو ردكتاز azo- reductase في الفناة الهضمية إلى السلفانيلاميد، كمركب فعال ، بالرغم من أن برونتوسيل prontosil لم يعد مستخدما كمضاد للبكتيريا و الشكل - ١٥ يظهر تحول البرونتوزيل الى السلفانيلاميد .



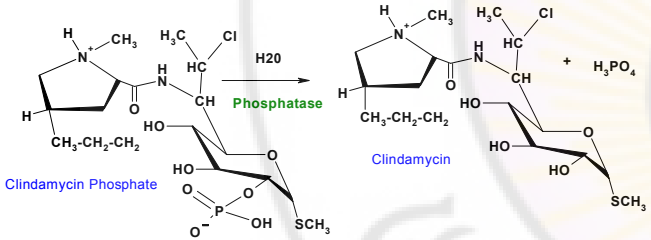
الشكل ١٥ - تنشطر البرونتوسيل ازو رويكتاز Azo cleavage of prontosil

هذا النوع من الروابط يظهر في سلفاسالازين المستخدم في علاج التهاب القولون المسبب للفرحة . رباط الأزو ينكسر في الأمعاء بعمل أزو ريدكتاز azo reductase المنتج بميكروفلورا microflora المعوية



الشكل ١٢ – لنشطار دلخل جزيء لستر السكسينات intramolecular cleavage of succinate esters

نتيجة لذلك، قد تكون هذه المركبات غير ثابتة نوعا ما في المحاليل و يجب أن يذّاب فورا قبيل الإعطاء إستر الفوسفات للكحولية تقدم طريقة أخرى للزيادة ذوبان المركب بالماء . الفوسفات تتشرد في pH الوسط الفيزلوجي و بوجه عام تتحلمهة بسرعة في الجسم بأنزيمات الفوسفاتاز التشرد لوظيفة الفوسفات يعطي لستقرار كبير إلى هذه المشتقّات في المحاليل ، و المحلول المعد للاستخدام يمكن ان يخَزن للفترات زمنية طّويلة بدون الحلمهة من الفوسفات . مثل هذه الطّريقة قد لُستُخْدمتْ لتحضير فوسفات كليندلميسين phosphate clindamycin الّذي يؤدي إلى تقليل الألم في الحقن ، الألم بعد الحقن مرتبطة بالتّهيج مكانه المسبب بلنخفاض الانحلالية أو ارتفاع الحموضة آو القلوية للمحلول. بفوسفات كليندلميسين، التّقليل في الألم نُسب إلى زيادة الانحلال في الماء للمادة . الشكل (١٣) يمثل زيادة فاعلية الكليندلميسينبوساطةالحلمهة الفوسفاتية

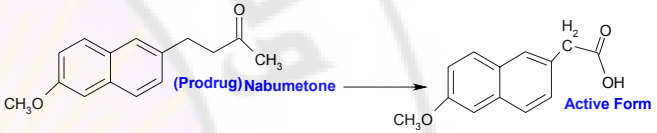


الشكل١٣ - تنشيط الكليندلميسينبوساطةالحلمهة الفوسفاتيةClindamycin activation by phosphate hydrolysis

ب- الأمين Amines

لشتقاق Derivatization الأمينات يعطي أميد amides وهو لم يكن واسع الاستعمال كطليعة دواء prodrug بسبب الثبات الكيميائي العالي للرباط الاميدي amide ونقص في أنزيم الاميداز الضروري للحلمهة. كانت هناك جهود في دمج الأمينات بروابط ببتيدية لزيادة الامتصاص الخلوي بلستخدام الحمض الأميني كحامل . إن الحموض الأمينية تترتبط بإنزيمات ببتيدية خاصة . أي نظرة أكثر شيوعاً قد كانتْ في لستعمال لساس مانيتش Mannich كطليعة دواء prodrug بشكل الأمين . لساس مانيتش Mannich تنشأ من تفاعل جزيئين امينين مع الديهيدأوكيتون . كما هو مشاهد مع هيتاسيلين hetacillin

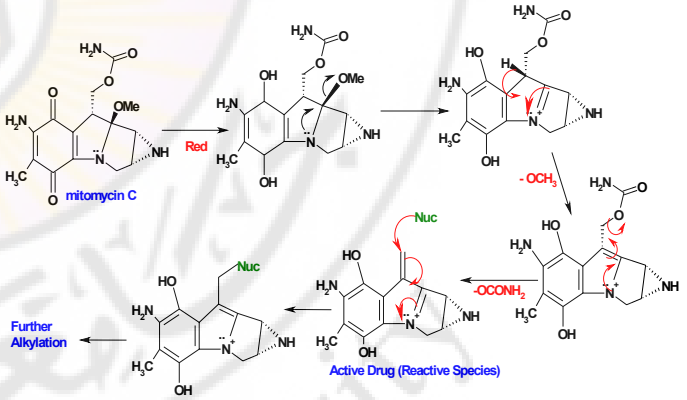
تنتج مركّبات قطبية أكثر و الّتي تستطيع الإفراغ excrete مباشرة أو يمر بالطور الثاني بتفاعلات الارتباط وبعدها يتم الانطراح . مثال على الإنذار الحيوي لطلائع الدواء bioprecursor prodrugs والذي يتطلّب فاعلية تأكسد النابميتون(ريلافين) Nabumetone (Relafen) كمضاد التهاب غير الستروئيدي NSAIDs هذا المركب لا يعتبر فعال كمضاد الالتهاب غير ستروئيدي ولكنة عندما يؤخذ لكنه يستقلب بالأكسدة إلى مركب فعال وبتأثيرات جانبية تخريشية على الجهاز الهضمي اقل من مثيلاته وخاصة مشتقات الاريل بروبيونيل و الشكل ١٨ فاعلية تأكسد النابميتون(ريلافين).



الشكل ١٨ – الأكسدة التنشيطية للنابميتون Oxidative activation of Nabumetone

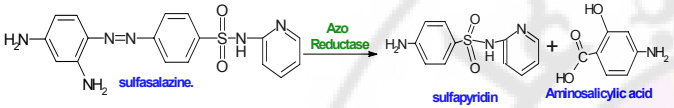
تم الاستفادة من الإنذار الحيوي لطلائع الدواء bioprecursor prodrugs في تنشيط فاعلية بعض الأدوية السرطانية .anticancer drugs كاميتوميسين Mitomycin C, ومركبات اخرى .

أن ميتوميسين Mitomycin المركب الأول المستخدم سريريا لتمييز فاعليتة وهو فقط لنتقائي محدود لخلايا ناقصة التأكسج hypoxic cells أكثر لنتقائيا بكثير من الخلايا الأخرى والشكل ١٩ يمثل آلية تنشيط الميتوميسين Mitomycin.



الشكل ١٩ - الية تنشيط الميتوميسين Mitomycin

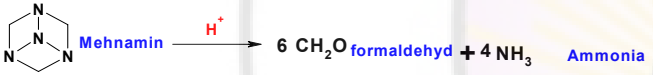
ويتم تحرر المركب الفعال ، حمض أمينوساليسيليك Aminosalicylic acid، الّذي له تأثير مضاد للالتهاب على الكولون colon، والسلفابيريدين (الشكل - ١٦) يمثل تأثير الازو رودوكتاز على سلفاسالازين .



الشكل ١٦ – تأثير الازو رودوكتاز على سلفاسالازين Action of azo reductase on sulfasalazine

ث- مركّبات الكربونيل Carbonyl

عدد من الوظائف المختلفة قُيمتْ كإشتقاقات prodrug للطلائع الدواء من carbonyls ومثال على ذلك الألديهيدات والكيتون ، بالرغم من أن هذا النوع من المركبات محدود الاستعمال السريري . هذه الإشتقاقاتَ عموماً تَتضمن تحويل التهجين sp2 إلى sp3 والمرتبطان مع ذرات غير متجانسة مثل الأوكسجين، نتروجين، أو كبريت ، هذه الوظائف وتحت شروط الحلمهة تتحول إلى مركّبات كربونيل carbonyl. مثال على ذالك حلمهة الميتينامين Methenamine كما هو معروض في الشكل (١٧)



الشكل ١٧ - حلمهة الميتينامين Methenamin hydrolysis

تحرر الميتينامين Methenamine الى الفورمالديهيد formaldehyde و الامونيا Ammonia و الذي يؤثر كمضاد للجراثيم بالتفاعل مع محبات النواة الموجودة في البكتيريا وان تحرر الفرمالديهيد formaldehyde من طلائع الدواء يقلّل السمية . آلية عمل بعض طلائع الدواء تستلزم لستخدام أوكسيم ، ليمين أو الإستر الإنولي بالرغم من أن هذه الأنواع من المركبات لم تستَخْدم كعوامل تحتوي على روابط أوكسيم ، ليمين ، كم هو الحال من الجيل الثّالث للسفالوسبورين مثل سيفوتوكسيم وسيفتيكسوزيم لكنهم ليسوا طلائع دواء .

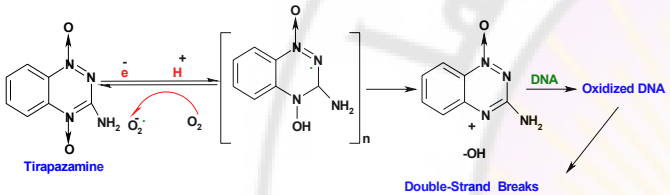
٤ - الإنذار الحيوي لطلائع الدواء BIOPRECURSOR PRODRUGS

كما ذكر سابقا عن الإنذار الحيوي لطلائع الدواء لا تحتوي على حامل أو طليعة جزء carrier or promoiety لكن تحتوي على وظائف كامنة والتي تستقلب أو تحول كيميائيا إلى جزيئة دواء فعال.

أنواع التنشيط في كثير من الأحيان تستلزم مؤكسدفعال في التّنشيط الكيميائي لبعض الحالات ، الأكسدة تقوم بها عادةً عدد من الأنزيمات الداخلية تقوم بهذه التّحولات ، الفوسفره Phosphorylation والتي لستعملت في تطوير العوامل المضادة للفيروس . زيادة الأكسدة الأنزيمة في الجسم تقوم بالفاعلية الحيوية النظائر الانزيمية (أيزوزيم) للسيتوكروم P-450 يمكن أن يؤكسد تشكيلة واسعة من المجموعات الوظيفية بوجه عام

الحيوية ، فإيتاء الدواء ذو الموقع المحدد قد قُيم إلى حد كبير للأدوية بالنّوافذ العلاجية therapeutic windows الضيقة ، وهو المفيد لكثير من الأدوية المضادة للسرطان .إيتاء الدواء الفعال ذو الموقع المحدد يمر عبر طليعة الدواء ويدوره ينقل ويمتص بسهولة إلى موقع التأثير ، أن النّشاط الأستقلابي العالي يحدث بدرجة كبيرة في بعض الأنسجة مثل الكبد و الكلية، والإيتاء إلى هذه الأعضاء لها خصائص معينة . للأسف، طليعة الدواء التي تؤدي إلى إيتاء الدواء الفعال إلى الأعضاء أو الأنسجة أخرى غير مستهدفة يؤدي إلى الضرر .على أساس كلّ هذه المطالب، يحدد إيتاء الدواء إلى الهدف وبالأنظمة العلاجية الكيميائية ويشكل واضح للحصول على الدواء الفعال المشكل حيث يهاجر من موقع التأثير بمعدل بطيء وهي مهمة معقّدة عبارة عن أكثر بكثير من تّصميم طليعة الدواء والذي سيحسن الخواص المجملة ويحتاج إلى دراسة فارماكولوجية دقيقة . حتّى الآن هناك عدة أمثلة متطابقة للأنظمة العلاجية الكيميائية ذات الموقع المحدد المستخدم في المعالجة الدوائية الحديثة .ومواقع التأثير تتضمن مواقع خلايا السرطان، وسبيل الجهاز الهضمي ، والكلية و المسالك البولية ، ولخلايا البكتيرية، والنسج المختلفة .طليعة الدواء ميثينامين ,Methenamin، وهذا موضح في الشكل (١٧) يمكن أن يعتَبر كالأنظمة العلاجية الكيميائية ذات الموقع المحدد مركب لفورمالدهايد المطهر للمسالك البولية. لنخفاض الـ pH للبول يشجع حلمهة للميثينامين إلى الفورمالدهايد، الفعال كمركب مضاد للبكتيريا. معدل زيادات الحلمهة بالحموضة الزائدة تخفّض الـ pH ، و هذا يمكن أن يوصى للمرضى الذين يأخذون ميثينامين بتخفيض الـ pH البولية أو بالنّظام الغذائي ، الـ pH البلازما تُخَفف إلى حوالي ٧.٤، و معدل الحلمهة ينخفض،ومنع سمية الفورمالدهايد . كما ذكر سابقا، أن هذا المركّب يعطّى على شكل أقراص ملبسة معويا التي تمنع التّحلّل و لذلك تبدأ الحلمهة في البيئة الحمضية بدرجة كبيرة من المعدة . عدد من طلائع الأدوية المستخدمة للعلاج الكيميائي للسرطان قد صمم للإيتاء الانتقائي لدواء فعال إلى نسيج الورمي،على أساس مستويات أعلى من الأنزيمات الفعالة في الخلية المصابة منها في النّسيج العادي . نشاهد العديد من أنظمة إنزيمات الفعالة بتركيز أعلى في الخلايا الورمية منها في الخلايا العادية لأن لمعدلات النّمو أكثر في النسيج الورمي . من بين تلك الأنظمة الإنزيمات البيبتيداز Peptidasesوالإنزيمات بروتينية proteolytic enzymes التي تتواجد بمعدلات كبيرة بالقرب الخلايا الورمية . من لجل زيادة معدلات دمج الدواء في الأورام منها في نسيج العادي المحيط يستلزم ربط جزيء دواء بحامض أميني أو جزء ببتيد وهذه إحدى طرق معالجة الأورام . مثال كلبيستلبلين Capecitabine طليعة دواء بنظام إيتاء كيميائي الّذي يتطلّب سلسلةَ خطوات إنزيمية للتّحويل كمركبات مضادات للسرطان فعالة 5-فلوروراسيل 5-fluorouracil (شكل -٢١) .

مركب تيرابازلمامين Tirapazamine، يمر بالمرحلة تجارب الطور السريري الثالث ويعتبر أكثر انتقائيا لخلايا ناقصة التأكسج hypoxic cells من الخلايا العادية بمجموع ١٠٠ إلى ٢٠٠ مرة آلية التّنشيط تستلزم ارجاع إلكترون واحد ذلك يحفز بعدد من الأنزيمات متضمنًا سيتوكروم P-450 Cytochrome و سيتوكروم ريكتازP-450 cytochrome reductase سيعطيان جذور متعددة الشكل٢٠هذا النّوع يظْهر الكربون كمركز أساسي . يمكن في البداية كسر سلسلة الـDNA تحت تأثير الخلايا ناقصة التأكسج hypoxic cells وتشكيل جذور هيدروكسيل التي يمكن أن تبدأ بكسر سلسلة DNA



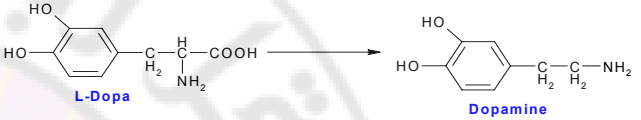
الشكل ٢٠ فاعلية التيرابازلمامين Tirapazamine

٥ - أنظمة الإيتاء الكيميائي CHEMICAL DELIVERY SYSTEMS

تكتسب أهمية أنظمة الإيتاء الكيميائي معرفة لستقلاب طلائع الدواء و موقع التأثير وجميع الدراسات التي لستَخْدمت لستهدفت الدواء بشكل عام. الأنظمة العلاجية الكيميائية ذات الموقع المحدد تجني فائدة كبيرة عن طريق كيميائي أو لستقلابي في موقع الهدف . طليعة الدواء هو الدواء النّشط صمم للفائدة العلاجية كركيزة في ذلك الطّريق المحدد، من ثم إنتاج تركيز عالي للدواء الفعال في موقع التأثير.

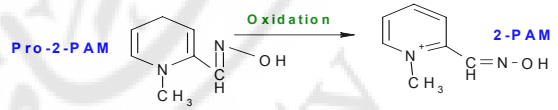
إن تحديد موقع توزع دواء معين يتطلّب وصول طليعة الدواء إلى موقع الهدف وهناك تبدأ مرحلة التحول الإنزيمي أو الكيميائي في الموقع لتحويل طليعة الدواء إلى دواء الفعال . عوامل كثيرة يجب مراعاتها لإنجاح توزع الدواء و وصولة إلى الموقع المحدد، متضمنًا حدود أرواء perfusion العضو المستهدف، ومعدل التّحويل من طليعة الدواء إلى دواء نشط في موقع التأثير او خارج موقع التأثير ، نسب مأدخَلْ وأنتج من prodrug طليعة الدواء و الدواء على مواقع التأثير. أهمية أنظمة الإيتاء الكيميائي ذات الموقع المحدد تمثّل لحد واهم الايتاء الانتقائي لجزيئات الدواء إلى موقع التأثير من أجل الفاعلية العلاجية والحد من الآثار الجانبية . ما عدا إيتاء دواء كيميائي المعروفة ،هناك العديد من أنظمة إيتاء دواء قُيمتْ لتوزيع دواء،و تتَضمين ا البروتينات proteins متعددات السكلكر. poiysaccharides ، المستحلبات Emulsions ، البيوزوم liposomes , و الخلايا الناقلة كالكريات الحمر والكريات البيض . زرع المضخّات الميكانيكية والتحكّم المغنطيسي في موقع التأثير يحدد مصير الأدوية التي أصبحت أكثر وضوحا وفهما في جسم الإنسان . وجميع الأبحاث في الإيتاء أدت إلى مفهوم محدد في حماية الدواء من البيئة البيولوجية و البيئة

ال-دوبا L-dopa هو حمض أميني يمكن أن يعتَبر موقع إيتاء دواء كيميائي لموقع محدد حيث يوصف كدواء دوبامليني عندما يصل إلى المخّ وذالك بنزع الكاربوكسيل decarboxylation الشكل ٢٣.

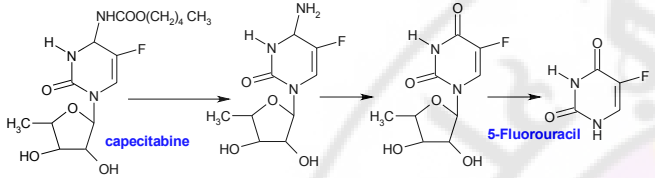


الشكل ٢٣ – تحول ال-دوبا L-dopa الى دوبامامين

المخّ لديه نظام نقل فعال حيث يجري العمل لنقل الحموض الأمينية إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS)، و ال-دوبا L-dopa ينُقَلَ إلى المخّ بهذه الطّريقة ويمر عبر الحاجز الدموي الدماغي، يمر ال-دوبا L-dopa كما هو مبين في الشكل ٢٣ ، لإنتاج yield دوبامامين كمستقلب فعال . الاعطاء المباشرة لدوبامامين لا تنتج تركيزات عالية من الدواء في المخّ بسبب القطبية العالية و القابلية الضعيفة لنفاذ الغشاء بالإضافة إلى سهولة تدرك degradation بالأكسدة . الدوبامين الذي تحول دلخل الحاجز الدماغي الدموي كان بسبب نفاذية الغشاء السيئة لهذا الدواء. بالرغم من أن بعض خصائص النسيج الدماغ كان لها الدوريانجاز الايتاء فالآثار الجانبية الخارجية للـ دوبا L-dopa ناتجة من التأثير المباشر من نزع الكاربوكسيل decarboxylation وتحويلة إلى الدوبامين في الاجهزة العضوية الآخرى في هذه الحالة، الإنزيم الذي يقوم بذالك لايتواجد في موقع الهدفَ، ولكنة يوجد في الأنسجة والأعضاء الأخرى وتُؤدي إلى آثار جانبية غير مرغوبة. المثال الآخر للاتاء الكيميائي الدولئي هو طليعة دواء مخصص للدماغ وCNS عبارة عن ٢- طليعة بام(2–pro PAM) و الاستقلاب يشكلُ ٢- بام 2-PAM وهو دواء مهم كترياق antidote موقف للفوسفات و الكاربامات carbamat الأسيتيل كولينار cholinesterase عند التسمم بمبيدات الحشرات و غازات الأعصاب.الخصائص القطبية من ٢- بام 2-PAM هو مركب كاتيوني cationic دلئم يمنع هذا الدواء من أن يمتَص بعد الوصف الفموي وتُحدد الدواء من الوصول إلى الدماغ، حتى بعد اعطائة بالعضل ٢.IV- طليعة بام(2–pro PAM) هومشتق الـ dihydropyridine الذي يمر بالاستقلاب والأكسدة الكيميائية لإنْتاج دواء فعال ٢- بام 2-PAM (مخطط -٢٣ -٢٤).

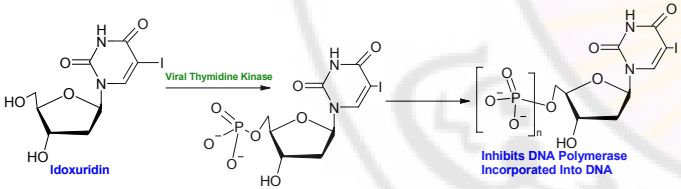


الشكل (٢٣) - أكسدة ٢- طليعة بام(2–pro PAM)



الشكل ٢١ – استقلاب وتحويل كابيسيتابابين Capecitabine

الأنسجة المتسرطنة تحتوي على المستويات عالية للأنزيمات ونشاط للإستراز في الكبد وينبغي أن يستجيب للعلاج مع كابيسيتابابين capecitabine و يحدث للإستر كابيسيتابابين الحلمهة الإسترية يظهر المركب نفسه بعض السمية المحددة على نسيج السبيل الهضمي حيث يمنع هذا الجزيء من اعطاء فلورورلسيل 5-fluorouracil كشكل الايتاء ويعتبر كطليعة للدواء مؤثّر . الأنزيمان آخران مشتركان في تكوين ال5-فلورورلسيل5-fluorouracil يوجدان في تركيز عالي في الأنسجة المستهدفة مثل عنق الرحم و الصدر و الكلية و قولون . الأدوية المضادة للفيروس، مثل إيدوكسوريدلين idoxuridine (الشكل٢٢)، كمثال ملائم للأنظمة العلاجية الكيميائية ذات الموقع المحدد . هذا الدواء يستعمل كركائز الفوسفورية phosphorylating وجدت الأنزيمات الاستقلابية في الفيروسات، حيث تعتبر المركبات الفوسفورية كمضادات للفيروس بشكل فعال يدرج في الديلنا DNA الفيروسي، حيث يتم تعطيل النّسخ الفيروسي ومن ثم الوصول إلى الأثر المضاد للفيروس .بينما هذه الأدوية لا تمر بفسفته phosphorylation، في الخلايا النّبية لذا تعتبر كطلائع دواء وتستعمل كركيزة لأنزيمات الفوسفوره الموجهة الى الفيروسات .



الشكل ٢٢ –فاعلية إيدوكسوريدلين idoxuridine

أحد مطالب الأنظمة العلاجية الكيميائية ذات الموقع المحدد المشار إليها اعلاة فان نسبة المدخل input إلى المخرج output من طلائع الدواء و الدواء النّشط وهذا ما يحدد الفاعلية من خلال موقع التأثير حيث أن طلائع دواء يمكن أن يخترق الفيروس بسهولة، و التّناقص الزائد من المشتقّ الفسفوري الذي يستهلك من قبل الفيروس من المحتمل أن يقلّل أي سمية بشرية الّتي قد تكون مرتبطة بهذه الأنواع النّشطة . دواء

الفصل الخامس

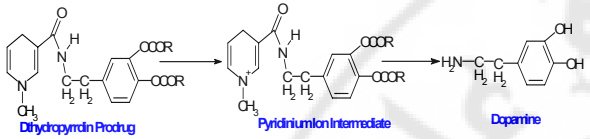
التقانة الحيوية ولكتشاف الأدوية Biotechnology and Drug Discovery

١. مقدمة Introducton:

تطورت التقانة الحيوية في السنوات الماضية بشكل مثير.حيث شهدت السنوات الماضية زيادة هائلة في عدد المستحضرات الصيدلانية المطورة بتقنيات حيوية،وهناك عدد كبير من المركبات الصيدلانية الحديثة الهامة لا تزال في مرحلة الدراسات السريرية. وتعد قاعدة بيانات بنك المورثات لنعكلسا جيدا لتطور التقانة الحيوية. بنك المورثات هو مستودع الكتروني للمعلومات المتعلقة بتتالي المورثات(الجينات)وبشكل خاص تتالي نيكليوتيدات الدنا المتمم DNA Complementary (cDNA) والتي تمثل RNA messenger الرنا الرسول mRNA وكذلك النسيلات الجينومية (genomic clones) التي تم عزلها وتحديد تتاليها من قبل العلماء في أنحاء العالم. سجلت جمعية الباحثين والمصنعين الصيادلة pharmaceutical Research and Manufacturers Association(phRMA) في تشرين الأول عام ٢٠٠٢ حوالي ٣٧١ دواء مصنع بتقانة حيوية لاتزال قيد الاختبارات في مراحل مختلفة ،وأن هناك حوالي ٢٠٠من الأمراض التي تتجه نحوها الأبحاث من قبل ١٤٤ شركة ومن قبل المعهد الوطني للسرطان. هناك ١٧٨دواء جديد لعلاج السرطان من بين الأدوية التي هي في طور التجارب البشرية أوتنتظر موافقة الFDA وكذلك ٤٧دواء جديد لعلاج الأمراض الخمجية، و ٢٦دواء جديد لأمراض المناعة الذاتية ،و٢٢ دواء جديد للاضطرابات العصبية و ٢١دواء جديد لعلاج فيروس نقص المناعة البشري HIV ومتلازمة نقص المناعة المكتسب AIDSوالحالات المتصلة بها .كما سجلت phRMA ١٩٤دواء موجه للأطفال. إن الأدوية المشتقة من التقانة الحيوية والموافق عليها تعالج أو تمنع حدوث لحتشاء العضلة القلبية،السكتة (Strok) ، لبيضاض الدم، التهاب الكبد ،التهاب المفاصل الرثولي ، سرطان الثدي-الداء السكري ، قصور القلب الاحتقاني ، اللمفوما ، سرطان الكلية، التليف الكيسي، وأمراض أخرى. أما مشروع الجنوم البشري (human genome) والذي هو عبارة عن جهد عالمي لرسم خريطة مورثات كاملة . تتضمن تتالي النكليوتيدات لكل واحد من الكروموزومات البشرية الأربعة والعشرين،فقد أنتج معلومات وتقانات جديدة وكثيرة . ومن الملاحظ أنه منذ عام ١٩٧٢(أي خلال الثلاثين سنة الماضية) وصل العلم إلى المرحلة التي يحاول فيها علاج مورثات بعض الأمراض مثل التليف الكيسي ولضطرابات نقص المناعة.

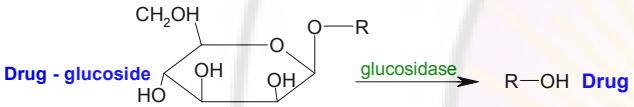
٢. التقانة الحيوية والعناية الصيدلانية: Biotechnology pharmaceutical care

لقد غيرت التقانة الحيوية من عملية لكتشاف الادوية وطريقة التفكير في علاج المرضى .فقد كانت البرامج السابقة لاكتشاف الأدوية تعتمد على المركبات الطبيعية أو الاصطناع ،أما الآن فإن عملية لصطناع الأدوية من ضم (تأشيب) DNA Recombinant بدأت تتجه بشكل واسع لتحضير بعض الأدوية ، فمثلا



الشكل (٢٣) - أكسدة طليعة dihydropyridine الى دوبامين

إنتاء الدواء إلى القولون والسبل الهضمي المنخفض لبعض الأدوية باستعمال إنزيمات بكتيريا القولون.فاعلية لنزيم الـ glucosidase و يسمح لحلمهة hydrolysis المشتقات الـ glucoside للأدوية في القولون ويزود بتركيز عالية من المواد الفعالة ومثال ذاك الادوية السترويئيدية (مخطط ٢٥) التأثير في القولون والسبل الهضمي المنخفض بعد إعطاءها كمشتقات غلكوزيدية glucoside.



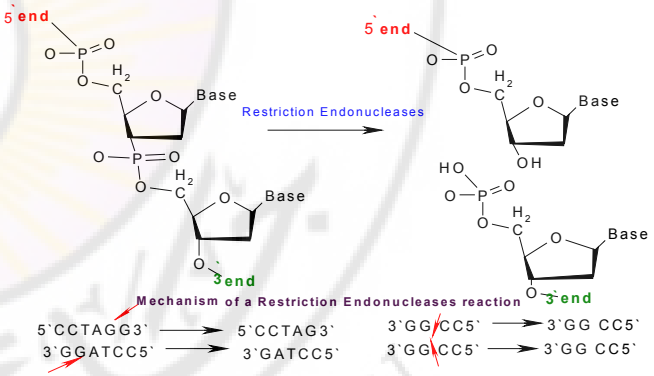
الشكل (٢٥) – تفعيل الـ Drug- glucoside بوساطة لنزيم الـ glucosidase

Damascus University

الوراثية تسمح تقنية rDNA للعلماء بالتلاعب بالبرامج الوراثية ،إنتاج جينومات جديدة واستخلاص مواد مورثية Genes من كائن حي وإدخالها في كائن حي آخر لإنتاج البروتينات.

٤. نوكليازات الاقتطاع الداخلية (Restriction Endonucleases)

إن تقطيع هذه النوكليازات هو غالباً أفضل ما يضبط الجزيئات المقصوصة أو الجزيئات المقطعة (molecular scissors) في الطبيعة . تقطيع النوكليازات يتم بفعل الأنزيمات الجرثومية التي تشطر داخلياً الروابط الفوسفوديلستيرية (فوسفوديلستيراز) في جزيئة ال DNA . إن موقع الانشطار في قطعة الDNA يتوضع داخلياً مع نيكليوتيدات متتالية ومحددة والتي هي عبارة عن ستة الى ثمانية أسس مزدوجة . إن أكثر من (500أنزيم مقطع للنيكليواز) اكتشفت وهي تعمل على أكثر من 100 موقع لانشطار مختلف. إن التفاعل الكيميائي لأنزيمات تقطيع النيكليواز يتم على النهاية ´3 مما يسهل الارتباط مع النهايات الأخرى المعقدة لجزيئات الـ DNA الأخرى كما موضح في الشكل التالي . قطعة واحدة من النوكليازات Endonuclease مثل HaeIII تتطلب طرق معقدة حتى ترتبط DNA مع الناقل . تعتبر المقيدات داخل نووية مجموعات أنزيمية نشيطة والتي تشكل صندوق المعدات في مجال التحري والبحث في الهندسة الجينية . ويظهر التوضيح (التحذير) الوحيد في استخدامها كما يلي : يجب أن تتنقى دون أن تترك مكان الاقتطاع داخل الجين .



لنزيمات ربط الـ DNA : DNA Ligases

عندما يزال الجين الموقع من جانب ال DNA بوساطةالأنزيمات المقطعة للنيكليواز الداخلي يفتح ال DNA الناقل (مستعملاً نفس التقييد النووي لكسر الروابط الفوسفوديلستيرية) وجزيئتي ال DNA المختلفتين تأتيان معاًبوساطةفي الخطوة الأولى من المعالجة : يتم تسخين طافي ال DNA من ال DNA الناقل ، يعاد تشكيل الروابط الأربعة للـ

الانسولين الذي كان يحضر بالعزل من نسيج البنكرياس للبقر أو الخنزير ،يمكن تحضيره الآن بشكل نقي ومطابق للأنسولين البشري ،وبشكل مشابه فإن هرمون النمو الذي يتم عزله من الغدد النخامية للموتى يمكن تحضيره الآن بشكل نقي. تمكن أنظمة الضم (تأشيب) Recombinant من إعطاء مردود عال ومجموعة batch من الأدوية وبجرعات متجانسة للمرضى.

٣. التقانة الحيوية وتطوير أدوية جديدة Biotechnology and New Drug Development

يتم حاليا توظيف أدوات التقانة الحيوية باتجاه البحث عن أهداف حيوية جديدة للأدوية المتوفرة، وكذلك باتجاه اكتشاف جزيئات جديدة ذات استخدام علاجي ، يزودنا الاستنساخ الجزيئي لمستقبلات جديدة بالنفاذ إلى أدوات هائلة لاختبار الأدوية (مثل المستقبلات الأدرينالية) بينما يزودنا استنساخ عوامل نمو جديدة بإمكانية الحصول على العوامل العلاجية ،تستخدم التقانة الحيوية أيضا لتسهيل الغربلةScreen الفعالية الحيوية للمركبات، من الممكن باستخدام المورثات المستنسخة والمعبر عنها توليد مستقبلات بروتينية لتسهيل الغربلة الكلية للأدوية في الزجاج أو في المستنبتات الخلوية بدلاً من الحيوانات أو الأنسجة ، كما يتم توظيف التقانة الحيوية في المقاربة الكلية لمعركة الإنسان ضد الأمراض، بما فيها استخدام عكس لتجاه قليلات النيكليوتيد Antisense oligonucleotides والمعالجة باستبدال المورثات لعلاج بعض الأمراض مثل التليف الكيسي Cystic fibrosis،وكذلك لاستخدام الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal لعلاج السرطان أن هدف التقانة الحيوية في القرن الواحد والعشرين هو التخلص من فكرة (دواء واحد يناسب الكل) إن الأدوية المطورة بطرق التقانة الحيوية هي عبارة عن بروتينات ، و لذا فهي تتطلب خصوصية في التعامل معها، هناك بعض المتطلبات الأساسية للعناية الصيدلانية للصيادلة الذين يعملون أو يتعاملون بالمنتجات المشتقة من التقانة الحيوية.

- *فهم وإدراك كيف تختلف طريقة التعامل وثبات المستحضرات الصيدلانية الحيوية عن الأدوية الأخرى التي يصرفها الصيدلي .*
- *تثقيف المريض عن المرض وفوائد العلاج بالمستحضرات الصيدلانية الحيوية والتأثيرات الجانبية المحتملة أو التداخلات الدوائية ،وكيفية تطبيق المستحضرات من قبل المريض.*
- *معرفة كيفية تحضير المنتج لاستخدام المريض بما في ذلك إعادة التكوين أو التركيب إذا كان مطلوبا.*
- *استشارة المريض في بعض القضايا مثل التكلفة المرتفعة للمنتج.*
- *مراقبة مطاوعة المريض.*

يجب على الصيدلي أن يحتفظ بمعلومات كافية عن العوامل التي تنتج خلال طرق التقانة الحيوية والإطلاع على التطورات الحديثة، وتتضمن لغة التقانة الحيوية كلا من الكيمياء العضوية ،الكيمياء الحيوية ،الفيزيولوجيا،الأدوية ،الكيمياء الدوائية ،المناعيات،البيولوجيا الجزيئية وعلم الجراثيم، والصيدلي درس كل ما سبق لذا فهو الوحيد الذي يستطيع استخدام هذه المهارات ليزود العناية الصيدلية بالعوامل اللازمة للتقانة الحيوية عند الحاجة. إن التقنية المفتاح التي تفتح الباب للتقنية الحيوية هي rDNA وتعرف باسم الهندسة

عالية الأداء المستخدمة من أجل مقاومة الصاد الحيوي لبعض أنواع الجرثيم. البنية التركيبية الهامة في البلاسميد أنه يحتوي على موقع التضاعف الأصلي الذي يسمح بالتضاعف دون الاعتماد على DNA خلية الثوي ومن الممكن أن يتواجد أكثر من نسخة واحدة من البلاسميد في الخلية ورقم النسخة يحدده البلاسميد نفسه. هناك نوع آخر من لنتساخ الناقل هو علثيات الجرثيم bacteriophage . علثيات الجرثيم λ bacteriophage : تمتلك عدداً من المجينات يتراوح بين 490000 bp وتستطيع أن تعبئ (تخزن) كمية كبيرة من الجينات دون أن تؤثر على إصابة العلثيات . تصنع مكتبة ال DNA الضخمة ، وتعبأ (تخزن) في علثيات الجرثيم λ bacteriophage وعند إصابة الفيروس تتعمق إلى داخل الخلايا ، وعندها يبدأ التهجينبوساطةالمسح بمسبار الـ DNA . وبالإضافة لذلك يوجد أنواع خاصة من النواقل تسمى phagemids مثل: فيروس جدري البقر (Vaccinia) والفيروس الغدي (adenovirus) التي تعمل من أجل الانتساخ داخل خلايا الثدييات . وكذلك (yeast artificial) (chromosomes) التي تحرض الانتساخ في الخمائر . وبعد تشكل ال DNA الناقل و قطع البلاسميد (بواسطة نفس أنزيمات تقطيع النيكليواز الداخلية) فغالباً ما يمنح الجين الصاد الحيوي صفة المقاومة ، و تتوضح الفكرة من حيث أنه إثر دخول الجين في الموضع المحدد فإن الخلية الجرثومية سوف تنمو ويزداد المحتوى الصاد الحيوي . أما الجرثيم التي لا تملك الجينات المقاومة و المحفزة فإن الجين المطلوب لن ينمو فيها. وبعد ارتباط جميع الجزيئات يصبح الناقل أخيراً DNAr والذي يستطيع الدخول إلى خلية المضيف. ملاحظة : خلايا الثوي قد تكون جرثومية E.Coli ، خمائر حقيقيات النوي (saccharomyces cerevisiae) ، أو خلايا من الثدييات ،مبيض الفأر الصيني Chinese Hamester ovary (CHO) ، الفرد الأخضر الأفريقي(كليته) (OVERO) ، وكلية الفأر الصغير(BHK- Baby Hamester Kidney) . وتحتوي خلايا الثوي النواقل التي تنمو في مزارع صغيرة وتمسح من أجل معرفة الجين المراد بحثه.

٦. بعض لنواع الاستنساخ Some type of cloning

تعتمد لسترلتيجية الاستنساخ على نوع الاستنساخ وتنقية البروتينات وعلى عوا مل أخرى :

١.٧ التعبير الوظيفي للاستنساخ Functional expression coning:

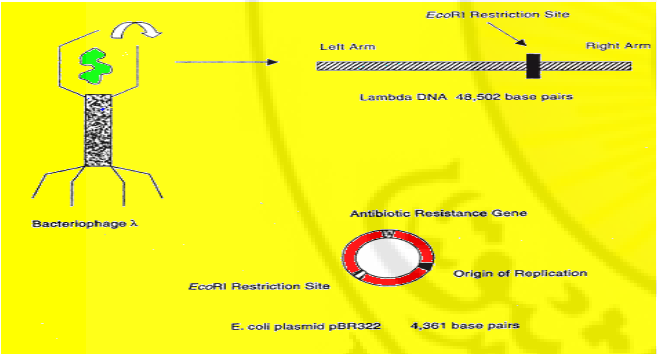
من ميزات التعبير الوظيفي للاستنساخ لنه لا يعتمد على معرفة السلاسل الأولية للأحماض الامينيه وبالتالي تكون ميزه عند محاولة لستنساخ بروتين قليل الغزاره والوفره . هو ذو وظيفة معروفه ممكن قياسها وملاحظتها باستخدام الـ cDNA يركز الحصول على قياس الكهربيه الفسيولجية في التوصيل الايوني يتبع بالتعبير عن cDNA في خلايا بيض الضفدع. وازدياد لنفسامات cDNAs وما يتبعه من فعاليه ، ومن الممكن الحصول على نسخه مفرده من cDNA التي تحتوي الفعاليه .

٢.٧ موقع الاستنساخ Positional cloning :

يستخدم من لجل تحديد لجزاء DNAالموجودة في الجينات من لجل عزل DNA وكمثال على لستخدام موقع الاستنساخ في لستنساخ الجين المسؤول عن التليف الكيسي (CF)Cystic fibrosis . عبر درلسه لنماط DNA ، لتنين على كل طاق Strand عند الموقع 3,5 تسمى هذه العملية الارتباط . يسمى الأنزيم الذي يحفز هذا التفاعل DNA Ligases ويتطلب هذا التفاعل ATP أو أي مصدر آخر للطاقة هناك عدة أنواع من تفاعلات الارتباط المستخدمة وتعتمد على منتجات أنزيمات التقطيع للنيكليواز المتشكلة سابقاً.

٥. الناقل أو الرابط (The Vector) :

هناك عدة طرق متوفرة من أجل تقديم الـ DNA إلى داخل خلية المضيف (الثوي). تسمى جزيئات الـ DNA القادرة على التضاعف بالجزيئات المتضاعفة المكررة (Replicons) . في مجال الهندسة الوراثية (الجينية) يلعب الناقل دوراً هاماً في دخول الجينات داخل الخلية. النواقل هي عناصر جينية مثل البلاسميد والفيروسات التي يمكن لها أن تتكاثر و تقبل الشدف من الـ DNA الغريب . اعتماداً على الناقل فإنها من الممكن أن تأخذ تركيب أخرى حاوية على موقع متعددة للانتساخ وولسمات لنتقائية ومحضضات لنتساخية . الـ DNA الناقل يعبر ويكمل طريقه داخل DNA خلية الثوي . ويقوم بجزء من التفاعل البيولوجي مفعلاً بذلك الجزيئات التي تقوم بالانتساخ. وإذا لم يتحقق هذا فإن الجين (المورثة) الداخلة لنا يتم لنتساخها بنجاح. من العوامل البيولوجية الأكثر شيوعاً التي تستخدم في لنتساخ الجينات داخل خلايا الخمائر و الجرثيم هي البلاسميد و كمثال عليها: بلاسميد جرثيم pBR322 E.Coli ونماذج من عوامل لستنساخ كاعلثيات (فيروس حال للجرثيم) bacteriophage . كما هو موضح بالشكل التالي:



تعريف البلاسميد:

هو جزيئة صبغوية صغيرة من ال DNA مضاعف الطاق Strand ودلئرية مغلقة. ويحتوي البلاسميد على bp 4.361 ويستطيع نسبياً أن ينقل كمية صغيرة من DNA . كما يتواجد البلاسميد في عدة أنوع من الجرثيم و الخمائر . في بعض الأحيان يحمل البلاسميد مورثاته الخاصة به و كمثال عليها: الجينات (المورثات) الانتقالية

الهرمونات بالاضافه لاحتماليه كبيره لحدوث تلوث بالامراض البشريه. الان صار من الممكن لنتاج هرمونات النموبوساطةالخلايا البكتيريه. مع لستنساخ الجينات تلتي المعرفه بسلاسل الاحماض الامينيه الاوليه التي تحوي مستقبلات البروتين. هذه المعرفه تستخدم لصياغة الشكل الثلنوي وللبدء بمحاولة معرفة فعالية البروتين أي موقع الارتباط مع الجين. هذه الصيغه ممكن تستخدم كقاعده لتصميم التجارب التي ممكن ان تستخدم لاختبار الصيغه. وبصوره خاصه لاختبار التطفير الذي يستخدم تقنيه DNA لتغيير سلاسل الاحماض الامينيه الاوليه وبذلك ممكن ان تدرس. بالاضافه الى ان تعبيرExpression الاهداف البروتينيه المستخدمه ممكن ان تستخدم لتوليد عينات ذات اهميه بيولجيه عديده ، مثل:- X-Ray crystalgraphe هذه التقنيه تزود معلومات مفصله ثلاثية الابعاد للشكل الجزيئي للبروتين ولكن عاده يحتاج لكميه كبيره من البروتين، الذي لا يتوفر بعض الأحيان إلا بنظام التعبير Expression. مثل العديد من التقنيات المستخدمه لاستنساخ الجينات، هناك العديد من التعبيرات Expression ،تشمل لستخدام البكتيريا او حقيقات النواه ونواقل خاصه متوافقه مع التعبير Expression في الخلايا المضيفه ومادامت هذه الخلايا لا تنتج البروتين المراد طبيعيا، يشار لهذه الطريقه بالتعبير المغاير heterologus Expression. ايضا من الممكن لنتاج DNA Complementary (cRNA) منrecombinant DNA (rDNA) ، الذي ممكن بعدها ان يستخدم في Vitro Expression التعبير الخارجي او يحقن مباشره في الخلايا. في الحالات السابقه كانت الريبوزومات النقيه ribosomes تستخدم في لنبوبه لاختبار لتحويل cRNA الى بروتين. في الحالات اللاحقه صارت الريبوزومات داخلية المنشاء هي تصنع البروتين. هناك طريقه طورت حديثا expression لتعبير الجينات المستخدمه عبر أستخدام حيولنات تمتلك جينات مستنسخه مستقره ومدموجه في الجينيوم. هذه الحيولنات المعدله جينيا ممكن ان تنتج كميات كبيره من البروتين المطلوب الذي يمكن لستخلاصه من الحليب ، الدم ، او سوائل الاستسقاء (جبن). لاختيار طريقه تعبير expression معينه تعتمد على عدت عوامل:

- البروتين المراد
- متطلبات الفعالية البيولجيه
- توافق تعبير البروتين express مع اعضاء نظام المضيف.

وكمثال على التوافق Compatibility نجد أن البكتيريا لا تملك بروتين بنفس الطريقه التي يوجد بها في خلايا الثديات، لذلك تعبير expression البروتين البشري في البكتيريا لا يعطي العموم منتج فعال او أي منتج . حالات كهذه تحتاج الى زراعه بأنسجة الثديات . لاختيار نظام تعبير expression يعكس كذلك توفر النواقل vector حيث يقوم الكائن الحي المضيف بالتوافق . من المتطلبات الاساسيه في expression التعبير المغاير للجينات المستخدمة هو وجود معززات promoter التي تعمل على نظام المضيف. والية إدخال الجين المستنسخ الى الكائن الحي. المعززات promoter هي مواقع خاصه حيث يرتبط بها DNA Polymerase لينشئ نسخ ويكون عاده خاص بكائن حي مضيف. كما في لستنساخ الجينات، النواقل (نواقل) لما تكون بلازميدات plasmid او فيروسات معدله هندسيا لتقبل rDNA الذي يحوي معززات

توارث الأمراض ومن ثم مقارنتها بكروموزومات موسومة. ورغم أمكانية معرفة موقع هذه الكروموزومات في الجينات بدون معرفة وظيفتها. ومن ثم بلستخدام تقنيه تعرف بسير الكروموزومات Chromosome walking ، تحدد الجينات المتواجدة على سلاسل DNA والتي تحتوي على بروتين حاليا يعرف (CFTR) Cystic fibrosis transmembrane أي منظم التوصيل عبر غشاء التليف الكيسي ، ولم يكن معروف سابقا ووجد لنه معيب في العديد من الأمراض. وهنا تكمن أهمية موقع الاستنساخ الذي لا يتطلب معرفه محدده بالبروتين . وله علاقه وثيقه بفهم الأمراض البشريه ، وكذلك تزود بالأهداف البيولوجيه الجديده لتطوير الادويه ومعالجة الأمراض.

٣.٧ الاستنساخ المعتمد على التشاكل (التماثل) Homology – based cloning

تتضمن هذه التقنيه لستخدام جين مستنسخ سابقا ليرشد ويميز ويستنسخ ما يطور و له علاقة بالجينات. لا ننسى حقيقة أن السلاسل النيكلوتيد تحوي على بروتينات وظيفيه مهمه والتي تحفظ خلال عملية التطوير. لذلك تحوي السلاسل النيكلوتيد على مناطق ذات فعاليه لأنزيميه أو ارتباط مع اللجين Ligand الـتي يمكن أن يستخدم كمسبارات Probes للتي ستهجن إلى مستنمات السلاسل النيكلوتيديه والتي قد توجد على جينات أخرى ترتبط بنفس اللجين أو لديها فعالية أنزيميه مشابهه . من ميزات هذه التقنية إنها تستخدم لتمييز العائلات ذات الجينات المتعلقة ببعضها البعض. ولا تعتمد على الفعالية الوظيفية للبروتينات المعطاة. ويزود بالأهداف الجديدة لاكتشاف الادويه.

٧. التعبير عن الدنا المستنسخ Expression of cloned DNA:

بمجرد أن يتم الاستنساخ هناك عدة وسائل للتعبير عن سلاسل الدناDNA المتداول. في مجال لكتشاف الادويه والتطوير نلاحظ أن الأكثر شيوعا هو لستبدال التقنيه القديمة المعتمده على تنقية البروتينات من لجل الاستخدام البشري هذه البروتينات أما مأخوذة من الحيولنات أو من البشر مثل الدم، وكمثال :

☜ العامل الثامن (بروتين التخثر) factor VIII الذي يستخدم لمعالجة مشاكل النزف المتعلقه بالجينات والتي تعرف بالناعور. والى عهد قريب كان المصدر الوحيد للعامل الثامن هو دم البشر ، وقبل المعرفه بالايدز حدث ان كل المخزون من العامل الثامن تلوث بـ HV-1 مما نتج عنه لصابه وعدوى ٧٥% من المرضى المتعاطين للمنتج . وبعد تلك الحادثه لستنسخ الجين الحاوي على العامل الثامن. ولصبح العامل الثامن ينتج عبر زراعة خلايا الثديات. ولصبح العامل السابع factor VII والعامل التاسع factor IX تحت التطوير، وكذلك كلاهما مع العامل الثامن. وبذلك سيزيل خطر التعرض للأمراض البشرية .

☜ يعبر عن الاستنساخ الجيني البشري كبديل عن منتج موجود يشمل الانسولين البشري كبديل عن الانسولين البقري ولنسولين الخنزير لمعالجة داء السكر، وكذلك هرمونات النمو البشري التي تستخدم لمعالجة نقص هرمونات النمو في الانسان (التقزم). وعلى عكس الانسولين فان هرمونات النمو من الفصائل الحيولنيه غير فعال للبشر، ولذلك المصدر الوحيد لها هو الغده النخاميه من الجثث البشريه، وهذا يحد من الحصول على هذه

أن البروتين الناتج يملك قابلية الأرتباط بغليتثيون glutation وهذا يعني أنه كروملتوغرافيه (لستشراليه). أستخدام غليتثيون glutathione الذي يرتبط بالاغار agar تساهميا، والذي يمكن أستخدامه كخطوه فرديه في تنقيه البروتين المصهور أو منفصله متبوعه بمعالجات للبروتين المصهور بالبروتاز الخاص protease الذي سيقسم (يحطم ، يشق)مكان الوصل بين GST والجزء الخارجي (غريب) . تنقية البروتين المصهور ممكنه أيضا عبر توليد أجسام مضاده للمجال (أو للجزء)الخارجي (الغريب) وللدراسات البيوكيميائيه الأخرى. في بعض الأحيان يستخدم البروتين المصهور لأنتاج بروتين مركب recombinant منتج سهل التمييز. وكمثال لهذه التقنيه: توسيم حلتمه epitope tagging في الضد antibody حيث يتم تعرف موافع في مضادات معروفه تدمج مع البروتين المنتج المركب . البروتين المركب الناتج ممكن ان يميز عبر immunoflouresene الفلوره المناعيه ،أو ممكن أن ينفى بمضادات تميز الحلتمه epitope .

٩. معالجة البروتين المأشوب Processing of the recombinant DNA:

إن عملية معالجة مكونات الاختمار لعزل البروتين المأشوب هي عملية صعبة عادة وتتطلب الكثير من الفن والمعرفة . نجد في مرق التخمير المكونات التالية: خلايا جرثومية كاملة – خلايا منحلة – شدف خلوية – نكليوتيدات – بروتينات جرثومية عادية – البروتين المأشوب – بالإضافة إلى مكونات جسمية . في حال لستخدام جرائيم سلبية الغرام كالعصيات الكولونية E.coli من الممكن وجود سموم دلخلية ليبيدية عديدة السكاريد أما عند لستخدام مستنبتات لخلايا حيولنية فإنه من الشائع وجود أجزاء فيروسية ، كما أن الفيروسات من الممكن أن تنتج في المستنبتات المغذية . حيث تتولد على مسار توالد الخلية المصابة أو تنتج عن طريق المصل الحيولني . إن عملية تنقية الدنا المأشوب r DNA مع الحفاظ على فعاليته وعلى بنيته الثلاثية الأبعاد هي عملية صعبة لأن كل خطوة يجب أن تكون مصممة ومدروسة تماما لإيفاء البروتين سويا وفعالا وصيدلانيا . إن الطرق المستخدمة يجب أن تكون مصممة لتمكن من تقييم فعالية البروتين في كل خطوة من خطوات التنقية . وبالتالي فإن البنية و الفعالية للبروتين المأشوب يجب أن تؤخذ دائما في عين الاعتبار في كل مرحلة من مراحل التنقية ، كما أن طرق التقييس يجب أن تمكن من تحديد كمية البروتين السوي المنقى في كل مرحلة من المراحل . وبالتالي فإن المخطط العام لتنقية بروتينات الدنا المأشوب يكون كالتالي :

- **إزالة الأجزاء الجسملنية :** إن هذه الأجزاء يمكن إزالتها بالتنفيل أو الترشيح أو فوق الترشيح أو بالترشيح التفاضلي ، أما الأجزاء الفيروسية فيمكن إزالة فعاليتها عن طريق التسخين إذا كانت بنيتيدات الدنا المأشوب تتحمل هذه العملية .
- **التركيز: concentration** حيث يتم إنقاص حجم المزيج مما يزيد من تركيز المحتويات وعادة تركيز المزيج يتم إنجازه في مرحلة الترشيح وخصوصا إذا لستخدمت عملية فوق الترشيح.
- **التنقية المبدئية: Initial purifications** إن التنقية المبدئية للمزيج تم أحيانا عن طريق ترسيب البروتينات عن طريق زيادة القوة الشاردية للمحلول ببطء إن كبريتات الأمونيوم هو الملح النموذجي المستخدم في المحاليل

promoter التي مباشرة تعبر expression ال rDNA. تقنية ادخال الناقل الى الكائن الحي مسالة جدا واسعة. عادة يكون مطلوب فيها دمج في جينوم المضيف. Transien expression التعبير الوقتي ويحتاج ببساطه الحصول على ناقل الى الخلايا المضيف.

٨. تجارب ومعلومات على سلاسل الدنا Manipulation of DNA sequence information :

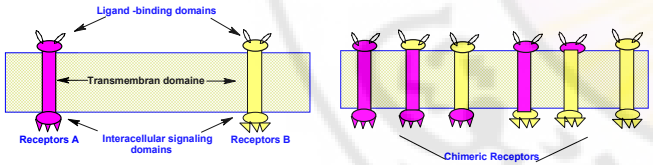
التأثير الأهم في تقنية DNA هو قدرته على تغيير سلاسل DNA وان الجزيئه الجديده تماما التي ادخلت الى الجينيوم ممكن ان تورث وتنتشر إلى الأبد وهناك ثلاث أسباب رئيسية لاستخدام تقنية rDNA لتغيير سلاسل DNA.

١) يتم الأمر ببساطه عبر لستنساخ DNA ليسهل المعالجات والتلاعب اللاحق.

٢) لأحداث طفره بحيث ممكن درلست موقع التاثير الخاص على الشكل البروتيني والفعاليه.

٣) إضافة أو إزالة سلاسل للحصول على الصفه التكوينيه المرغوبه للبروتين.

كمثال لدرلسات حديثه على عامل التخثر الثامن، تظهر بان البروتين يحوي على مناطق صغيره في الاحماض الامينيه التي لها الدور الاساسي في توليد لجسام مضاده لمضادات العامل التام التخثري في جهاز المناعه البشري. هذه الأستجابه المناعيه للمريض تثبط فعالية العامل الثامن ، والذي يعتبر مشكله صحيه للمريض الذي يستعمل العامل الثامن لمعالجة الناعور. ويتغير سلاسل DNA الحاوية على هذه التحديدات، وعلى كل أن سلاسل الأحماض الأمينيه ممكن أن تغير لتقليل أستضداد العامل الثامن وجعله شفاف (غير مرئي)لأي مضادات للعامل الثامن الموجوده. بمعنى أن تغيير حلتمة المستضد epitope سيزيل موقع التعرف المستضدي. من الممكن جمع عناصر بروتينية (٢ بروتين) في بروتين جديد منتج.البروتين الناتج يشار اليه بالبروتين المصهور Fusion Protein او البروتين ذو الصبغيات مختلفة الأعراس chimeric protein ،و يحتوي على خصائص وظيفيه لكل من البروتينات الأصليه.كماهو موضح في الشكل التالي:



سبب لخر لجمع البروتينيين في بروتين منتج هو تسهيل Expression تعبيره و تنقيته . وعلى سبيل المثال أعادة دمج glutathione-s-transferase (GST)،الذي يستنسخ من الدوده الطفيليه schist soma japanicum، وهو يعبر expression في E.coli ولديه موافع أرتباط بغليتثيون glutathione. السلاسل الخارجيه (أو الغريبه) المحتواه في المجال الوظيفي لبروتين لخر ممكن أن تصهر في الصيغه carboxy terminus كاربوكسي النهائي لـ GST ، ونتيجة صهر البروتين Expression يعبر GST عن نفسه كذلك بالأضافه الى

☜ **لمصاوغة Rasimisation** ؛ان تفاعلات التصاوغ المحرضة بالاسس يمكن ان تحدث في اي حمض عدا الغليسين الذي يحوي كربون غير متناظر . التصاوغ يعطي بروتينات بشكل أمزجة من الحموض الامينية اليمنة و اليسرة

☜ **حذف بيتا Beta elemintation** البروتينات الحاوية على السيستين ، السيرين ، التريونين،الفنيل الانين تعطي حذف بيتا في ظروف قلوية مسهلة تشكيل كربون ألفا

☜ **الاكسدة Oxidation** : يمكن أن تحدث في الحموض الامينية الحاوية على كبريت مثل المتيونين و السيستين و الحموض الامينية العطرة مثل التريتوفان و التيروزين هذه التفاعلات تحدث لثناء تصنيع البروتين كما عند تخزينه

☜ **تغير الباهاء pH وتأثير الحرارة** : إن تغير في هذه المعطيات يؤدي إلى تغير طبيعة البروتين من حيث الشكل والتكتل والترسب والعديد من الحموض الامينية تتأثر بذلك، لذا يجب أن يدرس البروتين المعد للدراسة الجينية من الناحية الفيزيائية .

١١. الفعل المناعي (استمناع)للأدوية المنتجة بالتقنية الحيوية:

Immunogenicity of biotechnologically produced drugs

البروتينات بطبيعتها هي مستضدات antigens البروتين البشري هو غير مؤذي innocuous بالتراكيز الفيزيولوجية النمطية لكنه قد يبدي خواص مختلفة تماما مولدة للمناعة عندما يتم تناولها بتراكيز أعلى عند لستخدامها كدواء ما لم يكن البروتين المشتق بطريقة التقنية الحيوية biotechnology وليكون متوافق ١٠٠% مع الشكل البشري فانه سوف يختلف بعدة نقاط مستضدية (حولتم) epitopes رئيسية، قد يحوي البروتين تحويرا (تغيير)modification في تتابع الحموض الأمينية فيه أي لستبدال حمض أميني بآخر قد يكون هناك إضافة أو حذف في الحموض الأمينية ،مجموعة المثيونيل الطرفية N-terminal methionyl groups، نمط لنطواء خاطئ أو غير طبيعي ، أكسدة الكبريت في السلسلة الجانبية للميتيونين أو السيستئين بالإضافة لذلك عندما يكون البروتين منتج باستخدام ناقل جرثومي bacterial vector فان كمية محدودة finitمن المادة المنشطة للمناعة immunoreactive قد تعبر للمنتج النهائي . كل هذه العوامل السابقة تساهم في الصفة المستضدية antigenicity للبروتينات المنتجة بطريقة التقنية الحيوية biotechnology عندما يعطى البروتين لإنسان مريض فان الجهاز المناعي للمضيف سيتفاعل مع البروتين كما يتفاعل مع أي هجوم جرثومي ليبطله Neutralizeit لذلك كانت الأبحاث جارية لخلق أدوية بروتينية بشرية ١٠٠% مثل الأنسولين الذي يحتاج المرضى لأخذه لفترة طويلة بالإضافة لذلك هناك بعض منتجات التقنية الحيوية biotechnology الواعدة جدا التي تنتج في الفئران باستخدام جينات معدلة لتتلاءم مع الطبيعة البشرية humanized genes لتفادي ردة فعل البشر لمستضدات الفأر .

السائلة الباردة . كما أن المحاليل العضوية الممزوجة بالماء مثل ثلاثي كلور حمض الخل والبولي أتيلين غليكول التي يمكن تغير من ثبات ثنائية الشحنة للمحلول ومن الممكن أيضا أن تؤثر على ترسيب البروتينات .

☜ **التنقية المتوسطة: Intermediate purification** في هذه المرحلة تجرى عملية ديلزة للبروتين للتخاص من الأملاح التي لستخدمت في عملية الترسيب إن كرومالتوغرافيا التبادل الشاردي تستخدم هنا لفصل البروتينات اعتمادا على سلوكها لتجاه درجة الحموضة PH أو لتجاه التدرج الملحي على الرلتين . وهناك خطوة أخرى من الممكن إنجازها عن طريق لستخدام الكرومالتوغرافيا المعتمدة على حجم الجزيئات. كما يمكن لستخدام طرلئق فصل تعتمد على وزن الجزيئات البروتينية باستخدام هلامات مناسبة لوزن الجزيئات. لكن هذه الطريقة لا يمكن لستخدلمها إذا كان أحد البروتينات الأصلية للخلية الجرثومية له وزن قريب من أحد بروتينات الدنا المأشوب

التنقية النهائية: Final purification في هذه المرحلة تستخدم كرومالتوغرافيا العالية الأداء وبشكل نموذجي يستخدم ال HPLC (الكرومالتوغرافيا السائلة العالية الأداء) . إن الوفرة التجارية للأطوار الثابتة تسمح باستخدام عدة نماذج من كرومالتوغرافيا الامتزازو كرومالتوغرافيا التبادل الشاردي و كرومالتوغرافيا الفعالية المناعية ، و كرومالتوغرافيا لستبعاد الحجم ثم تجمع شدف البروتين بسهولة من العمود الكرومالتوغرافي ويتم تركيزها وقياس فعاليتها.

☜ **التعقيم والصياغة: sterilization and formulation**

في هذه المرحلة يتم لستخدام فوق الترشيح من أجل التخاص من مولدات الحمى Pyrogenes إذا كان البروتين يتحمل هذه العملية . إن عملية الصياغة تتم عن طريق إعادة التركيب في محاليل ثابتة لتحديد الشروط المثلى للثباتية قبل لستخدلمها في التجارب السريرية .

☜ **هناك عوامل عديدة معقدة قد تؤدي إلى تخرب البروتين بما فيها :**

- تحول البروتين إلى شكل غير فعال خلال العملية
- وجود أنزيم البروتياز الذي ينتج بشكل شائع من الجراثيم والخمائر وخلايا الثديات .

١٠. عدم الثباتية الكيميائية الفيزيائية للبروتينات: Instability of ProteinsChemicalPhysical

عند إجراء معالجة للبروتينات يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار ما يلي:

☜ **الحلمهة Hydrolysis :** ان تفاعلات حلمهة الروابط الببتيدية تتم عبر تحطيم السلسلة البوليميرية .ان بقايا الاسبارتات تتحلمه بمعدل ١٠٠ مرة أسرع في الحموض الممددة بالمقارنة مع الحموض الامينية الاخرى تحت نفس الشروط كقاعدة عامة في حلمهة الببتيد ان الرابطة لسبارتات –بروتين أكبر من الروابط لسبارتات- X ذلك يعزى للدور المحرض الاني الذي تمارسه مجموعة الكاربوكسيل في السلسلة الجانبة للاسبارتات

☜ **نزع الاميد Deamidation** : ان الغليسين و الاسبارجين يعطيان تفاعلات حلمهة التي تعتمد على نزع الاميد من سلسلتيهما الجانبيتان ، وهذه التفاعلات تحول بقايا الحمض الاميني المعتدلة مكسبة لياها شحنة فالغليسين يتحول الى غلوتامات و الاسبارجين الى لسبارتات

الفصل السادس

المعالجة الجينية ومنتجاتها الدوائية

Gene Therapy and drug Products

يعبر هذا المصطلح عن التطبيقات غير المحدودة لتقنية rDNA في علاج المرض وتطرقنا سابقا عن آلية وعمل التقانة الحيوية واكتشاف الأدوية والآن في هذا البحث سنطرق المعالجة الجينية والتي تناولنا قسم منها في الفصل السابق وسنركز ومفصلا على المنتجات الدوائية المصنعة باستخدام التقانة الحيوية وسنوضح آلية المعالجة الجينية من خلال :

- استخدام أدوية محضرة جنيا ومنتجات دوائية مأشوية Recombinant Drug Products وإعطائها للمرضى مثل الهرمونات Hormons السيتوكينات Cytokine الانترفيرون Interferon الإنترلوكينات Interleukine (IL) الانزيمات Enzymes اللقاحات Vaccine
- استبدال المورثة الطبيعية بالمورثة المريضة وسيؤدي ذلك إلى الشفاء الفعلي من المرض وليس إزالة أعراض المرض فقط ، فعلى سبيل المثال تبين أنه في التليف الكيسي cystic fibrosis تكون المورثة المريضة هي المسؤولة عن هذا التليف ، لذلك فإن تبديل هذه المورثة بأخرى طبيعية سيتم التخلص من المرض بشكل فعلي . ويمكن أن يطبق ذلك على العديد من الاضطرابات الخلفية مثل الداء السكري المعتمد على الإنسولين ، عوز هرمون النمو ، فقر الدم المنجلي وظاهرة النزف الوراثي hemophilia .
- إضافة المورثة التي تساعد في مواجهة المرض مثل الإنتان الفيروسي أو السرطان . ويتضمن ذلك إنتاج البروتينات المأشوية recombinant protein وتطوير الأنماط الحيوية لدراسة الأمراض البشرية .

كما أن الضم (تأشيب) الوراثي يؤدي إلى تعديل الاستجابة الحيوية ، ومثال ذلك حالة منع رفض العضو الذي تمت زراعه . إذا كانت المورثات ترمز معقدات التوافق النسيجي الكبيرة ، فإنها يمكن أن توضع داخل الخلايا المزروعة فيبدو النسيج المزروع وكأنه ذاتي (self) ، كما يمكن أيضاً تقديم المورثات لبعض المواد مثل عامل النمو β الذي يقلل من الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا الموضعية . كما يمكن عكس الاستراتيجية السابقة لعلاج السرطان ، حيث تعتبر الخلايا المزروعة هي الخلايا السرطانية المستهدفة ، فتزداد الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا الموضعية . يقصد بمصطلح transgenics عملية نقل المورثات من متعضية إلى أخرى ، و إذا حدثت عملية نقل المورثات ضمن الخلايا الجنسية (germ cell) فقد يبدو ذلك أمراً خلقياً وينتقل عبر الأجيال اللاحقة . بينما إذا تمت ضمن خلايا أخرى من الجسم تسمى خلايا جسمية (somatic cell) فيعبر عنه فقط في النسيج الخلوي نفسه ما دام هذا النسيج حياً .

١٢. طرق إيتاء وحرائك الدواء لمنتجات محضرة بالتقنية الحيوية

Biotechnology Delivery and pharmacokinetics of biotechnology products

كما هو الحال في أي مجموعة دوائية فان اهتمام الصيدلاني أو عالم الكيمياء الصيدلية Medicinal chemist سيكون متركزا على الامتصاص – التوزع – الاستقلاب و الاطراح وهي معالم(ADME) للأدوية البروتينية تضيف الأدوية المصنعة بطريقة البيوتكنولوجي تعقيدات لنجدها في الأدوية التقليدية ذات الوزن الجزيئي المنخفض معالم أو مشعرات ADME ضرورية لبرمجة مشعرات الحركيات الدوائية pharmacokinetic و الفعل الدوائي pharmacodynamic للبروتين المعطى ، بالنسبة لأي دواء هذه المشعرات أساسية في حساب الجرعة المثلى للاستجابة المطلوبة و تحديد تواتر إعطاء الدواء للحصول على مستوى ثابت منه و تعديل الجرعة للحصول على أفضل وقت ارتباط ممكن مع المستقبل (مشعرات الفعل الدوائي) إن إيتاء delivery الأدوية التي لها الوزن الجزيئي المرتفع و خواص البروتينات في الجسم البشري هو مهمة معقدة لا يمكن استخدام الطريق الفموي في حالة البروتين لأن حموضة المعدة ستحفز حلمهته hydrolysis مالم يكن الدواء مغلفا معويا ، ان الروابط الببتيدية تكون غير مستقرة كيميائيا والأنزيمات الحالة protolytic الموجودة في الجسم تستطيع مهاجمة و تحطيم (تفكيك) الأدوية البروتينية أيضا هناك تحليلبوساطةالحلمهة و تفكيك الروابط الببتيدية يحدث من خلال النقل عبر الغشاء عبر بطانة الأوعية في مكان تناول الدواء أو مكان التفاعل فالكبد – الدم – الكلية – ومعظم أنسجة وسوائل البدن ، يمكن التغلب على هذه الأنزيمات بإشباعها بتراكيز عالية من الدواء أو بتناول مثبطات الببتيداز، كما يمكن أن يحدث أيضا استقلاب تأكسدي للحلقة العطرية و أيضا قد يحدث أكسدة للكبريت، عادة تتفكك البروتينات لأجزاء صغيرة تتحلمه بسهولة و الحموض الأمينية تتمثل (تدخل) assimilate في ببتيدات جديدة العائق الأساسي الكامن في الحركيات الدوائية عند الميل لإعطاء البروتينات كدواء هو الارتباط مع بروتينات البلاسما مثل ألبومين المصل ، ان حدث هذا فانه سيدخل مقارن جديد للتوزع الحيوي biodistribution الآن طرق التناول المتوفرة للأدوية البروتينية هي بشكل عام تحت الجلد و في العضل و في العضل كثير من الأبحاث الجارية تهدف لتصنيع أدوية ببتيدية ذات توافر حيوي أكبر مثال عليها هو مزاوجة الانترلوكين -٢ مع بولي اثيلين غليكول (PEG) . هذه العملية تضمن اطراح أبطأ و نصف عمر أطول من الانترلوكين لوحده . هناك طريقة أخرى تستخدم هي لصافة (Instulation) جزيئة سكر للببتيد جزيئة السكر سوف تعدل معامل التجزئة للدواء partition coefficient و قد تجعله أكثرانحلالية في الماء

هدفاً ممكناً بالنسبة للتعديل الجيني، بالإضافة إلى خلايا مرض السرطان حيث أن لكل خلية فيه القدرة على الانقسام الخلوي المتسارع.

٣. الخلية الهدف والناقل cibl and vector Cells

يختلف نظام النقل تبعاً لنوع الخلايا أو الأنسجة التي هي هدف النقل والتي يتم تحددها وفقاً لفيزيولوجية المرض حيث تتوجه نواقل الفيروسات النكسية vectors retrovirus نحو النسج الهدف المتضمنة قسماً من الخلايا الأصلية القابلة للتعرض للإنقسامات الفتيلية divisions mitotic. يمكن أن تتم عملية النقل الجيني في الزجاج، ثم تتبعها إعادة زرع الخلايا المعالجة، ويؤمن التكامل الجيني الثابت لاستمرار النقل عبر الأجيال الخلوية المتعاقبة.

تتكامل الفيروسات الغدية المقترنة virus adeno- associate أيضاً مع جين الخلية الهدف، على خلاف الفيروسات النكسية التي لا يشترط فيها الانقسام الفتيلي لحدوث التكامل، بالإضافة إلى أن نسبتها قليلة جداً (٢% كحد أقصى). وعلى العكس إذا توجه الناقل نحو الخلايا في تشكلها النهائي أو كان لا يمكن أن يتم النقل إلا في الحي، يمكن استخدام نواقل الفيروسات الغدية القادرة على الوصول إلى الخلايا الكامنة لأنها بشكل عام موجودة على شكل يصبوغ Episomes في النواة ، دون تكامل مبدئي في الجينوم المضيف .

تأتي أهمية نقل الجين بوساطة الفيروسات النكسية من قدرتها على تحويل جزء كبير من الخلايا الهدف المنقسمة جينياً، وتعرضها لتكامل نظامي وثابت في جينو الخلية المضيفة.

تسمح السلالات المتمحفظة بنقل تكاملي للبنى المصابة، مع بروتينات فيروسية تفتقد السلسلة المرمزة cods. وتم الحصول على تطور ملموس في سلامة إنتاج الأجزاء الفيروسية المجردة من الفيروس القادرة على التضاعف، وذلك باستخدام بنى منفصلة ترمز مختلف البروتينات الفيروسية، وتكون الخلايا الهدف غير قادرة مبدئياً على إطالة عمر العدوى ونقل الفيروس إلى خلايا أخرى. يمكن أن تنتج نوعية الفيروس النكسي الناقصة من تنظيم الانتساخ transcription والتأثير المتبادل بين محفظة الفيروس ومستقبلات الخلية الهدف على حد سواء، ومن أجل تحسين هذه التقنية، تستخدم نواقل فيروسية نكسية معطلة ذاتياً وفاقدة لجزء من السلسلة في المنطقة U3 من الـ LTR (التكرار النهائي الطويل Long Terminal Repeat)، والتي تسمح بتحسين كل من سلامة واندماج المحضضات promoters الداخلية القادرة على التحكم نوعياً بالنشاط الانتساخي للبناء، وهناك دراسات حول التعديلات الوراثية للسلاسل التي ترمز محفظة الفيروس، من أجل إعادة توجيه نوعية العدوى نحو المستقبلات النوعية لخلية ما. وقد تم مؤخراً البرهنة على تطور هام في مجال تحديد العدوى، وتم مبدئياً تعطيل الفيروسات المذبذبة amphotropes بسرعة في الدورة الدموية في الزجاج لدى الرئيسات primates، وذلك

تعتمد المعالجة الجينية على ثلاثة عناصر ضرورية: الجين gène، والخلية الهدف cellule cible، والناقل vecteur. وفي الواقع يشتمل أي علاج على تشخيص مسبق، ففي البداية ينبغي إظهار الخلل الجزيئي قبل التفكير بإصلاح وراثي correction génétique. والعنصر الهام هنا هو تحديد الموقع النوويدي localisation nucléaire لناقل الجين transgéne وهذا الأخير قد يدخل عشوائياً في الجين المضيف من خلال إضافته في صبغيات الخلية المضيفة hôte cellule. وقد يتحقق الهدف عندما يحدث تأشيب recombinaison مماثل بين الجين المعطيdonneuse والتسلسل séquence المماثل له.

إن المعالجة الجينية بوساطة التأشيب المماثل على خلايا جسدية هو موضوع أبحاث مكثفة حالياً، وتمثل هذه الاستراتيجية الحل العلاجي الجذري لأمراض وراثية حيث يمثل الإصلاح الوراثي للخلية الأصل مفتاح العلاج. يمكن نقل الجين بطرائق عدة:

- ✓ تعديل النظام الخلوي من أجل التحكم بإنتاج بروتين ينتشر لاحقاً نحو العضو المصاب.
- ✓ اقتطاع خلايا ذاتية يتم تعديلها في الزجاج ثم يعاد غرسها.
- ✓ توزيع ناقل الجين على العضو الهدف، إما مباشرة أو بسحب جزء من جملة النقل النوعية الموجهة إلى العضو أو إلى نوع خلوي خاص.

وفي الواقع تختلف المتطلبات من مرض لآخر وهي تتضمن عدة عناصر أساسية منها:

- ✓ خصائص الدورة الخلوية للخلية وللنسيج أو العضو، التي سوف تتعدل وراثياً.
- ✓ إمكانية تطبيق المعالجات في الحي in vivo أو في الزجاج in vitro.
- ✓ نظام تسلسل النقل.
- ✓ العمر المتوسط المثالي للمريض أو لمرحلة المرض التي يفضل فيها تدخل نقل الجين من أجل تأمين فائدة علاجية قصوى.

١. نقل الجينات في الزجاج

يمكن تجديد الخلايا أو الأنسجة الهدف اعتماداً على مجموعة من الخلايا السابقة مثل النسيج المكون للدم والجلد أو الخلايا البطانية والخلايا الكبدية ذات الانقسام الفتيلي المحرض، تشكل هذه الخلايا هدفاً لنقل الجين في الزجاج، ومن الممكن اختيارها للمعالجة، ولتطبيق المراقبة الخاصة بالنوعية وبالسلامة قبل إعادة الحقن.

٢. نقل الجينات في الحي

ينبغي أن يطبق نقل الجين في الحي عندما تكون الخلايا الهدف إما مفرقة تماماً أو مندمجة في عضو وتتحكم في وظيفته، مثل العضلة المخططة، أو العضلة القلبية، أو الجهاز العصبي المركزي، أو الرئة. ويمثل علم التشريح عنصراً حاسماً في هذه المجال. وهكذا فإن كل خلية تعد

في زمن بداية التأثير – الوقت اللازم للوصول لأخفض قيمة للغلوكوز – مدة التأثير، تنوعت هذه المشعرات بإضافة البروتامين و الزنك ينتج عنها أنسولين خاص يملك مدة تأثير طويلة و تعديل الـPH يؤدي إلى التعادل الأمر الذي يؤدي إلى ثبات المستحضر . تنقسم أنواع الأنسولين (insulins) إلى عادي regular مدة تأثيره قصيرة من ٤- ١٢ ساعة و نصف بطيء semi lent مدته وبطيء lent متوسط قمة تأثيره بعد ١-٣ ساعات من الإعطاء و مدة تأثيره حولي ٢٤ ساعة و فائق البطيء ultralent متوسط قمة تأثيره بعد ١-٣ ساعات من الإعطاء و مدة تأثيره أكثر من ٢٤ ساعة . إنتاج أنسولين بطريقة الضم (تأشيب) recombinant insulin لا يتميز عن الهرمون البنكرياسي البشري لا فيزيائيا و لا كيميائيا كان إنجاز عظيم ، و تم بذلك التخلص من مشكلة رد الفعل المناعي . محتوى الـrDNA من البيروجين هو صفر Nil و الأنسولين غير مشوب بأي ببتيدات أخرى و يمكن لصطناع الهرمون حيويا بكميات كبيرة . يتواجد الأنسولين البشري rDNA مثل Humulin و Novolin وعدد من المشابهات التي تختلف بنمط الحرائك الدوائية . يتم لنتاج الHumulin بالضم (تأشيب) باستخدام E.Coli أما Novolin فيحضر بالضم (تأشيب) باستخدام S.cervisiae وهي عبارة عن خميرة . حصل هناك تعديلات على عملية الإنتاج منذ أول اصطناع حيوي ناجح حتى عام ١٩٨٦ فال Humulin كان ينتج باستخدام ناقلين لثنين أحدهما من أجل السلسلة A و الثاني من أجل السلسلة B ثم إدخالهما معا داخل الـE.Coli ، سيتم عندها إفراز السلسلة A والسلسلة B ضمن المستنبت medium ثم يرتبط الاثنان كيميائيا لتشكيل الأنسولين rDNA . اليوم يتم استخدام كامل الجين كطليعة الأنسولين لتكوين متعضية ضم (تأشيب) recombinant organisim و البتيد الرابط في طليعة الأنسولين سينشطر بأنزيمتين ، أنزيم ببتيداز داخلية indopeptidase وكاربوكسي ببتيد B وينتج عن ذلك الأنسولين . يتوفر الأنسولين rDNA بعدة أشكال الأنسولين lispro (humalog)يبدأ التأثيره خلال ١٥-٣٠ دقيقة و مدة تأثيرة حوالي(٣-٦.٥) ساعة أقصر من الأنسولين البشري العادي regular بداية التأثير خلال ٣٠-٦٠دقيقة و مدة التأثير٦- ١٠ساعات وهو فعال عند تناوله قبل الوجبة بـ١٥دقيقة بخلاف الأنسولين العادي الذي يجب حقنه قبل الوجبة بـ٣٠دقيقة . في lispro نجد هناك تبادل بين الحمضين الأمينيين البرولين B28 والليزين B29 في السلسلة B. الأنسولين aspart (Novolog) بداية تأثيره بعد ١٥-٣٠ دقيقة مدة تأثيره ٣-٦.٥ ساعة فيه استبدال وحيد في الحموض الأمينية هو استبدال الأسبارتام بدل البرولين في B28 و هو فعال عند تناوله قبل الوجبة بـ (٥-١٠) دقائق . الأنسولين ذو مدة التأثير الفائقة ultra long- acting agent يحوي الغليسين بدل الأسبارتام في A21و يحوي ثمالتي Residue ارجنين في النهاية C للسلسلة B الأنسولين glargine يؤخذ تحت الجلد (SC) مدة تأثيره (٢٤-٤٨) ساعة والتغيير في قاعدية هذا العامل يسبب ترسبه في درجة

عن طريق المتممة ، مما يعطي مهلة قصيرة للفيروسات النكسية لتتصل بالخلايا وتتحد بها. وتم مؤخراً استعراف مساعدات المقاومة الكامنة للأجزاء الفيروسية عند التحلل lyse بوساطة المتممة. في النهاية لا بد وأن تسمح الفيروسات المأشوبة المشتقة من الفيروسات العدسية lent viruses مثل الـ VIH بعد فترة بتعديل وراثي ثابت للخلايا الكامنة الخاضعة للانقسام الفتيلي. إن نواقل الفيروسات الغدية هامة جداً بسبب تأقلمها الكامن مع نقل الجين في الحي وقدرتها على إصابة طيف كبير من الخلايا بالعدوى وخاصة الخلايا غير المنقسمة. إن الجزء الفيروسي مستقر نسبياً ويمكن تحضير أقسام فيروسية ناقلة للعدوى بدرجة عالية. على الرغم من أن التجارب السريرية التي تقوم على استخدام الفيروسات الغدية الناقصة جارية الآن، فإن الدراسات قبل السريرية المتضمنة استخدام كميات من الفيروسات المركزة من الجيل الأول في الزجاج تترافق بالسمية. وفي بعض الحالات التي يلاحظ فيها تبدل مستمر، فإن الأصول تبقى غير واضحة ويبقى ممكناً ظهور مستوى متدن لتضاعف الفيروس التي تم تأشيبها، من الممكن أن ترتبط قدرة تضاعف الفيروسات الغدية البشرية في الزجاج، بشكل كبير بطبيعة الخلية الهدف.

١٣. المنتجات الدوائية المأشوبة Recombinant Drug Products

☜ الهرمونات Hormons:

- ***الأنسولين البشري المأشوب Recombinant:***

الأنسولين البشري كان أول جزيئة حيوية كبيرة biological macromolecule منتجة بطريقة الهندسة الوراثية و فعالة فارماكولوجيا . وافقت الFDAعلى الدواء في ١٩٨٢ لمعالجة داء السكري المعتمد على الأنسولين . يتكون بروتين الأنسولين من سلسلتين بولي ببتيدية تحتوي على ثمالة ٥١ حمض أميني ، تتكون السلسلة Aمن ٢١ حمض أميني و السلسلة B تحوي ٣٠ حمض أميني . جزيئة الأنسولين البشري تحوي ٣ روابط كبريتية بين السيستئين A7و السيستئين B7 – السيستئين A20 و السيستئين B19- ورباط ضمن السلسلة بين السيستئين A6و السيستئين A11. يفرز الأنسولين من خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس ، تبدأ كسلسلة ببتيدية وحيدة تسمى طليعة الأنسولين Proinsulin يحدث لها انشطار أنزيمي و يتحرر الأنسولين وتاريخيا كان الأنسولين يعزل من مصدر بقري أو خنزيري ، استخدام هذه المصادر لم يكن دون صعوبات فالأنسولين البقري و الخنزيري يختلفان بتتالي الحموض الأمينية بالاضافة لاستبدال التريونين بالالانين في النهاية C من السلسلة B البشرية (B30)، وأيضا الأنسولين البقري يختلف في التتالي عن الأنسولين البشري حيث يكون هناك استبدال الآلانين بدل الثريونين في A8 و الفالين بدلامن الايزولوسين في A10 هذه الاختلافات تبدو صغيرة لكن ينتج عن عنها ردات فعل مناعية عند بعض المرضى . التعديلات على صيغة الأنسولين البقري و الخنزيري قادت إلى منتجات تختلف

حلزونية غير متماثلة Antiparallel α– helical rgion. هرمون النمو البشري hGH داخلي المنشأ مكون من ٨٥%من وحدات وزنها الجزيئي ٢٢ كيلودالتون و ٥-١٠% منه من وحدات وزنها الجزيئي ٢٠ كيلودالتون و ٥% من مزيج من ثنائيات dimmers مرتبطة بروابط كبريتية ثنائية و عديدات الوحدات oligomers وأشكال مطورة أخرى . في أواخر ١٩٥٠ كان hGH يعزل من خلاصة نخامات الجثث و البريون Prion المرافق لعمليات التحضير يشك بأنه يسبب داء Creutzfeldt-jakobو هو اضطراب عصبي تنكسي مميت . تم الإبلاغ عن أول استخدام للـ hGHالمأشوب rhGH عام١٩٨٢ و تم انتاج أول مستحضر الـrhGH بواسطة الـ E.Coli وهذه المستحضرات تكون حاوية على مثيونين طرفي و١٩٢ حمض أميني . rhGH ذوالتسلسل الطبيعي للحوض الأمينية ينتج منذ ذلك الحين في مستنبتات خاوية للثديات (الفئران). السوماتوستاتين هو أول مستحضر مأشوب قدم في عام ١٩٨٥ يحتوي على التتالي الأساسي الطبيعي للحموض الأمينية ال١٩١بالاضافة الى ثمالة المثيونيل في النهاية الطرفية –N. كل مستحضرات السوماتوستاتين فيها تتالي للـ ١٩١ حمض أميني مطابق للموجود في الـhGH المنتج من الغدة النخامية . تظهر البنية البلورية ثلاثية الأبعاد أن البروتين oblate و أن معظم السلاسل الجانبية تتجه لداخل الجزيئة هذا الـ rhGH هو مطابق فارماكولوجيا للـhGH الطبيعي . معظم الصيغ الحالية للـrhGH تكون بشكل مجفد و يجب اعادة هيكلتها قبل الحقن ، ٥-١٠ ملغ من البروتين تضاف بشكل غليسين بودرة و/أو مع وقاء مانيتول فوسفات . يعاد هيكلة المستحضر بماء عقيم معد للحقن ، ثباتية المنتج جيدة واذا خزن بدرجة حرارة(٢-٨) ْم فان الrhGHيبقى ثابتا لمدة سنتين. يخضع ال rhGHلاستقلاب سريع و متوقع في العضوية ف الكلية و الكبد ، كيميائيا المستقلبات هي تلك المتوقعة لأي ببتيد ، نزع الأميد من الأسبارجين و الغليسين و أكسدة المثيونين- التريتوفان- الهستدين- التيروزين .

- ***الهرمون المنشط للجريبات Follicle- stimulating Hormon:***

هرمون الغدد المنشط للجريبات (FSH)، folitropin (Gonal-F)follitropin alfa، beta(Follistim) ينتجان في القسم الأمامي من الغدة النخامية ، يعمل الـFSH بطريقتين فمن جهة يسبب زيادة تشكيل النطاف عند الذكور Spermatogenesisو من جهة أخرى بما يخص الاستروجين و الهرمون الملوتن (اللوتيئيني) فانه ينشط نمو الجريبات وتطورها عند الاناث و بالنتيجة فالـ FSH قد يكون مفيد في علاج العقم . الـFSHهو فرد من عائلة بروتينية كلها مترابطة بنيويا و التي تضم الهرمون اللوتئيني (LH)- منبه الغدد المشيمي – الهرمون المنشط للدرق TSH وهو يتكون من وحدتين مختلفتين (غير متجانستين) heterodimer تحت الوحدة ⍰ تحوي ٩٢ حمض أميني و تحت الوحدة β تحوي ١١١حمض أميني ، البروتين مرتبط بسكاكر كثيرة glycosylated heavily glycosylatedو له كتلة جزيئية تصل الـPHالمتعادلة و يجعل تأثير اختزالي depot effect. الأنسولين rDNA أصبح ناجحا جدا المشكلة الوحيدة ظهرت عند المرضى اللذين تناولوا الأنسولين البقري أو الخنزيري لفترة طويلة ، فبعض المرضى اللذين حولوا إلى الأنسولين البشري rDNA أبلغوا عن صعوبة في الشعور بمستوى الغلوكوز لديهم feeling their glucose level وهؤلاء المرضى يحتاجون استشارة إضافية لاستخدام الهرمون المأشوب

- ***الغلوكاغون Glucagone :***

يتم اصطناع هرمون الغلوكاغون (غلوكاجين) في البنكرياس كبروتين عالي الوزن الجزيئي والذي يتحرر منه الجزيئة الفعالة بواسطة شاطر حال للبروتينات proteolytic cleavage . الغلوكاغون هو عبارة عن سلسلة واحدة تحوي ٢٩ حمض أميني يعاكس بشكل عام عمل الأنسولين . الغلوكاغون البقري و الخنزيري و الذي يملك بنية مطابقة للغلوكاغون البشري مستخدم منذ سنوات نمط الغلوكاغون rDNA تم الموافقة عليه من قبل ال FDA للاستخدام في حالات انخفاض السكر الشديدة و كمساعدة تشخيصية شعاعية . يقوم الغلوكاغون بارخاء العضلات الملساء في القناة المعدية المعوية GI يقلل حركتها ويحسن مستوى الفحوص الشعاعية . في حال معالجة انخفاض السكر الحاد في المرضى السكريين المعتمدين الأنسولين فان الغلوكاغون هو السبب في قيام الكبد بتحويل الغليكوجين لغلوكوز . انخفاض السكر الحاد المتروك دون علاج قد يسبب فقدان وعي مطول و قد يكون مميت . ان للدواء rDNA ميزة أنه ليس هناك فرصة للإصابة باعتلال الدماغ البقري إسفنجي الشكل هذه الحالة كانت تعرف أيضا بمرض جنون البقر و المسبب بواسطة بريون(جزيئات بروتينية تسبب العدوى) Prion كان يشك بأنه يصيب أنسجة البنكرياس لدى الحيوانات .

- ***هرمون النموالبشري المأشوب Human growth hormone recombinant:***

هرمون النمو هو بروتين ضروري للنمو الطبيعي والتطور عند البشر ، يؤثر هرمون النمو البشري (hGH) في عدة مظاهر للتطور البشري و الاستقلاب بما فيها النمو الطولاني و تنظيم (زيادة)اصطناع البروتينات و تحلل الليبيدات و تنظيم (انقاص) استقلاب الغلوكوز . تم استخدام الـhGH كدواء منذ عام ١٩٥٠وكان دواء ناجحا بشدة في معالجة حالات عوز هرمون النمو الكلاسيكية – القصور الكلوي المزمن – متلازمة تيرنر – فشل ادرار الحليب lactate عند النساء – متلازمة برادرويلي ، في تاريخه الطويل كان الهرمون ناجحا بشكل ملحوظ و خالي من الآثار الجانبية الشكل الأولي primary من hGH في الدوران هو بروتين غير سكري Nonglycosylated prteinووزنه الجزيئي ٢٢ كيلو دالتون مؤلف ثمالة Residue ١٩١ حمض أميني مرتبطة مع بعضها بجسور ثنائية الكبريت في بروتين ببتيديتين . بنية الـ hGH كروية فيها ٤ أقسام α

البيض تم التعرف على ٢٠ سايتوكين يشارك في تكون الدم بعضها ميزة اضافية للخلايا الجذعية وافرة الجهد pluriptent stem cells تستحق الاهتمام كل خلية جذعية تنقسم لخليتين بنت daughter cell أحدهما سلف فعال لمكون الدم active hematopoietic progenitor والآخر ساكن (هامد) quiescent، تنضج الطليعة الفعالة لتعطي أسلاف مكونات الدم ثم خلايا الدورة الدموية ، الخلايا الجذعية الساكنة تعود لتنضم لمجموعة (تجمع) pool الخلايا الجذعية ، من هنا فان عدد الخلايا الوالدية هو دوما نفسه وهذه العملية يشار لها بالتحديد الذاتي self-renewal.

❖ الايتروبيوتين الفا Erythropoietin Alfa :

المكون للكريات الحمر يفعل تكاثر وتمايز الكريات في النقي ، Epition هو مكون من ١٦٥ حمض أميني مصنع من خلايا الحيوانات الثديية بطريقة الـDNA المشوب وهو عبارة عن سلسلة سكرية تملك وزن جزيئي عالي حوالي ٣٠٤٠٠ دالتون كما أنه مؤلف من ٤ حازونات غير متوازية وهو يملك نفس تسلسل الحموض الأمينية للاريتروبيوتين الطبيعي ، وقد صنع لمعالجة مرضى فقر الدم الناتج عن قصور كلوي مزمن وعند مرضى الأيدز المعالجين بالزيدوفودئين وأخيرا عند مرضى السرطان الخاضعين لمعالجة كيماوية وقد استجاب معظم المرضى وكان هناك زيادة هامة في الهيماتوكريت

❖ فليغاستين Fligastin :

هو عامل نمو لسلسلة الوحيدات ، نيوبوجين يحفز تكاثر المفصصات (خاصة العدلات) وذلك بتحفيز الخلايا الجذعية المكونة للدم في النقي .العامل المحرض للمستعمرات المحببة G-) granulocyte colony-stimulating factor (CSF المكون داخليا هو بروتين سكري يصنع من وحيدات الخلية والأرومات الليفية والخلايا البطانية وهو بروتين مكون من ١٧٤ حمض أميني مع كتلة تعادل ١٨٨٠٠ دالتون، والبروتين الأصلي منه مزود بسلسلة سكرية. الفليغاستين Fligrastin يحفز بشكل نوعي لنقسام وتمايز الخلايا سليفة العدلات في نقي العظم وهذا يعود لتحرر عدلات ناضجة في الدوران من نقي العظم وهو أيضا يفعل العدلات الناضجة بتحفيز فعالية البلعمة، تجهيز الاستقلاب الخلوي المرتبط بالجهد التنفسي، ويحفز القتل المعتمد على الأضداد ويزيد التعبير عن بعض الوظائف المرتبطة بالمستضدات السطحية الخلوية. في المرضى المتلقين لعلاج كيميائي بالأدوية مثل السيكلوفسفاميد فإن حدوث نقص العدلات المختلط بحمى هو عالي نسبيا. وصف G-CSF ينقص زمن استعادة العدلات ومدة الحمى عند البالغين المصابين بابيضاض نقوي حاد وكذلك عدد الأخماج والأيام التي تتطلبها الصادات ومدة

أعظميا ل ٣٥ كيلو دالتون . المصدر التقليدي لعزل الFSH هو من البول في مرحلة بعد الاياس postmenopausal و التي تزودنا بمستحضر نقاوته أقل من ٥% و ملوث بشكل ملحوظ بال LH. هرمون الـFSH المأشوب rhFSH ينتج في خلايا الثديات ، الفولي تروبين ألفا و الفولي تروبين بيتا هما نفس البروتين لكنهما يختلفان بطريقة تحضيرهما (صياغتهما)formulated ، كلا المستحضرين مجفد الشكل α يصنع بوجود السكروز و مكونات الوقاء الفوسفاتي ، الكل β يحتوي على السكاروز و سيترات الصوديوم كعامل مثبت و بولي سوربات ٢٠ كعامل مبعثر dispersant وكعامل lyoprotectant. يعاد هيكلة المنتجات مباشرة قبل تناولها، العمر على الرف لكلا المستحضرين (shelf life) هو سنتان عندما يتم تخزينها في أوعية تخزين بدرجة حرارة أقل من ٣٠^{0}م (ليس تجميده) و محمية من الضوء .

▪ ***ثيروتروبين ألفا Thyrotropin Alpha :***

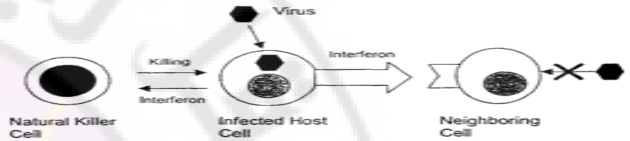
الهرمون البشري المنشط للدرق (TSH) ثيروتروبين ألفا (thyrogen) هو عبارة عن بروتين مثنوي غير متجانس heterodimeric ذو كتلة جزيئية ٢٨.٠٠٠- ٣٠.٠٠٠ دالتون ، تحت الوحدة α تتألف من ٩٢ حمض أميني و تحت الوحدة β تألف من ١١٢ حمض أميني ، ان نوعية البروتين يتم التحكم بها بتحت الوحدة β .يرتبط الTSH مع مستقبلاته في الخلايا البطانية الدرقية الطبيعية أو في أنسجة الدرق السرطانية المتمايزة بشكل جيد لتحفيز قبط uptake اليود لداخل الخلية و جعل اليود كمركب عضوي organification و افراز الثيروغلوبولين T_3و T_4 يستخدم الدواء كأداة لاستخدام اليود المشع في تشخيص سرطان الدرق

▪ ***السيتوكينات Cytokines:***

❖ عوامل النمو لمكونات الدم Hematopoietic growth factors:

من بين كل الأحداث التي تحدث في جهاز المناعة نقي العظم – مجرى الدم – فان عملية تكوين الدم hematopoiesisهي الأكثر تعقيدا . كل خلايا الدم والجهاز المناعي يمكن تتبع سلالتها الى الخلايا الجذعية الوالدية في نقي العظام ، يشار لهذه الخلايا بالوافرة الجهد pluripotentلأنها تحت التحفيز الملائم يمكن أن تتمايز لأي خلية أخرى ، ان عمليات النضج maturation – التكاثر proliferation – و التمايز differentiation تتم تحت رقابة شديدة للعديد من السيتوكينات التي تنظم المضيف لهذه الحوادث الخلوية هناك سلالتين مميزتين لخلايا الدم : سلالة اللمفاويات lymphoid والتي تعطينا الخلايا اللمفاوية B وT و سلالة نقيية (نخاعية) myeloid lineage و التي تنتج الخلايا الحبيبية granulocytes البلعميات macrophage- العدلات – الحامضات و خلايا ماست بالاضافة للصفيحات و الكريات

البروتينات المضادة للفيروسات من الخلايا الهدفية ومن امثلتها ٢"-٥" اوليغوادنيلات المصطنعة حيث هذا الانزيم يحفزاستقلاب الـ ATP .كما هو موضح في الشكل التالي :



الانترفيرون يمكن ان يعرف كسيتوكين Cytokine يتوسط تفعيل وسائط مناعية ومضادة للتكاثر ومضادة فيروسية يوجد عادة ثلاث نماذج من النترفيرون لها صفات خاصة وهي الفا وبيتا وغاما حيث انترفيرون الفا غليكوبروتين يشتق من الكريات البيض البشرية ولنترفيرون بيتا يشتق من الارومة الليفية والبالعات ولنترفيرون غاما يشتق من اللمفاويات T البشرية والخلايا القاتلة هذه الانترفيرونات هي بقايا حمضية acid labile وتدعى انترفيرون نموذج ثاني المستقبل للانترفيرون غاما اصغر من مشابهه في الانترفيرون الفا وبيتا ٩٠-٩٥ كيلو دالتون مقابل ٩٥-١١٠ كيلودالتون التصانيف الثلاثة للانترفيرون غير متجانسة وكل منها لديه اوزان جزيئية خاصة به على سبيل المثال على الاقل ١٨ نموذج ووزن جزيئي مختلف يميز الانترفيرون البشري الفا تم اكتشافها حيث كل استبدال للحموض الامينية على الموقع ٢٣و٣٤ يعطي جديد الانترفيرون له بعض التاثيرات الجانبية الشائعة مثل اعراض زكام ووجع راس وحرارة والم عضلات وعمود فقري وغثيان واقياء واسهال وفي مكان الحقن الم ووذمة والتهاب كما يمكن له التداخل مع بعض الادوية عبر السيتوكروم p450 حيث العديد منها يثبطه وبالتالي احتمال سمية بزيادة التراكيز

❖ **مركبات الأنترفيرون ألفا**

➢ الأنترفيرون ألفا(ن ا): Interferon Alfa n1

هو مزيج من الإنترفيرونات من النمط ألفا المعزولة من الخلايا (oblast) اللمفاوية البشرية بعد تحفيزها بواسطة فيروس الفئران Para Influenza النوع I (sendai strain). كل نوع فرعي من هده الإنترفيرونات ألفا في هدا المستحضر يتألف من ١٦٥-١٦٦ حمض أميني بمتوسط وزن جزيئي حوالي ٢٦٠٠٠ دالتون. إن Interferon Alfa n1 يوصف لعلاج التهاب الكبد المزمن من النمط C في المرضى بعمر١٨ سنه فما فوق والذين لا يعانون من مشاكل كبديه معقده. إن طريقة عمل Interferon Alfa n1 في العلاج غير واضحة بشكل دقيق. إن هدا الدواء يمكن إعطاءه عن طريق الحقن تحت الجلد أو الحقن العضلي بجرعة اعتيادية تساوي ٣ مليون وحده دوليه ثلاث جرعات أسبوعيا. إن الإنترفيرون ألفا يوجد على شكل محلول يحتوي على الثيرموثيامين ولذا فإن

الاستشفاء. فليغاستين Filigastrin متطابق مع G-CSF في ترتيب حموضه الأمينية باستثناء أنه يحتوي على متيونين في النهاية N وهذا ضروري للتعبير عن الناقل في E.Coli كما أنه غير مضاف له سكر ويعطى مع ٠.٠١ أسيتات صوديوم وينبغي تخزين بدرجة ٢-٨ بدون تجميد وتحت هذه الشروط فمدة صلاحيته سنتين ، يجب تجنب هزه عند إعادة التشكيل وعلى الرغم من أن تشكل الرغوة لا تؤذي المنتج إلا أنها تغير كمية الدواء بالمحقنة .

❖ سارغراموستيم Sargramostim:

هوعامل محفز لنسيلة المحببات والبالعات granulocyte macrophage (GM-CSF) colony-stimulating factor وهو بروتين سكري مؤلف من ١٢٧ حمض أميني ويتضمن ثلاث وحيدات subunit جزيئية الشكل الداخلي له منتج من اللمفاويات التائية ومولدات الليف البطانية والبالعات الكبيرة.GM-CSF المعاد جمعه يختلف عن ذلك البشري حيث أن توضع الليزين بدل الأرجنين في الموقع ٢٣ يسهل التعبير عن المورثة في الفطور وهو يرتبط مع مستقبلات نوعية بالخلايا الهدف ويحفز التكاثر والنشاط والنضج واعطاؤه للمرضى يسبب زيادة في تعداد البيض في الدم المحيطي مرتبط بالجرعة.

على خلاف G-CSF فإن GM-CSF هو عامل نمو مكون للدم متعدد النسائل يحث الخلايا السليفة جزئيا على الانقسام والتمايز عبر سلسلتي الخلايا المحببة والخلايا البالعة الكبيرة وهو يحفز وظائف المحببات الناضجة ووحيدة النواة. GM-CSF يزيد من الفعاليات الكيميائية والمضاد للفطور والطفيليات للمحببات والوحيدات وهو يزيد السمية الخلوية للوحيداتmonocyte باتجاه الخلايا التنشؤية وينشط الكريات البيض متعددة الأشكال لتثبيط نمو الخلايا الورمية Neoplastic يستخدم السارغراموستيمsagramastin لاستعادة النسيج النقوي بعد زرع النقي الذاتي وبعد العلاج الكيميائي في الابيضاض النقوي الحاد.

❖ بكابلرمين Becaplermin:

هوجل بولي ببتيد داخلي الذي تفرزه خلايا لهادوريعملية الشفاء وهوعبارة عن عامل نمو مشتق من الصفيحات البشرية المعاد ضمها.

▪ ***الانترفيرون Interferons***

عائلة من بروتينات صغيرة سكرية الوزن الجزيئي يتراوح ١٥٠٠٠الى٢٥٠٠٠دالتون و١٤٥ - ١٦٦حمض اميني الخلايا سوية النوى ، يفرز الانترفيرون استجابة للخمج الفيروسي حيث لها تاثير مباشر بتفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية لتقتل خلايا المضيف الحاوية على الفيروسات والانترفيرون عندها يحدث حالة من المقاومة الفيروسية في الخلايا ، بالاضافة ان الانترفيرون يحدث شلال من

وبالتالي ينتج لدينا تشابه بينهما بنسبة ٨٨%،الوزن الجزيئي للانترفيرون ألفا كون حوالي ١٩٤٠٠ دالتون .

يستخدم الألفاكون لعلاج التهاب الكبد الفيروسي المزمن من النمط C في المرضى البالغين من١٨ سنه فما فوق . يعطى الدواء تحت الجلد عن طريق الحقن بجرعة ٩ مايكرو غرام ثلاث مرات أسبوعيا يعتبر الإنترفيرون ألفا كون حلا لمشكلة المحلول الفسيولوجي بوفاء فوسفاتي.يحفظ مبردا (٢-٨°) وبدون تجميد ، كما يجب تجنب الرج الشديد للمستحضر.

❖ **الإنترفيرونات من النوع بيتا :**

➢ الإنترفيرون بيتا 1aالمأشوب "الصنعي " Interferon beta -1a (Recombinant)

هو عبارة عن بروتين سكري مكون من١٦٦ حمض نووي ، له كتلة جزئية تقريبا تساوي ٢٢٠٠٠ دالتون. توجد الرابطة الفليكوزيدية glycosylation (بين البروتين و جزئ السكر) على الحمض الأميني Asparagine في الموقع ٨٠ من السلسلة الأمينية . كما يحتوي الانترفيرون بيتا 1aعلى جزئ سيسيتن(cystine) فرعي في الموقع ١٧ من السلسلة الأمينية. يحتوي هدا المنتج على ١١% من تركيبته كاربوهيدرات و ٨٩% حموض أمينية. يستخدم هدا الانترفيرون الصنعي في علاج التصلب المتعدد الناكس (relapsing form of multible sclerosis) ويظهر المرضى المعالجون بهدا العقار بطئاً في تطور الحالة المرضية و تأخراً في الحاجز الدماغي الشوكي وذلك باستخدام تصوير الرنين المغناطيسي المحفز. رغم أنه لم يتم تحديد طريقة عمل الانترفيرون بيتا a ١ فإنه من المعروف أنه يعطي تأثيراته من خلال ارتباطه بمستقبلات معينه على الخلايا البشريه مما يؤدي إلى بدئ سلسله من التفاعلات البيولوجية داخل الخلية. إن من الأثار الجانبية لهدا الدواء هي الأعراض المشابهة لحالات الرشح و التي تظهر مع بداية العلاج وتخف تدريجياً إلى أن تختفي خلال فترة العلاج المستمر، كما ويعتبر من مثبطات الأنزيم الكبدي السايتو كروم P450. يوجد الدوا كمستحضر دوائي على شكل بودرة قابله للحل بالماء المعقم والمعد للحقن كما يحتوي الشكل الصيدلاني على سواغات إضافية منها الألبومين البشري و يحفظ الدواء مبرداً بدون تجميد (٢-٨°) وبفترة صلاحية للشكل الجاف ١٥ شهراً و٦ ساعات بعد الحل بالماء.

➢ الإنترفيرون بيتا 1bالمأشوب Interferon beta -1b (Recombinant)

هو عبارة عن بروتين تنتجه خلايا recombinant E.coli وهو معادل للانترفيرون الدي تنتجه خلايا أرومة ليفية Fibroblast البشرية .يتألف هدا الانترفيرون من ١٦٥ حمض أميني بوزن جزيئي ١٨,٥ كيلو دالتون ، بينما يتألف الانترفيرون الأصلي من ١٦٦ حمض أميني بوزن

المحلول يجب أن لا يتعرض للارتجاج الشديد كما يجب حفظه مبرداً (٢-٨°) بدون تجميد. إن مدة الصلاحية لهدا الدواء لا تتجاوز ال٢٤ شهر.

➢ الإنترفيرون ألفا(ن ٣): Interferon Alfa n3

هو عبارة عن إنترفيرون من النوع ألفا والدي يصنع بواسطة الكريات البيضاء leukocytes البشرية المحفزة بواسطة مولد الضد للفيروس avian sendai والمنمى داخل بيض الدجاج .

إن هدا البروتين يتكون على الأقل من١٤ نوع فرعي بطول سلسلة متوسط حوالي ١٦٦ حمض أميني وبوزن جزيئي يتراوح من٢٧٠٠٠ دالتون إلى١٦٠٠٠ دالتون.

يوصف الإنترفيرون ألفا ن٣ لعلاج(Intralesional refractory or recurrent condyloma) عند المرضى البالغين فوق ١٨ سنة والذي يعتبر نوع من الإصابات التناسلية المترافقة مع الإصابة بفيروس human papilloma virus (HPV) (المسؤول عن الورم الحليمي عند البشر)،كما وقد أدخل هدا الدواء لعلاج (non-hodginks lymphoma) وعلاج إصابات فيروس هربس البسيط herpes simplex و الفيروسية الانفية rhinovirus وفيرس النطاق الحماقي varicella zoster. إن الجرعة الاعتيادية في علاج الورم القمي المؤنف (ورم جلدي)condyloma acuminatum هي ٢٥٠,٠٠٠ وحدة دوليه لكل ثألولwart تعطى بالحقن تحت الجلد باستخدام محاقن عقيمة ذات قياس (30G) حول الافةLesion .

إن من مضادات الإستطباب الإنترفيرون ألفا ن٣ هو الحساسية لأميونوغلوبين الفئران من النمط G والحساسية لبروتينات البيض و النيوماميسين.يوجد الإنترفيرون كمحلول بالإضافة إلى البروتينات ووفاء فوسفاتي ويستخدم الفينول فيه كماده حافظه.يجب أن يخزن مبردا في درجة حرارة من (٢-٨°) بدون تجمد وتكون مدة صلاحية هدا المحلول حوالي ١٨ شهرا.

➢ الإنترفيرون ألفاكون- ١ المأشوب (المصنع) : Interferon Alfacon-1 (recombinant)

هو عبارة عن إنترفيرون يتشارك بعض العناصر الهيكلية للإنترفيرون ألفا وبعض الأنواع الفرعية الأخرى. إن طيف الفاعلية لهدا النوع مشابه إلى حد كبير طيف الإنترفيرونات من النوع ألفا الأخرى لكنه أقوى في بعض المواضع. إن الحموض الأمينية ال١٦٦ هي صناعية بحتة، قد تم تطوير هدا النوع من خلال مقارنة العديد من الأنواع الفرعية للإنترفيرونات ألفا الطبيعية المنشأ وملاحظة المواقع و الحموض الأمينية المتكررة والمتشابهة بينها. كما قد تم إجراء أربع تعديلات على الحموض الأمينية لتسريع و تسهيل عملية التصنيع،ولهدا فإن الإنترفيرون ألفاكون-١ يختلف عن الإنترفيرون ألفا ن٢ في ٢٠ حمض أميني من أصل ١٦٦

الورم عند الانسان والفئران ويعمل أيضاً على تحفيز السايتوكينات ومنها العامل المنخر للورم Tumer Necrosis Facter(TNF) تعتبر طريقة عمل هذا الدواء مبهمة حتى الان يستخدم في علاج سرطان الخلايا الكلوية النقيليmetastatic renal cell carcinoma وتتواصل الابحاث حول استخدامه في علاج الاورام المختلفة في العنق و الرأس من الملاحظ أن الوظيفة الكلوية تتأثر بهذا العلاج لذلك فإن الأدوية التي تطرح بواسطة الجهاز البولي قد تتداخل معه. يوجد هذا الدواء (Aldesleulcin) كمستحضر صيدلاني على شكل بودرة قابلة للحل بوجود مادة الصوديوم دوديكيل سلفات كمساعد للذوبان و وقاء فوسفاتي يحفظ مبرداً(٢-٨°) بدون تجميد ويتلف خلال ٧ أيام بعد الحل.

❖ **دينيلوكين ديفتيتوكس المأشوب Denileukin Diftitox(Recompinant)**

يعتبر هذا الدواء مثال للأدوية التي تعمل كحصان طروادة Trojan أي أنه يتألف من جزأين الأول يرتبط بشكل إنتقائي بالخلايا المصابة بينما يحتوي الجزء الثاني خاصية سمية قوية تؤدي إلى القضاء على الخلايا المصابة بشكل انتقائي . إن هذا الدواء هو عبارة عن بروتين إنصهاري تصنعه سلالات مطورة من بكتيريا E.Coli ، ويحتوي هذا البروتين على تسلسل حموض أمينية مشابهة لتسلسل ذيفانات بكتيرية الدفتريا "الجزئ A و B" بينما تأتي الخاصية الانتقالية له من خلال احتوائه تسلسل الإنترلوكين ٢حيث يستعمل الانترلوكين كموجة للذيفان القاتل إلى الخلايا السرطانيه والتي تعتبر الهدف لهذا الدواء يوجد هذا الدواء على شكل محلول مجمد في ماء معد للحقن يحفظ في درجة حرارة(١٠٠°)ويتألف بعد حفظه بدرجة (٢°-٨°) خلال أقل من ٢٤ ساعة أو (١-٢) ساعة في درجة حرارة الغرفة.

❖ **العامل المنخر للورم المأشوبTumor Necrosis Factor (Recombinent)**

يعتبر أحد أفراد مجموعة السيتوكسينات التي تفرز من خلايا الأكلة الوحيدة الخلية المفعلة كشكل من أشكال المناعة الفطرية "المتأصلة" يعتبر TNF و IL1 من أول السيتوكسينات التي تفرز خلايا الإصابة وقد تقوم بدور إيجابي أو سلبي وذلك لأن TNF يسبب سمية خلوية وأعرض إلتهابية ومن جهة أخرى يلعب دور المؤشر أو العلاقة للمناعة المكتسبة. الـ TNFs عبارة عن مولدات الحرارة الداخلية وهي المسؤلة عن حدوث الحكةوالحرارة والأعراض المشابهة للزكام يوجد نوعين من TNFs الأول هو النوع ألفا ويسمى(Cachectin) والثاني هو النوع بيتا ويسمى(Clepmphotoxin)لكن هذان النوعين يشتركان في نفس المستقبل و نفس التأثيرات هو عبارة عن بروتين انصهاري ثنائي يتكون من ٩٣٤ حمض أميني بوزن ١٥٠ كيلو دالتون، يرتبط بشكل نوعي مع TNFويمنع إرتباطه مع مستقبلاته Receptorعلى سطح الخلايا جزيئي ٢٣ كيلودالتون. يحتوي الأنترفيرون بيتا1- b على فرع سيريني على الموقع ١٧ بدلاً عن الفرع السيستي في الانترفيرون بيتا الأصلي ولا يحتوي على الزيادة الكاربوهيدراتية المعقدة الجانبية الموجودة في المركب الطبيعي. بالإضافة إلى تأثيره المضاد للفيروسات فإنه يبدي تأثيراً معدلاً للمناعة، يستخدم الانترفيرون بيتا 1- b بالحقن تحت الجلد لعلاج multiple sclerosis،وتقليل عدد مرات الهجمات القوية التي تؤدي إلى تطور الحالة.

يتوفر هدا الانترفيرون كمحلول بإستخدام الألبومين أو الدكستروز كسواغ ، يخزن بدرجة حرارة (٢-٨°) بدون تعزيز يجب استخدامه بعد المزج خلال ٣ ساعات ويجب منع رجه لكي لا يتخرب.إن الفرق الأساسي بين الانترفيرون بيتا1- a و بيتا1- b هو أن الثاني يسبب تليف و نزيف أكثرمن الأول في موضع الحقن.

❖ **الأنترفيرونات من النوع غاما γ :**

➢ الإنترفيرون غاما - 1bالمأشوب Interferon Gamma -1b (Recombinant)

هو عبارة عن بروتين يصنع بواسطة خلايا البكتيريا E.coli وهو مشابه للانترفيرون غاما الطبيعي الدي تصنعه الخلايا التائيه البشريه خلايا القاتلات الطبيعية البشريه وهو عبارة عن ١٤٠ حمض أميني ،إن البنية البلورية لهذا البروتين تنتج بسبب ترتيب الأجزاء الحلزونية لتعطي شكل مداري tropic shape يستخدم الأنترفيرون غاما 1- b في تخفيف حدة وتكرار الانتانات الشديدة المترافقة مع المتلازمات الحبيبية المزمنة ،الأمراض الوراثية المتصفة بنقص فعالية البالعات . يوجد هذا العقار على شكل محلول في الماء المعقم والمعد للحقن ،يحفظ بدرجة حرارة (٢-٨°) بدون تجميد.

▪ ***الإنترلوكينات Interleukine (IL)***

❖ **الالدسلولسين:Aldesleulcin**

هو هرمون نمو الخلايا التائية وكذلك العامل المحفز للخلايا التائبة وهو عبارة عن الإنترلوكين من النمط (C) الصنعي المنتج في خلايا بكتيريا E.Coli من سلالات مطورة مخصصة إن هذا الانترلوكين الصنعي هو بروتين شديد النقاوة مؤلف من١٣٣حمض أميني بوزن جزيئي ١٥.٣كيلودالتون على عكس الانترليكون الطبيعي هذا النوع الصنعي من الانترلوكينات غير غليكوزيدي ولا يحتوي على ألانين في اخر السلسلة كما يحتوي على جذرسيريني بدلاً من الجذر السيستي في الموقع١٢٥ يحسن الانترلوكين هذا من انقسام الخلايا اللمفاوية ويحفز النمو الطويل الأمد للخلايا المعتمدة على الانترلوكين رقم٢ كما يعمل على تنشيط خلايا القاتلات الطبيعية والخلايا اللمفاوية المنشطة القاتلة Lymphocyte –activated killer في خلايا

عادة ما يتم تصنيعه بواسطة الإشريكية القولونية E.Coli، ويؤثر مباشرة عن طريق كسر البلازمينوجين مما يؤدي إلى بدء التحلل للخثرة وهذا يعطيه فعالية أعلى من الألتيباز في حل الخثرة.

❖ **تينيكيلازTenecteplase**

يصنع عن طريق خلايا كريوهيدراتية حيث يتألف الجزيء من ٥٢٧ حمض أميني، يعطى هذا الدواء دفعة واحدة وريديا بعد حل بودرته المحبة للدسم.

❖ **العامل الثامن Factor VIII**

يساعد في عملية التجلط الطبيعية عن طريق زيادة الحجم الأقصى لتنشيط عوامل التخثر العاشر X والتاسع أ IXa وبوجود أيونات الكالسيوم و بالشحنة السالبة للفوسفوليبيدات. يصنع العامل الثامن عن طريق التصنيع البيولوجي على شكل سلسلة أحادية من ٢٣٣٢ حمض أميني ويحتوي هذا البروتين على الكثير من السلاسل النشوية. بعد التصنيع مباشرة يحدد انقسام للسلسلة فتعطي سلسلة خفيفة ذات وزن جزيئي ٨٠ كيلودالتون وسلسلة ثقيلة ذات وزن جزيئي ٢٠٠ كيلو دالتون مكونة مركب مع أيون معدني. يتم تصنيع العامل الثامن بطريقتين إما عن طريق خلايا كريوهيدراتية أو عن طريق خلايا من كلية جرذ الهامستر. ويتوافر بأربع أشكال جميعها فعالة. يستخدم العامل الثامن لعلاج حالات النزف ولمنع حدوث النزف قبل العمليات للمصابين بأمراض النزف. يؤخذ الدواء كجرعة وحيدة ويخزن في درجة ٢-٨ م دون أن يتجمد في بعض الحالات تخزن البودرة في درجة حرارة الغرفة لثلاثة شهور دون نقص في الفعالية.

يجب أن لا يمزج الدواء وذلك لوجود الألبومين ويجب اعطاؤه فورا بعد حله عم طريق دفعه دفعة واحدة في الدم أو عن طريق التسؤيب الوريدي على ثلاث ساعات كمدة أقصى ويجب مراعاة حالات التحسس التي قد تحدث نتيجة اعطاء هذا الدواء وخاصة أن مصدره من بلازما الهامستر.

❖ **دروتركوجين ألفا Drotrecogen Alpha**

يشخص ٧٥٠٠٠٠ حالة التهابات دموية في الولايات المتحدة سنويا، يتوفي ٣٠% من هذه الحالات على الرغم من اعطاؤهم المضادات الحيوية وريديا، وغالبا ما تتأثر عدة أجهزة في الجسم عند هؤلاء المرضى مثل الجهاز الدوري والكليتان. عادة ما يصنع ألفادروتيكوجين من البروتين C الموجود في الإنسان ،يعطي البروتين Cالنشط تأثيره المثبط للتجلط عن طريق تثبيطه للعامل الخامس والثامن النشطين . كما أن المعلومات الناتجة عن التجارب في الزجاج تدل أن البروتين Cلديه القدرة على حل الفبرينوجين بطريقة غير مباشرة كما أن له تأثير مضاد (TNFRs) حيث يرتبط كل جزيئ دوائي منه مع جزيئين من TNF،ويكون متساوي الفعالية في حصر كل من النوعيين "ألفا"و "بيتا" للTNF. يستخدم الدواء في تخفيف أعراض وإيقاف تخرب و تآكل المفصل المترافق مع إلتهاب المفاصل الروماتيزمي الحاد أو المتوسط الشدة.

- ***الانزيمات Enzymes***

❖ **عوامل تخثر الدم Blood –Clotting Factors:**

انحلال خثرة الدم تحدث خلال تحول البلازمينوجين إلى البلازمين والذي يؤدي إلي تحول الفبرينوجين إلى الفبرين الذائب . يتم تحفيز عملية تحول البلازمينوجين إلى البلازمين عن طريق عدة محفزات في الدم والأنسجة منها اليروياكيناز والكاليكرين ومحفزات البلازمينوجين وبشكل خاص يتم هذا التحول عن طريق نوعين من البروتياز الأول هو محفز البلازمينوجين يوروكيناز والأخر هو المحفز النسيجي للبلازمينوجين وهنا سنركز على النوع الثاني.

المحفز النسيجي البشري للبلازمينوجين هو بروتياز سيريني يصنع في الخلايا البطانية الوعائية،وهي سلسلة أحادية الببتيد مكونة من ٥٢٧ حمض أميني ولها وزن جزيئي ٤٦٠٠٠ دالتون ،تتألف٧% من كتلة الجزيء من كربوهيدرات ، خلال عملية تحلل الفبرين ترتبط أحد البروتينات الموجودة على السلسلة الأحادية بين الأرجنين ٢٧٥ والأيزوليوسين ٢٧٦ عن طريق البلازمين لتصبح سلسلتين محفزنسيجي للبلازمينوجين هاتين السلسلتين تتألفان من سلسلة ثقيلة (السلسلة أ) والمشتقة من النهاية الأمينية، وسلسلة خفيفة (السلسة ب) المسؤولة عم ربط السيستين ٢٦٤ مع السيستين ٣٩٥ برابطة كبريتية ، مما يؤدي إلى إعطاءها شكل مميز هو شكل الصفيحة.

❖ **المحفز النسيجي للبلازمينوجين المأشوب(Tissue plasminogen Activator(Recombinent**

الألتيباز (أكتيفاز) والذي يشبه المحفز النسيجي للبلازمينوجين إلا أنه لا يملك الجزء السكري الموجود على الأسبارتام ١٨٤ . في العقود السابقة تم انتاج هذا لامركب عن طريق زرع وسط سكري ويكون على شكل سلسلة ثنائية أما الأن فإنه يصنع عن طريق خلايا بشرية (ميلانوما) وتنتج أكثر من ٨٠% سلاسل أحادية يستخدم الألتيباز لتحسين وظيفة البطين بعد الإحتشاءات القلبية مما يؤدي إلى تقليل حدوث حوادث قصور القلب الإحتقاني والموت. كما أنه يستخدم بعد حالات النزيف والسكتة الدماغية والذبحة الصدرية والخثرات الرئوية . يتوفر على شكل بودرة تحل للحقن بالتسريب الوريدي وعادة ما تنتهي فعالية المحلول خلال ٨ ساعات من حله في درجة حرارة الغرفة.

❖ **رينبلاز Reteplase (رينافاز) :**

يهدف انتاج اللقاحات عن طريق تكنولوجيا DNA المأشوب إلى الوصول إلى لقاح فعال ونقي. حاليا يوجد أربع لقاحات منتجة بهذه الطريقة.

❖ **المنتجات Products**

➢ ريكومبيفاكس ولنجريكس- ب Recombivax and Engerix-B

يعتبر ريكومبيفاكس ولنجريكس- ب عامل مناعي ضد فيروس الوبائي ب كلهما يحتوي على ٢٢٦ حمض أميني على شكل ببتيدات عديدة قطرها ٢٢ نانومتر يتوضع عليها أجزاء من غشاء الفيروس المغطى بالبروتين S. يعطى اللقاح على ثلاث دفعات عضليا، الجرعى الثانية بعد شهر من الجرعة الأولى ثم يتبع بجرعة ثالثة بعد ستة أشهر من الجرعة الأولى، يتوافر المستحضر على شكل معلق يحفظ بدرجة ٢-٨ م

➢ ليميركس Lymerix

يستخدم هذا اللقاح ضد داء لايم حيث يوجد هذا المرض في الأماكن المحتوية على مناطق خشبية مثل الغابات حيث يتوافر فيها حشرة القراد الناقلة للمرض، تم ابتكار هذا اللقاح باستخدام الإشريكية القولونية المحتوية على البروتين المطلوب المتكون من ٢٥٧ حمض أميني مرتبط بروابط تساهمية مع دهون في النهاية الأمينية.

يتوفر المستحضر على هيئة معلق على ثلاثة جرعات الأولى عند الولادة والثانية بعد شهر أما الأخير بعد ١٢ شهر فتقل نسبة الإصابة ٧٨%، ويحفظ المستحضر بدرجة ٢-٨ م وممكن الإحتفاظ به فقط لمدة أرع أيام عند حفظه بدرجة حرارة الغرفة. يعتبر مركب من لقاح مضاد لفيروس الانفلونزا والتهاب الكبد الوبائي ب ، توصي الأكادمية الأمريكية لأطباء الأطفال بإعطاء هذا اللقاح لجميع الرضع على ثلاث جرعات الأولى في عمرالشهرين والثانية في عمر أربع أشهر أما الأخيرة ما بين ١٢-١٥ شهر من عمر الطفل ولا يعطى الدواء لعمر أقل من ستة أسابيع

➢ تطور اللقاحات Vaccines in Develoment:

يتم حالياً تطوير اللقاحات التي نحصل عليها من التقنية الحيوية والتي يستخدم بعضها كلقاحات علاجية"Therapeutic vaccines " . هذه اللقاحات مصممة للارتباط مع المستقبلات الخلوية والعناصر داخل الخلية لتعطي التأثيرات الفارماكولوجية النوعية . إن كان للخلية مستقبل خاص يرتبط مع عنصرما ليتم تفعيل الخلية، فإن اتحاد المستقبل مع ضد آت من لقاح نوعي سوف يمنع هذا التفعيل. إن كان الورم يتطلب اتحاد " مادة ـ مستقبل " فإن استعمال اللقاح الذي يعطي ضداً للمستقبل أو العنصر . سوف يمنع أوبيطئ التكاثر الخلوي.

للإلتهاب . يجب تخزين الفلاكونات ألفادروتركوجين في درجة ٢-٨ م بدون الوصول إلى التجمد ويصلح استخدام الدواء المحلول خلال ١٤ ساعة في حال وجوده في درجة حرارة ٢٥م

- ***مضادات تخثر الدم Anti coagulant***

❖ **ليبيرودين مأشوب (Recompinant) Lepirudin**

استخدم لقرون طويلة لمعالجة الجروح، وهو مشتق من بروتين rDNA المنتج من الخميرة، له وزن جزيئي ٧٠٠٠ دالتون ،كما أنه يختلف عم متعدد الببتيدات الطبيعي حيث أن له نهاية أمينية بالليوسين عوضا عن الأيزوليوسين وينقص ذرة كبريت على الثيروكسين ٦٣.

- ***انزيمات أخرى Other Enzymes***

❖ **داي أوكسي رايبونيكلياز البشري المأشوب (Human (DNAse Recompinant Deoxyribonuclease**

هو اندونيوكلياز بشري موجود في اللعاب والبول ومفرزات المعثكلة والدم، يقوم هذا الإنزيم بتنشيط تحلل الحمض الوراثي DNA يستخدم بشكل رذاذ لمعالجة التليف الرئوي مع غيره من العناصر خلال تشخيص داء التليف الرئوي. تسد المجاري التنفسية بمفرزات مخاطية لزجة مما يؤدي إلى نقص في وظيفة الجهاز التنفسي وتزايد في وجود البكتيريا داخل القوالب اللزجة .

يستجيب الجهاز المناعي عن طريق ارسال البالعات المعتدلة والتي بدورها تتراكم وتؤدي إلى اطلاق DNA. تكون النسب العالية من DNAالخارجي والبروتينات السكرية المخاطية مسؤولة عن سوء وظيفة الرئة، أثبتت الدراسات في الزجاج أن DNAse يخفف من لزوجة المفرزات. تم استخلاص DNAse من مصدر بقري قبل استخلاصه من مصادر بشرية كما قد اكتشف انه عند وضع جزيئات DNA ذات وزن جزيئي عالي مع DNAse يزيد سرعة التخلص من المواد المخاطية وتقلل من أعراض الجهاز التنفسي.

❖ **سيرزوم Cerezume**

يعتبر النوع الأول من داء غوشيه Gaucher`s وراثي ويحدث عند ١٤٠٠٠٠ شخص نتيجة نقص في نشاط بيتا غلوكوريبروسيداز وهذا ينتج عن تراكم غلوكوريبروسيداز الدهني في خلايا البلعمة، خلايا غوشيه موجودة في الكبد والطحال ونخاع العظم والرئتين والكليتين والأمعاء. يصاب المريض بفقر دم ونقص في الصفيحات الدموية بالإضافة إلى مشاكل عضلية. يحفز سيرزيم (ايميغلاسيراز) تحلل غلوكوسيبروسايد إلى غلوكوز و سيراميد ، يعتبر سيرزيم بودرة محبة للدسم تحفظ بدرجة ٢-٨ م وتستخدم كتسريب وريدي .

- ***اللقاحات Vaccine***

اتباع طريقة لإطالة عمرها . للحصول على "Mabs " تدمج خلايا B مع خلايا ورمية نقوية غير مميتة بوجود مادة بولي ايتيلين غليكول . ينتج عن هذه العملية خلايا نصف طبيعية ونصف ورمية . تتوقف عملية الاصطفاء على نوعين مختلفين من الخلايا الورمية :

نوع ينقصه أنزيم هيبوكزانتين- غولنين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز (HGPRT) وهو أنزيم أساسي في عملية اصطناع النيكليوتيدات ، والنوع الآخر ينقصه مورثة TK المفتاح الجيني في عملية التصنيع الحيوي للبيريميدين . خلايا B الطحالية هي إيجابية الـ HGPRT و TK بينما الخلايا الورمية هي سلبية الـ HGPRT و TK، لا تستطيع الخلايا الورمية العيش في وسط حاو على أمينوبتيرين (وهو مثبط لاصطناع التيميديلات Thyamidylat) لأنها لا تستطيع أن تصنع البيريميدينات . إن الخلايا سلبية HGPRT لا تستطيع تصنيع النيكليوتيدات عن طريق حلقة البورين لذلك فإنها تقوم باصطناع التيميديلات ، وفي حال وجود مثبط اصطناع التيميديلات فإن الخلايا تموت . بعد الاندماج After Fusion تزرع الخلايا على وسط يحوي الهيبوكزانتين Hypoxanthine، أمينوبتيرين Aminopterin، التيميدين Thymidine(HAT) . إن الخلايا التي تستطيع العيش في وسط HAT هي فقط الخلايا المندمجة بشكل صحيح:

{ خلية طحالية واحدة (+)HGPRT و خلية نقوية واحدة غير مميتة } وهذا يوافق الخلية الهجينة (ورمية – طحالية) التي تستطيع العيش في وسط HAT . الخلايا النقوية المندمجة (خلية ورمية - خلية ورمية) لا تستطيع الحياة . الخلايا الطحالية المندمجة (خلية طحالية – خلية طحالية)لا تستطيع النمو في الوسط . يشكل الهيبوكزانتين و التيميدين طلائع لنمو الخلايا +HGPRT . أمينوبتيرين يكبت الخلايا التي لم تندمج . تعزل الخلايا الهجينة في أطباق وتنقل إلى مزارع أكبر بغرض التكثير . الوسط الزرعي سيحوي في النهاية على تركيز عال من الأضداد MAbs للمستضد الأولي الذي استخدمناه . يمكن تنقية هذه الأضداد حتى تصبح متجانسة . الأضداد وحيدة النسيلة ، كونها بروتينات ، تميل لأن تكون محفزة للمناعة البشرية .وهذا ينطبق أيضا على الأضداد MAbs التي نحصل عليها من الفئران (الفأرية) . الجسم البشري يبدأ بإنتاج أضداد للأضداد الفأرية وحيدة النسيلة بعد جرعة وحيدة ، وهذا طبيعي :

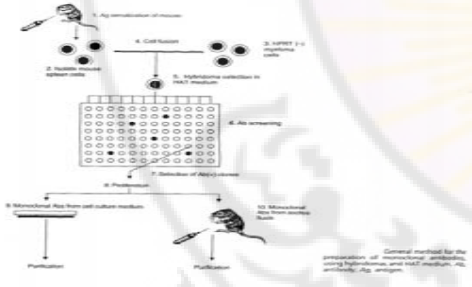
المستضيف البشري يقوم باستجابة ضدية مقابل المستضد الغريب .

لقد حدث الاستجابة الضدية البشرية مقابل الأضداد الفأرية Humain Anti-Mouse Antibody (المعروفة بـ HAMA) من استعمال الأضداد وحيدة النسيلة في المعالجة البشرية . وفي نطاق تطوير طريقة لجعل الأضداد وحيدة النسيلة Mab نافعة للبشر ، فإنه من الضروري إزالة الخصائص أو الصفات المناعية الفأرية من الأضداد وحيدة النسيلة Mab .

- ***تحضير الأضداد: Preparation of Antibodies***

❖ **تقنية النهجين "الأضداد وحيدة النسيلة (Mab) (*Antibodies* Hybridoma (Monoclonal**

في الاستجابة المناعية عند البشر تنتج الخلايا B اللمفاوية المشتقة من الخلايا البلاسمية الأضداد ذات الاختلافات في البنية الكيميائية . تنتج هذه الاختلافات من حدوث طفرات على الأضداد مما يؤدي للحصول على أضداد ذات خصائص مختلفة بشكل ملحوظ . لأن الخلايا المنتجة للأضداد تنتج أكثر من نمط بنيوي من الأضداد ، فإن الأضداد تدعى بالأضداد متعددة النسائل polyclonal antibodies. هناك نمط آخر من الأضداد يتألف من عدة بروتينات هجينة عالية التجانس تنتجها نسيلة واحدة من الخلايا B اللمفاوية المجهزة خصيصاً لذلك ، وهذه الأضداد محدودة التنوع البنيوي وهي تتثبت بشدة على أجسامها المضادة "مستضداتها " وتدعى الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies. المشكلة في تحضير الأضداد وحيدة النسيلة أنه ليس من السهل تحضير الخلايا B اللمفاوية المنتجة للأضداد ونقلها ، حيث أنها تعيش لفترة قصيرة في الوسط المخبري وبدلاً من ذلك فإن الخلايا المنتجة للأضداد تدمج أوتصهر مع خلايا ورمية غير مميتة للحصول على خلايا منتجة هجينة للأضداد ذات عمر طويل . هذه العملية تسمح باختيار الخلايا وحيدة النسيلة التي تنتج الأضداد المطلوبة .إن تقنية التهجين فتحت آفاقاً لإنتاج أضداد علاجية جديدة ، طواقم لاختبار تشخيصية مشعة ، طواقم لاختبار منزلية. والطريقة العامة لتحضير الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies باستخدام طريقة التهجين كما هومبين أدناه:



من الشكل السابق نستنتج، تثار حساسية الفأر أو أي حيوان آخر صغير بواسطة ضد . وعندما يصبح عيار الأضداد عالياً بشكل كاف يقتل الحيوان و تجمع خلايا طحاله والتي تحوي عدداً كبيراً من الخلايا B اللمفاوية التي سيكون بعضها بالتأكيد قادراً على إنتاج أضداد نوعية للضد المستخدم . إن خلايا الطحال هي خلايا B لمفاوية عادية ذات حياة قصيرة في الأوساط الخلوية . لهذا لا بد من

مشتق من المستضد CD33 وهو بروتين التصافي يعتمد على حمض السياليك sialic acid وهو موجود على سطح الصفيحات اللوكيمية والخلايا الطبيعية غير ناضجة في العضو الورمي النقوي و لكن ليس على خلايا تكون الدم الطبيعية . CD33 يرتبط مع حمض السياليك و يبدو و كأنه ينظم الإشارات في الخلايا الخبيئة ، الأضداد المأشوبة ترتبط مع المضاد الحيوي المضاد للورم و السام للخلايا أوزوغاميسين ozogamicin (من زمرة كاليشياميسين) . أكثر من٣. ٩٨% من الحموض الأمينية للـ Gemtuzumab هي من مصدر بشري . المنطقة الثابتة في الأضداد وحيدة النسيلة تحتوي تتابعات أو تسلسلات بشرية ، في حين أن CDRs تشتق من الأضداد الفأرية و التي ترتبط مع CD33. الأضداد ترتبط مع N- أسيتيل - γ كاليشياميسين Calicheamicin عبر رابط ثنائي الوظيفة . يستعمل لمعالجة مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد acute myeloid leukemia الناكس ايجابي- CD33 عند البالغين ذوي العمر ٦٠ سنة وأكبر و الذين لا يبدون تحسناً ملحوظاً للمعالجة الكيماوية . يرتبط Gemtuzumab ozogamicin مع المستضد CD33 الموجود على الخلايا المكونة للدم . وهذا المستضد موجود على سطح الكريات البيضاء في أكثر من ٨٠% من مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد . إن الارتباط ضد- مستضد CD33 ينتج عنه معقد الذي يدخل للخلية ، وعندها فإن القسم المشتق من الكاليشياميسين سوف يتحرر داخل الجسيمات الحالة lysosomes للخلايا النقوية .

هذا الجزء المتحرر يرتبط مع ما يناسبه أويتممه في الـDNA ويسبب تحطم أوتكسر البنية المضاعفة للـ DNA وقتل الخلية .

- **المتوزوماب Alemtuzumab:**

هو ضد بشري وحيد النسيلة ، و هو موجه مباشرة ضد الغليكوبروتين CD52 ذي الوزن الجزيئي ٢١- ٢٨ كيلودالتون الموجود على سطح الخلية . CD52 موجود على سطح الخلايا B وT اللمفاوية الطبيعية و الخبيئة ، خلايا الفاتكة الطبيعية (Natural Killer Cells (NK ، الوحيدات و البالعات وأنسجة الجهاز التكاثري الذكري . يستعمل لمعالجة ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن B-cell chronic lymphocytic leukemia في المرضىالمعالجين بالعوامل المؤلكلة و فشلت عندهم هذه المعالجة . يرتبط Alemtuzumab مع CD52 الموجود بشكل أساسي على سطح كل الخلايا اللمفاوية B وT و معظم الوحيدات والبالعات و الخلايا NK وقليل من المحببات آلية التأثير تعتمد على أن الضد يحل الخلية البيضاء بعد أن يرتبط بسطحها .

- **باسيلياكزيماب Basiliximab :**

هو ضد وحيد النسيلة تنتجه خلايا فأرية مجهزة لإنتاج Basiliximab الضد الغليكوبروتيني IgG1 . إن الناتج مختلط (بشري \ فأري) . يوصف لاتقاء الرفض الحاد للعضو في المرضى الذين

وفي كل الأحوال فإن منطقة التعرف على المستضد Antigene في الضد Antibody وحيد النسيلة Mab والـ(Antibody Fragment (Fab يجب أن تحتفظ بقدرتها على الاتحاد مع المستضد Antigene. و إن حصل أي تعديل على هذه المنطقة سيكون الضد Antibody عديم الفائدة . تسمى السلاسل الخفيفة و الثقيلة للمواقع Fab لجزيئات الضد مناطق موجهة complementarity -determinig regions أو CDRs . كل سلسلة لها ثلاثة مناطق ، إحداها هي CDR3 التي تتوضع على الوصلة بين الأجزاء المسيطرة الشائعة و المتنوعة ، و يشار إليها على أنها المنطقة الأكثر تغيراً أو تبدلاً hypervariable region لأن قابلية التغير في جزئ الضد تتركز هناك ، كما أن لها دوراً كبيراً في الارتباط النوعي مستضد- ضد Antigene – Antibody . إن الاستجابات المناعية للأضداد MAb الفأرية تكون موجهة للمناطق المتغيرة والثابتة أيضاً. لذلك ، لإنقاص الخصائص المناعية للأضداد MAb يجب إيجاد أضداد لديها يجب إيجاد أو خلق أضداد مطعمة من البشرhumanized . خلال عملية تصنيع الـMAb ، عادة المناطق المسيطرة V_l و V_H من الأضداد البشرية تستبدل مكان مناطق مناسبة في الأضداد الفأرية ، مع المحافظة على السلامة intact النوعية ، و لكن باستخدام مناطق بشرية ثابتة يجب ألا تكون مثيرة أو محفزة للمناعة . تدعى هذه الأضداد مختلفة المنشأ الوراثي chimeric, وهي أقل إثارة للمناعة و نصف عمرها أطول في مرضى البشر . من أمثلة الأضداد وحيدة النسيلة مختلفة المنشأ الوراثي chimeric Mabs : abcixmab , rituximab , infliximab , basiliximab

- **الأدوية الضدية وحيدة النسيلة : Monoclonal Antibody Drugs**

- **رينوكسيماب Rituximab :**

هو ضد وحيد النسيلة يتثبت مباشرة على المستضد CD20 الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية B العادية والخبيئة ، يتم إنتاجه ضمن معلق زرعي ثديي Chinese Hamester ovary (CHO) . يتركب البروتين من سلسلة فأرية خفيفة وسلسلة ثقيلة متنوعة ومنطقة بشرية ثابتة . يستعمل لعلاج اللمفوما لاهودجكن الناكسة منخفضة الدرجة أو الجريبية التي تكون خلاياها B CD20(+) ، حيث يرتبط بشكل نوعي مع المستضد CD20 الذي هو بروتين وزنه الجزيئي ٣٥-٣٧ كيلودالتون ، ربما له دور في تنظيم أو تفعيل الخلايا B وقد يكون له دور في قنوات الكالسيوم الشاردية Ca . يوجد أيضا المستضد على أكثر من ٩٠% من خلايا B في اللمفوما لاهودجكن لكنها لاتوجد في خلايا تكون شلال الدم hematopoietic stem cells و خلايا B البدئية و خلايا البلاسما العادية والأنسجة الأخرى الطبيعية ، وهو ينظم الخطوات المبكرة في تفعيل عملية تثبيط الحلقة الخلوية .

- **جمتوزوماب أوزوغاميسين Gemtuzumab Ozogamicin:**

(factors والتي بدورها تدخل النواة وتوجه فعالية الخلية التائية . يؤدي ارتباط muromonab بجزيء CD3 إلى تثبيط إشارة التحول الورثي في الخلية التائية .

يحصر (blocks) muromonab-CD3 وظيفة الخلية التائية المسؤولة عن رفض الكلية الحاد acute renal rejection لذلك يوصف لمعالجة الرفض الحاد للطعم المباين acute allograft rejection في زراعة القلب والكلية في حالة حدوث مقاومة للمعالجة بالستيروئيدات .

- **Abciximab ابسيكزيماب : (ReoPro-chemiric)**

وهو ضد وحيد النسيلة MAb مصمم للمستقبل البروتيني السكري IIb/IIIa المتواجد في الصفيحات الدموية عند الإنسان ، وهو عبارة عن شدفة(جزء) Fragment من الضد إذ يحتوي فقط على الجزء Fab من الغلوبولين المناعي . ويعتبر مزيج غلوبولين مناعي بشري – فأري chimeric human –mouse immunoglobulin وقد تحتوي الأجزاء Fab على مناطق من السلاسل الخفيفة والثقيلة المتنوعة المتواجدة عند الفأر (variable heavy-and light chain) ومناطق من السلاسل الخفيفة والثقيلة الثابتة والمتواجدة عند الإنسان constant . يستخدم Abciximab كمساعد في حالة التقويم الوعائي الإكليلي عن طريق الجلد أو في حالة خزع الشريان(percutaneous transluminal coronary angioplasty or atherectomy) للوقاية من مضاعفات القصور القلبي الحاد عند المرضى ذوي معدل الخطورة العالي من الانغلاق الانفصالي abrupt closure للوعاء الإكليلي المعالج ، حيث تبين أن Abciximab يقلل من معدل حدوث الاحتشاء القلبي myocardial infarction . يرتبط Abciximab إلى المستقبل البدئي GPIIb/GPIIIa الذي يعتبر بدوره جزءاً من زمرة مستقبلات الالتصاق (adhesion receptors) ومن المستقبلات النوعية للصفيحات الدموية المسؤولة عن التجمع الصفيحي aggregation تقوم الأضداد بمنع التجمع الصفيحي بواسطة تثبيط ارتباط الصفيحات مع مولد الليفين (fibrinogen) ، ومع عامل فون ويلبراند (von Willebrand factor) ، ومع جزيئات الالتصاق الموجودة في الصفيحات المفعلة قد يكون تثبيط الارتباط بالمستقبلات السطحية ناتجاً عن الإعاقة الفراغية steric hindrance أو بسبب التأثيرات البنيوية التي تمنع الجزيئات الكبيرة من الوصول إلى المستقبل .

- **ترأسفوزوماب Trastuzumab: (Herceptin, humanized)**

وهو ضد وحيد النسيلة MAb (IgG1 K) مصمم للمستقبل البشروي لعامل النمو عند الإنسان من النمط الثاني (HER2) human epidermal growth factor receptor type 2 ، ويعتبر غلوبولين مناعي بشري- جرذيhuman- murine immunoglobulin ، فهو يمتلك هيكل Framework الغلوبولين البشري مع وجود CD4 من الضد 4D5 الجرذي ، والذي يرتبط بشكل نوعي إلى HER2 . يثبط هذا البروتين تكاثر الخلايا الورمية البشرية التي تعبر بوضوح عن HER2 يخضعون لعمليات النقل والزرع البولي الكلوي كجزء من التغطية التي تضم كابحات المناعة والكورتيكوستيروئيدات . يوصف أيضا في عمليات الزرع الكلوي عند الأطفال. يرتبط نوعيا مع السلسلة a للمستقبل IL-2 (المستضد CD25 وهو جزء من ثلاثة مواقع ارتباط للمستقبل IL-2 a) هذه المواقع موجودة على سطح الخلايا اللمفاوية T المنشطة . وعندما يرتبط الضد بها فإنه يحجب المستقبل IL-2 a بألفة عالية شديدة ، هذا الارتباط النوعي عالي الألفة للمستقبل IL-2 a تثبط بشكل كامل المرحلة الوسيطية في تفعيل الخلايا اللمفاوية والذي يكون قاتلاً في حالات الاستجابة المناعية الخلوية بعد زرع الطعوم .

- **داكليزوماب Daclizumab :**

جزيئياً ، هوغلوبولين مناعي G (IgG1) وحيد النسيلة يرتبط بشكل نوعي مع تحت الوحدة a في المستقبل IL-2 (يتألف المستقبل IL-2 المنشط بشكل تام و عال من ثلاث تحت وحدات a، b ، γ متآثرة فيما بينها) . المستقبلات IL-2 موجودة على سطح الخلايا اللمفاوية المنشطة ، وهو بروتين مختلط : ٩٠% بشري و١٠% من الفئران . يستهدف الضد وحيد النسيلة فقط الخلايا اللمفاوية T المنشطة حديثا و التي تأثرت بالمستضد وتحولت من شكلها غيرالمنشط إلى شكلها المنشط . إن التسلسل البشري للحموض الأمينية في الـ Daclizumab مشتق من المناطق المسيطرة الثابتة للغلوبولينات المناعية البشرية IgG G و المناطق المسيطرة المتغيرة مشتقة من المستضدات الحفيفية(Eu)الخبيئة المندمجة المنصهرة . التسلسل الفأري CDRs مشتق من الضد الفأري للمستضد IL-2 a . يوصف لاتقاء الرفض الحاد للعضو في المرضى الذين يخضعون لعمليات النقل والزرع البولي الكلوي كجزء من التغطية الكابحة للمناعة المتضمنة السيكلوسبورين والكورتيكوستيروئيدات وآليته مثل آلية Basiliximab .

- **موروموناب Muromonab-CD3 : (murine, Orthoclone-OKT3)**

وهو عبارة عن غلوبولين مناعي وحيد النسيلة (monoclonal) غير معدل (unmodified) من النمط IgG2a يوجد عند الفئران ، يرتبط مع البروتين السكري glycoprotein المتواجد على سطح اللمفاويات التائية الناضجة mature T lymphocytes . تمتلك اللمفاويات التائية الناضجة مستقبلات من النمط المعقد (T-cell receptors complex) ، يحتوي كل مستقبل بدوره على ثلاثة بروتينات سكرية يشكل بمجموعها ما يدعى CD3 والتي تساهم في نقل الإشارة الخاصة بعملية التحول الورثي للخلية . تحدث عملية فسفرة جزيء CD3 لدى ارتباط الخلية اللمفاوية مع شدفة ببتيدية peptide fragment ومع معقد التوافق النسيجي الكبير (major histcompatibility complex) . وتقوم الجزيئات المفسفرة (phosphorylated CD3 and Zeta molecules) بنقل الإشارة إلى داخل الخلية ، مؤدية في النهاية إلى إنتاج عوامل الانتساخ الوراثي (transcription

99m ، حيث يستخدم المركب الناتج وبالاستعانة بالتقييم التشخيصي لتحديد وجود ، مكان ، ومدى تكرار نفائل السرطانة القولونية Colorectal carcinoma التي تسبب مرضاً في الكبد ، وفي البطن خارج الكبد ، وفي منطقة الحوض pelvis مع إثبات نسيجي تشخيصي . يرتبط IMMU-4 (وكذلك الجزءFab من Arcitumomab) مع المستضد الجنيني السرطاني والذي يزداد مدى تعبيره في السرطانة . يحقن Arcitumomab/TC-99mويقرأ المسح الإشعاعي النووي بعد 5-2 ساعات

نوفتوموماب ميربنتانNofetumomab merpentan : (Verluma Kit)

هو شد فة Fragment من fab مشتق من الضد وحيد النسيلة الجرذي NR-LU-10 ، من النمط IgG2b وحيد النسيلة والذي يقتطع منNR-LU-10 . يمتلك Nofetumomab فقط الجزء Fab . Nofetumomab , NR-LU-10 موجهة ضد المستضد البروتيني 40KDa الذي يظهر في تنوعات السرطان و في بعض الأنسجة الطبيعية . يوصف لتحري وتقييم (Extensive-Stage) شدة المرض عند المرضى الذين تم إثبات المرض لد يهم بواسطة الخزعة Biopsy وسابقاً لسرطان الرئة غير المعالج بواسطة مسح العظام Bone-Scan بواسطة CT (الرأس –الصدر –البطن) أوتصوير الصدر بالأشعة السينية Chest X-ray . يمتلك Nofetumomab بنية ممخلبة Chelator تمكنه من الارتباط مع الببتيد ، ويتشكل

رباط Phenthioate2,3,5,6,Tetrafluoropheny1-4,5-Bis-S-(1-Ethoxyethyle) Thioacetoamidopentanoate وعندها يصبح اسمه Merpentan .

- **ساتوموماب بندتيبSatumomab pendetide: (OncoScint-Murine)**

تم تحضيره من أضداد الجرذان Murine التي تتشكل على سطح غشاء الخلية إثر وجود خلاصة النفائل الكبدية البشرية Metastasis الناتجة عن سرطانة الثدي breast carcinoma . وهو بروتين مناعي من النمط IgG_2K وحيد النسيلة تبين MAb وجود Tumor-Associated Glycoprotein (TAG)72 ورم متعلق بالبروتين السكري وهو جزيء شبيه بالثئين Mucin-Like بوزن جزيئي أكبر من 100,000 Da يوصف Satumomab كعامل مساعد في تشخيص و تحديد مدى وجود و موضع المرض الخبيث خارج الكبدي Extrahepatic Malignant diseas لدى مرضى سرطان المبيض Ovarian cancer وسرطان القولون و المستقيم Colorectal Cancer . يستخدم هذا العامل بعد إتمام فحوص التشخيص الأساسية وعند ضرورة توفير معلومات إضافية ولابد أن يتم تشخيص هذا المرض السرطاني بطرائق أخرى .

يتوضع Satumomab على TAG72 ، حيث تم تعديل بنية الضد كيميائياً بحيث يرتبط مع الإنديوم المشع Indium-111 حيث يمزج الأخير مع الضد المناعي قبيل الحقن . تظهر هذه العملية مكان توضع Satumomab بما يشبه البقع الكثيفة (Hot Spots) .

يوصف Trastuzumab لوحده لمعالجة المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي metastatic breast cancer (حيث يعبر الورم بوضوح عن البروتين HER2) والذين لم يتلقوا أي علاج كيميائي . يرمز HER2- proto-encogene بروتين مستقبل النقل الغشائي ذي الوزن الجزيئي 185Kd والذي يتعلق بنيوياً بالمستقبل HER2 الخاص بعامل النمو البشري . ويلاحظ التعبير المفرط لهذا البروتين لدى 30%-25 من حالات سرطان الثدي الأولي primary breast cancer . يرتبط Trastuzumab بألفة عالية مع الهيكل خارج الخلوي ل HER2 ، ويثبط تكاثر الخلايا الورمية لدى الإنسان التي تعبر بوضوح عن HER2 ، كما يتدخل في التسمم الخلوي المتواسط بالأضداد antibody-mediated cellular cytotoxicity (ADCC)

تؤثر هذه العملية (التي تسبب موت الخلية cell death) على الخلايا السرطانية التي تعبر بوضوح عن HER2 بشكل أكبر من تلك التي لا تعبر عن HER2 .

- **انفلي كسيماب Infliximab: (Remicade, chimeric)**

وهو ضد وحيد النسيلة من النمط IgG1 k ، ينتج من الخلايا التي تم تحسيسها sensitized بعامل التنخر الورمي TNF-α ويعتبر غلوبولين مناعي بشري – جرذي . تتألف المناطق الثابتة من تتالي ببتيدي بشري بينما تأتي المناطق المتغيرة من الجرذان . يستخدم Infliximab لعلاج داء كرون المتوسط إلى الشديد chron disease ليقلل من الأعراض عند المرضى الذين لا يبدون استجابة كافية للعلاج التقليدي . يرتبط Infliximab بشكل نوعي مع عامل التنخر الورمي ، ويعدل من التأثير البيولوجي ل TNF-α بارتباطه مع الجزء عالي الألفة للانحلال ومع أشكال TNF الغشائية Transmembrane forms . يخرب Infliximab الخلايا المنتجة لـ TNF-α ، كما تتواجد آلية إضافية لعمله وهي كالتالي :

يؤدي تثبيط TNF-α إلى تثبيط عمل الإنترلوكينIL1,IL6 والتي تعتبر من السيتوكينات المسؤولة عن الحالة الالتهابية inflammatory cytokines مما يؤدي في النتيجة إلى حصر بعض الأعراض الالتهابية التي تظهر عادة في داء كرون

- **أدوات اختبار الإشعاع النووي للضد وحيد النسيلة** Monoclonal Antibody Radionuclide Test Kits

- **ارسينوموماب Arcitumomab (CEA-scan)**

وهو شدفة Fragment من Fab الجرذي وحيد النسيلة (IMMU-4) ، يحضر في سائل الحبن عند الجرذ . يتفاعل كل من IMMU-4 وArcitumomab مع المستضد الجنيني السرطاني carcinoembryonic antigen (CEA) ، ومع المستضد المتعلق بالورم Tumor-associated antigen الذي يزداد تعبيره بتنوع السرطانة carcinoma ، خاصة تلك المتعلقة بالأنبوب الهضمي GIT . ويعتبر المستحضر جزء من الغلوبولين المناعي الجرذي IgG1 موسوم كيميائياً بـ TC-

Tiutuxan is [N-[2-bis(carboxymethyl)amino]-3-(ρ-isothiocyanatophenyl)propyl]-[N-[2-bis(carboxymethyl)amino]2-(methyl)-ethyl]glycine ,(Zevalin Kits to prepare In-111 Zevalin and Y-90 Zevalin , murine)

وهو مشتق من MAb من عملية تحسس بدئي مع مستضد CD20 ، يظهر على سطح الخلايا اللمفاوية B الطبيعية و الخبيثة (normal and malignant) ، وهو غلوبولين مناعي جرذي IgG1K (تحت نوع subtype) موجه نحو المستضد CD20 . يتم إنتاجه في CHo cell Line . يوصف هذا الدواء كنظام حمية متعددة المراحل Multistage regimen لعلاج المريض الذي يعاني من داء اللمفوما الجرابي أو قليل الانتكاس وغير المتعلق بداء هودجكن Non-Hodgkin lymphoma ، ويرتبط بشكل خاص مع المستضد CD20 (مستضد التمايز للمفاويات البائية عند الإنسان) . يتم التعبير عن CD20 في خلايا الدم البائية الناضجة أو غير الناضجة وفي أكثر من 90% من خلايا B في اللمفوما غير المتعلق بداء هودجكن . عندما يرتبط CDR لمركب Ibritumomab مع مستضد CD20 فإنه يحرض بدء حدوث التماوت الخلوي الذاتي Apoptosis . يرتبط Tiutuxan chelate مع Indium-111 and yttrium-90 بشكل محكم ، ويحدث إصدار ذري من النمط β يسبب خللاً خلوياً بتشكيل جذور حرة في الخلايا المستهدفة و الخلايا المجاورة لها .

❖ **أدوات الاختبار المنزلية** In-Home Test Kits

يوجد العديد من أنواع MAb المعتمدة على أدوات لختبار بسيط (في البيت) و المصممة لتحري وجود الحمل و الإباضة . فعلى سبيل المثال أداة فحص الحمل تستهدف المستضد البشري المسمى عامل النمو المشيمي Chorionic gonadotropin ، إذ تظهر إشارة محددة إذا كان الاختبار إيجابياً . بينما النوع الآخر من أدوات الاختبار يتنبأ عن الإباضة باستهدافه لهرمون LH في البول . لذلك تصمم أدوات الاختبار لتحري وإظهار زمن الإباضة ، وهي تعتمد على التقنيات المعقدة من MAbs ، وتصمم بطريقة تجعلها بسيطة وقليلة الأخطاء قدر الإمكان لتسهل على المريض استخدامها .

- ***الجينومات Genomics***

يقصد بهذا المصطلح دراسة المورثات ومعرفة وظائفها ، إذ تعتبر الوراثة في الوقت الحالي الأساس في اكتشاف الأدوية الجديدة لعلاج الأمراض . ولقد تم إكمال دراسة الجينوم البشري في نهاية عام 2000 ، وهو يزودنا بأكثر من 4 billion base pairs من الأسس النوكليوتيدية الوراثية . ولقد كان تحديد تتالي الأسس في الجينوم البشري مهمة ضخمة ، لكن ارتباط البيانات الوراثية مع حالات المرض ، أماكن الارتباط مع الجينوم الجرثومي ، وأماكن المستقبل الدوائي drug receptor ما زالت في البداية . وإثر إيجاد حلول لتلك المشاكل ستستخدم البيانات الوراثية في تشخيص ومعالجة

وحتى يتم ربط Satumomab مع Indinm-111 لابد من استخدام عامل رابط مخلبي (Linker-Chelator) وهو Glycyltyrosyl-(N,€-diethylenetriaminepentaacetic acid)-Lysine Hydrochloride

➢ **ايمسيروماب بنتتات Imciromab Pentetate**

وهو شدفة غلوبولين مناعي جرذي من النمط IgG_2 k ، وحيد النسيلة (يتألف فقط من قطع Fab مرتبطة مع بعضها) يرتبط إلى سلسلة ثقيلة من خيوط الميوزين عند الإنسان . وهو يرتبط أيضاً إلى عامل رابط مخلبي Diethylenetriamin Pentaacetic acid وذلك من أجل توسيمه بالإنديوم المشع Indium-111 . يرتبط Imciromab على السلسلة الثقيلة من خيوط الميوزين عند الإنسان ويتواجد الميوزين في خلايا عضلة القلب والعضلات الهيكلية .

يوصف Imciromab لتحري وجود و مكان أذية العضلة القلبية بعد نوبة الاحتشاء القلبي ، إذ نلاحظ في العضلة القلبية (في الحالة الطبيعية) انعزال البروتين داخل الخلوي (مثل الميوزين)عن الفراغ خارج الوعائي بواسطة غشاء الخلية وبالتالي يصعب ارتباطه مع الضد المناعي ، ولكن بعد حدوث أذية في خلايا العضلة القلبية يفقد الغشاء الخلوي قوته ليصبح نفوذاً للجزئيات كبيرة الحجم مما يسمح بدخول Imciromab-In-111 إلى داخل الخلية والارتباط مع الميوزين ، إذ يتوضع المركب في النسيج العضلي المتأذي ، وبالتالي يتم معرفة مكان وحجم النسيج المتأذي بواسطة ماسح الإشعاع النووي Radionuclide Scanner .

➢ **كابروماب بندنتيد Capromab Pendetide :**

هو ضد وحيد النسيلة (غلوبولين مناعي جرذيIgGIK) والمشتق من عملية التحسس البدئي (initial sensitization) (مع ظاهرة التعبير عن البروتين السكري Glycoprotein من ظهارة غدة الموثة و التي تعرف بالمستضد الغشائي لسطح الموثة (PSMA) prostate surface membrane antigen . تظهرMAb ال PSMA بشكل خاص وهكذا يفيد في تمييز سرطانة غدة الموثة Prostate Adenocarcinomas ، ويستخدم هذا الدواء لدى مرضى سرطان الموثة (والذي تم تشخيصه حديثاً) ذوي معدل الخطورة العالية في حدوث نقائل لمفاوية في منطقة الحوض . ويتواجد PSMA في العديد من آفات سرطان الموثة النقائلي حيث يتفاعل الواسم الهيولي 7E11-C5.3 مع أكثر من 95% من أنواع السرطانة الغدية . ولكي يرتبط Indium-111 مع الضد لا بد من توافر عامل رابط مخلبي وهو glycyltyrosyl – (N-ethylenetriaminepentaacetic acid) –lysine HCl .

❖ **الأضداد وحيدة النسيلة المشعة والمستخدمة للعلاج A Therapeutic Radionuclide Monoclonal Antibody**

➢ **ابريتوموماب تيوكزتان Ibritumomab Tiuxetan:**

لهذا البروتين ، وأخيراً تستنتج البنية المشابهة لهذا البروتين من المورثة الجديدة بالمقارنة (بواسطة التماثل الجزيئي) مع البروتينات معلومة البنية والوظيفة . ولا تعتبر الطريقة السابقة سهلة ، إذ توجد العديد من التراكيب الوراثية بين المتعضيات بمختلف أنماطها . وعادة ، كخطوة أولى ، يتم طرح التتالي الوراثي لبدائيات النوى Prokaryotes ، وعلى الرغم من ذلك قد يحصل تراكب مع باقي المتعضيات مثل الخمائر Yeasts ، بالإضافة إلى ذلك ، يمتلك الجينوم البشري انترونات وإكسونات Introns & Exons ، كما أن المكونات الوراثية التي ترمز البروتين الواحد قد تتوضع على أجزاء الصبغي chromosome المفصولة ، أو أن المورثة قد تكون منتشرة على أكثر من صبغي واحد.

الاشعة المكروية للدنا DNA Microarrays

تحتوي كل خلية في جسم الإنسان على كامل كمية الصبغيات ، ومتممات المورثات الأساسية ، لكن جزءاً صغيراً من هذه المورثات يتم التعبير عنه في كل خلية . نستخدم مصطلح التعبير الوراثي gene expression لوصف عمليات انتساخ المعلومات الموجودة ضمن الدنا DNA إلى الرنا الرسول mRNA التي تترجم بدورها إلى بروتينات تنجز الوظائف الأساسية للخلية .

تؤمن كمية ونوع mRNA الناتجة عن الخلية معلومات عن نوعية المورثة التي تم التعبير عنها ، وكيف تستجيب الخلية بشكل ديناميكي للتغيرات الطارئة (المرض مثلاً) . تستطيع عملية التعبير الوراثي أن تعمل بآلية تشغيل \ إطفاء (On/Off) للتحكم بنوعية المورثة التي يتم التعبير عنها ، ومستوى التنظيم ، بما يشبه التحكم بالصوت (زيادة \ نقصان مستويات التعبير حسب الضرورة) ، وهكذا فإن المورثات قد تكون فعالة \ غير فعالة ، وذات مستوى تعبير عالي أو منخفض .

يأمل العلماء أن تتم دراسة التعبير الوراثي للرنا الرسول في الخلايا ، إلا أن صعوبة هذه العملية تحد من عدد المورثات التي يمكن أن تدرس في الوقت ذاته . لذلك سمحت تقنية دراسة شدفات الدنا DNA Microarrays fragment بتحليل التعبير الوراثي لآلاف المورثات بتجربة واحدة ، وبشكل سريع وفعال . تسهل تلك التقنية من تحديد وتصنيف تتالي الدنا ، وتأخذ هامة في اتجاه توزيع وتحديد الوظائف للمورثات الجديدة . فالمبدأ يعتمد على حدوث تهجين hybridize مع مرصاف الدنا الذي أدى إلى تشكله .

تتألف المجموعة arrays في هذه التجربة من العديد من عينات الدنا DNA samples ، ولقد تطورت هذه التقنية لتصبح آلية automatic ، إذ توضع العينة على رقاقة من السيليكون ، أو على صفيحة زجاجية glass plate ، أو nylon wafer . يعالج الرنا الرسول المعزول من خلايا المسبار brobe cell مع مزيج متفلور fluorescent-tagged (عادة أحمر – أخضر – أصفر) من النوكليوتيدات مع وجود أنزيم الناسخة العكسية reverse transcriptase ، وتؤدي هذه العملية إلى إنتاج الدنا الحلقي cDNA المتفلور ، إذ يقوم الفلور بإصدار الضوء إثر تحريضه بأشعة الليزر

المرض ، وفي تطوير أدوية جديدة خاصة بالمرض نفسه وربما خاصة بالمريض نفسه أيضاً . ستؤمن دراسة المعلومات الوراثية للطرق الكيميائية الحيوية البدلية في المعالجة المعتمدة على الأنزيمات، والتي ستكون بلا شك بدلية جديدة في العلاج لأن فك رموز المعلومات التي يمكن أن يزودنا به تتالي المورثات يساعد في علاج المرض في المستقبل القريب.

تفسير الترميز الجيني لتحديد علاقة البنية الوظيفية بالتأثير

Unraveling the Genomic Code to Determine Structure – Function Relationships

- **المعلوميات البيولوجية Bioinformatics**

تعتبر المعلوميات البيولوجية Bioinformatics مصطلحاً علماً يشمل العديد من الأبحاث ، إذ ساعد علم الحاسوب في تطوير وتوسيع هذا المصطلح إلى العديد من مجالات البحث العلمية . ونتيجة لتطور نظام العد العشري algorithm في علم الحاسوب أدى ذلك إلى تسهيل حل المشكلات والعقبات وخاصة في نهاية عام 2003 ، إذ تم تحديد البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين بواسطة علم البلورات باستخدام الأشعة السينية X-ray crystallography ، أو بالطنين النووي المغناطيسي NMR . كما تم مقارنة العديد من البنى الوراثية مع بعضها البعض . ولقد أدى المعلوميات البيولوجيةBoinformatics إلى تطور عدد من الفروع العلمية مثل :

- دراسة الجينوم وظيفياً Functional genomics
- دراسة الجينوم بنيوياً Structural genomics
- دراسة تطورالجينوم البشري Evolutionary genomics

إلا أن Bioinformatics يطبق لتجريب علم دراسة الجينوم الذي يعتمد على الحوسبة الإلكترونية المعقدة للمعلومات . يبدو الجزيء في الحاسوب بشكل ثلاثي الأبعاد لكل ذرة فيه ، مما يسمح بتحديد مكان كل ذرة في البنية الفراغية لهذا الجزيء ، وتحديد بدلية ونهاية السلسلة عند الحاجة لذلك . ولحسن الحظ ، يمكن وبسهولة تحميل أو بناء الجزيئات من البيانات الأساسية المتوافرة ، وبالرغم من قدرة نظام Cartesian coordinate system على تأمين الأماكن النسبية للذرات في البنية الفراغية ، إلا أن الحاسوب يقدم للجزيء إمكانية تطوره إلى البعد الرابع (الزمن) ، لذلك تستخدم طرق التحريض الديناميكي الجزيئي .

- **دراسة الجينوم وظيفياً Functional genomics**

يتم هنا دراسة التداخل في وظيفة المورثة كما يلي :

وتبدأ طريقة دراسة المجين وظيفياً بمقارنة المورثة الجديدة مع التتاليات الوراثية الموجودة في قاعدة البيانات . يمكن في بعض الحالات أن نعرف أيضاً لسم المورثة ، ووظيفتها ، والتماثل الجزيئي. ثم تستخدم المورثة كمرصاف template لعملية بناء وتركيب (في الحاسوب) البروتين بشكل ثلاثي الأبعاد . يتم تنقية وتكرار الشكل ثلاثي الأبعاد بالبحث في قاعدة البيانات عن بنى جزيئية مشابهة

١- مطياف الكتلة Mass spectroscopy ذو قدرة الفصل العالية والذي يسمح بتحديد تتالي الحموض الأمينية في البروتينات وبشكل سريع جداً .

٢- الرحلان الكهربائي ثنائي الاتجاه على الهلام يفيدنا كثيراً في دراسة البروتين .

- **علم الصيدلة الوراثي Pharmacogenomics**

عندما قامت الشركات الصيدلانية بتطوير أدوية جديدة من أجل الأمراض ، لم يكن لديها المعرفة الكافية حول كيفية استجابة المريض لهذه الأدوية ، ولم يتواجد نظام العد العشري الذي يسهل عملية التنبؤ فيما إذا كان المريض سيستجيب للدواء بشكل سلبي (ظهور التأثيرات الجانبية) ، أو بشكل إيجابي (ظهور التأثيرات العلاجية المرجوة) ، أو أن لا يستجيب للدواء أبداً . وبالتالي تم تطوير الأدوية بشكل عام لتلاءم أكبر عدد ممكن من المرضى ، إذ يعتمد المصنع على التجارب السريرية ليدرك التأثيرات الثانوية للدواء ويوثق ذلك ليستفيد منه الطبيب المشخص . وعندما يصف الطبيب هذا الدواء لا يعلم النتيجة بشكل مؤكد ، وتوضح الإحصائيات أن الدواء لا يحقق نتيجة إيجابية لكاف المرضى الذين تناولوه (وبالتالي لا يلاءم كل المرضى) ويستند ذلك بشكل أساسي على البنية الوراثية للمريض ، والعلم الذي يدرس هذه الظاهرة هو Pharmacogenomics . تتأثر استجابة المريض للدواء بالعديد من المورثات المختلفة ، كما تتم كل عمليات الامتصاص ، التوزع الاستقلاب ، الإطراح ، علاقة الارتباط مع المستقبل تحت سيطرة البروتينات والشحوم والسكريات والتي بدورها تتشكل بتأثير مورثات المريض . وتبعاً لمورثات المريض ومدى تعبيرها وإظهارها للتنوعات الصغيرة للدنا ، فإن التنبؤ الوراثي للاستجابة للأدوية أو المتعضيات الممرضة أصبح ممكناً . يهتم علم الصيدلة الوراثي بالتنوعات الخلفية inherited variation in genes للمورثات والتي تحدد الاستجابة للدواء ، ويحاول أن يحدد الطرائق الملائمة لاستخدام هذه التنوعات في معرفة مدى الاستجابة للدواء، التأثيرات الجانبية ، أو عدم الاستجابة أبداً . لذلك تعد فهرسة التنوعات الوراثية أمراً هاماً في الوقت الحاضر ، ويبحث العلماء حالياً عن تعدد الشكل للنوكليوتيد single nucleotide polymorphism (SNPs) في التتالي الوراثي لدى المريض . حيث يعتبر SNPs واسماً للتنوعات الوراثية النادرة . ولكن لسوء الحظ ، إن تحديد التتالي الوراثي التقليدي لا يزال بطيئاً وغالي الثمن ، مما يمنع من استخدامه بشكل واسع كأداة في التشخيص ، بالمقابل يتم اعتماد تقنية DNA Microarrays لتحديد SNPs في خلايا المريض ، فتساعد في تحديد استجابة الدواء قبل تناوله من قبل المريض .

- ***تقنية الاتجاه السالب للدنا Anti sense Technology***

ينفصل طاقي Strand الدنا ، خلال عملية الانتساخ الوراثي ، عن بعضهما البعض بواسطة أنظيم البوليميراز polymerase ويسمى أحد هذين الطاقين الاتجاه الموجب sense (الطاق +) أما laser . تعتبر الحموض النووية مساراً متحركاً يدخل ضمن بنية الدنا الثابتة فيحدث تهجين وربط الجزيئات المتممة (التتاليات هنا يمكن أن تتقابل مع بعضها البعض) ، وبعد حدوث التهجين ، يتم التحري عن الدنا الحلقي باستخدام الماسح الليزري laser scanner ، وبالاعتماد على وجود غياب التألق ، اللون ، الكثافة في مختلف مناطق الدنا المدروس يتم تحديد بنية الدنا . وكمثال على ذلك لدينا خليتين ، خلية من النمط type1 وهي خلية سليمة ، وخلية من النمط type2 وهي خلية مريضة ، مع العلم أن كلا الخليتين تحتويان أربع مورثات A,B,C,D . يعزل الرنا الرسول من كل خلية ويستخدم لتشكيل دنا حلقي موسوم cDNA (يستخدم في هذه الحالة اللون الأحمر والأخضر) . تمزج العينات الموسومة وتتداخل مع شدفات fragment الدنا الصغيرة التي تحتوي بدورها على المورثات المثبتة A,B,C,D immobilized . وترتبط الجزيئات tagged إلى المواقع في مجموعة شدفات الدنا بالاعتماد على المورثات التي يتم التعبير عنها في كل خلية . ثم يقوم الماسح الآلي بتحريض عملية التألق ، ويتم تخزين الصورة في الحاسوب . يقوم الحاسوب بتحديد نسبة التألق اللون الأحمر إلى الأخضر لكل منطقة ، فنلاحظ مثلاً أن كلتا الخليتين تعبر بنفس المستوى عن المورثة A ولا تعبر عن المورثة D ، وأن الخلية type1 تعبر بشكل أكبر عن المورثة B ، بينما تعبر الخلية type2 عن المورثة C بشكل أكبر ، وهذا توضيح بسيط لهذه العملية . ولقد بينت التجربة وجود 30,000 بقعة spots تم وضعها في شدفات الدنا الصغيرة . تستطيع دراسة شدفات الدنا تحري وجود تغيرات في مستويات التعبير الوراثي وطراز هذا التعبير (مثل معرفة دورة حياة الخلية) ، فقدان واكتساب المعلومات الوراثية (مثل حدوث ضياع أو تحطم أجزاء من الصبغي في الخلايا لسرطانية) ، والطفرات التي تطرأ على الدنا (مثل ظاهرة تعدد الشكل للنوكليوتيد SNPs) تعتبر ظاهرة تعدد الشكل للنوكليوتيد single nucleotide polymorphism هامة جداً ، لأنها قد تؤمن المفتاح لحل لغز كيفية استجاب الأشخاص لدواء ما وبطرق مختلفة .

- **البروتين الناتج عن الجينوم Proteomics**

ويقصد بذلك البروتين الناتج عن التعبير الوراثي للجينوم ، وتعتبر هذه العملية محاولة لدراسة كامل كمية بروتينات الخلية ، من حيث وظائفها المتمايزة ، وكيفية تداخل بعض البروتينات مع المكونات الخلوية الأخرى التي تؤثر على وظيفة هذه البروتينات . ويعد ذلك مهمة صعبة ومعقدة ، إذ يوجد من البروتينات والتي تفوق أعداد المورثات ، مع العلم أنه نادراً ما يتفاعل البروتين بشكل تلقائي لدى استخدام الطرائق الكيميائية الحيوية . ولكن علم دراسة البروتين الناتج عن التعبير الوراثي لم يتطور إلى درجة القدرة على اكتشاف أدوية مشتقة من المعلومات الوراثية المتواجدة . على أية حال ، توجد بعض التقنيات الهامة في هذا المجال منها ما يلي :

الفصل السابع

المضادات الحيوية ومضادات المكروبات Antibiotics, Antibacterial

١. مقدمة تاريخية Historical introduction

في القرون الأولى تعلم البشر أن يستعملوا المستحضرات الخام والموجودة بالطبيعة لعلاج العدوى والأمراض وبافتراض assume إنها مستحضرات تحوي مضادات الجراثيم . عام ١٩٢٩اكتشف الكسندر فليمنغ Alexander Fleming بالصدفة الخاصية المضاد الجراثيم للبنسلين واعتبر ذلك خطوة هامة في مجال الصادات الحيوية ومضادات الجراثيم . عام ١٩٣٨ فلوري وتشين Florey&Chain أدخلا البنسلين في العلاج وبدئوا بتطبيق هذا المستحضر الطبي فعلياً وبدأت نتائجه بالظهور . إن لكتشاف الجمرة الخبيثة من قبل باستور وجوبيرت Pasteur&Joubertعام ١٨٧٧وتم التوصل لذالك من خلال وضعها ضمن مستعمرة من البكتيريا وموت هذه الجرثومة بسبب البكتيريا المعينة وهذا قاد إلى لختبارات ومراقبة أخرى من قبل الاختصاصين بالميكروبيولوجيا ، حيث توصل فويلفين Vuillemin إلى تعريف مضادات الجراثيم كمصطلح وهو: اعتماد مفهوم بقاء الأقوى والذي من خلاله تقوم عضوية معينة بتدمير عضوية أخرى لحماية نفسها . وفي عام ١٩٤٢ اقترح ولكسمان Waksmanالتعريف العام والذي يقول : إن الصادات الحيوية هي مادة يتم إنتاجها من خلال مكروبات Microorganism وهذه مكروبات لها القدرة على التوالد والتكاثر وحتى تدمير مكروبات أخرى . إن التقدم الذي أبدوه المهتمين بالكيمياء الدوائية في مجال لستخدام الموارد الطبيعية ذات خواص مضادة للجراثيم تؤدي للحصول على مركبات صنعية أو نصف صنعية.

الدواء يصنف على أنه مضاد حيوي إذا توافرت فيها الشروط الآتية:

١- إذا كان منتج لستقلابي .

٢- إذا كان صنعي أو نصف صنعي ناتج عن تقليد بنية كيميائية مشابه للصادات الحيوية الموجودة بالطبيعة

٣- أن يكون المركب مقاوم وصاد لنمو وتكاثر واحد أو أكثر من المكروبات .

٤- أن يكون فعالاً في التركيز المنخفض .

إن النجاح الكبير للصادات الحيوية في العلاج جعل منها واحدة من أهم المنتجات في صناعة الأدوية اليوم. ومع تطور الأبحاث الحديثة لإيجاد مضادات حيوية كمواد جديدة لمعالجة الأمراض الجرثومية وحققت نجاحات في القضاء على العديد من الأمراض الجرثومية وهناك لكتشافات واعدة باستخدام المضادات الحيوية كدواء فعال ضد مرض السرطان والذي قد يكون في بدايته على شكل التهاب بكتيري .

٢. آلية عمل و فاعلية المضادات الحيوية : Mechanisms of Action and Activity

الثاني فهو الاتجاه السالب antisense (الطاق -) . يلعب الطاق السالب دور قالب (المرصاف) template لاصطناع الرنا الرسول في الخلية ، وينتقل الرامز code الخاص باصطناع البروتين الريبي عادة خلال هذا الطاق Strand. أحياناً يرمز الطاق الموجب جزيء الرنا ، في هذه الحالة تسمى الجزيئة الناتجة الرنا الاتجاه السالب antisense RNA . تحتوي الرنا ذات الطاق السالب تتالي متمم لما هو عليه في جزيئة الرنا الرسول ، فتؤدي إلى كبح التعبير الوراثي وبالتالي يمكن التحكم بشكل طبيعي بالجزيئات . يحدث تداخل قليلات النوكليوتيد oligonucleotide المصممة مع سلسلة الأسس النوكليوتيدية لجزيئة الرنا الرسول . قد تثبط قليلات النوكليوتيد للجزيء الطاق السالب التعبير الوراثي عن طريق تقنيع مواقع ارتباط الجسيم الريبي مع الرنا الرسول ، فتحصر عملية الترجمة وهكذا تمنع لصطناع البروتين . تستطيع أنظيم Ribonuclease H (R-Nase H) أن تدرك ارتباط DNA-RNA (الدنا ذات الطاق السالب المرتبط مع الرنا) أو ارتباط الرنا الرسول مع ذات الطاق السالب أيضاً وبالتالي تمنع حدوث هذا التداخل بين الأسس النوكليوتيدية ، وتهضم جزيء الرنا إلى حازون مضاعف double helix . لقد تم البدء باستخدام تقنية ذات الطاق السالب لتطوير أدوية قادرة على التحكم بالمرض بحصر الترميز الوراثي التداخل مع المورثات المتخرية أو التي لاتقوم بوظيفتها بشكل طبيعي ومن بين العوامل العلاجية الممكنة التي يتم البحث فيها حالياً تلك المستخدمة من أجل: - ابيضاض الدم نقوي المنشأ chronic myelogenous leukemia

- الإصابة بفيروس الإيدز HIV
- التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى الإيدز cytomegalovirus retinitis in AIDS patients
- بعض الأمراض الالتهابية

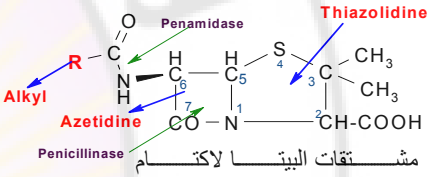
I- الطيف الصاد للبكتيريا

II- الية التأثير

III- البنية الكيميائية

التصنيف الذي اعتمد على القدرة على صد البكتيريا وعلى آلية التأثير لم يعتمد كثيرا لصعوبة التعامل معه وحصول تداخلات كثيرة بين المركبات، بينما الذي يعتمد البنية الكيميائية فهو أكثر سهولة المعتمد من قبل العديد من المراجع العلمية . سيتم إتباع التصنيف الكيميائي للصادات الحيوية Chemical Classification لاحقا:

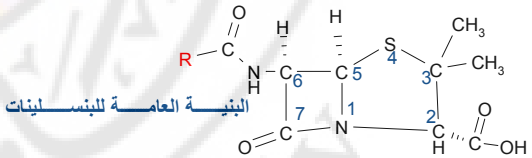
١. مشتقات البينا لاكتام β Lactam Derivatives :



يمكن تصنيف هذه المشتقات إلى خمس مجموعات اعتمادا على البنية الكيميائية والكل يحمل بنية حلقة بيتا لاكتام β– Lactam مع مجموعة لمينة حلقية،وتسمى مشتقات البيتا لاكتامين (β– Lactamin).وان مجموعات الحلقات غير المتجانسة المتنوعة ترتبط بنواة الازتيدين Azetidine ونواة تيازوليدين Thiazolidine وأهم هذه المشتقات :

أ- البنسيللين ومشتقاته Penicilins derivative

تمثل الصيغة التالية البنية العامة للبنسللينات المركبات المشتقة وتختلف كيميائياً بتوضع السلسة الأميدية المرتبطة بالجذر R على الفحم رقم (٦) وعند تغيره يتغير المركب و يولد الاختلاف والتباين في الصيغة تغير في التأثير والخصائص الفيزيوكيميائية ولاستقرار الجزيء:



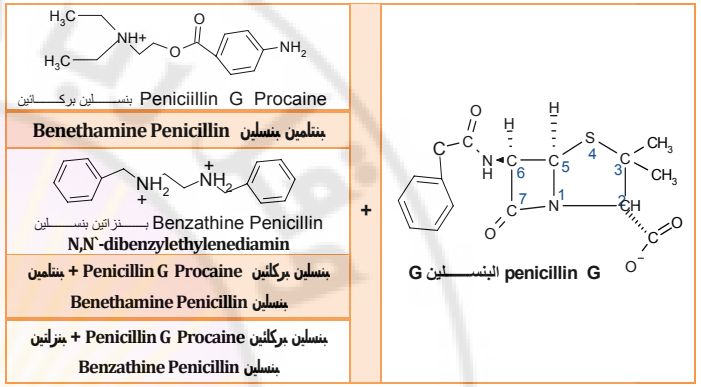
وهناك العديد من البنسلينات تم عزلهابوساطةطرق التخمير والبعض منها ظهر طبيعي وأخرى تم إنتاجها من خلال تعديل في المجموعات الوظيفة أو لاستخدام التقنية الحيوية في التصنيع واليوم والإنتاج الحالي للبنسلين

إن قدرة بعض المضادات الحيوية مثل كلورامفينيكول والترلسيكلين ، للقضاء على نمو وتكاثر العضويات الممرضة بأنواعها المختلفة قد تتخلص على أنها مضادات حيوية ولسعة الطيف . إن الفاعلية للمضاد الحيوي هو الفعالية السريرية ضد ميكروبات جرثومية محددة . وإن العديد من المضادات الحيوية ولسعة الطيف ذات فعالية فقط عندما تكون مركزة ضد الميكروبات الجرثومية الواقعة ضمن الطيف. إن الحالات التي تعمل بها المضادات الحيوية ضد العضويات البكتيرية تختلف من ولحدة إلى أخرى ، إن آلية العمل لبعض المضادات الحيوية غير معروفة بدقة فآلية عمل البنسلين على سبيل المثال معروفة ولكن لا تزال التفاصيل الدقيقة عن هذه الآليات تحت الاختبارات من قبل المختصين في جميع المجالات وهي مادة حية للبحث من أجل فهم تلك الآليات التي تميز أنظمة لستقلاب المكروبات المعدية والتي تشكل أساساً لمستقبل تطور عناصر المعالجة الكيميائية الحديثة ، لذالك تحدد آلية العمل للمضادات الحيوية من خلال القدرة على قتل البكتيريا bactericidal أو كبح نموها bacteriostatic وهنا يحد المعالج نوع المضاد الحيوي لستنادا إلى آلية عمل الصاد الحيوي Mechanisms of Antibiotic Action عند الشخص الحاضن للبكتيريا والجدول التالي يلخص ذالك:

Site of Action	Antibiotic	Process interrupted	Type of Activity
Cell wall	Bacitracin	Mucopeptide synthesis	Bactericidal
	Cephalosporins	Cell wall cross-linking	Bactericidal
	Cycloserine	Synthesis of cell wall peptides	Bactericidal
	Penicillin	Cell wall cross-linking	Bactericidal
	Vancomycin	Mucopeptide synthesis	Bactericidal
Cell membrane	Amphotericln B	Membrane function	Fungicidal
	Nystatin	Membrane function	Fungicidal
	Polymyxins	Membrane integrity	Bactericidal
Ribosome's	Chloramphenicol	Protein synthesis	Bacteriostatic
50s subunit	Erythromycin	Protein synthesis	Bacteriostatic
	Lincomycins	Protein synthesis	Bacteriostatic
30s subunit	Aminoglycosides	Protein synthesis and fidelity	Bacteriostatic
	Tetracyclines	Protein synthesis	Bacteriostatic
Nucleic acids	Actinomycin	DNA and mRNA synthesis	Pancidal
	Griseofulvin	Cell division, microtubule assembly	Fungicidal
DNA and /or RNA	Mitomycin C	DNA \synthesis	Pancidal
	Rifampin	mRNA synthesis	Bactericidal

٣. تصنيف الصادات الحيوية Classification

هنالك العديد من التصنيفات يمكن اعتمادها بعضها يعتمد على



➢ **البنسلين G: penicillin G :**

يوجد هذا المركب بشكل مسحوق ينحل بالماء مثل أملاح الصوديوم و البوتاسيوم و الكالسيوم . إن أملاح البوتاسيوم المنحلة بالماء مفضلة للاستخدام عندما نكون بحاجة إلى جرعة كبيرة من المضاد الحيوي مع الأخذ بعين الاعتبار إلى حالة فرط البوتاسيوم الخطرة في حالة الفشل الكلوي حيث أن أملاح البوتاسيوم تفضل في حالة إحتقان القلب . هذا المركب الأكثر لاستعمالاً في معالجة البكتيريا الممرضة أكثر من أي مضاد حيوي آخر من نفس المجموعة وجميع الخصائص الفارماكولوجيا تظهر في اللوحة السابقة . يوجد هذا المركب بشكل مسحوق ينحل بالماء مثل أملاح الصوديوم و أملاح البوتاسيوم وأملاح الكالسيوم . إن أملاح البوتاسيوم المنحلة بالماء مفضلة للاستخدام عندما نكون بحاجة إلى جرعة كبيرة من المضاد الحيوي مع الأخذ بعين الاعتبار إلى حالة فرط البوتاسيوم الخطرة في حالة الفشل الكلوي حيث أن أملاح البوتاسيوم تفضل في حالة إحتقان القلب . هذا المركب الأكثر لاستعمالاً في معالجة البكتيريا الممرضة أكثر من أي مضاد حيوي آخر من نفس المجموعة .اللوحة (١) تظهر جميع الخصائص الفارماكولوجيا لهذا المركب .

➢ **بنسلين G بروكائين USP penicillin G Procaine USP**

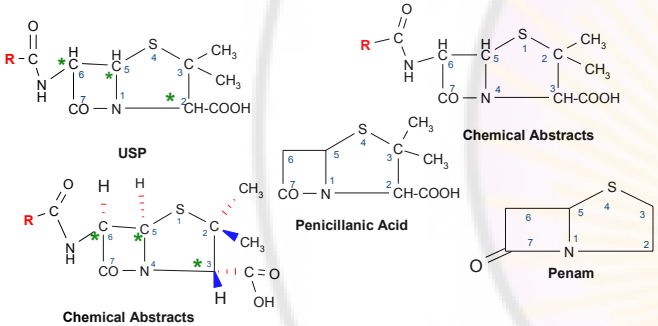
إن أول لاستخدام للأملاح الأمينية للبنسلين كان قد صنع مع البروكايين . أن البنسلين G بروكائين يمكن تصنيعة ابتدأ من البنسلين G صوديوم وهناك عدد كبير من المركبات للبنسلين G بروكائين المتوفرة تجارياً للحقن .

➢ **بنسلين G بنزاتين USP Benzatin Penicillin USP :**

يعتمد بشكل رئيسي على نولتج وعصارات البنسلينوم نوتاتوم Penicilliun Notatum و البنسلينوم كريزوجينوم P.Chrysogenun .

١. التسمية والكيمياء المجسمة أو الفراغية: Stereochenistry & Nomenclature

تسمية البنسلين تتبع إلى نظامين في الترقيم النظام الكيمائي المجرد *Chemical Abstracts* والترقيم يبدأ من ذرة الكبريت أولاً وذرة النتروجين رابعاً وهكذا يسمى البنسلين 4- thia-1-azabicyclo(3.2.0) heptane أما النظام المتبع من قبل *USP* يبدأ من ذرة النتروجين أولاً وذرة الكبريت رابعاً وهكذا يسمى البنسلين 1- thia- 4-azabicyclo(3.2.0) heptane والصيغ التالية تمثل ذاك ،يحتوي البنسلين على ثلاث ذرات كربون(٣-٥-٦) غير متناظرة مرآتي chiral ، وهذا ما يؤثر على الفاعلية البيولوجية للبنسلين وطريقة التحضير فالكيمياء المجسمة للبنسلين يشار إليها بـ :3S:5R:6R كما هو مبين ادناه:



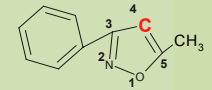
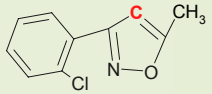
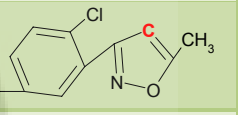
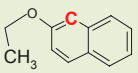
تصنيف وخصائص البنسلين : Classification and properties of panicillins

تم تصنيف البنسلينات استنادا إلى البنية الكيميائية ولستخدمت صفات البنسلين المتعددة على أساس منشأها وتصنيعها وخصائصها الدوائية والمقاومة لتجاة الأنزيمات الهضمية والجرثومية والاستخدام السريري .

٢. مشتقات البنزيل بنسيلين (البنسلين G) Benzyl penicillin Derivative

يمكن مشاركة البنسلين G مع مركبات أخرى للحصول على مركبات مطولة التأثير ومعظم هذه المركبات لا تقاوم الإنزيمات الهضمية ويتم الحصول عليها بالتخمير البكتيري وأهمها موضح في الجدول التالي:

Damascus University

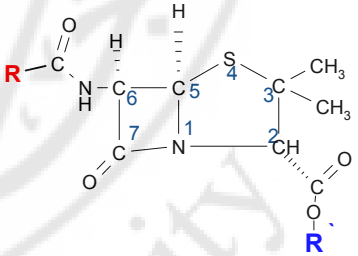
Oxacillin أوكساسيلين 5-metyl-3-phenyl-4isoxazolyl	R = 
Cloxacillinكلوكساسيللين 3-(O-chlorophenyl)-5metyl -4-isoxazolyl	R = 
Dicloxacillin ديكلوكساسيللين 3-(2,6-chlorophenyl)-5metyl -4-isoxazolyl	R = 
Nafcillin نافسللين 6-(2-ethoxyl-naphthyl)	R = 

➢ **أوكساسيلين الصوديوم Sodium Cloxacillin**

هو مقاوم للحلمهة الحامضية ولذلك يمكن استخدامه عن طريق الفم ويعطي نتائج جيدة وهو متوفر على شكل كبسولات ويجري امتصاصه بشكل جيد بخاصة عند الصائمين ويجب التقيد بإستخدامه في حالة الإصابة بالمكورات العنقودية Staphylococcus المقاومة للبنسلين G

٥. المشتقات المشابهة للامبيسللين Ampicilline derivative

عبارة عن مركبات تتشابه مع الاميسللين في الصيغ العامة تتغير فيها على المجموعة الكربوكسيلية في الموقع (٢) والمجموعة الاميدية في الموقع (٦) وهي مركبات نصف صنعية Semi synthetic ومقاومة للوسط المعدية ولأنزيمات الهضمية واللوحة التالية تبين أهم هذه المركبات:

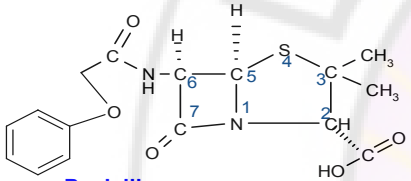


بما أن البنسلين G بنزاثين هو أملاح الديامين ، فإن (٢) مول (mole) من البنسلين متوفرة في كل جزيء وهي غير منحلة بالماء وتتطلب حوالي ٣ مل ماء لحل ١غ وهذه الخاصية تعطي المركب ثباتية أفضل وتأثير مديد . وهذا المركب ثابت اتجاه باهاء pH المعدة وليس للطعام أي تأثير على امتصاصه .

٣. مشتقات فينوكسي ميثيل بنسيلين Phenoxymethylpenicillin (V)

تتشابه هذه المركبات مشتقات البنزيل بنسيلين من حيث البنية والطيف الجرثومي والقدرة الصادة للمكورات العنقودية Staphylococcus وأهم مركب من هذه المجموعة (البنسلينV) حيث يأخذ عن الطريق الهضمي .

➢ **البنسلين V USP Penicillins V**

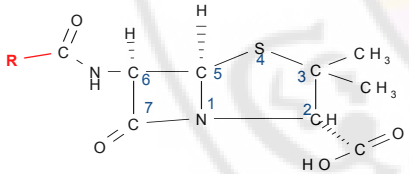


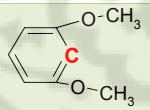
Penicilins V البنســـــلين

عام ١٩٥٣تم التوصل إلى قيمتة السريرية من قبل مجموعة علماء أوربيين ومن حينها تم استخدامه بشكل كبير وواسع بسبب مقاومته للتخريب الذي تسببه عصائر المعدة وقدرته على إعطاء تركيز ثابت في الدم

٤. المشتقات المقاومة للبنسليناز penicillinase resistance derivative

عبارة عن مركبات نصف صنعية Semi synthetic ومقاومة للوسط المعدية ولأنزيمات الهضمية واللوحة التالية تبين أهم هذه المركبات:



Methicillin ميثيسللين 2,6-dimethoxyphenyl	R = 

Damascus University

جدار الخلية والتي لايمكن أن تحققه أنواع أخرى من البنسلين . إن الأميسلين غير مقاوم الأنزيم البنسليناز وبالتالي له تفاعل حساسية غير مرغوب فية من الأشخاص المعرضين للحساسية إن أفضل لستعمال له في معالجة إلتهابات المجاري البولية التي تسببها عصيات الكولاي وهو لختيار جيد ضد الإنفلونزا إن الأميسلين ذواب في الماء وثابت في الوسط الحمضي وهو يؤخذ عن طريق الفم ويبلغ تركيزه ذروته في البلازما خلال ساعتين ويجب تكرار تناول الجرعة كل ٦ ساعات .

➢ **أموكساسللين Amoxacillin USP :** هو مضاد بكتيري واسع الطيف ويستخدم بدلاً من الأميسيلين في معالجة إصابة الجهاز البولي والتي ينصح بالاستعمال الفموي في معالجتها . إن فائدة الأموكساسللين في معالجة الزحار العصوي هي قليلة نظراً لخاصية الامتصاص الكبيرة لديه . أموكساسللين هو عبارة من بودرة بيضاء كريستالية منحلة بالماء ويمكن لمحلول مائي من أموكساسللين أن يبقى ثابت أسبوع في درجة حرارة الغرفة .

➢ **الكاربنسلين ثنائي الصوديوم DisodiumCarbencillin USP** هو مضاد حيوي له نشاط واسع ضد الميكروبات البكترية وتأثير أوسع من أي بنسلين آخر معروف وهو غير ثابت في الوسط الحمضي ولا يتم تخريبة بالـ نبسيلينياز ويستخدم في معالجة الإصابات الجهازية والبولية التي تسببها الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa ، يمكن لستخدمة مع الـ جينتاماليسين في معالجة إصابات الـ زوائف psedomonal ولايستخدم هذا العلاج الثنائي في حالة الحقن .

➢ **تيكاربسيلين ثنائي الصوديوم USP Ticarcillin :** هذا المشتق نصف المركب يشبه الكاربينسيلين (نصف صنعي) وهو غير ثابت في الوسط الحمضي لذا يعطى من طريق الفم وله خاصتين :

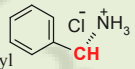
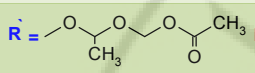
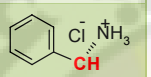
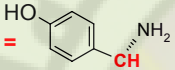
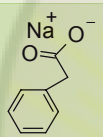
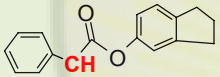
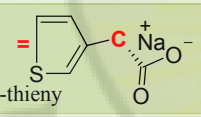
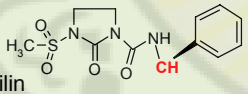
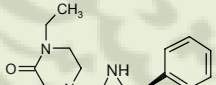
أ- خاصية دوائية أفضل ومدة تأثير أطول .

ب- وقدرة أكبر كمضاد حيوي ضد البكتيريا العصوية ومنها P.aeruginosa

☜ **مزلوسيللين الصوديوم USP Mezlocillin:** وهو غير فعال ضد β-lactamase وغير فعال أيضاً للاستعمال الفموي وهو على شكل مبلور أبيض ولملاح صوديوم منحلة بالماء قابلة للحقن ويجب أن تستخدم المحاليل مباشرة بعد التحضير خلال ٢٤ ساعة وتحفظ في الثلاجة إذا لم تستخدم بعد الحل .

٦. **الخصائص الفارماكولوجية Pharmacology Properties:** يمكن تلخيص هذه الخصائص بالوحة التالية:

Penicillin	Source	Acid Resistance	oral Absorption %	Protein Binding %	Lactamase Resistance	Spectrum of Activity	Clinical Use
Benzylpenicillin	Bio synthetic	Poor	Poor (20)	50 – 60	No	Intermediate	Multipurpose

Ampicilline أميبسللين	R̀ = H R =  D-a-Aminobenzyl
Bacampicillin باكمبيسللين	R̀ =  R =  1-ethoxycarbonyloxyethyl
Amoxacillin أموكساسللين	R̀ = H R =  6-D-(-)-a-Amino-p-Hydroxyphenyl benzyl
Carbencillin كاربنسللين	R̀ = Na+ R =  a-Carboxybenzyl
Carbencillin Indanyl كاربنسللين لندبل	R̀ = Na+ R =  α-Carboxybenzylindanyl
Ticarcillin تيكاربسيللين	R̀ = Na+ R =  α-Carboxy-3-thieny
Mezlocillin مزلوسيللين	R̀ = Na+ R =  مشـــتق Acylureidopenicilin
Piperacillin بيبراسيللين	R̀ = Na+ R =  مشـــتق Acylureidopenicilin

➢ **الأميبسلين Ampicillin USP:** إن مجموعة الـ أمينو تلعب دوراً مهماً في النشاط الطيفي الواسع ولكن آلية عملها لاتزال غير معروفة بدقة. تم اقتراح أن مجموعة الـ أمينو تعطي القدرة لإختراق

الحساسية تجاه البنسلين :Allergy to Penicillin إن الحساسية تجاه البنسلين تتراوح ضمن أشكال متغيرة بدءاً من حساسية الجلد والغشاء المخاطي إلى الحمى الناتجة . حيث أن البنسلين G هي الأكثر أما الأميبسلين قد يسبب الحساسية ولكن بصورة أخف والتي تظهر أعرضه على الجلد .

٧. **التدرك الكيمائي للبنسلين degradation for Penicillin** إن الخصائص الفيزيائية والكيميائية للبنسلين تجعل منه مركب يحتاج إلى شروط معينة من الحفظ والتحضير والاعطاء حيث كان البنسلين في البدليات ذو لون أصفر مائل للبني على شكل بودرة وغير ثابت ويحتاج إلى إعادة تبريد للمحافظة على نشاطه العلاجي ولفترة قصيرة . أما البنسلين المبلور يجب حمايته من الرطوبة وعندما يحفظ جافاً تبقى الأملاح مستقرة لسنوات وبدون تبريد ، والعديد من أنواع البنسلين لها طعم غير مستحب والذي يجب التغلب عليه في تركيب الجرعات للأطفال بعد معرفة خصائصه لفيزيائية والكيميائية . فمعظم أنواع البنسلين حامضية بسبب قيمة الـ pka المنخفضة (٢.٥-٣.٥) ولكن البعض منها مذبذب فالاشكال الحرة ليست مناسبة للاستعمال عن طريق الفم وغيره . ولملاح الصوديوم والبوتاسيوم الموجودة في معظم أنواع البنسلين قابلة للذوبان والانحلال بالماء وتكون جاهزة للتناول عن طريق الفم وغيره . أما السبب الرئيسي لتخرب البنسلين هو التفاعل الذي يسبب كسرحلقة اللاكتام تجاه عملية الحلمهة بالإضافة إلى أن pH باهاء المحلول يؤثر على كلاً من عملية الحلمهة وتفكك البنسلين . تبدأ الحلمهة بكسر حلقة اللاكتام من خلال هجوم محب للنواة بفعل مركبات الحلمهة إن المسار الأكثر سهولة وفهماً هو حلمهة الأوكسازولون لتشكيل حمض البينماليديك وهو يتلحمه ليعطي البنسلامين وحمض البينالديك إن العوامل المؤكسدة تحفز نشاط البنسلين أيضاً ولكن العوامل المرجعة لها تأثير طفيف . أما تدرك الحمض المحضر في المعدة يساهم في ضعف الامتصاص الفموي للبنسلين لذلك فإن الجهود الحثيثة للتغلب على هذه الظاهرة قد ركزت مع حساسية حلقة اللاكتام تجاه الحلمهة الحامضية مع المحافظة على النشاط المضاد للبكتيريا . والوحة التالية تبين لنا تدرك البنسلين .

Phenoxymethyl penicillin	Bio synthetic	Good	Good (60)	55 – 80	No	Intermediate	**Multipurpose**
Methicillin	Semi synthetic	Poor	Nil	30-40	Yes	Narrow	**Limited use**
Nafcillin	Semi synthetic	Fair	Variable	90	Yes	Narrow	**Limited use**
Oxacillin	Semi synthetic	Good	Fair (30)	85 – 94	Yes	Narrow	**Limited use**
Cloxacillin	Semi synthetic	Good	Good (50)	88- 96	Yes	Narrow	**Limited use**
Dicloxacillin	Semi synthetic	Good	Good (50)	95 – 98	Yes	Narrow	**Limited use**
Ampicillin	Semi synthetic	Good	Fair (40)	20 – 25	No	Broad	**Multipurpose**
Amoxicillin	Semissnthetic	Good	Good (75)	20 – 25	No	Broad	**Multipurpose**
Cerbenicillin	Semi synthetic	Poor	Nil	50 -60	No	Extended	**Limited use**
Ticarcillin	Semi synthetic	Poor	Nil	45	No	Extended	**Limited use**
Mezlocillin	Semi synthetic	Poor	Nil	50	No	Extended	**Limited use**
Piperacillin	**Semi synthetic**	**Poor**	**Nil**	**50**	**No**	**Extended**	**Limited use**

اللبنسلينات واسعة الطيف Extended spectrum penicillin ظهرت نتيجة التقدم الكبير والمميز نتيجة أعدا وتحضير البنسلينات نصف الصنعية من خلال لكتشاف أن تحول مجموعة أيونية أو قطبية في الوضع ألفا لسلسة البنزيل الجانبية لذرة الكربون في البنسلين G قاد نشاط المضاد الحيوي ضد البكتيريا السالبة: Escherichia coli، Klebsiella ، Haemophilusالمستيمة، Salmonella، Shigella. إن الأساس للنشاط الواسع الطيف المصحوب للأميبسلين ليس له علاقة بتثبيط الـ B-lactam ، حيث أن والأموكسيلين هم أكثر تغير لعمل أنزيم الـ B- lactamase المحدد من قبل العصيات السالبة . ويمكن أيضاً من ناحية أخرى أن تعويض هيدروكسي . يزود البنسلين واسع الطيف بالنشاط والإنتقاء المجسم لمجموعة الأميبسلين . بالإضافة إلى الـ الهيدوكسي بنزيل بنسلين أقل من حيث النشاط من ٢-٥ مرات في حالة أمينو بنزيل ولايوجد تشابه من حيث عدم ثباتها في الشروط الحامضية .

الإرتباط بالبروتين Protein Biding إن طبيعة سلسلة الأسيل أمينو تحدد المدى الذي يرتبط فيه البنسلين مع بروتين البلاسما ودراسة علاقة النشاط البنوي لربط البنسلين مع المصل البشري وتشير الدراسات أن مجموعات الكارهة بالماء في السلسلة الجانبية تظهر أنها مسئولة بشكل كبير عن ازدياد ارتباط بروتينات المصل .

إن لستخدام مثبطات β-lactamase مع البنسلين الحساس للـ β-lactamase في علاج الالتهابات التي تسببها β -lactamase البكتيري قد أخفقت مؤخراً وإن أخفق هذا الاندماج يتضمن :

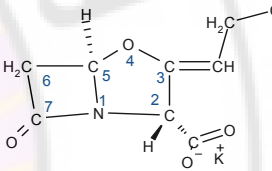
١- فشل البنسلين المقاوم للبنسليات إلى لختراق غلاف الخلية للعصويات السالبة .

٢- الارتباط العكسي مع الـ البنسلين المقاوم للبنسليناز الذي يحتاج إلى تراكيز عالية.

إن التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى تثبيط B- lactamase هي معقدة جداً وهناك مجموعتين :

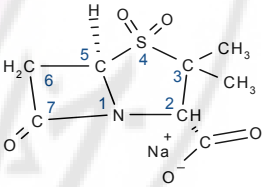
الأولى تملك ذرات غير متجانسة على الزمرة الوظيفية مثل حمض الكلافولانيك Clavulanic Acid وسولباكتام Sulbactam. والثانية تتبع لمجموعة الكاربابينيم Carbapenems

١. كلافونيت البوتاسيوم Clavulanate Potassium



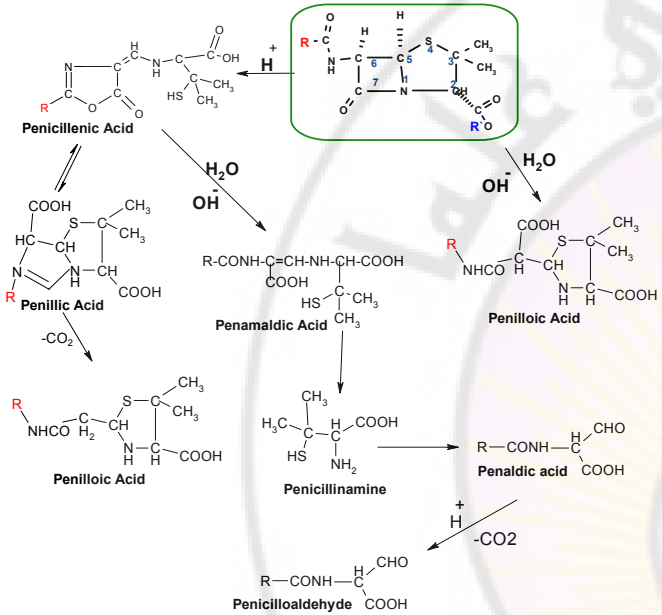
وهو مضاد حيوي معزول من السترتيوماليسيس وهو أوكسوبينام يفتقر إلى الأسيل أمينو جانبي التسلسل إن دمج الأموكسيسيلين مع أملاح البوتاسيوم متوفرة في عدة أشكال ثابتة للاستعمال عن طريق الفم في معالجة بعض الأمراض الجلدية والتهابات المسارات البولية التي يسببها β -lactamase.

٢. سولباكتام Sulbactam



هو حمض بنسليني كبريتي أو ثنائي حمض وهو مثبط فعال ضد لـ بيتالاكتاماز β -lactamase المنتج من بكتيري كالزولتف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa.

إن الجرعات الثابتة لـ أمبيسلين الصوديوم مع سولباكتام الصوديوم هي تحت لسم Unasyn أوناسين) وتستخدم في علاج الجلد والأنسجة الأمراض النسائية المسببة من قبل الـ بيتالاكتاماز- β . lactamaseالمنتجة من قبل البكتيريا التالية : S.aureus , E.Coli , Klebseilla, Enterobacter ,Acinetobacter

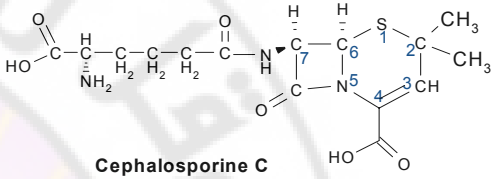


٨. المقاومة البكتيرية Bacterial Resistance

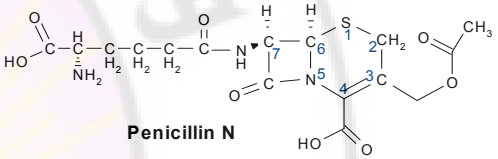
معظم مجموعات البكتيريا العصوية سالبة الغرام هي مقاومة للبنسلين ، ولعل الطريقة الأفضل لفهم آلية عمل مقاومة البنسلين هومعرفة دور الانزيمات البكتيرية والتي من شأنها إبطال فاعلية البنسلين وتنقسم هذه الأنزيمات إلى بيتالاكتاماز والاسيلاز -lactamases, acylases , وذالك من خلال فتح حلقة بيتالاكتام وهناك أيضاً آلية مقاومة مهمة أخرى وخاصة في البكتيريا سالبة الغرام كزولتف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa وهي منع نفوذية البنسلين الى الجدار الجرثومي ومنها. والجدير بالذكر أن غلاف الخلية عند البكتيريا السالبة معقد أكثر من البكتيريا الموجبة وهو يحوي على غشاء خارجي غير موجود في البكتيريا الموجبة وهذا الغشاء يشكل حاجز ضد إختراق المضاد الحيوي.

ب- مثبطات البيتالاكتاماز ومشتقاته β-lactamase derivative

هي من مضادات β-lactamase معزولة من زمرة فطور السيفالوسوريوم وهو من مشابهات البنسيللين والصيغة تمثل ذالك :



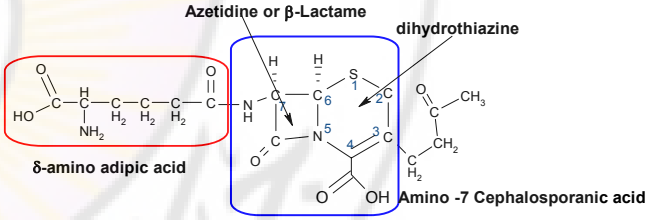
Cephalosporine C



Penicillin N

١. المركبات نصف الصنعية Semisynthetic

➢ **الصيغة الإجمالية Structure :**

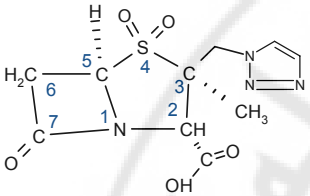


Cephalosporine C

من أجل تحضير السيفالوسورين النصف الصنعية يمكن التأكد ومراعاة مايلي :

- زيادة الثبات في الوسط الحمضي .
- تحسين improvedالحركية الدوائية i والامتصاص الفموي
- مضاد بكتيري واسع الطيف
- نشاط مقاوم ضد الميكروبات

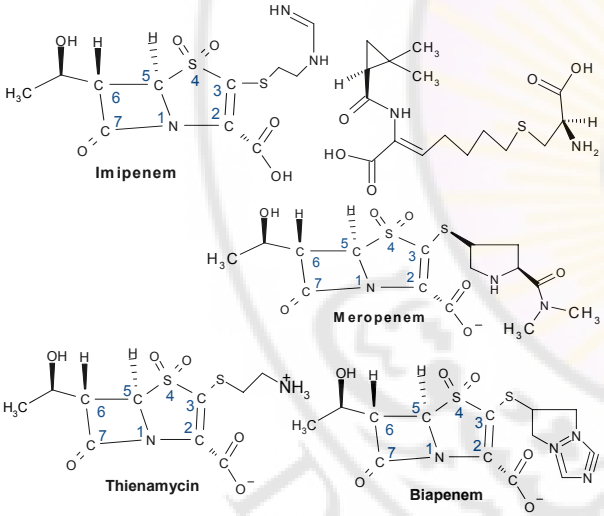
٣. تازوبكتام Tazobactam



هو حمض بنسليني كبريتي يشبه السالبكتام من حيث البنية وله قدرة أعلى على تثبيط الـ بيتالاكتاماز- b lactamase من سولبكتام Sulbactamوله نشاط واسع الطيف أكثر من حمض الكلافولانيك .

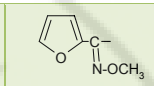
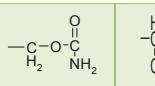
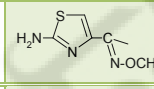
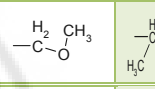
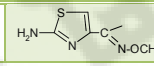
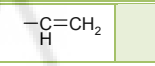
٤. مجموعة الكاربابينم Carbapenems

تضم هذه المجموعات المركبات التالية :

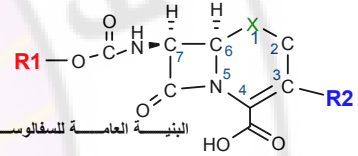


ت- السفالوسورين ومشتقاته Cephalosporin derivative

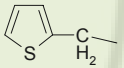
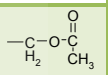
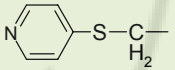
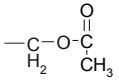
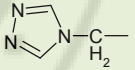
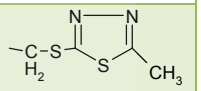
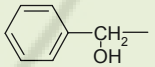
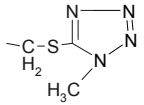
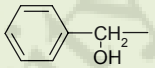
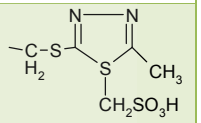
Damascus University

Cefuroxime axetil				—S—
Cefpodoxime proxetil				—S—
Cefixime			—H	—S—

II. السفالوسبورينات التي تعطى عن طريق الحقن Paraenteral Cephalosporins



البنيـــة العامـــة للسفالوســـبورين

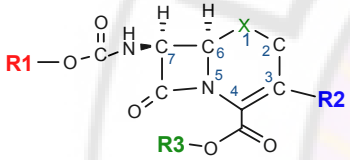
Generic Name	R1	R2
Cephalothin		
Cephapirin		
Cefazolin		
Cefamandole		
Cefonicid		

- نقص الحساسية
- التأقلم مع الجسم إذا أعطي عن طريق الفم

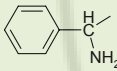
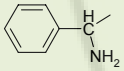
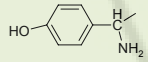
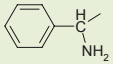
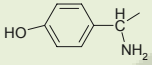
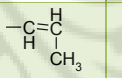
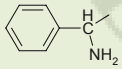
➢ **تصنيف وخصائص السفالوسبورين: Classification and properties of Cephalosporin**

تم تصنيف السفالوسبورين استنادا إلى البنية الكيميائية للسفالوسبورين C ولستخدمت صفاتة المتعددة على أساس منشأها وتصنيعها وخصائصها الدوائية والمقاومة لتجاة الأنزيمات الهضمية والجرثومية والاستخدام السريري سواء عن طريق الهضم او طريق الحقن

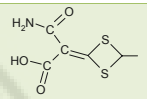
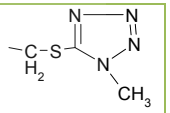
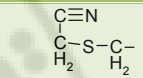
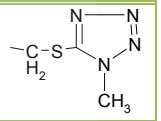
I. السفالوسبورينات التي تعطى عن طريق الهضم Oral Cephalosporins



البنيـــة العامـــة للسفالوســـبورين

Generic Name	R1	R2	R3	X
Cephalexin Amino phenyl		$-CH_3$	—H	—S—
Cephradine Amino phenyl		$-CH_3$	—H	—S—
Cefadroxil Hydroxy phenyl amino		$-CH_3$	—H	—S—
Cefachlor Amino phenyl		—Cl	—H	—S—
Cefprozil Hydroxy phenyl amino			—H	—S—
Loracarbef Amino phenyl		—Cl	—H	$-CH_2-$

Damascus University

Cefotetan		
Cefmetazole		

التداخلات الدوائية وردود الفعل الضارة

تعتبر السيفالوسبورينات من المركبات قليلة السمية ولها تأثير سمي قوي على البكتيريا .وردات الفعل الضارة للسيفالوسبورين الأكثر شيوعاً هي الحساسية المفرطة . السيفالوسبورينات التي تحتوي في الموقع (٢) على N-methyl-5-thiotetrazole مثل (Cefoperazone, Cefamandole, Ceftriaxone, Cefotetan ,.Cefmetazole) لذلك لا تعطى للمرضى الذين يتناولون مضادات تخثر فموي وعلاج كبدي بسبب لاحتمال حدوث تآزر مع هذه الأدوية .

الخصائص الفارماكولوجية Pharmacology Properties

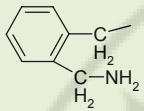
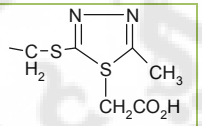
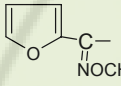
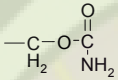
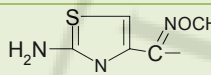
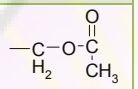
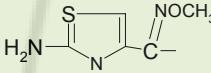
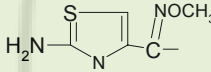
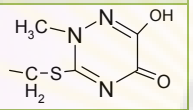
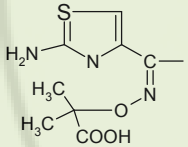
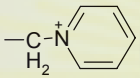
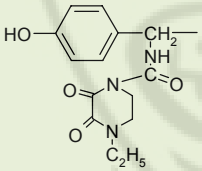
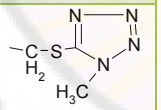
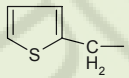
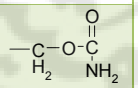
ان الخصائص الفارماكولوجية لبعض السيفالوسبورينات هولستعدادها لمقاومة β-lactamase متفاوت مع الأخذ بالاعتبار مصدر وخصائص هذه الانزيمات .وهناك صنفان بنيويتان تبحث في المقاومة الواسعة للسيفالوسبورين لا- β-lactamase

- المجموعة الوظيفية للألكوكزيمينو alkoximino في زمرة الإمينو أسليل Aminoacyl.
- الخاصة الاستبدال substitute للفاميتوكسي methoxy –α في الموقع ٧ لنواة السيفام Cepham والتي تعطي بنية فراغية من نمط الفا α.

إن النشاط الطيفي للسيفالوسبورين المضاد للبكتيريا يعتبر من المضادات الحيوية الواسعة الطيف مقارنة مع الأمبيسلين ، فالسيفالوسبورين تتصف بأنها أكثر مقاومة في التعطيل البيتالاكتاماز β-lactamase وخاصة تلك الناتجة عن البكتيريا الموجبة .

إن قدرة السيفالوسبورين مقارنة مع البنسلين ضد البكتيريا أدت إلى التوصل إلى صفات أهمها :

- مقاومة التعطيل inactivate المسبب من قبل β-lactamase
- إمكانية إختراق الخلية البكتيرية
- نشاط قوي ضد الانزيمات البكتيرية

Ceforanide		
Cefuroxim		
Cefotaxime		
Ceftizoxim		—H
Ceftriaxone		
Cefazidime		
Cefoperazone		
Cefoxitin		

➢ **مشتقات السيفالوسبورين المستخدمة Cephalosporin derivative**

١. السيفرادين Cephradine:

هو المشتق الوحيد من السيفالوسبورين المتوفر للإستعمال الطريقين (الفموي واللافموي) .

وهويشبه إلى حد كبير السيفالكسين من الناحية الكيمائية وهو ثابت في الوسط الحمضي ويمتص جيدا وهو يستخدم في علاج الإلتهابات البولية والتنفسية .

٢. السيفادوركسيل:Cefadroxil

إن فائدة هذا المركب تكمن في الفعالية على مدار اليوم أي أن هذا المركب يؤخذ جرعة واحدة يومياً . ويستخدم كما في حالة السيفرادين .

٣. السيفاكلور Cefachlor

هو مركب نصف صنعي فموي ويعتبر ثابت في الحمض وجيد الامتصاص ويصل تركيزه المطلوب إلى البلازما بصورة جيدةويستخدم في معالجة الإصابات الغير مهددة للحياة مثل H-influenza التي تقاوم البنسلين .

٤. سيفوروكسيم Cefuroximeالصوديوم usp

ويصنف على انه من الجيل الثاني بسبب نشاط الواسع الطيف وهو يشبه إلى حد كبير السيفماندول وهو فعال ضد الـ B- lactamase وهو يوزع على كامل الجسم ويخترق السحايا الملتهبة بتركيز كاف وعالٍ ويمكن للأكستيل إيستر أن يعطي قابلية إمتصاص ٣٥ - ٥٠ % معتمداً على شروط الأمتصاص الفموي (للأيستر) الذي يزداد بالطعام ويتناقص مع مضادات الاحماض ومضادات الهيستامين .

٥. السفيكسيم Cefixime

وهو أول مستحضر فموي فعال من الجيل الثالث للسيفالوسبورين ويعتبر واسع الطيف ومقاوم لعدة أنواع من β-lactamase وفعال ضد البكتريا العصوية السالبة ومنها E-coli ويستخدم لعلاج القنوات التنفسية والمسالك البولية .

٦. السفبروزيل Cefprozil USP

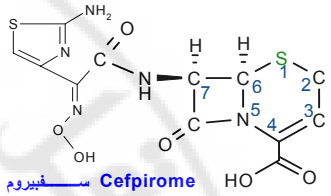
هو مستحضر فعال فموي وهو من الجيل الثاني للسيفالوسبورين ويشبه من حيث البنية السيفادروكسيل وهو أيضاً أكثر فعالية من الجيل الأول ضد الـ E-nterobacteriacea لمتصاصه جيد ولا يتأثر بمضادات الحموضة ومضادات الهيستامين .

٧. سفالوثين الصوديوم Cephalothin Sodium

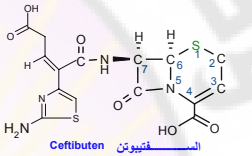
تقسم السيفالوسبورينات إلى جيل أول وثاني وثالث ورابع على أساس الاكتشاف الأولي لخاصيتها المضادة للميكروبات الجرثومية إن حلمهة الإيستر بتسبوساطةالأنستيرات الكبدية والكلوية هي المسؤولة عن تعطيل نشاط السيفالوسبورين الحقنيParaenteral الذي يحوي 3-acetoxymethyl مثل(Cefotaxime, Cephapirin, Cephalothin) وبذلك يبقى السيفادرين ومركبات لخرى يمكن لستعمالها عن طريق الفم Oralوكما هو موضح في اللوحة السابقة . يمكن تلخيص الخصائص الفارماكولوجية بالوحة التالية :

Cephalosporin المركبات	Gene-ration	Route of Administration	Acid- Resistance	Plasma Protein Binding %	β–Lactamase Resistant	Spectrum of Activity	Antipseudomonal Activity
Cephalexln	First	Oral	Yes	5-15	Poor	Broad	No
Cephradine	First	Oral. parenteral	Yes	8-17	Poor	Broad	No
Cefadroxil	First	Oral	Yes	20	Poor	Broad	No
Cephalothin	First	Parenteral	No	65-80	Poor	Broad	No
Cephaplrin	First	Parenteral	No	40-54	Poor	Broad	No
Cefazolin	First	Parenteral	No	70-86	Poor	Broad	No
Cefaclor	Second	Oral	Yes	22-25	Poor	Broad	No
Loracarbef	Second	Oral	Yes	25	Poor	Broad	No
Cefprozil	Second	Oral	Yes	36	Poor	Extended	No
Cefamandole	Second	Parenteral	No	56-78	Poor	Extended	No
Cefonicid	Second	Parenteral	No	99	Poor	Extended	No
Ceforanide	Second	Parenteral	No	80	average	Extended	No
Cefoxitin	Second	Parenteral	No	13-22	Good	Extended	No
Cefotetan	Second	Parenteral	No	78-91	Good	Extended	No
Cefmetazole	Second	Parenteral	No	65	Good	Extended	No
Cefuroxime	Second	Oral. parenteral	No / Yes	33-50	Good	Extended	No
Cefpodoxime	Second	Oral	Yes	25	Good	Extended	No
Cefixime	Third	Oral	Yes	65	Good	Extended	No
Cefoperazone	Third	Parenteral	No	82-93	Good	Extended	Yes
Cefotaxime	Third	Parenteral	No	30-5 1	Good	Extended	Yes
Ceftizoxime	Third	Parenteral	No	30	Good	Extended	Yes
Ceftriaxone	Third	Parenteral	No	80-95	Good	Extended	Yes
Ceftazidime	**Third**	**Parenteral**	**No**	**80-90**	**Good**	**Extended**	**Yes**
Ceftibuten	**Third**	**Oral**	**Yes**	**-**	**Good**	**Extended**	**No**
Cefepime	**Fourth**	**Parenteral**	**No**	**16-19**	**Good**	**Extended**	**Yes**
Cefpirome	**Fourth**	**Parenteral**	**No**	**-**	**Good**	**Extended**	**Yes**

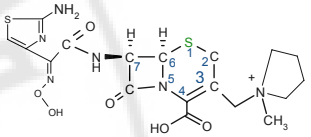
Damascus University



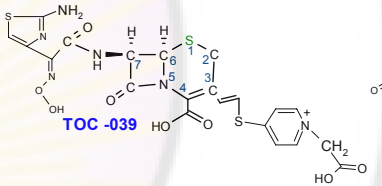
Cefpirome سـفبيروم



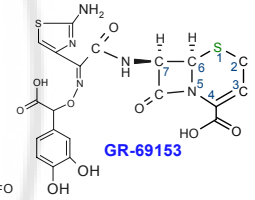
Ceftibuten السـفتيبوتن



Cefepime السـفبيم



TOC -039



GR-69153

السفوكستين ضد المقاومة البكتيرية تعود إلى مقاومة الحلمهة المسببة الـ β–Lactamase ويستخدم السفوكسيتين في معالجة الإصابات المسببة من قبل الجراثيم الهوائية واللاهوتية لذلك يصنف من الجيل الثاني

.

١٤. سفوتيتان ثنائي الصوديوم Ceftibuten USP

وهو الجيل الثالث للـ سيفالوسبورين والذي يشبه من حيث البنية السيفوكسيتين وعلى غرار السيفوكسيتين فإن السيفوتيتان مقاوم للـ β - lactamse وهويشبه بذلك السيفوكسيتين .

III. السيفالوسبورينات الجديدة Newer Cephalosporins

يجري باستمرار التطوير والتعامل السريري مع السيفالدسبورين وهو ينقسم إلى فئتين :

أ- سيفالوسبورين فموي مقاوم للـ β-latamase

ب- سيفالوسبورين غير فموي مقاوم للـ β -latamase

وأهم هذة المركبات التالية :

١. السفتيبوتن Ceftibuten USP

يكون شكل بودرة بيضاء وليس لها رائحة وعلى عكس الأمبيسلين فإن السيفالوثين مقاوم للبنسيلينار وهو ذو امتصاص ضعيف لذا لا يعطى عن طريق الفم وقد لوحظ وجود ألم وتخريش عن طريق الحقن بالعضل أو الوريد .

٨. سفازولين الصوديوم Cefazolin Sodium USP

هو أحد سلاسل السيفالوسبورين النصف صنعية الذي تم فيه إستبدال وظيفة الـ Acetoxy بـ بالتيول وهو فعال عن طريق لستخدامه بالعضل أو الوريد ويزود المصل بأعلى مستوياته .

٩. السفلماندول Cefamandole USP

أن أسترة مجموعة hydroxyl تتغلب على عدم ثبات السيفلماندول في الشكل الصلب للجرعة ويكون ذو تركيز أكبر عندما يكون لافموي وهو يعتبر الأول من الجيل الثاني وهو غير ثابت بالانحلال وأكسدة الـ CO2 .

١٠. سفونيسليد الصوديوم Cefonicid USP

هو مركب من الجيل الثاني للسيفالوسبورين نصف عمره حوالي ٤.٥ ساعة وهو متوفر على شكل أملاح الصوديوم عالية الإنحلال بالماء وهو معد للحقن وهو ثابت مدة ٢٤ ساعة عند درجة الحرارة ٢٥ و٧٢ ساعة

١١. سيفورانايد Ceforanide USP

وهو من الجيل الثاني للسيفالوسبورين لأن خاصية المضادة للبكتيريا مشابهة للـ سيفلماندول وله فعاليةجيدة ضد الامعائيات Enterobacteriaced وخاصة القولونيات E-coli

١٢. سفوبرازون الصوديوم Cefoperazone USP

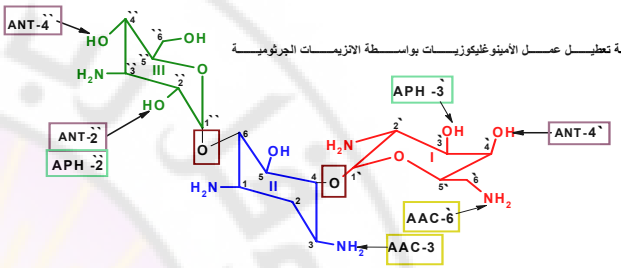
وهو الجيل الثالث ومن السيفالوسبورينات المضادة الزوائف Antipseudomonal والتي تشبه البيبرا سلين piperacillin من الناحية الكيمائية والميكروبية . وهو فعال ضد الزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa وعلى عكس البايبراسيلين فهو مقاوم β–Lactamase الذي يثبط السيفالوسبورين ويتم إفرازه بشكل أولي في الصفراء والخلل في وظيفة الكبد تؤثر على تنقيته .

١٣. سفوكسيتين الصوديوم Cefoxitin USP

وهو مركب نصف صنعي يمكن الحصول عليه من خلال تعديل السيفلماليسين إن فعالية

Damascus University

آليـــة تعطيـــل عمـــل الأمينوغليكوزيـــات بواســـطة الانزيمـــات الجرثوميـــة



تعتبر من المضادات الحيوية ذات التأثير القاتل للبكتيريا من خلال وقف تصنيع البروتين حيث ترتبط بالوحدة الريبوزيمية Ribosomal 30S ارتباطا معقدا غير عكوس وبالتالي تمنع عملية الترجمة للبروتين ، نلاحظ أن الاستخدام المتزايد للامينوغليكوزيدات قد تسبب ازدياد ظاهرة المقاومة البكتيرية لهذه المركبات ويكون ذلك من خلال أنزيمات تفرزها البكتيريا تعمل على تعطيل الفعالية للأمينوغليكوزيدات وتسمى Aminoglycosid Inactivating enzyme ويعتقد أنها من الأشكال التالية:

a-Aminoglycosid Amino acetyl transferases (AAC), b-Aminoglycosid Phospho-transferases (APT)
c-Aminoglycosid Nucleotide transpheras (ANH),

يعتبر الجنتاميسين التوبرامايسين مقاومين للإنزيم الثاني بسبب عدم احتوائهما على زمرة الهيدروكسيل في الحلقة رقم1 يعتبر الأميكاسين أهم الامينوغليكوزيدات بسبب تأثيره القوي إضافة إلى كونه مستعصي على معظم الأنزيمات المخربة. الامينوغليكوزيدات المعروفة ويعتقد أن ذلك بسبب إضافة زمرة (امينوهيدروكسي بيوتارك أسيد) التي تقلل من تأثير الأنزيم عليه لأسباب غير معروفة.

٣. العلاقة بين البنية الكيميائية الفراغية والفعالية Structure-Activity Relation ships

تقسم بنية الامينوغليكوزيدات إلى ثلاث أقسام بثلاث حلقات :

ويمتلك هذا المستحضر قدرة ممتازة على مقاومة معظم البكتريا الامعائية و سلبيات الغرام كا Enterbacteracea وH-influenza وهوليس فعالا ضد S-aureus وينصح باستعماله بحالات الالتهابات التنفسية والمجاري البولية والامراض النسائية .

٢. السفيم Cefepime

وهو مستحضر سيفالوسبرين غير فموي مضاد لمقاومة الـ β- lactamase من الناحية الكيمائية وأما من الناحية الميكروبية فهو يشبه السيفوبيرم ولديه نشاط واسع الطيف ضد البكتيري.

لوحظت قدرة السفيم في علاج التهاب المسالك البولية والتهاب القصبات وأمراض العظم المزمنة والتهاب المرارة .

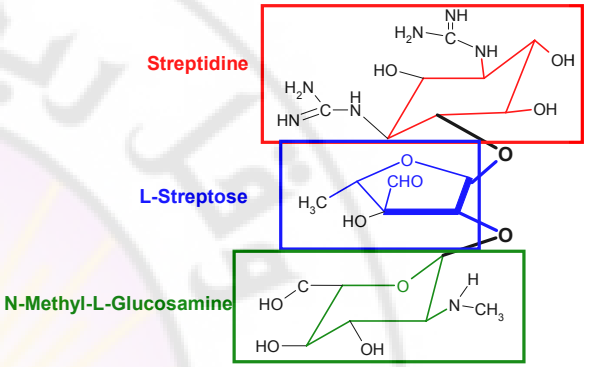
ث - الامينوغليكوزيدات Aminoglycosides

١. مقدمة Introduction

إن الامينوغليكوزيدات من الناحية الكيميائية Chemistry وتبعاً للتسمية فإن الامينوغليكوزيدات تتألف من سكاكر أمينية ترتبط مع بعضها برولبط غليكوزيدية وجميعها تحتوي على الأقل سكر سداسي أميني. وجميعها قلويات قوية وأملاح حموضها غير العضوية تعتبر ذوابة جيدة بالماء وتبعاً لهذه الخواص فإنها تمتاز بتوزع جيد في سوائل الجسم ولكن ليس في النسج العظمية أو الجهاز العصبي المركزي أو النسج الدهنية. تميل هذه المركبات لتتركز في الكلية وتطرح بشكل أساسي عن طريق التصفية الكلوية. يعتبر الستربتوماليسين Streptomycin هو الأول من زمرة الأمينوكليوزيدات حيث تم اكتشافه في عام ١٩٣٩ من بين جميع الأدوية المضادة الحيوية المعزولة و المستخرجة من الستربتوماليسين يوجد ستة أدوية تسوق حالياً كمضادات حيوية وهي: الجنتاميسين Gentamycin ،النيوميسين Neomycin،الكناميسين Kanamycin ، الباروماليسين Paromomycin،التوبرامايسين Tobramycin و النتيلماتيسين Netilmicin يعتبر الأميكاسين Amikacin مشتق نصف صنعي من الكناميسين. تمتاز الامينوغليكوزيدات جميعها بامتصاص فموي ضعيف حوالي ١% لذا فإنه من المفضل إعطائها على شكل حقن عضلية ولكن بسبب السمية الكلوية لهذا الأدوية فإن المعالجة الجهازية بها تقتصر على الإصابات و الانتلانات الشديدة والبكتيريا المعقدة على المضادات الحيوية الأخرى. تعتبر الأمينوغليكوزيدات من المضاد الحيوية الواسعة الطيف ولكن تعتبر البيتا لاكتامات أفضل منها في علاج المكورات الإيجابية و السلبية الغرام إن إعطاء البيتا لاكتامات بالمشاركة مع الامينوغليكوزيدات يعطي تأثيراً تآزرياً.

٢. آلية التأثير والمقاومة الجرثومية:Mechanism of action and Microbial Resistance

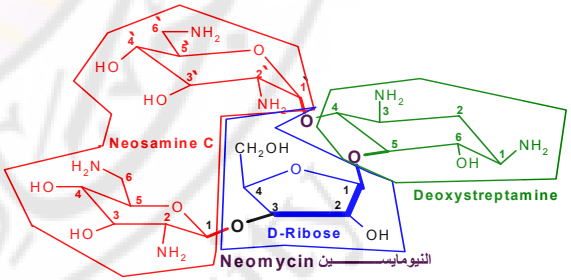
الصيغة التالية تبين لنا البنية العامة للأمينوغليكوزيات ومن خلالها يمكن فهم آلية التأثير هذه المركبات :



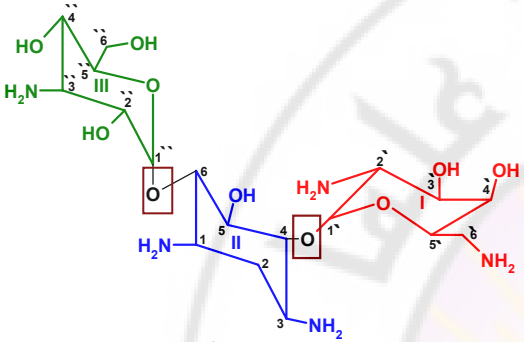
Streptomycin الستربتومايســـــــــين

هو على شكل بودرة بيضاء عديمة الرائحة تمتص الرطوبة ولكنها ثابتة ضد الضوء و الهواء ، ذواب جيد في الماء ويشكل محاليل حمضية قليلة وهو ذواب ضعيف في الغول من خلال تفاعله مع الحمض فإنه يعطي streptidine والمركب المؤلف من يتصرف هذا المركب على شكل حمض ثلاثي الوظيفة بسبب مجموعتي الغولنيدن و مجموعة الأمين الثلنوي، ان أفضل درجة PH لثبات هذا المركب هي pH=4,5_7 إن الستربتومايسين ينتجبوساطة*Streptomyces griseus* ولستربتومايسين بشكل عام له سمية كلوية خطيرة وغير عكوسة لذا فإن المرضى الذين يعالجون بهذا العقار يجب أن يخضعوا لفحوصات دورية وفي الآونة الأخيرة ظهرت مشاكل علاجية لهذا الدواء وهي المقاومة البكتيرية المتزايدة .

☜ ***Neomycin Sulfate كبريتات النيوملميسين***



Neomycin النيومايســـــــــين



البنيـــــة الكيميائيـــــة الفراغيـــــة للأمينوغلايكوزيـــــدات

الحلقة I : تعتبر الحلقة الأولى (Ring I) هامة جداً وذلك بسببين :

١- إنها المسؤولة عن الفعالية القاتلة للبكتيريا و الواسعة الطيف

٢- أنها الهدف الرئيسي للأنزيمات المخربة للأمينوغلايكوزيدات

☜ الزمرة الامينية (NH2) الموجودة على الكربون٢ و٦ مهمة جداً لفعالية المركب (٦ أهم من ٢) في الفعالية

☜ إن إجراء عملية إضافة مجموعة مثيل إلى زمرة الأمين أو الهيدروكسيل الموجودة على الكربون (٦) لن يؤثر أو يقلل من فعالية المركب لكن لها تأثير جيد حيث تزيد مقاومة المركب لعمليات الأستلة الانتزاعية التي تقوم بها البكتيريا

☜ إزالة زمرة الهيدروكسيل من الكربون (٣و٤) تزيد من مقاومة عمليات الفسفرة التي تقوم بها الأنزيمات المضادة APH

الحلقة **II** : تحدث أستلة زمرة الأمين على الحلقة الثانية(RingII) الموجودة على الكربون(١) قد لا يؤثر في فعالية المركب ولكن بإضافة مجموعة ليتيل فإن الفعالية تقل مع زيادة المقاومة للأنزيمات

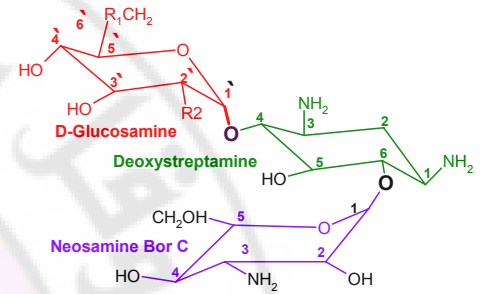
الحلقة **III** : تعتبر هذه الحلقة أقل تأثراً بالتغيرات الهيكلية من الحلقتين السابقتين ومع ذلك فإن:

☜ مجموعة الهيدروكسيل في الموقع ٢ ضروري لفعالية هذا المركب

☜ إن زمرة الأمين على الكربون ٣ يمكن أن يكون أمينياً أولياً أو ثانوي

٤. أهم المركبات Products

☜ ***كبريتات الستربتوملميسين Streptomycin sulfate***



Kanamycin A: $R_1 = NH_2$ $R_2 = OH$ **Kanamycin B: $R_1 = NH_2$ $R_2 = NH_2$**

Kanamycin C: $R_1 = OH$ $R_2 = NH2$

عزل هذا المركب عام ١٩٥٧ نتيجة تخمر *Streptomycin Kanamyceticus* والمركب الناتج يعالج البكتيريا المعوية والمتفطرات Mycobacteria, ومن البنية الكيميائية نلاحظ وجود ثلاث مركبات من *كناميسين* :A,B,C

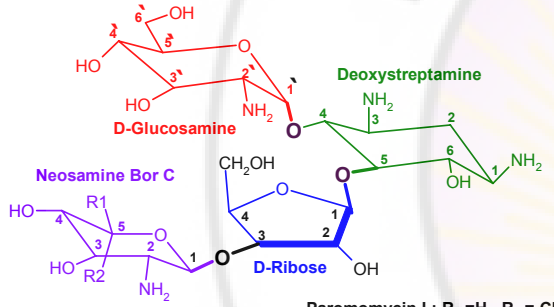
☜ أميكاسين : *Amikacin*

هو مركب نصف صنعي ينتج من عملية الأسئلة بإضافة مجموعة L-AHBA والتي تعتبر فعالة أكثر من D-AHBA إن الميزة التي تجعل من الأميكاسين أفضل من الغليكوزيدات الأخرى هو انه مقاوم للإنزيمات المخربة للغليكوزيدات أكثر من باقي المضادات الحيوية الغليكوزيدية بما فيها الجنتاميسين و التوبراميسين كما إن الدراسات الأولية أظهرت أن الأميكاسين اقل سمية من الجنتاميسين و الكناميسين . ملاحظة: أن الأميكاسين يجب أن يعتمد فقط لعلاج الحالات الانتانية المعقدة و المستعصية للمضادات الحيوية الأخرى خوفا من تفاقم وظهور سلالات بكتيرية مقاومة له

اكتشف النيوميسين عام ١٩٤٩من خلال عملية البحث عن أدوية أكثر أماناً من الستربتوميسين وقد تم عزله منStreptomycin faradiae يعتبر النيوميسين من الأدوية التي تستخدم في علاج إنتانات الجهاز الهضمي وذلك بسبب امتصاصه البطيء من جهاز الهضم كما أنه يستخدم في علاج الانتانات الجلدية كما انه لا يعطي أي تأثير جهازي إذا استخدم عن طريق الفم إن المقاومة البكتيرية لهذا الدواء نادرة كما أن آثاره الجانبية قليلة بالمقارنة مع الستربتوميسين . يعتبر النيوميسين عبارة عن مزيج من ثلاث مركبات هي Neomycin A و Neomycin B و Neomycin C

☜ كبريتات الباروموميسين *Paromomycin Sulfate*

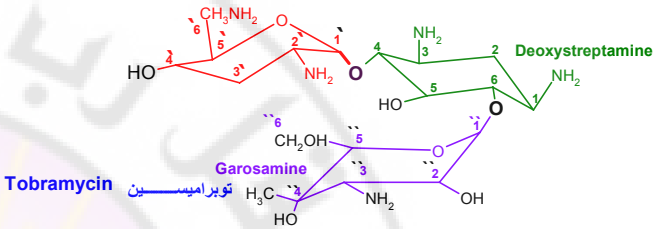
تم عزل هذا المركب عام ١٩٥٦ نتيجة تخمر *Streptomycin* Spوالبنية الكيميائية مشابهة للنيوميسين:



Paromomycin II : $R_1 = CH_2NH_2$ $R_2 = H$ **Paromomycin I : $R_1 = H$ $R_2 = CH_2NH_2$**

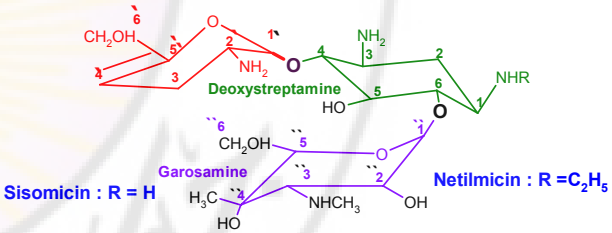
Paromomyci

☜ كناميسين *Kanamycin*

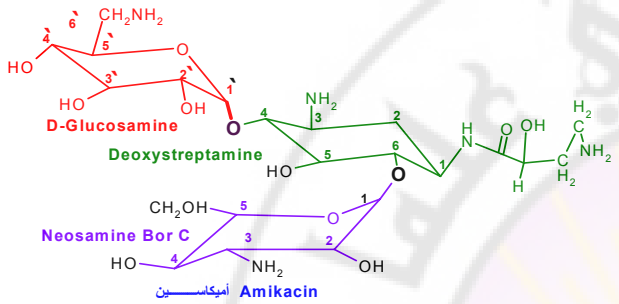


ادخل التوبرامايسين في عام ١٩٧٦ ويعتبر الأكثر فعالية من مجموعة الامينات الغلوكوزيدية و تدعى Nebramycin تم الحصول عليه من التخمر الجرثومي لذرية Strain *Streptomyces tenebrarius* تم الحصول على خمس ومنها التوبرامايسين مركبات متشابهة مع الاختلاف في المواقع(٦،٦ ، ٦``، ٤، ٤ ، و٥) إن من أهم ميزات التوبرامايسين هو فعاليته ضد سلالات الزولئف الزنجارية والتي تتفوق فعالية الجنتاميسين بضعفين أو أربعة كما إن بعض السلالات المقاومة الجنتاميسين هي حاسة أمام التوبرامايسين ولكن بعض العصيات السلبية الغرام والعنقوديات هي حاسة للجنتاميسين أكثر من التوبرامايسين.

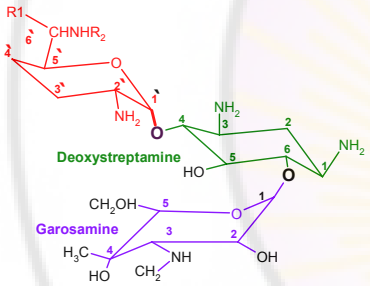
☜ **كبريتات النيلميسين Netilmicin sulfate**



هو مركب نصف صنعي يشتق من السيسوميسين من خلال عملية أثيلة ethylation ارجاعية للسيسوميسين المستخرج بدوره من فطور الميكرو مونو سبورا (Micromonospora) كما وان السيوميسين و النتيلميسين شبيهان بالجنتاميسين من الناحية الكيميائية وهما أيضا لهما نفس فعالية الجنتاميسين تقريباً ضد معظم سلالات من الزلئفة الزنجارية و المتحولة الذهبية ولمن النتيلميسين يعتبر فعالاً ضد بعض السلالات المعتمدة ضد الجنتاميسين مثل E.Coli بينما السيوميسين يكون فعالاً ضد مجموعة صغيرة جداً من السلالات المعقدة للجنتاميسين إن السمية الكلوية للنتلميسين اقل منها للجنتاميسين.



☜ **جنتاميسين Gentamicine :**

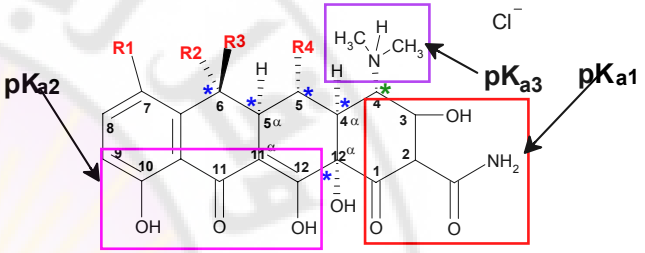


Gentamycin C_1: $R_1 = R_2 = CH_3$ Gentamycin C_1a : $R_1 =$ $R_2 = H$ Gentamycin C_2: $R_1 = CH_3$ $R_2 = H$

عزل الأول مرة في عام ١٩٥٨ وتم اعتمادة عام ١٩٦٣وكغيره من الغليكوزيدات يعتبر الجنتاميسين مضاد حيوي واسع الطيف يمتلك فعالية ضد الزولئف الزنجارية و العصيات الامعائية وهو فعال لعلاج العديد من الإصابات الجلدية على شكل مراهم وكريمات و يعتمد لعلاج الإصابات الانتانية ما بعد الحروق وخاصة وإن الأشكال الحقنية من الجنتاميسين (٤٠مغ) تستخدم لعلاج الانتانات الجهازية (البولية و التناسلية) الشديدة كما يستخدم لعلاج الانتانات المكتسبة في المستشفى يعتبر الجنتاميسين عبارة عن مزيج من ثلاث مركبات الجنتاميسينC1 و الجنتاميسينC2 و الجنتاميسينC1a كما يوجد نوعين آخرين من الجنتاميسين هما جنتاميسينA وجنتاميسينB غير متوفرين في الأشكال التسويقية

☜ **كبريتات توبرامايسين Tobramycin Sulfate**

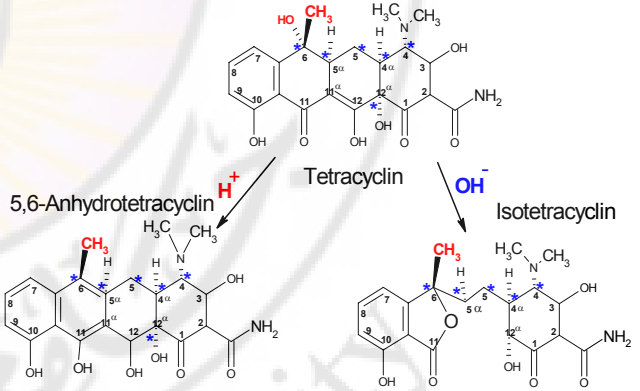
التشكيل الكيميائي الفريد للتتراسيكلينات يعطيها ثلاث ثوابت تشرد حمضية pk_{a1},pk_{a2},pk_{a3} ويمكن تمثيل ذالك من خلال المجموعات الوظيفة التالية :



تمتلك هذه المركبات خاصية مهمة وهي خاصية التصاوغ Isomer حيث أنها تمتلك القدرة على إعطاء مصاوغ صنوي Epimerization على الذرة (٤) وتدعى المركبات الناتجة بالتتراسيكلينات المصاوغة الصنوية Epitetracyclines ويتم ذلك في الأوساط الحمضية أظهرت الدراسات أن المصاوغات الناتجة تمتلك فعالية أقل من المركبات الأصلية وهذا هو السبب في تناقص فعالية الادوية المشتقة من هذه المجموعة

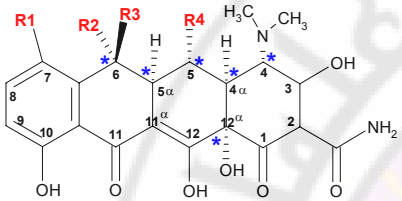
الخواص العامة للتتراسكلينات Tetracycline Properties

تؤدي الحموض القوية الأسس القوية إلى تخرب هذه المركبات وتحويلها الى مركبات اخرى حسب الالية التالية



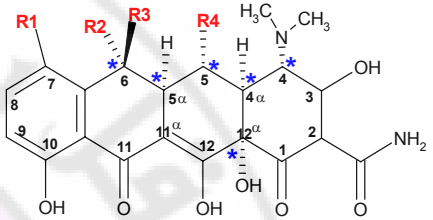
ج- التتراسيكلينات TETRACYCLINES

١. البنية الكيمائية العامة :Structure

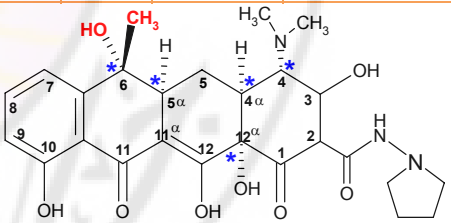


البنيـــة الكيمائيـــة العامـــة للتتراســـــــيكلين

تعتبر التتراسيكلينات من أهم الصادرات الحيوية ولسعة الطيف ويمكن الحصول عليها ابتدأ من التخمريوساطةالجراثيم المتسلسلة *Streptomyces* تتألف هذه الزمرة من تسع مركبات مهمة وهي : Tetracycline , Rolitetracycline Oxytetracycline, Chlortetracycline , Meclocycline Demeclocycline, Methacycline , Doxycycline , Minocycline كما توجد عناصر كثيرة أخرى ناتجة عن طرق التخرب ولكنها لا تمتلك أي لاستخدامات طبية مفيدة يتم الحصول على التتراسيكلينات عن طريق عملية التنفس لاهوائي في خلايا بكتيرية من زمرة *Streptomyces* إن تسمية هذه الزمرة تأتي من الشكل الرباعي الحلقات للبنية الكيميائية حيث أن جميع مركبات هذه الزمرة متشابهة في التركيب وفي الخواص و الطيف الفعال لكنها غير متطابقة إن البنية الفراغية للمركبات رباعية الحلقات معقدة جدا فهي تحتوي على ستة اطراف Member غير تناظرية Asymmetric Centres أو خمسة مراكز على الأقل حسب التفرعات الكيميائية الموجودة على الذرات الكربونية $4,4_{\alpha},5,5_{\alpha},6,12_{\alpha}$ فمثلا "الدوكسسيكلين" و "الاوكسي تترلسيكلين" يحتوي على مجموعة α- hydroxyl في الموقع(5) بينما تحتوي العناصر الأخرى على ذرة هيدروجين في نفس الموقع . تعتبر للتتراسيكلينات مركبات مذبذبة Zwitterion تشكل أملاحا مع الحموض أو الأسس وتوجد في المحاليل المعتدلة على شكل ليونات مزدوجة تتشكل هذه الأملاح في الأوساط الحمضية من خلال عملية بروتنة protonition على زمرة الاينول enol المرتبطة على الكربون رقم٢، وتوجد على شكل بلورات شديدة الذوبان في الماء بينما تكون الأملاح المذبذبة من هذه المركبات مترسبة في المحاليل المائية على شكل بلورات ويتم منع هذه العملية من خلال إضافة زيادة من الحمض يستخدم ملح كلوريد الصوديوم عادة في عملية تصنيع الأشكال الفموية لمثل هذه المركبات و تكون غالبا ملبسة أو على شكل كبسولات بسبب طعمها الشديد المرارة وأيضا يمكن تشكيل أملاح ذوابة في الماء في الأوساط القاعدية ولكن تكون الأملاح المتشكلة مع المعادن ثنائية و متعددة التكافؤ غير منحلة في الماء إن



المركبات المستعملة	R1	R2	R3	R4
تتراسكلينTetracycline	H	CH_3	OH	H
كلورتتراسكلينChlortetracycline	Cl	CH_3	OH	H
أوكسي تتراسكلينOxytetracycline	H	CH_3	OH	OH
دمكلوسيكلينDemeclocycline	Cl	H	OH	H
مناسيكلينMethacycline	H	CH_2		OH
دوكسيسيكلين Doxytetracycline	H	H	CH_3	OH
مينوسيكلينMinocycline	H_3C, CH_3, N	H	H	H



رولي تتراسكلين Rolitetracycline

ويتبين أن السمة العامة المشتركة بين جميع المركبات الفعالة من هذه الزمرة هو"6-demeth-6-deoxytetracycline " وهو المسؤول عن الطيف الواسع لمثل هذه المركبات تعتبر الجذور المرتبطة مع الذرات الموجودة (١١،١٠،٤،٣،٢،١، α١١،α١٢) مهمة جدا في الفعالية الدوائية لهذه المركبات حيث أن التغير في هذه الأفرع يؤدي إلى تغير في خواص و فعالية المركبات "تعتبر هي الأوجه المحبة للماء". تعتبر مجموعة" Enolized

ان الالية تتم من خلال هجوم المجموعةOH الموجودة على الكربون (٦) فالحموض تسبب عملية سحب الماء من خلال سحب زمرة الهيدروكسيل على الكربون (٦) وسحب الهيدروجين من الكربون(5a) مما يسبب لنزياح الرابطة المزدوجة بين ذرتي الكربون (12 و 11a) لتشكل رابطة مزدوجة بين ذرتي الكربون رقم (12 و 11a) وذلك لتشكيل الطنين Resonant المفضل ذي الطاقة الأعلى و ينتج في النهاية ما يسمى بلا ماء التتراسيكلين أو لنهدروتتراسيكلين anhydrotetracycline غير فعال إما بالنسبة للمركبات القاعدية القوية فإنها تحفز لتفاعل بين هيدروكسيل الكربون(٦) والمجموعة الكيتونية (١١) مما يسبب لنقسام الرابطة المشتركة بين ذرة الكربون 11 و11a وتشكيل حلقة لاكتون وتخريب البنية الأساسية الرباعية الحلقات لهذه المركبات العديد من المعادن مثل "الكالسيوم، المغنيزيوم، الحديد" تتفاعل مع هذه المركبات معطية مستخلبات ثابتة غير منحلة في الماء مما يؤدي إلى تعطيل الامتصاص من الجهاز الهضمي لهذه المركبات في حال تم تناولها عن طريق الفم بالتزامن مع بعض الأغذية الغنية بهذه المعادن أو مع بعض الأدوية مثل مضادات الحموضة أو معوضات الحديد و الفيتامينات مع المعادن بما أن هذه المركبات شديدة الألفة للكالسيوم فإنها قد تتركز في العظام و الأسنان الفتية وبالتالي فإنها تسبب تلون و لصفرار في أسنان و عظام الأطفال تحت ٨ سنوات "مضاد لستطباب" وسبب هذه الألفة الشديدة ليضا فان المركبات الرباعية الحلقات تعزز في حليب الأم المرضعة مع الكالسيوم وأيضا لها القدرة على لختراق حاجز المشيمة

٢. آلية عمل التتراسيكلينات و المقاومة الجرثومية Mechanism of Action and Resistance:

تعتبر التتراسيكلينات من المثبطات النوعية لعملية تصنيع البروتين في خلايا البكتريا حيث ترتبط بالوحدة 30S من الجسيمات الريبية مشكلة معها معقدا و بالتالي تمنع ارتباطmRNA و tRNA ترتبط التتراسيكلينات بالجسيمات الريبية البشرية ولكن بالقة اقل هناك ثلاثة طرق بيوكيميائية تعتمدها بعض سلالات البكتريا في تطوير مقاومة ضد التتراسيكلينات :

- تدفق الوسائط بالعبور الى النسج وبالتالي لنقص تركيز التراسيكلين فيها.
- حماية الجسيمات الريبية بحيث تنتج البكتيريا بروتينات تقاوم التراسيكلين.
- الانزيمات الاوكسيدية تحرر وسائط من قبل البلاسميد Plasmid أو الصبغي chromosome بهدفالتعرف على نوعها وشل عمل الدواء

٣. أهم المركبات المستعملة والعلاقة بين البنية و الفعالية : Products and SAR

تعتبر البنية الرباعية الحلقة من أهم العوامل الضرورية لتكون هذه المركبات فعالة حيث أظهرت الدراسات جميعها التي أجريت على المركبات التي تحوي على عدد اقل من أربع حلقات أنها غير فعالة أو تكاد تكون غير فعالة ولا تملك خواص صادة حيويا .

تتراسكلين							١٠٢	
كلورتتراسكلين	٠.٤١	٣٠-٢٥	>٥٠	١٨	٥٤- ٤٢	١٤٩	٣٢	٧
دمكلوسيكلين	٠.٢٥	٦٦	٧٢-٢٣	٤٢	٧٧- ٦٨	١٧٩	٣٥	١٥
دوكسيسيكلين	٠.٩٥	٩٣	٤٠-٢٠	-٢٧ ٣٩	٩١-٦٠	٦٣	٢٨-١٨	١٥
مينوسيكلين	١.١	١٠٠	٤٠	-٥ ١١	٧٦-٥٥	٧٤	١٥- ٥	١٩

يعتبر إرجاع زمرة الهيدروكسيل في الموقع الكريوني (٦) يوثر على نحو ملحوظ على لنحلالية المركبات وبالتالي تؤثر على معامل التوزع في الطورين(زيت - ماء) وبالتالي فان الدوكسلسيكلين والمينوسيكلين تبدي نتائج توافر حيوي ممتاز في الأشكال الصيدلانية الفموية إن الامتصاص المعوي الأفضل للمركبات التتراسيكلينية المرتفعة القبطية لا يعتمد فقط على معامل التوزع (زيت-ماء) فقط إنما هناك بعض العوامل الأخرى التي قد تؤثر في لمتصاصه فان إعطائه عن طريق الفم بشك متزامن مع المركبات الحاوية على معادن تؤدي إلى تشكيل معقدات غير قابلة للامتصاص وبالتالي التقليل من توافره الحيوي بالنسبة لعملية اطراح التتراسكلينات فان المركبات الأكثر قطبية توجد بتركيز اعلي في البول من تلك المنحلة في الدسم.

٤. طيف الفعالية للتتراسيكلينات Spectrum of activity

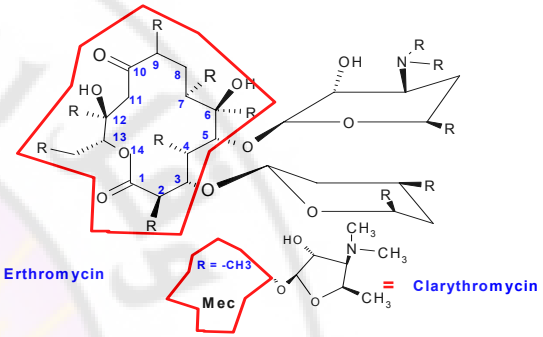
تمتلك التتراسيكلينات أوسع طيف من الفعالية المضادة للجراثيم بين المركبات المضادة للبكتريا فهي تعتبر فعالة ضد الجراثيم الموجبة الغرام و السلبية الغرام إضافة إلى المايكو بلاسما و الركيتسيات ولكن تأثيرها المثبط غير القاتل للبكتريا يعتبر لحد مساوئ هذه المركبات فهي غير مفضلة في الانتانات الخطيرة مثل التهاب السحايا و التهاب أغشية القلب كما أن لها تأثيرا بسبب الطيف الواسع للتتراسيكلينات فإنها تمتلك أثرا جانبيا سيئا وهو لحتمال حصول فرط نمو للفطور الفموية *Candida albicans* وبالتالي حدوث التهاب فطري معوي .

ح - الماكروليدات Macrolides

١. البنية الكيميائية العامة للماكوليدات :Structure

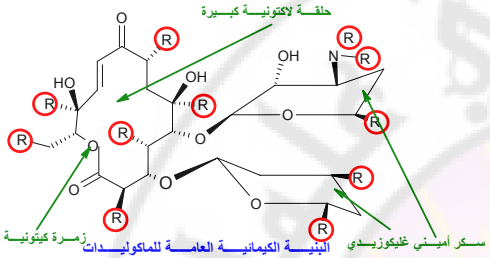
"tricarbonyl-methan الموجودة في الذرات من (١,٣) مهمة للفعالية المضادة للجراثيم حيث إن تغير زمرة الأميد في الكربون(٢) بزمرة نتريل أو الدهيد يؤدي إلى تغير أو تناقص في الفعالية كما إن إضافة الكيل إلى ذرة النتروجين الأميدية ينقص الفعالية تبعا لحجم الألكيل المضاف بالنسبة إلى زمرة "Dimethyl amino" على الكربونة(٣) يجب أن تمتلك التموضع α حيث إن مصاوغها اقل فعالية منها كما أن إزالة هذه الزمرة ينقص الفعالية أكثر بالنسبة إلى الحلقتين (B،A) فان التحامها على الشكل مفرون Cis ضروري للفعالية كما أن زمرة الهيدروكسيل في ذرة الكربون (١٢) في التموضع β ضروري جدا للفعالية و تعتبر إسترات هذه الهيدروكسيل غير فعالة ما عدا الاستر الفورميلي الذي يتحمله تلقائيا في المحاليل المائية إن الكلة الكربون (١١) تعطي مركبات غير فعالة ويعتبر هذا دليلا على أهمية(B-Diketon) على ذرة (١٢) (١١) إن تشكيل رابطة مشتركة بين(5α) و (11α) يعطي مركبات غير فعالة مما يوضح أهمية شكل هذه المركبات و طريقة موضعها في فعالية هذه المركبات،إن ذرات الكربون (5، 5α،٦،٧،٨،٩) تعبر عن الأطراف الكارهة للماء للمركب وليس لها علاقة كبيرة في ارتباط المركب مع مستقبلاته و بالتالي فان ذلك يكسبنا بعض الحرية في إمكانية تغير و تعديل الجذور الجانبية و الذرات و الزمر المرتبطة بها في سبيل الحصول على مركبات لكثر ثبلتا أو فعالية إن إضافة مجموعة هيدروكسيل على (5) تغير من الخصائص الحركية للدواء ولكنه لا تغير فيه الفعالية المضادة للجراثيم كما في حال الدوكساسكلين و الاوكسيتتراسكلين تعتبر المركبات المنفوصة الأوكسجين في الموقع (٦) والمركبات ثنائية الميثيل في الموقع(٦) مركبات مقاومة وشديدة الثباتية في الأوساط الحمضية وقد تستخدم في تصنيع مركبات تتراسيكلينية(رباعيات الحلقات) أحادية أو ثنائية التفرع في الموقعين (٧,٩) عن طريق التفاعلات لستبدال محب للالكترونات Electrophylic substitution. تعتبر إضافة ذرة ذات خواص معطية أو أخذة للالكترونات في الموقع (٧) من أفضل التعديلات التي أجريت على التتراسكلينات إن من أهم التعديلات والإضافات في المركبات النصف صنعية هو الإضافات و التعديل على ذرة الكربون(٦) حيث إن إضافة ألفا- ميثل أو بتا-هيدروكسيل ضروري لحفظ الفعالية المايكرو بيولوجية (ويلاحظ أن الدوكساسكلين والمينوسيكلين اقوي من المركب الأم الاوكسيتتراسكلين) يمتلك 6-deoxytetracycline خواص كيميائية وحركية مهمة وأفضل من خواص مثيلاتها من المركبات غير منفوصة الاوكسجين في الموقع رقم (٦) كما أن له معامل ارتباط بروتين لكبر و معامل توزع أعلى وتصفية كلوية اقل ويمكن تلخيص ذالك في اللوحة التالية :

المركبات المستعملة Tetracycline	معامل التوزع Oct/w pH5.6K$_{pc}$	امتصاص فموي % Ab orl	اطراح برازي % Ex Fe	اطراح بولي % Exc ur	ربط بروتيني % Pr.Bo	حجم التوزع % V.Di.body/W	التصفية الكلوية مل/د Ren.Clea	نصف عمر سا T1/2
تتراسكلين	٠.٠٥٦	٥٨	٥٠-٢٠	٦٠	٦٥- ٢٤	٣٠٦- ١٥٦	٨٠-٥٠	١٠
أوكسي	٠.٠٧٥	٨٠-٧٧	٥٠	٧٠	٣٥-٢٠	٣٠٥-١٨٠	-٩٩	٩



☜ **الاريثروميليسينErythromycin**

تم عزل الاريثروميليسين في عام ١٩٥٢ من *Streptomyces erythraeus* وقل لاقى هذا الدواء قبولا واسعا للاستعمال لأنه جيد التحمل وقليل الآثار الجانبية والطيف الواسع حيث لستخدم في علاج إصابات الجهاز التنفسي العلوي و الأنسجة الرخوة بالبكتيريا ليجابية الغرام، والفعالية في علاج السيلانGonorrhea و السفلس Venereal إن الشكل التجاري من الاريثروميليسين هو Erythromycin *A* و الذي يختلف عن الاريثروميليسين الطبيعي المنشأ Erythromycin B من خلال وجود مجموعة هيدروكسيل على ذرة الكربون (١٢) من الحلقة الكيتونية بالنسبة إلى السكر المرتبط بذرة الكربون(٥) فلنه يعرف بالديسوزلمين Desosamineوسكر سدلسي يحتوي على أمين ثلاثي وهو المسؤول عن الخاصية القاعدية لمثل هذه المركبات أما بالنسبة للسكر المرتبط بالذرة رقم (٣) فيعرف بأنه كلادينوزCladinose "سكر غير أميني" وقد تم عزل مركب بكمية قليلة وهو Erythromycin C والذي يختلف عن الاريثروميليسين A بأنه لا يحتوي على زمرة الميثوكسي في السكر كلادينوز يعتبر الاريثروميليسين B أكثر ثباتا في الحموضة من النمط A ولكنه اقل فعالية من الآخر ب ٢٠% يوجد الاريثروميليسين على شكل بودرة متبلورة بلون ابيض مصفر ويطعم مر ذواب جيد في الكحول و المحلات العضوية الأخرى ولكنه قليل الذوبان في الماء. لذا يتم تعديلات كيميائية على الاريثروميليسين لما تصنيع أملاح حمضية مستفيدين من وجود الأمين الثلاثي في الجزء السكري الديوزلمين وذلك باستخدام بعض الحموض الدسمة مثل حمض السيتاريك و الاوليانيك، أو أسترة زمرة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم٢ في بالديسوزلمين وتشكيل الاريثروميليسين على شكل أسترات مع مركبات مثل الايثيل سكسينات يعتبر الاريثروميليسين غير ثابت وسريع التخرب في الأوساط الحمضية PH<4لحل مشاكل الاريثروميليسين في الأشكال الصيدلانية الفموية مثل الطعم المر و التخرب بالحموضة المعدية وقد تم تصنيعه في أشكال ملبسة وقد نجحت مثل هذا المحلول ولكنها لم تحل مشكلة عدم الانتظام في



تم لكتشاف الماكروليدات في بدلية الخمسينات حيث عزلت من زمرة الشيعات Actinomycets أول مركب منها كان البيكينوميليسين عام ١٩٥٢و تم لكتشاف الاريثروميليسين و الكاربوميليسين وقد وصل تعداد الماكروليدات في الوقت الحاضر إلى ما يقارب ٤٠ مركب على الرغم من ذلك فأن لثنين منها فقط لهما لستخدامات طبية وهما erythromycin & Oleandomycin لكن مشتقات الاريثروميليسين النصف صنعية مثل الكلاريثروميليسين و الأزيترميليسين أفضل من الاريثروميليسين خاصة في مجال الحركية الدولئية. تتصف الماكروليدات بخواص كيميائية مشتركة نجمعها وهي: حلقة لاكتونية كبيرة ، سكر أميني غليكوزيدي ، زمرة كيتونية . تتألف الحلقة الاكتونية عادة من ١٢-١٦ كربون وهي غالباً غير مشبعة تضم زمرة أوليفينية مقترنة مع زمرة الكيتون أما السكر الأميني فإنه يرتبط مع الحلقة الكيتونية برابطة غليكوزيدية بسبب لحتوائه على أمين ثلاثي (ثنائي ميثل أمين) فإنه يعطي الماكروليدات خاصية قاعدية(PKa=6 - 9) بسبب هذه الخاصية للماكر وليدات فقد تم تصنيعها على شكل أملاح مما يحسن لنحلالها في الماء أما المكروليدات القاعدية Base الذوبانية في الماء بينما جيدة الانحلال في المركبات العضوية ، جيدة التحمل والثابتية في المحاليل المائية في درجة حرارة الغرفة وما دونها ، تتخرب بالأوساط الحمضية و القاعدية والحرارة

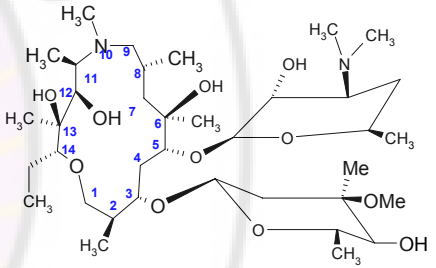
٢. آلية عمل المكروليدات و المقاومة الجرثومية :Mechanism of Action and Resistance

يعتبر إيقاف عملية تصنيع البروتين هو طريقة عمل هذه المركبات كمضاد بكتيري ويتم ذلك من خلال ارتباطها بالريبوزم 50 S تعتبر المقاومة البكتيرية لهذه المركبات غير واضحة المعالم ولكنها على الأغلب في العصيات السلبية الغرام بسبب وجود الجدار البكتيري الذي يقلل من لختراق الماكروليدات ودخولها إلى البكتيريا ولكن من الملاحظة أن هذه المقاومة مرتبطة بحموضة الوسط فكلما زاد الـ PH قل التركيز الاعظمي للإيقاف الجرثومي MIC تمتلك الماكروليدات القوية مثل الاريثروميليسين طيفا من الفعالية قريب من طيف البنسلينات ويضم أيضا بعض السلالات المفيدة البنسلينات حيث تعتبر فعالة ضد البكتريا ليجابية الغرام(العصوية و الكروية) والمكورات السلبية الغرام مثل النيسيريات وعلى عكس البنسلينات فان الماكروليدات تعتبر فعالة ضد الكلاميديات .

٣. أهم المركبات المستعملة :Products

امتصاصه يستقلب الكلاريثروميسين في الكبد عن طريق تفاعل أكسدة و إحلال في الموقع (١٤)كما يطرح حوالي ٢٠-٣٠% من الجرعة في البول تعتبر الآثار الجانبية الكلاريثروميسين نادرة جدا و تنحصر في بعض المشاكل المعوية التي لا تستدعي إيقاف الدواء في اغلب الأحيان يعتبر الكلاريثروميسين مثبطا للانزيم p 450 Cytocrome. مثل الاريثروميسين مما يؤدي إلى بعض التداخلات الدوائية التي تضطرنا إلى تعديل جرعات بعض الادوية يتوفر الكلاريثروميسين على شكل بودرة متبلورة بيضاء اللون غير منحلة في الماء عمليا و ذوابة جدا في الأسيتون.

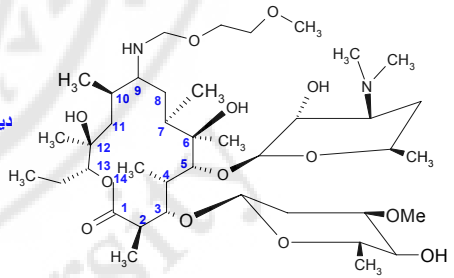
☜ **الازيتروميسن Azithromycin** يعتبر هذا الدواء عن مركب نصف صنعي يشتق من الاريتروميسين ولهذا المركب تأثيرات مشابهة مع المركب الام وان التوافر الحيوي جيد عندما يؤخذ عن طريق الفم .



الازيتروميســـــن
Azithromycin

☜ **ديريتروميسينDirithromycin**

يعتبر طليعة دواء وهو منحل في الدسم وهو من المركبات النصف صنعية ويعتبر مثبطا للانزيم Cytocrome p 450 قد تم تصنيعه في أشكال ملبسة معوية وذلك لهدفين الاول لزيادة الانحلال في الماء والثاني لزيادة الثباتية بوجود الحمض وبالتالي تحسين و تنظيم الامتصاص في الأشكال الفموية



ديريتيروميســـــــين
Dirithromycin

الامتصاص و الانحلالية مما أدى التفكير ببعض التعديلات الكيميائية على هذا المركب وذلك لهدفين الاول لزيادة الانحلال في الماء والثاني لزيادة الثباتية بوجود الحمض وبالتالي تحسين و تنظيم الامتصاص في الأشكال الفموية أظهرت الدراسات أن الاريثروميسين يتوزع في سوائل الجسم بين الخلوية و داخل الخلوية وبالتالي يبقى فيها وقتا أطول من الوقت الذي يبقى في الدم وبالتالي فانه يتركز في النسيج وخاصة في الكبد مما يؤدي إلى اطراحه عن طريق الإنزيمات و الخمائر الكبدية مثل السايتوكروم P450 Cytocromeويتم اطراحه بالطريق الصفراوي بدلا من الطريق البولي "يقوم السايتوكروم بتحويل الاريثروميسين إلى مشتق اقل فاعلية منه" ومن أهم خصائص الاريثروميسين انه يعمل على تخميد " " الأنزيمات الكبدية مما يؤدي إلى حدوث الكثير من التداخلات الدوائية وخاصة مع الادوية التي تطرح عن طريق الاستقلاب الكبدي إن تأثير المعوي للارثروميسين يعتبر من أهم الآثار الجانبية لهذا الدواء حيث يكون هذا الأثر مرتبطا بالجرعة سواء اخذ عن طريق الفم أو الحقن، ويتجلى هذا التأثير بزيادة الحركة المعوية مما يؤدي في بعض الحالات إلا إسهال و تشنجات معوية

☜ **الاريثروميلسين ستيرات Erythromycin stearate**

ملح الاريثروميسين مع حمض السيتاريك ويعتبر هذا الملح كغيره من أملاح الاريثروميسين ملح قاعدي ضعيف في الأوساط الحمضية لذلك يجب أن يصنع مغلفا وملبسا بالقلم يعتبر هذا الملح غير ذائب في الماء وهو ذواب في الايثر و الكحول

☜ **الاريثروميلسين ايثيل سوكسينات Erythromycin Ethylsuccinate**

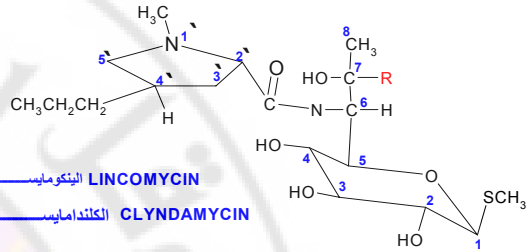
لستر للاريثروميسين و الايثيل ساكسينيت على موقع الكربون(٢)في بالديسوزلمين Desosamine يمتاز بأنه يمتص على شكل لستر ويتخلل ببطء ليعطي القاعدة الحرة في الجسم لكثر تحملا للحموضة كما ويصبح امتصاصه أفضل بوجود الطعام غير ذائب في الماء وهو ذواب في الكحول و الايثر.

☜ **الاريثروميلسين ايستالات Erythromycin Estolate**

ملح لوريل السلفات الاستر الاريثروميلسين بروبيونات على الكربون (٢)يعتبر هذا المركب ثابتا في الحمض كما لنه يمتص على شكل لستر بروبيوني ويتعرض هذا الاستر للحلمه البطيئة دلخل الجسم ويعتبر ايضا الأخطر من بين باقي المركبات الاريثروميلسين سمية كبدية.

☜ **الكلاريثروميلسينClarythromycin**

هو المشتق النصف الصنعي للاريثرميلسين ونحصل عليه من خلال عملية تمثيل بسيطة على زمرة الهيدروكسيل في ذرة الكربون(٦)في الحلقة الكيتونية مما يعطينا مركب له نفس الفعالية القاتلة للبكتيريا للمركب الاصل ويمتاز بثباته في الحمض و امتصاص فموي لكبر من الاصل و تأثيرات معوية اقل بحسب الدراسات يظهر الكلاريثروميلسين توافر حيوي بمقدار ٥٠-٥٥% عن الطريق الفموي كما أن الطعام لا يؤثر على



R = -H اللينكومايســــــــــين LINCOMYCIN

R = -Cl الكلندامايســــــــــين CLYNDAMYCIN

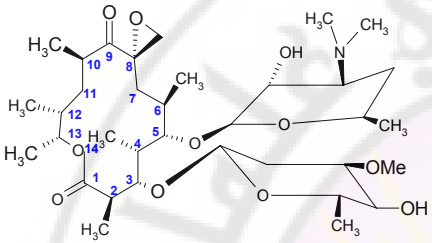
اللينكوماليسين LINCOMYCIN HCl

يستخدم في علاج الجراثيم الايجابية الغرام وخاصة المكورات الذهبية والمكورات الرئوية ، يمتص بشكل معتدل عن إعطائه فموياً وهو جيد التوزع في الأنسجة لذا فإنه يستخدم علاج الإصابات والإنتانات العظمية و إنتانات الأنسجة الرخوة ولكنه لا يستخدم في علاج إلتهاب السحايا و السائل الدماغي الشوكي. يعتقد أن اللينكوماليسين من مضادات الالتهاب الأمنة وبدون تسجيل أي هجمات تحسسية تتعدى الشرى الجلدي وهي بعض الأحيان تسجل التهاب معوي غشائي كاذب. يوجد للينكوماليسين على شكل بلورات بيضاء من مع حمض كلور الماء الأحادي الماءات ويعتبر ثابت بالشكل الصلب ، جيد الذوبان في الماء والكحول،يطرح عن طريق البول والكبد ، يوجد على شكل كبسولات للاستخدام الفموي و أمبولات للحق الوريدي والعضلي .

الكلندامايسين CLYNDAMYCIN HCl

ينتج من تبديل زمرة الهيدروكسيل(OH) الموجودة على الكربون (٧) بذرة كلور مع عكس التموضع الفراغي لهما يعتبر الكلندامايسين مركب نصف صنعي ويبدي تفوق على اللينكوماليسين حيث يتميز بامتصاص أفضل وتوزعه في النسيج أفضل كما إختراقه لخلايا البكتريا أكبر بكثير. إن التغيرات التي تجري على ذرة الكربون رقم(٧)مثل: إضافة الكلور"CL" أو الميثوكسي "O-CH3" تعدل في فعالية المركب من خلال التأثير على معامل التوزيع لهذه المركبات كما أن التعديلات التي تطرأ على قسم "thiolincosamide" تؤدي إلى إنقاص الفعالية . يستخدم الكليندامايسين في علاج أشكال متنوعة من إنتانات الجهاز التنفسي العليا والانتانات الجلدية وإنتانات النسج كما أنه يعتبر من المضادات الحيوية الفعالة ضد الجراثيم اللاهوائية (Non –sporing) من أهم أثاره الجانبية هي السمية الهضمية ، والتي قد تتراوح بين إسهال شديد و التهاب غشاء معوي كاذب خطير في بعض الأحيان عند الرضع و كبارالسن يعتبر هذا الالتهاب معوي عكوساً حيث يزول بإيقاف الدواء. كما يستخدم الفانكوماليسين في السيطرة على الالتهاب المعوي الكاذب . ينتج هذه الحالات من النمو المفرط لجراثيم من نوع clostridium difficel حيث تسبب الذيفانات الداخلية لهذه الكائنات أذية للخلايا المبطنة لغشاء الأمعاء . يجب أن لا يعطى الكليندامايسين إلا في بعض الحالات الخاصة ومنها المرضى ذوي الحساسية للبنسلينات في الإصابات الخطيرة

تروالاندوميسين Troleandomycin



تروالاندوميســــــــين
Troleandomycin

يعتبر من الادوية المشتقة من الاريتروميسين ويعتبر مثبطا قويا للانزيم Cytocrome p 450 ويوجد في الدم بعد أخذة بـ١٢ ساعة على شكل أولاندوميسين Oleandomycin

خ- اللينكوماليسينات LINCOMYCINS

وهي عبارة عن مجموعة من المضادات الحيوية الحاوية على الكبريت في تركيبها وقد عزلت من فطورالـ: *lincolensis streplomyces* يعتبر اللينكوماليسين من أكثر عناصر هذه المجموعة فعالية ولأكثرها فائدة في الاستخدامات الطبية. وقد أجريت الكثير من المحاولات لتطور اللينكوماليسين مما أدى إلى ظهور الكليندامايسين والذي أظهر أنه يمتلك خواص أفضل من اللينكوماليسين من الناحية الحركية وشدة الفعالية . يعتبر الطيف الحيوي للينكوماليسينات مشابه إلى حد كبير طيف الماكروليدات مع بعض نقاط الاختلاف حيث يعتبر فعالاً بشكل رئيسي ضد الجراثيم الموجبة الغرام وخاصة المكورات منها . كما يعتبر فعلاً ضد بعض الجراثيم الهوائية (غير المتبوعة) وبعض أنواع البلاسموديوم . يتصف اللينكوماليسين بأنه قاتل بكتيري أو مثبط لها ويعتمد ذلك على التركيز وبعض العوامل الأخرى . إن طريقة عمل هذا المضاد الحيوي هي من خلال منع تركيب البروتين في الخلايا الجرثومية حيث يرتبط بالوحيدة الريبوزومية S 50 مما يؤدي إلى تعطيل عملية الاصطناع البروتيني ضمن الخلايا الجرثومية .

أهم المركبات المستعملة والعلاقة بين البنية و الفعالية:Products and SAR

Damascus University

☜ **الكلورامفينكيول بلمينات :Chloramphenicol palmitate** هو عبارة عن إستر بين الكلورامفينيكول وحمض النخيل ، وهو عبارة عن شبه دواء عديم الطعم ، يتأستر هذا الدواء داخل الكائن الحي ليعطي الكلورامفينيكول .

☜ **الكلورامفينكيول سوكسينات:** هو عبارة عن الملح الصودي لاستر الكلورامفينيكول مع حمض السكسانيك وتمتاز الأشكال الوريدي منه بانحلاليتها القوية في الماء لذا فإنه يفضل على شكل محاليل معدة للحق الوريدي.

☜ **النوفوبيوسين Nnovobiocin** لكتشف من خلال عدة دراسات في سلالستين من جراثيم *streptomyces*وهما *strp.spheroides* و *strep.siniveus* يمتلك النوفوبيوسين على قسم سكري وقسم كربوني كباقي المضادات الحيوية Novobiocic acid + Novipose. يعتبر تأثير النوفوبيوسين مثبطاً لنمو الجراثيم إلى حد كبير وتعتبر طريقة عمله مبهمة وغير معروفة بدقة ولكن يعتقد أنه كغيره من المضادات الحيوية يقوم بتعطيل تركيب البروتين والحموض النووية في الخلية الجرثومية . إن هذا المضاد الحيوي فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام وبعض سلالات *P. vulgaris* له تأثير ضعيف على الجراثيم سلبية الغرام بسبب عدم قدرته على لختراق جدارها الخلوي ، إن المقاومة البكتيرية لهذا الدواء قليلة إلى حد ما ولكن الآثار الجانبية الناتجة عنه والمتكررة مثل الحكة والسمية الكبدية وتأثيره على الخلايا المولدة للدم قد حد من لستخدامه ويقتصر لستخدامه على بعض المرضى الحساسين للأدوية الأخرى أو في حال عدم وجود بديل له بسبب المقاومة الجرثومية.

☜ **الميبروسينMupirocin** وهو عبارة عن مركب رئيسي من مجموعة من المركبات المرتبطة فيما بينها بالشكل والتركيب الكيميائي والتي لها مولصفات مضادة للجراثيم وهي مجموعة الحموض البسيدومونيك (pseudononic acids A-D) ينتج من خلال عملية عمليات غمر تخمرية جرثومية غائصة submerged fermentationللزوائف المتألفة Pseudomonas fluorescens يقتصر لستخدام هذا المضاد الحيوي على حالات الانتانات الخارجية لأن لستخدامه الداخلي يؤدي إلى تحلله السريع إلى حمض المونيك والذي لا يمتلك أي خواص مضادة للجراثيم بسبب عدم قدرته على لختراق الخلية الجرثومية ، تتم عملية التخرب عن طريق الانزيمات الحالة للاستيرات. يستخدم هذا الدواء في حالات الأكزيما والتهاب الجريبات. ويعتبر فعالاً ضد المكورات العنقودية والمكورات العنودية وهو فعال ضد الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام وبعض أنواع النيسيريات ، وغير فعال ضد المكورات الداخلية و الجراثيم اللاهوائية . يعتمد في عمله على تعطيل عملية تصنيع البروتين والحمض النووي الريبي RNA في الخلايا الجرثومية من خلال ارتباطه العكوس مع ما يسمى isoleucyl transfer RNA ولكن بعض السلالات الجرثومية أبدت مقاومة جديدة لهذا المركب عن طريق تكوين نوع جديد ومعدل من isoleucyl transfer RNA synthase والذي لا يرتبط مع الدواء .

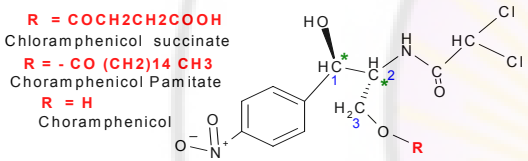
فقط. إن الكليندلماليسين سريع الامتصاص من الجهاز الهضمي حتى بوجود الطعام ، ويوجد على شكل بودرة بيضاء متبلورة كما يعتبر شديد الثبات في الأشكال الجافة .

د - المضادات الحيوية المتنوعة UNCLASSIFID ANTIBIOTICS

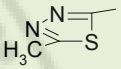
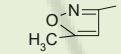
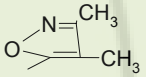
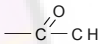
من بين جميع المضادات الحيوية المتنوعة التي تمت درلستها عدد قليل من هذه المضادات الحيوية المتنوعة أصبح له أهمية خاصة بالرغم من الطيف الحيوي الضيق الذي يمتلكه .

☜ **كلورامفينيكولChloramphenicol** عزل الكلورامفينيكول لأول مرة في عام ١٩٤٧ من خلايا البكتريا *"streptomyces venzuelae"* والمستخلصة من التربة في مواقع معينة في فنزويلا وقد تم تحديد صيغته الكيميائية المنشورة بسهولة وفي عام ١٩٤٩ تم لكتشاف طريقة لتصنيعه مخبرياً وعلى مستوى تجاري لبتداء من مركب(بارا-ألستيوفينون) .

☜

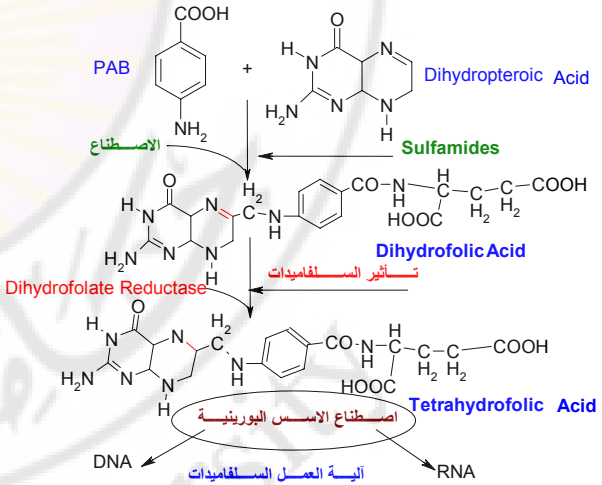


يتصف الكلورامفينيكول بأنه بودرة متبلورة بيضاء اللون شديدة الثبات وشديدة المرارة ، ذواب جداً في الكحول و العضوية القطبية الأخرى ولكنه قليل الذوبان في الماء. يحتوي الكلورامفينكيول على ذرتي كربون غيرمتناظرتان مرلتيا chiral توجدان في سلسلة Acylamidopropanediol "الأستيل أميدوبروبانديول" ، ويعتبرالمصاوغ Isomer الفعال هو (D-threo) بينما (L-threo) غير الفعال . يعتبر الكلورا مفينيكول ثابتاً بشكل جيد في الأشكال الصلبة والأشكال الجافة محدود لثباته في الأشكال السائلة حيث يتعرض إلى عدد من تفاعلات التحلل المائي تعتمد سرعة هذا التخرب على درجة الحموضة والحرارة وشدة الضوء وتعطي هذه التفاعلات في الوسط الحمضي: 1-(p-nitro –pheny) 2-amino pronan 3-diol + dicloricacetic acid, أما في الوسط القلوي: يتم التفاعل على ذرة الكربون المرتبطة على ذرتين كلور لتعطي ثنائي الهيدروكسيل . يتم لستقلاب الكلورامفينيكولبوساطةالكبد عن طريق عدة تفاعلات ومن أهمها الطريق الذي يعطي 3,O-glucouronide تمتلك بعض سلالات الجرثومية خاصية المقاومة للكلورامفينيكول وذلك عن طريق امتلاكها لأنزيم الكلورامفينيكول لستيل ترلنسفيراز Chlo.Transferase ، الأنزيم الذي يأستل زمرتي الهيدروكيل على الموقعين (١) و(٣) مما يفقده فعاليته. إن من أهم التأثيرات الجانبية للكلورامفينيكول هو إحداث لنحلال دم مباشر غير متوقع لذلك فإنه لا يستخدم إلا في الحالات الاضطرارية فقط مع المراقبة الدقيقة في تلك المرحلة

Sulfabenzamid		—H	٦ - ١٢
Sulfadiazine		—H	١٠
Sulfamethizole		—H	١١
Sulfamethoxazole		—H	١٢ - ٢٤
Sulfathiazole		—H	-
Acetyl Sulfisoxazole			-

☜ **آلية العمل السلفاميدات و المقاومة الجرثومية** :Mechanism of Action and Resistance

تعتبر هذه المركبات موقفة للعمل الجرثومي من خلال التنافس مع حمض البار لمينوبنزوئيك الضروري لبناء الخلية الجرثومية حسب المخطط التالي :



☜ **كينوبريسين Quinupristin/ Dalfopristin** هو عبارة عن جمع بين الـ Streptogramin B Quinupristin مع Streptogramin A Dalfopristin بنسبة ٧٠/٣٠ ويعتبر فعالاً ضد المكورات العنقودية والمكورات العنقودية وهوغير فعال ضد الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام وبعض أنواع النيسيريات .

☜ **البنزولايد Linzolid** وهو عبارة عن مركب من زمرة الأوكسازوليدين دليون ، وهو نوع من المضادات الحيوية التي تقوم بمنح تركيب البروتين في الخلايا الجرثومية ، حيث يقوم بمنع تكوين معقد البدلية الذي تحتاجه الخلية لبدء عملية التصنيع البروتيني وذلك من خلال ارتباطه مع الوحدتان الريبيتان(30S) و (70 S) . لم تظهر أي أنواع بكتيرية مقاومه له حتى الآن . يبدى للينزولايد طيفاً واسعاً من الفعالية المضادة للجراثيم ومنها PRP,MRSA وسلالات *E.ifaecallis* المقاومة للفانكومايسين . يعتبر للينزولايد مثبط بكتيري نحو معظم لأنواع الحساسة له ولكنه في بعض الأنواع الأخرى فإنه يبدي تأثيراً قاتلاً للجراثيم في بعض السلالات , *B.fragilise* *Colestridium pringens* .*penumococcie* و يعالج ذات الرئة المكتسبة في المشفى أو المجتمع وبعض الإصابات الجلدية البسيطة وإنتانات الأنسجة الرخوة.

☜ **الفوسفلمايسين Fosfamycin tromethamine**

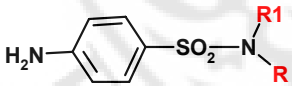
هو عبارة عن مضاد حيوي واسع الطيف ذو خواص قاتلة للجراثيم يمنع نمو *S.areus, E.coli, Entrorobacteri, entero coccie ,and Klebsiella* يستخدم حالياً في علاج الانتانات البولية على شكل جرعة وحيدة ويعطى تأثيرات مشابهة للنورفلوكساسين والبلكتريم . يعتمد الفوسفومايسين في تأثيره عن طريق ارتباطه بروابط مشتركة مع الأنزيم الأول في سلسلة تصنيع جدار الخلية مما يؤدي إلى تعطيله وبالتالي منع تركيب الجدار الخلوي . المقاومة الجرثومية لهذا المستحضر قد تحدث عن طريق البلاسميد أو عن طريق الطفرات الكروموزومية .

د - مضادات البكتيريا الصنعية Synthetic Antibacterial

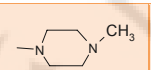
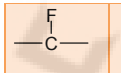
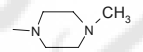
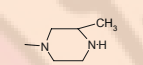
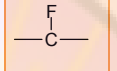
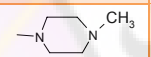
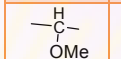
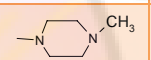
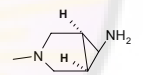
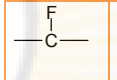
١. السولفاميدات Sulfonamides:

➢ **الصيغة البنيوية للسولفاميدات** :Structural Formulas

☜ **أهم المركبات المستعملة والعلاقة بين البنية و الفعالية** :Products and SAR



Half-life hour	R1	R	Products المركبات
٤ - ١٢	—H		Sulfacetamid

	فاروكساسين Fleroxacin	$-CH_2-CH_2-F$	$-F$		
	إينوكساسين Enoxacin	$-CH_2-CH_3$	$-F$		$-N-$
	لوميفلوكساسين Lomefloxacin	$-CH_2-CH_3$	$-F$		
الجيل الثالث	غاتيفلوكساسين gatifloxacin		$-F$		
	ليفوفلوكساسين levofloxaci		$-F$		$-CH-$
	موكسيفلوكساسين Moxifloxacin		$-F$		$-CH-$
	انروفلوكساسين Enrofloxacin		$-F$		$-CH-$
الجيل الرابع	ترافوفلوكساسين Travofloxacin		$-F$		

الكينولونات جيدة بعد التطبيق الفموي، ونجد ان طبيعة المتبادل على الآزوت تؤثر على حجم التوزع، بينما يؤثر المتبادل على الفحم٧ على العمر النصفي للمركب كما يتضح من اللوحة التالية :

المركب	التوافر الحيوي Pha.k	لمطراح بولي Exc u%	لمطراح بولي Exc u%	التصفية الكلوية Cl	VD حجم التمديد	T1/2	PT زمن تركيز أعظمي	PC تركيز أعظمي في الدم
نالديكسيك أسيد	٦٠	٢٢	٨٤	٢.٩	٠.٥٥	١١.٥	١.٠	**١.٥٧**
نورفلوكساسين	٧٩	٣٠	١٥	٥.٧	-	٥	١.٤٥	**١.٤٤**
سيبروفلوكساسين	٩٠	٥٠	٤٠	٧.٦	٢.٢	٣.٣	٠.٦	**٢.٥**
أوفلوكساسين	٩٥	٦٤	٢٥	٣.٥	١.٠٨	٥.٧	١.٧	**١.٦**
ليفوفلوكساسين	٩٩	٧٤	٣١	٢.٥	١.٣٦	٧	١.٦	**٤.٥**

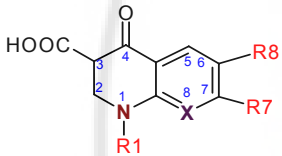
ز- الكينولونات Quinolones

١. مقدمة علمة : Introduction

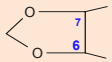
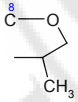
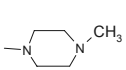
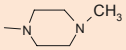
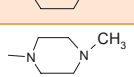
بعد تسويق ولكتشاف أول مركب من كينولوني عام ١٩٦٥(حمض الناليدكسيك) تبع إنتاج العديد من المركبات والتي تنتمي الى مجموعات متعددة كالفوروكينولونات وتم تطوير مركبات أخرى من هذه المجموعة مثل السيبروفلوكساسين ذي الاستعمالات السريرية الواسعة، تملك الكينولونات المفلورة الحديثة فعالية أكبروطيف أوسع للفعالية الجرثومية، تعد المركبات الحديثة أكثر فعالية تجاه الميكروبات إيجابية الغرام(G+) مقارنة بالسيبروفلوكساسين، وأيضاً تملك فعالية مفضلة تجاه الميكروبات سلبية الغرام (G-)

٢. أهم المركبات المستعملة والعلاقة بين البنية و الفعالية :Products and SAR

تملك الكينولونات الصيغة العامة التالية وتقسم الكينولونات إلى أربعة أجيال لستناداً لطيفها الجرثومي :



البنيـــة الكيمائيـــة العامـــة

الأجيال	المركبات المستعملة	R1	R6	R7	X
الجيل الأول	نالينيكسيك أسيد Nalidixic acid	$-C_2H_5$	$-H$	$-CH_3$	$-N-$
	سينوكساسين Cinoxacin	$-C_2H_5$			$-CH-$
الجيل الثاني	سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin		$-F$		$-CH-$
	أوفلوكساسين Ofloxacin		$-F$		$-CH-$
	نورفلوكساسين Norfloxacin	$-C_2H_5$	$-F$		$-CH-$
	بفلوكساسين Pefloxacin	$-C_2H_5$	$-F$		$-CH-$

☜ **مجموعة N-١ سيكلوبروبيل:**

يعد السيبروفلوكساسين أدى هذا التغييربالمقارنة بالنورفلوكساسين إلى تعزيز الفعالية تجاه سلبيات الغرام.بقي هذا المركب لفترة طويلة معياراً لمشابهات مركبات كينولون أخرى، بالاستبدال على الفحم ٧ و ٥ و ٨، لكن السيبروفلوكساسين بقي رغم ذلك الرائد ضمن هذه المجموعة إلى الآن. أدت الاستبدالات الحديثة إلى تعزيز الفعالية تجاه سلبيات الغرام، وأصبحت الفعالية تجاه اللاهوائيات موجودة في بعض المركبات

☜ **مجموعة الجسر من N - ١ إلى C - ٨ (الحلقة الثلاثية Tricyclic) :**

يرتبط في هذه المجموعة المتبادل على الفحم رقم ٨ بجزء N-إيتيل على الآزوت-١ مؤدياً إلى مجموعة ثلاثية الحلقات من الكينولونات. يؤدي ذلك إلى تدويرمقيد ristricted rotation لمجموعة الإيتيل وبالتالي تنتج ذرة مصاوغات مرآتية Chiral مسببة عدم تناظر مرآتي تم تسويق الأوفلوكساسين الراسيمي لكنه سرعان ما استبدل به الليفوفلوكساسين وهو النظيرS وحل محله وهو الآن واحد من الأدوية الأكثر استعمالا في مجموعة الكينولونات. أدى الاستبدال على الآزوت-١ بالطريقة السابقة في هذه المجموعة إلى تعزيز الفعالية تجاه إيجابيات الغرام، رغم فقدان الفعالية تجاه بعض سلبيات الغرام. كما عزز بشكل واضح من الفعالية تجاه بعض المكروبات المقاومة الناشئة مثل المكورات الرئويةS.pneumonia. يبدو أن طبيعة الذرة المتبادلة على الفحم ٨ غير مهمة نسبياً سواء كانت C أو S أو N حيث تملك جميعها فعالية متشابهة .

☜ **مجموعةN-١ آريل:**

أمكن لاستبدال الآريل على الآزوت -١ بطريقة يمثل مركبا الـ سارافلوكساسين و ديفلوكساسين. أدى لاستبدال ذرة فلور أخرى على الحلقة العطرية كما في مركبي الـ توسوفلوكساسين Tosufloxacinو تروفوفلوكساسينTrovafloxacin إلى تعزيز الفعالية تجاه إيجابيات الغرام و تعزيز الحرائك الدوائية.

☜ **مجموعة متبادلات الفحم ٢ و ٣ و ٤:**

لا تتجه أبحاث اشتقاق مركبات جديدة باتجاه الفحم ٢ و ٣ و ٤ لأن الاستبدالات السابقة أعطت نتائج غير مرضية.

☜ **مجموعة متبادلات الفحم ٥ :**

من الممكن إجراء التبادل على الفحم ٥ ولا سيما إذا كان جزيء المتبادل صغيراً، وهو يعزز الفعالية إذا كان قطبياً.

☜ **مجموعة متبادلات الفحم ٦:**

اقتصر الاستبدال فيما مضى على جسر ميتيلين ديأوكسي methylenedioxy bridge مع الفحم ٧ (أوكزولينيك أسيد oxolonic acid، ميلوكساسين Miloxacin، و سينوكساسين cinoxacin) ، أو على CH (نالايديكسيك أسيد و روزوكساسين rosoxacin) ، و N (بيبيميديك أسيد و بيروميديك أسيد).

نروفافلوكساسين	٩١	٨	٧٠	١٤	١.٢٩	١١.٣	٠.٩٥	**٢.٠٩**
موكسيفلوكساسين	٨٦	٢٢	٤٠	٢.٣	٢.٠٥	١٥.٤	٢.٠	**٢.٥**
غاتيفلوكساسين	-	**٧٧**	-	-	-	**٦.٥٢**	**١.٤٩**	**١.٧١**

تتعلق الفعالية الكيميائية والطيف الجرثومي لمركب الكينولون بطبيعة المتبادل وموقعه على جزيء الكينولون و تتضمن أول تعديل على جزيء الكينولون إدخال ذرة فلور على الموقع(٦) و جزيء بيبيرازينيل على الموقع(٧).وقد أدت هذه التغييرات إلى الحصول على نورفلوكساسين و سيبروفلوكساسين والتي لها طيف فعالية أوسع من النالايديكسيك أسيد. تختلف بنية السيبروفلوكساسين عن النورفلوكساسين بوجود حلقي بروبيل على الموقع(١)، و هو ضروري للفعالية المثلى optimal تجاه الجراثيم سلبية الغرام. يعد الأوفلوكساسين و المصاوغ الميسرL-isomer ليفوفلوكساسين أمثلة عن المركبات الحلقية(١،٨) والجسر من الآزوت (١) إلى الفحم (٨) و كلاهما يملك شطر N moiety-ميتيل بيبيرازينيل على الفحم(٧) من نواة البنزوكسازين الثلاثية، أدت هذه التغييرات كما في السيبروفلوكساسين إلى تعزيز الفعالية تجاه سلبيات الغرام، و تجاه بعض أنواع المكروبات إيجابية الغرام . وكذلك أدت إلى إمكانية أقل للتداخل مع التيوفيللين يزيد لاستبدال مجموعة أمين على الفحم٦ بوجود مجموعة سيكلوبروبيل على الآزوت١ من الفعالية تجاه سلبيات و إيجابيات الغرام تتعلق هذه الفعالية بطبيعة المتبادل على الفحم٨ و تبلغ الحد الأقصى عندما يكون المتبادل هاليد كما في سبارفلوكساسين يملك سبارفلوكساسين أيضاً مجموعتي ميتيل مقرون cis oriented على جزيء البيبيرازين، تزيدان من الفعالية تجاه المكروبات إيجابية الغرام في العضوية . تملك معظم الفلوروكينولونات الحديثة فعالية معززة تجاه المكروبات إيجابية الغرام و اللاهوائيات لذلك يكون لاستخدامها في التهابات الطرق التنفسية أكثر من التهابات الجهاز البولي. يملك موكسيفلوكساسين و غاتيفلوكساسين مقارنة بالسيبروفلوكساسين سلسلة ميتوكسي جانبية على الفحم٨ تجعلهما فعالين تجاه المتفطرات Mycobacterias يتميز الموكسيفلوكساسين بوجود كتلة محبة للدسم دي آزا بايسيكلو على الفحم ٧ تزيد من الفعالية تجاه إيجابيات الغرام ، تؤدي إضافة مجموعة ٣-ميتيل بيبرازينيل كما في مركب غاتيفلوكساسين، و مجموعة diazabicyclo كما في مركب موكسيفلوكساسين إلى زيادة الفعالية تجاه المكروبات إيجابية الغرام، يؤدي لاستبدال حلقة بيبرازينيل على الفحم ٧ إلى إعطاء المركب فعالية مضادة للزائفات pseudomonal. تم ادخال مجموعات والوظائف التالية :

☜ **مجموعة N-١ إيتيل:**

أثبتت المركبات القديمة التي تملك سلسلة N إيتيل غير متفرعة أليفاتية أنها الأفضل والأكثر فعالية أدى لاستبدال مجموعات قطبية إلى نتائج غير مشجعة disappointing وقد تم أخذ هذه العلاقة في الحسبان للمشتقات الحديثة.

الفصل الثامن

منبهات الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System Stimulants

١. مقدمـة Introduction :

سيتم مناقشة حيز واسع من العوامل المنبه Stimulant للجهاز العصبي المركزي (CNS) . المنعشات Analeptics ولها حيز محدود من الاستعمال وذلك يعود إلى الطبيعة العامة لتأثيرت المتيل كزانتينات Methylxanthines لها خواص المنبه قوية على القشرة الدماغية بشكل أساسي وذلك عند استخدام جرعات منخفضة ولكن عند زيادة الجرعة تظهر تأثيرات عامة أخرى . العوامل المحاكية للجهاز العصبي الودي الأمفيتامين ومشتقاته لها تأثير منبه ولها أيضا تأثير مضاد للإكتئاب ولكنها طبياً تستخدم كمفاقدات للشهية(مقهم) Anorexiants. مضادات الأكتئابAntidepressant وهي الأدوية الأكثر استخدامًا في علاج الاضطرابات الاكتئابية Depressive بما فيها مثبطات المونو أمين أوكسيداز (MAOIs) ، ومثبطات استرداد Reuptake أحاديات الأمين ، وغيرها من العوامل التي تؤثر في المستقبلات النوعية . وهناك مجموعة صغيرة من الأدوية المتنوعة والتي تتضمأ عدداً من العوامل المهلوسة Hallucinogen بالاضافة الى الكوكائين.

٢. المنعشات Analeptics :

إن المنعشات التقليدية هي مجموعة من منشطات الجهاز العصبي المركزي القوية و غير نوعية نسبياً . والجرعة المؤدية للاختلاج تكون قريبة من جرعتها المنشطة وهي البيكروتوكسينين picrotoxinin والبنتيل تترازولPentylnetetrazole ،هذان المركبان لا يستخدمان الآن أدوية لكنهما بقيا أدوات بحث لتحديد آلية تأثير الدواء . أما الأدوية الأحدث مثل مودافينيل Modafinil أو دوكسابرام Doxapram فهي أكثر إنتقائية وتستخدم منشطات للتنفس أو منشطات في حالات النوم الانتيابي (الاشتدادي) Narcolepsy

٢-١ البيكروتوكسينpicrotoxinin :

البيكروتوكسينين هو المكون الفعال للبيكروتوكسين وله الصيغة أو البنية التالية والمتوافقة مع الفاعلية التي اقترحها جاربوJarboe :

☜ **مجموعة متبادلات الفحم ٧:**

تم تحضيرمركبات عديدة تحوي متبادلات مختلفة على الفحم ٧ ، و قاد ذلك إلى الاستنتاج بأن الحلقات التي تحوي أميناً ثانوياً أو ثالثياً هي الأفضل. تتضمن الفوائد هذا الاستبدال الفعالية المعززة و الحركة الدوائية الأفضل..

☜ **مجموعة متبادلات الفحم ٨:**

تملك هذه المجموعة من الكينولونات فعالية جيدة في العضوية الحية وكذلك طيفاً جرثومياً مشابهاً، . يتعلق هذه التأثير بشكل واضح بطبيعة المتبادل على الفحم ٥ ، لا سيما إذا كان ذرة فلورو على الفحم ٨ يوازيه زيادة في قابلية السمية الضوئية . من الكينولونات الشهيرة التي تحمل ذرة فلور على الفحم ٨ لوميفلوكساسين و سبارفلوكساسين. أما مجموعة ميتوكسي فإنها تزيد الفعالية من بدون أن تزيد من السمية الضوئية مثل غاتيفلوكساسين و موكسيفلوكساسين.

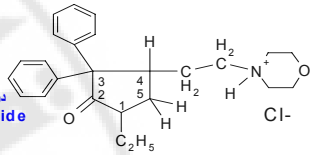
٣. آلية التأثير الطيف الجرثومي Mod Of Action and Antimicrobial spectrum

تدخل الفلوروكينولونات بالانتشار المنفعلpassive diffusion من خلال قنوات البورين porins المحبة للماء الموجودة في الغشاء الخارجي، وعندما تصبح داخل الخلية تثبط تضاعفreplication الـ DNA الجرثومي بالتدخل علىالانزيمي DNA(DNA gyrase) والـ topoisomerase IV أثناء النمو والتناسل الجرثومي وبالتالي يقضي على البكتيريا.تعد معظم الكينولونات من قاتلات الجراثيمbactericides وتعتمد فعاليتها القاتلة للجراثيم على الجرعة مثلها مثل الأمينوغليكوزيدات. وتغدو هذه الفعالية أكثر وضوحاً عندما تصل التراكيز المصلية إلى ٣٠ ضعفاً من التركيز الأدنى المثبط. وهي عموماً فعالة تجاه المكروبات سلبية الغرام، مثل الأمعائيات Enterobacteriacea، الزائفة Pseudomonas species، المستدمية النزلية Haemophilus influenza، المورلكسيللا الجوبية Moraxella catarrhalis، الفيلقيات legionellaceae، الكلاميديا chlamydia، والمتفطراتmycobacteria ، وتملك الأنواع الحديثة مثل الليفوفلوكساسين، غاتيفلوكساسين، سبارفلوكساسين وموكسيفلوكساسين فعالية تجاه بعض إيجابيات الغرام مثل العقديات الرئوية. ويملك بعضها فعالية تجاه اللاهوائيات مثل سبارفلوكساسين، غاتيفلوكساسين، موكسيفلوكساسين.هذه المركبات لها سمية ضوئية phototoxicity ينصح المرضى الذين يتناولونها بتجنب التعرض الزائد لضوء الشمس.

Damascus University

وأرق .

٢-٤ دوكسابرام هيدروكلوريد Doxapram hydrochloride :

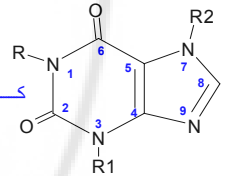


1-ethyl-4- (2morpholinoethyl)-3.3-diphenyl- pirolidinone Hydrochloride hydrat (Dopram)

للمركب آلية عمل جزيئية غامضة obscure أو غير معروفة ولكن بشكل عام يحرض عملية التنفس عن طريق التأثير على المستقبلات الكيميائية المحيطة بالشريان السباتي . يستخدم كمنشط تنفسي بعد التخدير، ويستخدم أيضاً بعد الجرعة المفرطة من مضادات الاكتئاب، ويستخدم في الداء الرئوي الانسدادي الوخيم Chronic Obstructive Pulmonary Diseases وفي انقطاع التنفس Apneas.

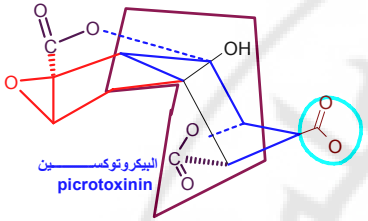
٣. الميتيل كزانتينات Methylxanthines

الميتيل كزانتينات عبارة عن مركبات موجودة طبيعياوتشمل الكافئين، تيوفيللين ، تيوبرومين ولهم صيغة كيميائية متشابهة كما ويمكن المقارنة النسبية للفاعلية كما هوموضح ادناه :



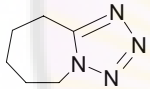
المركب / المصدر	R	R1	R2	CNS منبه	منبه تنفسي	مدر بولي	منبه قلبي	موسع ناجي	منبه عضلي
الكافئين/ القهوة والشاي	CH_3	CH_3	CH_3	١	١	٣	٣	٣	١
تيوفيللين/ الشاي	CH_3	CH_3	H	٢	٢	١	١	١	٢
تيوبرومين/ الكوكا	H	CH_3	CH_3	٣	٣	٢	٢	٢	٣

الكافئين مستخدم بشكل واسع كمنبه لـ CNS ،تيوفيللين يملك بعض الاستخدامات الطبية أيضا كمنبه لـ CNS لكن خصائصه المنبه لـ CNS تواجه كمشكلة غالبا و تكون شديدة في بعض الحالات و بشكل كامن



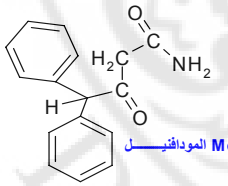
جزءاً من مجموعة الهيدروكسي لاكتونيل Hydroxylactonyl المحاطة بالخط هي المسئولة عن الفعالية بالإضافة إلى مجموعة -٢ البروبنيل 2-Propenyl ،إن البيكروتوكسينين picrotoxinin تؤثر بالتداخل مع التأثيرات المثبطة للغاما أمينو بيوتيريك أسيد (GABA) وذلك على مستوى قنوات الكلور لمستقبلات حمض غاما أمينو بيوتريك أسيد . إن هذا العقار لم يعد مستخدماً طبياً . صيدلانياً يتم إستخدامه في تحديد آلية التأثير للأدوية المسكنة والمنومة ومضادات الاختلاج .

٢-٢ البنتيل نيتيترازول pentylnetetrazole :



6,7,8,9 رباعي هيدرو - 5H- تترازولو (a-1,5) أزيين إنه يستخدم كأداة مخبرية للكشف عن التأثيرات الكامنة للأدوية المضادة للاختلاج على حيوانات التجربة . إن هذا الدواء يؤثر كمضاد للاختلاج بالتداخل مع قنوات الكلور فهو يرتبط فراغياً على مستقبلات (GABA) ويؤثر كمعدل سلبي . وعلى كل حال فهذا الدواء له تأثيرات على قنوات الكلور مشابهة لكثير من الأدوية المضادة للاختلاج بما فيها البيكروكسين .

٢-٣ المودافنيل Modafinil:



إن المودا فينيل له خواص مسببة للأرق مشابهة لتأثيرات ناهضات الجهاز العصبي الودي . فهو يعتبر كمحرض غير نموذجي لمستقبلات ألفا ١ (NE) وهو يستخدم لعلاج النوم النهاري عند مرض النوم الانتيابي . كما أن التأثيرات الجانبية للعلاج بهذا الدوء ليست حادة وهي يمكن أن تتضمن العصبية ، فلق

ليتيلين دي أمين-أمينو فيللين) الكافئين في الدم ليس مرتبط بالبروتين بدرجة عالية ،التيوفيللين حوالي ٥٠%منه مرتبط . حيث إن الاختلاف بالبدلئل على الموقع رقم ٧ ربما يكون سبب ذلك. بالإضافة إلى أن الكافئين أكثر محبة للدسم من التيوفيللين و بعبارة أوضح فلنه يصل للدماغ بتركيز أعلى نصف العمر للكافئين ٥-٨ساعات و هو للتيوفيللين ٣.٥ ساعة و حوالي ١% من كل مركب يطرح من دون أي تغيير. المركبات السابقة تستقلب في الكبد حيث المستقلب الأكبر للكافئين هو حمض ١- ميتيل يوريك و هو بالنسبة للتيوفيللين ١,٣-حمض دي ميتيل يوريك ،كلا المركبين لا يستقلب إلى حمض البول و ليسا بمضادي لستطباب في النقرس

٤. المنبهات الحركية النفسية :Psychomotor Stimulants

المنبهات الودية هي إحدى المنبهات الحركية النفسية وسيتم شرحها من خلال الأدوية المؤثرة على العوامل الأدرينالية لكننا في هذا الفصل سنتحدث عن المنبهات الحركية النفسية Psychomotor Stimulants. إن تغييرات بنيوية بسيطة قليلة في هذه العوامل المحيطية تنتج المركبات التي تكون أكثر مقاومة للاستقلاب و لا قطبية بشكل أكبر و لها قدرة لكبر على عبور(Blood brain barrier (BBB .هذه التأثيرات تزيد معدل الفعالية المحيطية و قد صنفت العوامل بشكل غير دقيق تماما كعوامل ودية مركزية. بالإضافة للتأثيرات المركزية قد تبين أيضا وجود تأثير زيادة اليقظة كما أن العديد من مشابهات الودي تعطي تأثير مقمه . المشابهات الودية المركزية(نورادرينيرجيك) تعمل غالبا كأسس لأجل هذه التأثيرات ،كما إن تأثيرات مركزية أخرى جديرة بالملاحظة دوبامينية و سيروتينية موجودة عمليا. على أية حال في بعض العوامل فان معدل زيادة اليقظة بالنسبة إلى التأثير المقمه يتضاءل و بالتالي فتلك العوامل تسوق كمقمهة. التراكيب الممثلة لهذه المجموعة موجودة في الجدول التالي تركيب مفقدات الشهية(فنديميترازين Phendimetrazine ، سيبورلمين Sibutramine) و عوامل اليقظة(ميتيل فينيدات Methylphenidate، بيمونيل Pemoline) مستخدمة في لضطراب نقص التركيز.

تكون مهددة للحياة بسبب التأثيرات الجانبية من لستخدامها في معالجة الربو القصبي . التيوبرومين يملك فعالية على الـ CNS قليلة جدا ربما بسبب خصائصه الفيزيوكيميائية الضعيفة الانتشار لـ CNS الكافئين غالبا يصلنا من خلال شرب القهوة و الشاي و مشروبات الكولا. في معظم الأشخاص فإن الجرعات من ٨٥-٢٥٠ملغ من الكافئين تعمل كمنبهات لقشرة الدماغ و تسهل عملية التفكير و اليقظة ، و تنشط المقدرة على التركيز في أي عمل يمكن أن تقوم به و تقلل التعب ، تظهر عدة تأثيرات جانبية في حال زيادة الجرعة ،مثال : قلة الراحة والقلق و العصبية و الرجفان يصبح أكثر وضوحا. ربما تكون هذه العلامات موجودة بدرجات مختلفة عند مستويات جرعة أقل. فعالية الكافئين في الدماغ تعود لعوامل تساهم في لستخدامه الواسع الذي يشكل تحديا بحد ذلته. بالإضافة لكونهما محفزين قشريين فإن التيوفيللين و الكافئين منبهات لبية و يستخدمان لنفس الأغراض ، حيث أن الكافئين ربما يستخدم في علاج التسمم بالأدوية المثبطة لCNS بالرغم من أنه ليس الدواء الأفضل . الاستخدام الهام للتيوفيللين و مستحضراته في الربو القصبي مشروح في أكثر من مكان، أيضا الكافئين تقرر لنه يملك خصائص موسعة قصبية ذات قيمة الربو . أخيرا بسبب الخصائص الحاصرة الوعائية المركزية فأن الكافئين يملك القيمة الحقيقية في علاج الشقيقة و ألم الرأس النبضي و ربما يملك خصائص مسكنة للألم حقيقية. تحفيز الـ CNS تأتى من الميتيل كزلنتين الذي ساهم بالقدرة على تثبيط الفسفو دي إستيراز ،حيث أن هذا الفعل لا علاقة له بالجرعات العلاجية.، كما تشير الشواهد إلى أن تحفيز الـ CNS يرتبط ذهنيا أكثر بمقدرة هذه المركبات على حصر مستقبلات الأدينوزين عند A1-A2 . كل هذه القواعد لهذه المستقبلات ما زالت قيد الدراسة ، حيث أن تصنيف مستقبلات الأدينوزين و تأثيرها فارملكولوجيا يجب أن يراجع. المشكلة في المركبات الحالية مثل التيوفيللين و الكافئين هي نقص لنتقائية المستقبل و الطبيعة الكلية لتصيف هذه المستقبلات. الكافئين و التيوفيللين كلاهما يملك خصائص مهمة صيدلانية فهما أسس برونستد ضعيفة حيث أن قيم PKa تتراوح بين ٠.٨-٠.٦ بالنسبة للكافئين و هي٠.٧ بالنسبة للتيوفيللين حيث هذه القيم تمثل القلوية للإيمنوتروجين على الموقع رقم ٩. كحمض أما الكافئين يملك PKa فوق ١٤ و التيوفيللين يساوي٨.٨ في التيوفيللين يمكن للبروتون أن يفقد من الموقع ٧ لأنه يستطيع أن يعمل هنا كحمض برونستد . أما الكافئين فلنه لا يستطيع أن يعطي بروتون من الموقع رقم٧ و بالتالي لا يعمل كحمض برونستد عند قيم PKa تحت١٤. الكافئين يملك مواقع محبة للإلكترون على ١,٣,٧ بالإضافة لموقعه كحمض برنستد على رقم ٧ ، أما التيوفيللين يملك مواقع محبة للإلكترون على١,٣. بعبارة مختصرة كلا المركبين معطي لزوج الكتروني لكن فقط التيوفيللين فقط معطي لبروتون في معظم الأنظمة الصيدلانية. على الرغم من أن كلا المركبين منحل ببطء في الماء الحار(الكافئين١:٦)عند الدرجة ٨٠ فان كلاهما غير منحل بشدة في الماء بدرجة حرارة الغرفة (الكافئين١:٤٠) و التيوفيللين حوالي ١:١٢٠. وبالتالي معقدات و مزائج متنوعة صممت لتزيد الانحلالية(سيترات الكافئين،كافئين و بنزاوات الصوديوم ، مركب تيوفيللين

الاستقلابيوساطة MAO. إن الفائض من جرعة الديسترومفتامين يحدث لها N -dealky lation ليعطي الفنيل أسيتون واليوريا . بناء على دراسات تمت على حيوانات التجربة فإن 0 % من الجرعة المعطاة تتراكم في الدماغ وخاصة في قشرة المخ والوطاء والجسم الثفني . يشكل P- hydroxynorephedrine المستقلب الأساسي لهذا العقار والذي له دور كبير في تحرير NE و DA Dextroamphtamin.

☜ **متا مفيتامين هيدروكلويد : Methamphetamine**

هو عبارة عن Phenyl-2-methyl aminopropanehydro chloride (+) (L) يشتق من الديكسترومفيتامين بإضافة زمرة متيل على ذرة نتروجين . إن هذا المشتق له تأثيرات مركزي أكبر من الديكسترومفيتامين إلا أن تأثيرلته المحيطية أقل،يشكل الاستخدام الخاطئ لهذا العقار مشاكل كبيرة .

☜ **بنزمفيتامين هيدروكلوريد Benzmphetamin hydrochloride:**

هو عبارة عن (+) - N - benzyl - N α dimethyl phentylamine hydrochlorid

وهو يشتق من الميتا مفيتامين بإضافة متبادل بنزيل على ذرة نتروجين . إن هذا المتبادل الكبير (بنزيل) ينقص من الخواص المنبهة للمركب مع بقاء التأثير المقمه . بشكل عام إن المركبات المشابهة للأمفيتامين مع متبادل أكبر على ذرة النتروجين تستخدم كمقهمة عن طريق تحفيز المستقبلات المركزية . يشترك هذا المركب في آلية تأثيره مع المتيل فينيدات فهو على كل حال يقلل الشهية مع تأثيرات منبهة أقل على الجهاز العصبي المركزي.

☜ **دي اتيل بروبيون هيدروكلوريد Diethylpropion hydrochloride:**

لديه متبادلان ألكيليان كبيران على ذرة النتروجين ، يستخدم في معالجة البدلنة لأن وجود هذه المتبادلات يقلل من صفاته الناهضة للجهاز العصبي الودي ، وتقلل من تأثيرلته على الجهاز القلبي الوعائي . لذلك فهو يستخدم لعلاج البدلنة بشكل خاص عند مرضى القلب وارتفاع الضغط فهو يقلل من تحريض المستقبلات المركزية α_1 ويزيد من تأثيرات β .

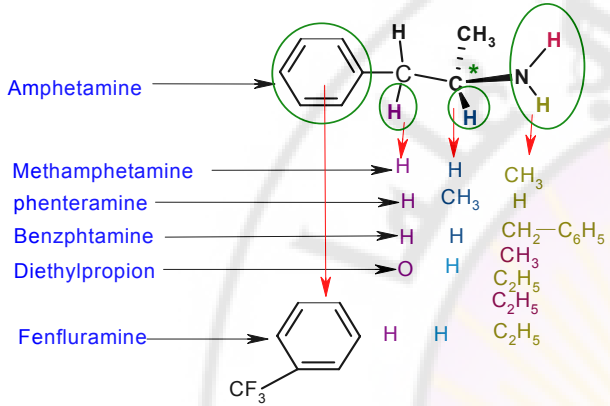
☜ **فينفلورامين هيدروكلوريد : Fenfluramine hydrochloride**

(±) N-ethyle-α-methyle-m(trifloromethyl) Phentylamine hydirochlorid

ان هذا المركب يميل للتركين أكثر من الاثارة و التنبيه فتأثيرات هذا المركب تكون متأثرة بالسيروتونين أكثر من النور ابينفرين يؤدي هذا الدواء بالجرعات العالية الى تسمم عصبي بالسيروتونين عند دراسته على حيوانات التجربة و قد اوقف استخدام هذا الدواء عند البشر بعد دراسات لكدت انه يسبب ضررا للدسامات القلبية و ارتفاعا في الضغط البطيني كما اشارت عدة دراسات الى قدرة هذا العقار على تنشيط كل المستقبلات السيروتونينية بعد المشبك Postsynaptic ويشكل خاص مستقبلات $5HT_{2C}$ و $5HT_{1B}$ أن القطبية الزائدة لهذا المركب وحبه للماء ادى الى زيادة الفته للأعصاب السيروتونينية أكثر من الامفيتامين .

☜ **فيندميترازين طرطرات Phendimetrazine Tartarat:**

يستخدم ككابح للشهية تبين الصيغة التالية البنية الفراغية للفينميترازين .



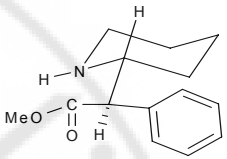
٥. أهم المركبات الدوائية Products:

☜ **أمفيتامين سلفات Amphetamine sulfate**

هو عبارة عن phenyL-2-aminopropane -1 (±) يستخدم المصاوغ *dextro* لأن المزيج الرلسيمي*racemic* له تأثيرات قوية على القلب و الأوعية الدموية .

☜ **ديكسترومفيتامين سلفات و ديكسترو مفيتامين فوسفات :**

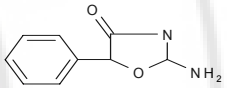
يشكل الديكسترومفيتامين (+) (s) أملاحاً مع حمض الكبريت ومع حمض الفوسفور أيضاً . لكن الملح الفوسفاتي هو الأكثر إنحلالية في الماء لذلك يفضل إستخدامه في حال أعطي المركب حقناً . المصاوغ (s) لديه تأثيرات أقل على الجملة القلبية الوعائية من المصاوغ (L) كما يتميز بتأثير منبه يفوق المصاوغ (L) بعشر مرات، بالإضافة إلى أن التأثير المحاكي للودي للمصاوغ (s) أكبر من المصاوغ (L) . إن آلية تأثير هذا المركب تكون بتحريره لـ NE من النهايات العصبية ، حيث أن التأثيرات المنبهة تعود إلى زيادة توافر NEليتفاعل مع المستقبلات α_1 بعد المشبكية . إلا أن هذه المركبات لها تأثير مقمه ينتج عن تفعيل المستقبلات المركزية . إن التأثيرات المحاكية للودي لهذه المركبات تعود إلى زيادة تحرير الدوبامين من نهايات الأعصاب بالتالي زيادة تفعيله للمستقبلات D_2 بعد المشبك . إن الديكسترو مفيتامين يشكل أساساً أميناً قوياً تتراوح قيم PH له بين ٩.٧٧ - ٩.٩٤ . يمتص بشكل جيد في الجهاز الهضمي ، ولا يرتبط بنسبة عالية ببروتينات البلازما . يطرح ٦٠ - ٧٠ % من هذا العقار بدون أي تغيير ويمكن الاستفادة من هذه الخاصية في علاج فرط الجرعة. إن مجموعة المتيل الموجودة في الموقع ألفا تعيق لكنها لا توقف



☜ **بيمولين : pemoline**

2-amino-5-phenyl-4-(5H)oxazolone

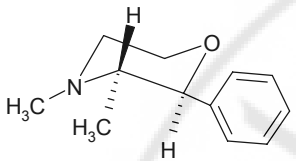
لهذا المركب بنية وشكل ولحد أي لا يوجد له مصاوغ لهذا المركب نفس التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي التي يملكها المتيل فينيدات لكن تأثيره الدولئي يكون مؤجلا يتطلب فترة من العلاج تصل إلى أربع أسابيع حتى يصل للتأثير العلاجي المطلوب و قد أبدى زيادة في تصنيع الدوبامين عند حيوانات التجربة.



٦. مضادات الاكتئاب Antidepressants

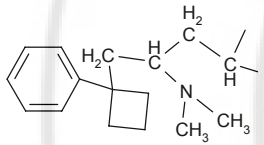
١ - مثبطات أنزيم المونو امين اوكسيداز (MAOIs)

إن العلاج بمضادات الاكتئاب يطبق عادة على الاضطرابات الاكتئابية الأساسية وحيدة القطب و هي تنقسم إلى عدة زمر كيميائية منها مثبطات المونوامين اوكسيداز MAOIs و منها مثبطات إعادة لسترداد Reuptake وحيدات الأمين و مجموعات أخرى تؤثر على المستقبلات العصبية بالإضافة إلى المعالجة بالصدمة الكهربائي Electroshock التي تكون لحيانا الحل الأفضل خاصة عند المرضى الذين لديهم ميل للانتحار تملك مثبطا المونوامين اوكسيداز نفس معدل الاستجابة حوالي ≈٦٠ - ٧٠ % ، ترافق هذه المجموعة من مضادات الاكتئاب أعراض حادة و مشاكل كبيرة أدت إلى تفضيل غيرها من مضادات الاكتئاب فهذه المركبات قد تثبط إنزيمات المونوامين اوكسيداز الكبدية بشكل غير عكوس إضافة الى أنزيمات المونو آمين اوكسداز الدماغية فهي تؤدي إلى نقص لستقلاب وازالة فعالية الأمينات الأحادية الرافعة للضغط و الآتية عن طريق الطعام حيث يمكن أن يحدث تأثير مميت بعد تناول وجبة جبة تحوي على نسبة عالية من الأمينات الأحادية وتقوم دراسات على هذه المركبات تهدف إلى جعلها لنتقائية أي لا تؤثر على المونو أمين اوكسيداز الكبدية و بهذه الطريقة يتم التخلص من ارتفاع الضغط المرافق لاستخدام هذه المركبات ومن التأثيرات الجانبية الأخرى لهذه المركبات ارتفاع الضغط ألانتصابي orthostatic hypertention كنتيجة لحصر التحرر المحيطي للنور لبينفرينNE بالإضافة إلى السمية الكبدية Hepatotoxicity يستمر تأثير هذه المركبات حوالي أسبوعين بعد التوقف عن إعطاء الدواء لذلك لا يجب لستخدام ادوية لخرى تستقلبوساطةهذا



☜ **سيبونرامين Sibutramin:**

إن عمل هذا المركب يقوم على تثبيط اعادة لسترداد السيروتونين و النورلبينفرين فهو عبارة عن مضاد للاكتئاب وكابح للشهية في نفس الوقت و دلت الدراسات على أن الية عمله تتضمن تنشيط جميع مستقبلات السيروتونين و النور لبينفرين القبل و بعد المشبك Postsynaptic و بشكل خاص المستقبلات التالية α_1 و β_1 بالاضافة الى $5HT_{2C}$.



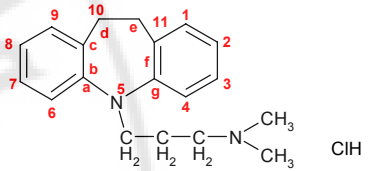
☜ **متيل فينيدات هيدروكلوريد : methyl phenidate**

يحتوي هذا المركب على ذرتي كربون غير متناظرتين لذلك فهو يملك أربعة مصاوغات لكن المصاوغ threo هي المستخدمة لأنها تملك فعالية تزيد عن فعالية المصاوغ erthro ب ٤٠٠ مرة.إن التأثير الدولئي لهذا المركب يكون بشكل كبير ناتج عن مستقلبه بيتا هيدروكسي الذي يحصر اعادة لسترداد النورلبينفرين كما يعمل كناهض للمستقبلات بعد المشبك Postsynaptic كما له افعال على نظام الدوبامين كحاصر لاعادة لستؤداد الدوبامين . ان المتيل فينيدات هو عبارة عن لسنر له خصائص حركية دوائية تظهر من خلال الصيغة، وان قيم الـ PKa له تتراوح بين ٨.٥ و ٨.٨ عند دخوله الى المعدة يتحول الى شكل حمضي بتثبيته للبروتون و ذلك يحميه من الحلمهة الانسرية بعد امتصاصه عبر مخاطية السبيل الهضمي تتم حلمهة ٨٠ – ٩٠ % منه الى حمض الريتالينيك Ritalinic Acid غير فعال ان الحلمهة تكون للشكل(+) أكثر بخمسة أضعاف من الشكل (-) حوالي ٢- ٥ % منه تتم أكسدتهبوساطةالانزيمات الكبدية إلى لميدات حلقية حوالي ٤ % من الجرعة فقط تصل الى الدماغ لتؤثر بالإضافة إلى التأثيرات الناتجة عن المستقلب بيتا هيدروكسي . استطبابلته تشمل حالات النوم الانتيابي (تغفيق)Narcolepsy و حالات ضعف التركيز و الانتباه.

ان علاقة البنية بالتأثير لهذه المركبات مهم من خلال صيغة هذه المركبات حلقة سباعية في الوسط و حلقتين عطريتين على الجانبين بالإضافة إلى سلسلة اليفاتية تحوي ذرتين أو ثلاث ذرات كربون مع مجموعة امينية أحادية أو ثنائية المتيل

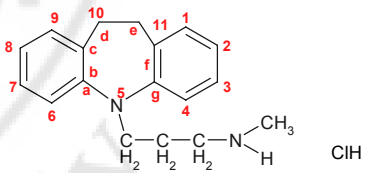
١٠. أهم الادوية المثبطة للـ TCAs : Products :

☜ **ايميبرامين هيدروكلوريد: Imipramine hydrochloride**



يشكل الاميبرامين المركب الرئيسي أو المرجعي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة كما مشتق قريب من مركبات الفينوتيازين المضادة للذهان إن تثبطه للمستقبلات D_2 بعد مشبك Post Synapse يكون ضعيفا حيث يتركز تأثيره على نواقل5-HT (السيروتونين) وNE النورابينفرين وDA الدوبامين . يتم استقلابه عن طريق لكسته ثم يتم ربطه بحمض الغلوكورونيك حيث يتم طرح حوالي ٧٥% منه عن طريق البول. ويتم طرح حوالي ٢٥% منه عن طريق الصفراء وذلك ربما يكون ناتج عن وجود مجموعة كبيرة غير قطبية إن وجود مجموعتي المتيل على ذرة الازوت أدت إلى خواص مضادة للكولين اقل و فعل مركن اقل بالإضافة إلى زيادة في تنشيطه للCNS إن تأثير الاميبرامين ليس انتقائيا للسيروتونين او النور ابينفرين فهو مثبط لاعادة لسترداد Reuptake السيروتونين و النور ابنفرين على حد سواء

☜ **دزيبرامين هيدروكلورايد Desipramine Hydrochloride**

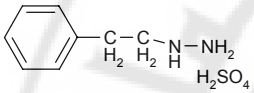


مشابة الايمبرامين وهذا المركب له خصائص مضاد تشنج Anti cholinergic ومهدىء Sedative قليلا وهو عبارة عن مثبط لنقل السروتنين Serotonin transport inhibitor

الأنزيم الا بعد أسبوعين من التوقف عن إعطاء مثبطات المونو أمين اوكسيداز ان الاستخدام السريري لهذه المركبات غير لنتقائي في تثبيطه لاستقلاب السيروتونين او النورابينفرين وتجري دراسات لتطوير مثبطات مونو أمين اوكسيداز لنتقائية من لجل السيروتونين.

٧. أهم مثبطات MAOIs : Products :

☜ **فينلزين سلفات: phenelzine sulphatr**

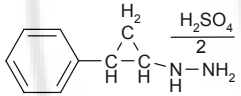


2-(phnylethyl)hydrazines sulphate

مضاد لكتئاب فعال يثبط أنزيم المونو أمين اوكسيداز بشكل غير عكوس ويثبط تميم الانزيم وذلك بعد لكسته الى ديازين diazine الذي يمكن أن يتفكك إلى جزيء نتروجين وذرة هيدروجين وجذر فينيتيل حر و الأخير يشكل الدور الأساسي في التأثير الغير قابل للعكس.

☜ **ترانيل سيبرومين سلفات tranylcypromine sulphate**

(+ -)trans-2- cyclo propylamine sulphat

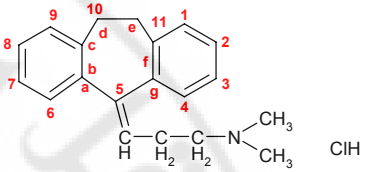


يملك الكثير من الخواص المشابهة للامفيتامين وهذا يفسر صفاته المنبهة للجهاز العصبي المركزي أكثر من بقية المركبات التي تؤثر على المونو أمين اوكسيداز.

٨. مثبطات إعادة لسترداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

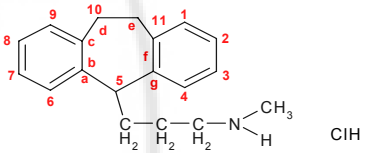
بالأصل كانت مثبطات إعادة لسترداد أحاديات الامين عبارة عن مجموعة من المركبات المتقاربة في بنيتها وهي مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة حيث إن هذه المركبات تثبط إعادة القبط(لسترداد) Reuptake العصبي5-HT(السيروتونين) أو النورابينفرين أو المركبين معا .إن تثبيط إعادة الاسترداد Reuptake يتم على مستوى النواقل transporters عن طريق التثبيط التنافسي على مواقع الارتباط . إن التأثير النهائي لهذه المركبات يكون عن طريق زيادة مستويات لحاديات الامين في المشبك Synapse لا يبدأ عمل هذه المركبات ولا تظهر فعاليتها الا بعد أسبوعين أو عدة أسابيع من بدء الاستخدام . أن التأثير النهائي للدواء يحدث عندما يتوافر ضمن المشبك Synapse مستويات ثابتة من الناقل العصبي

٩. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Antidepressants (TCAs)



3-(10.11 dihydro-5H-dibenzo(a.d) cyclohepten-5-Ylidene) N-methyl-1-Propanamine hydrochoride قد شرح عنه قليلا في الفقرة السابقة (الايتريتلين) إن إستقلاب النورتريبتيلين وطرحه مشابه تماماً للاميتريتلين النورتريبتيلين هو مثبط إنتقائي لناقل النورلينفرين (NET)

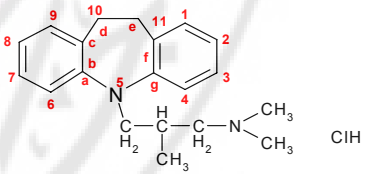
بروتريبتيلين هيدروكلوريد Protriptylin Hydrochloride



N-methyl-5H-dibenzo(a.d) cycloheptene- propylamine hydrochloride.

هو مضاد إكتئاب فعال مشابه لغيره من المركبات المستعملة في هذا المجال ، إن التسمية والصيغة الكيميائية لهذا المركب وضحت بالاعتماد على تسمية وصيغة الايمبرامين، البروتريبتيلين هو مضاوغ بنيوي للنورتريبتيلين ، إزالة نشاط هذا المركب من المتوقع أن تشمل الرابط المضاعف المتوضع نسبياً، كما أن تأثيره المسكن sedative أقل لأنه وحيد المتيل .

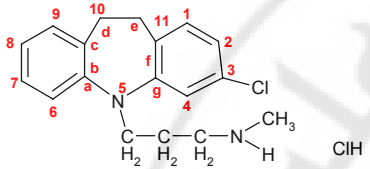
تريميبرامين ماليات Trimipramine Maleate



من أجل تفاصيل التسمية يمكن مراجعة شرح الايمبرامين إن إستبدال ذرة هيدروجين في الايمبرامين بألفا متيل البديل أنتج لدينا ذرة كربون متناظروالمركب تريميبرامين، وهو يستخدم كمزيج راسيمي ، أما الخواص الحيوية له كما أظهرت التقارير فهي مشابهة لتلك في الايمبرامين

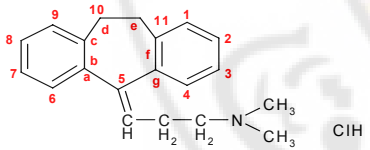
دوكسبين هيدروكلوريد Doxepin Hydrochloride

كلوميبرامين هيدروكلوريد Clomipramine Hydrochloride :



أظهرت بعض التحاليل الحيوية أن فعالية الكلوميبرامين تصل إلى ٥٠ ضعف فعالية الامبرامين (imipramine) ولكن هذا لا يعني Superiority الأقوى سريريا لهذا الدواء ، لكن من الممكن أن يعطي معلومات مفيدة حول مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وربما غيرها من مثبطات إعادة القبط (reuptake). إن الكلور الذي وضع مكان الهيدروجين في الكلوميبرامين أمكن من زيادة فعالية الدواء وذلك عن طريق زيادة توزعه ضمن الجهاز العصبي المركزي ولكن ذلك من غير المستحب لأنه يعطي فعالية كبيرة جداً ، كما أن هناك فرضية تقول بأن الرباط الهيدروجيني المتشكل بين مجموعة الأمين الموجبة و بين الالكترونات الحرة للكلور البديل أعطت ثباتية لشكل الحلقة المشابهة للـ بيتا أريل أمين (Arylamin. like group) ، وذلك يعطي منافسة فعالة أكبر لهذا المركب على مواقع النقل العصبي (transporter) هذا الدواء يستخدم كمضاد لكتئاب antidepressant ويستخدم أيضاً في حالة لضطراب الوسواس القهري Obsessive –Compulsive Disorder وفي حالات القلق Anxiety المرافق للاكتئاب depression.

اميتريتلين هيدروكلوريد Amitriptyline Hydrochloride:



3-(10-11-dihedro-5H-dibenzo (a.d) cychohepten-5-ylidene)-n.n-dimethyl-1-propanamine hydro chloride

إن هذا العقار من أكثر TCAs التي لها خواصاً مضادة للكولين ومن أكثرها تهدئة وذلك لأنه يفتقد إلى ذرة النتروجين (الغنية بالالكترونات) الموجودة في الايميبرامين .عند لستبدال مجموعة المتيل CH3 المرتبطة بمجموعة الأمين بذرة هيدروجين نحصل على مركب يدعى نور تريبتيلين(nortriptylin) ولهذا المركب أفعالاً أقل مضادة للكولين وتهدئة sedative أقل لكن فعله المنشط أكبر من الاميتريتلين النورتريبتيلين هومثبط لإعادة قبط السيروتونين والنور إيبينفرنين SNERI

نورتريبتيلين هيدروكلوريد Nortriptyline Hydrochloride :

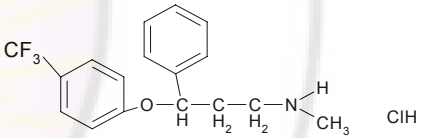
قريبة من مضادات الذهان antipsychotic في الواقع إن بعضها وبما فيها الأموكسابين لها تأثيرات واضحة على مستقبلات D_2 عند استبدال N-methyl في صيغة الأموكسابين نحصل على مركب مضاد للذهان هو loxitane (loxapine) إن مستقلب 8-hydroxy للأموكسابين فعال كمضاد لكتئاب وكحاصر لمستقبلات D_2

١١. المثبطات الانتقائية لإعادة إسترداد السيروتونين:

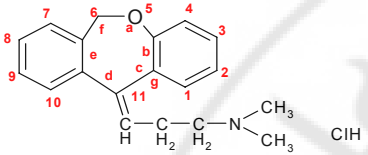
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

إن العديد من مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة هي في الحقيقة SSRIs (مثبطات نوعية لإعادة قبط السيروتونين) ولكنها ضمن الكائن الحي تخضع لعملية استقلاب تشمل عمليات نزع الميتيل من مجموعة الدي ميتيل أمينو (N-demethylated) حيث نحصل بعد ذلك على مركبات عادة تكون SNERIs (مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورابينفرين) على كل حال فإن تأثيرها يكون غير انتقائي . كما أن تحطيم المجموعة الكيميائية المضادة للكولين بما يضعف التأثير المضاد للكولين كما يقلل التأثيرات غير المرغوبة على الجهاز العصبي المركزي CNS ويزيد الأمان على الجهاز القلبي الوعائي ، ولكن تبقى التأثيرات الجانبية العائدة إلى السيروتونين موجودة

☜ **فلوكسيتين Fluoxetine**



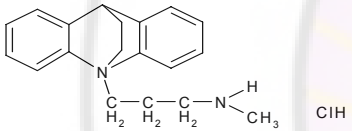
في العضوية الحية تتم برتنة (إضافة بروتون) مجموعة الأمين فتشكل مجموعة الأمين الموجبة هذه رباطا هيدروجينيا مع إلكترونات الأكسجين الحرة وهذا يولد مجموعة arylamino-like-? بالإضافة إلى تأثير المجموعة الأريلية الأخرى مما يعطي خواص إضافية إن المضاوغ S هو أكثر إنتقائية لناقل السيروتونين SERT من ناقل النورابينفرين NET ،إن المستقلب الرئيسي هو مركبات N-demethyl التي هي مركبات لها فعالية المركبات الرئيسية ولكن مع إنتقائية أكبر للسيروتونين مقابل النورابينفرين . إن العلاج لمدة أسبوعين أو أكثر ضروري للحصول على التأثير المطلوب لمضاد الاكتئاب . إن ضعف حساسية مستقبلات السيروتونين النوعية للتعرض المديد لمستويات عالية من السيروتونين يفسر لنا التأثير المتأخر أو المؤجل لهذا الدواء والأدوية الأخرى المثبطة لاعادة لسترداد السيروتونين لتوضيح الفرق بين الانتقائية لناقل السيروتونين SERT وناقل النورابينفرين NET، إذا تم نقل المتبادل في الموقع بارا الى الموقع أورثو فإن الانتقائية NET تزداد إن هذا الدواء وغيره في المجموعة له فعالية مزيلة للقلق وهنالك عدة آليات مفترضة لتفسير هذا التأثير ومنها الفعل الناهض لمستقبلات السيروتونين ومن المحتمل في حالات القلق



3-dibenz-(b.e-oxepin-116h)ylidine-N.N-dimethyl-1-propan amineo hydrochloride

إنه مشابه للاميترينتلين لكنه يحوي ذرة O في الموقع 5 كما هو واضح من الصيغة إن وجود الاكسجين في هذا المركب يمكن من الاستقلاب التأكسدي كما أنه يؤثر على ألفة الارتباط سواء قبل أو بعد المشبك Post synapse إن هذا الدواء يسوق كمزيج من المتصاوغات بالرغم من أن المصاوغ Z هو الأكثر فعالية هذا العقار مثبط لإعادة لسترداد (قبط) (السيروتونين(5-HT) والنور لبنيفرين) مع خصائص مضادة للكولين ومهدىء sedative

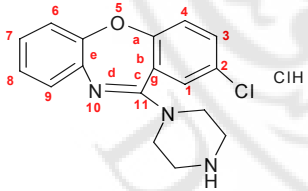
☜ **ملبرونيلين هيدروكلوريد Maprotiline Hydrochloride :**



N-methyl-9.10 ethanoanthracene-9(10H)-propanamine hydrochloride

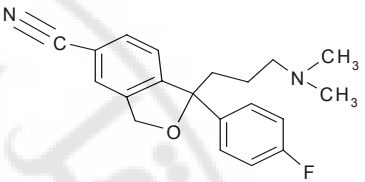
يوصف أحيانا كثلاثي حلقة ويفضل على مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ، إن الوصف الكيميائي لهذا المركب يمكن أن يضبط تماما ولكن على الرغم من ذلك فهنالك تطابق صيدلاني بين هذا المركب وبين مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة dipenzobicyclooctadiene فهو يشبه TCA مع جسر لتيليني على الحلقة الوسطى . إن الخواص المضادة للكولين لهذا المركب ليست قوية ومن الممكن أن يكون لديه تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي فهو SNERI مثبط لإعادة قبط (السيروتونين والنور لبنيفرين)

☜ **أموكسابين Amoxapine:**



2-chloro-11-(1-piperazinyl) dibenz-(b.f) (1.4) oxazepine

اعتمادا على هذه الصيغة الكيميائية للأموكسابين يمكن أن نؤكد حقيقة أن العديد من مضادات الاكتئاب هي



هو عبارة عن مزيج راسيمي وهو شديد الإنتقائية لناقل السيروتونين SERT، كما أن المركبات الناتجة بعد عملية إزالة متيل من مجموعة الأمين (N.monomethylated) هو مركب ذو فعالية أقل بنسبة بسيطة لكنه يملك نفس الإنتقائية . كما أن المتبادلات الأريلية مهمة جداً للفعالية . كما أن وظيفة المجموعة الإيترية مهمة وهي تتدخل مع مجموعة الأمين المبرتنة لتعطي ثبائية لرباط SERT.

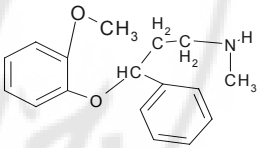
١٢. المثبطات الانتقائية لإعادة قبط (إسترداد) النورلبيفرين

: Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors(SNERIs)

بعد معرفة صيغة الفلوكسيتين والية عمله والتغيرات في المتبادلات وخاصة من الموقع بارا في الفلوكستين إلى الموقع أورثو ينتج مجموعات تعمل على كمثبطات لنتقائية لإعادة قبط (إسترداد) النورلبيفرين (SNERI)

☜ **نيزوكسيتين Nisoxetine :**

وهو من مجموعة SNERIs وهو يستخدم كمضاد لكتئاب



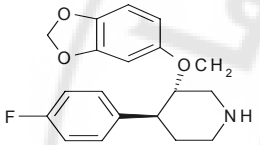
☜ **ريبوكسيتين Reboxetine :**

إن معظم الفعالية في هذا المركب تعود للملكب S.S (لكن الشكل المسوق عبارة عن S.S وR.R) إن هذا الدواء يفضل عادة على الفلوكسيتين في حالات الاكتئاب الحاد وهو يسوق في أوروبا ، على الأقل هناك ثلاثة من المركبات الثلاثية الحلقات ، ديسبرامين Desipramine، نورتريبتيلين Nortriptyline والمابروتيلن Maprotiline (الذي هو عملياً رباعي حلقات)هي من مجموعة SNERIs وهي بالتأكيد لها التأثيرات الجانبية المعروفة للـ TCA لكنها تتميز عن مركبات الثنائية المتيل بأنها أقل تأثيرات مضادة للكولين

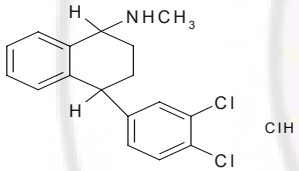
وجود مستويات عالية من السيروتونين في المشبك Synapse

☜ **باروكسيتين paroxetine :**

تتم ضمن العضوية الحية برتنة مجموعة الأمين والتي تشكل رابطاً هيدروجينياً مع الإلكترونات الحرة لمجموعة -CH2-O فتتشكل مجموعة β-arylmin-mine والتي تشكل مجموعة أريلية إضافية . هذا المركب لنتقائي جداً ويشكل عالي لناقل السيروتونين SERT وهذا مركب فعال كمضاد لكتئاب وكمزيل للقلق .

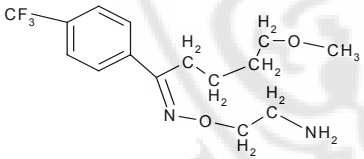


☜ **سيرترالين SERTraline:**



ان صيغة السيرترالين يوجد فيها الجزء الكيميائي المؤثر كمثبط للـ SERT ، كما أن الكلور المتبادل له تأثير أيضاً على نظام السيروتونين . كما أن معرفة الكيمياء الفراغية للجزيئ مهم في الفعالية

☜ **فلوفوكسامين Fluvoxamine:**

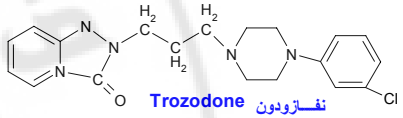


إن مصاوغ الفلوفوكسامين من الممكن أن يثنىfold بعد البرتنة Protonation ليشكل مجموعة β-arylamin-like وفي هذا المركب إن المجموعة الكارهة للماء الإضافية هي مجموعة خطية

☜ **سيتالوبرام Citalopram :**

للاكتئاب وأيضاً لها تأثير مضاد للقلق . بالاضافة إلى أن بعضاً من تأثيرات هذه المركبات كلمة بنواهض 5-HT_{2C} .

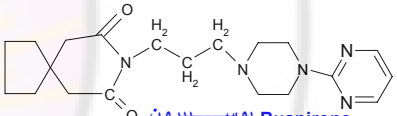
Nefezodone تـروزودون



Trozodone نفــازودون

١٥. النواهض والنواهض الجزئية للـ 5-HT1A: 5-HT_{1A} Agonists and Partial Agonists

☜ **بوسبيرون Buspirone :**

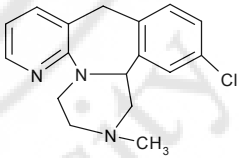


Buspirone بوســـــبيرون

وهو المركب الأولي في هذه المجموعة حيث له خواص مضادة للاكتئاب كما هو ناهض جزئي ل 5-HT_{1A} ، و فعاليته المضادة للقلق تعزى إلى تقليل تحرير 5HT ،حيث أن القلق يكون مقرن بارتفاع مستويات 5HT إرتفاعاً شديداً لفترة قصيرة ضمن المشبك العصبي ، كما أن له خاصة محفزة للمستقبلات البعد مشبكية عندما تكون مستويات السيروتونين منخفضة ضمن الفراغ المشبكي ،كما في حالة الإكتئاب، كما أن عدداً من الأدويةالمشتقة من البيرونات يتم تطويرها كمضادات للقلق ومضادات إكتئاب.

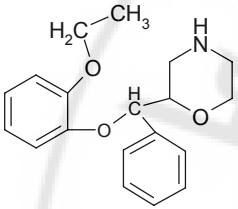
١٦. نواهض α2 : α2 Antagonists

☜ **ميترازيبين Mirtazapine:**



أنتج حديثاً للاستعمال السريري في الولايات المتحدة الأمريكية أن هذاالمركب تم إشتقاقه من مركب

وأقل تأثيرات مضادة للهستامين H_1(الفعل المهدئ) وإن هذه المجموعة من الأدوية SNERIs و هي مضادات إكتئاب فعالة إنه من المتوقع في حالة SNERIs إن المستقبلات α_2 قبل المشبك presynapticستصبح ضعيفة الحساسية وذلك سيبقى النقل العصبيبوساطة NE عن طريق ولحد أو أكثر من المستقبلات بعد مشبكPostsynaptic ، من المحتمل أن تكون المستقبلات , α_1 , β_1 , β_2



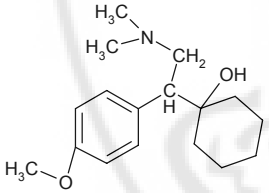
١٣. المثبطات غيرالانتقائية الجديدة لإعادة قبط السيروتونين والنورابينيفرين(ليست ثلاثية الحلقة) :

Newer(Nontricyclic) Nonselective 5-HT and NE Reuptake Inhibitors

في الوقت الحاضر مركب ولحد من هذه المجموعة يتم لستخدامه سريريا في الولايات المتحدة الأميركية

☜ **فينلافلكس venlafaxine :**

إن البنية والفعالية للفينلافلكسين تعتمد على العلاقة بين البنية و التأثير العلمة لهذه المجموعة وكما هو متوقع فإنه مضاد لكتئاب فعال .



١٤. مثبطات إنتقائية لإعادة قبط (لسترداد) السيروتونين ونواهض 5-HT2A:

Selective Serotoninergic Reuptake Inhibitors and 5HT_{2A} Antagonists

إن المثبطات الإنتقائية لإعادة لسترداد السيروتونين SSRI ونواهض 5-HT_{2A} متمثلة بدوائين : تروزودون Trozodone و نفازودون Nefezodone إن بنية هذين المركبين آتية من مضادات الذهان فلوروبوتيروفينون حيث فيها بنية β-arylamin-like والتي تشكل رابط مع ناقل السيروتونين SERT وتثبط إعادة قبط السيروتونين 5-HT و في هذه المركبات يظهر المتبادل الكاره للماء وكأنه مرفق مرتبط بالآزوت في مجموعة β -arylamin-like بالاضافة الى أن هذه المركبات نواهض 5-HT_{2A} التي له تأثير مضاد

١ - المركبات التي تحوي مجموعة أندول لتيل أمين

٢-المركبات التي تحوي مجموعة فنيل لتيل أمين

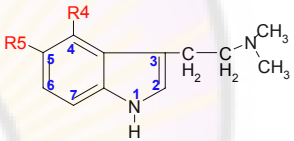
٣- المركبات التي تحوي المجموعتين معا

إن المجموعة الأولى تحوي بنية مشابهة للناقل العصبي المركزي السيروتونين 5-HT

والمجموعة الثانية تحوي بنية مشابهة للـ NE و DA .إن هذا التشابه مقترح وهذه الأدوية من الممكن أن يكون لها بعض الانتقائية في التأثيرات على نواقل الجهاز العصبي الذاتي .

على كل حال فإن هذه البنى الكيميائية قد لا تؤثر فقط على الناقل العصبي ذا البنية الغريبة منها فمثلاً المجموعة التي تحوي فنيل أتيل أمين من الممكن أن تؤثر أيضاً على السيروتونين ، وأيضاً فإن مجموعة الاندول إتيل أمين من الممكن أن تؤثر أيضاً على NE أو DA .

A - مجموعة الاندول لتيل أمين Indolethylamine:



Dimetyltryptamine R4 = H R5 = H

Psilocybin R4 = H_2PO_4 R5 = H

Psilocin R4 = O R5 = H

☜ **دي متيل تريبتامين Dimetyltryptamine :**

وهو مادة مهلوسة ضعيفة وهو فعال فقط عن طريق الاستنشاق أو الحقن مع فترة تأثير قصيرة ولكنه يملك التأثيرات الجانبية لمحاكيات الجهاز العصبي الودي .

☜ **البسيلوسيبين والبيسيلوسين Psilocin ، Psilocybin :**

البسيلوسيبين هو إستر حمض الفوسفوريك مع البسيلوسين وهو يتحول إلى بسيلوسين ضمن العضوية الحية وهو ينتج من فطر المشروم بسيلوسيب ميكسيكانا Psilocybmexicana. إن العقارين السابقين فعالان فموياً ولهما فترة تأثير قصيرة . إن المشتقات الحاوية على المتبادل ألفا ميتيل ١ لها لها فترة تأثير أطول وفعالية أكبر عند إعطاءها فمويا . ومن المقترح أن البسيلوسين يستقلبوساطةMAOs .

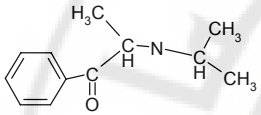
B - ٢- الفنيل لتيل أمين 2- Phenylethylamines

☜ **المسكالين Mescaline**

Mianserin الذي عرف طويلاً كمضاد إكتئاب ،كما أظهرت الدراسات أنه أسرع وأكثر فعالية من SSRIs. إن آلية كل هذا المركب تعطي زيادة في تحرر NEعبر تحفيز المستقبلات غيرمتجانسة للنورابينيفرين α_2 المتوضعة على الأعصاب المحررة للسيروتونين

١٧. مضادات إكتئاب متنوعة Miscellaneous Antidepressants:

☜ **بوبروبيون Bupropion:**



إن آلية التأثير لهذه المركب معقدة تتم عن طريق إيقاف إعادة قبط الدوبامين عبر ناقل الدوبامين(DAT)، على كل حال إن التأثير المضاد للاكتئاب هو تأثير أدرينرجي في هذه الحالة .

١٨. أدوية متنوعة منشطة للجهاز العصبي المركزي:

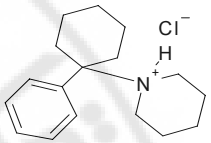
Miscellaneous CNS-Acting Drugs

إن الأدوية في هذه المجموعة لا يمكن وضعها تحت عناوين أخرى في هذا القسم ولا يمكن وضعها مع مخمدات الجهاز العصبي المركزي لذلك فقد نظمت تحت العنوان السابق. وهنا تظهر المواد المهلوسة التي تحوي مجموعة بيتا أريل أمين وهي غالباً مواد طبيعية المنشأ ذات قدرة مهلوسة مثل بسيلوسين Psilocin والمسكالين miscalin بالاضافة إلى الأمفيتاميتنات المعدلة التي تشكل أكثر الأدوية إنتشاراً في وقتنا الحاضر. إن الفينسيكليدين Phencyclidne وهو مادة هامة علمياً لأنه يعطي معلومات عن مستقبل N - ميتيل - D - أسبارتات غلوتاميك أسيد ، كما أن تأثيره على الجهاز العصبي المركزي يظهر كشكل من أشكال الفصام Schizophrenia. الكوكائين منشط للجهاز العصبي المركزي لكنه يسبب الادمان ، وفي العقدين الماضيين كانت الأبحاث مكثفة حول كيفية الإدمان على هذا العقار وأيضاً حول كيفية التقليل من آثاره . التتراهيدرو كانابينول Δ^1- Tetrahydrocannabinol ومشابهته تمت دراسته عدة سنوات لتحديد علاقة البنية بالتأثير كما تم الكشف عن المستقبلات الداخلية لهذا العقار.

١٩. مجموعة β أريل أمينو المهلوسة :1β–Arylamino Hallucinogens .

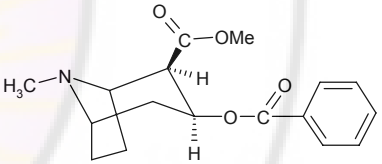
إن الحقيقة وراء هذه المجموعة تكمن بتغيرها للإدراك perception التنبيه . إن هذه النوع من العقاقير تشوه الشخصية وقد تكبد الانسان تبدل في الشخصية depersonalization. فتأثيراتها تكون مشابهة للذهان psychosis بالإضافة إلى أن العقار قد يسبب آثاراً أخرى كالقلق والرعب و الخوف والهلوسة الصريحة . فاعتماداً على ذلك اعتبرت هذه العقاقير مهلوسة ومحاكية للذهان . ان هذه المجموعة من الادوية تتضمن:

☜ **الفنسيكليدين Phencyclidine(PCP) :**

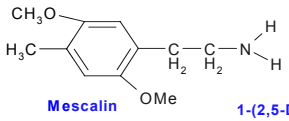


عرف الفنسيكليدين كمخدر تفارقي Dissociative لستخدم للحيولنات . أما الكتامين Ketamine ذي البنية القريبة من الفنسيكليدين فإنه مازال مستخدما عند الانسان . إن الفنسيكليدين PCP يسبب للانسان احساسا بالانسمام و حالات من الهلوسة تشبه تلك الناتجة من المهلوسات المضادة للكولين كما يسبب عادة فقدانا في الذاكرة amnesia . يؤثر هذا المركب على عدة لنظمة دماغية تشمل النورايبينفرينNE و الدوبامينDA و السيروتونين 5-HT لنه يحصر مستقبلات N-methyl-d-aspartat و يشكل هذا الفعل لساسا لكثير من تأثيرلته على الجهاز العصبي المركزي. أن PCP نفسه هو العامل الفعال و تعتبر الحالة النفسية الناتجة من هذا الدواء نموذجا أفضل من الامفيتامين في حال الفصام.

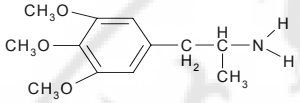
☜ **منبهات النشوة Euphoriant-stimulants**



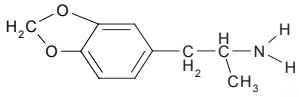
أهم هذه المركبات الكوكائين Cocaine وهو محلكي للذهان و محفز للنشوة فإنه من الممكن مناقشته مع الامفيتامين و الميتا مفيتامين فهو يشترك معهما بالكثير من الخصائص الحيوية . بالجرعات المنخفضة يعطي احساسا بحالة جيدة و يزيل التعب و يزيد الانتباه. ان الكوكائين يسبب سلوكا اجباريا بالبحث عن الدواء من قبل المتعاطي كما يعطي شكلا من لشكال الذهان التسممي. إن معظم هذه التأثيرات تعود الى قدرته على زيادة توافر الدوبامين المتفاعل مع المستقبلات بعد مشبك Postsynaptic (مستقبلات D_2 و D_3) إن الكوكائين حاصر فعال لاعادة قبط Uptake الدوبامين . حيث يؤثر عن طريق التثبيط الانتقائي لناقل الدوبامين (DAT) إن زمرة الفنيل لتيل لمين مع المجموعة الفراغية المضافة تكفي لتحقيق هذا التأثير للكوكائين. إلا أن التفاعل الذي من الممكن أن يحصل بين ذرة الهيدروجين الموجودة على النتروجين الموجب وبين الاوكسيجين في مجموعة الاستر أو التفاعل بين الزوج الالكتروني الحر لذرة النتروجين و بين الكربونيل في مجموعة لستر البنزويل من الممكن أن يلغي عمل هذه المجموعة في الكوكائين.



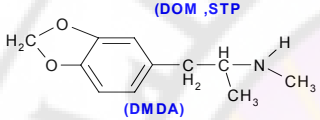
Mescalin



1-(2,5-Dimethoxy -4-methylphenyl)-2-aminopropane
(DOM ,STP



3,4-Methylenedioxyamphetamine
(MDA)



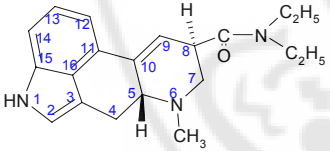
(DMDA)

٣ ،٤ ، ٥ تري مينوكسي متيل ليتل أمين وهو مادة مهلوسة خضعت للكثير من الدراسات ولها العديد من التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS وهو ينتج في نبات peyotecactus الجرعة الفموية المطلوبة لاحداث تأثيرات مهلوسة هي جرعة عالية جداً تعادل ٥٠٠ ملغ من أملاح الكبريتات ،الفعالية الفموية المنخفضة ربما تكون ناتجة عن إستقلابه السهلبوساطة MAOادخال ألفا المتيلة αmethylation تزيد الفعالية على الجهاز العصبي المركزيCNS ، إن المشتقات المصنعة بإضافة متبادل ألفا متيل (α methyl) هي مشتقات أكثر فعالية، إن العقارات DOM و MDA و DMDA (ecstasy) هي مواد فعالة بشكل كبير .

C - مجموعة حاوية على كل من الاندول متيل أمين وشطر من الفنيل لتيل أمين :

Agent possessing both Indolethylamine and a Phenylethylamines moiety

☜ **دي ليتيل أميد حمض الليزرجي Lysergic Acid Diethylamide – (+):**



إن الفعالية المهلوسة لهذا المركب ناتجة بصورة إستثنائية من وجود كل من مجموعة الأندول متيل أمين والفنيل ليتيل أمين معاً ، إن البنية الفراغية لهذا المركب مهمة جداً في فعاليته وأي تغيير في هذه البنية الفراغية يؤدي إلى فقدان الفعالية كما أن موقع الرابطة المضاعفة هام جداً في الفعالية . تجريبياً هذا المركب له فعالية عصبية مشابهة للدوبامين والسيروتونين . كما أن تأثيرلته المعقدة على كامل الجهاز العصبي ليست مفهومة بشكل كامل ، على كل حال فإن تأثيرلته من المقترح أنها تظهر كنموذج من الفصام أو الذهان .

D - العوامل المتفارقة Dissociative agents:

الفصل التاسع

مخمدات الجهاز العصبي المركزي Central nervous system depressants

١٠. مقدمة :Introduction

هذه المركبات تعتبر مركبات مخمدة للجهاز العصبي المركزي يمكن تصنيفها إلى :

- المجموعة الأولى : المبنجات Anesthetic
- المجموعة الثانية :مركنة ومنومة Sedative - hypnotic
- المجموعة الثالثة :مزيلة للقلق anxiolytic
- المجموعة الرابعة :مضادات الذهان Antipsychotic

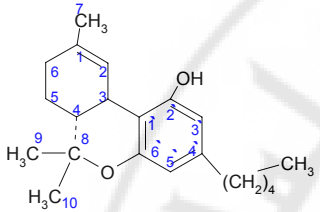
من المفيد أن نتذكر أن هذه المركبات متداخلة فيما بينها، المجموعات الأربعة الأولى مستخدمة بشكل شائع جداً حيث أن معظم الأدوية المركنة أيضاً تمتلك خصائص مزيلة للقلق ومضادة للاختلاج وبتركيز أعلى تكون عموماً مخدرة .مضادات الذهانAntipsychotic هي الوحيدة القادرة على إصلاح الفصام Schizophrenia بالإضافة إلى أن ميكانيكية فعلها على مستوى الجزئية مميز بالمقارنة مع المجموعات الأربعة الأولى وهي على أية حال تملك خصائص مزيلة للقلق مركنة بشكل جيد . والعديد من المركبات تتصل تراكيبها بتفاعلاتallosteric أو بالتصال غير نوعي ببروتينات المستقبل بشكل تفريبي كل Antipsychotic لديها تراكيب تتعلق بقدرتها على تفعيل مستقبلات الدوبامينية حيث هي متعارفة من D5 إلىD1 ولكن غالباً فإن مستقبل D2 بعد المشبكي بالنسبة للعصب الدوبامينرجي هو المتعلق بمضادات الذهان Antipsychotic النموذجي في حين مستقبلات D3 و D4 ربما تلاحظ بمضادات الذهان Antipsychotic غير النموذجية . بالإضافة إلى أنه إذا استطاع الدواء منافسة الدوبامين على مستقبلاته عندها فإنه ينافس مستقبلات أخرى مثل aryl amines مثل سيروتونين 5HT وبالتالي التأثير على أضداد antagonist 5HT2 و D2 تريح من الأعراض السلبية والايجابية للفصام Schizophrenia .

١١. الآليات العلاجية Mecanism of Action

١-٢ المبنجات Anesthetics :

المبنجات الاستنشاقية ، الكحولات ، ٢ - ٦ Disopropyl phenol ، الـ -3α- hydroxyl -5α- pregnane وغيرها تتضمن ستروئيدات عصبية و Alphaxalone . والباربيتورات المخدرة بشكل عام والبنزوديازيبينات وكلها مرتبط فراغياً إلى مستقبلات GABA . تشير المعلومات عن الكحولات والمخدرات الطيارة أنها تفعل GABA على مستقبلات $GABA_A$ وبالتالي فيمكن لهذه العوامل أن يكون لها تأثير غير مباشرة على $GABA_A$. مجموعة من المخدرات تثبط الغلوتاميك أسيد بالارتباط بمستقبلاته حيث إن المخدرات الطيارة والكحولات تثبط فعالية CNS من خلال غلوتاميك اسيد على مستقبلات عدة أهمها

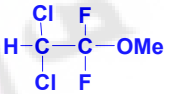
☜ الانسمام بالمكئبات Depressant-intoxicant



١Δ تتراهيدروكنابينول Tetrahydrocannabinol ($THC\ \Delta^1$) أو ٩Δ تتراهيدروكنابينول ($THC\ \Delta^9$) هناك عرفين Convention حول تصنيف التراهيدروكنابينول Tetrahydrocannabinol , الأول يعتمد على نظام تصنيف التربينات ($TH\ \Delta^1$) و الثاني يعتمد على نظام تصنيف الديبنزوبيران ($THC\ \Delta^9$) و الصيغة المستخدمة هنا من النوع الأول التترا هيدروكنابينول هو مثبط للجهاز العصبي المركزي لكنه يعطي احساسا واضحا بالتنبيه و السعادة في حال الجرعات المنخفضة أما بالجرعات الاعلى فيعمل كمحاكي ذهاني مع هلوسة ومع حالة من الزور (الذهان الكبريائي) Paranoia . كما أن هناك علاقة بين بنية هذا المركب و تأثيره حيث أن مجموعة OH الفينولية ضرورية لتأثيره. وبدراسة علاقة البنية بالتأثير تبين وجود لاختلافات بين المتصاوغات و خاصة فيما يتعلق بموضوع المستقبلات حيث تم لكتشاف نوعين من المستقبلات له. النوع الاول CB_1 و هو ذو علاقة وثيقة بالتأثير على الجهاز العصبي المركزي أما الثاني CB_2 فهو موجود في النسج المناعية . إن نظام الكنابينودات Cannabinoid يعمل كنظام ناقل راجع Retrograde سواء في المشابك العصبية المنبهة Stimulatory Synapses أو في المشابك العصبية المثبطة Depressant Synapses ، إن النقل العصبي المشبكي يسبب لصطناع بعد مشبك للكنابينودات Cannabinoid ذات المنشأ الداخلي Endogenous و التي تنتقل إلى مستقبلاتها CB_1 الموجودة بعد المشبك حيث تحدث توافقا بين الألياف العصبية المثيرة و المثبطة إن مستقبلات الكنابينودات Cannabinoid CB_1 موجودة في كل مناطق الدماغ و هي تؤثر على كل من الأنظمة المثيرة و المثبطة للجهاز العصبي المركزي لذلك فإنه ليس من المفيد تطوير مركبات تؤثر على هذه المستقبلات بل الأنسب يكون بتطوير مركبات تؤثر على نواقل الكنابينودات كما ان هذه الكنابينودات الداخلية المنشأ تتأثر بالطعام المتناول و غيره من أنواع السلوك.

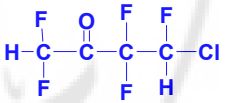
هيدروكربون هالوجين طيار وهو يعتبر المخدر الانشائي المعياري وقد قُدم سنة 1956 مع قبول سريع له وعامل أساسي لقبوله هو عدم قابليته للاشتعال بالإضافة . أن الدواء لديه فاعلية عالية وتركيزه كغاز بالدم منخفض بشكل كافي ومعظم الهالوتان يطرح بالهواء الطلق ويتعرض لعمليات أكسدة ولنخفاض الضغط تأثير جانبي شائع لهذا الدواء ولكن كثير من الأحيان لا يأبه لذلك كما أن الهالوتان لا يملك هامش أمان عريض حيث أن الخمول التنفسي يلاحظ والاستنشاق الصعب فيكون ارتفاع تراكيز الأكسجين متطلب اساسي . وأن الافيونات وأكسيد النتروز غالباً تُحتاج لإتمام التسكين الجراحي .

٤-٢ ميتوكسي فلوران Methoxyflurane:



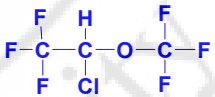
هو سائل طيار وهو لا يملك ضغط بخار عالي بدرجة حرارة الغرفة وبالتالي تركيزه بالهواء المستنشق ضعيفة وبالتالي يعطي تخدير ببطء ولذا احياناً بالعلاج يستخدم معه وريدياً تيوبنتال الصوديوم فهو منحل جداً بالدسم وهذا ما جعله بطيئاً . وإن المتيوكسي فلوران يستقلب منه ٧٠% حيث كل المواقع المغلقة لديه تُهاجم . والاستقلاب عنده يتضمن حمض دي كلوروأستيك وحمض دي فلوروميتوكسي أستيك وحمض الأوكساليك وشوارد الفلوريد والتي تكون بشكل خاص مع حمض الأوكساليك مسؤولة عن الأذية الكلوية عندما يستخدم المركب بقصد التخدير بعمق لفترة مطولة وبالتالي هذا حد من استخدامه كمخدر .

٤-٣ انفلوران Enflurane :



سائل طيار مع ضغط في الغرفة بنسبة ٤/٣ من الهالوتان ونسبة غاز/دم أيضاً منه حوالي ٤/٣ من الهالوتان وبالتالي الاستطباب سهل نسبياً . بجرعات عالية فإن نسبة ضئيلة من المرضى تشاهد عندهم متلازمة tonic-clonic وبالتالي فإن الانفلوران يجب أن لا يستخدم عند المرضى المصابين ببؤرة صرع.

٤-٤ ايزوفلوران Isoflurane:



NMDA . وإن تثبيط (NMDA) N-methyl-D-aspartate ربما يتضمن تأثيرات سامة من بعض العوامل كالايتانول ، كما أن التأثيرات المضادة للقلق لهذه العوامل تتعلق بشكل كبير بلتصالها فراغياً مع مستقبلات $GABA_A$.

٢-٢ مركنات ومنومات Sedatives - hypnotics

ظهر لدينا أن الفعل المركن والمنوم للباربيتوريات والبنزوديازيبين ومركبات مشابهة يتشابه مع المعدلات الايجابية لـ GABA بشكل خاص على مدى واسع من مستقبلات $GABA_A$.

٢-٣ مزيلات للقلق Anxiolytics :

مضادات القلق الحالية هي البنزوديازيبينات والباربيتورات ومشابهاتها حيث تظهر أنها تتعلق بدرجة كبيرة بمستقبلات $GABA_A$ التي تحاكي فعالية GABA ولنها طبعاً تشابه وتناظر المركنات والمنومات ومن الجيد أن نذكر أن مستقبلات آلية مضادات القلق تشمل 5HTA و DAA و D2 و D3 ومستقبلات DA

٢-٤ مضادات الاختلاج Anticonvulsants

حيث أن الدواء يؤثر في مستقبلات GABA بتحفيز تدفق الكلوريد داخل العصب وهو مركب هام في العديد من أدوية الصرع وبالإضافة لهذا فإن له تأثير على إنقاص الشدة العصبية بتثبيط تدفق Na^+ و Ca^+، بالاضافة لتأثير هام يمكن لنجازه لأدوية الصرع بحصر مستقبلات غلوتاميك أسيد ومستقبلات الأدينوزين.

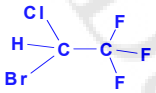
١٢. المبنجات العامة General Anesthetics

ظهرت أدوية عديدة من المخدرات العامة تخص الجراحة – وبعضها قدمت لتأثيراتها العامة – المخدرة مثل مسكنات الألم المركزية وأخرى لها فعل آخر مثل مرخيات العضلات الهيكلية وأخيراً الأدوية المتحكمة بالتأثيرات الجانبية مثل مضادات الكولينرجية . ولا بد من التنويه إلى احتمال كبير بأن تكون هذه الأدوية ذات تأثير مؤذ وهي باتت منتشرة بشكل واسع مثل تلك الانشائية منها والمأخوذة بالطريق الوريدي.

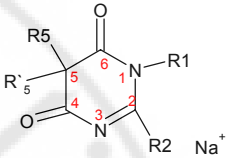
١٣. المبنجات الاستنشاقية Inhalation Anesthetics

المستخدم منها اليوم هو هالتون ، انفلوران ، ايزوفلوران ، متوكسي فلوران ، سيفوفلوران ، ديسوفلوران ، نتروزأكسيد . المخدرات منها القديمة مثل دي ايتيل ايتروسيكلوبيروبان ألغيت الآن بسبب خصائصها الكيميائية بشكل اساسي حيث هي انفجارية وقابلة للاشتعال وعندها مستوى خطورة غير مقبول .

٤-١ هالوتان Halothane :



Damascus University



اسم المركب	R5	R`5	R1	R2
ميتوهيكسكتال الصوديوم Methohexital Sodium	$H_2C{=}\underset{H}{C}-\underset{H_2}{C}-\underset{H_2}{C}-$	$H_3C-\underset{H_2}{C}-C{\equiv}C-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-CH_3$	CH_3	O
ثيلميلال الصوديوم Thiamylate Sodium	$H_2C{=}\underset{H}{C}-\underset{H_2}{C}-\underset{H_2}{C}-$	$H_3C-\underset{H_2}{C}-\underset{H_2}{C}-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-CH_3$	H	S
ثيوبنتال الصوديوم Thiopental Sodium	$H_3C-\underset{H_2}{C}-$	$H_3C-\underset{H_2}{C}-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-CH_3$	H	H

٥-١ ميتوهيكسكتال الصوديوم Methohexital Sodium

هو N– ميتيل باربيتورات وله pka = 8.4 والمركب ذو خاصة كارهة للماء شديدة وبالتالي فجزء ماء/دسم من الحمض الحر يكون الأعلى نسبة . بشكل عام فإن المركب لديه خاصة لاختراق سريعة إلى CNS بعد الحقن الوريدي ومن ثم توزع سريع إلى مواقع الجسم المختلفة ولستقلاب سريع أيضاً .

٥-٢ ثيلميلال الصوديوم Thiamylate Sodium:

هي باربيتوريات كارهة للماء بشدة ولديها تركيب مشابه بشدة لتيوبنتال وتملك خصائص بيولوجية أشبه بالثيوبنتال وبعد اعطاءها وريدياً فإن عدم الوعي يحدث بعد ثواني والعودة للوعي تكون خلال٣٠ دقيقة .

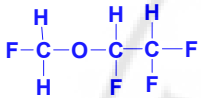
٥-٣ ثيوبنتال الصوديوم Thiopental Sodium:

من الباربيتورات الأكثر شيوعاً في التخدير قصير الأمد كما أنه كان النموذج الأولي لهذا الاستخدام وإن بدء فعالية المركب تكون بعد وصوله إلى الدماغ من مواقع الاعطاء وأما نهاية الفعالية تكون بعد ٣٠ دقيقة.

٥-٤ بنزوديازبين : Benzodiazepines

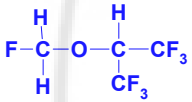
هي الوحيدة غير القادرة على إعطاء تخدير جراحي على أية حال بعض من البنزوديازبينات المثبطة لـ CNS على سبيل المثال ديازيبام Diazepam وميدارزولام Midazolam لستخدمت وريدياً لإحداث التخدير والديازيبام لديه نسبة توزع ماء / دسم عالية وبالتالي إيفادها عالي وذات فعل طويل جداً فهي لا تُختار هو قريب كيميائياً من انفلوران ويشاركه العديد من الخصائص وعلى أي حال في حالة صورة الدماغ ومتلازمة tonic-clonic لا يستخدم وهو يختلف بالاستقلاب بشكل معتبر حيث فقط ٠.٢% منه يستقلب حيث يشمل شاردة الفلوريد وتري فلوروأسيتيك . وإن الدواء السابق لم يسجل عليه لا أذية كبدية ولا كلوية.

٥-٤ ديسفلوران Desflurane



ويكون فيه نسبة الغاز/الزيت حوالي ٥/١ ونسبة الغاز/الدم حوالي ٣/١ من الايزوفلوران وهو والايزوفلوران متشابهان من حيث الاستقلاب .

٥-٦ سيفوفلوران Savoflurane



أن نسبة الغاز/الزيت حوالي ٢/١ من ليزفلوران ونسبة الغاز / الدم حوالي ٣/١ من ليزفلوران ،الديناميكة الدوائية يعرف عنها أنها الأسرع في القبط والاطراح وهي تستقلب بشكل مشابه لـ ليزفلوران .

٥-٧ أكسيد النتروز Nitrous Oxide:

N_2O

هو غاز في حرارة الغرفة ويتحول لسائل تحت الضغط في عبوة معدنية وهو مسكن ألم جيد لكنه يتطلب تراكيز عالية تصل لـ ٨٠% حتى يحرز التخدير مؤدياً لخطر نقص الأكسجة وتبعا لذلك هو نادر الاستخدام كعامل مخدر حر ويستخدم مع تراكيب أخرى . وإن بعض الدراسات توصلت إلى أن البته في التسكين تكون عبر الأفيونات وآخرين اقترحوا أن يكون ناتج عن تأثير كيح للعبور المشبكي لرسائل الألم .

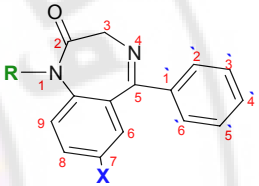
٥.١٤ المبنجات الوريدية Intravenous Anesthetics :

قد قدمت أملاح الصوديوم للباربيتوريات ذات الفعل القصير جداً وريدياً ضمن محاليل مائية لغاية التخدير ، وفيما بعد فإن المبنجات الطيارة مع أو بدون أكسيد النتروز لستخدمت . إلا أنه رافق الباربيتوريات بجرعاتها المخدرة تثبيط تنفسي وبالتالي فان هذه العوامل لم تستخدم للحفاظ على التخدير الجراحي . وإن البدء السريع للفعالية يعتقد أنها بسبب عوامل تجزئة سريعة من الدم تعبر Blood Brain Barrier إلى مواقع الفعالية بالدماغ على سبيل المثال فاليتوبنتال يملك نسبة lipid/water عالية .

مضاد للفلق ومركن ولأنها ترتبط بحصر مستقبلات H1 وفي الوقت نفسه ربما توظف في هذا المجال . كما أن العديد من مسكنات الألم الأفيونية تنتج التركين وتقليل الفلق وهي مهمة للتحكم بالألم والعديد من أدوية خافضات الضغط التي تعمل على النظام النورأدرينرجي تملك تأثير مركن جانبي والعديد من عوامل المجموعة أيضاً لديها فعل مضاد للاختلاج .

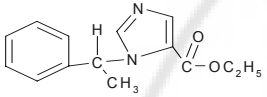
٦-١ مشتقات البنزوديازيبينات :

تملك نواة البنزوديازيبين الصيغة العامة التالية :



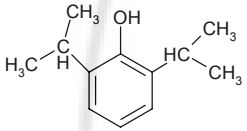
تغير المركب مع المستبدلات R و X يعطينا مركبات متنوعة حيث أن وجود لستبدال الكتروني على الموقع رقم 7 بالصيغة ضروري لأجل الفعالية وكلما كان الجذب الالكتروني أكبر فالفعالية أعلى . كما أن المواقع 6 ، 8 يجب أن لا يكون عليها لستبدال ، الفنيل على الموقع 5 يحفز الفعالية وعلى الفنيل إن تم لستبدال على المواقع أورتو٢، أو دي أورتو (٢،٦) بمجموعات جذب الكترونية ستزيد الفعالية . كما أن لشباع الرابطة الثنائية 4-5 أو تحويلها إلى 3-4 سينقص الفعالية كما أن الاستبدال مع ألكيل على الموقع 3 ينقص الفعالية أما مع هيدوركسي لا ينقصها وإن وجود أو غياب الهيدروكسيل على الموقع 3 أمر مهم فارماكوديناميكياً فالمركب بدون الهيدروكسيل غير قطبي ونصف عمر طويل والمركب مع وجود الهيدروكسيل أكثر قطبية وجاهز لينحول إلى غلوكورونيد مديد . بالإضافة لذلك ما زالت أبحاث تعمل لكسب مركبات بتثبيت حلقة traizol مثل مركبات triazolam و Alprazolam. وهذه المركبات تستقلب بشكل أساسي بالهدركسلة للميتيل المستبدل على حلقة triazol أو imidazol ، كذلك المركبات أيضاً تستقلب بالهدركسلة على الموقع 3 للبنزوديازيبين ، والبنزوديازيبين يمتص جيداً من السبل الهضمي GIT على الرغم من قطبية المركبات ولكن تلك الحاوية هيدروكسيل على الموقع 3 يمتص ببطأ أكثر من المركبات غير القطبية وإن الدواء يحاول الارتباط بشكل كبير ببروتينات البلازما ويكون غير القطبي منه أكثر ربطاً وكذلك توزعهم إلى الدماغ يكون صعباً . فعندما يستخدم ديازيبام كمخدر فإنه يتوزع إلى مواقع خارج الدماغ وباختصار االمركبات بدون ٣ هيدروكسي دائماً تملك نصف عمر طويل وتتحول لـ ٣ هيدروكسي بالأكسدة الكبدية التي بدورها تكون ذات نصف عمر قصير لارتباطها السريع إلى ٣ غلوكورونيد . البنزوديازيبينات ومشابهاتها ترتبط إلى مواقع تعريف البنزوديازيبين أو مستقبلاتها ونلاحظ أنه تحت الوحدات البولي ببتيدية الخمسة التي معاً تشكل تركيبها لإجراءات قصيرة المدى. أما ميدازولام يملك توزع ماء/دسم أقل وهذا يحسن الخصائص pharmacokinetic .

٥-٥ ليتوميدات Etomidate



يمكن ملاحظة لحتوائه على حمض كربوكسيليك مع جزئية ليميدازول Imidazole والمركب خاصية أسلسية والأملاح المنحلة بالماء يمكن أن تصنع منه لاعطاءها وريدياً .

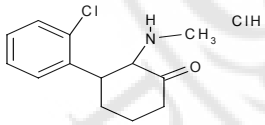
٦-٥ بروبوفول Propofol:



فنول بسيط ولكنه نادراً ما يشاهد بالاستخدام المفيد كمثبط للـCNS ربما بسبب تأثيرلته المخربة للأنسجة وسميته العالية الناتجة عن مجموعة هيدروكسي فنول . هو غير منحل بالماء ويعطى وريدياً كمستحلب ، ولختراقه إلى الدماغ سريع والدواء يرتبط فراغياً إلى مستقبلات $GABA_A$ على مواقع مختلفة عن مواقع البنزوديازيبين

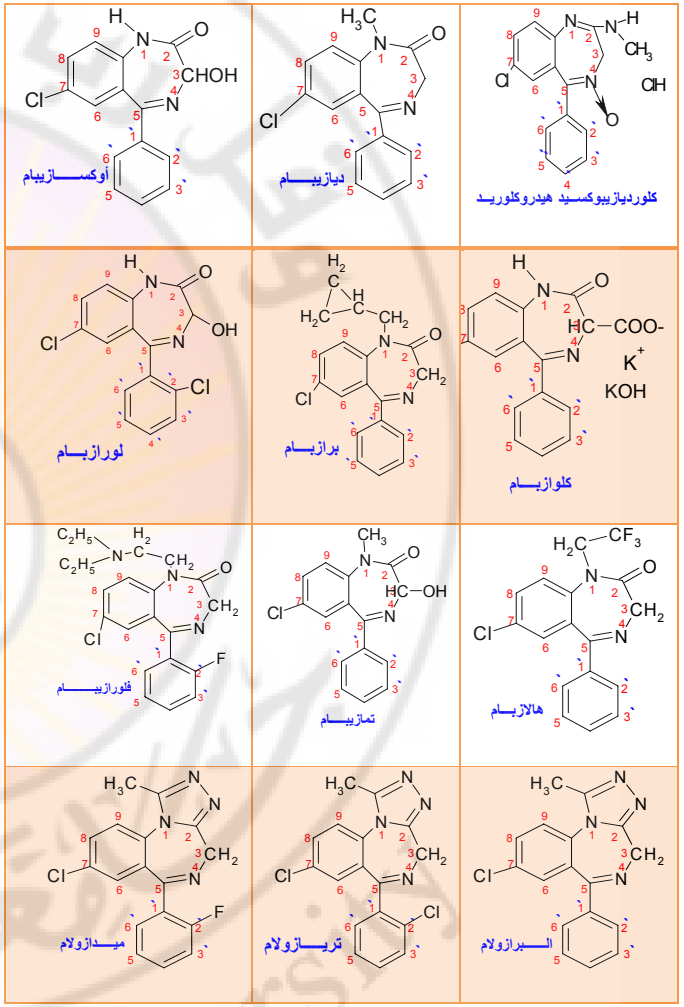
٧-٥ كتامين هيدروكلوريد Ketamin Hydrochloride

أنه صمم ليكون قريب تركيباً من (Phencyclidine(PCP الذي أوقف طبياً حيث يشاركه عدد من الخصائص البيولوجية الا ان وقوع الهلوسة كحوادث يكون أقل مع الكيتامين وهو ينتج مفارقة بالحس متبوعة بالتخدير ، تسكين الألم . لنتشاره عند البالغين أعلى من عند الأطفال إلا أنه يمكن لستخدامه في الاجراءات الجراحية الصغيرة عند الأطفال

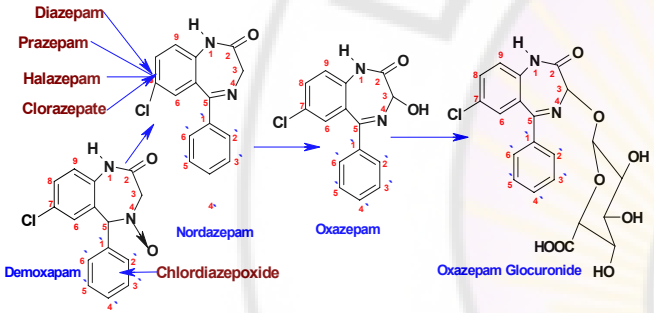


١٥. مزيلات الفلق والمركنات والمنومات Anxiolytics , Sedatives, hypnotics

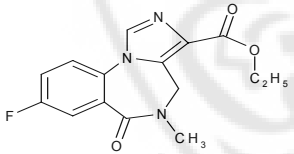
تلك العوامل تستطيع أن تجمع عدد كبير من الأدوية ، على سبيل المثال العوامل المضادة النفسية تنقص الفلق وتحدث التركين فمن المحتمل ارتباطها بمستقبلات DA و NE . كما أنه العديد من مضادات H1 لديها فعل



قد أثبتت من أربع زمر تحت وحدات ممكنة هي : α ، β، γ، δ . يوجد ست أشكال ممكنة من بولي ببتيد (α6 ← α1) ثلاثة من (β2← β1) ، أربعة من γ (γ3 ← γ1) مع γ25، γ2. حوالي ١٣ مستقبل $GABA_A$ مختلف عرفت في دماغ الجرذ ، وقد حددت مواقعها في مناطق الدماغ ومجموعة كبيرة من $GABA_A$ لديها لستجابات فاروماكولوجية جيدة للبنزوديازيبينات. معظم التصانيف لـ 4,1 بنزوديازيبين معدلات ليجابية وهي معروفة كنواهض Agonists وتعزز تأثير الـ GABA وارتباطها بـ $GABA_A$ لتزيد تدفق شوارد الكلور داخل العصب . حسب الآليات التالية :

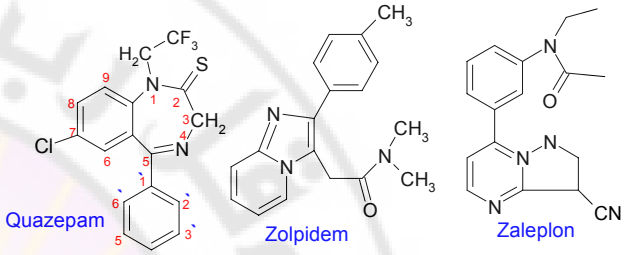


كما أن معظم β-Carbolines (مشتقات بيولوجية من إندولامين Indoleamine) والعديد من limidazolbenzodiazepines ذات الصيغة التالية وهي موجودة على شكل مركب دوائي فلومازنيل Flumazenil:

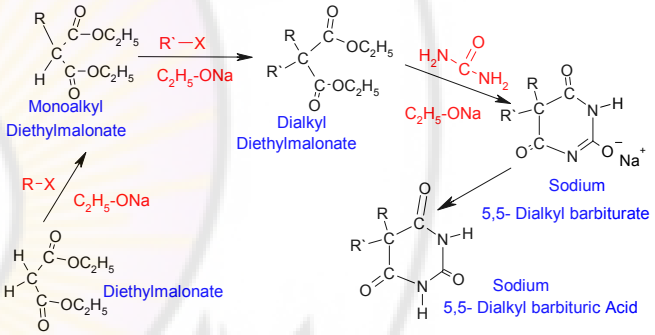


هي معدلات modulator سلبية (نواهض عكوسة) وهي تُلغي التأثير الايجابي لـ GABA على تدفق الكلور. بشكل عام الفحوصات على الحيوانات تظهر زيادة القلق وهجمات هلع وتحسين للذكرة .

٦-١-١ أهم المركبات : تضم المركبات التالي:



٦-٢ المشتقات الباربيتوريات Barbiturates



المركب الأول فيها كمنوم هو حمضDiethylbarbiturate -5,5 وقد قدم سنة ١٩٠٣ وقد سيطرت الباربيتورات كأدوية مركنة حتى مجيء البنزوديازيبينات التي كانت أكثر أماناً ويظهر لدينا الجدول التالي كيف أن مركب Dialkyl -5,5 قد نتج انطلاقا من Diethylmalonate والمركب الباربيتوري يظهر خصائصه الحمضية حيث أنه بدون استبدال ميتيل على نتروجين يكون pka له 7.6 ومع استبدال ميتيل يملك pka = 8.4 حيث الحموض الحرة لها انحلالية ضعيفة بالماء ولـ حلالية جيدة بالدسم . والملاحظ أن لاضافة ذرة Sulfur إلى مركب 2-Thiotarbiturates يزيد الانحلالية بالدسم . أملاح الصوديوم الباربيتورية سريعة التحضير ومنحلة بالماء ومحاليلها تولد pH قلوي وهي في المحاليل المائية تتحلل إلى شوارد أساسية مولدة أملاح مفتوحة الحلقة من الحموض الكاربوكسيلية . وعادة تكون نهاية العديد من الباربيتورات ألـ al (مثل

- **كلورديازيبوكسيد هيدروكلوريد** Chlordiazepoxid Hydrochloride : يتم الامتصاص من السبل الهضمي GIT بشكل جيد و إن مستويات المصل تصل إلى أعلاها خلال (٢-٤) ساعة. وبالاستقلاب له فإن أول مركب ناتج هو Demoxapam الذي بدوره يتحول إلى Nordazepam و يتحول إلى Oxazepam الذي يرتبط بالغلوكورونيد .
- **ديازيبام Diazepam** : هو الأول من البنزوديازيبين في الاستخدام ولأنه غير قطبي بشدة ويمتص بسرعة وهو يستقلب إلى نورديازيبام وهو كدواء واسع الاستخدام كمضاد للقلق بالإضافة أن له مجال واسع كمضاد لاختلاج
- **أوكسازيبام Oxazepam:** يعتبر نموذج أولي لمركبات ٣ هيدروكسي وهو أكثر قطبية من ديازيبام ولاستقلابه غير مكتمل وفترة فعالية قصيرة.
- **كلورازيات ثنائية البوتاسيومClorazepate Dipotassium:** يمكن اعتباره دواء أولي،غير فعال بحد ذاته وينزع كاربوكسيل يتحول إلى Nordozepam الذي له نصف عمر طويل .
- **برازيبام Prazepam:** نصف عمره طويل أيضاً .
- **لورازيبام Lorazepam :** نستطيع أن نميزه عن Oxazepam باستبدال على الموقع 2 بالكلور والذي يزيد الفعالية نتيجة لذلك ، والاستقلاب سريع وغير مكتمل بسبب وجود مجموعة ٣ هيدروكسي .
- **هالازيبام Halazepam :** امتصاصه جيد وهو فعال وموجود بالبلازما ، والدواء سجل كمضاد قلق .
- **تمازيبام Temazepam:** المركب مستقلب صغير للديازيبام ويمكن القول أنه N-methyloxazepam وعلى كل حال الاستقلاب يتم بشكل رئيسي من خلال الارتباط مع مجموعة (٣) هيدروكسيل،وفترة فعله قصيرة وقد سجل كمنوم مع تأثيرات جانبية قليلة.
- **فلورازيبام Flurazepam:** يلاحظ استخدامه كبنزوديازيبين في الأرق واستقلابه شديد وأكبر مستقلبلته N-dealkyl Flurazepam مع نصف عمر طويل يدوم لعدة أيام بعد إعطاء الدواء .
- **البرازولام Alprazolam** : يمتص سريعاً وارتباطه بالبروتين قليل ٧٠% مقارنة مع البنزوديازيبين واستقلابه يتضمن الأكسدة لمجموعة المثيل إلى المثيل الكحولي متبوعاً بالاقتران السريع ومدة فعله قصيرة وهو عالي الفعالية كمضاد قلق .
- **تريازولام Triazolam** : يملك كل خصائص البنزوديازيبين وهو يسوق كدواء منوم وينقل أنه ذو تأثير ضئيل على الوظائف اليومية وهو سريع الاستقلاب والاطراح .
- **ميدازولام Midazolam** : هذا الدواء يستخدم وريدياً كمنوم ومركن ويستعمل كمخدر .
- **مركبات أخرى**

باربيتورات ذات فعالية أقل من٣ ساعات						
Pentobarbital بينتوباربيتال	CH_3CH_2 -	$H_3C-C(H_2)-C(H_2)-C(H)-CH_3$	H	٣٠	١٠٠	٢٠ -٣٠
Scobarbital سكوباربيتار	$CH_2=CHCH_2$-	$H_3C-C(H_2)-C(H_2)-C(H)-CH_3$	H	١٥ -٣٠	١٠٠	٢٠ -٣٠

من خلال دراسات معمقة لاصطناع الباربيتورات و علاقة البنية بالفعالية S .A . R حيث أن جميع ذرات الهيدروجين على الموقع (٥) من الحمض الباربيتوتوري يجب أن تُستبدل . وفي حال هيدروجين ولحد متوفر على الموقع (5) pka = 4 وبالتالي المركب شديد التشرد ويشكل pH معين ومع عدم التشرد والانحلال بالدسم فالمركب يعبر Blood-Brain Barrier . ونلاحظ أيضاً أن هناك حساب عكوس بين عدد ذرات الكربون المستبدلة على الموقع (٥) وفترة الفعالية حيث نلاحظ نقص في زمن الفعالية مع زيادة كمية hydrocarbon إلى حوالي(٧) إلى (٩) من ذرات الكربون مستبدلة على الموقع (٥) . أما الاستقلاب فقد نُوقش سابقاً إلا أنه يلاحظ أن زيادة نسبة ماء/دسم تزيد من معدل الاستقلاب ما عدا المركبات التي تكون نسبة ماء/دسم عالية جداً مثل تيوبنتال (Thiopental) حيث تكون غير مناسبة للاستقلاب . ونلاحظ أيضاً أن N-methylation ينقص من زمن الفعالية ، وحتى لنه بزيادة تركيز الجزء الحر المنحل بالدسم من الحمض الباربيتوتري يمكن أن يتم ذلك . وباختصار فالباربيتورات لمتصاصها من الجهاز الهضمي GIT جيد وارتباطها ببروتينات الدم جوهري ومستخدمة لاستطباب التخدير ومضادات الاختلاج ويمكن توظيفها للتركين . والمركبات ذات التوزع ماء/دسم والتي لها معامل توزعPartition Coefficients منخفض تُطرح في البول أما تلك التي لها توزع ماء/دسم ومعامل توزع مرتفع تطرح بعد الاستقلاب إلى مستقلبات قطبية .

باربيتورات ذات فعالية طويلة الأمد أكثر من ٦ ساعات

باربيتال Barbital :

مركب ذو فعالية تركينية ومنومة وهو 5,5- Diethylbarbituric Acid له معامل توزع منخفض ماء/دسم ويطرح بطيء عبر السبيل البولي .

متوبنال Methorbital:

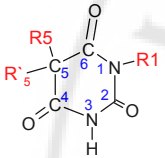
مركب ذو فعالية مضادة للصرع وهو من مشتقات الميتيل باربيتال ويستعمل في حالات الصرع المتنوعة وهو 5,5- Diethyl-1-methylbarbituric Acid

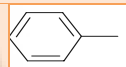
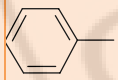
فينوباربيتال Phenobarbital :

فينوباربيتال) فتظهر كأنها تُعرف من مشتقات الألدهيدات وهذا راجع لحقيقة أن كلورالهيدرات كان معروف كمنوم عندما قُدم أول مركب باربيتوري وتبعاً لذلك اللاحقة ألـ al عبرت عن الفعالية وليس التصنيف الكيميائي .

٦-٢-١ علاقة البنية بالفعالية Structure –Activity Relationships

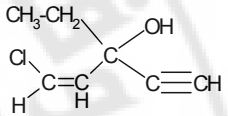
الجدول التالي يبين علاقة البنية بالفعالية Structure –Activity Relationships لحمض الباربيتوري 5,5- Dialkylbarbituric Acid والجرعات المستخدمة لاعطاء التأثير المركن ومدة الفعالية



اسم الدواء	**R5**	**R`5**	**R1**	**جرعة مركنة ملغ**	**جرعة منومة ملغ**	**مدة التأثير بجرعة واحدة (دقيقة)**
باربيتورات ذات فعالية طويلة الأمد أكثر من ٦ ساعات						
ميفوباربيتال Mephobarbital	CH_3CH_2 -		CH_3	٣٠-١٠٠	١٠٠	٣٠-٦٠
فينوباربيتال Phenoparbital	CH_3CH_2 -		H	١٥ -٣٠	١٠٠	٢٠ -٤٠
باربيتورات ذات فعالية متوسطة (من٣ - ٦) ساعات						
أموباربيتال Amobarbital	CH_3CH_2 -	$H_3C(H_3C)C-C(H_2)-C(H_2)-$	H	٢٠ - ٤٠	١٠٠	٢٠ -٣٠
Butabrbital بوتاباربيتال	CH_3CH_2 -	$H_3C-C(H_2)-C(H)-CH_3$	H	١٥ - ٣٠	١٠٠	٢٠ -٣٠

يكون ترتيب الفعاليةprimary > secondary > tertiary وهذا ربما بسبب أن الكحول الثانوي والثالثي لا تستقلب بالأكسدة . لستبدال ذرة الهيدروجين في مجموعة الألكيل بالهالوجين يؤدي إزدياد القسم الألكيلي وبالتالي وزن جزيئي أخفض فتزيد الفعالية . وإن Carbamylation للكحولات بشكل عام تزيد الفعالية المثبطة وإن مجموعات الكاربامات أكثر مقاومة للاستقلاب من وظيفة الهيدروكسيل .

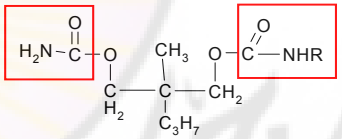
☜ **إيتكلورفينول Ethchlorvynol**



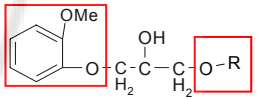
له تأثير مركن ببدلية سريعة وزمن فعالية قصير ولستقلابه من المحتمل أنه يتضمن مجوعة الهيدروكسيل

☜ **مشتقات الميبروبامات Meprobamate Derivatives**

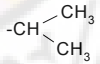
هي عوامل تستخدم في تشنج العضلات الحاد ومثبطات الجملة العصبية المركزية ولهاخصائص مرخية للعضلات الهيكلية وهي تستخدم في عدة حالات مثل الوثي(لي التواء فجأة ويعنف)sprain والاجهاد strain والذي ينتج عنه تشنج حاد بالعضلات وكما أنها تملك خصائص حاصرة داخل عصبية على مستوى النخاع الشوكي وهي مسؤولة كما يقال عن ارتخاء العضلات الهيكلية كما أن لهذه العوامل خصائص مثبطة لـ CNS من الممكن أن تكون مسؤولة بشكل رئيسي عن الارتخاء العضلي . وأهم هذه المركبات يمكن أجملها باللوحة التالية :

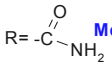


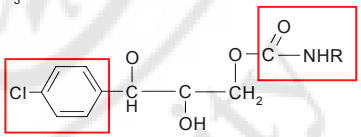
R = H **Meprobamate**



R = H **Guaifenesin**

R=  **Caisoprodol**

R=  **Methocarbamol**



Chlorphenesin Carbamate

مركب ذو فعالية طويلة للتركين ومنوم وهو ذو قيمة كمضاد لختلاج وخاصة بحالات التوترالرمعي tonic-clonic والنوبات الجزئية Partial seizure.

☜ ***باربيتورات ذات فعالية متوسطة من (٣ - ٦) ساعات***

تستخدم بشكل رئيسي كمركنة وهي تتضمن Amobarbital وملحه الصودي Butabarbital وTalbutal باربيتورات ذات فعالية أقل من٣ ساعات.

هذه المجموعة تملك لستبدالات في الموقع (٥) حيث تحفز الاستقلاب السريع أكثر (على سبيل المثال بزيادة نسبة معامل توزع ماء/دسم) من المجموعة المتوسطة وتتضمن الـ Secobarbital , Pentobarbital

☜ ***وإن الباربيتورات ذات الفعالية القصيرة جداً***

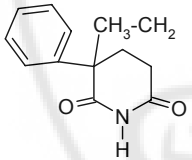
نوقشت في عنوان المبنجات العامة Anesthetics General .

☜ ***المركنات والمنومات المتنوعة***

مجال واسع من المركبات مثل (amides , Imids) يمكن أن تنتج تركين وتأثير منوم مشابه للباربيتورات ما عدا أنها تُظهر تنوع تركيبي والمركبات هنا بشكل عام خصائصها الكيميائية قسم كاره للماء وقسم نصف قطبي تشترك في H-bonding . وفي حالات كثيرة فإن طرق فعاليتها تكون غير محددة حيث يمكن لبعضها أن تبدو بآليات مشابهة للباربيتورات .

٦-٣ المشتقات الاميدية والايميدية Amides and imides

☜ **الغلوتيتيمد Glutethimed**



مركب ليميدي له علاقات بنيوية مع الباربيتورات وتتشابه معها كثيراً فيما يتعلق بالبيولوجية وهي فعالة كمنومة وهي كارهة جداً للماء ولمتصاصها من السبل الهضمي GIT غير محدد ولستقلابها شديد كما أن الدواء محرض لنزيمياً،وإن التأثيرات السمية نتيجة الجرعة الزائدة شديدة وربما أشد من الباربيتورات .

٦-٤ الكحولات والمشتقات الكاربامانية Alcohols and Their Carbamate Derivative:

من أبسط الكحولات [الايتانول] حيث يملك تاريخ طويل بالاستخدام كمركن ودراسات متعددة حاولت تفسير فعله وبسبب طبيعة لستخدامه كان له مخاطر كلمنة عديدة (مثل الكحولية أو تأثيره السمي على أعضاء كثيرة) . في مركبات الكحول فإن التفرع لسلسلة الألكيل تزيد الفعالية المثبطة للـ CNS حيث في السلسلة الفراغية

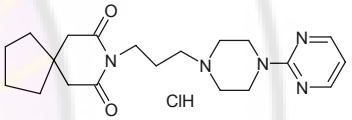
يفيد في تشنج أمراض العمود الفقري اذ يثبط العبور متعدد المشابك ووحيد المشبك وآليته غير واضحة تماماً فبعضها مشابه لـ GABA ولخرى لا ولأنه الآن تم ليضاح أن (-) baclofen فعال على مستقبلات $GABA_B$ و (+) Baclofen غيرفعال عليها فهو متخالف من حيث المستقبلات .

دونتروان الصوديDontrolene Sedium :

تنقص تحرر الكالسيوم كشاردة من شبكات الهيولى العضلية وبالتالي تقلل تقلص العضلة الهيكلية وهو مفيد في الشلل الدماغي والتصلب المتعدد وهي تفيد بحالة hyperthermia الخبيث . والتأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لها هي ضعف العضلات بالاضافة لمشكلة خطيرة تحد لستخدامه هي السمية الكبدية .

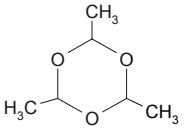
أضداد $5\ HT_{1A}$ والأضداد الجزئية :

بوسبيرون Busiprone

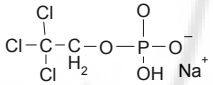


هو الدواء الأول سريرياً بوصفة مضادا للقلق والكتئاب من ضمن المجموعة التي تؤثر في أنظمة السيروتونية وقد تقرر أنه يعمل ناهضا جزئيا للسيروتونين على مستقبلات $5\ HT_{1A}$ كما أن للمركب أيضاً فعاليةمضادة للدوبامين .

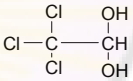
٦-٥ الألدهيدات ومشتقاتها Aldehydes and their derivatives:



Paraldehyde



Triclofes Sodium



Cholral Hydrate

المركبات الالدهيدية حاليا تستخدم كمنومات hypnotic والألدهيد الوحيد المستخدم هو كلورال هيدرات وهو يعمل أساساً عبر لستقلابه .

هيدرات الكورال Cholral Hydrate: الدهيد هيدرات مستقر بشكل كافي ليكون وحيداً .

تريكلوف الصودي Triclofes Sodium : كلورال هيدرات مخرشة لمخاطية للجهاز الهضمي GI ومستقلبه الفعال trichloroethanol أيضاً لديه خصائص غير مرغوبةعند اعطاءه فموياً.Triclofos هو الملح الصودي غير المخرش من الاستراالفوسفاتي للـ trichloroethanol .

بارا الدهيد Paraldehyde: هو شكل ثلاثي الحلقة من الأستيالدهيد وهو يملك خصائص قوية كمرائحة وجدت بالهواء الطلق وطعم كريه وهي بالتالي حدت لستخدامه على الرغم من نجاعته في علاج الرجفان الهذياني .

الميبروبامات Meprobamate

لهذا المركب خاصية لستطبابه مضاد للقلق بالاضافة لكونه لستخدم كمركن . و يملك خصائص عديدة مشابهة للباربيتورات والبنزوديازيبينات و أن آليته عبارة عن الناقلية الكهربائية في مناطق دماغية خاصة . والمركب فعال ضد نوبات الصرعية و ضد نوبات التوتر الرمعي tonic – clonic ولها تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS كمخمدات وكمرخيات للعضلات الهيكلية لذالك تصنف على إنها مخمدات و مرخيات للعضلات مركزيا

كلورفنزن كاربامات Chlorphenesin Carbamat

ويمكن الاستبدال فيها على P-Chlore ومشتقات الكاربامات للمركب الرئيسي مما يقود إلى مجموعة متطورة كالـ Mephenesin ، وهو ضعيف الفعالية وزمنه قصير لسهولة الاستقلاب لمجموعة الهيدروكسيل الأولية كما أن الكاربامليل Carbamylation لهذه المجموعة تزيد الفعالية كما أن P-Chloration تزيد نسبة توزع ماء/دسم .

الميثوكاربامول Methocarbamol

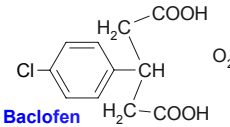
وهو أكثر مداومةً في التأثير من Mephenesin ولستقلابه يتضمن مجموعة الهيدروكسيل الثانوية كما أنه باستبدال R في الصيغة العامة لتكون R = H غوافينزين وهو مشنج . وكما أن الاستقلاب يتضمن الارتباط الغلوكورونيدي لمجموعة الهيدروكسيل الثانوية مما يدل على سرعته الشديدة . وأن العمر النصفي البيولوجي يقارب 3.5 hr

كاريسوبرودول Carisoprodol

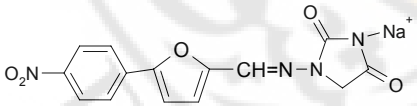
المركب مشار لـ Meprobamat مع لستبدال isopropyl بدل H على وظيفة الأمين وهو يستخدم لحالات ألم العضلات الهيكلية الحاد . وفعلها هذا ربما ينتج عن حصره لمنعكسات متعددة المشابك في Spinal cord .

أدوية مستخدمة في التشنج Drugs Used in Spasticity

عدد من الأدوية تفيد التشنج المتعلق بأمراض مثل التصلب المتعدد والشلل الدماغي فمنها يعمل مركزياً مثل الديازيبام وباكلوفن ولما المحيطية منها فتعمل مباشرة على العضلات الهيكلية .

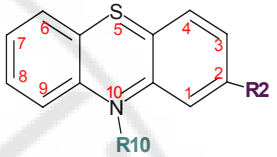


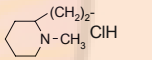
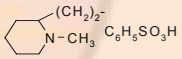
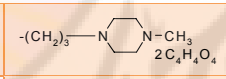
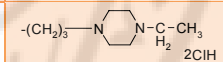
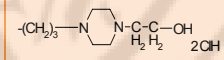
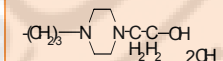
Baclofen



Dontrolene Sedium

باكلوفن Baclofen :



R2	R10	أسم الدواء
	السلسلة الجانبية هي بروبيل دي الكيل أمين	
H	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ .HCl	بروموازين هيدروكلوريدPromazin
Cl	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ .HCl	كلوروبروموازين هيدروكلوريدChloropromazin
CF3	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ .HCl	تري فلوبروموازين هيدروكلوريدTriflupromazine
	السلسلة الجانبية هي الكيل بيبريديل	
SCH_3		تيوريدازين هيدروكلوريدThioridazine
O ↑ SCH_3		ميزوريدازين بسيلاتMesoridazine
	السلسلة الجانبية هي الكيل بيبريديل	
Cl		بروكلوريبرازين ماليات Prochloperazine
CF3		تريفلوبيرازين هيدروكلوريدTrifluoperazine
Cl		برفنازينPerphenazine
CF3		فلوفنازين هيدروكلوريدFluphenazine

- بروموازين هيدروكلوريد Promazin

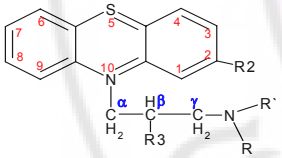
يستخدم مضاد للذهان وللدواء أيضاً تأثير مركن ومنوم ومن المحتمل أن له فعل انعكاسي مركزياً

١٦. مضادات الذهان Antipsyhchotics

أدوية تحسن حالة الزيغ الذهني التي تميز الذهان وهو يختلف كحالة مرضية عن لضطراب السلوك المتوسط والعصبية حيث يكون الشخص فيها شاذا وغير منطفي وملاحظاته غير محكمة وتترافق بحالات هلوسة ووهم ويمكن للذهان أن يكون عضوي ومرتبط بمواد كيميائية سلمة اذ ينتج الهذيان نتيجة عوامل anticholinergic مركزية . ويمكن القول بوجود نوعين من الذهان مجهول السبب (حاد ومزمن) والحاد قد تقرر أنه يتسبب بشدات حادة متكررة ٠أما الانفصام Schizophrenia مجموعة من أمراض الذهان المزمنة مع أعراض مبكرة . وإن الاستخدلمات المتكررة لهذه العولمل يكون في لضطراب الفصام Schizophrenia حيث في الفصام يمكن لعولمل حصر الدوبامين أن تقترن لمستقبلات D2 وتقوم بإنقاص الصحوة . وفي الذهان المزمن يبدو أن العولمل الفعالة سريرياً تعمل على حصر DA على مستقبلات D2 في منطقة الفص المتوسط للدماغ . وفارماكولوجياً من المهم أن نفرق بين القوة والفعالية لفهم فارماكولوجية أدوية الذهان فالفعالية تشير إلى الفوائد العلاجية الممكن التوصل إليهابوساطةالدواء بينما القوة تفسر مقدار الدواء اللازم للتوصل إلى ذلك الأثر العلاجي . ونستطيع القول أن جميع مضادات الذهان النموذجية متعادلة في الفعالية .

الفينوتيازين و مشتقاته Phenothiazines Derivatives

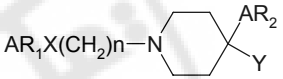
لهذه المركبات الصيغة التالية:



العديد منها صنعت وكان لها قيمة فارماكولوجية وبالتالي يوجد معلومات مضبوطة حول تركيبها وعلاقتها بالفعالية وقد لخصت وفسرت من قبل شخص يسمى Gordon والموقع الأفضل للاستبدال هو الموقع (٢)، إلا أن تغييرات تركيبية مهمة أخرى في المركبات الفعالة تحدث كوجود زوج الكتروني غير مشترك على ذرات الاستبدال (2) وإن الاستبدال على الموقع (٣) يمكن له تحسين الفعالية لكن ليس كما هو ملاحظة بالاستبدال على الموقع(٢)، كما أن الاستبدال على الموقع (١) يعطي تأثير مؤذي على الفعالية المضادة للذهان . يمكن إجمال المركبات المشتقة من الفينوتيازين في الوحة التالية :

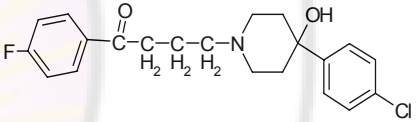
Succinate وهو مشتق Dibenzoxazpine وهو يشابه الفينوثيازين تركيباً وفعاليةً مضاد للذهان . يجب أن نذكر أن clozapine الكلوزابين لستخدم بكثرة في أوروبا و في الولايات المتحدة وقدم باسم (Clozaril) لكن حذر من لستخدامة لأنه يسبب ندرة المحبيات Agranulocytosis

- **فلوروبوتيروفينون Fluorobutyrophenones**



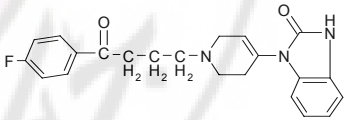
درست بكثرة كتصنيف مع امتلاكها فعالية مضادة للذهان عالية وبعضها فقط لستخدم في الولايات المتحدة وعندما AR1 تكون الحلقة العطرية ذات فاعلية مثلى وعندما X = C = O تعطي فاعلية مثلى كما أن مجموعات أخرى مثل C(H)OH وC(H)aryl أيضاً تعطي فعالية جيدة . وعندما n=3 الفعالية تكون واعدة وفي حال السلسلة كانت أطول أو أقصر ستنقص الفعالية .

- **هالوبريدول Haloperidol:**

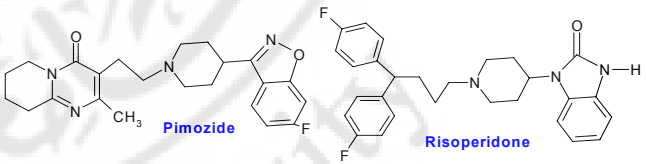


المركب فعال كمضاد للذهان ومفيد في الفصام والذهان المترافق بأذية بالدماغ وتُختار غالباً لإنهاء حالة الهوس .

- **دروبريدول Droperidol:** يستخدم كمخدر أولي أو مضادا للقيء .



- **ريزوبريدون Risoperidone:**



- **كلوروبرومازين هيدروكلوريد Chloropromazin Hydrochloride :**

كلوروبرومازين هوالفينوثيازين الأول في المعالجة وهو ما زال يستخدم كمضاد ذهان وله لستخدامات أخرى في الاقياء vomiting والفلق والفُواق(حازوقة) hiccough. وللدواء أيضاً تأثير مركن ومنوم ومن المحتمل أن له فعل لنعكاسي مركزياً أما محيطياً فله فعالية نورأدينرجنية حصرية وهو تأثير شائع .

- **تري فلوبرومازين Triflupromazine:**

هو أقل تأثير بوصفة مركن بشكل ولضح من كلوربرومازين ولكن له فعالية أكبر بوصفة مضادا للذهان .

- **تيوريدازين Thioridazine Hydrochloride:**

هو عنصر من تحت مجموعةالبيريدين من الفينوثيازين والدواء لديه نزعة أقل لانتاج التهيج بعد المشبك EPSوله فعالية مضادة كولونجية anticholoinergicعالية وهي كما يقال مسؤولة عن لنخفاض في التهيج بعد المشبك Excitatory post synaptic (EPS) كما له لستخدام شائع كمركن ، وتنقص حتى فعاليته مضادا للفئ وبجرعات عالية يمكن أن يحسن حالة اعتلال الشبكية الصباغي .

- **بروكلوربيرازين Prochloperazine :**
- **ميزوريديزين Mesoridazine:**

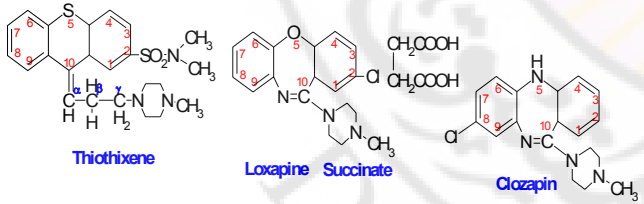
يشترك مع Thioridazine بعديد من الخصائص وعلى أي حال لا علاقة له باعتلال الشبكية .

- **تريفلوبيرازين Trifluoperazine :**

بسبب لحتواءه على 2 trifluoro ومجموعة piperozine فإنه فعال كمضاد للذهان و EPS عالي وتأثيره كمركن ضعيف . وقد وجد مشابهان له ضمن مجوعة piperazine مثل Aceto Phenazine و Perphenazine .

- **الحلقات المشابهة للفينوثيازين(تيوكزانتين،ديبنزوكسازين،ديبنزوديازيبين)**

Ring Analogues of Phenothiazines:*Thioxanthenes,Dibenzoxazepines,and Dibenzodiazepines*



وهي مجموعة قريبة تركيبياً من الفينوثيازين وتشترك معه بخصائص سريرية عديدة واهم المركبات التيوتيكسين Thiothixene والكلوزابين , Clozapin , (Dibenzodiazepine) والوكسين Loxapine

Damascus University

يوجد بشكل مألوف مصطلحان الاول أدوية الاختلاج وتعمل على تخفيف لنتاج النوبات في حيولنات التجربة بشكل ولضح تسمى مضادات الاختلاج والثاني مضادة الصرع و أما بالنسبة لأدوية الصرع فقد كان لتصنيف لنواع نوبات الصرع أهمية بالعلاج و صنفت إلى :

نوبات معممة generalized seizures: تشمل كامل الدماغ ولا توجد بؤرة ولحدة محددة ويوجد منه نوعين الاول يسمى الصرع الكبير (grand mal) أو النوبات التوترية الرمعية(tonic-clonic seizure) الثاني لا يتظاهر بالاختلاج وغياب النوبات ويسمى الصرع الصغير (petit mal)

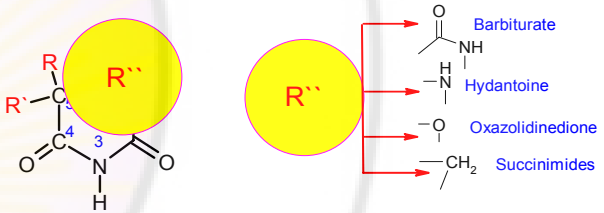
نوبات أحادية الجانبunilateral seizures: تشمل جانب ولحد في الجسم.

نوبات جزئية partial seizures: تكون محددة في مكان محدد .

نوبات غريبة الاطوار erratic seizures : وهي تصيب الأطفال.

نوبات غير مصنفة Unclassified seizures: غالبا ما تكون نوبات حادة وقد تترافق مع الموت.

الصيغة العامة لهذه الأدوية هي :



حيث أن R و R يجب أن تكون جذور هيدروكربونية وكلما كان R و R ألكيلات صغيرة فإن الميل سيكون لعلاج نوبات الصرع الصغير (petit mal) وفي حال لحدى مجموعات الهيدروكربون لستبدل بـ Aryl الفعالية تميل النوبات التوترية الرمعيةtonic – clonic والنوبات الجزئيةpartial seizures. على الرغم من الاستخدام الشائع لها كمركنات فقد بدى لها خصائص مضادة للاختلاج حيث فقط الفينوباربيتال وميفوباربيتال منها أبدت بشكل كما في هذه الخلصة لتستخدم ضد الصرع. لها بنية قريبة من الباربيتورات وتختلف بنقص جزئ 6-oxo وهي تُعتبر حموض عضوية ضعيفة لكثر من الباربيتورات ولذا فإن أملاح الصوديوم لها تولد محاليل قلوية قوية

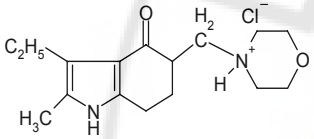
☜ **المشتقات الهيدانتوئينية Hydantoine** :

الجدول التالي يوضح الصيغ العامة للهيدانتوئين .

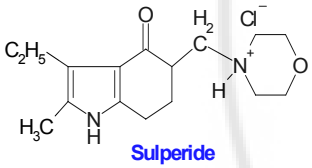
وهو مشتق بنزيزوكسازول وهو يضم الولع الشديد بمستقبلات الدوبامين D2 ومستقبلات السيروتونين 5HT2 وقد تم تقديمه حديثاً بوصفة مضادا للذهان . وإن التصنيف diphenyl butyl piperidine يمكن أن يعتبر معدل عن Fluorobatynophenon وبسب خلصيته الكارهة للماء العالية فالمركب ذو فعالية طويلة . ومن أمثلته Pimozide وقد أقر أنه مضاد ذهان قوي وتأثيرلته الجانبية مشابهة لـ Flurorobutynophenon .

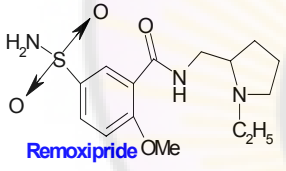
☜ **بيتا-أمينوكيتون β- Aminoketone**

☝ **موليندون Molindone Hydrochloride** : يستخدم مضاد للذهان وله لستخدلمات أخرى في الاقياء وله تأثير مشابه للفينوتيازين



☝ **بنزاميد Benzamides: تضم هذه المجموعةالمركبات التالية :**



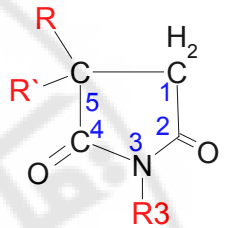


يمكن ملاحظة تأثيرها الجيد على مستوى الطريق الهضمي وكمضادة للذهان فهي تعمل على مستوى مستقبلات D2 ويقال إن Pseudo ring هامة لأجل الفعالية ضد الذهان ومن أمثلتها السولبريد Sulperide والرموكسيبريد Remoxipride وهوحاصر نوعي لمستقبلات D2 وهو ذو فعالية مشابهة لهاوبريدول haloperidol مع تأثيرات جانبية خارج هرمية أقل .

☜ **العوامل المضادة للهوسAntimanic Agents**

☝ **أملاح الليثيوم** : تمستخدم هذه المركبات في الولايات المتحدة علىشكل كربونات أو سيترات أما كلوريد الليثيوم لا يستخدم بسبب أنه ماص للرطوبة ولأكثر تخريشاً من الكربونات والسترات لجهازالهضمي GIT والجزء الفعال منها هو شاردة الليثيوم .

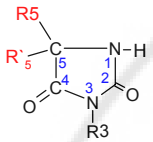
١٧. **الأدوية المضادة للاختلاج والمضادة للصرع Anticonvulsant or Antiepileptic Drug**



R3	R`5	R5	أسم الدواء
H_3C-	H		Phensuxamideفينسوكساميد
H_3C-	H_3C-		Methsuxamide متسوكساميد
H	H_3C-	H_3C-C-H_2	Ethosuxamide ايتوسوكساميد

☜ مشتقات متنوعة Miscellaneouse

تضم هذه المجموعة مركبات متنوعة ولها تأثيرات مخمدة للجملة العصبية.

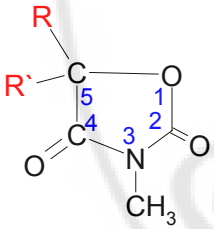


R3	R`5	R5	أسم الدواء
H			Phenytoinفينوتوئين
H_3C-	H_3C-C-H_2		Mephenytoin ميفينوتوئين
H_3C-C-H_2	H		Ethotoinايتونوان

☜ المشتقات الباربتورية Barbiturate:

االوحة المشار اليها في الفقرة ٦ – ٢ - ١ تبين أهم المركبات المشتقة من حمض الباربيتوريك .

☜ مشتقات الاوكسازوليدينيديون Oxazolidinedione



Trimethadione : R=R`=CH3

☜ مشتقات سوكسينامید Succinimides

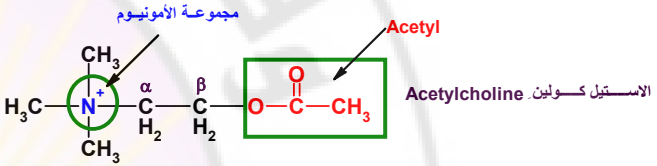
الجدول التالي يوضح الصيغ العامة للسوكسينامید .

الفصل العاشر

الأدوية المؤثرة في العوامل الكولينيةDrugs Affecting Cholinergic Agents

١. مقدمة Introduction:

يعتبر الاستيل كولين Acetylcholine ناقل عصبي مهم يتحرر من العصبونات Neurone ويملك الصيغة الكيميائية التالية :

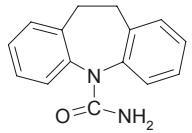


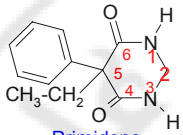
لذا تم تقليد هذا الأستيل كولين وإن الأدوية المقلدة له إما أن تؤثر مباشرا في مستقبلات الأستيل كولين أو أن تثبط أنزيم الاستيل كولين لستراز (AchE) وهو الأنزيم المثبط للأستيل كولين في النهايات العصبية. يتألف الجهاز العصبي التلقائي من قسمين: الودي ونظير الودي، والأستيل كولين هو الناقل العصبي في النهايات العصبية Postganglionic Neurofibers في الجهازين نظير الودي والودي, قبل العقد والألياف العصبية نظيرة الوديةparasympathetic بعد العقد، و بعض الألياف العصبية الودية sympathetic بعد العقد (الغدد العرقية واللعابية على سبيل المثال)٠الأدوية أو المواد التي تنبه الجهاز نظير الودي تسمى مقلدات نظير الودي بينما تلك التي تثبطه تسمى مثبطات نظير الودي، وكذلك العناصر التي تقلد الجهاز الودي هي مقلدات ودي وحاجباته تسمى مثبطات الودي. وهناك تصنيف آخر يعتمد على الناقل العصبي المتحرر من نهاية العصب: الأدوية التي تؤثر على الأعصاب تقسم لـ الأدوية الأدرينالية تؤثر على الألياف الودية بعد العقد و التي تحرر الأدرينالين والنورأدرينالين والأدوية الكولينرجية Cholinergic لباقي الألياف في الجهاز التلقائي والألياف الحركية في الجهاز الحركي والتي تحرر الأستيل كولين.

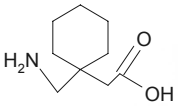
٢. *المستقبلات الكولينية Cholinergic Receptors:*

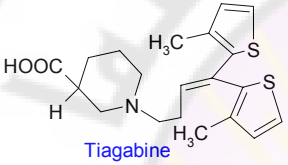
يوجد نوعين من المستقبلات الكولينية تختلف عن بعضها بالتركيب ومكان التوضع و الوظيفة الفارماكولوجية ولديها منبهات ومثبطات نوعية. تصنف المستقبلات الكولينية إلى نوعين:

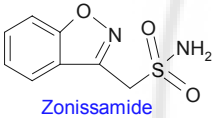
مستقبلات نيكوتينية Nicotinic Receptors ومستقبلات مسكارينية Nicotinic Receptors و ذلك بناء على قدرتها الاتحادية مع القلويدات الطبيعية النيكوتين والمسكارين كل بحسب ترتيب وروده.

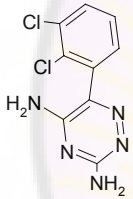

Carbamazepine

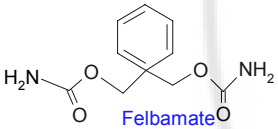

Primidone

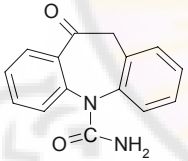

Gabapentine

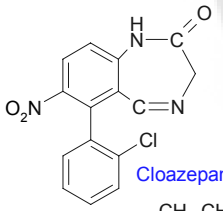

Tiagabine

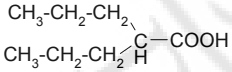

Zonissamide

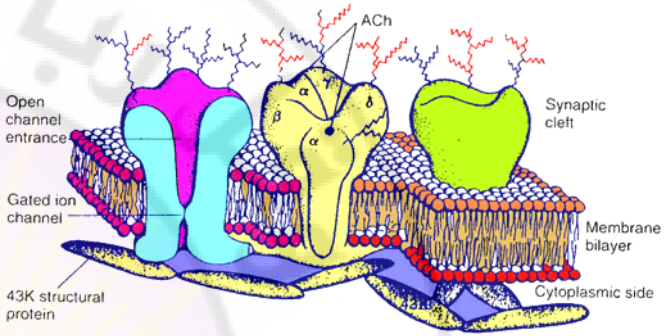

Lamotrigine


Felbamate


Oxcarbazepine


Cloazepam


Valproic Acid



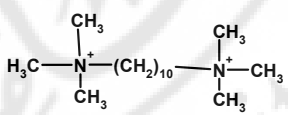
عندما يرتبط الـ Ach مع المستقبل النيكوتيني يسبب تغير في نفوذية الغشاء ليسمح بمرور الشوارد الموجبة K^+, Na^+, Ca^{+2} مما يسبب زوال لاستقطاب Depolarize مؤقت ينتج عنه تقلص عضلي في اللوحة العضلية العصبية أو لاستمرار الدفق العصبي في العقد التلفائية. الآن المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptorsفي منطقة الوصل العصبي العضلي Neuromuscular junction هي موضع اهتمام في الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis المناعي الذاتي وفي المرخيات العضلية المستخدمة في العمليات الجراحية. كما أن المستقبلات النيكوتينية في العقد التلفائية عندما يتم حجبها بالأدوية فإنها تؤدي دوراً بالتحكم في ارتفاع الضغط.

٢-٢ المستقبلات النيكوتينية الفرعية Nicotinic Receptors Subtypes:

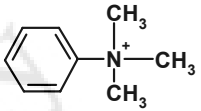
المستقبلات النيكوتينية التي تتوضع في منطقة الوصل العصبي العضلي تختلف عن تلك التي في العصبونات وهي تختلف عن تلك الموجودة في الجملة العصبية المركزية والعقد التلفائية وبالتالي فهي تختلف في المركبات الانتقائية التي ترتبط بهاستنادا الىالمستقبلات النيكوتيني:

☜ **المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي (N1):**

تحجب بـ سكسنيل كولين ـ d تيوبوكورارين ـ ديكاميثونيوم وتتحرض بـ فينيل تري ميتيل أمونيوم.



ديكـــــاميثونيوم



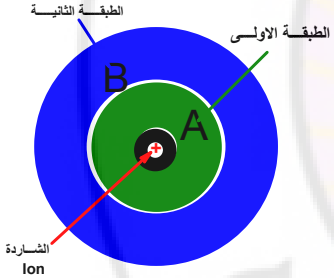
فيتيـــل تـــري ميتيـــل أمونيـــوم

☜ **المستقبلات النيكوتينية الموجودة في العقد التلفائية (N2).**

يذكر أن هناك أنماطاً فرعية لكلا المستقبلات النيكوتينية والمسكارينية وهي تختلف عن بعضها بالموقع وبشكل خاص بالمنبهات(الناهض) Agonist و الحاجبات (المناهض) Antagonist.

١-٢ المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors:

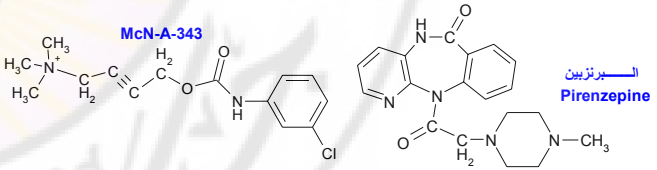
المستقبلات النيكوتينية تكون مقترنة بشكل مباشر بالقنوات الشاردية Ion Channels وعند تفعيلها بالـ Ach فإنها تتوسط حدوث استجابة سريعة. القنوات الشاردية Ion Channels هي المسؤولة عن الاستثارة الكهربائية لخلايا الأعصاب والخلايا العضلية وعن حساسية الخلايا الحسية وهي عبارة عن مسامات تفتح وتغلق خلال فاصل زمني يتراوح بين (١٠-٠.١) ميلي ثانية مما يؤمن معابر مائية عبر الغشاء البلاسمي و يمكن الشوارد من العبور.العوامل التي تؤثر في انتقائية المسامات الشاردية تتضمن كلاً من شحنة وحجم الشاردة . الشوارد في المحاليل المائية تكون مماهة Hydrated ويشكل الماء المحيط بها طبقتين مميزتين حولها: طبقة مترابطة بشدة ومنظمة بشكل كبير تحيط مباشرة بالشاردة وطبقة ثانية أقل ابتنائية.إن نقل الشوارد عبر القناة يتطلب تجريد الشاردة قليلاً من الغلاف المائي المحيط بها.والشكل التالي يمثل ذلك:



درجة تنظيم بنية الغلاف المائي المحيط بالشاردة يحدد الطاقة المطلوبة لإزالة هذا الغلاف وهذا يشكل عاملاً في انتقائية القناة الشارديةIon Channel. المستقبلات النيكوتينية هي عبارة عن غليكوبروتين Glycoprotein مطمور Embedded داخل غشاء متعدد المشابك Polysynaptics والمستقبل هو عبارة عن بروتين أسطواني وزنه الجزيئي حوالي ٢٥٠٠٠٠ دالتون يتألف من خمسة سلاسل ببتيديةوحيدات Subunit يبدو اثنان منهما متطابقان وهذه الوحيداتSubunit الخمسة هي $\alpha 1.\delta, \gamma, \beta, \propto_2$. تترتب السلاسل الببتيدية لتشكل فتحة في المركز هذه الفتحة هي القناة الشاردية. كل سلسلة $\propto$ تحوي موقع ارتباط سالب الشحنة لمجموعة الأمونيوم الرباعية في Ach. هناك بروتين بنيوي وزنه الجزيئي ٤٣٠٠٠ وهو يقوم بربط المستقبلات النيكوتينية إلى الغشاء.

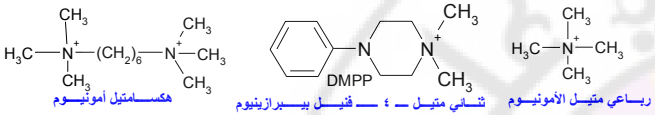
تتوضع هذه الأنماط في CNS والجهاز العصبي المحيطي ويوجد في الثدييات خمس بروتينات جزيئية مختلفة في المستقبلات المسكارينية المتعارف على تسميتها من m_1 إلى m_5 .من جهة أخرى صنفت هذه المستقبلات حسب ألفتها للمنبهات والمثبطات والتأثيرات الفارماكولوجية التي تسببها من M_1 إلى M_5 (بالأحرف الكبيرة).التسمية الاعتيادية التي تم تبنيها هي تلك المتعلقة بالتأثيرات الفارماكولوجية من M_1 إلى M_5. إن المستقبلات M_1 وM_2 وM_3 متوافقة مع المستقبلات m_1, m_2, m_3.m_4 يشار إليه أيضاً بالنمط الفرعي M_4 وله خواص مشابهة لـ M_2 بينما m_5 ليس له مشابه بين المستقبلات (M) المصنفة حسب التأثير الدوائي.

- **مستقبلات M_1:** تبدي مستقبلات M1 ألفة شديدة تجاه البرنزيين Perenzepine وألفة قليلة لمركبات مثل AF-DX 116 وقد سميت مستقبلات عصبية بسبب توزعها في بنى معينة من الدماغ وبالإضافة للجمة العصبية المركزية تتوضع مستقبلات M1 في الغدد خارجية الإفراز وفي العقد التلفائية عند البشر وهذه المستقبلات لها دور في إثارة الانتباه حركية العين السريعة Rapid eye movements (REM) أثناء النوم، الاستجابات العاطفية ،لضطرابات الشعور المتضمنة الاكتئاب، ويعتقد أنها تشارك في وظائف الدماغ الأرقى مثل الذاكرة والتعلم. أبحاث عن مرض الزهايمر أبدت تداخل الأعصاب والمستقبلات الكولينية دون وجود براهين أكيدة عن أنها المسؤول الأساسي في هذا المرض . مستقبلات M1 وجدت في الغدد المخاطية وبعض العضلات الملساء حيث تتوضع في الخلايا الجدارية في القناة المعوية المعدية (GI) والعقد التلفائية المحيطية كتلك الموجودة في العقد دلخل الجدارية في جدار المعدة و إن تحريض M1 يسبب إفراز معدي. كذالك McN-A-343 لختير كناهض Agonist ،بينما البرنزيين هيدروكلورايد يعمل كحاجب(مناهض) Anagonist لـ M1 وهو يستخدم خارج الولايات المتحدة في علاج القرحة الهضمية.



- **مستقبلات M2:** وهي معروفة بألفتها العالية للأمينوكترلمين (عديد أمين) وألفتها القليلة للبرنزيين. تدعى M2 بالمستقبلات المسكارينية القلبية لأنها متوضعة في الأذينة وفي أنسجة القلب الناقلة تحريضها يسبب لنخفاض في قوة ومعدل تقلص العضلة القلبية وهذا التاثير ناتج عن تأثيرها في مستويات شوارد K^+, Ca^{+2} دلخل خلايا النسيج القلبي. حيث أنه ربما تقوم مستقبلات M2 بتفعيل أقنية K^+ مما يسبب حدوث فرط

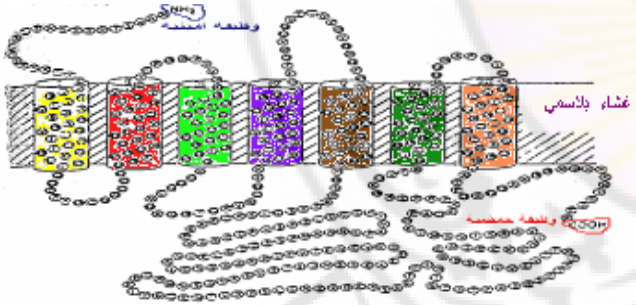
تحجب بـ هكسامتيل أمونيوم ـ ثلاثي ميتافان وتتنبه بـ رباعي متيل الأمونيوم وثنائي متيل ـ ٤ ـ فنيل بيرازينيوم



كما وجدت مستقبلات نيكوتينية في CNS لكن وظيفتها التشريحية لم تفهم وتحدد بدقة كاملة بعد.

٢-٣ المستقبلات الموسكارينية Muscarinic Receptors:

تلعب دوراً هاماً في تنظيم وظيفة الأعضاء المعصبة بالجهاز العصبي التلفائي لتأمين استقرار العضوية، تأثير الاستيل كولين Ach يمكن أن يكون منبه أو مثبط للعضو المتأثر. الاستيل كولين Ach يحرض الإفراز من الغدد اللعابية والعرقية ويزيد الإفراز ويقلص المعي ويضيق الطرق التنفسية. الاستيل كولين Ach يثبط تقلص القلب ويرخي العضلات الملساء الوعائية. وتبين بالدراسات أنه لا يكفي مستقبل موسكاريني واحد لتوسط فعل الـ الاستيل كولين Ach. تقوم المستقبلات المسكارينية بعملها عن طريق تفعيل غولنوزين ثلاثي الفوسفات GTP المرتبط مع البروتينات G الرابطة وهذه المستقبلات تملك سبع بروتينات حلزونية (محورية) تخترق الغشاء البلاسمي مشكلة اربعة سلاسل خارج خلوية وأربعة سلاسل دلخل خلوية كما هو مبين في الشكل التالي



السلاسل الدلخلية ترتبط مع البروتين G مسببة تغيرات بيوكيميائية ينتج عنها الفعل الفارماكولوجي الذي يحدث عند تنبيه المستقبلات.

- ***الأنماط الفرعية(نمطيات) للمستقبلات المسكارينية Muscarinic Receptors Subtypes:***

☜ ***التأثيرات البيوكيميائية لتحفيز المستقبلات المسكارينية: Biochemical effects of Muscarinic reseptors stimulation:***

إن النقل في المشابك Synapse التي يشترك فيها المرسال الثاني Second Messenger تكون أبطأ وتستغرق حوالي ١٠٠ ميلي ثانية، مقارنة مع بضع ميلي ثولني في المشابك التي تتفعل فيها القنوات الشاردية بشكل مباشر. إن التأخير في تنبيه المستقبلات يعزى إلى شلال الأحداث البيوكيميائية التي يجب أن تحدث للوصول للاستجابة الفارماكولوجية. يبدأ توالي الأحداث في حال وجود الرسول الثاني بتفعيل المستقبلات بالمحرضات وتفعيل البروتين G المرتبط ببروتين في السلاسل داخل الخلوية للمستقبلات المسكارينية وقد دعي البروتين G كذلك لتدلخله مع الغولنوزين نكليوتيد ثلاثي الفوسفات (GTP) والغولنوزين ثنائي الفوسفات (GDP).يتألف البروتين G من ثلاث وحيدات subunit : γ, β, ∝ عندما يشغل المستقبل ، الوحيدة subunit ∝ ذات الفعالية الأنزيمية تحرض تحول GTP إلى GDP.إن الوحيدة subunit ∝ المرتبطة مع GTP هو الشكل الفعال للبروتين G والذي يشارك أنزيمات متعددة Phospholipase C (PLC ـ أدنيل سيكلاز) والقنوات الشاردية (K^+, Ca^{+2}) إن البروتينات G متنوعة وأن تحت الوحدة ∝ قد تسبب تتفعيل Gs أو عدم تتفعيل Gi الأنزيمات والقنوات. حديثاً تبين أن الوحيدة subunit γ, β تشارك في التأثيرات الفارماكولوجية المستقبلات M5, M3, M1 تفعل PLC وتسبب تحررInositol Triphosphat (IP3) و Diacylglycerol (DAG). التي تحرر بدورها الكالسيوم دلخل الخلوي وتفعل البروتين كيناز.المستقبلات M2 وM4 تثبط الأدنيل سيكلاز.

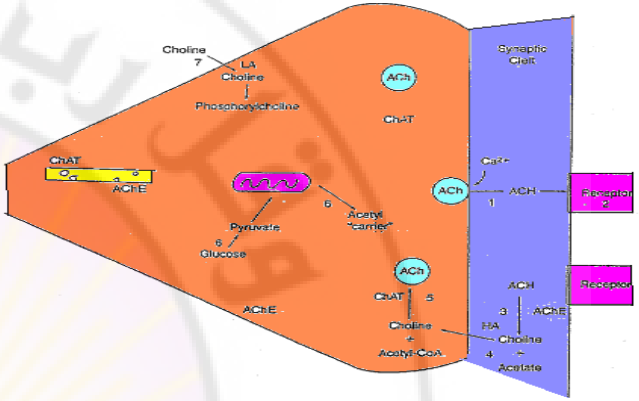
☜ **نظام الفوسفولينوزيتول Phosphoinositol system:** يتطلب هذا النظام تحطم الفوسفاتيديل أينوزيتول 5.4 دي فوسفات Phosphatidyl-Inositol 4,5-Diphosphate (PIP2) والذي يكون مرتبط بغشاء الخلية. يتم تحطيم (PIP2)بوساطةPLC (فوسفوليباز C) إلى DAG + IP3. حيث أن DAG يلعب دور المرسال الثاني Second Messenger في الخلية IP3 ينقل شوارد الكالسيوم C^{a+2} من المخزونات دلخل الخلوية في الشبكة الهيولية الباطنية لرفع مستوى شوارد الكالسيوم في العصارة الخلوية (السيتوزول) مما يسبب تتقاص العضلات. Diacylglycerol (DAG) هو عبارة عن مادة تشبه البيبدات تعمل في مستوى الغشاء عبر تفعيل البروتين كيناز C مما يسبب فسفرة البروتينات الخلوية ويؤدي ذلك إلى التقاص العضلي.

☜ **الأدنيل سيكلاز Adenylate cyclase:** الأدنيل سيكلاز هو أنزيم غشائي وهو هدف آخر لتفعيل المستقبلات المسكارينية، الرسول الثاني (CAMP) يصنع دلخل الخلية من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP بتأثير أدنيل سيكلاز. تأثيرات الأدنيل سيكلاز كثيرة حيث يمكن أن يفعل العديد من أنزيمات البروتين كيناز. أنزيمات البروتين كيناز هذه تفسفر الأنزيمات والقنوات الشاردية مما يسبب دخول كميات كبيرة من الكالسيوم لستطاب الخلايا القلبية. كذلك قد تتصرف من خلال البروتين G المثبط لتقليل فعالية الأدنيل سيكلاز وتخفيض مستويات ٣،٥ أدينوزين 3`-5`-Adenosine وحيد الفوسفات الحلقي (AMPc) في الخلايا القلبية، وتخفيض كمية (AMPc) يسبب إنقاص كمية الكالسيوم الشاردي الحي في الخلايا القلبية وبالتالي تخفيض معدل ضربات القلب٠ M2 تعتبر أيضاً من المستقبلات التلقائية في النهايات قبل المشبك للأعصاب presynaptic الكولينية بعد العقدة Postganglionic حيث تثبط تحرر الأستيل كولين. التوازن بين التأثيرات المتعددة للأنماط العديدة من المستقبلات المسكارينية يحدد حجم الممر الهوائي في العضلات الملساء القصبية. التقاص بشكل أساسي ينتج من تأثير الأستيل كولين على مستقبلات M3 وذلك بعد تحريض العصب المبهم. في الوقت نفسه الأستيل كولين يحرض مستقبلات M2 التلقائية المثبطة المتوضعة في النهايات العصبية لتحد من تحرر الأستيل كولين.في حالات الربو المستقبلات M2 في الرئة لا تعمل بشكل طبيعي.

☜ **مستقبلات M3:** تسمى المستقبلات الغدية لتوضعها في الغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء وهي غالباً محرضة لهذه الأجهزة. تسبب زيادة الإطراح من الخلايا الدمعية ـ اللعابية ـ القصبية ـ البنكريلسية والمخاطية في القناة المعدية المعوية هي تأثيرات مميزة لتفعيل المستقبلات M3 وكذلك تقاص العضلات الملساء الحشوية. تتم هذه التأثيرات بتواسط بروتين G المنشط للفوسفوليباز Phospholipase C (PLC) ليتم تشكيل المرسال Messenger الثاني الأينوزيتول تري فوسفات (IP3) Inositol Triphosphate ودي أسيل غليسيرول Diacylglycerol (DAG).إن البطانة تستطيع التحكم بنمط التقاص الوعائي العضلي بتصنيع : مرخي قوي هو العامل المرخي المشتق منة Relaxing Factor (EDRF) Endothelium Derived وهو أكسيد الآزوت (NO) ، ومقاص قوي هوالعامل المقاص المشتق من البطانة(EDCF) إن تصنيع وتحرير هذه المواد يساهم في التحكم بتوتر الظهارة الوعائية. عندما تتفعل M3 في الخلايا البطانية فإنها تسبب تحرر Relaxing Factor Endothelium Derived (EDRF) الذي يسهم في توسع الأوعية.

☜ **مستقبلات M4:** تعمل مثل المستقبلات M2 من خلال البروتين المثبط (G1) لتثبيط الأدنيل سيكلاز والتأثير المنظم المباشر على القنوات الشاردية K^+, Ca^{+2}، وهي موجودة في العضلات الملساء القصبية وعند تحريضها تثبط تحرر الـ Ach بنفس طريقة المستقبلات M2.

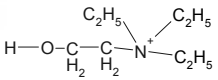
☜ **مستقبلات M5:** لا تزال قيد الدراسة وبما أن مستقبلات RNA المرسال Messenger (mRNA) موجودة في المادة السوداء Substantia Nigra فقد اقترح أن مستقبلات M5 ربما تنظم الدوبامين المتحرر من النهايات دلخل المادة المخططة.



آلية تصنع وتخزن وتحرر (AchE , AChT ، Ach)

يحضر الأستيل كولين في النهايات العصبية بنقل زمرة الأستيل من الأستيل كوأنزيم A، والتفاعل يحفز بـ AChT معظم الأستيل كولين يكون موجود في الحويصلات المشبكية عند نهاية العصب لكن يوجد القليل منه بشكل حر في السيتوزول Cytosol. الكولين وهو الركيزة الأساسية لتصنيع الأستيل كولين -يأتي معظمه من حلمهة الأستيل كولين في المشابك ويعاد التقاط الكولين من قبل النهايات قبل المشبك بتأثير شوارد الصوديوم لتصنيع الأستيل كولين. هناك عدة أسس رباعية الأمونيوم تعتبر مثبطات تنافسية لعود التقاط الكولين مثل الهيمي كولينيوم (HC-3) و٢- هيدروكسي اتيل تري اتيل أمونيوم.

Hemicholinum (HC-3)

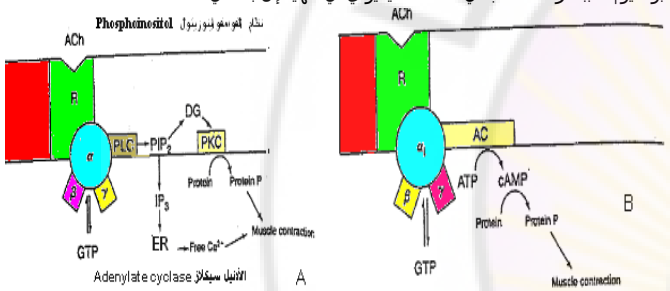


2-Hydroxyltriethylammonium

تؤثر هذه المركبات في غشاء ما قبل المشبك وتثبط إعادة التقاط الكولين لداخل العصب. هذه المركبات تسبب شلل مديد في المشابك الكولينية متكررة التفعيل ويمكن أن تسبب شللاً تنفسياً في حيوانات التجربة. إن الحجب المديد يعزى إلى استنفاذ الأستيل كولين المختزن ويمكن عكسه بالكولين. إن زمرة الأستيل المستعملة لتصنيع الأستيل كولين يتم الحصول عليها من تحويل الغلوكوز إلى بيروفات في بلاسما العصبون ليتشكل في النهاية أستيل كو أنزيم (Acytel-CoA) وبسبب عدم نفوذية غشاء الميتوكوندريا للأستيل كوأنزيم فإن هذه الركيزة

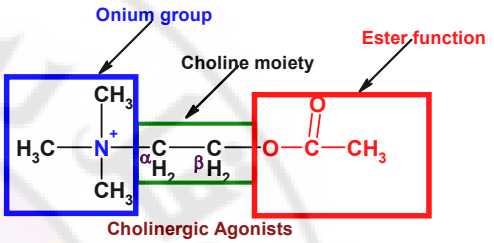
إلى داخل الخلية مسببة حدوث التقلص العضلي. تنبيه المستقبلات المسكارينية يسبب لنخفاض (cAMP) مما يسبب حسب الآلية السابقة ارتخاء العضلات.

✍ **القنوات الشاردية Ion Channels:** بالإضافة إلى قيام أنزيم البروتين كيناز بفسفرة القنوات الشاردية وتغيير تركيز الشوارد فإن البروتين G يرتبط مباشرة مع القنوات الشاردية لتنظيم عملها. قنوات الكالسيوم الموجودة في الغشاء الخلوي تتفعلبوساطةالبروتين G من دون الحاجة لرسول ثاني مما يسمح بدخول الكالسيوم لداخل الخلية . تحت الوحدة ∝ في البروتين G في أنسجة القلب تعمل مباشرة على فتح قنوات البوتاسيوم مسببة فرط استقطاب في غشاء الخلايا يؤدي في النهاية إلى بطء في



٣. الكيمياء العصبية الكولينية: *Cholinergic Neurochemistry*

الأعصاب الكولينية تصنع وتخزن وتحرر الأستيل كولين وكذلك تصنع أستيل كولين ترانسفيراز (AChT) وأستيل كولين استيراز AchE كما هو مبين في الشكل التالي .



٤-١ علاقة البنية والفعالية Structure-Activity Relationship:

رغم أن المستقبلات المسكارينية قد تم تصنيفها وتم التعرف على تسلسل الحموض الأمينية فيها إلا أن بنيتها ثلاثية الأبعاد لا تزال قيد الدراسة ومن غير الممكن الاعتماد على هذه المعلومات فقط لتصميم بنية دواء نوعي لذلك لا زال العلماء يلجؤون للاختبارات الفارماكولوجية والحيوية لتحديد البنية المثلى لأفضل فعالية.

إن جزيئة Ach بسيطة نسبياً وأوضحت الدراسات وجود مشتقات كثيرة له تصنع وتدرس حيث يتم التغيير في الجزيئة في ثلاث مجموعات :مجموعة الأمونيوم ، الوظيفة الأسترية ، الجزء الكوليني.

☜ مجموعة الأونيوم Onium group:

أساسية من أجل الفعالية الداخلية حيث أن لها دور في ألفة الجزيء للمستقبلات من جهة من خلال طاقة الارتباط binding energy ومن جهة أخرى من خلال عملها كمجموعة توجيه وتحري.

تبين معلومات البنية الجزيئية أن موقع الربط في المستقبل المسكاريني هو ثمالة حمض الأسبارتي المشحون سلباً في البروتين المحوري الثالث من البروتينات السبعة المكون للمستقبل المسكاريني.

من الجدير بالذكر أن هناك أنماطاً كارهة للماء تتوضع في الحلزون helices ٤، ٥، ٦، ٧ من المستقبل المسكاريني، إن مجموعة تري متيل أمونيوم هي المجموعة الوظيفية المثالية للفعالية ولاستبدالها بمجموعات أخرى مثل الفوسفات ـ السلفات ـ الزرنيخ أو أي مجموعة أكبر من المتيل على ذرة الآزوت سوف تزيد حجم الجزء الشارجبي مع حدوث خلل في الشحنة الموجبة يسبب إعاقة فراغية في ارتباط الدواء مع المستقبل مما ينتج عنه انخفاض الفعالية.

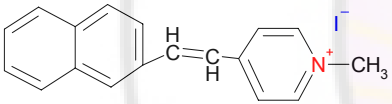
☜ الوظيفة الأسترية: Ester function

للوظيفة الأسترية دور في ارتباط المركب مع المستقبل المسكاريني بسبب تشكيلها لرابط هيدروجيني مع ثمالة التريونين والأسبارجين في موقع الاستقبال.

لدى دراسة سلسلة من أملاح N ـ الكيل تري متيل أمونيوم تبين أنه من أجل فعالية مسكارينية عظمى لابد أن تكون مجموعة الأمونيوم الرباعية متبوعة بسلسلة من خمس ذرات وسميت هذه قاعدة الذرات الخمس.

تحمل للسيتوبلاسمابوساطةحامل الأستيل. يحرض تشكيل الـ AchبوساطةChAT حيث تنقل زمرة الأستيل من لستيل CoA إلى الكولين بطريقة عشوائية أو منظمة لنظرية الصدفة. تتالي الخطوات في تصنيع الأستيل كولين هو أولاً يرتبط الأستيل كوأنزيمA(Acytel-CoA) مع الأنزيم E ليتشكل معقد (EA) الذي يتحد بعدها مع الكولين ويتشكل الأستيل كولين الذي ينفصل عن الموقع الفعال في الأنزيم. يتحرر بعدها الـ CoA من المعقد الأنزيمي EQ ويتم الحصول على الأنزيم الحر من جديد E.حسب المخطط التالي :

وجدت الدراسات أنه يتم تثبيط ChAT في الزجاجبوساطةمفروق ـ N متيل ـ ٤ (١ ـ نافتيل فينيل) بيريدينيوم اليودي ولكن قدرته المثبطة في الحيوانات لا يعول عليها unreliable .



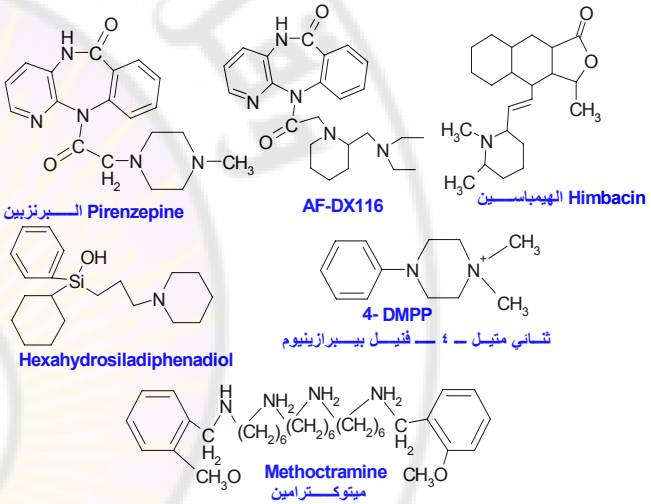
مفروق ـN متيل ـ ٤ (١ ـ نافتيل فينيل) بيريدينيوم اليودي

Trans-N-Methyl-4-(1-naphthylvinyl)Pyridinium iodid

الأستيل كولين المتشكل يتحرر من الغشاء قبل المشبك Pre Synaptic عند حدوث زوال لستقطاب في نهاية العصب حيث تتغير نفوذية الغشاء لشوارد الكالسيوم فتدخل للعصب وتسبب تحرر محتوى الأستيل كولين من عدة حويصلات مشبكية إلى الشق المشبكيSynaptic Cleft والـ Ach المتحرر يسبب زوال لستقطابDepolarization في الغشاء بعد المشبك.Post Synaptic كمية الـ Ach المتحررة قد تكون أكبر بمئات المرات من تلك المتحررة في منطقة الوصل العصبي العضلي. كما يتم إفراز الـ Ach بشكل عفوي بكميات صغيرة من الغشاء قبل المشبك وهذه الكمية القليلة من الناقل العصبي تتحكم بتوتر العضلة بالتأثير على المستقبلات الكولينية في غشاء بعد المشبك. ينقص تركيز الأستيل كولين المتحرر في الشق المشبكي بسرعة بعد تحرره لوجود كمية كافية من AChE في النهاية العصبية لحلمهة الأستيل كولين إلى لستيات وكولين.

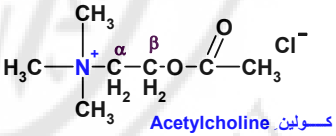
٤. المحرضات(الناهضات) الكولينية : Cholinergic Agonists

M3 لديها ألفة عالية لـ ٤ دي فنيل لستيوكسي ـ N ـ متيل بيبريدين (4-DAMP). وهكذا هيدروسيلا دي فينيدول Hexahydrosiladiphenadiol (HHSiD) وهذه المركبات تبدي أيضاً ألفة لمستقبلات M1 وM2. تروبيكاميد هو حاجب لمستقبلات M4.



٥-١ المركبات Products

٥-١-١ استيل كولين كلورايد Acetylcholine Chloride:

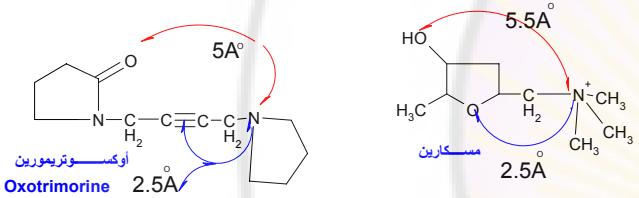


منبه قوي للجهاز العصبي نظير الودي وقد جرت محاولات لجعله مقلد كوليني لكن مدة تأثيره قصيرة جداً بسبب حلمهته السريعةبوساطةAchE ولنخفاض لنتقائية تأثيره الجهازي. يسبب الـ Ach تنبيه العصب المبهم والجهاز نظير الودي وينتج عن ذلك فعل مقوي للعضلات الملساء كما يحرض الإفراز من الغدد اللعابية

☜ الجزء الكولينى Choline moiety

تقصير أو تطويل سلسلة الذرات التي تفصل الوظيفة الأسترية عن زمرة الأمونيوم يخفض الفعالية المسكارينية. إن أي استبدال يطرأ على الكربون ∝ في جزئية الكولين ينقص كلا الفعاليتين المسكارينية والنيكوتينية لكن الفعالية المسكارينية تتناقص لدرجة أكبر. أما الفعالية النيكوتينية فهي تتناقص بشكل كبير عند أي استبدال يطرأ على الكربون β لذلك فإن أستيل ∝ متيل كولين له فعالية نيكوتينية أكبر من المسكارينية أما أستيل β متيل كولين (ميتلكولين) يبدي فعالية مسكارينية أكبر من النيكوتينية. كذلك فإن معدل الحلمهة بـ AchE تتأثر أكثر بالاستبدال على الموقع β منها على الموقع ∝ حيث أن معدل حلمة β متيل أستيل كولين هو ٥٠% من حلمهة Ach بين ما حلمهة مركب استيل ∝ أستيل كولين الراسيمي يكون ٩٠% أسرع.

١. أوكسوتريمورين Oxotrimorine:



[١-(بيروليدون) -٤ بيروليدينو ـ ٢- بوتن].

هو منبه للمستقبلات المسكارينية في CNS يسبب فعله على الدماغ رعشات في حيوانات التجربة حيث تزيد مستويات Ach الدماغية بمعدل ٤٠% وقد تمت دراسته كدواء لمعالجة داء الزهايمر حيث أنه ينشط الذاكرة.

٢. اريكولين Arecoline:

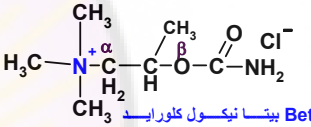
قلويد مشتق من بذور الجوز المقيء وقد استخدمه السكان المحليون في الهند الشرقية كمصدر للحصول على مادة محدثة للنشوة Euphoria creating substance.

٥. حاصرات المستقبلات الكولينية Cholinergic Receptors Antagonists :

يمكن ادراج بعض من هذه المركبات من خلال الصيغ التالية وبينت الدراسات أن الحاجبات ذات الألفة العالية لمستقبل مسكاريني ولحد وألفة قليلة للمستقبلات الأربعة الباقية قليلة جداً حيث أن العديد من الحاجبات ترتبط مع عدة مستقبلات بنفس الألفة.M1 معروفة بألفتها العالية للبيرنزبين وألفة قليلة لمركب AF-DX116 فإن مركب بيرنزبين يميز M1 عن M2 وM3 وMs لكن له ألفة ملحوظة للمستقبل M4. الهيمباسين Himbacin يميز بين M1 وM4. ميتوكترامين (عديد متيلين تترامين) يميز بين M1 وM2 ولديه انتقائية جيدة لـ M2. مستقبلات M2 تتحد مع AF-DX116 والغالامين وهو حاجب عصبي حركي. مستقبلات

الكاربامول لستركاربامیل في الموقع الفعال لـ AchE والذي يتحلمه ببطء أكثر من الأستر الأستيلي وهذه الحلمهة البطيئة تقلل كمية الأنزيم الحر ويطيل مدة تأثير الـ Ach في المشبك. الكاربامول أيضاً يحرض العقد التلفائية ويسبب تقلص العضلات الهيكلية لكن يختلف عن العوامل المسكارينية بأن لا تأثير له على الجهاز القلبي الوعائي.يستعمل موضعياً في حالة الغلوكوما لأنه مفيض حدقة يخفض توتر العين وذلك عندما لا ينفع البيلوكاربين أو النيوستغمين. اختراقه للقرنية ضعيف لكن يمكن تحسينه بإضافة عامل مرطب في المحاليل العينية. كذلك يستخدم في العمليات التي تجرى على عدسة العين عندما تكون هناك حاجة لإطالة فترة انقباض الحدقة لفترة أكبر من التي يحدثها الأستيل كولين كلورايد. يتميز الكاربامول عن الأستيل كولين بأنه أكثر ثباتية تجاه الحلمهة.

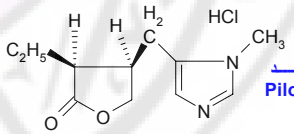
٥-١-٤ بيتا نيكول كلورايد Bethanechol Chlorid, USP:



بيتـــا نيكـــول كلورايـــد Bethanechol Chlorid

β متيل كولين كلورايد كاربامات (يوري كولين Urecholine).فعله غير انتقائي على المستقبلات الموسكارينية بشكل عام لكن يبدو أنه أكثر فعالية على المستقبلات M3 ٠ له خواص فارماكولوجية مشابهة للميتاكولين. يفقد فعاليته بسرعة أقل بـ AchE من الميتاكولين وبما أنه استر للكاربامیل فمن المتوقع أن تكون محاليله المائية ثابتة كما هي الحال في الكاربامول.استعماله الأساسي في تخفيف الاحتباس البولي والتمدد البطني التابع للعمليات الجراحية. يستعمل فموياً أو حقن تحت الجلد ولا يعطى بتاتاً بالعضل أو بالوريد خوفاً من فرط التحريض الكوليني بالإضافة لضعف انتقائية التأثير. يستعمل بحذر عند مرضى الربو ويسبب عند استعماله في الغلوكوما صداع جبهي. مدة تأثير اليوري كولين هو ساعة واحدة فقط.

٥-١-٥ بيلوكاربين هيدروكلورايد Pilocarpine Hydrochloride, USP:

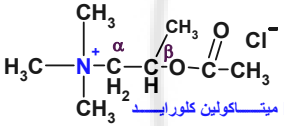


بيلوكـــــاربين هيدروكلورايـــــد
Pilocarpine Hydrochloride

البيلوكاربين هو قلويد يستخرج من وريقات نبات يسمى Pilocarpus Jaborandi. يوجد بشكل بلورات عديمة اللون شبه شفافة عديمة الرائحة وبطعم مر خفيف تنحل هذه البلورات بالماء بنسبة (١: ٠.٣) وبالكحول (١: ٣) وبالكلوروفورم (١: ٣٦٠) [التعبير عن الانحلال (١: ٣٦٠) يعني ١غ من المادة ينحل في ٣٦٠مل من المحل بدرجة حرارة ٢٥°م . البيلوكاربين محب للرطوبة ويتأثر بالضوء محاليله حمضية والدمعية. له تأثير مثبط للقلب حيث يقلل من معدل ضربات القلب كما يقلل من قوة تقلص القلب وله فعل موسع وعائي ويتم بشكل أساسي على الشرايين والشريانات مع فعل مميز على الأوعية المحيطية. ويكون التقلص القصبي هو تأثير جانبي مميز عندما يعطى الدواء جهازياً. أحد أكثر حاجبات الأستيل كولين فعالية هو الأتروبين وهو حاجب مسكاريني غير انتقائي حيث يحجب تأثير الأستيل كولين المثبط للعضلة القلبية والموسع للأوعية المحيطية (التأثيرات المسكارينية) ولكن لا يؤثر على تقلص العضلات الهيكلية (التأثيرات النيكوتينية).

الأستيل كولين هدروكلورايد هو بودرة ملصة للرطوبة توجد بشكل مزيج مع المانيتول يحل في ماء عقيم قبل حقنه مباشرة. يكون تأثيره قصير عندما يطبق في الجهة الأمامية للعين وهو مفيد خلصة بعد جراحة الساد أثناء تغيير الفرز. عندما يطبق موضعياً في العين فإن قيمته العلاجية تكون قليلة بسبب نفاذيته الضعيفة للقرنية بالإضافة لتخريبه السريع بالـ AchE.

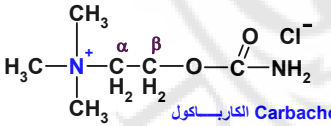
٥-١-٢ ميتاكولين كلورايد Methacholine Chloride:



ميتـــــاكولين كلورايـــــد Methacholine Chloride

وهو لستيل β متيل كولين كورايد. يمثل ثباتية ملحوظة في الجسم فيعطي تأثير محرض نظير ودي مديد. يتميز الميتاكولين بأن له تأثير نيكوتيني ضعيف حوالي (١/ ١٠٠٠ من فعالية الـ ach) يعزى تأثيره المسكاريني بشكل أساسي للمتماكب (s) رغم أنه يستعمل بشكل مزيج راسيمي ونسبة الفعالية المسكارينية بالمقارنة مع S/R هي1 : 240.هو عبارة عن بلورات بيضاء أو عديمة اللون وعديمة الرائحة أو ذات رائحة خفيفة نجده بشكل متميع ينحل بحرية في الماء ـ الكحول ـ الكلوروفورم. يتحلمه بسهولة في المحاليل القلوية، محاليل ثابتة نسبياً بالحرارة عندما تبرد تبقى على الأقل ٢-١٣ أسابيع قبل أن تنمو عليها الفطور.

٥-١-٣ الكاربامول Carbachol:



الكاربـــــاكول Carbachol

كولين كلورايد كاربامات غير انتقائي التأثير على المستقبلات المسكارينية تأثيرلته الفارماكولوجية مشابهة للتي يملكها الأستيل كولين أي له خواص منبهة للمستقبلات الكولينية الموسكارينية والنيكوتينية. كذلك له تأثيرغيرمباشر من خلال تحريض إفراز الـ Ach و فعاليته الثبطة الضعيفة لـ AcHE حيث يشكل

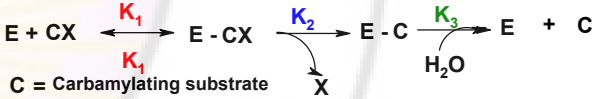
الأنزيم الحر + حمض الخل.معدل الأسئلة K_2 هو أبطأ مرحلة في هذه السلسلة.الدراسات الحركية على ركائز مختلفة ومثبطات مختلفة أظهرت أن المركز الفعال لـ AchE يتألف من عدة مواقع رئيسية:

١ - موقع ذو شحنة سالبة anionic site يرتبط به مجموعة التري متيل أمونيوم.

٢ - موقع لستري Esteriatic site يسبب حلمهة الجزء الأستري من الأستيل كولين.

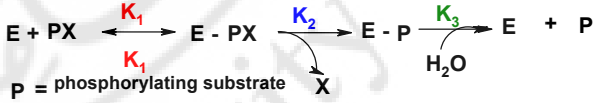
٣ - موقع كاره للماء يربط الركيزة الأريلية aryl substrates بالإضافة لمركبات غير مشحونة وكذلك يستطيع ربط الجزء الإلكيلي في الجزء الحمضي من الأستيل كولين. كان يعتقد أن الموقع السالب مؤلف من مجموعة كاربوكسيلات لثمالة (بقية) Residue حمض الغلوتامي ثم تبين أن الجزء العطري من ثمالة التربتوفان والفنيل الأمين هو الذي يربط مجموعة الأمونيوم الرباعي للـ Ach. إن موقع ثمالة(بقية) Residue السيرين والهستدين وحمض الغلوتاميك والتوضع الفراغي لها في الموقع الاستري هو الذي يحدد بنية الموقع الأستري وهذه الثلاثية المكونة من بقايا الحموض الأمينية الثلاثة هذه هي التي تسهم في الفعالية المحفزة العالية للـ AchE. تقوم خميرة AchE بمهاجمة الوظيفة الاسترية في الاستيل كولين بوساطة الوظيفة الهيدروكسيلية الموجودة على السيرين وتشكل معقد (اريل ـ أنزيم) ويتحرر الكولين تاركاً ثمالة السيرين المؤستلة على الأنزيم. المركب الوسيط (لستيل ـ أنزيم) يتم شطره لإعادة تشكيل الأنزيم الحر.

الكاريلمات كالكارباكول تشكل ركيزة لـ AchE ويتشكل (كاريلميلات ـ أنزيم) وفي هذه الحالة يكون k3 أبطأ بـ ١٠^٧ من k3 في حالة الاستيل.



إن K_3 معدل الإماهة البطيئة- يحد من الاستطاعة الوظيفية المثلى للـ AchE مما يجعل ركائز الكاريلمات حاجبات نصف عكوسة لـ للأستيل كولين لستيراز.

أيضاً لستيرات الفوسفات العضوية تستطيع أن تؤستر السيرين في الموقع الفعال للـ AchE ومعدل حلمهة (سيرين ـ فوسفوريلات) بطيء جداً كما أن تحرر الأنزيم الحر وحمض الفوسفور محدود جداً لذلك تعتبر حاجبات غير عكوسة. تستعمل مركبات الفوسفات العضوية في معالجة الغلوكوما وفي تصنيع المبيدات الحشرية والغازات العصبية في الحروب والإرهاب الحيوي وبعضها يستخدم في علاج الزهايمر.



تجاه عباد الشمس ويمكن تعقيمها بالصاد الموصد٠ البيلوكاربين هو منبه غير لنتقائي للمستقبلات المسكارينية. أفعاله على المستقبلات M3 في العضلات الملساء تسبب تقلص في الأمعاء، الرغامى والعين. في العين يسبب تقبض الحدقة وهذا مفيد في علاج الغلوكوما حيث أن تقبض الحدقة وتقلص العضلات الهدبية يقلل الضغط في الحجرة الأمامية للعين عن طريق زيادة تصريف السائل الدمعي عبر قناة شليم Schlemm. يستعمل البيلوكاربين كمحلول بتركيز ٠.٥-٠.٦% في معالجة الغلوكوما. التأثيرات الجهازية للبيلوكاربين تضم تعرق غزيرو زيادة إفراز اللعاب وزيادة الإفراز المعدي.

٥-١-٦ بيلوكاربين نترات Pilocarpine Nitrate, USP:

بلورات بيضاء لامعة غير ملصة للرطوبة، لكنها حساسة للضوء حلولة في الماء بنسبة (١: ٤) وفي الكحول بنسبة (١: ٧٥) لكنها غير حلولة بالأيتر والكلوروفورم.

٥-٢ مثبطات الكولين لستراز Cholinesterase Inhibitors:

للكولين لستراز نمطان: لستيل كولين لستراز وبوتيريل كولين لستراز (الكولين لستراز الكاذبة) يختلفان عن بعضهما بمكان التوضع في الجسم ونوعية الركيزة الانتقائية التي يعمل عليها الأنزيم.

٥-٢-١ الاستيل كولين لستراز AchE:

تتوضع على السطح الخارجي لخلايا الدبق العصبي في المشابك وتتحرض حلمهة Ach إلى كولين وحمض الخل (الاستيك). تثبيطها يطيل مدة تأثير الناقل العصبي في المشابك وتؤدي لتأثيرات فارماكولوجية مشابهة للحاصلة عند تطبيق Ach ومثبطات الأستيل كولين لستيراز تلعب دور منبهات كولينية غير مباشرة تستعمل لمعالجة الوهن العضلي الوخيم،وكسل القناة المعدية المعوية والغلوكوما. وتستعمل في المبيدات الحشرية الزراعية بالإضافة لاستخدامها في غازات الأعصاب كما تستخدم كدواء لمعالجة الأعراض (معالجة عرضية) لمرضى الزهايمر.

٥-٢-٢ بوتيريل كولين لستراز BuchE:

تتوضع في البلاسما ولها خواص مشابهة للـ AchE لكنها بالإضافة له تحلمه الاسترات الغذائية والجزئيات الدوائية في الدم.أول خطوة في حلمهة الأستيل كولينبوساطةAchE هي تشكيل معقد (أنزيم ـ ركيزة) قابل للفك (عكوس) معدل الارتباط يعبر عنها بـ (k+1) ومعدل الفصل بـ (k-1).

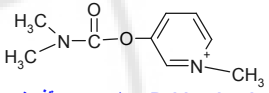
معقد (أنزيم ـ ركيزة) قد يشكل مركب وسطي (لستيل ـ أنزيم) (E-A) بمعدل K_2 يكونK_2 أبطأ من K_1 وعند تشكيل المركب الوسطي E-A يتم تحرير الكولين بعد ذلك يتم حلمهة المركب الوسطي لإعادة تشكيل

يستعمل لعلاج الوهن العضلي الوخيم بنصف عمره (٥٠ دقيقة) بعد الإعطاء الفموي والوريدي. العضلات الهيكلية تتنبه بالنيوستغمين لكن ليس بالفيزوستغمين. استعمالاته مماثلة للفيزوستغمين لكنه يبدي فعل أكبر كمقبض للحدقة ومظاهر غير محبذة موضعية وجهازية أقل كما يبدي ثبانية كيميائية أعلى. الاستعمال الأكبر له هو تفادي كسل العضلات المعوية والعضلات الهيكلية وعضلات المثانة والأهم هو الوهن العضلي الوخيم الناتج عن المناعة الذاتية والذي يتطلب زيادة في تركيز الأستيل كولين في اللوحة العصبية العضلية.

٥-٣-٣ متيل سلفات النيوستغمين Neostigmine Methylsulfate

يستعمل كمنبه بولي وفي تشخيص ومعالجة الوهن العضلي الوخيم.

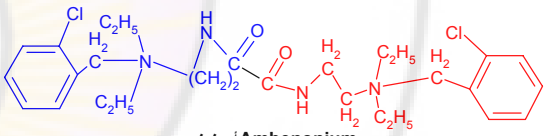
٥-٣-٤ بيريدوستغمين بروميد Pyidostigmin Bromide:USP



Pyidostigmin بيريدوســـــــتغمين

سميته ١/ ٥ من النيوستغمين وهو الأكثر استعمالاً في معالجة الوهن العضلي الوخيم كون مضاد للكولين استيراز.

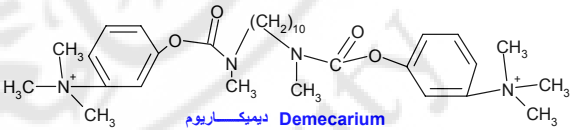
٥-٣-٥ أمبينونيوم كلوريد: Ambenonium Chloride_



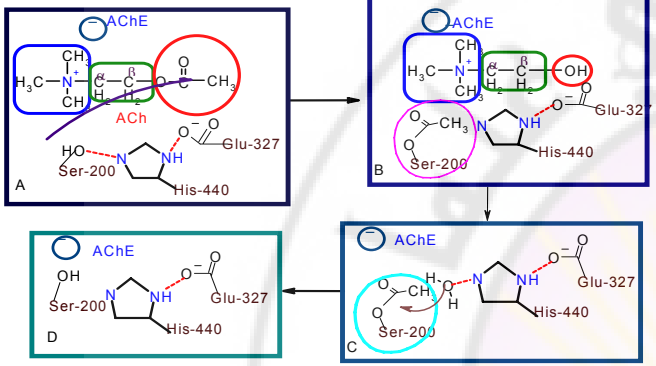
Ambenonium أمبينونيـــــوم

يستعمل لعلاج الوهن العضلي الوخيم عند المرضى غير المستجيبين للنيوستغمين والبيريدوستغمين تأثيره مديد نسبيا و يسبب آثار جانبية في القناة المعدية والمعوية أقل من بقية مثبطات الأستيل كولين لستيراز ٠لا يتحلمه بالكولين لستراز.

٥-٣-٦ ديميكاريوم بروميد Demecarium Bromide : USP

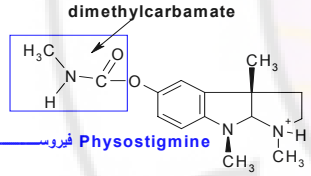


Demecarium ديميكـــــاريوم



٥-٣-٣ المثبطات العكوسة Reversible Inhibitors:

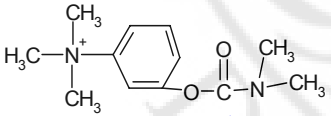
٥-٣-١ فيروستغمين(صفصلمات، كربينات) : Physostigmine(Salcylate, salfate)



Physostigmine فيروســـــــتغمين

فلويد مشتق من البذور الجافة لنبات كزيرة البئر أول ما استعمل موضعياً لمعالجة الغلوكوما ويستعمل لمعالجة التسمم بالأتروبين وبقية الحاجبات الكولينرجية بإطالة مدة تأثير Ach عن طريق تثبيط AchE.

٥-٣-٢ نيوستغمين بروميد Neostigmine Bromide:



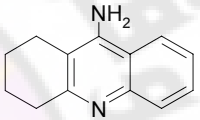
Neostigmine نيوســـــتغمين

m -(hydroxyphenyl)trimethylammonuim dimethylcarbamate

Damascus University

مثبط لـ AchE غير عكوس وغير حفيفي٠ نصف عمره ساعتين على الأكثرلكن يدوم فعله المثبط حوالي ١٠ ساعات بسبب تحرره البطيء من الأنزيم AchE. وافقت FDA على لستعماله في داء الزهايمر الخفيف إلى المتوسط الشدة في أبريل عام ٢٠٠٠.

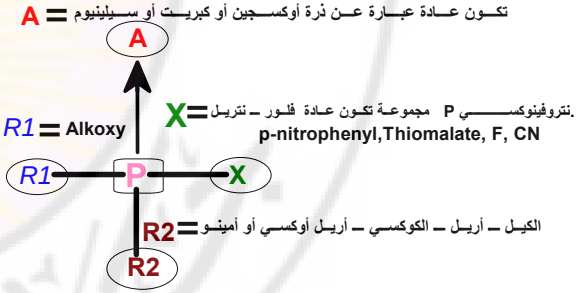
٥-٣-١٢ تاكرين هيدروكلوريد Tacrine Hydrochloride: *هو مثبط عكوس لـ AchE يستخدم لعلاج الزهايمر.*



كالانتـــــامين
Galantamine

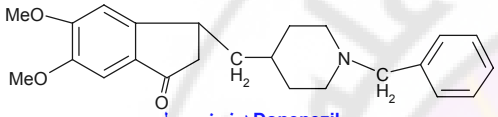
٥-٤ المثبطات الغير عكوسة Irreversible Inhibitors:

تثبط خميرة الـ AchE وBuchE كلاهما بمركبات لسترات الفوسفات التي هي أساساً مركبات شديدة السمية حيث أن (LD_{50} لها هي ٠.١-٠.٠٠١ملغ/ كغ). هذه المواد الكيميائية هي سموم عصبية وكانت تستخدم في الحروب وفي الأعمال الإرهابية كما تستخدم كمبيدات حشرية في الزراعة. وهي تسمح بتراكم الـ Ach في نهايات الأعصاب مما يسبب لشتداد التأثيرات الكولينية. تنتمي هذه المركبات لمجموعة لسترات الفوسفات العضوية والصيغة العامة لهذه المجموعة هي:



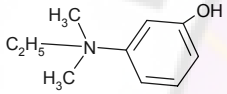
A تكون عادة عبارة عن ذرة أوكسجين أو كبريت أو سيلينيوم عندما تكون A هي كبريت فإن المركبات R1R2P(s)x تكون صفاتها المحبة للإلكترونات اقل بكثير من مماثلاتها الحاوية على الأوكسجين بدلاً من الكبريت وتكون أقل قدرة على تشكيل روابط هيدروجينية وقدرتها المضادة للكولين أضعف بـ 10^5 من مماثلاتها الحاوية على ذرة الأوكسجين.X هي مجموعة سهلة الانفكاك (leaving group) عند تفاعل الجزئية مع الأنزيم. مجموعات الانفصال تكون عادة فلور ـ نتريل ـ P نتروفينوكسي. مجموعة R قد يعتبر جزئية مضاعفة للبروستغمين يستعمل لعلاج الغلوكوما واسع الحجرة حيث يعطي تأثير مقبض حدقة طويل المدى وعامل مطابق في الحول الأنسي.

٥-٣-٧ دونيبيزيل Donepezil: يستعمل لعلاج الزهايمر الخفيف إلى المتوسط الشدة.



دونيبيزيـــــل Donepezil

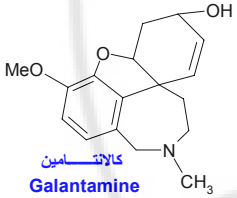
٥-٣-٨ ايدروفونيوم كلوريد Edrophonium Chlorid USP:



ايـــــدروفونيوم Edrophonium

يستعمل كمشخص قوي للوهن العضلي الوخيم ويزيد قوة العضلات بسرعة بدون آثار جانبية ملحوظة.

٥-٣-٩ كالانتامين Galantamine: مثبط لـ AchE ولا يؤثر على BuCHE.

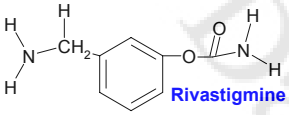


كالانتـــــامين
Galantamine

٥-٣-١٠ ميتري فونات Metrifonate:

مركب فوسفات عضوي لستعمل لعلاج داء المنشقات الكبدي تحت الاسم التجاري (Bilarcil) وهومثبط عكوس للكولين لستراز مع لنتقائية قليلة للـ BuchE أكثر من AchE. لستعماله لعلاج الزهايمر الخفيف إلىالمتوسط الشدة أصبح مشكوكاً فيه مؤخراً.

٥-٣-١١ ريفاستغمين Rivastigmine:



ريفاســـــتغمين Rivastigmine

١ - ابزوفلورفات Isoflurphate, USP: سميته عالية، يجب تجنب ملامسته للعين والأنف والفم والجلد لأنه يمتص بسرعة عبر الجلد والأنسجة المخاطية، إعطاء سلفات الأتروبين والمغنزيوم تحمي الأرانب من آثاره السمية. لستعمل لعلاج الغلوكوما.

٢ - يود الأيكوتيوفات Echothiophate Iodide USP: توزعه في الأنسجة محدود عند تطبيقه موضعياً وهذا مرغوب جداً لذلك يستعمل في علاج الغلوكوما كمثبط AchE طويل التأثير.

٣ - هكسالنيل نترافوسفات (HETP) + نترالنيل بيروفوسفات (TEPP): لستعملت كمبيدات حشرية ميزتها أنها تتحلمه بسرعة إلى مركبات غير سامة نسبياً منحلة في الماء هي حمض الفوسفور والكحول الأتيلي وذلك خلال بضعة أيام أو أسابيع حسب الظروف الجوية.

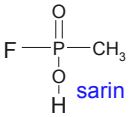
٤ - المالاتيون Malathion: مبيد حشري ـ مثبط ضعيف لـ ChE.

٥ - البارايتون Parathion: مثبط ضعيف لـ ChE.

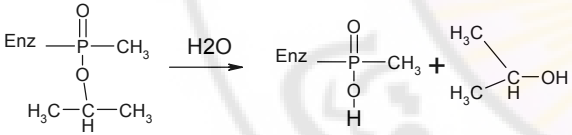
٦ - سكردان Schradan: أوكتامتيل بيروفوسفورامید (OMPA). مبيد حشري للنباتات ـ مثبط ضعيف للـ ChE في الزجاج. في العصبون يستقلب لمثبط قوي هو هيدروكسي متيل OMPA الذي يستقلب إلى N - ميتوكسيد وهو مثبط ضعيف للـ ChE.

٧ - براليدوكسيم كلوريد Pralidoxime Chloride, USP: يستعمل كمضاد تسمم بالبارايتون وبعض المركبات الرباعية الحاوية على ذرة آزوت رباعي مثل متيل سلفات النيوستغمين وبروم البيريدوستغمين ويفضل أن يكون في غضون ساعات بعد التسمم.

٦. ***الحاجبات الكولينية Cholinergic Blocking Agents*** كثير من النسج في الجسم تستجيب للـ Ach المتحرر من العصبون أو للمركبات المحاكية لنظير الودي التي يتم تناولها. تتواجد المستقبلات الكولينية المحيطية في نهايات الأعصاب الكولينية بعد العقدة في العضلات الملساء كما توجد في العقد الودية ونظيرة الودية وفي منطقة الوصل العصبي العضلي في العضلات الهيكلية. الـ Ach يفعل هذه المستقبلات لكن هناك حاجبات انتقائية لكل مستقبل مثل الأتروبين وهو عامل حاجب فعال لنهايات الأعصاب نظيرة الودية بعد العقد وهو يحجب كل الأنماط الفرعية للمستقبلات المسكارينية. مركب d توبوكورارين يحجب تأثير الـ Ach عن العضلات الهيكلية ويتم ذلك بحجبه للمستقبلات النيكوتينية N1 هكزاميثونيوم يحجب النقل في العقد التلقائية حيث موضع مستقبلات N2.الفعل المضاد للكولين لبعض الأدوية والمركبات يبدو أنها تعتمد على قدرتها على تخفيض عدد المستقبلات الحرة التي تستطيع التفاعل مع Ach شرحت نظرية ستيفنسون وآرينز Stephenson and Ariens العلاقة بين ارتباط (دواء ـ مستقبل) وبين الاستجابات البيولوجية الملاحظة تقول هذه النظرية أن كمية معقد (دواء ـ مستقبل) المتشكلة خلال زمن معين تعتمد على ألفة الدواء للمستقبل وأن الدواء الذي يلعب دور منبه أيضاً يجب أن يكون له خواص أخرى تسمى الفعالية تكون الكيل ـ أريل ـ الكوكسي ـ أريل أوكسي أو أمينو. وهذه المجموعة R تمنح المركب صفة محبة للدسم تساهم في سهولة امتصاصه عبر الجلد. يتم تثبيط الـ AchEبوساطةمركبات الفوسفور العضوية عبر مرحلتين هما ارتباط الأنزيم مع المركب المثبط وحدوث الفسفرة حيث تشكل ثمالة Residue السيرين في الموقع الأنسري لسترفوسفوري ثابت مع مركبات الفوسفور العضوية المثبطة.على الرغم من أن المبيدات الحشرية وغازات الأعصاب هي مثبطات غير عكوسة للكولين استراز عبر فسفرة السيرين في الموقع الانسري للأنزيم إلا أنه من الممكن إعادة تفعيل الأنزيم إن لتخذت الإسعافات سريعاً بعد التعرض لهذه السموم حيث أن هناك مركبات تقوم بمهاجمة الأنزيم المفسفر مسببة تحرر الأنزيم بشكله الحر مثل الكولين ـ هدروكسيل أمين ـ هيدروكسلميك أسيد وهذه المركبات قادت إلى مركبات أكثر فعالية لإعادة تفعيل أنزيم الاستيراز مثل مركب: نيكوتينيك هيدروكسلميك أسيد و بيريدين- ٢-ألدوكسيم ميثيوديد-2- Pyridine Aldoxime Methiodide2-(PAM). خميرة الكولين استراز التي تتعرض لعامل مفسفر مثل (sarin) تصبح عصية على إعادة التفعيل بالعوامل المفعلة.

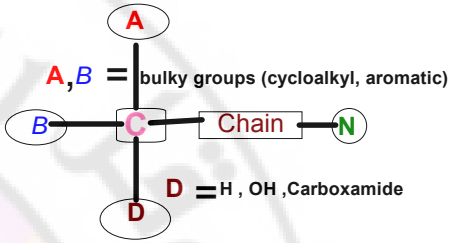


يجرى في هذه الحالة عملية تسمى (Aging) وهي تتم في العضوية وفي الزجاج لكلا الأنزيمين AchE وBuchE._Aging: هي عملية يتم فيها حلمهة جزئية للجزء المفسفر المرتبط مع ثمالة السيرين في الموقع الانسري من الأنزيم.



لسترات الفوسفات المستخدمة كمبيدات حشرية هي مواد سامة يجب التعامل معها بحذر ومظاهر التسمم بها هي: غثيان، إقياء، تعرق شديد، زيادة إفراز اللعاب، تقبض الحدقة، بطء القلب، انخفاض الضغط، صعوبة في التنفس كل هذه العوارض تؤدي عادة للموت. مركبات الفوسفور العضوية والمستخدمة كمبيدات والتي لها سمية قليلة مثل المالاتيون عادة تسبب التسمم فقط عند ابتلاع كمية كبيرة منها. البارلتيون أو المتيل بارتيون تسبب التسمم عبر الاستنشاق أو الامتصاص عبر الجلد ولأن هذه المركبات فعلها طويل الأمد فإن مظاهر التسمم بها قد تظهر بعد عدة تعرضات قصيرة المدة.

☜ ***المنتجات Product:***



٦-١-١ الرأس الكاتيوني (القسم الموجب) The cationic head:

يعتبر عادة أن المواد المضادة للكولين يجب أن يكون لها نقطة ارتباط أسلية مع المستقبل الكوليني ويتم هذا الارتباط عبر الرأس الكاتيوني (مثلاً النتروجين المشحون إيجابياً) في مركبات الأمونيوم الرابعية يتم تشكيل الرأس الكاتيوني ببرتنة الأمين عند الـ PH الفيزيولوجية. العوامل الفراغية التي تسبب لضطراب في الشحنة السالبة أو تسبب حدوث ارتباط (دواء ـ مستقبل) أقل من التفاعل المثالي ينتج عنها نقص من الخواص المضادة للكولين وتسمح للدواء بالعمل كمضاد كوليني بسبب تفاعلات ارتباطية أخرى يقوم بها.

٦-١-٢ مجموعة الهدروكسيل The Hydroxyl group:

بالرغم من أنه لا تأثير لمجموعة الهدروكسيل في الفعالية إلا التوضع المناسب لمجموعة الهدروكسيل الغولية، يحسن الفعالية المضادة للمسكارين مقارنة مع المركبات التي لا تملك مجموعة هدروكسيل.

تم الافتراض بأن مجموعة الهدروكسيل تساهم في قوة الارتباط غالباً بارتباط الهيدروجين مع الجزء الغني بالإلكترونات من سطح المستقبل.

٦-١-٣ المجموعة الأسترية The Esteratic group:

العديد من المركبات ذات الفعالية العالية المضادة للمسكارين تملك مجموعة أسترية. ووجود الأستر هو ميزة تسهم في الارتباط الفعال وهذا منطقي لأن الـ Ach يملك زمرة وظيفية مماثلة للارتباط بنفس الموقع من المستقبل. لكن وجود هذه الوظيفة ليس ضروري للفعالية حيث أن العديد من المركبات المصابة للكولين لا تملكها مثل (الأيترات ـ الأمينات الغولية....).

٦-١-٤ ٤-المتبادلات الحلقية Cyclic Substitution:

تبين الملاحظة للمركبات المضادة للكولين أن وجود متبادل حلقي ولحد على الأقل (فنيل ـ تيتيل...) هو صفة شائعة في كل المركبات المضادة للكولين تقريباً.وجود متبادلات عطرية غالباً يفيد في الارتباط مع الشطر الحمضي من الوظيفة الأسترية غالباً الحموض المستخدمة تكون مشتقات أريلية لحمض الخل.

الضمنية (الداخلية). تفسير آخر لارتباط الدواء مع المستقبل هي نظرية باتون Paton بأن تعريف أي منبه بيولوجي يكون بشكل متناسب مع معدل ارتباط الدواء المستقبل. كلا هاتين النظريتين يتوافق مع مفهوم أن العوامل الحاجبة والتي لها ألفة عالية للمستقبلات قد تقلل عدد المستقبلات الحرة المتوافرة وبالتالي تقلل من فعالية النواقل العصبية داخلية المنشأ.

٦-١ علاقة البنية بالتأثير Structure-Activity relationships:

هناك العديد من المركبات التي تملك صفات مضادة للكولين وتطوير هذه المركبات كان يتم تجريبياً بشكل كبير ويعتمد بشكل أساسي على الأتروبين كنموذج أساسي. تعديل البنية نتج عنه مركبات ليس لها علاقة واضحة مع النموذج الأصلي والتصنيف التالي يوضح الأنماط الرئيسية:

١- القلويدات البانجلنية ومشابهاتها الصنعية.

٢- لسترات الأغوال الأمينية الصنعية.

٣- لسترات الأغوال الأمينية.

٤- الأغوال الأمينيةAminoalcohols .

٥- الأميدات الأمينية Aminoamids.

٦- متنوعات Miscellaneous

٧-.مستقات البابافيرنPapaveraceans

إن التصنيف الكيميائي لمضادات الكولين التي تؤثر على نهايات الأعصاب نظيرة الودية بعد العقد هو تصنيف معقد. هناك عدة طرق يمكن بها دراسة علاقة البنية بالتأثير والطريق التي سنعتمدها هي طريقة تعتمد على تبني جزئية (١-هوسيامين) على اعتبار أنه المضاد الكوليني الأكثر فعالية والذي يملك الترتيب الأكثر ملائمة للمجموعات الوظيفية. من الصيغة التالية نجد أن المضاد الكوليني يحوي وظيفة أمونيوم رابعية أو قد تكون ثالثية وهي تشكل الرأس الكاتيوني (القسم الموجب). ذرة النتروجين تكون مفصولة عن ذرة الكربون المحورية بسلسلة قد تحوي جزء لستري أو لتري أو هيدروكربوني B, A هي مجموعات حاجبة مثل سيكلوالكيل ـ مركب عطري.C قد يكون هيدروجين هدروكسيل أو كاربوكساميد يستطيع تشكيل رابط هدروجيني مع المستقبل.

Damascus University

الموسعة للحدقة تستخدم عادة في عيادة طبيب العيون ولستخدامها الأساسي في الفحوصات المجراة لأجل تصحيح العدسات حيث أنها تسمح للمعالج بفحص الشبكية لفحص أي شذوذ أو أمراض وتسمح بتزويده بالمعطيات اللازمة لصنع النظارات الملائمة. وبسبب عدم قدرة القزحية على التقلص خلال فترة تأثير هذه الأدوية، فهناك خوف على عين المريض لذلك ينصح بارتداء نظارات شمسية لحمايتها من أشعة الشمس القوية وذلك خلال فترة تأثير هذه الأدوية٠كما تستخدم هذه الأدوية في علاج التهاب القرنية والتهاب القزحية والجسم الهدبي والتهاب المشيمية. والجدير بالاهتمام ما وجد من أن القزحية ذات اللون الدلكن يكون توسعها أصعب من القزحية ذات اللون الفاتح ولأنها ربما تحتاج لمحاليل مركزة أكثر. لابد من الحذر عند لستعمال الأدوية الموسعة للحدقة لأنها تسبب ارتفاع في ضغط العين حيث يسبب توسع الحدقة إعاقة تصريف السائل عبر قناة شليم فتتجمع في الفراغ الزاوي مما ينجم عنه زيادة الضغط دلخل العين وهذا يجب الانتباه له عند مرضى الغلوكوما. يستخدم الأتروبين كمضاد للتشنج بسبب تأثيره المثبط للعضلات الملساء المعصبة تعصيب نظير ودي كما يبدو أنه يحجب جميع المستقبلات المسكارينية والأتروبين هو المركب المعياري الذي تقارن به كل الأدوية المشابهة. بالإضافة لتأثير الأتروبين المباشر المثبط للعضلات فإن له فعل حاجب للنقل العصبي وهذا يسمى الفعل الموجه للعصب Neurotropic ومن مضادات التشنج لدينا البلبافرين والذي يعمل على تثبيط الخلايا العضلية بما يسمى الفعل الموجه للعضلة Musculotropic والبلبافرين هو المركب المعياري لمضادات التشنج التي تعمل بالآلية الموجهة للعضلة. المركبات المضادة للكولين لها تأثير أقل في تدبير القرحة الهضمية والاستخدام الأكثر منطقية لها هذه الأيام هو في مشاركتها مع حمية غير مهيجة وغير مخرشة للمعدة لتقليل الإفراز الحمضي (معالجة مضادة للحموض) ولنقاص الشدة النفسية ٠ كما تستخدم لتقليل الإفراز كمانع لافراز اللعاب Antisialagogues وكمانع للتعرق Anhidrotics. لستخدام آخر لمضادات الكولين هو في علاج داء باركنسون وهو مرض تم تشخيصه لأول مرة على يد الطبيب الإنكليزي جيمس باركنسون عام ١٩١٧ وأعراضه بطء الحركة وشذوذ المشي والجلوس ـ رعشة وفرط إفراز اللعاب. ومرض باركنسون بشكل أساسي يمثل خلل وظيفي في الجهاز خارج هرمي وتم تشخيصه على أنه تنكس لنتقائي متقدم في العصبونات الدوبامينية التي تنشأ في المادة السوداء من الدماغ الأوسط وتنتهي في النوى القاعدية. عادةً في المادة السوداء والجسم المخطط لدينا توازن بين كمية الدوبامين والـ Ach لذلك عند تخرب العصبونات الدوبامينية يحدث خلل في هذا التوازن لصالح الـ Ach وبالتالي التأثير المثبط للدوبامين وستزداد فعالية الـ Ach. الهدف الأساسي لاستخدام مضادات الكولين في علاج مرض باركنسون هو تحقيق فعالية العصبونات الكولينية في النوى القاعدية. لقد كان لستخدام قلويدات البيلادونا في علاج باركنسون لكتشافا عظيما ومنذ ذلك الوقت حضر العلماء مركبات صنعية كثيرة مشابهة للأتروبين لها لستخدام الحموض العطرية يؤدي إلى ضعف فعالية هذه المركبات كمضادة للكولين لكن تظهر لها فعالية كمخدرات موضعية٠

٧. العوامل الحاجبة نظيرة الودية قبل العقدة: *Parasympathetic Postganglionic blocking agents:*

وهي التي تعرف بالحاجبات المسكارينية أو الحاجبات الكولينية أو الأدوية الحالة لنظير الودي أو الأدوية الحالة للكولين. تعمل الحاجبات المسكارينية بآلية تنافسية مع Ach تكون ذات جزئية صغيرة نسبياً بينما لاحظ آرينز Ariens أن الحاجبات التنافسية العكوسة للـ Ach تكون عادة ذات جزئية أكبر وتكون قادرة على إحداث ارتباط إضافي مع سطح المستقبل. أكثر الأدوية المضادة للكولين فعالية تكون مشتقة من المنبهات المسكارينية التي تحوي مجموعة أو مجموعتين كبيرتي الحجم. اقترح آرينز Ariens أن المركبات التي تعمل كحاجبات تنافسية عادة تكون قادرة على الارتباط مع الموقع الفعال من المستقبل لكن يكون لها تفاعلات إضافية تزيد من ألفة المستقبل للدواء لكن لا يؤثر في فعالية الدواء. بريمبلكومب وبيبنفتون Bebbington and Brimblecomb قدما اقتراحاً عام ١٩٦٥ بأن هناك منطقة كبيرة نسبياً تقع خارج موقع ارتباط (منبه ـ مستقبل) حيث يمكن لقوى فاندرفالس تقوم بدورها بين المنبه وهذه المنطقة من المستقبل. لكن هذه النظرية لم تعد تطرح في النظريات المعاصرة عن ارتباط المستقبلات الكولينية مع الجزئيات الصغيرة الحجم.

٧ - ١ التأثيرات الدوائية *Theraputic Actions:*

الأعضاء المعصبة بالجهاز العصبي التلقائي عادة تكون معصبة بالجهاز العصبي الودي ونظير الودي معاً وهناك حالة توازن مستمر بينهما. هناك ثلاث فوائد طبية يمكن أن نجنيها من حجب التأثيرات المسكارينية للـ Ach:

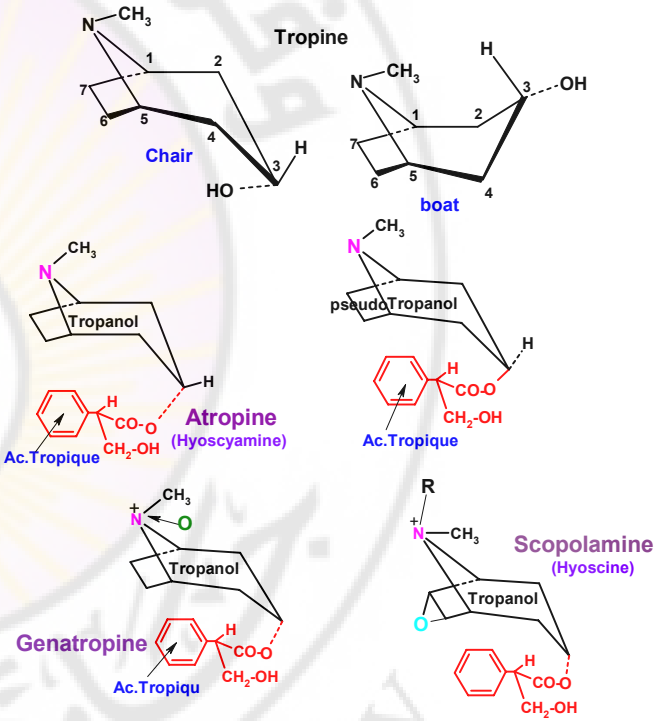
١ - الفعل الموسع للحدقة والشال للعضلة الهدبية.

٢ - الفعل المضاد للتشنج: التقليل من توتر القناة المعدية المعوية والقناة البولية التناسلية.

٣ - الفعل المقلل للإفراز: يقلل إفراز اللعاب ويقلل الإفراز في القناة المعدية المعوية.

هذه الأعراض الثلاثة يتوقع أن تحدث عن طريق أي من الأدوية الحالة للكولين المعروفة لكن أحياناً يجب تناول جرعات كبيرة من المادة حتى يظهر هذا التأثير وفي حالات أخرى كما في الفعل المقبض للحدقة والشال للعضلات الهدبية يمكن أن يحصل عليه بالتطبيق الموضعي ولا داعي للخوف من الآثار الجانبية التي يمكن أن تحصل لأن امتصاصها الجهازي يكون ضعيفاً بهذه الحالة، لكن هذا لا يصح عند التناول الجهازي للأدوية المضادة للتشنج حيث أن الأدوية التي لها تأثير حاجب على مستقبلات Ach في القناة المعدية المعوية نادراً ما تكون دون آثار جانبية على بقية الأعضاء والشيء نفسه يصح على الأدوية المستخدمة لتقليل الإفراز وتكون الأعراض الجانبية الملاحظة غالباً هي: جفاف الفم ـ توسع الحدقة ـ احتباس بولي. الأدوية

للكولين ولستبداله بحموض أخرى يقلل الفعل الموجه للعصب (Neurotropic) وربما يزيد الفعل الموجه للعضلة (Musculotropic) تغييرات أخرى تم إحداثها غير تغيير الحمض المؤستر مثلاً تحويل الأمين التالي إلى أمين ربعي مثال عن هذه المركبات: ميتا سكوبولامين بروماليد ـ هوملتروبين متيل بروماليد. لوحظ وجود تناقص في الفعالية عند مقارنة الأتروبين بالمتيل أتروبين والسكوبولامين بالمتيل سكوبولامين.



علل ارنيز لنخفاض الفعالية خاصة عندما تكون المجموعات المرتبطة بالنتروجين أكبر من المتيل بسبب حدوث لنخفاض في الألفة للموقع السالب anionic site في المستقبل الكوليني ثم عزو هذا الانخفاض في الألفة إلى:

نفس المواصفات المضادة للرعشة لكن بآثار جانبية أقل. لكن حتى يكون الدواء فعالا في علاج باركنسون يجب أن يكون قادرا على لختراق الحاجز الدموي الدماغي.

٨. فلويدات الفصيلة الباذنجانية ومشابهاتها: *Solanaceous Alkolids and analogues*

فلويدات الفصيلة الباذنجانية الممثلة بالهوسيامين ـ الأتروبين ـ السكوبولامين (الهيوسين) وهي الأفراد الأولئل في مجموعة الأدوية المضادة للمسكارين وهناك فلويدات أخرى مثل أبو أتروبين ـ نورأتوبرين ـ بيلادونين ـ تيفلودين لكنها ذات فائدة علاجية أقل. الهيوسين فلويد يستخرج من نبات البنج والأتروبين يستخرج من نبات اللفاح. هذه العقاقير الخام الحاوية على هذه الفلويدات كانت تستخدم منذ القدم بسبب خصائصها الطبية المثبطة للجهاز العصبي نظير الودي والمنبهة للمراكز العصبية الراقية.فاللفاح له تأثير مسكن موضعي يعزى لوجود الأتروبين لذلك كان يستخدم موضعياً في حالات البواسير بالإضافة لبعض الأفات الجلدية الحاكة.دلخلياً يسبب هذا العقار تقليل الإفراز ـ يزيد معدل ضربات القلب (بسبب تثبيط العصب المبهم) ـ يثبط حركة القناة الهضمية ويلعب دور مضاد للتشنج في العديد من العضلات الملساء (الرحم ـ المثانة ـ القناة الصفراوية) بالإضافة إلى تنشيط مركز التنفس بشكل مباشر. إن تأثير الأدوية الحاوية على السكوبولامين (الهيوسين) يختلف عن تلك الحاوية على أتروبين وهيوسيامين في عدم امتلاكها لتأثير منبه لـ CNS بل بالأحرى يكون التأثير المهدئ هو السائد. إن لستخدام هذه الزمرة من الأدوية يكون مصاحب بفرصة كبيرة نسبياً لحدوث ردود فعل لها حسب الاستعداد الشخصي. فرط الجرعة يؤدي غالباً للموت بسبب فشل التنفس.

٨-١ الاعتبارات البنيوية *Structural considerations*

جميع فلويدات الفصيلة الباذنجانية هي عبارة عن استرات لمركب bicyclic aminoalcohol 3-hydroxy tropan الصيغة البنيوية لمركب التروبين نرى فيها حلقة بيريدين بشكل كرسي يمكن لها أن تأخذ شكل آخر هو القارب كما هو مبين في الصيغ التالية و لكن ذلك يحتاج لشروط معينة. التروبين له متملكين:

١- تروبين: تكون مجموعة الهدروكسيل بوضع ∝ (3∝-tropanol).

٢- بسودوتروبين: تكون مجموعة الهدروكسيل بوضع β (3β-Tropanol).

أهم فلويدات الفصيلة الباذنجانية هي السكوبولامين ـ الأتروبين (هيوسيامين) وفعاليتها المضادة للمسكارين مشتركة مع كل الفلويدات الباذنجانية والتي تمتلك مجموعة الهدروكسيل المؤسترة والمتوضعة بشكل محوري مثل التي يحويها الأتروبين. بينت الدراسة البنيوية لهذه الفلويدات أن الحمض المؤستر هو حمض التروبيك . إن التماثل الشكلي (الصوري) Enantiomorph هو ضروري للحصول على فعالية عالية مضادة للمسكارين لكنه لا يؤثر في عالية الفلويدات على C.N.S. تمت هناك محاولات لتطوير هذه الفلويدات وذلك بتحضير لسترات أخرى لمركب 3∝-tropanol لكن وجد أن حمض التروبيك نوعي جداً للفعل المضاد

يستعمل لعلاج اضطرابات القناة البولية أكثر من أي مضاد تشنج آخر. ويستعمل لعلاج تشنج المثانة ويستعمل كمحرض بولي. يستعمل مع الناركوتيك لعلاج آلام تشنج الإحليل. يستعمل كمضاد تشنج في الفرجات الهضمية.

٨-٢-٤ الهيوسيامين سلفات Hyosyamine Solfate, USP:

يستعمل كمضاد كوليني كالأتروبين والهيوسيامين.

٨-٢-٥ السكوبولامين Scopolamine :

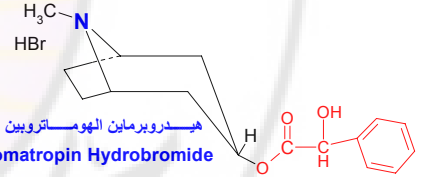
اسمه القديم الهيوسين أما السكوبولامين فهو الاسم المعتمد في USA يفيد في الوقاية من داء الحركة (دوار السفر) لتأثيره على الأجهزة الدهليزية. يسبب الأتروبين تنبيه الـ CNS ويسبب عدم راحة وصعوبة في التكلم.

بينما يعمل السكوبولامين عادة كمثبط للـ CNS.

٨-٢-٦ هيدروبروميد السكوبولامين Scopolamine Hydrobromide USP:

حاصر تنافسي للجهاز العصبي نظير الودي كالأتروبين لكنه يختلف عنه بشكل ملحوظ بتأثيره على المراكز العصبية الراقية. يعبران الحاجز الدماغي الدموي حتى بالجرعات العلاجية تسبب اختلاطات خاصة عند كبار السن. جرعات عالية من السكوبولامين تسبب الغرق في نوم مريح بلا أحلام لمدة ٨ ساعات متبوع بفترة نفسها تقريباً يكون المريض في حالة نصف واعي لا يتذكر ما يحدث له في هذه الفترة.

٨-٢-٧ هيدروبرماين الهوماتروبين Homatropin Hydrobromide, USP:



هيـــدروبرماين الهومـــاتروبين
Homatropin Hydrobromide

يستعمل موضعياً لشل البنية الهدبية العينية وتوسيع الحدقة. أقل سمية من الأتروبين وأضعف منه لكن في العين يعمل بسرعة أكبر ويبقى لفترة أقل من الأتروبين. يستغرق توسيعه للحدقة حوالي ١٥-٢٠ دقيقة ويستمر مدة ٢٤ ساعة وباستعمال مقبض حدقة مثل الفيزوستغمين يمكن إعادة الحدقة لطبيعتها خلال ساعات قليلة.

٨-٢-٨ متيل بروميد الهوماتروبين Homatropin Methylbromide USP:

حدوث تنافر إلكتروني في هذه المجموعات بالإضافة للإعاقة الفراغية لاقتراب الرأس الكاتيوني من الموقع السالب للمستقبل. بكل الأحوال فإن تحويل الأمونيوم إلى رباعي يقلل الفعل المقلد لنظير الودي أكثر بكثير من الفعل الحال لنظير الودي ربما يكون ذلك ناجم عن الحجب الإضافي للعقد نظيرة الودية والذي يسببه الأمين الرابعي. كما وجد أن مجموعة الأمين الرابعية تزيد الفعالية الشبيهة بالكورار لهذه الفلويدات والأسترات الأمينية وهناك شبيه آخر لجعل الأمين رابعي هو أن امتصاصه عبر جدار المعي يصبح أقل بكثير مما يجعل الفعالية أحياناً غير معتبرة. ولما كان من الصعب لمركبات الأمونيوم أن تمتص فلابد من وجود آليات أخرى للامتصاص حيث تتحد مركبات الأمونيوم الرباعية بشكل عكوس مع مواد داخلية المنشأ في المعي مثل الموسين لتشكيل معقدات متعادلة الشحنة تخترق هذه المعقدات الغشاء الليبيدي بالانتشار المنفعل.

٨-٢ المنتجات Products:

٨-٢-١ الأتروبين Atropin, USP:

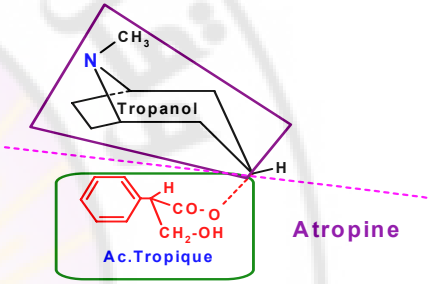
هو لستر لحمض التروبي الراسيمي ويستعمل الأساس الحر في المحاليل غير المائية (الزيتية) وفي القواعد المرهمية ونصف عمره في البلاسما ٢-٣ ساعات. يستقلب في الكبد لعدة مركبات منها التروبين والتروبيك أسيد.

٨-٢-٢ سلفات الأتروبين Atropin Sulfate, USP:

تأثيره موسع حدقة لأنه يشل الفزحية والعضلات الهدبية لذلك يستعمل في النهايات الفزحية والقرنية وآفاتها حيث القاعدة الأساسية في العلاج هي إراحة وشل حركة العضلات العينية ويستعمل بشكل واسع في زراعة العدسات. يتم تطبيق الأتروبين بجرعات صغيرة قبل المخدر العام لتقليل الإفراز في الطرق الهوائية والفم وعند تطبيقه مع المورفين فإنه يقلل تأثير المورفين المثبط للتنفس. كذلك استعمل لتأثيره المجفف للمفرزات في علاج الزكام والتهاب الأنف للإراحة من الأعراض واستعمل كمضاد تشنج لتخفيفه تقلص العضلات الملساء التي يترافق مع استعمال الملينات. وقد يستعمل الأتروبين في علاج بعض أنماط اللانظيمات حيث يزيد معدل ضربات القلب بحجب تأثير الأستيل كولين على المبهم ويستعمل لعلاج لانظيمات بطيئة محدودة عكوسة ويستعمل تاليا للمخدر للوقاية من بطء القلب ولانخفاض الضغط وحتى توقف القلب الناتج عن استعمال كلور السوكسنيل كولين المرخي العضلي. وللأتروبين استعمال آخر هو متابعة تطور الفوسفاتاز القلوية المثبط القوي للأستيل كولين استراز. الأتروبين هو مضاد نوعي يقي من التأثيرات الموسكارينية لتراكم الـ Ach كالإقياء، مغص بطني، وإسهال، زيادة اللعاب، تعرق، تضيق قصبي، زيادة الإفرازات القصبية. يستعمل حقناً وريدياً، ولكنه لا يحمي من هبوط التنفس الناتج عن تثبيط مركز التنفس والعضلات التنفسية.

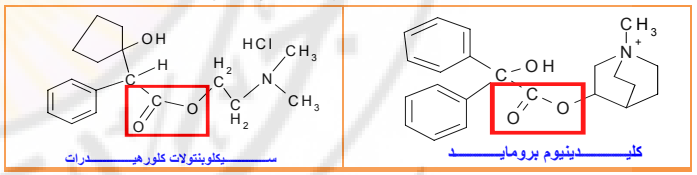
٨-٢-٣ الهيوسيامين Hyoscyamine USP:

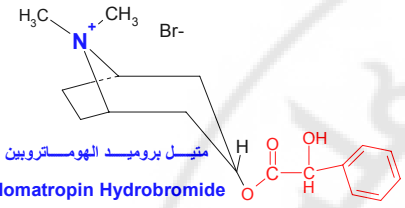
بنى مضادات التشنج تبين أن الجزء الحمضي قد صمم ليؤمن جزء ضخم كاره للماء أحد أهم التطورات في دراسة لسترات الأغوال الأمينية كان الإدخال الناجح لمشتقات الأمونيوم الرباعية على لسترات الأمينات الثالثية وبالرغم من أن بعض لستيرات الأمينات الثالثية لا تزال مستخدمة اليوم فإن الرباعية الأمونيوم هي نمط أكثر شيوعاً وفعالية منها عند ملاحظة الصنعية التالية للأتروبين:



الجزء العلوي هو المسؤول عن الفعالية الأساسية وهو يدعى أحياناً المجموعة المضادة للتشنج وتقارن مع المجموعة المخدرة الموجودة في جزيئة الكوكائين. لسترات الأغوال الأمينية المضادة للكولين تستعمل بشكل أساسي كحالات للتشنج وموسعات للحدقة أما الحالات الكولينية المصنفة كأغوال أمينية أو ليترات الأغوال الأمينية المشابهة للأتروبين هي أدوية مضادة لداء باركنسون. هناك بنية هامة في كثير من الحلصرات الكولينية الصنعية المستعملة كمضادة للتشنج هي أنها تحوي آزوت رباعي. هذه المركبات تجمع الفعالية الحلصرة للمسكارين مع بعض الفعالية الحلصرة للعقد لتقوي الفعل الحلصر نظير الودي.

٢-٩ ***المنتجات Products***: تتضمن هذه المجموعة المركبات التالية :

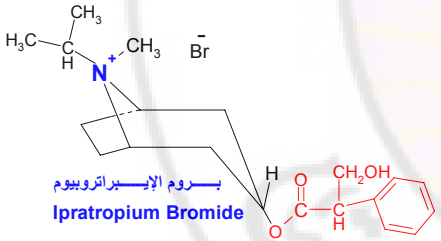




يعبر بشكل قليل للحاجز الدماغي الدموي بسبب مجموعة الأمونيوم الرباعية التي يحويها لذلك له خصائص منبهة أقل من الأتروبين. له كل خصائص الأتروبين المثبطة للجهاز نظير الودي المحيطي يستعمل لتخفيف فرط الإفراز وإزالة تشنج القناة المعدية المعوية.

٨-٢-٩ *بروم الإيبراتروبيوم Ipratropium Bromide*

٨-٢-١٠ يستعمل لستنشاقاً لتوسيع العضلات الملساء القصبية في هجمات الربو الحادة لتوسيعه القصبات عن طريق التثبيط التنافسي للمستقبلات الكولينية في العضلات القصبية الملساء. أو يعمل على سطح خلايا ماست لتثبيط تحرر الأستيل كولين ولا يستعمل لوحده في الهجمات الحادة لأنه يحتاج ٥-١٥ دقيقة بعد إدخاله حتى يبدأ التأثير (بطيء بدء الفعل).



٩. *الحاجبات الكولينرجية الصنعية: Synthetic cholinergic Blocking Agents*

٩-١ *لسترات الأغوال الأمينية Aminoalcohol Esters:*

غالباً قلويدات الفصيلة الباذنجانية تكون لها فعالية حالة لنظير الودي لكن لها صفة غير مرغوب بها هي أنها حاجب غير نوعي للوظائف التلقائية وبالتالي ينتج عنها الكثير من التأثيرات معاً. فمثلاً الجهود التي بذلت للحصول على الفعل المضاد للتشنج فقط لهذه القلويدات نتج عنها آثار جانبية مثل جفاف الفم وتموج في معدل ضربات القلب. لذلك فإن تصنيع مركبات تعطي تأثيرات حالة للكولين نوعية هو دراسة مطلوبة بشكل كبير وذلك بتعديل البنية للحصول على مركبات فعالة مفيدة: مضاد تشنج، مضاد إفراز، موسع حدقة ولدى فحص

٩-٣-٢ سيكلوبنتولات كلورهيدرات Cyclopentolate Hydrochloride, USP:

يستعمل لتأثيره في العين فقط فيسبب عند تطبيقه فيها ويسرعة شل العضلات الهدبية وتوسيع الحدقة وهذا مفيد في علاج التهاب القزحية ـ التهاب القرنية ـ التهاب المشيمية ـ على الرغم من أنه لم يظهر له تأثيررافع لضغط العين إلا أنه من الأفضل الحذر عند مرضى الغلوكوما والمرضى الكبار بالسن.

٩-٣-٣ دي سيكلومين هيدروكلوريد Dicyclomine Hydrochloride, USP:

يستعمل لتأثيره الحال للتشنج على العديد من العضلات الملساء خاصة في GI ويستعمل في عسر الطمث وتشنج البواب وخلل وظيفة المرارة.

٩-٣-٤ أوبنتروبين هيدروكلوريد Eucatropin Hydrochloride, USP:

يستعمل كموسع للحدقة.

٩-٣-٥ غليكوبيرولات Glycopyrrolate, USP:

يستعمل كمضاد للتشنج في GI والقناة البولية التناسلية كما أنه ينقص الإفرازات المعدية والمعثكلية، وكمية التعرق واللعاب وآثاره الجانبية هي كالأتروبين جفاف الفم، لاحتباس بولي، رؤية مشوشة، إمساك.

فعاليته كحاصر مستقبلات M1 هي أكبر من M2 وM3 لهذا فإنه نادراً ما يسبب اضطرابات الجملة العصبية المركزية. يستعمل كعامل إضافي في علاج القرحة الهضمية والعلل في GI المترافقة بزيادة الحموضة وفرط الحركة والتشنج ، والشائع أنه يستخدم مع حاصرات كولينية أخرى.

٩-٣-٦ بروم ميبنزولات Mepenzolate Bromide:

له تأثير لنتقائي في فرط حركة الكولون ويساعد في علاج الإسهال.

٩-٣-٧ بروم ميثانثيلين Methantheline Bromide, US:

يمتص بشكل غير كامل في القناة المعدية المعوية. يستعمل في التهاب المعدة، فرط حركة الأمعاء، تهيج المثانة، التشنج الكولوني، التهاب المعثكلة، فرط التعرق، القرحة الهضمية، آثاره الجانبية شبيهة بالأتروبين ويمنع استعماله عند مرضى الغلوكوما.

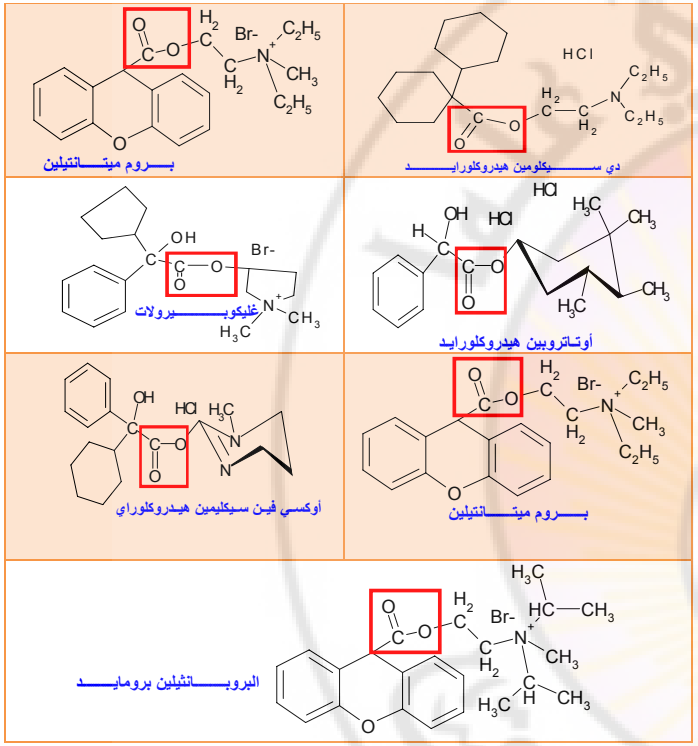
٩-٣-٨ أوكسي فين سيكليمين هيدروكلوريد Oxyphencyclimine Hydrochloride:

يستعمل في معالجة القرحة الهضمية، التشنج البولي، متلازمة الأمعاء الوظيفية التأثير الملحوظ له هو قدرته على إنقاص حجم والمحتوى الحمضي للعصارة المعدية وخاصة في معالجة القرحة الهضمية، سميته قليلة بالمقارنة مع الحاصرات الكولينية المتوفرة، يمنع لستخدامه عند مرضى الغلوكوما وتضخم البروستات.

٩-٣-٩ البروبانثيلين بروميد Propantheline Bromide, USP:

الفرق الرئيسي بينه وبين الميثانثلين بروميد هو في الفعالية حيث أنه أقوى بـ ٢-٥ مرات.

٩-٣ -ايترات الأغوال الأمينية Aminoalcohol Ethers:



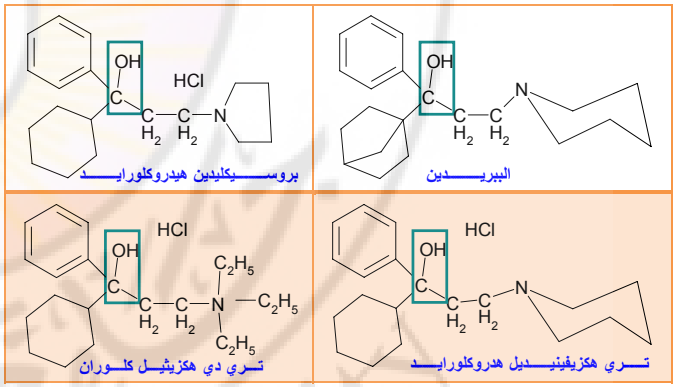
٩-٣-١ كليدينيوم بروميد Clidinum Bromide, USP:

هذا الحاصر الكوليني يسوق وحده أو في مزيج مع كلورديازيبوكسيد (ليبريوم) في مستحضر معروف بـ ليبرلكس الذي يستعمل في علاج شكاوى القناة المعدية المعوية حيث يجمع العامل المزيل للقلق مع الحاصر الكوليني بسبب العلاقة الملحوظة بين القلق وتطور الحالة المرضية لـ GI. يستعمل للقرحة الهضمية، فرط حمض كلور الماء، الكولون التقرحي أو المتشنج ـ حالات القلق المترافقة مع اضطرابات وخلل GI، العصبية المؤثرة على المعدة (معدة عصابية) وغيرها. من موانع لستعماله: الغلوكوما ـ ضخامة البروستات عند الرجال كبار السن والتي قد تؤدي إلى احتباس بولي.

التصلبات ويحسن المشية أكثر من الرعشات. يعارض الدواء الخمول الذهني وشلل الحركة والوهن لكن هذا التأثير قد يخف بسرعة عند الاستخدام المطول. والاستخدام الأفضل له هو كمساعد للأدوية الأخرى مثل: بنزوتروبين ـ بروسيكليدين ـ تري هيكسي فينديل. كما يستخدم كعامل مساعد في المعالجة الفيزيائية وفي إجراءات أخرى لتخفيف الألم في التشنج الموضعي للعضلة. الآثار الجانبية لهذا الدواء أقل من الآثار الجانبية المعتادة لهذه المجموعة وهي: جفاف الفم، قلة الإفراز، غثيان.

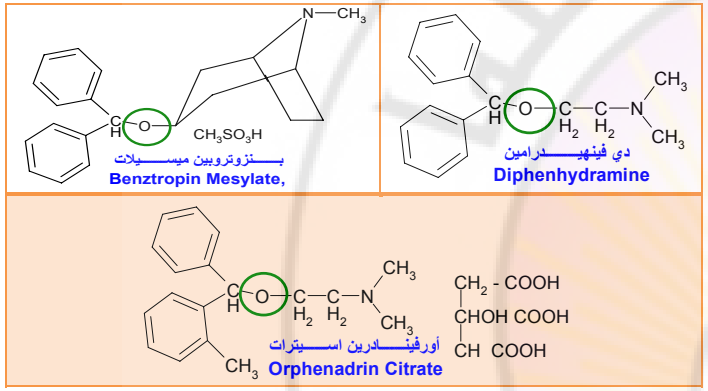
٩-٤ -الأغوال الأمينية Aminoalcohols:

العديد من الأدوية في هذه المجموعة ذات الخواص المضادة للمسكارين تملك مجموعات كبيرة الحجم بجوار مجموعة الهيدروكسيل ومجموعة الأمين الحلقي. هذه المركبات شبيهة لمضادات الكولين الاسترات الأمينية التقليدية المشتقة من الأتروبين ووجود مجموعة الهدروكسيل كبديل لمجموعة الكاربوكسيل يفيد في تكوين عوامل حاجبة لنظير الودي بشكل فعال. بنية أخرى معروفة لكل الأغوال الأمينية المضادة للكولين هي δ أمينو بروبانول التي تحوي ٣ ذرات كربون تفصل بين مجموعة الهدروكسيل والوظيفة الأمينية. كل الأغوال الأمينية المستخدمة في علاج الشلل هي مركبات أمونيوم ثالثي حيث أن موضع التأثير المرغوب هو مركزي وتشكيل مركبات أمونيوم رابعية يزيل التأثير الدوائي المضاد لداء باركنسون ويتم جعل مركبات الأغوال الأمينية مركبات أمين رابعي لتطوير الفعالية المضادة للكولين ولإنتاج مركبات مضادة للتشنج ومضادة للإفراز مثل مركب تري دي هيكسيل كلوراليد، ،واهم المركبات المشتقة هي:



٩-٤-١ البيريدين Biperiden, USP:

استخدمت هذه المركبات كمضادات لداء باركنسون أكثر من المضادات الكولينية التقليدية (كمضادات التشنج وموسعات الحدقة) بشكل عام يعتبر بأن هذه المركبات تملك خواص مضادة للهيستامين حيث أنه في الحقيقة مضادات الهيستامين تملك أيضاً فعالية مضادة للكولين وكانت تستخدم كعوامل مضادة لمرض باركنسون،واهم المركبات المشتقة هي:



٩-٣-١ دي فينهيدرامين Diphenhydramine

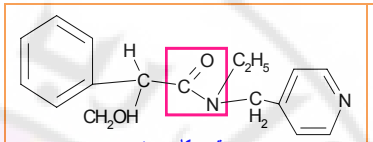
يستخدم هذا المركب كمضاد لداء باركنسون و كمضادالتشنج

٩-٣-٢ بنزوتروبين ميسيلات Benztropin Mesylate, USP:

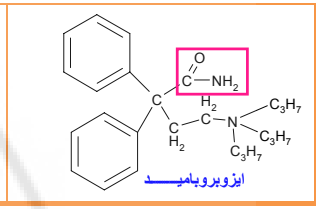
يملك خواص مضادة للكولين ومضادة للهيستامين وخواص كمخدر موضعي خواصه المضادة للكولين تجعل بالإمكان لاستخدامه في تدبير مرض باركنسون حيث يعالج البنزوتروبين الرعشات والتصلبات التي يعاني منها مريض باركنسون وهو مفيد جداً للمرضى اللذين لا يتحملون الآثار العصبية المركزية (مثل المرضى المسنين). فعالية البنزوتروبين المضادة للكولين تشابه فعالية الأتروبين ويشاركه في آثاره الجانبية كتوسع الحدقة وجفاف الفم وكما في كل مضادات الكولين يجب الحذر عند استعماله في حالات الغلوكوما وضخامة البروستات.

٩-٣-٣ أورفينادرين استيرات Orphenadrin Citrate

بنيته تشبه بنية الديفينهدرامين لكن له فعالية مضادة للهيستامين أقل وفعالية أكبر مضادة للكولين أكدت الفحوص الفارماكولوجية أنه لا يلعب دور مضاد كوليني محيط لأن تأثيره ضعيف على العضلات الملساء والعين وعلى تشنج العضلات الإرادية. يستخدم هذا الدواء في المعالجة العرضية لداء باركنسون وهو يخفف



تروبيكاميـــــد



ايزوبروباميـــــد

٩-٥-١ بود ليزوبروبلميد Isopropamide Iodide, USP:

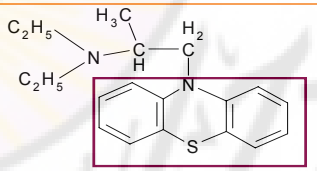
على الرغم من احتوائه على أمين رباعي فإنه لا يسبب حجب على مستوى العقد إلا بجرعات عالية، يتميز بفترة تأثير طويلة حيث جرعة واحدة تعطي تأثير حال للتشنج ومضاد للإفراز يستمر لمدة ١٢ ساعة.. يستعمل كعلاج إضافي في معالجة القرحة الهضمية والحالات المرضية الأخرى للقناة GI المترافقة مع فرط الحركة وفرط الحموضة. تأثيراته الجانبية: جفاف فم، توسع حدقة، صعوبة تبول...

٩-٥-٢ تروبيكاميد Tropicamide, USP

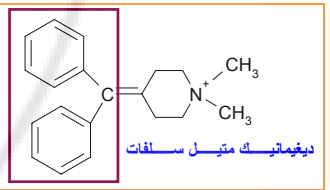
هو حاصر كوليني فعال عند استعماله عينياً لتوسيع الحدقة بإرخاء العضلة الهدبية للقزحية يؤثر في غضون ٢٠-٢٥ دقيقة ويستمر تأثيره ٢٠ دقيقة وينتهي تماماً بعد ٦ ساعات.

٩-٦ تصنيفات متنوعة Miscellaneous

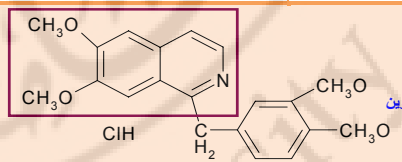
هناك تصنيف بنيوي آخر للحاصرات المسكارينية التقليدية يعتمد على أن كل منها تحوي مجموعة نمطية مميزة للجزيئة الحاصرة الكولينية. أحد التصانيف يمثل بـ جزيئة دي فنيل ميتيلين مثل (ديغيمانيك) والثاني بـ فينوتيازين (ليتوبروبازين) والثالث بـ تيوكسانتين (ميتيكسين).



ايثوبروبـــــازين هيدروكلورايـــــد



ديغيمانيـــك متيـــل ســـلفات



كلوريـــــدرات البابـــــافرين

له فعل حشوي ضعيف نوعاً ما كمضاد للكولين لكن له فعل قوي حال للنيكوتين له قدرة على منع الاختلاجات المحرضة بالنيكوتين. فعله الموجه للعصب هو ضعيف نوعاً ما على عضلات الأمعاء والأوعية الدموية وفعله الموجه للعضلة قوي نسبياً (يعادل تقريباً فعل البابافيرين) عند مقارنته ببافي مضادات الكولين الصنعية فعله على العين كموسع للحدقة هو أضعف من الأتروبين. يستخدم البيريدين في تدبير داء باركنسون بجميع أنماطه ويساعد على التخلص من شلل الحركة والتصلب والرعشات كما يستخدم مع الأدوية التي تسبب أعراض خارج هرمية لتقليل هذه الأعراض. أيضاً للبيريدين فائدة في علاج الاضطرابات التشنجية والتي ليس لها علاقة بداء باركنسون مثل: التصلب المتعدد، أذيات الحبل الشوكي، وأيضاً حالات الشلل المخي. ونذكر أن من موانع استعماله الصريح بجميع أشكاله.

٩-٤-٢ بيريدين هيدروكلورايد Biperider Hydrochloride, USP:

له كل خواص البيريدين لكن يستعمل الهيدروكلورايد في المضغوطات لأنها مناسبة أكثر لهذا الشكل الصيدلاني من ملح اللاكتات.

٩-٤-٣ بروسيكليدين هيدروكلورايد Procyclidine Hydrochloride, USP:

فائدته الطبية تكمن في قدرته على تخفيف تشنج العضلات الإرادية بفضل تأثيرها المركزي وتم استخدامها بنجاح في علاج داء باركنسون. تأثيره على الرعشات غير معروف تماماً وبفضل مشاركته مع الأدوية المماثلة. في حدود الجرعات العلاجية الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هو جفاف الفم، تحذيرات لاستخدامه هي نفسها لكل مضادات الكولين.

٩-٤-٤ تري دي هكزيثيل كلوران Tridihexethyl chloride, USP:

يملك خواص مضادة للتشنج والإفراز وبسبب وجود الأمونيوم الرابعي فهي عديمة الفائدة في داء باركنسون. الدواء مفيد كعلاج مساعد في أمراض القناة الهضمية مثل تشنج الكولون، القرحة الهضمية، فرط حموضة المعدة، حالات الإسهال.

٩-٤-٥ تري هكزيفينيديل هدروكلورايد Trihaxypheindyl Hydrochloride UPS:

له نصف فعالية الأتروبين كمضاد للتشنج لكن له آثار جانبية أخف مثل توسع الحدقة، قلة الإفراز.. وجد له مكاناً في علاج داء باركنسون وهو يساعد في التثبيط الفعلي الذي يكون مصاحباً له غالباً.

٩-٥ الأميدات الأمينية Aminoamides:

تشبه بنيتها بنية الأغوال الأمينية مع استبدال زمرة الهدروكسيل فيها بزمرة الأميد كما تملك مجموعة الأميدات الأميدية مجموعات كبيرة الحجم تتوضع في إحدى جانبي الصبغة.

Damascus University

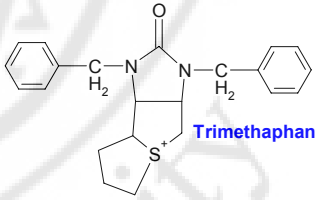
١٠-١ العوامل الحاجبة للعقد المسببة لزوال الاستقطاب: Depolarizing Ganglionic Blocking Agents

العوامل الحاجبة المسببة لزوال الاستقطاب هي في الحقيقة منبهات عقدية (ganglionic stimulants) ، بالنسبة للنيكوتين بكميات قليلة منه تعطي فعل مماثل للأستيل كولين وهو يسمى الفعل النيكوتيني للـ Ach ولكن بكميات أكبر من النيكوتين يصبح تأثيره كحاجب للعقد بسبب إحداثه لزوال الاستقطاب ويتبع ذلك التضاد بالتنافس الموضعي. لنقل الدفقة العصبية يجب على الخلية أن تكون قادرة على إحداث عملية الاستقطاب وزوال الاستقطاب وإن استمرت حالة زوال الاستقطاب دون عودة الاستقطاب لا يمكن أن يحدث النقل العصبي. والأدوية التي تسبب هذا النمط من الحجب تكون غير ذات فائدة طبية. تعمل الحاجبات الاستقطابية بآلية اللااستقطاب المستمر وكل الأدوية التي تعمل وفق اللااستقطاب لها تأثيرين:

- منبه: عندما تكون الجرعة صغيرة. تأثير
- مثبط: عندما تكون الجرعة كبيرة نتيجة لاستمرار اللااستقطاب وليس لهذه الأدوية فائدة طبية.

١٠-٢ حاجبات العقد اللااستقطابية التنافسية: Nondepolarizing Competitive Ganglionic Blocking Agents

المركبات في هذه المجموعة يجب أن تمتلك ألفة للارتباط مع المستقبلات الكولينية في الموقع المخصص لارتباط الـ Ach معها في شروط تجريبية تبين أنه عند وجود حاجبات عقد يدء من هذا النمط بتركيز معين فإن تركيز أكبر من الـ Ach كفيل بإلغاء التأثير الحاجب عن طريق التنافس بنجاح على الموقع النوعي المخصص له. وهذا دليل على آلية عمل هذه الحاجبات بآلية التنافس الموضعي مع الـ Ach على الموقع النوعي. الأدوية في هذه المجموعة: Trimethaphan – hexamethoniom – tetraethylammonium salts.



٩-٦-١ ديفيمانيك منيل سلفات :Diphemanil Methylsulfate USP

هوحاصر كوليني فعال اذ يحجب التدفق العصبي في العقد نظيرة الودية وتؤثر بانتقائية عالية على الأعصاب المنبهة للإفرازات المعدية وحركة GI. آثاره الجانبية غير ملحوظة في الجرعات الموصى بها. لنتقائيته العالية على الوظيفة المعدية جعلته دواء نافع جداً في علاج القرحة الهضمية خاصة مع قلة تأثيرلته الجانبية المشابهة للأتروبين. مفيد بجرعات قليلة في فرط الحموضة. لا يمتص بشكل جيد في القناة المعدية المعوية خاصة بوجود الطعام لذلك يؤخذ بين الوجبات.

٩-٦-٢ أيثوبروبازين هيدروكلوريد: Ethopropazine

له فعالية حاصرة مسكارينية ومفيد في المعالجة العرضية لمرض باركنسون بشكل خاص حيث يتحكم بالمشية والارتعاش وفرط اللعاب والنوبات المصلية. يستعمل مع أدوية أخرى مضادة لباركنسون للحصول على الفعالية التامة. آثاره الجانبية: الجرعات العادية: دوار ـ شعور بالنعاس. الجرعات العالية: جفاف الفم ـ توسع حدقة. مضادات لاستطباب: الغلوكوما.

٩-٦-٣ كلورهيدرات البابافرين Papaverin Hydrochloride, USP:

يتم الحصول عليه من الافيون، تأثيره الأساسي هو كمضاد تشنج للعضلات الملساء كما يلعب دور مرخي مباشر وغير نوعي على العضلات في الأوعية والقلب والعضلات الملساء الأخرى. وبسبب طيفه الواسع المضاد للتشنج وفعله غير النوعي على مستقبلات Ach المسكارينية فإنه يسمى مضاد كوليني غير نوعي. يتدخل البابافرين في آلية تقاص العضلة عبر تثبيط أنزيمة الفوسفو دي استراز نكليوتيد الحلقية والتي تحول CAMP إلى 5'-AMP وتحول الغوانوزين وحيد الفوسفات الحلقي CGMP إلى 5'-GMP وإن زيادة مستويات CAMP وCGMP يسبب ارتخاء العضلات الملساء.

١٠. العوامل الحاجبة للعقد Ganglionic Blocking Agents:

بين العالم لانغلي Langley أن كميات قليلة من النيكوتين تنبه العقد التلفائية ثم تحدث حجب للنقل في العقد بسبب حدوث عدم استقطاب مستمر من هنا استطاع لانغلي أن يرسم المخطط العام لتعصيب الأعضاء بالجهاز العصبي التلفائي. وجد أن العقد نظيرة الودية تتوضع قرب الأعضاء التي تعصبها ويكون لها ألياف قبل العقد تخرج من القسم الرقبي والصدري والحبل الشوكي. أما العقد الودية تتألف من اثنان وعشرون زوج تتوضع على أحد طرفي العمود الفقري لتشكيل سلسلة وحشية هذه العقد موصولة ببعضها البعض وبالناحية القطنية والعجزية من الحبل الشوكي. عند تنبيه العقدة التلفائية بالأيتيل كولين يحدث لدينا استجابة.وتقليديا لتحريض العقد المستقلة autonomic بوساطةالـ Ach الذي يعتبر مؤثر نيكوتيني كناقل عصبي الممثل في الصيغة التالية:

الفصل الحادي عشر

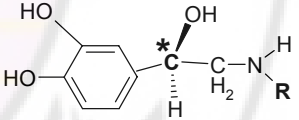
الأدوية المؤثرة في العوامل الأدرينالية Drugs Affecting Adrenergic Agents

١. مقدمة Introduction

الأدوية الأدرينالي (الودية) Adrenergic drugs هي عوامل كيميائية لها تأثيرها الدوائي والعلاجي من خلال تعزيز أو تخفيض الفعالية للأجزاء الأساسية من الأقسام الودية في الجهاز العصبي المستقل autonomic.بشكل عام، إن المواد ذات التأثير تكون مشابهة لتحريض الفعالية العصبية الودية وقد عرفت بـ محاكية الودي أو المحرضات الأدرينالية. إن محاكيات الودي sympathomimetic التي تخفض الفعالية الودية تُصنف تحت اسم (حالة للودي، غير الأدرينالية أو العوامل المثبطة للأدرينالين) . نظراً للدور الهام الذي يقوم به الجهاز العصبي الودي في مختلف الوظائف العادية في الجسم، فإن الأدوية الأدرينالية استخدمت بشكل واسع في المعالجة في عدد كبير من الأمراض. بالإضافة إلى تأثير هذه الأدوية على الفعالية العصبية الودية فإن عدد كبير منها يحدث تأثير على الجملة العصبية المركزية (CNS). في هذه الحالة، تكون هذه العوامل ذات تأثير الأدرينالي للنقل العصبي وتؤثر بشكل مباشر على أنواع متعددة من المستقبلات الأدرينالية المدروسة.

٢. النوافل العصبيةالودية: Neurotransmitters Adrenergic

١-٥ البنية Structure

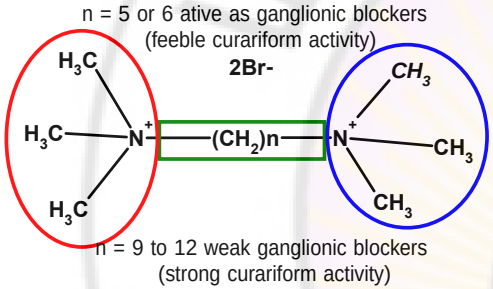


R = -H adrinaline R = - CH_3 Noradrinaline

إن النور أدرينالين)نورابينفرين(ناقل عصبي للأعصاب الودية بعد العقدة. وكنتيجة للتحريض العصبي الودي فإنه يتحرر من نهاية الأعصاب الودية داخل المشبك (Synaptic) حيث يتفاعل هناك مع المستقبلات الأدرينالية النوعية قبل وبعد المشبك. هناك مستقبل الأدرينالي داخلي المنشأ هوادرينالين (الأدرينالين) هذا المركب لا يتحرر من نهايات الأعصاب الودية المحيطية كما في النورادرينالين) نورابينفرين(بالإضافة على أنه يصنع ويخزن في الغدة الكظرية Adrenal ومن هناك تتحرر داخل الدورة الدموية. إن الأدرينالين يصنف من الهرمونات العصبية وهو أيضاً يصنع حيوياً داخل الأعصاب الرئيسة من الجملة العصبية المركزية. وهناك يستخدم هو والنور أدرينالين كنواقل عصبية. إن الأدرينالين والنور أدرينالين تصنف كيميائياً من المواد المعروفة باسم (الكاتيكول امينات). إن هذا الاسم أعطي لهذه المركبات لأنها تتضمن

١٠-٣ حاجبات العقد اللاستقطابية غير التنافسية: Nondepolarizing Noncompetitive Ganglionic Blocking Agents:

لا تؤثر بالمنافسة مع الـ Ach على موقع الارتباط النوعي له وإنما تؤثر على خطوة في سلسلة الخطوات الضرورية لنقل الدفقة العصبية. عندما يحدث الحجب بهذه الحاجبات فإن زيادة تركيز الأستيل كولين سيكون دون فائدة. لاختبرPaton and Zaimis بلتون وزيمز فائدة أملاح مركب ثنائي تري متيل أمونيوم بولي متيلين.



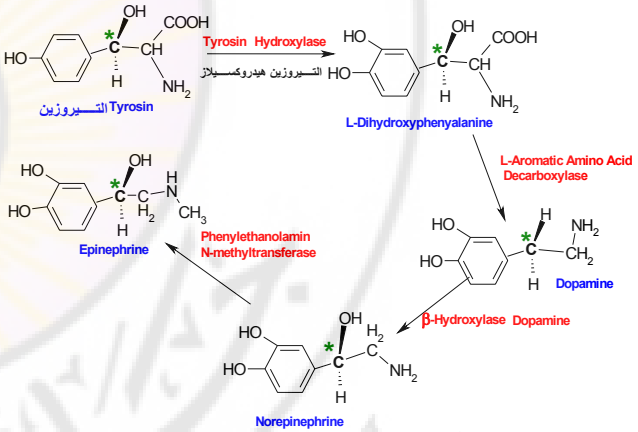
وجدوا أنه يجب أن تكون n بين 5, 6 ليكون للمركب فعل حاجب للعقد.

التطبيق الأساسي لمركبات هذه المجموعة هي في معالجة فرط ارتفاع الضغط من خلال حجب العقد الودية لكن بسبب فعلها الحاجب غير النوعي فإنه يحدث حجب للعقد نظيرة الودية أيضاً مما يسبب تشوش في الرؤية وجفاف في الفم.

إلى حويصلات التخزين حيث يتم إضافة جذر الهيدروكسيل عليه بشكل مصاوغ فراغياً بوساطة أنزيم حاوٍ على شوارد النحاس يدعى دوبامين β-مونو أوكسيجيناز (دوبامين β هيدروكسيلاز) ليعطي النورإبينيفرين.

يحتاج دوبامين β هيدروكسيلاز إلى أوكسجين جزيئي ويستخدم حمض الأسكوربي كعامل متمم وهو يبدي انتقائية عالية للركائز Substrates.

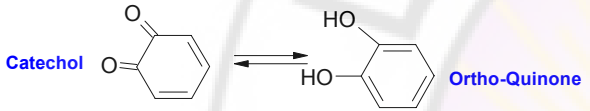
يتم تخزين النورإبينيفرين المتشكل في الحويصلات إلى حين أن تسبب إزالة استقطاب العصبون تنفعل عملية التحام الحويصلات بالغشاء البلازمي وتحرر النورإبينيفرين في الشق(الفلج) المشبكي Synaptic Cleft، كما يتم بالإضافة إلى ذلك تحرير ATP وبروتين يدعى كروموغرانين Chromogranin A. في لب الكظر Adrenal Medulla يتم تحويل النورإبينيفرين إلى إبينيفرين. هذا التفاعل الذي يتم يتضمن نقل مجموعة ميتيل من S - أدينوزيل ميتيونين إلى النورإبينيفرين يتم تواسطه من قبل أنزيم فينيل إيتانول أمين -N - ميتيل ترانسفيراز (PNMT) ويحدث في السيتوبلازما وتم نقل الإبينيفرين المتشكل إلى حبيبات التخزين للخلايا أليفة الكروم Chromaffin. ومع أن PNMT يتوضع بشكل أساسي في لب الكظرAdrenal Medulla فإنه يوجد أيضاً بكميات صغيرة في أنسجة القلب والدماغ.



الاصطناع الحيوي للكلتيكول أمينات؛ الدوبامين والنورإبينيفرين والإبينيفرين.

٥-٣ القبط والاستقلاب Uptake and Metabolism:

يتم إنهاء عمل النورإبينيفرين على المستقبلات الأدرينالية من خلال مجموعة من العمليات قبطه إلى داخل العصبونات Neuron نورإبينيفرين وخارج الأنسجة العصبية المنتشرة خارج المشبك Synapse، . تكون مجموعة أمين متصلة مع حلقة عطرية التي تضم جذري هيدروكسيل يتوضعان في الموقع أورتو. أي نفس تنسيق مجموعات الهيدروكسيل الموجودة في (الكلتيكول). إن المركبات العطرية التي تضم مجموعات هيدروكسيل بنفس التنسيق السابق هي حساسة جداً للأكسدة.إن الكلتيكول أمينات مثل الأدرينالين والنورأدرينالين قابلة للأكسدة في الهواء الحاوي على الأوكسجين أو بالعوامل المؤكسدة حتى نفس مركبات أورتو كينونية. حيث تخضع لتغيير (كرد فعل) لتعطي خلائط من المركبات الملونة. من هذا السبب . تكون المحاليل الحاوية على الأدوية ذات التركيب الكلتيكول أميني ثابتة بإضافة مواد مضادة للأكسدة مثل حمض الاسكوربيك أو بي سلفيت الصوديوم).



إن كل من الادرينالين والنوادرينالين يملك ذرة كربون chiral غير متناظرة حيث يظهر على شكل مصاوغ مرآتي enantiomer . إن المتصاوغ المرآتي (R) يصنع حيوياً في الجسم ويملك فعالية حيوية. مركبات الكاتيكول أمين عبارة عن مواد قطبية حيث تضم مجموعات هيدروكسيل حمضيةعلىالحلقة العطرية وظائف أساسية basic (مجموعات الأمين الأليفاتية). حيث تتراوح قيمة pka للادرينالين بين 8.7 و 9.9 ويعود ذلك لوجود المجموعات الفينولية والمجموعات الأمينية.

٥-٢ الاصطناع الحيوي Biosynthesis:

هو عبارة عن تفاعل لنزيمي يكون للانزيم دوراً هاماً في تنظيم عملية الاصطناع الحيوي للكلتيكول أمين ،فعلى سبيل المثال يتم تحريض العصب الأدرينالي يؤدي إلى تنفعيل البروتين كيناز الذي يقوم بفسفرة التيروزين هيدروكسيلاز وبالتالي يزيد من فاعليته. بالإضافة إلى ذلك ومن خلال تثبيط المنتج النهائي فإن النورإبينيفرين يقوم بشكل ملحوظ بإنقاص فعالية التيروزين هيدروكسيلاز ويعتقد بأن أساس هذا التنظيم الراجع Feedback يعتمد على التنافس بين الكاتيكول أمين الناتج وعامل المتمم للبتيرين Pterin Cofactor. إن الخطوة الأنزيمية الثانية في الاصطناع الحيوي للكلتيكول أمين هي نزع الكاربوكسيل من L-dopa ليعطي الدوبامين. إن الأنزيم الذي يقوم بهذا التحويل هو L - دوبا ديكاربوكسيلاز L-aromatic amino acid decarboxylase وهو أنزيم سيتوبلازمي يستخدم البيرودكسال فوسفات كعامل متمم . بالإضافة إلى كونه موجود في العصبونات الحاوية على الكاتيكول أمينات فإن L- دوبا ديكاربوكسيلاز موجود أيضاً بتراكيز عالية في العديد من النسج الأخرى بما فيها الكبد والكليتان وهو يبدي انتقائية ولسعة الركائز بما فيها الأحماض الأمينية العطرية مثل L- تيروزين، L- فينيل ألانين، L- هيستين و L- تريتوفان وبالإضافة إلى ذلكL- دوباوL-5- هيدروكسي تريتوفان. يتم نقل الدوبامين المتشكل في سيتوبلازما العصبون بالنقل الفعال

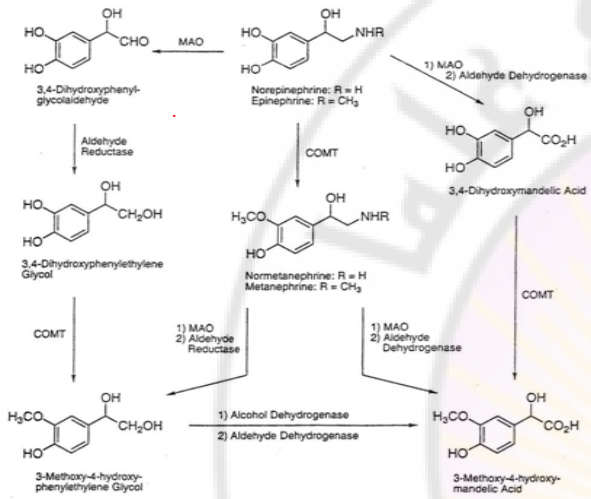
إن نتائج الأبحاث المكثفة على استقلاب الكاتيكول أمينات تشير إلى أنه في العصبونات الأدرينالية للدماغ والأنسجة المحيطية عند الإنسان يتم نزع الأمين بشكل تأكسدي من النوراپينيفرينبوساطةMAO ليعطي ٣،٤- ديهيدروكسي فنيل غليكوألدهيد الذي يتم إرجاعهبوساطةالألدهيد ريدكتاز إلى ٣،٤- ديهيدروكسي فنيل إيتلين غليكول. وبشكل رئيسي يتم تحرير مستقلَب الغليكول هذا إلى الدوران العام حيث تتم متيلَته بوساطة COMT الذي يلاقيه في الأنسجة غير العصبية ثم تتم أكسدة ناتج المتيلة، ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي فينل إيتلين غليكول،بوساطةألكول ديهيدروجيناز وألدهيد ديهيدروجيناز ليعطي ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي ماندیليك أسيد، هذا المستقلَب يشار له عادةً بـ ڤانيليل ماندیليك أسيد (VMA) ومع أن هذا الحمض يمكن أن يكون المنتج النهائي للعديد من الطرق الاستقلابية للنوراپينيفرين فإن ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي فينل إيتلين غليكول يشكل طليعته الأساسية. وفي عملية نزع الأمين التأكسدية للنوراپينيفرين والإپينيفرين في المواقع خارج العصبية كالكبد فإن الألدهيد الناتج تتم أكسدته غالباًبوساطةالألدهيد ديهيدروجيناز ليعطي ٣،٤- ديهيدروكسي ماندیليك أسيد.

إن عملية المتيلة بوساطةCOMT تحدث تقريباً بشكل حصري على زمرة الهيدروكسيل في الموقع ميتا من الكاتيكول بغض النظر عما إذا كان الكاتيكول هو النوراپينيفرين أو الإپينيفرين أو أحد المنتجات الاستقلابية. فعلى سبيل المثال فإن عمل أنزيم COMT على النوراپينيفرين والإپينيفرين يعطي نورميتانيفرين وميتانيفرين على الترتيب. وبالتالي يظهر نمط استقلاب نوراپينيفرين متقاطع بين النوراپينيفرين والإپينيفرين تكون فيه ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي ماندیليك أسيد و ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي فينل إيتلين غليكول هي المستقلَبات النهائية بغض النظر عما إذا كانت الخطوة الاستقلابية الأولى هي الأكسدة بوساطة MAO أو المتيلة بوساطةCOMT. تحت الظروف العادية فإن ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي ماندیليك أسيد هو المستقلَب الأساسي للنوراپينيفرين الذي يطرح في البول رغم أنه يمكن أن تُطرح كميات معتبرة من ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي فينل إيتلين غليكول بالإضافة إلى كميات متنوعة من مستقلَبات أخرى بكلا الشكلين، الحر والمرتبط بشكل كبريتات أو غلوكورونات. ويطرح الإپينيفرين داخلي المنشأ بشكل أساسي كميتانيفرين و ٣- ميتوكسي-٤- هيدروكسي ماندیليك أسيد.

الآلية الأساسية التي يتم من خلالها إنهاء عمل النوراپينيفرين غالباً هي التقاطه إلى داخل النهاية العصبية وتدعى هذه العملية بـ"القبط" Uptakeوهي تتضمن عمل ناقلات غشائية معتمدة على Na^+ / Cl^- والتي تملك إلفة للنوراپينيفرين. إن نظام القبط هذا ينقل أيضاً أمينات محددة غير النوراپينيفرين إلى داخل النهايات العصبية ويمكن حجبه بأدوية معينة كالكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. إن الجزء من النوراپينيفرين الذي يعود إلى العصبون الودي يتم نقله إلى حبيبات تخزين حيث يتم لاحتجازه ضمن معقد ثابت مع ATP وبروتين إلى حين أن يسبب نشاط العصب الودي أو أي منبه آخر تحريره إلىالشق المشبكي synaptic cleft. . إن عملية نقل النوراپينيفرين من السيتوپلازما إلى حبيبات التخزين تتم من خلال ناقل حويصلي غشائي معتمد على H^+. بالإضافة إلى عملية القبط العصبونية للنوراپينيفرين المذكورة سابقاً هناك عملية قبط خارج عصبونية، هذه العملية موجودة في أنماط عديدة من الخلايا بما فيها الخلايا الدبقية، الخلايا الكبدية، والخلايا القلبية. إن لهذه الخلايا إلفة منخفضة نسبياً للنوراپينيفرين ومع أن أهميتها الفيزيولوجية غير معلومة إلا أنها قد تلعب دوراً في التخلص من الكاتيكول أمينات الجوالة في الدوران حيث أن الكاتيكول أمينات التي يتم التقاطها في الأنسجة خارج العصبية يتم استقلابها بشكل سريع.إن الأنزيمان الرئيسيان اللذان يتدخلان في استقلاب الكاتيكول أمينات هما مونو أمينو أوكسيداز (MAO) وكاتيكول-O- ميتل ترانسفيراز (COMT). إن كلا الأنزيمين يتوزعان في جميع أنحاء الجسم مع وجود تراكيز عالية منهما في الكبد والكليتين ويتواجد MAO بشكل رئيسي في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا بينما يوجد COMT بشكل أساسي في السيتوپلازما. إن التوزع الكبير في الأنسجة لهذين الأنزيمين يشير إلى أن كلاهما يؤثران في الكاتيكول أمينات التي تدخل إلى الدوران العام والأنسجة الخارج عصبية بعد تحررها من الأعصاب أو غدة الكظر أو بعد حقنها من الخارج. إضافة إلى ذلك فإن حقيقة أن COMT لا يوجد في الأعصاب الودية في حين أن الميتوكوندريا العصبية تحتوي على MAO تشير إلى أن MAO له دور أيضاً في استقلاب الكاتيكول أمينات داخل العصبية. إن كلا الأنزيمين لا يبديان انتقائية عالية للركازاتsubstrate التي يؤثران فيها فالـ MAO ينزع الأمين بشكل تأكسدي من العديد من المركبات التي تحوي مجموعة أمينية مرتبطة بكربون انتهائي. وهناك نوعان من أنزيمات MAO وهما يبديان انتقائية مختلفة للركازات، فعلى سبيل المثال فإن MAO-A تبدي تفضيلاً للنوراپينيفرين والسيروتونين في حين أن MAO-B تبدي انتقائية للـ β- فينل إيتل أمين والبنزيل أمين. وبشكل مشابه فأن COMT يتوسط مثْيلة العديد من الجزيئات الحاوية على الكاتيكول. إن عدم وجود الانتقائية للـ COMT و MAO يظهر في الإزالة الاستقلابية للنوراپينيفرين والإپينيفرين والمبين من خلال المخطط المبين ادناه:

فالـ MAO و COMT لا يعملان فقط على النوراپينيفرين والإپينيفرين كركازات بل إن كلاً منهما أيضاً يعمل على المستقلَبات الناتجة عن الآخر.

الأدرينالية كالتصنيف الفارماكولوجي المعتمد على الفعالية النسبية لسلسة من ناهضات agonists ومثبطات antagonist هذه المستقبلات. إن الطرق الفارماكولوجية والبيولوجية الجزيئية أظهرت أنه يمكن تقسيم مستقبلات α_1 و α_2 إلى نميطاتsubtypes ، ومع أن النميطات للمستقبلات الأدرينالية يستمر بالتطور إلا أنه في الوقت الحالي تم تقسيم كل من مستقبلات α_1 و α_2 إلى ثلاثة نميطات على الأقل وتمت الإشارة إليها بـ α_{1A}، α_{1B}، α_{1C} و α_{2A}، α_{2B}، α_{2C} على الترتيب. لقد تمت دراسة الأساس الجزيئي الذي يتم من خلاله إنتاج الاستجابة النسيجية المناسبة عند تفعيل مستقبلات α الأدرينالية بشكل واسع، فكل نميط من كلا النوعين من المستقبلات ينتمي إلى طائفة superfamily من المستقبلات الغشائية التي تتألف بنيتها العامة من أجزاء α- حلقية والتي تعتمد آليات نقل الإشارة فيها على الاتحاد مع بروتينات غولنين نيكليوتيد (بروتينات G) ولكنها تختلف عن بعضها بنظام المرسال Messenger الثاني الذي يتأثر بهذه العملية. إن المستقبل α_1 يرتبط مع الأنزيم فوسفوليباز C من خلال البروتين G_q. عندما يتحرض الفوسفوليباز C بتفعيل مستقبل α_1 فإنه يحلمه فوسفاتيديل إينوزيتول-٤،٥ - بي فوسفات ليعطي مركبان كل منهما يعتبر مرسال Messenger ثاني هم إينوزيتول-١،٤،٥- تري فوسفات [$Ins(1,4,5)P_3$] و ١،٢- دي أسيل غليسرول (DAG). إن [$Ins(1,4,5)P_3$] يحرض تحرير شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية في حين أن DAG يفعل البروتين كيناز C وهو أنزيم يقوم بفسفرة البروتينات. إن تفعيل مستقبلات α_1 يمكن أن يزيد أيضاً من تدفق شوارد الكالسيوم الخارج خلوية من خلال قنوات كالسيوم معتمدة وأخرى غير معتمدة على فرق الكمون. إن تفعيل مستقبلات α_2 يؤدي إلى نقص في الفعالية التحفيزية catalytic للأدنيليل سيكلاز والذي يؤدي بدوره إلى تخفيض المستويات داخل الخلوية من ٣،٥- أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP). ويتم تنظيم تثبيط الأدنيليل سيكلاز الناتج عن تفعيل مستقبلات α2 الأدرينالية من خلال البروتين G_i. تؤثر مستقبلات α الموجودة في الجملة العصبية المركزية والأنسجة المحيطية على عدد من الوظائف الفيزيولوجية الهامة وبشكل خاص تتدخل مستقبلات α بالتحكم بالجهاز القلبي الوعائي. فمثلاً إن تنبض العضلات الملساء الوعائية من قبل مستقبلات α_1 و α_2 الواقعة خلف الوصل postjunctional ولكن معظم التأثير يرجع إلى مستقبلات α_1. في القلب تفعيل مستقبلات α_1 يؤدي إلى استجابة لنتائية في قوة تقلص العضلة القلبية دون تغير أو مع تغير ضئيل في معدل ضربات القلب وهذا يختلف عن تأثير مستقبلات β_1 وهي المستقبلات خلف الوصل postjunctional السائدة في القلب والتي تسعىللزيادة في قوة تقلص القلب ومعدل ضرباته وفي الدماغ فإن تفعيل مستقبلات α_2 خلف الوصل يؤدي إلى لنخفاض الدفق الودي من الجملة العصبية المركزية والذي بدوره يؤدي إلى لنخفاض في ضغط الدم إن النموذج الأول لمستقبلات α_2 هو مستقبلات α قبل المشبك presynaptic والموجودة في نهاية العصبون الودي، وإن تفعيل هذه المستقبلات من قبل ناهضات مثل النورإبينيفرين والإبينيفرين تؤدي إلى تثبيط تحرر



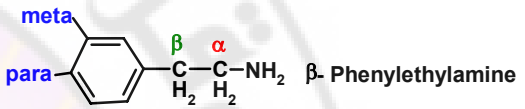
استقلاب النورإبينيفرين والإبينيفرين بوساطةMAO و COMT

٣. المستقبلات الأدرينالية ADRENERGIC RECEPTORS

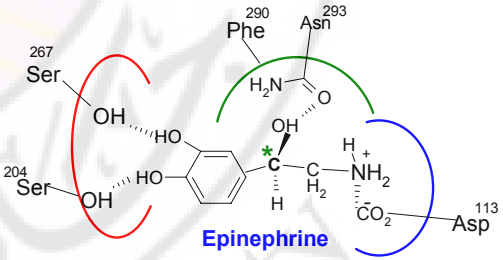
٥-١ مستقبلات αالأدرينالية:α-Adrenergic Receptors .

أول من اقترح وجود نوعين من المستقبلات الأدرينالية في أنسجة الثدييات هو العالم **Ahiquist** وقد أطلق على هذه المستقبلات α و β وقد كانت فرضيته تقوم على لختلاف الفعالية النسبية لعدد من نواهض agonistsالمستقبلات الأدرينالية على محضرات متنوعة للعضلات الملساء. وفي بداية السبعينيات أدى لكتشاف agonists النواهض agonists والمناهضات (معاكسات) antagonist الأدرينالية وكانت تبدي درجات محددة من الانتقائية لمستقبلات α الأدرينالية قبل المشبك وبعده، فتم اقتراح مستقبلات α بعد المشبك بـ α_1 و قبل المشبك بـ α_2 وفيما بعد تم اقتراح تصنيف وظيفي لمستقبلات α حيث يطلق α_1 على المستقبلات التي تعطي لستجابة تنبيهية excitatory و α_2 على المستقبلات التي تعطي الاستجابات التثبيطية inhibitor . ولكن التطورات العلمية أظهرت أن كلا النوعين من المستقبلات α_1 و α_2 يمكن أن يكون إما قبل المشبك synaptic أو بعده وكذلك يمكن أن يكون تنبيهياً أو تثبيطياً في لستجابته وبالتالي أصبح من الواضح أن التصنيف التشريحي والتصنيف الوظيفي غير مفيدين بشكل عام في تصنيف المستقبلات

العظمى قد بدت في مشتقات الـ β فينيل ايتيل أمين الحاوية على مجموعات هيدروكسيل في المواقع ميتا وبارا في الحلقة العطرية (كاتيكول) وأيضاً مجموعة هيدروكسيل β في التوضع الفراغي الكيميائية الصحيح على قسم الايتيل أمين في الجزئية. تبدو مثل هذه الخصائص البنيوية في المركبات المباشرة التأثير التقليدية الأولية مثل النوراليبينفرين والايبينفرين والايزوبروترينول.



تشكل لانتقائية التوضعات الفراغية عاملاً رئيسياً حرجاً في تفاعلات agonists النواهض الأدرينالية مع مستقبلاتها تمتلك المفلدات الودية ذات التأثير المباشرة التي تبدي تماكباً ضوئياً بسبب وجود مجموعة الـ β هيدوكسيل (ميتيل إيتيل أمين). المصاوغ المرآتي enantiomer للايبينفرين والنورلبينفرين بالشكل R أقوى بحوالي ١٠٠ الشكل الفراغي S . ويبدو أنه بالنسبة للنواهض ذات التأثير المباشر المشتقة من β فينيل ايتيل أمين التي تمتلك بنية مشابهة لبنية النورلبينفرين فإن المصاوغ المرآتي enantiomer الأقوى هو قادر على افتراض الشكل الذي ينتج عنه التنظيم في الفراغ لمجموعة الكاتيكول ومجموعة الأمين ومجموعة الـ β هيدروكسيل في هيئة نموذج معين يشبه نموذج النورلبينفرين الميسر . يقوم تفسير الانتقائية الفراغية على التبادل المفترض لهذه المجموعات الفارملكولوجية الرئيسية مع ثلاثة مناطق ربط متممة على المستقبل والتي تعرف بإسم فرضية ليسون ستيدمان Easson - Stedman وتدعم مناطق التبادل الثلاثة هذه بدراسات حديثة تعتمد علىالطفرات ((التطفير Mutagenesis والموجهه نحو مكان معين على المستقبل الادرينالي وهو ملخص فيالصيغة التالية :



فرضـــية ايســـون ســـتيدمان Easson - Stedman

النوراپينيفرين من العصبون. إن مستقبلات α_2 لا تؤدي دوراً في تنظيم تحرر النوراپينيفرين فحسب بل هي تنظم أيضاً تحرر نواقل عصبية أخرى كالأستيل كولين والسيروتونين، كما تلعب مستقبلات α_1 و α_2 الأدرينالية أيضاً دوراً هاماً في تنظيم عدد من العمليات الاستقلابية كإفراز الأنسولين وتحلل الغليكوجين.

٥-٢ مستقبلات β الأدرينالية: β-Adrenergic Receptors

بعد ٢٠ عاماً تقريبا وفي عام ١٩٦٧ من تقرير Ahlquist الهام الذي يقترح وجود مستقبلات α و β الأدرينالية اقترح Lands وزملاؤه أن مستقبلات β أيضاً يمكن تقسيمها إلى نمطين β_1 وβ_2. وبعد ١٧ عاماً قام Arch وزملاؤه بتحديد تحت نمط ثالث من مستقبلات β في النسج الشحمية السمراء وقد أشاروا إليه في البدلية على أنه مستقبل لا نمطي ولكن تم فيما بعد تسميته بنمط subtype β_3. إن نمطيات subtype مستقبلات β هذه تختلف عن بعضها من حيث فاعلية الناهضات الأدرينالية مثل النوادرينالين والإيبينفرين والإيزوبروتيرونول . فالمستقبلات β_1 تبدي ترتيب الإلفة إيزوبروتيرونول >ادرينالين = نورابينفرين. بينما تبدي المستقبلات β_2 ترتيب الإلفة إيزوبروتيرونول >ادرينالين >> نورابينفرين. أما بالنسبة للمستقبلات β_3 فهو إيزوبروتيرونول = نورابينفرين > ادرينالين. تتواجد المستقبلات β بشكل رئيسي في القلب حيث تتوسط الفعل الإيجابي المقوي والمسرع للعضلة القلبية الناتج عن تأثير الكاتيكول أمينات، كما توجد على الخلايا المجاورة للكبيبات في الكلية حيث تكون مسئولة عن زيادة إفراز الرينين. تتواجد المستقبلات β_1.

٤. الأدوية المفلدة للودي Sympathomimetic Agents:

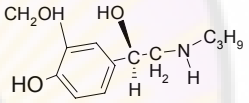
تنتج الأدوية المفلدة للجهاز الودي تأثيرات مشابهة لتلك الناتجة عن تحريض الجهاز العصبي، الودي يمكن أن تصنف كمواد تنتج تأثيرات مباشرة أو غير مباشرة أو آلية مختلطة من هذين التأثيرين. المواد ذات التأثير المباشر تستنبط تأثيرها المفلد للودي من خلال تأثيرها المباشر على المستقبلات الأدرينالية . أما المواد ذات التأثير غير المباشر فهي تنتج تأثير يؤدي لتنشيط المستقبلات وإحداث الاستجابة الودية.المركبات التي تمتلك آلية تأثير مركبة (أو مختلطة) تتفاعل بشكل مباشر مع المستقبلات الأدرينالية وتسبب تحرير النورإيبينفرين. وكما سيتبين لنا لاحقاً إن الآلية التي من خلالها تنتج تأثيرات المفلدة للودي هي متعلقة بشكل كبير ببنيتها الكيميائية.

٥-١ مفلدات الودي المباشرة التأثير: Direct –Activity Sympathomimetics

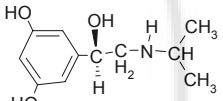
أ- علاقة البنية بالتأثير: Structure Activity Relationships

علاقة البنية بالتأثير بالنسبة لنواهض agonists مستقبلات B,α الأدرينالية والتي يشتق منها كثير من الأدوية المفلدة للودي هي β متيل ايتيلي أمين β-Phenylethylamin إن الحالة التي فيها الاستبدال على المواقع ميتا بارا في الحلقة العطرية في مركب β فينيل ايتيل أمين وكذلك الاستبدال على المواضع B, α, الأمينية في سلسلة الايتيل أمين الجانبية تعطي تأثيرات ليس فقط على آلية التأثيرات المفلدة للودي ولكن أيضاً على لانتقائية المستقبل من قبل الدواء. بالنسبة للأمينات المفلدة للودي ذات التأثير المباشر وجد أن الفعالية

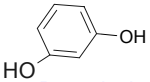
على الرغم من أن البنية الكاتيكولية هي مثال بنيوي هام من أجل الحصول على مركبات ذات تأثير ناهض agonists أعظمي على المستقبلات الأدرينالية ، يمكن أن يتم استبدالها ببنى فينيلة لتوفير نواهض agonists الأدرينالية إنتقائية بشكل خاص لستعمل هذه المقاربة في تصميم نواهض agonists مستقبلات β_2 فمثلاً إن استبدال الوظيفة الكاتيكولية للإيزوبوتيرينول ببنية الريزورسينول أعطى البنية الدوائية ميتابوتيرينول وهو ناهض نتقائي لمستقبلات β_2 . وأيضاً ، بما أن حلقة الريزورسينول هي ليست ركازة COMT فإن نواهض الـ β_2 التي تمتلك بنية هذه الحلقة تميل إلى أن تمتلك خصائص امتصاصية أفضل ومدة تأثير أطول من قرينتها الحاوية على مجموعة الكاتيكول. في مقاربة أخرى إن استبدال الـ ميتاهيدروكسيل في بنية الكاتيكول مجموعة هيدروكسي ميتيل يعطي مركبات دوائية مثل الالبوتيرول الذي يبدي لنتقائية نحو مستقبلات B2 .وكما في حالة تعديلات الريزورسينول هذا النوع من الاستبدال يعطي مواد دوائية لا يتم استقلابها من قبل COMT وبالتالي تبدي توافراً حيوياً محسناً عن طريق الفم.



Albuterol



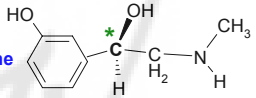
Metaproterenol



Resorcinol

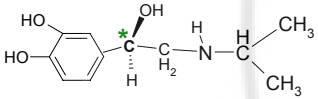
إن تعديل حلقة الكاتيكول يمكن أن يتسبب الانتقائية تجاه مستقبلات α حيث يبدو أن بقية الكاتيكول لأكثر أهمية بالنسبة للفعالية الناهضة agonists تجاه المستقبلات α_2 منها تجاه المستقبلات α_1. مثلاً: نزع مجموعة الباراهيدروكسيل من الايسنفرين يعطي الفينيل ليفرين الذي هو بعكس الايسنفرين لنتقائي لمستقبلات α_1، الأدرينالية.

Phenylephrine

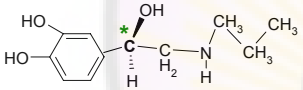


بالإضافة إلى صف β فينيل ايتيل أمين من النواهضagonists المستقبلات الأدرينالية يوجد هناك صف تماكبي ثاني من المركبات وهو الايميدازولينات التي تعطي مركبات ناهضة agonist لمستقبلات α الأدرينالية هذه الايميدازولينات يمكن أن تكون غير لنتقائية أو لنتقائية لأحد من مستقبلاتα_1 أو α_2 الأدرينالية .بنيوياً الايميدازولينات تمتلك بشكل رئيسي حلقة غير متجانسة هي نواه الايميدازول المرتبط ببقية عطرية عبر نوع من وحدات الجسر bridging Unit . وعلى الرغم من أن تعديل حلقة الايميدازولين عموماً ينتج عنه مركبات ذات تأثيرات ناهضة agonists قليلة،هناك أمثلة عن ما يسمى الايميدازولينات ذات الحلقة المفتوحة التي تمتلك تأثيرات قوية. الوحدة الرابطة المثلى (x) هي عادة أمين وحيد أو مجموعة ميتلين.إن طبيعة الجذر العطري وكذلك متبادلاته

إن وجود مجموعة الأمين في الفينيل ايتيل أمين هو هام للتأثير الناهض المباشر وللفعالية المثلى يجب أن تكون مجموعة الأمين مفصولة عن الحلقة العطريةبوساطةذرتي كربون تتواجد كلا الأمينات الأولية والثانوية في النواهض agonists ذات التأثير المباشر القوية ولكن الأمينات الثالثية والرابعية تميل إلى أن تتواجد في النواهض agonists المباشرة الضعيفة. إن طبيعة التبادل الأميني يؤثر بشكل جذري على لنتقائية المستقبل للمركب. بشكل عام بازدياد الكمية من التبادلات النتروجينية نشاهد تناقصاً في الفعالية المناهضة للمستقبل α وزيادة في فعالية المستقبل β . وبهذا فإن النورلينفرين الذي هو ناهض قوي لمستقبلات β يكون أيضاً ناهض قوي لـ β وبينما الاينفرين هو ناهض قوي لمستقبلات α ,β2,β1 ولكن يمتلك ألفة قليلة لمستقبلات α. يمكن لطبيعة الجذر المتبادل أن تؤثر أيضاً في لنتقائية مستقبلات β2,β1 في عدة مواضع شوهد أن مجموعة N- ٤ -بوتيل تحسن من لنتقائية β2 فعلى سبيل المثال مركب الـ N- ٤ - بوتيل نورلينفرين (كولتيرول) هو أقوى بتسع إلى عشر مرات كناهض لمستقبلات β2 القصبية منه كناهض لمستقبلات β1 القلبية. المتبادلات الكبيرة على مجموعة الأمين تقوم أيضاً بحماية مجموعة الأمين من عملية نزع الأمين التأكسدية التي تقوم بها MAO.

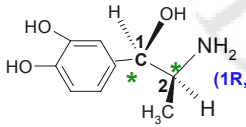


Isoproterenol



N-tert-Butylnorepinephrine

الاستبدال الميتلي أوالايتيلي على الكربون α للسلسلة الجانبية للايتيل أمين يقلل الفعالية الناهضة المباشرة للمستقبل على كلا مستقبلات B،α . على أي حال بشكل مهم تقوم مجموعة α الكيل بزيادة مدة التأثير الناهض agonists للفينيل ايتيل أمين من خلال جعل المركب مقاوماً لعملية نزع الأمين من قبل MAO مثل هذه المركبات غالباً تبدي فعالية جيدة عن طريق الفم وفعالية أكبر على CNS من مكافئاتها اللولتي لا يحتوي على مجموعةα الكيل. الاستبدال α يؤثر أيضاً بشكل معبر على لنتقائية المستقبل. في حالة المستقبلات β على سبيل المثال ينتج عن الاستبدال α ميتيل أو ايتيل مركبات ذات لنتقائية نحو المستقبلاتα_2. ومن التأثيرات الأخرى التي يقدمها الاستبدال α هي ادخال مركز تماكبي والذي أوضح تأثيرات على المتطلبات الكيميائية الفراغية التي يقتضيها التأثير على المستقبل.فعلى سبيل المثال: بـ α ميتيل نورلينفرين هو المماكب اريترو (1R.25) الذي يمتلك فعالية معتبرة على المستقبلات α.



(1R,2S)- α - Methylnorepinephrine

Damascus University

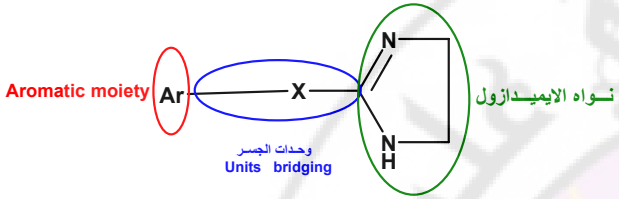
الاعتيادية لا يملك تأثيرات مزمنة على القلب وبالتالي فهو لا يسبب زيادة بضغط الدم، كما أنه يزيد جريان الدم للكلية مما يعزز معدل الرشح الكبيبي وإفراز Na^+ وبالتالي المردود الكلوي (الإطراح الكلوي). إن التمدد بالأوعية الكلوية الشعرية الذي يسببه الدوبامين هو نتيجة لفعله المنبه للمستقبلات الدوبامينية Dopamine D_1-.

٢- نورإبينفرين (نورادرينالين) Norepinephrine:

وهو يستخدم للمحافظة على ضغط الدم وذلك في الحالات الحادة من انخفاض الضغط نتيجة Trauma للرضوض الجراحية أو غير الجراحية، أو الضغط الوعائي المركزي وحالات النزف. وكمثل غيره من الكاتيكولات الداخلية فهو ركازة لـ MAO و COMT ولذلك فهو غير فعال بالطريق الفموي ويعطى حقن وريدي.

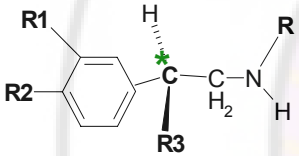
٣- الإبينفرين (الأدرينالين) Epinephrine:

وهو يستخدم بكثرة وبعدة حالات وذلك لقدرته المحفزة لكلا المستقبلات α و ß الأدرينالية. ومثل كل الكاتيكولات فإن الإبينفرين له حساسية خفيفة وهو سهل التأكسد عند التعرض للهواء بسبب نظامها الحلقي. حيث أن تغير لونها من الزهري إلى البني يشير إلى تفاعل تحطم بالأكسدة ولتقليل من مستوى التأكسد بالمحاليل الدوائية تضاف عوامل مضادة للتأكد مثل صوديوم بي سلفيت. كأمين حر يستخدم كمحاليل مائية معدة للاستنشاق ويشكل أملاح مع الحموض ومثالها أملاح هيدروكلورات وبي طرطرات والإبينفرين يتخرب بمحاليل القلويات والمعادن مثل (Cu -Fe-Zn) والعوامل المؤكسدة الضعيفة وأكسيجين . الإبينفرين غير فعال بالطريق الفموي وذلك يعود لقلة امتصاصه وسرعة استقلابه بوساطة MAO و COMT والحقن الوريدي للادرينالين له تأثيرات على جهاز الدوران. لكن استخدامه في معالجة الحصار القلبي والهبوط collapse الدورلني محدود وذلك بسبب ميله لتحريض اللانظميات القلبية حيث يزيد من الضغط الانقباضي وذلك بزيادة النتاج القلبي ويخفض من الضغط الانبساطي لأنه يسبب انخفاض كلي بالمقاومة المحيطية. كما أن تأثيراته على الشبكة الوعائية هي تغير قليل في الضغط الدموي. إن قيمة الإبينفرين كمقبض في حالات النزف والاحتقان الأنفية وكذلك يستخدم ليعزز من فعالية المخدرات الموضعية ولاستخدامه في هاتين الحالتين يأخذ دور الأدوية المنبهة على المستقبلات α وقدرة الإبينفرين على تنبيه مستقبلات β_2 تعود إلى إمكانية استخدامه بشكل حقن أو استنشاق لإراحة العضلات الملساء للقصبات في حالات الربوالقصبي Bronchialمعظم مستحضرات (OTC) التي تستخدم لعلاج الربو القصبي تستخدم الإبينفرين وكذلك يستخدم الإبينفرين لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية حيث يسبب انخفاض واضح للضغط داخل العين وذلك بزيادة معدل الإفراز للخاط المائي من الغرفة الأمامية للعين. والتهيج الذي يلاحظ عند استخدامه في العين يقودنا إلى تطوير مستحضرات دوائية أخرى لا تسبب التهيج مثل ديبيفرين Dipivefrin.



ب- الكاتيكولات الامينية داخلية المنشأ:Endogenous Catecholamine

البنية العامة لهذه الكاتيكولات هي:

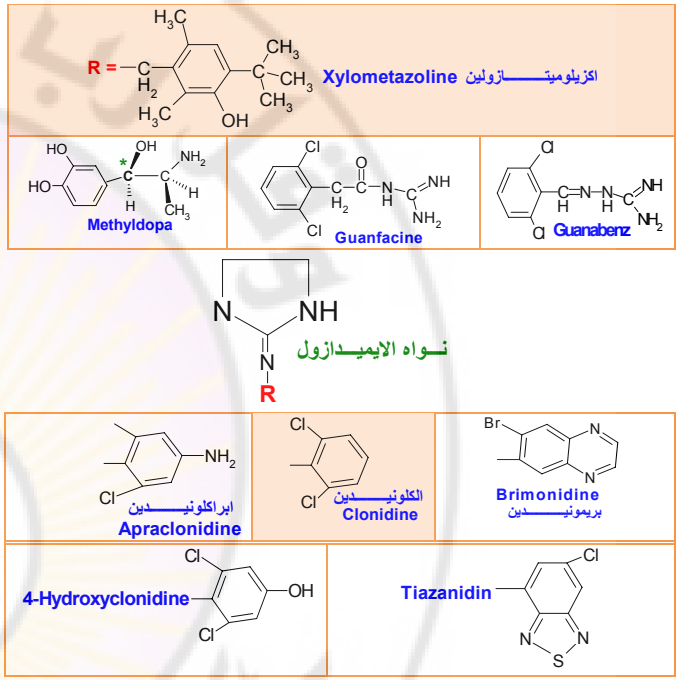


هناك ثلاث أنماط من الكاتيكولات الامينية المستعملة طبيعياً تستخدم في المعالجة وهي الدوبامين - الإبينفرين – نورإبينفرين وتشمل كلا من المركبات التالية :

المركب	R3	R2	R1	R
الدوبامين Dopamine	—H	—OH	—OH	—H
نورإبينفرينNorepinephrine	—OH	—OH	—OH	—H
الإبينفرينEpinephrine	—OH	—OH	—OH	$—CH_3$
ديبيفرينDipiverfin	—OH	$-O-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_3$	$-O-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_3$	$—CH_3$

١- الدوبامين: Dopamine

يستخدم في معالجة الصدمة وهو غير فعال عن طريق الفم ولو بكميات كبيرة بسبب كونه ركيزة لكل من MAO وCOMT ولذلك فهو يستخدم حقن وريدي. خلافاً للنورأدرينالين والإدرينالين فإن الدوبامين بجرعته



١ - فينيل افرين Phenylephrine(Neo-Synephrine):

من الصيغة التي توضح لنا علاقة البنية بالتأثير نجد أنه منبه لنتقائي مباشر للمستقبلات α_1

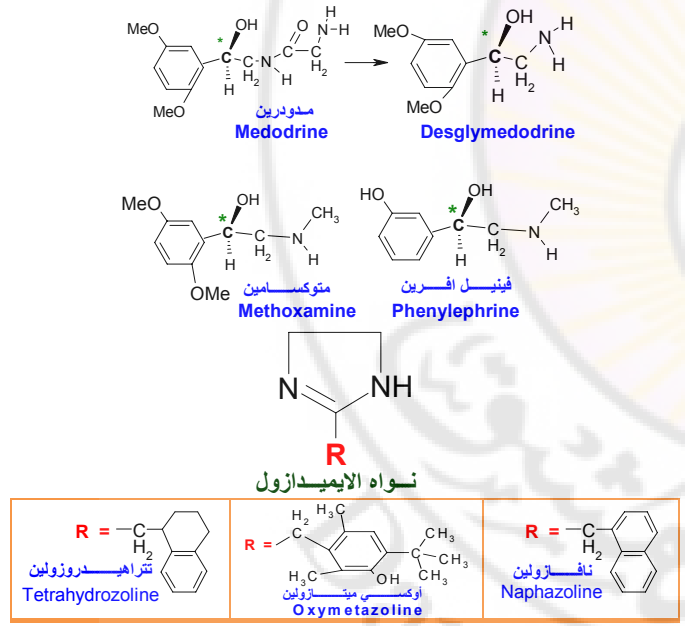
وللفنيل إفرين قدرة على تقبيض الأوعية ولكن بشكل أقل من الإبينفرين والنور أدرينالين ولكنه فعال بالطريق الفموية ومدة تأثيره تعادل مرتين من الإبينفرين ويستقلبوساطة MAO ولايستقلب بـ COMT غير سام ومنبه خفيف للجملة العصبية المركزية.عندما يطبق على الأغشية المخاطية يخفف من الاحتقان والسيلان وذلك بتقبيض الشعيرات الدموية لهذه الأغشية وهذا أحد لستخدلمانه الرئيسية وفي العين يستخدم لتوسيع الحدقة ومعالجة الزرق مفتوح الزاوية وكذلك يستخدم في التخدير القطني لإطالة زمن التخدير كما يمنع لنخفاض الضغط أثناء العمليات وله لستخدلمات أخرى في حالات لنخفاض الضغط الناتج عن صدمات أو تعاطي أدوية.

٤ - ديبيفرين Dipiverfin-4:

هو طليعة للادرينالين ويحضر بأسترة مجموعة الهيدروكسي في الإبينفرين مع حمض البيفاليك Pivalic Acid $(CH_3)_3$-C-COOH إن ديبيفرين محب للدسم أكثر من الإبينفرين ولهذا يحقق نفاذ أكبر بالعين وعند لستخدامه بشكل محاليل مائية لمعالجة الزرق البدئي مفتوح الزاوية يتحول إلىادرينالين ولسطة أنزيمات الإستراز الموجودة بالحجرة الأمامية للعين. مميزلته:

- أقل تهيجاً للعين من الإبينفرين.
- ينتقل بفعالية ضمن العين.
- يستخدم بتركيز أقل من الإبينفرين.

ت - محرضات (النواهض) مستقبلات α الأدرينالية: α-Adrenergic Receptor Agonists



أن الاستبدال على الحلقة العطرية على قدرة الكلونيدين في العبور إلى CNS وبالتالي قدرته على إحداثه التأثير الخافض للضغط. ومع أن لاستبدال مختلف الهالوجينات أو الفلويات على الموقعين أورتو-٢ في نواة فينل إيمينو أميدازوليدين دون التأثير على إلفة هذه المشتقات لمستقبلات α_2 إلا أن ذلك يؤثر على إلفتها للدسم. فمثلاً لاستبدال الكلور على هذه النواة يعزز من الخواص المثالية لهذه المجموعة. بالإضافة إلى تأثير الكلونيدين على المستقبلات α_2 فإنه مثل غيره من الإيميدازولينات فهو يبدي إلفة عالية لكل المستقبلات المتعلقة بالإيميدازولين. حيث أن بعض الدراسات تناولت دور مستقبلات الايميدازولين في التأثير الخافض لضغط الدم للكلونيدين.

٦- غوانابنز وغوانفاسين (Guanabenz(Wytensin و (Guanfacine(Tenex:

يتشابهان مع الكلونيدين ويستخدمان كأدوية خافضة للضغط حيث أن آلية تأثيرهما تشابه الكلونيدين.

فمن حيث البنية فإن هذين المكونين يعتبران من الايميدازوليدات مفتوحة الحلقة حيث يرتبط جوهر 2- 6 دي كلور فينيل المتواجد في الكلونيدين مع مجموعة غوانيدينو بجسر من رباط مضاعف. ففي حالة guanbenz الجسر هو المجموعة -CH=N بينما في حالة guanfacine فالجسر هو -CH2CO– وفي كلا المركبين إن الارتباط بين جوهر غوانيدينو والجسر يساعد على إنقاص Pka لهذه المجموعة شديدة القلوية وبالتالي فضمن pH الجسم الفيزيولوجي فالشكل الملحوظ لهذين المركبين هو الشكل غير المتشرد. فنلاحظ أن الاختلاف بين هذين المركبين والكلونيدين يظهر في قيمة العمر النصفي للتصفية (الإزالة) وفي استقلابهما والإطراح الكلوي. ففي الكلونيدين يتراوح عمر النصف للتصفية بين 20- 25 ساعة بينما guanbenz هو حوالي17 ساعة ويملك guanfacin فترة التأثير الأقصر بين هذه المركبات الثلاثة مع عمر نصف حيوي حوالي 6 ساعات. يطرح الكلونيدين و guanficin تطرح بشكل غير متبدل بالبول بحوالي ٥٠-٦٠% وكمية قليلة جداً من guanbenz تطرح بشكل غير متبدل بالبول.

٧ – ابراكلونيدين و بريمونيدين Apraclonidine و Brimonidine :

وجد أنه بالإضافة إلى استخدام الكلونيدين كدواء خافض للضغط فإنه يعطى في عدد من الحالات الأخرى كالوقاية من الشقيقة وفي حالات الزرق والانسحاب الأفيوني والتخدير حيث يعطي فوائد جيدة.

مما يدفعنا إلى تطوير مشابهات(مضاهئات) للكلونيدين لاستخدامها في بعض الحالات الخاصة السابقة ومنها Apraclonidine و Brimonidine وكليهما ذو تأثير لنتقائي على المستقبلات α_2 مع العلم أن نسبة α_1: α_2 هي ١:٣٠ و ٦:١٠٠٠ فكلاهما يخفضان الضغط داخل العين بإنقاص إنتاج الخلط المائي وزيادة إفرازه من العين ولكن Apraclonidin يستخدم خاصة للتحكم بالضغط داخل العين أثناء عمليات الليزر. أما Brimonidine يستخدم في نفس الحالة السابقة وبالإضافة إلى Tiazanidin والذي وجد أنه يستخدم لعلاج التشنج في حالات التصلب المتعدد وعمليات النخاع الشوكي. وذلك بتحريض مستقبلات α_2 ولإنقاص تحرر

٢- متوكسلمينMethoxamine:

منبه لنتقائي آخر لمستقبلات α_1 يستخدم بالمعالجة باسم (Vasoxyl) وهذا العقار مقبض وعائي لا يملك تأثير منبه للقلب ولكن يجب حقنه ببطء وذلك بسبب تحريضه لمنعكس للجيب السباتي بالقلب. وتأثيره المقبض الوعائي أقل من الفنيل إفرين ويستخدم أثناء العمليات ليحافظ على ضغط شرياني دموي وبخاصة في حالات التخدير القطني. ولا يحرض الجملة العصبية المركزية.

٣- مدودرين Medodrine:

وهو دي ميتوكسي - ß فنيل ايتيل أمين ويستخدم في المعالجة لتأثيره المقبض الوعائي وبشكل خاص في حالات انخفاض الضغط الانتصابي المقلد للودي. مدودرين هو طليعة N-glycyl للناهض Desglymidodrine ذو التأثير الانتقائي المنبه لمستقبلات α_1. إن إزالة المجموعة N-glycyl تحدث في الكبد أثناء وبقية الجسم بتأثير الأميداز.

٤- نافازولين ، تتراهيدروزولين، لكزيلوميتازولين، وأوكسي ميتازولين .

Naphazoline، Tetrahydrozoline , Xylometazoline , Oxymetazoline

وهي ٢- آرالكيل إميدازولينات منبهات لكل من 1 α و α2 الأدرينالية. وهذه المركبات تستخدم لتأثيرها المقبض الوعائي كمزيلات للاحتقان الأنفي والعيني ولها ثنائية محددة للجملة العصبية المركزية وتوجد بالشكل المتشرد ضمن PH الجسم الفيزيولوجي لكونها ذات طبيعة قلوية شديدة فمثلاً PKa (ثابتة تشرد الأساس) للايميدازولين من ٩-١٠

٥-الكلونيدين : Clonidine

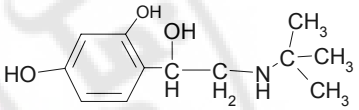
هو مثال لمشتقات Phenylimino imedazolidine والتي صممت لتكون ذات لنتقائية لمستقبلاتα_2.

مع العلم أن نسبة مستقبلات α_1: α_2 هي ١:٣٠٠ في الحقن الوريدي للكلونيدين فإنه يظهر تأثير مقبض للأوعية نتيجة لتنبيه مستقبلات α المحيطية مما يسبب الارتفاع بالضغط قد يليه لنخفاض طويل الأمد في الضغط نتيجة قدرة الكلونيدين على دخول الجملة العصبية المركزية وتنبيه مستقبلاتα_2 في الدماغ مؤدياً إلى تناقص الدفق الودي من الجملة العصبية وبالتالي لنخفاض في المقاومة المحيطية وهبوط في الضغط. يمكن للكلونيدين أيضاً ان يسبب بطء في القلب وذلك نتيجة التنبيه المركزي للعصب المبهم وتحريض مستقبطت α_2 الأدرينالية قبل المشبك كل هذه التأثيرات الفارماكولوجية جعلت من الكلونيدين قليل الفائدة في علاج ارتفاع الضغط ، قدرة الكلونيدين و متشابهته (مضاهئاته) analogous كمضاد لارتفاع الضغط يعتمد على قدته على التأثير بالمستقبلات α_2 وقدرته على الدخول على الجملة العصبية المركزية حيث أن قلوية مجموعة الغوانيدين (الطبيعي Pka =13.6) بسبب ارتباطها المباشر مع حلقة دي كلور فينل. ولذلك في PH الجسم الفيزيولوجي فإن الكلونيدين سوف يتواجد بشكل غير متشرد ولضح وهذا ما يتطلبه المرور إلى CNS. كما

زهري خفيف كنتيجة لأكسدة الوظيفة الكاتيكولية، وهو يملك نصف عمر حيوي في البلاسما حوالي ٢ دقيقة ويستقلب بوساطة COMT وتفاعلات الصم وليسبوساطة MAO.

ج - محرضات مستقبلات ß الأدرينالية:ß -Adrenergic Receptor Agonists .

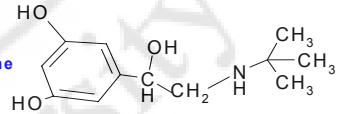
١- ليزوبيرونترنولIsoproterenol:



Isoproterenol ايـــــزوبيروترنول

وهو محرض Prototypical لمستقبلات ß الأدرينالية بسبب لستبدال مجموعة ليزوبروبيل على ذرة الآزوت والتي ليس لها أي تأثير على مستقلات α ولكنها تؤثر في كلا المستقبلاتβ_1 وβ_2 ولذلك فهي يمكن أن تسبب زيادة في النتاج القلبي بتحريضها لمستقبلات β_2 تسبب توسع قصبي من خلال تحريض مستقبلات β_2 في الجهاز التنفسي ويمكن أن تسبب أيضاً تأثيرات استقلابية ما عدا قدرتها على تحريض مستقبلات ß.Isoproterenol يستخدم بالاستنشاق و حقن ولستخدامه الطبي الرئيسي هو لإزالة التشنج القصبي المرافق للربو القصبي فهو أحد أفضل الموسعات القصبية المتوفرة. أحد تأثيرلته الخطرة هو التنبيه القلبي في هذه الحالة. ولكن هذا التأثير يجعله يستخدم في معالجة الحصار القلبي. بعد إعطاءه عن طريق الفم فإن الامتصاص عشوائي وغير معتمد ومدة تأثير الدواء بعد الاستنشاق من ١-٣ ساعات. السبب الرئيسي لقلة امتصاصه وما يتعلق بها من قصر في مدة التأثير هو تحوله الاستقلابي وذلك بلنضمام السلفات والغلوكوكورئيد إلى حلقة الهيدروكسيلاز أو بتفاعل إمتال بوساطة COMT. وعلى عكس الإيبينفرين ونورلبينفرين فإن Isoproterenol لا يبدي ميلاً للأكسدة بنزع الأمين بوساطة MAO وحتى لو كان أمين فإنه حساس للضوء والهواء ومحاليله المائية تصبح زهرية. مشكلات Isoproterenol في نقص الانتقائية للمستقبلات ß وسرعة لستقلابه وتحوله لشكل غير فعال أصبحت تظهر بشدد عند تصميم وتطوير عدد من محرضات مستقبلات β_2 وهذه المركبات ترخي العضلات الملساء للقصبات والرغامى والعضلات الوعائية الهيكلية الوعائية الداعمة وهذه المركبات يستخدم عند معالجة الربو القصبي الحاد أو المزمن والأمراض الرئوية الانسداد.

٢- ميتا بروترنول وتربوتالين Metaproterenol و Terbutalin:



Terbutaline

النافل العصبي أمينو أسيد من الأعصاب الشوكية.

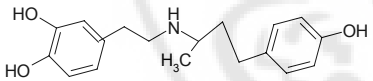
٨- ميتيل دوبا Methyldopa:

إن المشتق فينل ليتل أمين والذي يظهر لنتقائية للمستقبلات α_2 هو α ميتل نورلبينفرين. ومن الصيغة التي تظهر علاقة البنية بالتأثير نلاحظ أن وجود مجموعة α ميتل في نواة فنيل ليتيل أمين تجعل المركب ذا تأثر أقوى على المستقبلات α_2 وتقلل من تأثيره على المستقبلات α_1. كذلك فإن ميتل نورلبينفرين لا يعطى كدواء وإنما ناتج لستقلابه الميتل دوبا هو الذي يعطى. وهو مركب ذو بنية مشابهة للـ L - dopa حيث يستخدم كركازة بديلة للأنزيم L-aromatic amino acid decarboxylase وناتج هذا التفاعل الأنزيمي هو α - mthyl dopamine هذا المركب الوسطي يتأثر بأنزيم Dopamine ß- hydroylase ليعطي مصاوغ فراقي diastereoisomer وبمعالجة الكريون في الشكل R مع مجموعة – ß- hydroxyl والكريون في الشكل S مع α - methyl يتفاعل لستبدال فهذا يؤدي إلى أن α- ميتل نورلبنفرين يؤثر في المستقبلات α_2 في CNS مثل الكلونيدين ميتل دوبا يستخدم بالطريق الفموي حصراً وفي حالة وجودة كشاردة مذبذبة zwitterionic منحلة ولمتصاصه يتراح بين ٨-٦٢% وظهر أنه يتطلب لنتقال للحمض الأمينية كما ويتأثر الامتصاص بالطعام فحوالي 40% من المقدار الممتص ينقلب إلى ميتل دوبا - 5- سولفات في العنشاء المخاطي لخلايا الأمعاء. الدخول إلى CNS يتطب عملية نقل فعال. إن الملح الاستري الكلوري للميتل دوبا يسمى methyldopate (Aldomet ester) طور ليكون منحل بالماء لاستخدامه في المستحضرات الحقنية ميتل دوبات ينقلب بالجسم إلى ميتل دوبا بتفاعل أسترة.

ث - محرضات مستقبلات α و ß معاً Dual α– and ß -Adrenergic Receptor Agonists

١ - دوبيوتامين Dobutamine:

هناك مفلدات ودية صنعية لها تأثير مباشر على كلا المستقبلات αوß ومنها الدوبيوتامين (Doburex) .

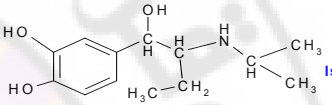


Dobutamine دوبيوتـــــامين

بنية الدوبيوتامين تظهر كونه مشابه (مضاهئ) للدوبامين وذلك باستبدال ١- ميتل - 3(4 هيدروكسي فنيل) بروبيل على مجموعة الإيمينو وهذا الاستبدال يمنح المركب كريون عطري غير متناظر وبهذا يتواجد الدوبيوتامين بشكل زوج من مصاوغ مرآتي Enantiomer وكل مصاوغ له خواص فارماكولوجية محددة فمثلاً المصاوغ Enantiomer (+) الميمن محرض لكلا المستقبلات β_1 و β_2 وعلى العكس المصاوغ Enantiomer (-) قدرته على تحريض المستقبلات أقل بـ ١٠ مرات لكلا المستقبلات β_1 و β_2. يعطي الدوبيوتامين بالحقن الوريدي لأنه ليس فعال فموياً، كما أن المحاليل الدوائية يمكن أن يعطي لون

الاستنشاقية كل ما سبق من محرضات β_2 تملك على الأقل واحد chiral وتستخدم أمزجة راسيمية Fromoterol يملك مركزين chiral ويستخدم كمزيج واسيمي لـ (R,R) enantiomers و (S,S)

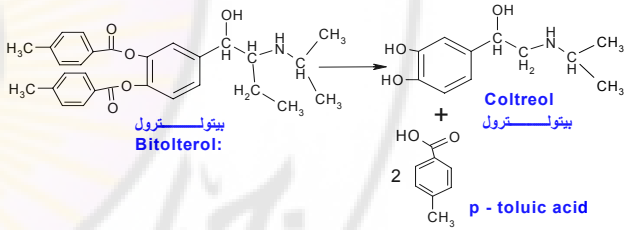
٥- ازوتارينIsoetharine :



Isoetharine ازوتـــــارين

هو العقار الآخر المقلد الودي والذي وجد أنه يستخدم كموسع للقصبات هو α ايتيل كاتيكول آمين (Isoetharine) وهذا المركب أضعف من Isoproterenol في تنبيه المستقبلات ß وبالإضافة لذلك فإن الانتقائية تجاه مستقبلات β_2 ليست كبيرة كالتي تشاهد مع مركبات مثل Terbutaline أو albuterol وذلك بسبب وجود مجموعة α ايتيل. إن Isotharine لا يستقلب بواسطة MAO وذلك لكونه يحتوي نظام حلقة كاتيكول ولكنه يستقلب بفعالية قليلة بواسطة COMT وبفعالية قليلة في O-sulfated وهو يملك فترة تأثير مماثلة لـ Isoproterenol.

٦- بيتولترول Bitolterol :



بيتولـــــترول
Bitolterol:

Coltreol
بيتولـــــترول

p - toluic acid

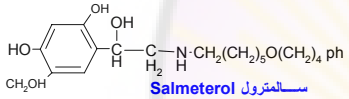
وهو طليعة دواء من محرضات β_2 الانتقائية الأدرينالية. وجود مجموعتين من *p* – toluic acid في بيتولترول Bitolterol تجعله محباً للدسم بشكل أكثر من Coltreol. إن Bitolterol يعطي بالاستنشاق في حالات الربو القصبي والتشنج القصبي ويماه hydrolyse بوساطةالاستراز في الرئة والأنسجة المختلفة لإنتاج مركب فعال هو Cotlterol إن Bitolterol يملك فترة تأثير أطول من Isoproterenol حوالي ٥-٨ ساعات ويستقلب بعد الإماهة إلى إستربوساطةCOMT والانضمام.

٧- ريتودرين Ritodrine:

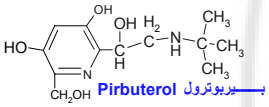
من دراسة علاقة البنية بالتأثير وجد أن تعديل الجزء الكاتيكولي في محرضات ß يؤدي إلى تطوير محرضات انتقائية لمستقبلات β_2 ومثالها Metaproterenol ميتا بروترنول وتربوتالين Terbutalien ولكن Metaproterenol له انتقائية لمستقبلات β_2 أقل منTerbutalien وتربوتالين أو Albuterol وجميع هذه المشتقات تملك إلفة منخفضة لمستقبلات β_2 من Isoproterenol وهذين المشتقين فعالين عن طريق الفم ويملكان فترة تأثير أطول وهذا يسبب كونهما لا يستقلبان بـ MAO أو COMT. حيث أن استقلابهما يتعلق بشكل مبدئي بالانضمام الغلوكوروني وكليهما يظهر انتقائية لمستقبلات β_2 . نلاحظ أن معظم التأثيرات الفلبية المتعلقة بهذين المركبين تشاهد بالجرعات المرتفعة

٣- البوترول ، بيربوترول وسالمترول Albuterol, Pirbuterol, Salmeterol :

وهي أمثلة لمحرضات انتقائية للمستقبلات β_2 والتي تنتج انتقائيتها من استبدال مجموعة ميتا هيدروكسيل لحلقة الكاتيكول بجوهر هيدروكسي متيل.



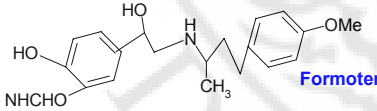
ســـالمترول Salmeterol



بـــــيربوترول Pirbuterol

إن pirbuterol يشبه Albuterol كثيراً بالبنية والفرق الوحيد بينهما هو أن Pirbuterol يتضمن حلقة بيريدين بدلاً من حلقة البنزن الموجودة في Metaproterenol وTerbutaline. إن هذه المركبات السابقة لا تستقلب بـ COMT أو MAO ولكن بالانضمام مع السلفات. هذه المركبات فعالة عن طريق الفم ويظهرون مدة تأثير طويلة أكثر من Isoproterenol حيث تتراوح فترة تأثير كل من pirbutalerol/albuterol/terbutaline إن salmeterol هو محرض جزئي لمستقبلات β_2 وقدرته مماثلة لقدرة Isoproterenol وله فترة تأثير طويلة حوالي ١٢ ساعة.إن فعالية تنسب إلى زمرة فنيل ألكيل المحبة للدسم والمستبدلة على ذرة الآزوت والتي تبدي تدلخلاً مع موقع خارجي قريب إلى الموقع الفعال وهذا المركب يرتبط وينفصل من المستقبلات β_2 ببطء.

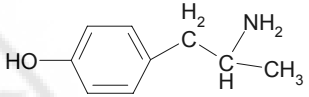
٤- فورمونترول ولفالبوترولFormoterol, Levalbuterol:



فورمونتـــرول Formoterol

إن Formoterol هو مثال آخر لمحرضات مستقبلات β_2 والتي تملك فترة تأثير طويلة تشبه salmeterol وهي ناتجة عن ارتباطه مع الغشاء الليبيدي المضاعف. إن Formoterol يملك بدلية تأثير سريعة أكثر من salmoterol ويستخدم بالاستنشاق وينصح باستخدامه في معالجة الربو مع الستيروئيدات القشرية

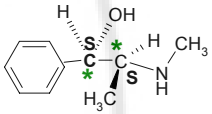
هيدروكســـي أمفتـــامين
Hydroxamphtamine



ان *p* - tyramin ليست له فائدة علاجية فهي مشتقات α-methylated ولكن الهيدروكسي أمفتامين هو عقار مقلد ودي غير مباشر يملك بنية مشابهة قليلة للإفدرين أو الفعل المنبه لـ CNS ولذلك فهو يستخدم لتوسيع الحدقة في الفحص التشخيصي للعين والإجراءات الجراحية ويستخدم في بعض الأحيان بالمشاركة مع بعض الأدوية الحاصرة للكولين مثل الأتروبين لإنتاج تأثير Mydriatic أكبر من التأثير الذي تعطيه الأدوية الموسعة للحدقة لوحدها.

٢- بسودوافدرين L(+)-L(+)pseudoephedrine:

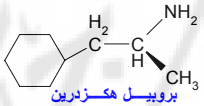
بســـــودوافدرين L(+)-
L(+)pseudoephedrin



هومصاوغ فراقي diastereoisomer المضاعف (SS) للإفدرين ويستخلص بشكل طبيعي Alkaloid من نبات الأفدرا كما أن البسودوافدرين يؤثر بشكل رئيسي بالآلية غير مباشرة. والبنية الرئيسية لهذه الآلية هو Stereochemistry للكربون المحمول على مجموعة ß هيدروكسيل في البسيدو وهذا الكربون هو الذي يعطي التأثير المباشر الأدرينيرجي و الافدرين يتواجد في عدة مستحضرات OTC لمعالجة الزكام والاحتقان كما انه يساعد على زيادة ضغط الدم ،ولا يستعمل مع مثبطات MAO.

٥- بروبيل هكزدرين Propylhexedrine :

بروبيـــل هكـــزدرين
Propylhexedrine

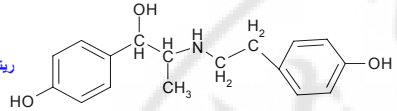


هو مشابهة (مضاهئ) للأمفتامين الذين لستبدلت حلقته العطرية بحلقة سيكلوهكزان فهذا العقار هو مقبض وعلني له تأثير مضاد لاحتقان الأغشية المخاطية الأنفية وتأثيره رافع ضغط Pressor حوالى ١.٥ من تأثير الأمفتامين، كما أنه ينتج أقل تأثير على CNS ولستخدامه الرئيسي كمقبض وعلني موضعي على مخاطية الأنف لمعالجة الاحتقان والزكام الشائع وسيلان الأنف التحسسي أو التهاب الجيوب.

٥-٣ المقلدات الودية المؤثرة بمزيج من الآليات:

الفينيل ليتيل أمين Phenylethylamine هو مثال عن مقلد ودي يؤثر بآليات مختلفة وذلك بسبب كونه لا

ريتـــــودرين **Ritodrine**



هو محرض لنتقائي للمستقبلات β_2 ويستخدم للتحكم بالمخاض Permator وألم الجنين الناتج عن زيادة فعالية الرحم. إن هذه الفعالية المؤثرة بالرحم تكون مديدة أكثر من فعالية على الجهاز القلبي الوعائي والتي يمكن أن تقارن بشكل ضئيل مع تلك التأثيرات الناتجة عن محرضات ß غير الانتقائية. والتأثيرات القلبية الوعائية الناتجة عند تعاطيه هي تسرع قلبي متوسط وتناقص قليل بالضغط الانبساطي يعطى عادة بالحقن الوريدي لكي يوقف Premature labor ويمكن أن يستخدم عن طريق الفم.

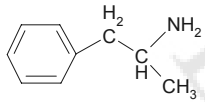
ح- محرضات β3 الأدرينالية: ß3 -Adrenergic Receptor Agonists

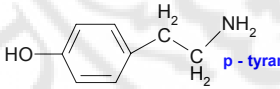
وهي محرضات لنتقائية مباشرة لمستقبلات $ß_3$ لم تستخدم لكن تحريض هذه المستقبلات يحرض عملية تحليل الدسم. حيث تستخدم هذه المركبات لعلاج السمنة (منحفة) وكأدوية لمعالجة الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين.

٥-٢ - المقلدات الودية غير المباشرة: Indirect –Activity Sympathomimetics

وهي تعمل بتحرير نورلينفرين الداخلي حيث تدخل إلى النهايات العصبية بطريق النقاط الفعال وإزلحة نورلينفرين من حبيبات التخزين حيث أن الصفات البنيوية تقود إلى حصر الفعالية المقلدة الودية غير المباشرة لفينل ليتيل أمين كما في المقلدات الودية المباشرة كما أن وجود كاتيكول هيدروكسيلاز يعزز قدرة التفعيل غير المباشر للفنيل ليتيل أمين (أمفيتامين). أن مقلدات الودي غير المباشرة والتي تستخدم في المعالجة ليست مشتق كاتيكولي فهي في معظم الحالات لا تحوي على جوهر هيدروكسيل. وعلى العكس ففي المقلدات الودية المباشرة فإن وجود مجموعة ß هيدروكسيل ينقص ووجود مجموعة α متيل تزيد من الفعالية الودية غير المباشرة . إن أي لستبدال على الآزوت ينقص الفعالية غير المباشرة ومع لستبدالات أكثر من المتيل يحول المركب إلى شكل غير فعال. فنيل ليتيل أمين والذي يجري على مجموعة أمينو Tertiary هو غير فعال كعامل محرر لا- نورلينفرين إن الامفتامين و *p* - tyramine غالباً تذكر كمقلدات ودية غير مباشرة محيطية Prototypical ولكن حتى نمط أدوية الأمفتامين وفعاليتها على CNS .

Amphtamine
أمفيتـــــامين



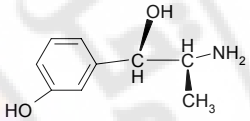


p - tyramine

١ - هيدروكسي أمفتامين Hydroxamphtamine .

في المستحضرات (OTC) أو المتناولة دون وصفة كقاطع للشهية ومعالجة حالات السعال والبرد الشائع حتى عام 2001 حيث وصت منظمة الأدوية والأغذية FDA بسحبه من المعالجة الطبية حيث أوضحت الدراسات ازدياد مخاطر النزف عند النساء الشابات اللولتي يتعاطينه.

٣. مترامينول (Metaraminol (Aramine:



Metaraminol
متـــــرامينول

وهو مشابه بالبنية للفنيل إفرين ما عدا أنه أمين أولي بدلاً من ثانوي حيث يؤثر بمزيج من الحيات المختلفة مع قدرته على التأثير المباشر وبشكل خاص على مستقبلات α الأدرينالية. وهو يستخدم الحقن Vasopressor في معالجة حالات انخفاض الضغط الحادة الناتجة عن التخدير الشوكي وهو يستخدم لمعالجة حالات انخفاض الضغط الناتجة عن أسباب أخرى والتي تسبب الصدمة.

٥. حاصرات مستقبلات الأدرينالية: Adrenergic Receptors Antagonist

α - Adrenergic Receptors Antagonist:الأدرينالية α ١-٥ حاصرات المستقبلات

بشكل مغاير لحاصرات مستقبلات ß الأدرينيرجية والتي تحمل تشابهاً بنيوياً واضحاً مع المقلدات الأدرينالية . النوراِيبي نفرين، الإيبي نفرين و فإن حاصرات المستقبلات α الأدرينالية تتألف من عدد من المركبات ذات البنية الكيميائية المختلفة والتي تحمل تشابهاً أقل وضوحاً مع مقلدات مستقبلات α الأدرينالية.

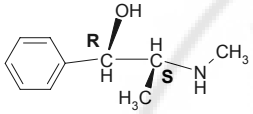
أ- حاصرات مستقبلات α غير الانتقائية : Nonselective α Receptors Antagonist

١. تولازولين و فينتولامين Tolazoline and Phentolamine

تشبه العوامل في هذه الزمرة بنيوياً مقلدات α من زمرة الإيميدازولين مثل naphazoline, tetrahydrozoline, Xylometazoline ويحدد نمط المجموعة المرتبطة بحلقة الإيميدازولين فيما إذا كان الإيميدازولين مقلداً أو حاصراً. ويمثل مجموعة حاصرات α من زمرة الإيميدازولين مركبان لثنان يستخدمان علاجياً هما Tolazoline (Priscoline) و Phentolamine (Regitine) وكلاهما عوامل حاصرة تنافسية (عكوسة). الفنتولامين هو حاصر α الأكثر فعالية ولكن لا يفيد أي من الدولئين في معالجة فرط التوتر الشرياني الأساسي نظرياً يجب أن تكون التأثيرات الموسعة وعائياً لحاصرات α ذات فائدة في تدبير فرط التوتر الشرياني و بكل الأحوال يملك الـ Tolazoline وPhentolamine فعالية حاصرة لكل من α_1 و α_2 ويسببان تسرع قلب. وعلى ما يبدو فإن التأثيرات الحاصرة لهذه المواد على المستقبلات α_2 قبل التشابك تساهم في تأثيرلتها المحرضة للقلب عبر تعزيز تحرر النوراِيبي نفرين. يملك كلا العاملين تأثيراً موسعاً وعائياً مباشراً على العضلات الملساء الوعائية أو الذي قد يكون أكثر وضوحاً من تأثيرلتها الحاصرة

يمتلك مجموعات هيدروكسيل على حلقته العطرية ولكنه يملك مجموعة ß-hydroxyol

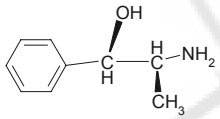
١. D(-) - ايفدرين D(-)ephedrine



(-)D - ايفـــــدرين
D(-)ephedrine

هو مثال آخر فهذا المركب القلوب والذي يمكن الحصول عليه من أنواع مختلفة من النباتات مثل الأفدرا وغيرها فمثلاً نبات Mahuang والذي عرف لدى الصينيين منذ عام 2000 B.C. أما نبات الأفدرا فعرف سنة 1885 . إن الافدرين يملك 2 كربون غير متناظر ولذلك فله 4 أشكال فعالة فالمماكب Erythro يدعىافدرين أما المماكب Threo فيدعى Pseudoephedrine (الافدرين الكاذب). والافدرين الطبيعي هو isomer(-)D وهو الأكثر فعالية بين المماكبات الأربعة وذلك كأمين رافع ضغط وله لنتشار واسع كشكل صحيح وعلى ذرة الكربون غير المتناظرةوالمرتبطة مع مجموعة هدروكسيل و مع مجموعة المتيل لذا يتواجد الافدرين بالشكلين R و S مما يحدث التأثير المثالي على المستقبلات الأدرينالية ان الافدرين يتخرب بالتدريج ويغمق لونه عند التعرض للضوء كما أن الافدرين الحر هو أساس قوي ومحاليله المائية تملك pH يفوق ١٠ أما أملاحه تملك Pka=9.6 هذا المركب يؤثر في كلا المستقبلات α و ß وقدرته أقل من النوادرينالين .أما كرافع ضغط pressor وقدرته المقبضة الوعائية الموضعية فتستمر لفترة طويلة مقارنة مع النوادرينالين . وبما أنه لضافة الهيدروكسيل ونزع الميتيل, *p* – hydrocylated , و N - demethylated فهو يستقلب بمجموعة سيتوكروم أوكسيداز p-450 الافدرين وأملاحه تستخدم فموياً أو كحقن وريدي أو عضلي وذلك لأغراض مختلفة لمعالجة الحساسية أو الزكام أو حالات لنخفاض الضغط أو الانسحاب الأفيوني كما يستخدم موضعياً لتقليل السيلان المخاطي الأنفي ولإحداث التأثير المضاد للاحتقان والموسع الحدقي أو القصبي وكما أنه فعال في حالات الربو وحمى القشر والطفح الجلدي.

٢. الفنيل بروبيلنولامين (Propadrine) phenylpropanolamine:



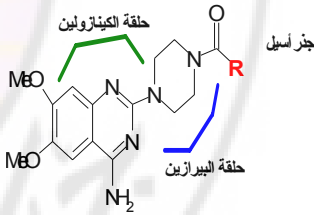
الفنيـــــل بروبـــــانولامين
phenylpropanolamine

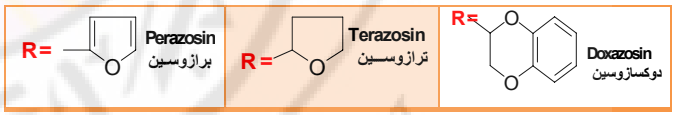
وهو مشابه بالبنية للافدرين ما عدا أنه أمين أولي بدلاً من ثانوية وهذا التعديل يعطيه فترة تأثير كـ Vasopressive بشكل بطيء ومرتفع، وفعل منبه مركزي منخفض أكثر مما في الافدرين. إن تأثيره المضادة للاحتقان الأنفي طويل أكثر من الأفدرين وهو فعال عن طريق الفم ظل هذا المركب الأكثر شيوعاً

sympathectomy) بسبب حصاره الانتقائي للاستجابات الاستثارية للعضلات الملساء ولعضلة القلب. وبالرغم من أن الفينوكسي بنزلمين قادر على حصار مستقبلات الأستيل كولين، الهيستامين، السيروتونين فإن تأثيرلته الدوائية الرئيسية خاصة التوسع الوعائي يمكن أن تعزى إلى قدرته الحاصرة لمستقبلات α الأدرينيرجية. وكما هو متوقع من دوار يحدث مثل هذا التأثير العميق الحاصر لـ α فإن إعطاءه يترافق غالباً مع تسرع قلب لنعكاسي، زيادة نتاج القلب، وهبوط توتر لنتصابي. هناك أيضاً دليل يشير إلى أن حصار المستقبلات α_2 قبل المشبك يساهم في زيادة نبض القلب الناجم عن الفينوكسي بنزلمين. إن بدء عمل الفينوكسي بنزلمين بطيء لكن قد يدوم تأثير جرعة وحيدة من الدواء حوالي ٣ -٤ أيام، إذا يتطلب الأمر لصطناع مستقبلات جديدة لتحل محل تلك التي تتثبط بشكل غير عكوس. تتضمن التأثيرات الأساسية بعد إعطائه زيادة جريان الدم المحيطي، ارتفاع حرارة الجلد ولنخفاض الضغط الدموي، وهو لا يملك تأثيراً على الجملة نظيرة الودية ويملك تأثيراً ضئيلاً على السبيل المعدي المعوي.تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً . تقض الخدمة ء تسرع القلب، لنسداد الأذف وهبوط التوتر الانتصابي، وترتبط كلها بحدوث الحصار الأدرينيرجي. يستخدم الفينوكسي بنزلمين فموياً في التدبير قبل الجراحي لمرضى ورم الفولتم، وفي التدبير المزمن لتلك الأورام غير القابلة للجراحة. يتم امتصاص حوالي ٢٠-٣٠% فقط من الجرعة الفموية.

ت- حاصرات المستقبلات α1الانتقائية:Selective α_1 Receptors Antagonist

١. برازوسين ، ترازوسين ، دوكسازوسين Doxazosin, Terazosin, Perazosin:



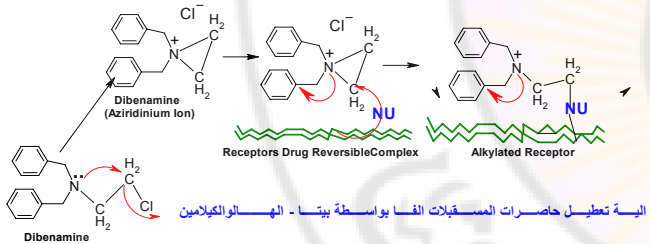


تشكل الكينازولينات مجموعة من حاصرات المستقبلات α_2 فلئقة الانتقائية والتي تتضمن البرازوسين (Minipress) التيرازوسين (Hytrin) ودوكسازوسين (cardura) . تتألف هذه العوامل الثلاثة بنيوياً من ثلاثة مكونات: حلقة الكينازولين، حلقة البيرازين وجذر أسيل. إن مجموعة 4- أمينو من حلقة الكينازولين مهمة جداً في الألفة لمستقبل α_1 . وبالرغم من امتلاك البرازوسين، التيرازوسين، والدوكسازوسين لجذر

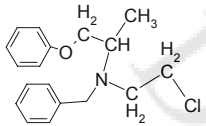
لمستقبلات α .إن تأثير Tolazoline الحاصر ضعيف نسبياً، ولكن تأثيرلته المفادة المشابهة للهيستامين والأستيل كولين ربما تسهم في فعاليته الموسعة الوعائية، تتضمن تأثيرلته المشابهة للهيستامين تحريض إفراز الحمض المعدي، مما يجعل إعطاءه غير ملائم للمرضى الذين لديهم قرحة معدية أو هضمية. وقد لستخدم لمعالجة متلازمة Raynaud (رنو) والحالات الأخرى من التقبض الوعائي المحيطي. يتوافر الـ Tolazoline بشكل حقن ويستطب لاستخدام في فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة عندما لا تكون الوسائل الداعمة ناجحة. يستخدم الفنتولامين لمنع حدوث أو السيطرة على نوب فرط التوتر الشريلني والتي تحدث لدى مرضى ورم الفولتم، ويمكن لستخدامه كمساعدة لتشخيص ورم الفولتم. ولكن عيار مستويات الكاتيكولامينات أكثر أملناً ومصداقية في التشخيص، كما يستخدم أيضاً بالمشاركة مع Papaverine في معالجة العنانة.

ب- حاصرات المسفبلات α غير المعكوسة: Irreversible α - Receptors Blockers

عندما تعطى عوامل هذا الصنف بجرعات مناسبة فإنها تحدث حصاراً أدرينيرجياً يتطور ببطء ومطولاً لا يمكن التغلب عليه بالإيبي نفرين لذا فهي حاصرات غير عكوسة لمستقبلات α . وهي كيميائياً مركبات – β haloalkylamine وبالرغم من أن Dibenamine هو العامل الأولي في هذا الصف، فإن الفينوكسي بنزلمين هو الذي يستخدم علاجياً في هذه الأيام.



Phenoxybenzamine :(الفينوكسي بنزلمين)



الفينوكســـــي بـــــنزامين

Phenoxybenzamine

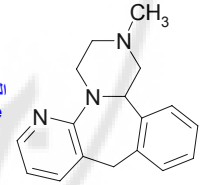
لقد تم وصف عمل الفينوكسي بنزلمين (Dibenzline) على أنه قطع الودي كيماوياً (chemical

تبدي مصاوغات الأندول الفاويدية مثل اليوهمبين درجات متفاوتة من الانتقائية تجاه مستقبلات α_1 و α_2 الأدرينالية، وذلك حسب البينة الكيماوية الفراغية، على سبيل المثال فاليوهمبين وهو حاصر لنتقائي لمستقبل α_2. بينما Corynanthine هو حاصر لنتقائي لمستقبل α_1 ، والفرق الوحيد بين هذين المركبين هو البنية الكيماوية الفراغية النسبية للكربون الحاوي على متبادل كاربوميتوكسي حيث تتوضع هذه المجموعة في اليوهمبين ضمن مستوى جملة حلقة الفاويد بينما تتوضع في corynanthine بوضعية محورية وبالتالي خارج مستوى الحلقات. يزيد اليو همبين ضربات القلب وضغط الدم نتيجة لحصاره مستقبلات α_2 في الجملة العصبية المركزية، وقد تم لستخدامه تجريبياً لمعالجة العنانة عند الذكور.

الدواء	التوافر الحيوي %	نصف العمر (ساعة)	فترة التأثير (ساعة)
البرازوسين Perazosin	٧٠-٥٠	٣-٢	٦-٤
تيرازوسين Terazosin	٩٠	١٢-٩	١٨
الدوكسازوسينDoxazosin	٦٥	٢٢	٣٦

٢. الميرتازابينMirtazapine :

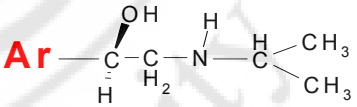
الميرتازابين رباعي الحلقات (Remeron) هو مثال آخر عن حاصرات α التي تبدي لنتقائية لمستقبلات α_2 مقارنة مع α_1. يؤدي حصار المستقبلات α_2 المركزية إلى زيادة تحرر النوراپيي نفرين والسيروتونين وقد أدى هذا إلى بدء لستخدامه كمضاد للاكتئاب. يملك هذا المركب أيضاً فعالية على المستقبلات غيرالأدرينالية، وهو حاصر فعال لمستقبلات السيروتونين HT2 -5، HT3 -5ومستقبلات الهيستامين H1.



الميرتـــــازابين.
Mirtazapine

ج- حاصرات مستقبلات β الأدرينالية:β- Adrenergic Receptors Antagonist

١. العلاقة بين البنية والفعالية:



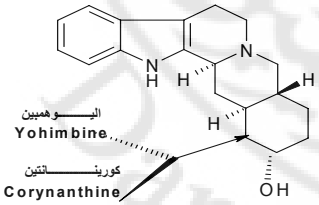
ببرازين مرتبط بحلقة الكينازولين، فإنه يمكن لستبدال هذه المجموعة بأجزاء أخرى حلقية غير متجانسة مكان (جذر البيريدين) دون خسارة الإلفة. تملك طبيعة جذر الأنسيل تأثيراً هاماً على الخصائص الحركية الدوائية. تستخدم هذه الأدوية لعلاج فرط التوتر الشرياني، حيث تقوم بتوسيع كل من الشرينات والأوردة وتبدي الأدوية في هذه الزمرة أفضلية مميزة على حاصرات α الأخرى لأنها تسبب توسعاً وعائياً محيطياً دون زيادة في ضربات القلب أو نتاج القلب وتعزى هذه الأفضلية ولو جزئياً على الأقل إلى حقيقة أن البرازوسين يحصر لنتقائياً مستقبلات α_1 بعد المشبك دون أن يحصر مستقبلات α_2 قبل المشبك. يمكن لستخدام هذه الأدوية أيضاً في فرط تنسج البروستات السليم، حيث تساعد في تحسين معدلات جريان البول. وعلى الرغم من أن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية ضئيلة عادة، فإن التأثير الجانبي الأكثر تواتراً والمعروف بظاهرة الجرعة الأولى First Dose Phenomenon يكون شديداً أحياناً. وهو تأثير مرتبط بالجرعة يتميز بهبوط توتر لنتصابي شديد ملحوظ مع غشي، ويمكن الإقلال من هذه الظاهرة بالبدء بالدواء بجرعة صغيرة وقت النوم. يكمن الفارق الرئيسي بين البرازوسين، التيرازوسين والدوكسازوسين في الخصائص الحركية الدوائية وكما ذكر سابقاً فإن هذه الفروقات تمليها طبيعة جذر الأنسيل المرتبط بحلقة البيرازين. يوضح الجدول التالي مقارنة بين المركبات الثلاث من حيث التوافر الحيوي بعد الإعطاء الفموية نصف العمر وفترة التأثير. يتم لستقلاب هذه الأدوية بشدة وتطرح مستقلباتها في الصفراء. خصائص الحرلئك الدوائية للتيرازوسين، البرازوسين والدوكسازوسين

٢. تامسولوسين Tamsulosin .

يمثل الأريل سلفوناميد التامسولوسين (Flomax) الأول في المجموعة ومن نمط Suptype حاصرات α_1 الانتقائية وهو لنتقائي لمستقبلات α_{1A} الأدرينالية والتي يبدو أنها تسيطر في البروستات. وهناك موافقة على لستخدامه لمعالجة فرط تنسج البروستات السليم حيث يتم إعطاؤه مرة ولحدة يومياً. وقد لا يكون هبوط التوتر الانتصابي كبيراً مقارنة مع الكينازولينات غير الانتقائي

ث- حاصرات مستقبلات α2 الانتقائية: Selective α_2 - Receptors Antagonist

١. اليوهمبين ، كورينانتين Yohimbine, Corynanthine



اليـــــوهمبين
Yohimbine
كورينـــــــــانتين
Corynanthine

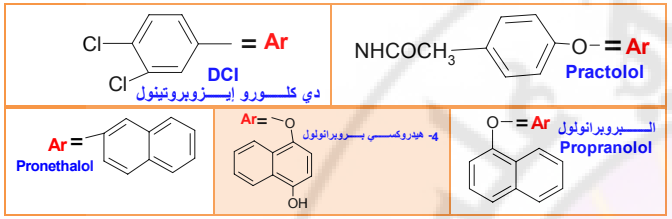
أوكسي بروبانول أمين، ويجب أن تكون أميناً ثانوياً من أجل فعالية أمثل. تظهر العوامل الحاصرة لـ ß لنتقائية عالية حسب مشكلها ثلاثي الأبعاد في إظهار تأثيرلتها الحاصرة لـ ß وأما في العوامل المقلدة للودي فإن شكل الكربون الحامل للهيدروكسيل في السلسلة الجانبية من أريل أوكسي بروبانول أمين يلعب دوراً هاماً في تفاعل الأدوية الحاصرة لـ ß مع مستقبلات ß. ويجب أن يملك هذا الكربون شكل (S) من أجل ألفة أمثل لمستقبل ß.

أن المصاوغ المرآتي Enantiomer على شكل (R) أقل فعالية بـ 100 مرة وتشير المعلومات المتوافرة إلى ان المصاوغ المرآتي الأكثر فعالية دولئياً يتفاعل مع المستقبل بطريقة مشابهة لما تحدثه المقلدات وبكل الأحوال يبدو بأن الخصائص البنيوية للجزء العطري من الحاصر تشوش المستقبل أو تتفاعل معه بطريقة تثبط التفعيل. وبالرغم من أن كامل الفعالية الحاصرة لـ ß تتوضع في مصاوغ مرآتي واحد، فإن البروبرانولول وحاصرات ß الأخرى تستخدم سسريرياً كمزائج راسيمية. والاستثناءات العصيدة لذلك هي levobunolol, Timolol, penbutolol حيث يتم استخدام المصاوغ المرآتي (S) لها.

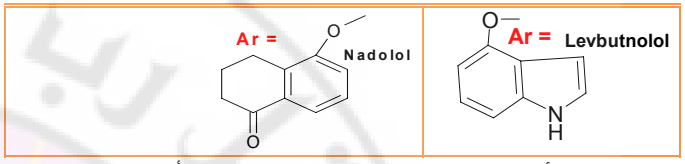
ح - حاصرات ß غير الانتقائية: Nonselective ß- Blockers

البروبرانولول Propranolol: (Inderal)

هو النموذج الأولي من حاصرات مستقبلات ß الأدرينالية، وهو غير لنتقائي إذ أنه يحصر مستقبلات β_1 β_2 بشكل متساوٍ. البروبرانولول مثله مثل حاصرات ß الأخرى هو حاصر تنافسي حيث يمكن عكس تأثيرلته الشريانية، اللانظميات القلبية، خناق الصدر بعد لحتشاء العضلة القلبية، اعتلال العضلة القلبية ورم الفولتم الوقائة من الشقيقة والرجفان الأساسي. إضافة لذلك يتم لختبار البروبرانولول لمعالجة العديد من الحالات الأخرى مثل القلق، الفصام، متلازمة ترك الكحول والسلوك العدولني. تقع بعض معظم التأثيرات الظاهرة للبروبرانولول على الجملة القلبية الوعائية وبحصار مستقبلات ß على القلب يقوم البروبرانولول بإبطاء القلب، إنقاص قوة التقاص ولنقاص نتاج القلب. قد يؤدي إعطاء البروبرانولول إلى زيادة المقاومة المحيطية بسبب الفعالية الودية الانعكاسية وحصار الستقبلات الوعائية β_2 . يمكن أن يعزى التأثير الخافض للتوتر الشرياني ولو جزئياً إلى قدرته على إنقاص نتاج القلب بالإضافة لتثبيطه تحرر الرنين من الكلية وبما أن البروبرانولول لا يبدي لنتقائية لمستقبلات β_1 فإنه مضاد لستطباب بوجود حالات مثل الربو والتهاب القصبات. لقد لفت البروبرانولول الانتباه جيداً من حيث تأثيره الفارملكولوجي بما يسمى بالفعالية المثبتة للغشاء membrane stabilizing activity. هذا التأثير غير نوعي (أي أنه ليمس متوسطاً بمستقبل معين) ويشار إليه أيضاً بالتأثير المخدر الموضعي أو بالتأثير المقلد للكينيدين. ويملك كلا المصاوغين الفعالية المثبتة للغشاء ومن غير المحتمل تؤدي الفعالية غير النوعية المثبتة للغشاء أي دور في الفعالية السريرية لحاصرات ß وذلك أن التركيز المطلوبة لإحداث هذا التأثير تفوق بشدة تلك الحاصلة بالجرعات

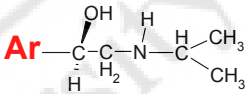


لم يتم الإخبار عن حاصر ß حتى العام 1958 عندما وصف Powell وSlater فعالية دي كلورو إيزوبروتينول (DCI).حيث تشبه بنية DCI بنية Isoproterenol باستثناء لستبدال مجموعات الكاتيكول هيدروكسيل بمجموعتي كلورو. هذا التعديل البنيوي البسيط الذي يشمل لستبدال مجموعات الهيدروكسيل العطرية قد أعطى الأساس لكل الجهد لاحقاً لتصميم وتصنيع حاصرات لمستقبلات ß فعالة علاجياً ولسوء الحظ فإن DCI ليس حاصراً نقياً ولكنه يملك تأثيراً مقلداً جزئياً. إن تأثيرDCI المباشر الأساسي المقلد للودي قد أعان تطويره كدواء فعال سريرياً.أما مركب البرونتالول Pronethalol هو ثاني حاصرß هام تم وصفه، وبالرغم من امتلاكه فعالية مقلدة للودي أقل من DCI فقد تم سحبه من التجارب السريرية بسبب التقارير عن إحداثه لأورام في التيموس عند الفئران. وخلال سنتين بعد هذه التقرير قام Stephenson ack Bl بوصف تأثيرات البروبرانولول الحاصرة لـ ß. والذي يملك بنية قريبة نسبياً من Pronethalol، وقد أصبح البروبرانولول أكثر الأدوية دراسة ولستخداماً على نطاق واسع في الممارسة العلاجية، ويشكل المقياس الذي تتم مقارنة كل حاصرات ß الأخرى به. ينتمي البروبرانولول إلى مجموعة العوامل الحاصرة لـ ß المعروفة بـ أريل أوكسي بروبانول أمين، يعكس هذا الاسم حقيقة أن مجموعة OCH2 مندمجة ضمن الجزيئة بين الحلقة العطرية وسلسلة الايتيل أمينو الجانبية وبسبب تكرار وجود هذه البنية في حاصرات ß فقد تم الافتراض بأن مجموعة OCH2 توجد في العديد من المركبات التي حاصرات قوية لـ ß لهذه الجزيئات، ولكن هذا ليس الحقيقة الأخيرة إلى الاستنتاج أن طبيعة الحلقة العطرية وبدلئلها هي المحدد الرئيسي للفعالية الحاصرة لـ ß . تؤثر مجموعة الأريل أيضاً على امتصاص، إطراح، ولستقلاب حاصرات ß. تحدد طبيعة الحلقة العطرية أيضاً لنتقائية حصار ß1 إحدى العلامات البنيوية الشائعة للعددي م الحاصرات الانتقائية للقلب هي وجود متبادل بارا بحجم كاف على الحلقة العطرية مع غياب متبادل ميتا. Practolol هو النموذج الأولي لحاصرات β_1 في هذه المجموعة البنيوية، وبالرغم من عدم السماح باستخدامه في USA فقد كان حاصر β_1 الانتقائي للقلب الأول المستخدم بشدة عند البشر، ولكن بسبب إحداثه لتأثيرات سمية عديدة فإنه لم يعد مستخدماً بشكل عام في معظم البلدان. كما في المقلدات الودية فإن المجموعات الأليفاتية الضخمة مثل ثلاثي tert البوتيل وإيزوبروبيل توجد بصورة طبيعية على الوظيفة الأمينية لحاصرات مستقبلات ß من نمط أريل



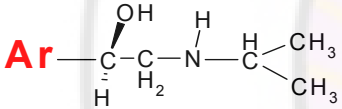
المركبات الخمسة الأولى تستخدم لمعالجة فرط التوتر الشرياني يستخدم النادولول أيضاً في المعالجة طويلة الأمد. وفي المعالجة بعد لاحتشاء العضلة القلبية. يستخدم السوتالول كمضاد لانظميات في معالجة اللانظميات لابيطنية والرجفان الأذيني لأنه يحصر تيار +K الداخل مما يؤخر عود الاستقطاب القلبي إضافة على فعله الحاصر لـ ßالأدرينالية. يستخدم **metipranolol , Levobunolol , Timolol , Carteolol** موضعياً لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية، تنقص هذه العوامل الضغط ضمن المقلة بدون أن تؤثر على حجم الحدقة أو المطابقة ء وبالتالي تعطي أفضلية على العديد من الأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج الزرق. وبالرغم من عدم معرفة الآلية الدقيقة التي تقوم من خلالها حاصرات ß بإنقاص الضغط ضمن المقلة فإنه يعتقد بأنها تنقص إنتاج الخلط المائي. وبالرغم من إعطاء هذه العوامل ضمن العين إلا أنه يمكن أن يحدث امتصاص جهازي لها مما يؤدي إلى حدوث تأثيرات جانبية مثل بط ء القلب وتشنج القصبات الحاد لدى المرضى الذين لديهم داء قصبي تشنجي. يمتلك البيندولول فعالية مثبتة للغشاء متوسطة وفعالية داخلية مقلدة لـ ßهامة، يملك penburolol , carteololأيضاً فعالية مقلدة جزئية ولكنه ليس بدرجة البيندولول. تؤدي الفعالية الحاصرة لـ ß مع الفعالية الجزئية المقلدة لـ ß إلى إبطاء أقل لنبض القلب أثناء الراحة مقارنة مع العوامل التي لا تملك هذه الفعالية. قد تكون الفعالية المقلدة الجزئية ذات فائدة لدى المرضى الذين يحتمل أن يطوروا بطء قلب شديد أو الذين لديهم احتياطي قلبي ضعيف. يمتلك Carteolol ,Penbutolol , Pindolol , Timolol أنصاف أعمار تقارب نصف عمر البروبرانولول، ولكن نصف عمر Nadolol حوالي 20 ساعة مما يجعله واحداً من حاصرات ß الأطول تأثيراً. يخضع التيمولول إلى استقلاب المرور الأول ولكن ليس إلى نفس درجة البروبرانولول. يتم استقلاب Timolol و Penubtolol بشدة ويطرح في البول مقدار ضئيل أو معدوم من الدواء غير المستقلب. يتم استقلاب البندولول في الكبد بمقدار 60% ويطرح ٤٠% الباقي بشكل غير متبدل في البول، وعلى العكس يخضع النادولول إلى استقلاب كبدي ضئيل جداً ويطرح معظمه في البول بشكل غير متبدل.

د- - حاصرات β1 الانتقائية: β1- Selective Blockers



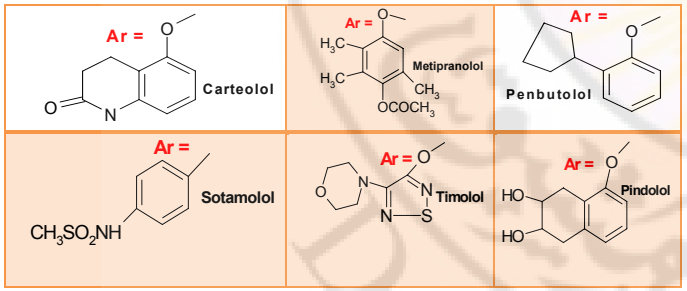
العلاجية الطبيعية من البروبرانولول وحاصرات ß الأخرى. لقد خضع استقلاب البروبرولنولول لدراسة كثيفة، يتم امتصاص البروبرانولول يبدأ بعد إعطائه فموياً، لكنه يخضع في المرور الأول لاستقلاب شديد قبل أن يصل إلى الدوران الجهازي. يتم استخلاص الجرعات الأقل بفعالية أكبر من الجرعات الأعلى مما يشير على أن عملية الاستخلاص قد تصبح مشبعة بالجرعات العليا. إضافة لذلك تتم تمنية المصاوغ المرآتي الفعال بشكل أبطأ من المصاوغ غير الفعال. لقد تم التعرف على مستقلبات عديدة للبروبرانولول، لكن المستقلب الأساسي عند البشر بعد جرعة فموية وحيدة هو Naphtoxylactic acid. يملك أحد المستقلبات أهمية خاصة وهو 4- هيدروكسي بروبرانولول، وهو مركب حاصر ß قوي ويملك فعالية داخلية مقلدة للودي،ومن غير المعروف ما هي المساهمة (إن وجدت) التي يقدمها الـ 4-هيدروكسي بروبرانولول للتأثيرات الدوائية المشاهدة بعد إعطاء البروبرانولول. إن نصف عمر البروبرانولول بعد جرعة فموية وحيدة هو 3-٤ ساعات ويزداد إلى 4-٦ ساعات بالمعالجة طويلة الأمد

خ- حاصرات ß غير الانتقائية الأخرى :Other Nonselective ß- Blockers



هناك العديد من حاصرات ß الأخرى غير الانتقائية تستخدم سريرياً وتتضمن

Nadolol (Corgard), **Pindolol** (Visken), **Penbutolol** (Levatol), **Carteolol** (Cartrol, Ocupress), **Timolol** (Blocarden, Timoptic), **Levbutnolol.(** Betagan**) Metipranolol** (Optipranolol) **, Sotamolol** (Betapace)

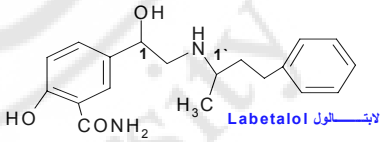


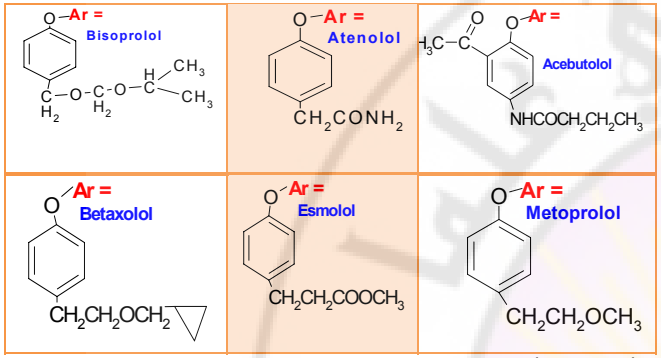
فترة تأثير الـ Esmolol عن الحلمهة السريعة لإستره الفعالبوساطةالانسترازالموجودة في الكريات الحمر. وحمض الكريوكسيل الناجم هو حاصر ß ضعيف جداً ولا يبدو بأنه يظهر تأثيرات هامة سريرياً. يملك المستقلب الحمضي نصف عمر 3- 4 ساعات ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الكليتين. Acebutolol هو الوحيد من زمرة حاسرات β1الانتقائية الذي يملك فعالية دلخلية مفلدة للودي رغم أنها ضعيفة جداً.يمتلك Acebutolol و Betaxoloh فعالية مثبتة للغشاء ولكن هذه الفعالية أضعف بكثير من تلك المشاهدة مع البروبرلنولول. إن أنصاف أعمار Acebutalol و Metoprolol متقاربة مع نصف عمر البروبرلنولول، أما أنصاف أعمار الاتينولول و البيز وبرولول فهي حوالي نصف عمر البروبرلنولول. يمتلك betaxolol أطول فترة تأثير من بين حاصرات β1 الانتقائية مع نصف عمر يتراوح بين 14- 22 ساعة. وكما في البروبرلنولول، يمتلك الميتوبرولول توافراً حيوياً منخفضاً بسبب لستقلاب المرور الأول الهام. وبالرغم من أن التوافر الحيوي لـ Betaxolol مرتفع جداً إلا أنه يتم لستقلابه بشدة في الكبد ويطرح القليل جداً من الدواء بشكل غير متبدل في البول. يمتلك الأتينولول كما النادولول لنحلالاً ضعيفاً بالدسم ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي. يتم لمتصاصه بشكل غير كامل من السبيل المعدي وتوافره الحيوي عن طريق الفم هو حوالي 50%. يتم لستقلاب جزء قليل من الجزء الممتص ويتم إطراح معظمه في البول بشكل غير متبدل. Acebutolol هو ولحد من حاصرات ß القليلة جداً التي تلعب فيها المستقلبات دوراً هاماً في تأثيرلتها الدوائية. يتم لمتصاص هذا الدواء بشكل جيد من السبيل المعدي المعوي ولكنه يخضع لاستقلاب شديد في المرور الأول يحوله إلى Diacetolol يتشكل Diacetolol عبر تفاعل حلمهة لمجموعة الأميد إلى أمين، يليها أسئلة للأمين. بعد الإعطاء الفموي تكون المستويات البلاسمية لـ Diacetolol أعلى من مستويات Acebutalol Diacetolol هو أيضاً حاصر β١ لنتقائي مع فعالية مفلدة جزئية، ويمتلك فعالية مثبتة للغشاء ضئيلة. ويمتلك نصف عمر أطول من الـ Acebutolol (٨-١٢ساعة) ويطرح عن طريق الكليتين.

د- _ حاصرات β مع فعالية حاصرة لمستقبلات α1: β- Blockers with α1– Receptors Antagonist Activity

تم تطوير العديد من الأدوية التي تملك فعالية حاصرة لكل من مستقبلات α و ß ضمن نفس الجزئية. هناك مثالان عن هذه الجزئيات هما Labetalol (Normodyne) و Carvedilol (Coreg).

١. لابتالول Labetalol:





لقد أدى الاكتشاف بأن حاصرات β مفيدة في معالجة المرض القلبي الوعائي مثل فرط التوتر الشرياني إلى تحريض البحث عن حاصرات β لنتقائية للقلب. حاصرات β الانتقائية للقلب هي أدوية ذات ألفة أكبر لمستقبلات β1على القلب من مستقبلات β2 في بافي الأنسجة، ويجب أن تعطي هذه الأدوية الانتقائية للقلب ميزتين علاجيتين لثنتين هلمتين للاستخدام عند مرضى التهاب القصبات أو الربو القصبي. أما الميزة الثانية فيجب أن تكون غياب حصار المستقبلات β2 الوعائية التي تتواسط التوسع الوعائي، مما يؤدي إلى الإقلال من زيادة المقاومة المحيطية والتي تحدث أحياناً بعد إعطاء حاصرات β غير الانتقائية، ولسوء الحظ تشاهد الانتقائية القلبية عادة مع حاصرات β1 فقط بالجرعات المنخفضة نسبياً وتزول معظم هذه الانتقائية بالجرعات العلاجية العادية. وتستخدم في الوقت الحاضر حاصرات β1الانتقائية التالية في المعالجة :

Acebutolol (Sectral), Atenolol (Tenormin), Betaxolol (Kerlone, Bettopic), Bisoprolol (Zebeta), Esmolol (Brevibloc), Metoprolol (Lopressor)

تستطب كل هذه الأدوية عدا esmolol في معالجة فرط التوتر الشرياني، يملك الأتينولول والميتوبرولول الموافقة أيضاً على لستخدلمهما لعلاج خناق الصدر والمعالجة التالية لاحتشاء العضلة القلبية.

betaxolol هو حاصر β1 الانتقائي الوحيد الذي يستطب إعطاؤه في الزرق، يحتطب Acebutolol و Esmolol في معالجة حالات معينة من اللانظميات القلبية. لقد تم تصميم Esmolol خصيصاً ليظهر فترة تأثير قصيرة جداً ونصف عمره ٩ دقائق، يعطى هذا الدواء عن طريق التسريب الوريدي المستمر للسيطرة على نظم البطين عند المرضى الذين لديهم رفرفة أذينية، رجفان أذيني أو تسرع قلب جيبي. إن سرعة بدء تأثيره وفترة تأثيره القصيرة يجعلان منه مفيداً أثناء الجراحة، بعد العمل الجراحي، أو أثاء الحالات الطارئة لسيطرة قصيرة الأمد على معدلات القلب. تزول تأثيرلته خلال ٢٠-٣٠ دقيقة بعد إيقاف تسريبه. يجب تمديد Esmolol بممائل الحقن قبل لستعماله وهو لا يتوافق مع محلول بيكربونات الصوديوم. ينجم قصر

الفصل الثاني عشر

الأدوية المؤثرة في العوامل القلبية الوعائية

Drugs Affecting Cardio vascular agents

١. مقدمة:Introduction

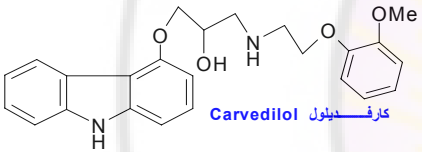
معالجة الأمراض القلبية خضعت التغيرات جذرية منذ سنة ١٩٥٠ حيث لوحظ لنخفاض في معدل وفيات الأمراض القلبية بسب التقدم في مراقبة الأمراض القلبية وذلك عن طريق الفهم الأفضل للحالات المرضية و تطور العوامل المعالجة وكذالك لبتكار تقنيات طبية لمعالجة مشاكل الجهاز الوعائي القلبي، سنتناول في هذا الجزء الأدوية التي تعنى بالقلب و الجهاز الوعائي الدموي .

٢. مضادات النبحة والموسعات الوعائية :Anti anginal Agent and Vasodilator

معظم حالات أمراض الشريان التاجي تحدث بسبب ترسب عصائد Atheromas في بطانة Intima الشرايين الكبيرة والمتوسطة . وتؤدي إلى إرهاق القلب نتيجة نقص التروية وعدم تزويد الأنسجة بالدم الكافي، والنبحة الصدرية هي العرض الأساسي لأمراض القلب بسبب نقصان التروية Ischemia وتتميز بالآلام تقلصيه شديدة في الصدر تبدأ عادة من الصدر إلى الكتف اليسار نزولا في الذراع . لستخدم مركب Amyl nitrite للتخفيف من الآلام النبحة ، وقد كان يعتقد أن النبحة تنشا بسبب ارتفاع الضغط وإن هذا الدواء يقلل ضغط الدم المرافق ولكن عرف فيما بعد أن النتريتNitrite يعالج النبحة بتوسيع الشرايين التاجية وبذلك يغير من عمل القلب، وان الشرايين التاجية في حالة التصلب العصيدي القلبي تكون متوسعة والأدوية الموسعة لن تزيد من كمية الدم الداخل الى القلب بصورة ملحوظة. وللتخفيف من الآلام النبحة نقوم بتقليل لستهلاك القلب للأوكسجين وعلى الرغم من أن الموسعات تستخدم في معالجة النبحة إلا أن من المقنع لكثر فهم لستجابة الحركة الدموية للعوامل المعروفة بفائدتها الطبية للحالات القلبية الوعائية بسبب قابليتها تخفيض المقاومة الوعائية المحيطية، وتشمل الموسعات الوعائية مركبات النتريت العضويةOrganonitrite ومثبطات خميرة المحولة للانجيوتنسين Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) والتي تستخدم لتحسين النتاج القلبي في بعض المرضى الذين يعلنون فشل failure القلب الاحتقاني . تقوم الدورة التاجية coronary بتزويد الدم للأنسجة القلبية للحفاظ على الوظيفة القلبية، ويحاول الشريان التاجي التكيف مع الظروف فيقوم بالتوسع ليلبي لحتياجات القلب فيزوده بكمية كافية من الأوكسجين والمواد الغذائية وإزالة نواتج الاستقلاب . تصاب شرايين القلب التاجية واحد من لكثر الأمراض القلبية لنتشارا ويحدث لكثر مع التقدم بالعمر وغالبا ما ينشىء العديد من التضيقات مما يجعل من الصعب بالنسبة له أن يوفر كمية من الأوكسجين الذي يحتاجه القلب خاصة خلال الجهد الجسدي أو الضغط العاطفي . وبذلك جريان الدم التاجي غير كافي وما يقابله من ازدياد الحاجة للأوكسجين ينتج عنه النبحة الصدرية . الهدف الأساسي هو منع

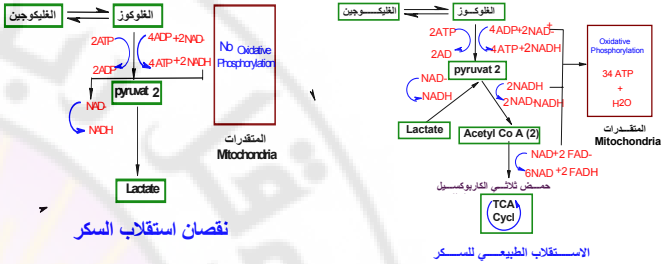
هو مشتق فينيل إيتانول أمين، وهو مثبط تنافسي لكل من مستقبلات$\beta1$ و$\beta2$ الأدرينالية إضافة إلى $\beta1$ وهو حاصر ß أقوى من حاصر α وبما أنه يمتلك ذرتي كربون غير متناظرتين (١ و`١) فإنه يتواجد بشكل مزيج من أربعة مماكبات. وهو المزيج الذي يستخدم سريراً لمعالجة فرط التوتر الشرياني. وعلى كل حال فإن كل منهما يملكك فعالية مختلفة حاصرة لـ α و ß... تتوضع الفعالية الحاصرة لـ ß في المصاوغ المرآتي ( 1 R. 1` R) فقط، بينما تشاهد الفعالية الحاصرة لـ α في المصاوغ المرآتي (1 S, 1`R) و (1S,1`S) ويمتلك الإيزومير (1S,1´R) الفعالية العظمى. يستخدم اللابيتالول سريرياً في فرط التوتر الشرياني. إن ما يبرر لستخدامه لمعالجة فرط التوتر الشرياني هو أن حصاره لمستقبلات α تسبب توسعاً وعائياً، وحصاره لمستقبلات ß تمنع تسرع القلب الانعكاسي الذي يرافق التوسع الوعائي عادة. وبالرغم من الامتصاص الجيد للابيتالول إلا أنه يخضع لاستقلاب شديد في العبور الأول.

٢. كارفديلول *Carvedilol* :



Carvedilol كارفـــــديلول

هو حاصر β يمتلك فعالية حاصرة لمستقبلات α_1 كما اللابيتالول المصاوغ المرآتي (S) فقط هو الذي يمتلك فعالة حاصرة لـ β بينما يحصر المصاوغان الاثنان مستقبلات α_1 هذا الدواء فريد أيضاً لأنه يمتلك فعالية مضادة للأكسدة وتأثيرات مضادة للتكاثر على مستوى الخلايا العضلية الملساء الوعائية وبالتالي فهو يمتلك تأثيراً حامياً للأعصاب وقدرة على إعطاء حماية عظمى قلبية وعائية. يستخدم لعلاج فرط التوتر الشرياني وقصور القلب الاحتقاني.



٤. موسعات الأوعية النترية Nitrovasodilators :

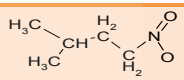
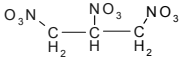
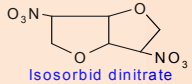
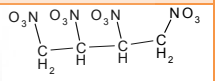
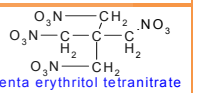
٤-١ آلية عمل مرخيات العضلات الملساء Mechanism of Smooth Muscle Relaxation:

العملية الانقباضية لدى كل أنواع العضلات (ملساء ومخططه) تنظم بصورة رئيسيةبوساطةالفسفرة العكسية للميوسين Myosin . حيث أنه يتكون في العضلات الملساء من سلسلتين ثقيلتين (كل واحد MW 200,000) التي تلتف لتعطي ذيل خيطي . كل سلسلة ثقيلة ومصحوبة بزوجين من السلاسل الخفيفة (MW 160.000 , 20.000) اللتان تعملان كرلكائز لكل من الكالسيوم والكالمودولين(البروتين الرابط للكالسيوم) calcium/ calmodulin dependant protein kinase في عملية الانقباض ، النوكلوتيدات nucleotide الحلقية مثل (cGMP) cyclic guansine mono phosphate و cyclic (cAMP) adenosine mono phasphat تؤدي دورا مهما في تنظيم جهد العضلات الملساء. حيث أن cAMP هو الوسيط المصحوب في خصائص ارتخاء العضلات بالأدوية مثل B- adnergic agonist ناهضات بيتا – الأدرنالية . حيث أنها تنشط protein kinase الذي يفسفر (Myosin light Chain Kinase (MLCK) مؤديا الى عدم فعالينة ومنع فعالية مع الكالسيوم والكالموديلين لفسفرة Myosin ، مما يتدلخل مع الاكتين Actin مسببا تقلص العضلات الملساء . فعالية cGMP في ارتخاء العضلات الملساء تتأثر بعوامل خارجية ودلخلية. حيث صار من المعروف أن موسعات الأوعية النتريةNitrovasodilator تستقلب في خلايا أوعية العضلات الملساء متحوله الى Nitro oxide (NO) حيث أن NO هو وسيط في ارتخاء العضلات الملساء بوساطة تنشيط الـ Guanylate Cyclase لكي تزيد تركيز cGMP دلخل الخلايا . يقوم cGMP بتنشيط protein kinase الذي يقوم بتنظيم مستوى الكالسيوم الحر في خلايا العضلات ويسبب ارتخاء العضلات الملساء بسبب فسفرة MLCK. يتم تصنيع NO في الخلايا المبطنة للأوعية من الحمض الاميني L- arginine بوساطةNO- synthase وبعد إنتاجه في الخلايا ينتشر الى خلايا العضلات ومعالجة الذبحة وتقليل الحاجة للأوكسجين بحيث جريان الدم في الشرايين يكون كافي .ولهذا تستخدم موسعات الأدوية مثال النتروغلسيرينNitroglycerin حيث يقلل الضغط الشريلني وبالتالي يقلل الجهد على البطين الأيسر.وكنتيجة سيقلل ضغط الامتلاء في القلب وهذا يقلل من عمل وحجم البطين و وبالتالي تقل حاجته للأوكسجين بما يسمح للنظام التاجي بتوفير الأوكسجين المطلوب للعضلات القلبية وينزيل الألم .

٣. الاستقلاب في العضلات القلبية الوسطية Intermediary Myocardial Metabolism :

أن طاقة العمليات الاستقلابية في القلب تزود من مركب الفوسفات عالي الطاقة الذي يبدل مع Adenosintriphosphate (ATP) الذي يستهلك في الانقباض، والتبادل الايوني عبر الأغشية ، والعمليات الأخرى المستهلكة للطاقة. وبسبب الاستهلاك العالي للـ ATP في عضلات القلب يتوجب نسبة إنتاج عالي لمركب ATP في المتقدرات Mitochondria . في حالة القلب الطبيعي يكون الاستقلاب هوائي، ونسبة الأوكسجين المستهلك توازي نسبة ATP المصنع من قبل الخلايا أن الحموض الدهنية الحرة التي هي الوقود الأساسي لأنسجة المتقدرات Mitochondria وكذلك كلا من Glucose Acetoacetate , Acetate, Lactate تتأكسد الى ثاني أوكسيد الكربون CO2 وماء. نسبة كبيرة من العضلات القلبية تتألف من متقدرات اذ أن جزيئتين CO2 الناتجة من حموض دهنية متخرية تدخل دوره كريس krebs cycle. وبسبب الأوكسجين الموجود يعاد أكسدة كل من الفلافين flavin المختزل وتميم لنزيم النكوتين لميد Nicotin Amide Coenzyme المتكون من خلال الاستقلاب ، وفي حالة نقصانischemic الأوكسجين أو التروية القلبية سيحدث تثبيط لسلسلة نقل الالكترونات مؤديا الى تراكم الفلافين flavin المختزل و وتميم لنزيم النكوتين لميد Nicotin Amide Coenzyme (بسبب نقص الأوكسجين) وكنتيجة لذلك سوف تتحول الحموض الدهنية الى دهون عوضا عن أكسدتها وكتعويض عن ذلك سيزداد لستهلاك الغلوكوز وتحليل الغليكوجين glucogelysic ولكن pyruvat الناتج لايمكن أكسدته وبدل ذلك يحول الى lactate ونتيجة هذا التحويل من لستقلاب هوائي الى لستقلاب لاهوائي هي فقدان كبير في فعالية العضلات القلبية . أكسدة مول واحد من الغلوكوز في وسط أوكسجيني يعطي (٣٦) مول من ATP بينما في وسط فقير من الاوكسجين يعطي (٢) مول من ATP ناتج عن تحلل الغلوكوز glucolysis ، هذه الخسارة الكبيرة في الطاقة في حالة نقص الأوكسجين تقلل فعالية القلب مؤدية إلى الشعور بالآلام الذبحة كما هو موضح في لستقلاب السكر.

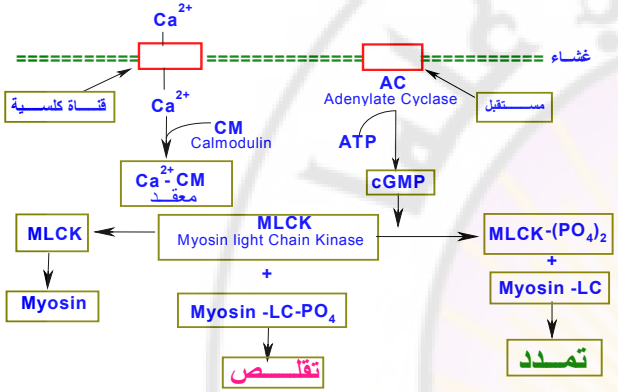
Damascus University

المركبات المستعملة	زمن بدء التأثير(د)	التأثير الأعظمي(د)	مدة التأثير(د)	ملاحظات
 Amyl nitrate	٠.٢٥	٠.٥	١	قابل للتفكك الى Valerie Acid و nitric acid ولمعالجة التسمم بالسيانسيد ويحضر في لمبولات حيث يستنشق
 Nitroglycerine	٢	٨	٣٠	يحضر من glycerin ومزيج حمضي nitric و sulfuric يمتص من قبل الجلد ممكن يسبب صداع للعاملين في تصنيعه.
 Isosorbid dinitrate	٣	١٥	٦٠	يفيد في المعالجة والوقاية من النبحات الشديدة والحادة
 Erythrity Tetranirate	١٥	٣٢	١٨٠	قابلية لانفجار عالية يمدد بلاكتوز أو مانيتول يستخدم لعلاج والوقاية من هجمات النبحة وينقليل الضغط في حالة التضيق الشريلني المسبب لزيالادة الضغط
 Penta erythritol tetranitrate	٢٠	٧٠	٣٣٠	يستطيع أن يمنع لحتشاء العضل القلبي المسبب بالانسداد التاجي

٤-٤ مضادات الكالسيوم Calcium antagonists:

٤-٤-١ الاستثارة - التأثير العضلي المزدوج Excitation – action coupling muscle

تنشيط الخلايا القلبية يبدأ بعملية التحفيز التي لها علاقة بجريان الالكترونات خلال غشاء الخلية إزالة لاستقطاب الأنسجة الموجودة في القلب تتم بتيارين أيونيان مباشران ، وعندما يصل جهد الخلايا القلبية الى العتبة سوف تفتح القنوات الأيونية بالأغشية ويدخل الصوديوم للخلايا وسيرتفع تيار الصوديوم الذي هو المسؤول في الزيادة السريعة في الطور(٠) بجهد عمل البطين . التيار الثاني يحدث بسبب التحفز البطيء للقنوات الأيونية للكالسيوم من النوع (L) التي تسمح بمرور الكالسيوم المتأين الى داخل الخلية ، حيث يعزى إليها الطور (٢) أو مايعرف بطور plateau من جهد العمل القلبي. أن Ca+2 الداخل بتأثير الجهد سيبدأ بتنشيط إطلاق ليونات الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية في الخلايا ، هذا الإطلاق الثاني لأيونات الكالسيوم يكون كافيا لبدء عملية الانقباض في العضلات القلبية . لنقباض القلب والعضلات الأخرى يحدث بسبب التفاعل بين الملساء حيث ينشط enzyme guanylate cyclase الذي يقود الى زياده في cGMP ومن ثم ارتخاء عضلي"(كما هو موضح في الشكل التالي:



آليـة عمـل مرخيـات العضـلات الملسـاء

Mechanism of Smooth Muscle Relaxation

إن عوامل المشتقات البطانة المرخية Endothelium derived relaxing factor (EDRF) يتم إطلاقها لتبدأ الخلايا المبطنة بارتخاء العضلات . أيضا مثبطات Phosphodiasterase الذي يعمل على منع الـ cAMP و cGMP من الحلمهة الى AMP و GMP على التوالي . ومن الأدوية التي تثبط phosphodiestrase هي: التيوفلينtheophylline والبابافرين papaverine .

٤-٢ استقلاب موسعات الأوعية النترية Mechanism of Nitrovasodilators :

يستقلب النترات العضوي Organic Nitrite بعد أخذها فمويا عن طريق الكبد ، الكلية ، الرئتين ، الأغشية المخاطية بالأمعاء ، الأنسجة الوعائية . الامتصاص الفموي يقلل التأثير المباشر للتحطيم المباشر الكبدي للنترات العضوي لان فقط ١٥% من النتاج القلبي يصل إلى الكبد مما يعطي فرصة للنترات العضوي الفعال بالدوره الدموية بالعمل قبل أن يصبح غير فعال . العديد من المركبات الأخرى الحاوية على النتروجين ينظر اليها كعوامل بديلة بدل عن NO المصنع داخليا عبر NO- synthase من L-arginin.

٤-٣ المركبات Products :

الشكل التالي يوضح المركبات المستعملة:

ب- قنوات الكالسيوم المعتمدة على الكهربائية حيث تدخل Ca^{+2} في حالات النشاط ولنقباض العضلات القلبية والملساء وعليها تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم .

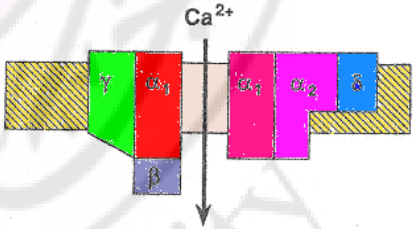
ج- قنوات الكالسيوم التي تعمل برباط ترتبط بمستقبلات الغشاء .

أغشية غمد الليف العضلي ضمن الخلية أيضا تحوي قنوات موصلة للايونات التي تسهل حركة ليونات الكالسيوم في مواقع الخزن في شبكة الهيولي العضلي . يوجد أربع أنواع من قنوات الكالسيوم تختلف في المواقع والوظائف.

- النوع L : موجود في العضلات المخططة والملساء والقلبية وتسبب لنقباض العضلات .
- النوع T: موجودة في الخلايا الناظمةpacemaker وتسبب دخولCa^{+2} وتنشط في الجهد السالب وهي أسرع من النوع L
- النوعN : موجود في العصبونات Neuron وتعمل على تحرير النواقل .
- النوعP: موجود في خلايا بوركيني (Purkinje's Cellعصبونات موجودة في الطبقة الوسطى لقشرة المخيخ) وظيفتها غير معروفة الى الآن . حاصرات الكالسيوم تعمل فقط على النوعL معطيه تأثير فارماكولجي. سميت القناة بالنوعL لأنه عند إزالة لستقطاب الغشاء سيظل تأثيرها وعلمها طويلا ،ولكي تعمل يجب إزالة لستقطاب الغشاء وان تحدث فسفرة. النوعL-type L موجود في القلب وتنشط بتحفيز B الأدرينالية عن طريق cAMP المعتمدة على عملية الفسفرة. بينما L-type في العضلات الملساء تنظم بنظام inositol – phosphet system المرتبط بـ G- protein والمستقبلات التي ترتبط بمحفز phospholipase C.

٤-٤-٣ حاصرات قنوات الكالسيومCalcium channel blockers :

حاصرات قنوات الكالسيوم من نوع النوع l-type L تتكون من خمس نميطات مختلفة



γ, δ, β, α_3 , α_2 , α_1 , α حيث أن الفا١ تزود الثغرة المركزية للقناة

الميوسين myosin والاكتين actin بالإضافة إلى لنقباض العضلات القلبية يشمل معقدات بروتينية (Tropomyosin , Troponine I,C,T) المرتبطة بالمليوسين والتي تنظم التداخل بين الميوسين myosin والاكتين actin يرتبط الكالسيوم الحر بـ Troponin C كاشفا مواقع الارتباط على جزيئة Actin سلمحا له بالتفاعل مع Myosinمما يسبب لنقباض العضلات كما يلي

Ca^{2+} ⟵ أســتثارة

غشــاء الخليــة ==========

انقبــاض العضــلات ⟵ التفاعــل Actin + Myosin ⟵ Ca^{2+}complex + Troponin C

الاختلاف بين لنقباض العضلات الملساء عن العضلات القلبية هو وجود calcium/calmodulin dependent kinase عوضا عن Ca +2 –Sensitve troponin –Tropomyosin complex

٤-٤-٢ الكالسيوم والقنوات الأيونية - Ion Channels and Calcium:

تؤدي ليونات الكالسيوم دورا مهما في تنظيم العديد من العلميات الخلوية (مثل الانتقال المشبكي والانقباض العضلي) . دور الكالسيوم في هذه الوظائف الخلوية هو كناقل ثانوي (مثل تنظيم الأنزيمات والقنوات الأيونية) . دخول Ca+2 من خارج الخلية الى العصارة الخلوية و المتقدراتMitochondria الخلوية ، وتحديد Ca+2 من مواقع التخزين بالخلية مهم لبدء عملية الانقباض للعضلات القلبية . عادة تركيز Ca+2 في السوائل خارج الخلية تكون بحدود الملي مول وتركيز الكالسيوم الحر دلخل الخلية يكون اقل من M10-7 والتركيز الكلي Ca+2 دلخل الخلية M10-3 أو لكثر . معظم Ca+2 المخزن يكون في الاعضاء أو مرتبط بشدة بالبروتينات دلخل الخلية . المفترض أن يلبي الكالسيوم الحر حاجة الانقباضات التي نتجت من التحفيز الذي قد يكون نتج من فتح قنوات الكالسيوم في غشاء الخلايا أو/ و من تحرر الكالسيوم من الروليط بالمخرون الدلخلي .

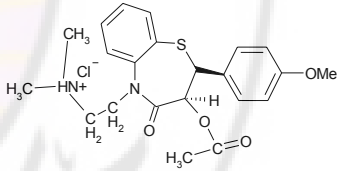
كل من هذه الطرق ستزيد من Ca+2 الحر الخلوي بما فيها القنوات التي هي لنتقائية للـ Ca+2 . لذلك فان حاصرات قنوات الكالسيوم تمنع أو تقلل من ليونات الكالسيوم الخلوية الحرة وذلك بالتدلخل في لنتقال الكالسيوم خلال هذه القنوات . معظم الكالسيوم يوجد في الجسم بشكل Hydroxylaptite الذي يكون ثابت وموجود في العظام ،والباقي بشكل متآينة منظمة للخلايا ، وذو دور أساس في لنقباض العضلات القلبية . من المعلوم وجود قنوات أيونية في الأغشية الخلوية التي تتحكم بمرور هذه الايونات ، اذ توجد في هذه الأغشية قنوات حاملة للايونات التي تتيح بالاستجابة للتغير في جهد الغشاء أو بالارتباط برليطه . القنوات الانتقائية للكالسيوم تشمل :

أ- تبادل Ca+2 / Na+2 (نقل ٣ جزيئات Na+2 مقابل جزيئة Ca+2) .

لستعمل الفرلباميل verapamil عام ١٩٦٢ كدواء موسع للأوعية ودواء مبدئي كمضاد للقنوات ca ولستخدم في الأمراض الوعائية القلبية ، حيث لستخدم لمعالجة الذبحة ، عدم لنتظام النبض بسبب نقص التروية للعضلات القلبية . التأثير الأساسي له تثبيط قنوات الكالسيوم وكنتيجه تقليل توصيل AV ومعدلالعقده الجيبيه . يصنف من ضمن أدوية عدم لنتظام النبض IV (٤) . ومن ناحية الحركة الدموية يسبب تغيرات في الحمل الذي سيصل الى القلب والحمل الخارج ، والانقباضات ،ومعدل النبض ، وجريان الدم التاجي . وكذلك يقلل المقاومة الوعائية في الجهاز الوعائي وبذلك يعدل ضغط الدم مع تأثير ثانوي على الناتج القلبي. الفرلباميل من المركبات الصناعية ويشبه بشكل بسيط Papaverin بالبافرين ، اذ يمكن فصله والحصول على الصورة الفعالية منه (الميمين) . تمتص بسرعة بعد الجرعة الفموية ، والدواء يستقلب بسرعة ولذلك لديه توافر حيوي منخفض ، والكبد هو المكان الأهم في الاستقلاب "(تأثير المرور الأولي) فينتج عنه عدة مركبات لستقلابية . حيث أن المواد الناتجة عن الاستقلاب ليس لها فعالية بيولوجية. عمر النصف٥ ساعات للإزالة . يعتقد أن الفرلباميل مثل معظم حاصرات قنوات Ca تعبر غشاء الخلية على صورة أو هيئة خالية من الشحنات الى أن تصل الى مواقع عملها في الجهة الدلخلية من الغشاء حيث تبطل حالة الفعالية في قنوات Ca.

☜ **الديلتيازم Diltiazem Hydrochloride :**

(+)Cis-3-(Acetoxy)-5-[2-(Dimethyl amino)ethyl] -2,3-dihydro-2-(4-methoxy phenyl)-1,5-benzothiazepin



طور في اليابان كمادة قلبيه وعائية تعالج الذبحة حيث لوحظ بأنها توسع الشرايين والشريانات المحيطية وتزيد من تزويد القلب بالأوكسجين وذلك بتقليل الحمل الناتج ويستخدم لدى المرضى الذين يعلنون من الإنشاد التاجي ويقلل من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين وذلك بتقليل الحمل الناتج ويستخدم لدى المرضى الذين يعلنون من ذبحه . الديلتيازم Diltiazem لديه تأثيرات علاجية مشابهة الفرلباميل Verapamil حيث يستخدم أيضا لمعالجة حالات عدم لنتظام النبض ولكنه اقل فعالية .يمتص بصورة شبه كامل من الجهاز الهضمي حيث بعد تناولها بشكل كبسولات جلاتينة تصل الى البلازما خلال ساعة والأشكال الدوائية المتوفرة في الأسواق ذات تحرر مديد تعطي تراكيز بالبلازما لمدة ٣-٤ ساعات بعد أخذها . يستقلب الديلتيازم

٤-٤-٤ تأثير حاصرات قنوات الكالسيوم على الجملة القلبية الوعائية :

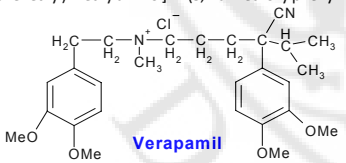
Cardio vascular effect of calicumion channel blockers:

جميع مضادات الكالسيوم موسعة للأوعية والسبب هو أن هذه الأدوية تقلل الآلية الانقباضية للعضلات الملساء الوعائية التي تحتاج Ca^{+2} حيث سيلاحظ أن شد العضلات القلبية سيقل في الإنسان العادي ولكن تلاحظ بصورة واضحة في حالة التقلصات التاجية وتقل لكثر من الجملة الوريدية . ان تأثيرها الموسع للأوعية هو أساس لستخدلمها في الذبحة وارتفاع ضغط الدم. على رغم قدره من ان الجيل الاول dilitazem , nifedipin , verapmail يحداث توسع وعائي ولكنهم ليسوا متساويين في الفعالية من ناحية إغلاق قنوات Ca^{+2} الموجودة في الأنسجة المختلفة. حيث أن verapamil هو من زمرة phenylalkyl amine و dilitazem هو من زمرة benzothiazepin كلاهما لديه تأثير قلبي ووعائي . هذه الأدوية لديها تأثير لحالات عدم لنتظام النبض ، الذبحة وارتفاع الضغط . حيث يقللوا من عمل الشبكة العصبية القلبية وينتج عنه تقليل تلقائية العقدة الجيبية وتطويل توصيل العقدة الاذينة البطينية (AV) ، ويقلل من تقلص العضلات القلبية وكذلك من المقاومة المحيطية مانعا من التقلص الوعائي التاجي . النفيديبين Nifedpin من زمرة 1,4 dihyropyrding لكثر فعالية من حيث أحداث توسع وعائي من التأثير على الناظم pacemaker كل هذا مهم في لختيار الدواء حسب الحالة المرضية .ارتفاع الضغط الذي له علاقة بالعضلات الملساء يكون لكثر تأثرا بحاصرات قنوات Ca من غيره ،وهذا يجعل من dilitazem , verapmil لكثر نفعا في حالات نقص التروية كونهم لديهم تأثر كبير على قنوات الكالسيوم في العضلات القلبية ، وأيضا تثبيط جريان Ca في النسجه القلبيه بواسطه مضادة الكالسيوم الذي هو أساس أستخدام هذه الادويه لحالات عدم لنتظام النبض. العديد من الآثار الجانبية في القلب مثل بطء النبض ولنقاص التوصيل Av ، ضعف الانقباض القلبي، تكون بسبب تأثير حاصرات الكالسيوم .

٤-٤-٥ المركبات Products :

☜ **الفرلباميل Verapamil :**

5-[(3,4-dimethoxy phenethyl) methylamino] -2-(3,4-dimethoxy phenyl-2-isopropylvero nitrile

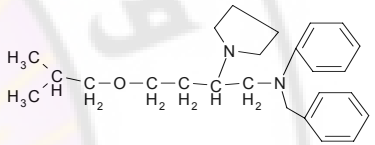


Verapamil

المستقرة المزمنة وفي معالجة ارتفاع الضغط الخفيف – المتوسط - ويسوق على هيئة أملاح بنزين – حمض السلفونيك .

☜ **البريديل Bepridil Hydrochloride :**

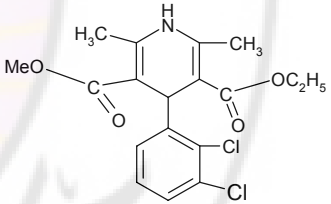
وهو من الجيل الثاني من alkylamine حاصرات القنوات وتأثيره اقل تخصص ولنتقائه القنوات الثلاثة الأولية Verapmail,diltizam,nifedpine و بالإضافة كونه حاصر لقنوات الكالسيوم فانه يثبط جريان الى أنسجة القلب ويطول فترة أعادة الاستقطاب القلبي مسببا بط النبض عمر النسف للدواء ٣٣ساعة . يجب لخذ الحذر عند إعطائة لمرضى يعانون نقص البوتاسيوم ارتباطه عالي بالبروتين ٩٩% .



1-pyrrolidine thylamine ,8[(methyl propxy)methyl]-n- phenyl-n-(pheryl methyl)lyrochloride

☜ **فلوديبين Felodipine :**

3,5pyridine dicarboxilic acid,4 -92,3-diehlorophery)1,4-dithdro-2,6-dimethl-,ethylmethyl ester -



يعتبر من الجيل الثاني من حصارات القناة dihydro pyridine من نوع Nifedpine وهو لكثر لنتقائية للعضلات الملساء الوعائية من عضلات الأنسجة القلبية . يعمل كموسع وعائي قوي يستخدم لمعالجة الذبحة وارتفاع الضغط الأولي الخفيف – المتوسط . مثل معظم مشتقات الـ dihydro pyridine يظهر ارتباط عالي بالبروتين ولديه عمر نصف يتراوح بين ١٠ -١٨ ساعة.

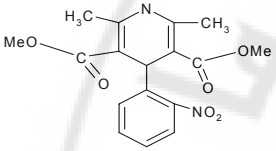
☜ **اسراديبينIsradipine :**

3,5-pyridine carboxylic acid ,4-(4-benz-furanazyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl,methyl -1-methl ethyl ester

diltiazem بسرعة بعد تناوله فمويا بتأثير الكبد (تأثير المرور الأولى) ولذلك يكون التوافر الحيوي ٤٠ % من الجرعة الموصوفة

☜ **النفيديبين Nifedine:**

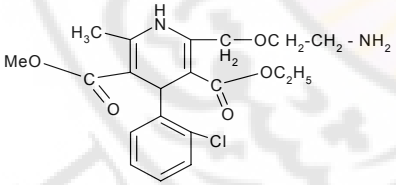
Dimethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethy-4-(2-nitro phenyl)-3,5-pyridin at dicarboxylate



النفيديبين Nifedpine لايحمل مجموعات أو أشكال مشابهة لمضادات الكالسيوم الأخرى حيث أن مجموعة النيترو nitro group الدواء لديه تأثير قوي كموسع وعائي محيطي حيث تثبيط قنوات الكالسيوم المعتمد على الكهربائيةه والتي تكون متواجد في الخلايا القلبية ويثبط قنوات الكالسيوم المعتمدة علىالكهربائية في العضلات الملساء الوعائية ولكن لديه تأثير قليل أو لا يوجد تأثير مخفض وتقليل التأثير على العقد SA و AV حيث يقلل تيار الكالسيوم في الأنسجة القلبية يكون النفيديبين Niffedpin لأكثر فعالية في المرضى الذين يعانون ذبحة بسبب تقلص تاجي حيث يستخدم في معالجة الذبحة الصدرية وكذلك الذبحة التقليدية بسبب خصائصه التوسع الوعائي. يمتص بصورة جيدة عند الآخذ الفموي ٥٠% من المادة ترتبط بالبروتين التواجد الجهازي من الدواء بعد الاستخدام الفموي حوالي ٦٥% ،

☜ **الاملوديبين *Amlodipin* :**

3,5pyridine dicarboxylic acid ,2-[2-aminoethoxy]-4-(2-chloropheny)-1,4-dihydro-6-methyl-3-ethyl-5-methl ester



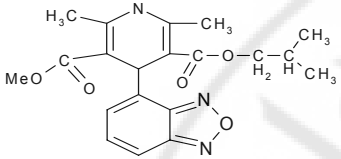
الاملوديبين Amlodipine هو الجيل الثاني من مشتقات 1,4 dihydro pyridine التي تعتبر النموذج البدائي من nifedpin ومثل كل مشتقات 1,4dihydro pyridine من الجيل الثاني هو لكثر لنتقاء للعضلات الملساء الوعائية من العضلات القلبية . ذو عمر نصف أطول ٢٤ساعة ويستخدم لمعالجة الذبحة

٥. مضادات ارتفاع ضغط الدم Anti Hypertensive:

يرتفع ضغط الدم نتيجة عدة أمراض حيث أن الحركة والضغط الدموي الناتجه عن ضخ الدم بوساطة القلب ومروره عبر الأوعية الدموية المحيطية(حيث يوجد مقاومة لجريان الدم). أمراض مكونات الجهاز العصبي المركزي والمحيطي الذي ينتظم ضغط الدم ولضطرابات أو مشاكل في النظام الهرموني والكلية والشبكية الوعائية المحيطية والمؤثرات في حجم الدم قد يؤدون الى مشكلة ارتفاع ضغط الدم في البشر. عندما يكون الضغط الأنبساطي بين ٩٠- ١٠٤ يصنف الأرتفاع متوسط moderate ،واذا كان بين ١٠٥ – ١١٤ وكارتفاع شديد عندما يكون أكثر من ١١٥ . قدر حوالي ١٥% من الأمريكيين البالغين يعلنون ارتفاع ضغط الدم. الضغط الأولي Primary hypertension هو الأكثر شيوعا وعلى رغم التقدم العلمي الكبير إلا أن أسبابه لا تزال مجهولة وغير معروفة.أما ارتفاع الضغط الكلوي Renal hyper tension فانه يؤدي الى تضيق الشريان الكلوي تضيقه ممكن أن يحدث أيضا في حالات مرضية للكلية مثل : الالتهابات الكلية ، حثرات أو لحتشاء في الشريان الكلوي ، أو ظروف أخرى تعيق جريان الدم في الشريان الكلوي .كذلك قد ينشا ارتفاع ضغط الدم من حالات مرضية في الجهاز العصبي المركزي كالسرطلنات(سرطان اب الكظرية يؤدي الى زيادة إنتاج، كاتكول أمين cathecholamine مما يسبب ارتفاع ضغط الدم والذي يعرف بورم الاصباغ (القولتة) Pheochromocytoma ،كذلك الورم الغدي Adenoma يقود الى ارتفاع ضغط الدم بسبب زيادة إفراز الالدسترون Aldestron من القشرة الكظرية Adrenal cortex . ينظم الضغط الشرياني بعده عوامل فسيولوجيه كحجم وقوة الضربات القلبية ، مقاومة الشبكة الوعائية المحيطية ، التوازن بين النظام العصبي الودي والنظير الودي .وجد أن الفعالية الإدرنالية كأساس في حالات ارتفاع الضغط الأولي primary hypertension . أول دواء لستخدم لمعالجة الأعراض كان من حلصرات ا لفا الأدرنالية alpha adrenergic blocking Agent alpha ولكن حد لستخدلمها بسبب فعاليتها القصيرة جدا، وكثر الأعراض الجانبية . معالجة ضغط الدم الأولي هناك عدت مجموعات دولئية ومنها مدرات البول التي تخفض حجم الدم ، و مثبطات نظام رنين لنجوتنسين Angiotensine - renin عبر تثبيط الإنزيم المحول للانجيوتيسينAngiotensin Converting Enzyme،ACE خافضات المقاومة الوعائية المحيطية (كحاصرات قنوات Ca+2 الكالسيوم ، موسعات الأوعية الدموية، حالات الجهاز العصبي الودي).

٥-١ علاقة ارتفاع ضغط الدم بنظام رنين – لنجيوتنسين *Renin – Angiotensin system* :

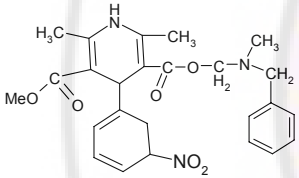
نظام رنين– لنجوتنسين Rennin –Angiotensin system عبارة عن نظام هرموني يؤدي دورا أسلسيا بالتحكم بإفراز الصوديوم Na والبوتاسيوم K وحجم سوائل الجسم حيث أن له علاقة وثيقة بالجهاز العصبي الودي وبأفراز الألدسترون لعلاقتة بتنظيم الضغط كما هو مبين ادناه. نظام Rennin -Angiotensin فعالية بالغة الأهمية في تنظيم والتحكم بالتوازن بين Na الصوديوم و البوتاسيوم K+ وبالضغط



كذلك هو من الجيل الثاني من حلصرات القناة dihydropyrine ولذلك مشابه لمعظم أدوية الجيل الثاني فهو لكثر لنتقائية للعضلات الملساء الوعائية من نسيج العضلات القلبية .فعال في معالجة الذبحة المستقرة وتقلل من حدوث الذبحات وتقلل الحاجة لاستخدام Nitroglycerin.

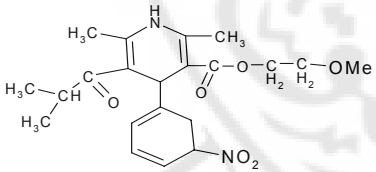
☜ **نيكاردبين Nicardipin :**

3,5pyridine dicarboxyilic acid ,1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitro pheryl)methyl -2-[methyl (phenyl-methyl)amion] ethyl ester hydrochloride

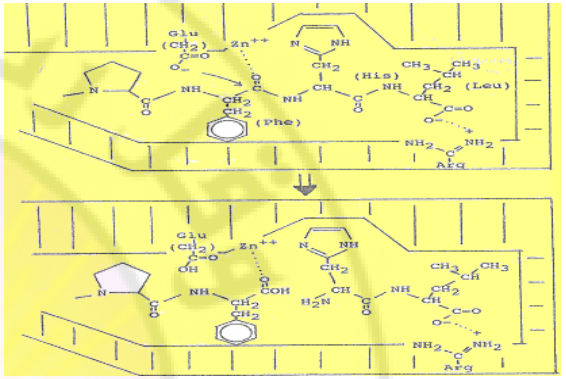


nicradipine هو لكثر فعالية وقوة كموسع وعائي من الناحية الجهازية والتاجية وجملة الأوعية الكلوية والأوعية المخية يستخدم في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف ، المتوسط ، الشديد وكذلك لمعالجة الذبحة المستقرة **نيموديبين Nimodipine :**

3,5pyidine dicarboxilic acid,1,4-dihydro-2,6- dimethyl -4(-3nithro phenyl)-2-methoxyethyl -1-methyl ethyl ester



هو أيضا من حلصرات قنوات الكالسيوم نوع dihydropyridine ولكنه يختلف كونه لكثر فعالية كموسع للأوعية الدموية المخية لكثر من المشتقات الأخرى dihydropyridine لذلك يعطى لمعالجة نزف تحت العنكبوتيةsubarachnoid المصحوبة بتصور عصبي.



إنزيمACE ذو روابط غشائية متمركز في غشاء الخلية . وهو عبارة عن غليكوبروتينglucoprotien ، محتوي على الزنكZn^{2+} ذو وزن جزيئي ١٣٠.٠٠٠. وهو عديد البيتيديل هدرولاز poly peptidelyhdrolase غير متخصص . حيث يحطم ثنائية البيتيد من النهاية الكربوكسيليه للعديد من البيتيدات دلخلية المنشأ. ويعمل ACE على الأشكال التي تملك على الاقل ثلاثية البيتيد مع مجموعة كربوكسيليه حرة ماعدا البيتيدات ذات جزئيات البروليل prolyl قبل النهاية وهذا سر ثبات Angiotensin II لنجوتنسين II وعمله علىAngiotensin I الانجوتنسين I . الأجزاء الكاتيونية في ACE تجذب ايونات الزنك Zn والكربوكسيل حيث تستطيع أن تستقطب مجموعة الكاربونيل بالوظيفة الاميدية لتجعلها أكثر عرضة للتحلل. وكذلك يوجد في المواقع الفعالة هجوم نيكلوفيلي Nucleophilic للكاربونيل لميد من قبل مجموعة γ-.كاربونيل الموجودة في حمض الغليتوميك Glutmic Acid الذي يسبب تحلل البيتيد . توجد عدة أشكال من ACE فهناك ACE الجسدي الموجود في اغلب الأنسجة وهناك ACE الموجود في الخصية Testis . إذ إن ACE الجسدي له حقلين ارتباط بعكس ACE الموجود في Testis.

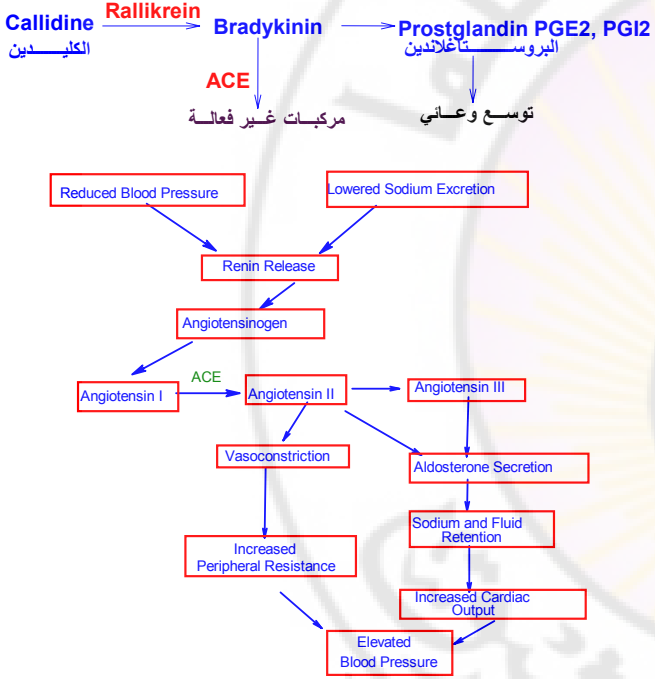
٥-٢ ***الأدويةالمثبطة لنظام رنين – لنجيوتنسين Renin – Angiotensin system*** :

تشمل هذه المجموعة المركبات التالية :

☜ ***الكابتوبريل Captopril:***

[(2S) -3-mercapto -2-methyl-1-oxopropionyl]proline

الشريانيبوساطةالتوسع الوعائي يعرف بالكينين Kinin الذي يأتي من إنزيم حال للبروتين proteolytic enzyme موجود في البلازما . يتحفز الكالاكيرين kllikrein في البلازمابوساطةالتأثير المهيج لـ kinine محول الكليدين Callidine الى برادي كينين Bradykinin يقوم الأخير بتحفيز إفراز البروستاغلاندين Prostglandin PGE_2, PGI_2 مؤدية الى توسع وعائي .



علاقـــة ارتفـــاع ضـــغط الـــدم بنظـــام رنيـــن - انجيوتنســـــــين

Damascus University

وهو من مشتقات لايزين لنالابريل lysine derivative of enalaprilate الذي هو ناتج الفعال للاستقلاب الـ enepril ومثل جميع مثبطات ACE يثبط مباشرة أنزيم ACE. التأثير الفارماكولوجي متشابه لكل من لنالابريل Enalapril و الكلبتوبريل Captopril .

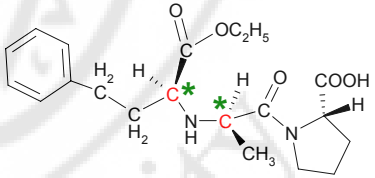
٥-٣ طلائع الأدوية المثبطة للـ ACE: ACE inhibitor prodrug

العديد من الأدوية الجديدة المثبطة للـ ACE متوافرة وخاصة بعد النجاح الذي حققه لنالابريلEnalapril ، فهو من مثبطات ACE التي لا تحتوي على الثيول Thiol لذلك هو خالي من الأعراض الجانبية كالطفح الجلدي وفقدان قدرة التذوق ،مع استثناء المثبطات المحتوية على الفسفور مثل فوزينوبريل Fosinopril الذي يحتوي شطر 2-(s)-amino phenyl butricacid ethylester moiety والذي يختلف فقط في البدائل الموجودة على مجموعة الأمين. هذه الأدوية بعد امتصاصها واستقلابهابوساطةأنزيمات الكبد والأمعاء الى مثبطات ACE. وجميعها تستخدم كطراز أولي للكلبتوبريل Captopril في معالجة ارتفاع ضغط الدم الخفيف – المتوسط وتعطى أما وحدها أو بصحبة مدرات أو حاصرات قنوات Ca^{+2} الكالسيوم والجدول التالي يمثل الخصائص الحركية .

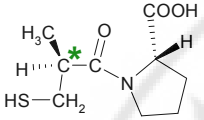
طلائع الأدوية	شكل المستقلب	ربط البروتين للمستقلب%	$T_{1/2}$ للمستقلب	الاطراح
بنزبريل Benzepril	Benazeprilat	٩٥	١٠ -١١	**كلوي**
لنالابريلEnalapril	Enalaprilat	٥٠ -٦٠	١١	**كلوي**
فوزينوبريلFosinopril	Fosinoprilat	٩٧	١١.٥	**كلوي/هضمي**
كوينابريلQuinapril	quinaprilat	٩٧	٣.٠	**كلوي/هضمي**
رلمبريل Ramipril	**Ramiprilat**	**٥٦**	**١٣ -١٧**	**كلوي/هضمي**

☜ **لنالابريل ماليت Enalapril Maleate :**

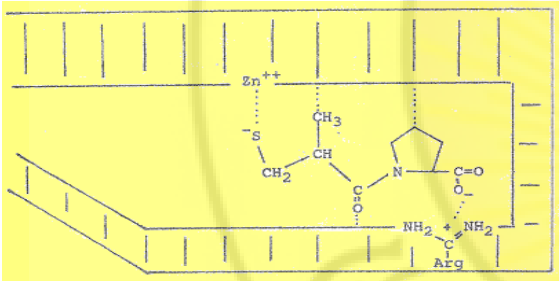
1-[N[(S)-1-carboxy-3 phenyl propyl]-L-proline-1-ethyl ester,maleate



هو ذو تأثير طويل كمثبط ACE يحتاج الى تفعيل بالحلمه(تحليل بالماء) للايثيل لستر ethyl ester ليكون لنالابيريل ثنائي الحمض diacid Enalaprilat .عمرالنصف لديه هو ١١ساعة ويخلو من

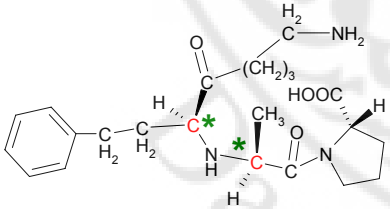


يقوم الكلبتوبريل Captopril بإيقاف تحويل Angiotensin I الى Angiotensin II وذالك بتثبيط ACE ويعتمد هذا على نظرية التشابه الوظيفي بين ACE و الكربوكسي ببتيديز Carboxy peptides حيث تم تصميم Captopril مع مجموعة كاربوكسيليه على البرولين prolin وتم إدخال مجموعة ثيول thiol كي تزيد وتعزز الارتباط بإيون الزنك Zn^{+2} في ACE . نقطة الارتباط المهمة في المواقع الفعالة على ACE هي جزيئية الارجنين arginin التي تمثل الموقع الكاتيوني الذي يجذب ايون الزنك Zn ومجموعة الكاربوكسيل مما يجعلها قادرة على استقطاب مجموعة الكاربونيل للمجموعة الاميدية مما يجعلها أكثر عرضة للتحلل . ويكون الدواء عبر مجموعة الكربوكسل روابط هيدروجينية على كربونيل الاميد. آلية عمل الـ ACE تكيفAccommodation الكلبتوبريل Captoprilمع الموقع الفعال كما هومضح لاحقا.



☜ **ليزينوبريلLisinopril:**

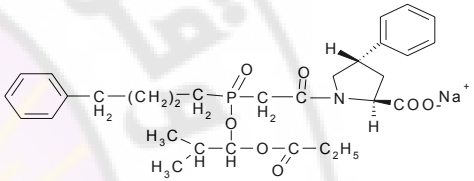
1- [N^2-[S-1-Carboxy-3-phenyl propyl]-L-lysyl]L-proline dihydrate



الشكل الفعال له هو diacid Ramiprilat عمر النصف يتراوح بين ١.٥ - ٣ ساعة ووجد انه يثبط ACE تماما خلال ١٢ ساعة ولا يزال هناك تثبيط لـ ٨٠% من أنزيم ACE بعد ٢٤ ساعة .

☜ **فوزينوبريل Fosinopril sodium:**

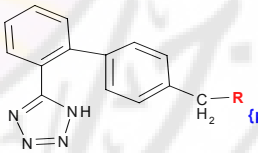
(us)-cyclohexyl-1-[(RS)-1-hydroxy-2-methyl –propxy](4-phenyl butyl) –phosphinyl acetyl] –L – praline,sodium salt



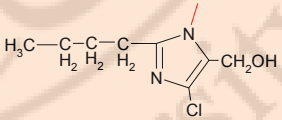
هو من مثبطات ACE المحتوية على الفسفور وهو كمطلائع أدوية غير فعال يتحلل بصورة كاملة بوساطة أنزيمات الكبد والأمعاء الى الشكل الفعال فوزينوبريل ثنائي الحمض diacid Fosinoprilat .

٥-٤ مناهضات الانجيوتنسين Angiotensine –Antagonist :

تثبيط Angiotensin II يؤدي الى تأثير موسع للأوعية ويتم الحصول على ذلك بإعطاء مثبطات تنافسية مثل السرالين ثملني البيتيد seraline الذي يختلف عن Angiotensin بحمضين امينيين . السرالين srealain هو ليس مثبط تنافسي خالص أو نقي بل هو محفز جزيء ضعيف partial agonist . تكون أكثر فعالية له كمخفض ضغط عند إعطائه لمريض يعاني ضغط بسبب الـ renin الذي يميل لزيادة إفراز الألدوسترون Aldestron مسببا احتباس Na الصوديوم والسوائل مما قد يسبب ارتفاعا للضغط ،وهناك العديد من مثبطات الانجوتنسين II التي تشتقمن (p-(o-1H-tetrazol -5 –yl phenyl)benzyl} :



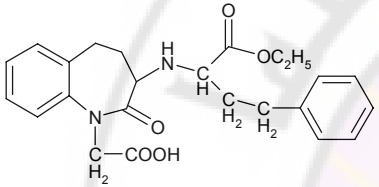
{p-(o-1H-tetrazol -5 -yl phenyl)benzyl)

	المركب	الجذر R
١	لوسارتان Losartan	

الأعراض الجانبية الموجود في الكابتوبريل Captopril وهي الطفح الجلدي وفقدان قدرة التذوق وذلك بسبب خلوه من مجموعة ثيول thiol.

☜ **بنزبريل هيدروكلوريد Benzepril Hydrochloride:**

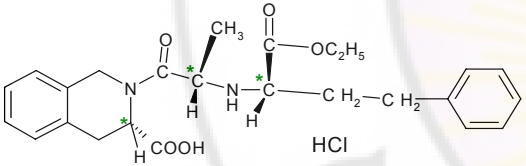
(3S) -3-[[1S]-1-carbethoxy-3-phenyl propyl]amino] -2.3.4.5- tetra hydro 2-oxo-1H-1-benzazepine -1- acetic acid hydrochloride.



يستقلاب بسرعة الى شكل فعال هوdiacid Benazeprilat و طلائع الأدوية المثبطة للـ ACE يتمتع بتأثير مطفرو عبورهل للمشيمة mutagenicity .

☜ **كوينا بريل هيدروكلوريد Quinapril Hydrochric:**

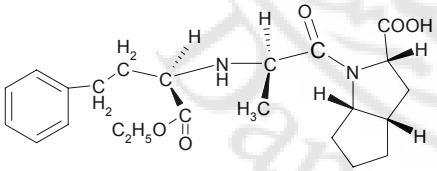
(S) –[(S)-N-[(S)2]-carboxy-3-phenyl propyl] -1.2.3.4- tetra hydro-3-isoquinoline carboxici acid 1-ethyl ester hydrochloric



يصبح داخل الجسم بشكل كوينا بريل ثنائي الحمض quinaprilat diacid وهو أكثر فعالية من Captopril ومساوي لفعالية الشكل الفعال من Enapril .

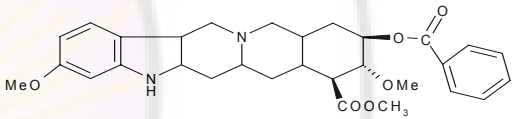
☜ **رامبريل Ramipril :**

(2S, 3as,6as)-1-[(s)-N-[(S-1-carboxy-3-phenyl propyl) alanyl] octa hydro cyclo penta[b] pyrole-2-carboxilic acid ,1-ethylester .



ومستحضراته مفيد في معالجة الارتفاع الخفيف, تأثير الـ Resrpin لا يرتبط بصورة وثيقة مع تركيزه في الأنسجة . والتأثير الفارملكولجي الموجود في الأنسجة لا يستطيع تحديده وكشفه في الدماغ . قلويدات الـ Reserpin شبيه بليوهمبين yohimbin الذي يملك مجموعة وظيفة زلئدة في C -18. يمتص Reserpin بسرعة بعد أخذه فمويا ، يتجمع ويتراكم Reserpin ببطء في الأنسجة الدهنية . أقصى مستوى يصل إليه يكون بين ٤-٦ ساعات وبعد ٢٤ ساعة هناك كمية بسيطة من Reserpin في الكبد والدهون ولكن لاشيء منه في الدماغ والأنسجة الأخرى ويستقلب Reserpin بالكبد والأمعاء الى 3,4,5 –trimethyl –benzoic acid , methyl Reserpin يمتص Reserpin بسرعة بعد أخذه فمويا ، يتجمع ويتراكم Reserpin ببطء في الأنسجة الدهنية . أقصى مستوى يصل إليه يكون بين ٤-٦ ساعات وبعد ٢٤ ساعة هناك كمية بسيطة من Reserpin في الكبد والدهون ولكن لاشيء منه في الدماغ والأنسجة الأخرى . ويستقلب Reserpin بالكبد والأمعاء الى 3,4,5 –trimethyl –benzoic acid , methyl Reserpin

☜ **الرزربين Reserpin :**



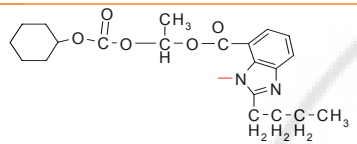
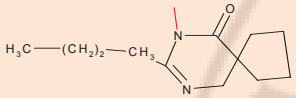
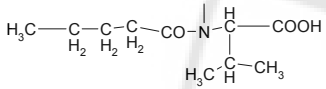
عبارة عن كرستالات قلوية بيضاء مصفرة ،عمليا غير ذائبة في الماء يتم الحصول عليه من الفصائل المختلفة لنبات الروالفيا Rauwolfia ويأتي عادة من الاستخراج مع مركبات حاوية على نواة الاندول Indol .

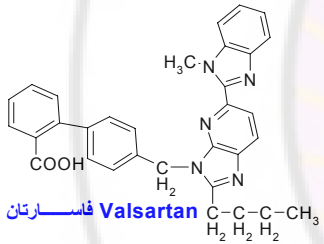
Reserpin معرض للتخرب بالضوء والأكسدة وخصوصا أن كان محلول في الشكل الجاف للرزربين Reserpin عند تعرضه للضوء يحدث تغير سريع في اللون ولكن التغير في الفعالية يكون طفيف ولكن عندما يكون بشكل محلول يمكن أن يتحطم عندما يتعرض للضوء وبالذات إذا كان في أوعية من الزجاج الشفاف مع عدم حدوث تغيير في اللون لذلك لا يعتبر تغيير اللون مقياسا لكمية التخريب . الرزربين Reserpin فعال فمويا ووريديا لمعالجة الضغط المرتفع حيث يلاحظ أن بعد جرعة وريدية تبدأ فعاليته بعد ساعة كخافض للضغط وبعد حقنه عضلية تبدأ فعاليته بعد ٤ ساعات وتدوم لمدة ١٠ساعات ولكن عند إعطاؤه فمويا الفعالية العظمى تكون بعد أسبوعين وقد تظل لمدة ٤ أسابيع .

☜ **الغولنثيدين والمركبات المتعلقة به Guanthidin and related compound:**

صنف الـ guanthidin من حاصرات الأدرنالين لأنه قادر على منع إطلاق نورينفرين Nore pineprin من العصوينات بعد العقدية post ganglionic neuron المستجابة للتحفيز الادرنالييني. بالإضافة أن Guamthidin والأدوية من هذا الصنف تؤثر على لستقلاب Catcholamine مسببه لستنفاذا ملحوظا لهذه الامينات ولكنهم لا يتدخلون على إطلاق Epinphrin من اب الكظر Adrenal madulla .

☜ **لغولنثيدين أحادي سلفات Guanthidin monosulfate :**

٢	كاندسارتان Candesartan	
٣	اربسارتان Irbesartan	
٤	Telmisartan تلميسرتان	



٥-٥ مثبطات الجهاز الادرنالي Adrenergic System in Hibtor :

هي أدوية تخفف ارتفاع الضغط عبر فعاليتها على الجهاز العصبي الودي وهذا الشيء يتم بعدة طرق :

١ - استنفاذ مخزون النواقل العصبية .

٢ - تقليل عدد الدفعات impulse المنتقلة في الأعصاب الودية .

٣ - تثبيط تحرر النواقل العصبية .

٤ - تثبيط فعالية النواقل العصبية في الخلايا المستقبلة effectors cells .

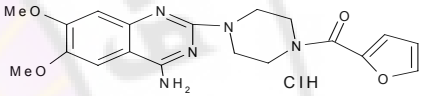
٥-٦ عناصر تنقص مخزون الناقلات العصبية Agent Depleting neuotransmiter store:

في المعالجات الشعبية لستخدمت فصائل الراولفيا Rauwolfia التي تنتمي لعائلة Apocynacea جذور فصيلة R.Serpentina لستخدمت لعلاج العضات واللدغات ، الحمى، تحفيز نقاص الرحم ، الأرق ولمعالجة الضغط المرتفع . مستحضرات الـ Rauwolfia لستخدمت للمعالجة النفسية كانفصام الشخصية بالإضافة الى الضغط رغم أنها لستبدلت بمستحضرات موجة للعصب Neurotropic بشكل أفضل لايزال الـ Reserpin الرزربين

لاستخدام الأساسي لها هو لخفض الضغط المعتمد على catecholamine الأدوية التقليدية مثل phenoxy benzamineوphenytolamine هي غير انتقائية تعمل على α_1 و α_2 في الأغشية قبل الاشتباك العصبي Presynaptic للعصبونات الأدرينالية . المثبطات الانتقائية لمستقبلات α_1 هي فعالة كخافضات ضغط وذلك بوساطة حصر تأثير التقلصات الوعائية على العضلات الملساء ولا تدخل في تفعيل α_2 في العصبونات الأدرينالية التي حين تتفعل تثبط إطلاق الـ Norepinephrine

☜ **برازوسين هيدروكلوريدPrazosin Hydrochloride:**

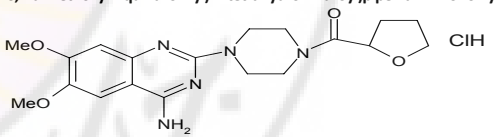
1-(4-amine-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)4-(2-furoyl)piperazine monohydrochoride



إن التأثير الخافض للضغط يسبب التوسيع الوعائي المحيطي نتيجة المعاكسة لمستقبلات α_1 ، حيث وجدا أن جاذبيته α_1 الأدرينالية ٥٠٠٠ مرة من مستقبلات α_2 الأدرينالية . وهو سريع الامتصاص وان قمة تركيزه في البلازما بعد ٣ ساعات من إعطائه . نصف عمره في البلازما بين ٢-٣ ساعات وهو شديد الارتباط ببروتين البلازما plasma protien ولكنه لا يؤدي الى تفاعلات سلبية مع الأدوية التي يحل محلها والمرتبطة ببروتين البلازما مثل الغليكوزيدات القلبية cardic glucoside، قد يسبب انخفاض الضغط القيامي بسبب تأثيرها الحاصر للـ α_1 الأدرينالية التي تمنع الانقباض والتقلص العكسي للأوعية الذي يتحفز عند نهوض الأشخاص من وضعية التمدد

☜ **ترازوسين هيدروكلوريد Terazosin Hydrochloride :**

1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-tetrahydro-2-furoyl)pipe razin mono hydrochloric

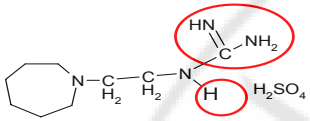


هو مشابه للـ prazosin HCL ويمتلك انتقائية مماثلة بتثبيط مستقبلات α الأدرينالية . هذا الدواء اقل فعالية بقليل من prazosin ولديه عمر نصف ١٢ ساعة التي هي أطول من prazocin بكثير لذلك يعطى بجرعة واحدة يوميا لتخفيف الضغط .

٥-٨ الأدوية الأدرينالية التي تعمل مركزيا Centrally acting adrenergic drugs :

لاستعمال المركبات التي تؤثر مباشرة على الجملة المحيطية للجهاز العصبي الودي ،التقدم الهام لمعالجة ضغط الدم أما المعالجة الثانية تقوم على تثبيط أو تقليل تحكم الجهاز العصبي المركزي بضغط الدم من خلال التأثير على

[2-(Hexatydro -1-(2H)-azocinyl)ethyl] guanidine sulfat

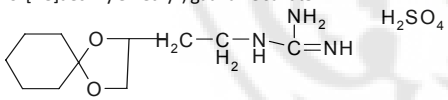


وهو مادة كريستالية بيضاء ذولبة في الماء جدا. وهو ولحد من سلسلة مركبات guanthidin التي حضرت من أجل الحصول على مبيد مثبات (طفيليات) فعال . لا يوجد له تأثير على الجهاز العصبي المركزي لأن له قطبية مرتفعة ولا يعبر بسهولة الحاجز الدموي الدماغيBlood –brain barrier (BBB) . يعطي تأثيره الخافض للضغط تدريجيا ولفترة طويلة . ويحتاج عادة من ٢-٧ أيام من المعالجة للحصول على التأثير المطلوب والذي يظل لمدة ٣-٤ أيام ولكن اذا قطع هذا الدواء من الاستخدام سيعود الضغط الى ماقبل المعالجة وقد يستمر الى ٣ لسابيع، لذلك بسبب فعاليته السريعة وعمله الطويل يحتاج الى جرعة واحدة منه يوميا .

يستقلب بوساطة الإنزيمات Microsomal Enzyme الى Guanthidine –N-oxide والى (2- guandine 6-carboxy amino ethyl) الغولنثدين أحادي سلفات يؤخذ من قبل المضخة الامينية الموجودة على الجدار العصبوني membrane neuronal ، ويحتجز في الأعصاب مزيجا الـ norepinephrine من المواقع المختزنة في الحبيبات العصبونية.الـ Norepinephrin المزاح displaced يستقلب الى homovanillic acid بوساطة monoamine oxidase المتقدراتMitochondria مؤديا الى استنفاذ النواقل العصبية من النهايات العصبية . فائده المركب هو عندما تصل للاعصاب يسبب تأثيرات ودية عن طريق تثبيط وتحرير الـ norepinephrin الذي يحدث الاستجابة الأغشية العصبونية بتاثير الجهد العصبي. الغولنثدين أحادي سلفات Guanthidne monosulfate المختزن في الحبيبات العصبونية يحرر بفعل الجهد العصبي ولكنه لديه فعالية جدا منخفضة على المستقبلات الادرينالية الموجودة بالأغشية بعد الوصلة العصبية postjunctional .

☜ **غولنادريل سلفات Guanadrel sulfate:**

(1,4-Dioxas priol [4.5]dec-2-ylemethyl) guandine sulfate



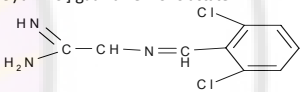
وهو مشابه للـ Guenthidine monosulfate من ناحية العمل كخافض للضغط حيث يعمل كعنصر حاصر للادرينالين بعد العقدي postganglionic حيث يحل محل norepine phrine في العصبنات الارينالية المختزنة. وبذلك منعت أطلاق النافلات العصبية دلخلية المنشأ عند التحفيز العصبي. مر النصف لديه يقاس بالأيام

٥-٧ المثبطات التلفائية لالفا – الادرينالية Selective – alpha-adnergic artagonist:

في مؤخرة الدماغ hind brain مسببه لنخاض الضغط . وأيضا يعمل مركزيا مسبب بطء نبض القلب brady carrdia ومقللا مستوى الـ renin في البلازما. ويبدو أن مستقبلات الضغطbaro receptor في الجهاز العصبي المركزي تبدو بأنها المسؤولة عن بطء النبض المنتقلة عبر العصب المبهم vagus nerve .ولكن طريقة تخفيض الـ renin في البلازما غير معروفة. يتميز Clonidin hydrochloride عن باقي خافضات الضغط مثل Guanthidine و الـ prazosin لنه نادرا مايسبب لنخاض الضغط الانتصابي Orthostatic hypotension ولكن لديه تأثير منعس وقد يسبب إمساك وجفاف في الفم . يتوزع Clonidin عبر الجسم مع اعلى التراكيز في الأعضاء الأطرلحية : الكلية ، الأمعاء والكبد . تركيز الدماغ منخفض ولكنه أعلى من تركيز البلازما . ارتفاع التركيز في الأمعاء بسبب الدورة الكبدية حيث يفرز Clonidin في الصفراء بتركيز مرتفع .العمر النصفي ٢٠ ساعة . يستقلب Clonidin الى مستقلبين أساسين هما p-hydroxy Clonidine (ليعبر الحاجز الدموي الدماغي ولا يؤدي الى خفض الضغط) و glucuronid.

☜ **- خلات غولنابنز Guanabenz Acetate:**

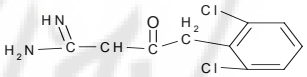
[(2,6-Dichloro benzylidene) amino]-guanidine mono actate



يعمل كمنشطة (ناهضة) للـα_2 الأدرينالية الذي يقلل تحررNorepinephrine من العصبونات عند التحفيز . يؤدي الدواء الى تخفيض التولتر الودي في القلب ، الكلية ، والأوعية الدموية المحيطية ولا يسبب لنخاض الضغط الانتصابي.

☜ **غولنفاسين هيدروكلوريدGuanfacin Hydrochloride :**

N-(Aminomethyl)-2,6-dichlorobenzen acetamide



بنيته متشابه مع الكاونيدين هيدروكلوريدClonidin hydrochloride و الكاونيدينguanobenzen acetate ويتمتع بالخصائص نفسها الفارماكولجيه للمركبات السابقة ،ولكن لديه فترة تأثير أكثر منهما حيث يستمر لـ ٢٤ ساعة ولكن يحتاج فترة أطول ليعطي التاثير (٨-١٢ساعة بعد إعطائه) .

٥-٩ الأدوية الموسعة للأوعية و التي تعمل على العضلات الملساء:

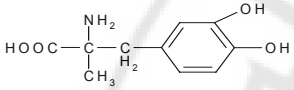
Vasodilator Drug Acting on smooth muscles

تقليل توتر العضلات الملساء الشريانية ممكن أن يحدث بعدت طرق :

مثل تقليل التوتر الودي ، تحفيز أو تنشيط مستقبلات β الأدرينالية ، أو بتاثير المباشر على الأوعية الدموية دون التدخل بالتعصيب التلقائي . الأدوية التي تعمل على العضلات الملساء الشرايين أيضا لها خاصية زيادة فعالية الجهاز الودي الذي يؤثر بدوره على الجهاز القلبي الوعائي . العديد من الأوعية المستخدمة تحفز وتنشط مستقبلات α_2 الأدرينالية التي في الجهاز العصبي المركزي ستنقص التأثير والتدفق الودي على الجهاز الوعائي القلبي .

☜ **متيل دوبا هيدروكلوريد hydrochloride Methyldopa :**

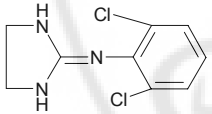
L-3(3,4-Dihydroxy pheryl)-2-methylalanine ethyl ester hydrochloride



تخفض الفا المتيل دوبا alpha methyl dopa ضغط الدم بتثبيط التأثير الودي لانقباض الأوعية الآتي من النبضات الدماغية . الدراسات الأولية أشارت أن فعالية الدواء كمخفض ضغط كانت بسبب تأثير محيطي كمثبط للـ decarboxylas أو كناقل كاذب أو خاطئ .ولكن النظريات الحالية تؤمن بان فعاليته الخافضة للضغط تشمل الجهاز العصبي المركزي . حيث أن methyl dopa يتحول الىalpha methyl norepinphrin الذي يعمل على مستقبلات α_2 الأدرينالية ليثبط إفرازNorepinephrine مما ينتج عنه تقليل التأثير والجريانOutflow الودي من الجهاز العصبي المركزي وتنشيط التأثير الجريلني Outflow . يستعمل كعامل في الخطوة الثانية للمعالجة يوصى به للمرضى الضغط المرتفع الذي لا يستجيب للمعالجة بالمدرات لوحدها . وهو مناسب للاستخدام الفموي وهو مركب مذبذب غير منحل بما فيه الكفاية للاستخدام كحقن،ولكن هذه المشكلة حلت بتحويلة الى لستر ester و مجموعةأمين حره، مكون بذلك ملح هيدروكلوريد منحل في الماء حيث يصبح كمحلول دارئة buffered مستقرة ، محمي بمضادات أكسدة وبعناصر مستخلبه chelating agent .

☜ **الكاونيدين هيدروكلوريد Clonidine hydrochloride:**

2-[(2,6-Dichloro phenyl) amino] imidazolidire mono hydrochloride



كان أول خافض للضغط عرف بعمله على الجهاز العصبي المركزي . وضع كمشتق من محاكيات الفا- الودية alpha sympathomiametic drug (معززات الفا الودية) التي هي Nephazoline وTolazine والمعروف بقوتهما كمقبضات للأوعية الأنفية (مزيلات لحتقان) ولكن يعالج الضغط المتوسط والشديد . ينتج عنه ارتفاع ضغط لفترة وجيزة. ويعمل مركزيا ليثبط التولتر الودي مسبب لنخاض في الضغط ذو فترة أطول بكثير من تأثير ارتفاع الضغط . أذن إعطاءه يسبب تغييرين في ضغط الدم ،في البدلية ارتفاع ضغط وجيز متبوع بلنخاض ضغط يظل لمدة ٤ ساعات هذان التأثيران يتأثران فقط بالجرعة . حيث أن الجرعة الكبيرة تسبب ارتفاع ضغط أكثر وتؤثر بدلية ظهور خصائص خفض الضغط . يعملcloidin على مستقبلات α_2 الأدرينالية الموجودة

(2)nitro ferric Sodium cyanide disodium penta cyanonitrosyl ferrate

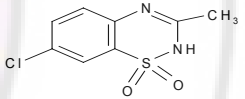
يعتبر من أقوى خافضات الضغط ، لستخدلمه محدود لحالات الطوارئ يسبب فترة عمله القصيرة ويختلف عن الموسعات الوعائية كونه يشمل بتوسعيه الأوردة والشرليين الوعائية. وهو بودرة بنية محمرة ذائبة في الماء يتخرب بالضوء عندما يكون بشكل محلول تخفيضه للضغط يكون نتيجة لتكوين في المواقع Nitro Oxide NO رافعا cGMP الخلوية . يستقلب بوساطة الكبد ولكن المرضى الذين يعلنون من قصور كلوي قد يعلنون من سميته ثليوسيانيتthiocynate .

١٠-٥ منشطات افنية البوتاسيوم potassium channel agonist:

عنصران يصنفنان في هذه المجموعة هما Diazoxide هذه العناصر تحفز وتنشط ATP-sensitive potassium channel قنوات البوتاسيوم المتحسسة لـ ATP مؤديا الى تقليل Ca^{+2} داخل الخلايا ومقللا بذلك الاستشارة للعضلات الملساء . الفعل الأساسي لهذه الأدوية فتح القنوات البوتاسيوم في الأغشية البلازمية لأوعية العضلات الملساء وجريان دخول efflux البوتاسيوم من الخلية ينتج عنه زيادة أو ارتفاع قطبية الغشاء منتجا بذلك تأثير تثبيطي لاستشارة الغشاء ويتبعه توسع وعائي .

☜ **ديزوكسي Dizoxide:**

7- chloro-3- methyl-2h-1,2,4 benzothiazine 1,1 dioxide sodium salt

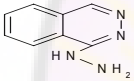


يقلل المقاومة المحيطية الوعائية ويزيد النتاج القلبي ويشمل الجريان الكلوي الدموي Renal blood flow . وهو مشابه للمدر Benzothiazin وقريب الشبه من شكل chlorothiazid .وطور أسلسا لزيادة تأثير الثيازيد thiazid الخافض للضغط وتقليل تأثيره المدر .يؤخذ عبر الحقن الوريدي ويعمل سريعا كخافض للضغط في حالات الطوارئ وللمرضى الذين يعلنون من ارتفاع الضغط الخبيث . أكثر من ٩٠% منه يرتبط. . ببروتينات مصل الدم.serum protein يجب أخذ الحذر عند إعطائه مع أدوية أخرى ترتبط بالبروتين التي ممكن أن تزاح وتستبدل بـ dizoxide . تعطى الحقنة الوريدية بسرعة لضمان سرعة التأثير ، الجرعة الأولى مادة تكون 1mg/kg من وزن الجسم وتعطى الجرعة الثانية إذا لم تعطى الجرعة الأولى التأثير المرغوب كخافضة للضغط خلال ٣٠ دقيقة ممكن أعطاء جرعة إضافية خلال ٤-٢٤ ساعة إذا دعت الضرورة . الحقن لها باهاء PH=11 الذي هو ضروري لتحويل الدواء إلى ملح الصوديوم منحل . لا يوجد تخريب كيميائي ولصح بعد خزنة في حرارة غرفة لمدة سنتين .عند تعرضه للضوء يغمق ويعتم .

☜ ***مينوكسيديل Minoxidil :***

الانعكاس الودي ، مسببا زيادة في معدل القلب وفي النتاج القلبي ،ويحفزتحرر الرنين الذي يزيد لحتباس الـ Na الصوديوم ويزيد حجم البلازما . كنتيجة لذلك عادة تعطي هذه المجموعة مع مدرات الأملاح saluretics والأدوية الحاصرة للـ β الأدرنالية . العناصر المخفضة للضغط في هذه المجموعة الموسعة الوعائية ممكن أن تصف الى قسمين : الموسعات المباشرة وغير المباشرة . حيث تختلف المباشرة عن غير المباشرة بأنها تنتج تأثيرها بالتدخل على التحفيز المقاص للأوعية . وموقعها الأساسي للتأثير والعمل ليس شريطة أن يكون على العضلات الملساء الوعائية نفسها . الموسعات الوعائية غير المباشرة تتميز بأدوية حالة للودي sympathaltic مثل Resrepin مناهضات الفا- الأدرنالية مثل prazosin ، مثبطات ACE ومضادا لمستقبلات Angiotensin I مثل srealysin ، موسعات الأوعية المباشرة مميزة بـ , hydralazin hydrochloride sodium nitroprusside ،وفلتحات قنوات البوتاسيوم ، ومثبطات قنوات الكالسيوم

☜ **هيدرازين هيدروكلوريد Hydralazin Hydrochoride:**



1- Hydrazineph thalazin monohydro chloride

يكون على شكل بلورات مبلورة صفراء ذوبة في الماء بنسبة ٣%. المحلول المائي منه ٢ % لديه PH البهاء بين ٣.٥ - ٤.٥ هو مفيد في معالجة ارتفاع الضغط المتوسط – الشد يد .

وتظهر أعراض جانبية لذلك عندما يستخدم مع دواء أخر ممكن إعطائه بجرعة لصغر وآمن . يبدو أن تأثيره مركز على العضلات الملساء في الجدران الوعائية مع تقليل المقاومة المحيطية لجريان الدم مؤديا الى زيادة جريان الدم خلال الأوعية الدموية . كذلك هو فريد في كونه يزيد جريان الدم الكلوي وهذا اعتبار مهم في المرضى الذين يعلنون قصورا كلوي. يعمل الهيدرازين hydralazin على العضلات الملساء مسبب ارتخائها ولكن آلية العمل غير واضحة ، ولكن يعتقد لنه يتدلخل في دخول وخروج كالسيوم المخزون الخلوي . وقد لثبت بأنه يسبب تحفيز guanlate cyclase مؤديا الى زيادة مستوى cGMP كل هذه العوامل الكيمائية تؤدي الى توسع وعائي. لمتصاص الهيدرازين hydralazin المأخوذة يوميا سريع وكامل تقريبا وله تأثير خافض للضغط خلال ساعة . الدواء يطرح بسرعة عبر الكلية وخلال ٢٤ساعة ٧٥% من الكمية المعطاة تظهر في البول كنواتج لستقلابية. يخضع الـ الهيدرازين لتفاعلات لنزيمية ويمر Undergoes بأكسدة بنزيلية Benzilic oxidation مكون مركب غلوكروني glucronide ،ومركب ن لستيلي N-acetylation ، عملية الاستلة تعتبر هي الأساس في التخاص الكبدي للدواء من الدم لذلك الاستلة السريعة ينتج عنها نسبة لستخلاص كبدية عالية من الدم first pass elimination . ويكون له تأثير أكثر عندما يعطى مع أدوية مضاد للنواقل الأدرنالية مثل : مضادات β الأدرنالية ، Reserpin ، methyl dopa Clonidin hydrochloride وعندما يعطى مع مدرا ت يكون مفيدا في معالجة فشل القلب الاحتقاني .

☜ **نتروبروسيد الصوديوم Na2 [Fe (CN)5NO]:Sodium nitroprusside**

الفصل الثالث عشر

الأدوية المؤثرة في مضادات ارتفاع الشحوم في الدم Anti- hyperlipidemic Agents

١. مقدمة Introduction:

إن أكثر أسباب الوفيات في العالم الغربي هي الأسباب الوعائية، وهي العامل الأساسي المسبب لمرض تصلب الشرايين. وعلى الرغم من أن أسباب تصلب الشرايين معروفة ومنها التدخين ،التوتر، الوجبات الغذائية الدسمة إلا أنه لا يعالج بالأدوية أو الجراحة. ارتفاع شحوم الدم هو المشعر الأكثر أهمية لمعرفة مدى لاحتمال حصول تصلب الشرايين وهو المصطلح الذي يصف ارتفاع الشحوم في البلازما والتي تكون على هيئة بروتينات شحمية. كما أن ارتفاع شحوم الدم قد يحدث كنتيجة لأمراض أخرى منها أمراض الكبد والكلية والغدة الدرقية والمعثكلة وقد لا تكون نتيجة لأي مرض. يعرف تصلب الشرايين على أنه تغيرات تراكم الشحوم والكربوهيدرات المعقدة والدم ومكوناته في باطنة الشرايين الكبيرة والمتوسطة مما يؤدي إلى تكون نسيج ليفي وتوضع الكالسيوم في باطنة الأوعية الدموية هذا التو ضع أو هذه اللويحة plaque تقلل من تجويف الأوعية الدموية كما أنها تؤدي إلى إغلاق الوعاء الدموي .

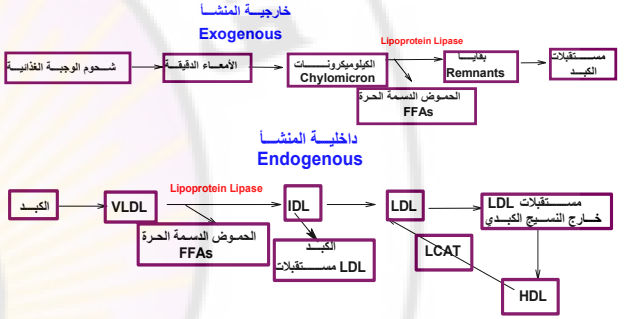
٢. تصنيف البروتينات الشحمية Lipoprotein Classes:

البروتينات الشحمية هي جزيئات كبيرة تتكون من مواد دهنية مثل الكولسترولCholesterol وثلاثي الغلسريدات Triglycerideوالتي ترتبط بروابط تساهمية مع بروتين وكربوهيدرات . هذه الروابط مسؤولة عن تذويب الشحوم ومنعها من تكوين مركبات غير ذائبة في البلازما ولهذه البروتينات الشحمية شكل كروي وتتألف من مركز لا قطبي محاط بطبقة أحادية من الشحميات المفسفرة phospholipid ومجموعات قطبية متجهه باتجاه الطور الدهني. في البلازما في داخل الطبقة الأحادية من الشحميات المفسفرة phospholipid عدد قليل من جزيئات الكولسترولCholesterol والبروتينات والتي تسمى صميم البروتين الشحمي Apolipoprotein هذه الصميمات البروتينية الشحمية قادرة على إذابة الشحوم لنقلها في الوسط المائي المحيط مثل البلازما كما هومبين ادناه . ممكن فصل البروتينات الشحمية الموجودة في البلازما عن طريق التثفيل الفائق إلى كيلوميكرونات Chylomicron وبروتينات شحمية قليلة الكثافة جدا(VLDL) وبروتينات شحمية متوسطة الكثافة (IDL)وبروتينات شحمية منخفضة الكثافة(LDL) وبروتينات شحمية مرتفعة الكثافة(HDL) . تتكون الكيلوميكرونات Chylomicron من ٩٠% ثلاثي الغلسريدTriglyceride والتي مصدرها دهون من الوجبات الغذائية وهي الأقل كثافة بين البروتينات الشحمية lipoprotein ولا تظهر في البلازما الا بعد صيام ١٢-٢٤ ساعة.أما البروتينات الشحمية قليلة الكثافة جداVLDL فإنها تتألف من ٦٠% من ثلاثي الغلسريدTriglyceride ١٢% كولسترول ١٨%من الشحوم المفسفرة phospholipid ومصدرها الأساسي هو الكبد وهي ذات تحطم سريع حيث تنتج البروتينات الشحمية متوسطة الكثافةIDL والتي بدورها تتحطم إلى بروتينات شحمية قليلة الكثافةLDL وبالتالي فلا يمكن حساب مقدارها بالبلازما . أما بالنسبة للبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL فهي تتألف من

2,4-Diamino -6- piperidino pyrimidine-3-oxide

موسع وعائي مباشر وهو يحتاج الى تنشيط لستفلابي ليعطي تأثير خافض للضغط حيث يحول الى minoxidil sulfate في الكبد بوساطة أنزيم الناقل للسلفيت sulate transfreans . تأثير مينوكسيديلي minoxidil كخافض للضغط يشابه hydralazin hydrochorlide في أن minoxidil قادر على تقليل المقاومة الوعائية . حيث يعطى تأثير موسع للأوعية بتأثيره المباشر على العضلات الملساء للشريان ولا يظهر تأثير على الجهاز العصبي المركزي عمر النصف في المصل ٤-٥ ساعة ويظل تأثيره الخافض للضغط لمدة ٢٤ساعة . يستخدم مينوكسيديليminoxidil لعلاج ضغط الدم شديد الارتفاع الذي يصعب التحكم به بوساطة خافظات الضغط الأخرى . لديه بعض الأعراض الجانبية المميزة للموسعات الوعائية المباشرة حيث يؤدي الى لحتباس الصوديوم والماء لذا قد يحتاج إلى لخذ بعض المدرات معه . كذلك يسبب تسارع نبض لنعكاسي الذي يمكن التحكم به عبر لستخدم عوامل مثبطة لـ β– الأدرنالية محلول مينوكسيديلي mixoxidil الموضعي يستخدم لعلاج الثعلبة الذكرية Androgenic Alopecia (نمط الصلع الذكوري) على الرغم أن آليته غير مفهومة بوضوح إلا لنه يعتقد بأنه يزيد من لستمرارجريان الدم الذي بما يحفز نمو الشعر. أذن النمو الشعر يعود إلى التوسع الوعائي في منفطة الاستخدام جوارها معطيا تغذية أفضل لموضع حويصلات الشعر

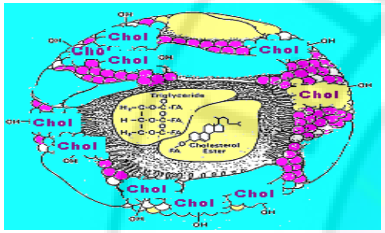
الشحمية متوسطة الكثافة IDLحيث تقوم بعضها بالارتباط مع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDLفتخرج من البلازما عن طريق الإلتقام الخلوي. تقريبا نصف البروتينات الشحمية متوسطة الكثافةIDL تتحول إلى بروتينات شحمية منخفضة الكثافةLDL عن طريق فقدان بعض من ثلاثي الغلسريد حيث يصبح نصف عمرها في البلازما يوم ونصف تقريبا ويعبر عن ٦٠-٧٠% من الكولسترول في البلازما وتقوم هذه البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL بالارتباط بمستقبلاتها خارج النسيج الكبدي وهكذا تتخلص البلازما منها. تختلف مستويات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL في البلازما حسب الحاجة إليها في الأنسجة غير الكبدية حيث تفرز هذه الأنسجة البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL فتقوم بإمصاص الكولسترول الحر في البلازما.



٤. ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم Hyperlipoproteinemias:

يعود ارتفاع الشحوم في الدم نتيجة إلى خلل في استقلاب البروتينات الشحمية ، يقسم ارتفاع الشحوم في الدم إلى ستة أنواع كما هو مبين في اللوحة ادناه. يتسبب النوع الأول بسبب قلة في فعالية خميرة البروتين الشحمي ليباز Lipoprotein Lipaseوهو الخميرة المسؤولة عن تحلل ثلاثي الغلسريد الموجودة في الكيلوميكرونات Chylomicron وبالتالي التخلص من هذه الكيلوميكرونات Chylomicron . يعالج هذا النوع بوساطة مراقبة الغذاء وتقليل الشحوم في الوجبات الغذائية حيث لا يوجد دواء يساعد في تخفيض هذا النوع من المرض. النوع الثاني من ارتفاع البروتينات الشحمية يقسم إلى نوعين النوع الثاني أ Type IIa والنوع الثاني ب Type IIb يتصف النوع الثاني نمط أ بارتفاع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL ومستوى طبيعي من ثلاثي الغلسريد Triglyceride . هذا النوع منتشر بكثرة ويحدث نتيجة لاختلال تحطم البروتينات الشحمية منخفضة الكثافةLDL . أما النوع الثاني نمط ب Type IIb فهو يختلف عن النمط أ Type IIaحيث يحدث ارتفاع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافLDL إضافة إلى ارتفاع في البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا VLDL ويعد النوع الثاني من الأمراض الوراثية ويعالج بتقليل نسبة الدهون في الوجبات الغذائية كما أن بعض الأدوية تفيد في هذا النوع . النوع

٥٠% كولسترول و ١٠% ثلاثي الغلسريد وهي أهم نوع من البروتينات الناقلة للكولسترول . في الشخص الطبيعي هذه البروتينات الشحمية تتكون من١٥% كولسترول وهي العلامة المميزة لارتفاع الكولسترول في الدم. تتكون البروتينات الشحمية عالية الكثافةHDL من ٢٥% كولسترول و ٥٠% بروتين وتكون ١٧% من الكولسترول الكلي في البلازما.

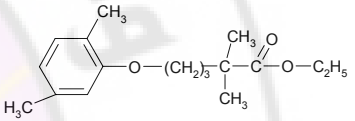


٣. استقلاب البروتينات الشحمية Lipoprotein Metabolism

إن سرعة دخول الكولسترول Cholesterol وثلاثي الغلسريدTriglyceride من الكبد والأمعاء الدقيقة تعتمد على التزويد بالدهون والبروتينات اللازمة لصنع البروتينات الشحمية lipoprotein من الجدير بالذكر أن البروتينات اللازمة يجب أن تصنع دلخل الجسم أما الدهون فيمكن الحصول عليها إما من الوجبات الغذائية أو من خلال تصنيعها دلخل الجسم . إذا التقليل من تناول الشحوم ولستخدام الأدوية الخافضة للشحوم يساعد على التقليل من الإصابة بأمراض القلب وتصلب الشرايين. في الوضع الطبيعي الشحوم بما فيها من بروتينات شحميةlipoprotein وكولسترول يتم نقلها من والى البلازما بدون أن تتراكم أو تتوضع على جدران الأوعية الدموية، لكن هناك عوامل وراثية أو بعض التغيرات في نسب الهرمونات قد تؤثر على نقل الشحوم بتغير نسبة الخمائر ومكونات صميم البروتينات وتغيير أعداد وفعالية مستقبلات البروتينات الشحمية وهذه العلاقة المعقدة تجعل علاج ارتفاع شحوم الدم في غاية الصعوبة. تنتقل الشحوم بطريقتين طريقة خارجية المنشأ Exogenous ودلخلية المنشأ Endogenous الأولى عن طريق ارتباط شحوم الوجبة الغذائية ببروتينات شحمية كبيرة(كيلوميكرونات Chylomicron) والتي تساعدها بالدخول إلى الجهاز اللمفاوي ومن ثم تعبر إلى البلازما . ترتبط الكيلوميكرونات Chylomicron بخميرة البروتين الشحمي ليباز Lipoprotein Lipase في النسيج الدهني في الشعيرات الدموية مكونة ثلاثي غلسريد Triglyceriteوأحادي غلسريد . تقوم الأحماض الدسمة الحرة بالارتباط بثلاثي الغلسريد لحفظها وتخزينها أو قد تستخدم كمصدر للطاقة عن طريق الأكسدة . أما الكيلوميكرونات Chylomicron الباقية في الشعيرات الدموية فإنها تصل إلى الكبد وترتبط بصميم البروتين E-48 و B . الطريقة الثانية لانتقال الشحوم هي عندما تفرز الشحوم من الكبد فيقوم ثلاثي الغلسريد بالارتباط بصميم البروتين B-100 وE لتشكل البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا VLDLوالتي ترتبط بخميرة البروتين الشحمي ليباز Lipoprotein Lipase.في الشعيرات الدموية للنسيج الدهني لإنتاج الحموض الدسمة الحرةFFAs والبروتينات

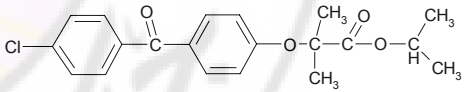
والنوع الرابع . يخفض الكلوفيبرات الكولسترول وثلاثي الغلسريد ولكن تأثيره على ثلاثي الغلسريد أقوى. كما أنه يؤثر على البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا عن طريق تنشيط الخميرة ليباز حيث يتحطم إلى بروتين شحمي منخفض الكثافة ، تلعب الكلوفيبرات دورا هاما في تثبيط تحول الأسيتات إلى ميفالونات خلال تصنيع الكولسترول. يعتبر كلوفيبرات جيد التحمل محدود الآثار الجانبية إلا أنه قد يحدث بعض الاضطرابات الهضمية وقد يؤثر على زمن البروثرومبين لذا يجب تخفيض جرعة مضادات التخثر إلى الثلث أو النصف بناء على استجابة المريض.

☜ **جيمفبروزيل Gemfibrozil:** 5-(2,5-دي ميثيل فينوكسي)2,2-دي ميثيل حمض بينتانويك



تم استخدام هذا الدواء منذ منتصف السبعينات وله آلية عمل تشبه كلوفيبرات حيث أنه يخفض مستوى البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا VLDL وثلاثي الغلسريد وينشط تصفية البلازما من البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا ، لهذا الدواء قدرة قليلة على خفض الكولسترول كما أنه لا يرفع نسبة البروتين الشحمي مرتفع الكثافة. يمتص الدواء من الأمعاء ويطرح بدون تغير بالبول . وله نصف عمر حيوي في البلازما ساعة ونصف تقريبا يجب التنويه إلى أن نسبة البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدا يحتاج بين يومين وخمس أيام . كما أن قمة تأثير تظهر بعد 4 أسابيع من أخذ الدواء.

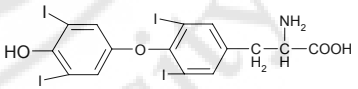
☜ **فينوفيبراتFenofibrate :** 2(4-كلوروبنزويل)فينوكسي)2-ميثيل حمض البربيونيك 1-ميثيل ايثيل استر



يختلف قليلا عن تركيب كلوفيبرات حيث أنه يملك حلقةعطرية ثانية وهذا يعطيه خواص محبة للدسم أكثر وهذا يعني أن له قدرة أكبر على خفض الشحوم .وهذا يساعد في خفض الجرعة اللازمة.

☜ **ديكستروثايروكسين صوديوم Dextrothyroxine Sodium**

ملح هيدرات 0(4-هيدروكسي -3,5-دي ليودوفنيل)دي ثايروكسين أحادي الصوديوم



الثالث يعد أيضا وراثيا رغم أنه نادر الحدوث ويتصف بارتفاع البروتينات الشحمية ومرضى هذا النوع يستجيبون إلى الأدوية الخافضة للشحوم إضافة إلى تقليل الدهون في الوجبات الغذائية.

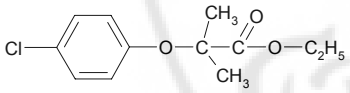
Characterization of Hyperlipoproteinemia Types

Hyperlipo-proteinemia	Abnormality: Electrophoresis	Abnormality: Ultracentrifuge	Appearance of Plasma*	Triglycerides	Total Cholesterol
I	Massive chylomicronemia	Clear; creamy layer of chylomicronemia on top	Massively elevated	Slightly to moderately elevated	
IIa	β-Lipoproteins elevated	LDL increased	Clear	Normal	Heavily elevated
IIb	Pre-β-lipoproteins elevated	LDL + VLDL increased	Slightly turbid	Slightly elevated	Heavily elevated
III	Broad β-lipoprotein band	VLDL/LDL of abnormal composition	Slightly turbid to turbid	Elevated	Elevated
IV	Pre-β-lipoproteins elevated	VLDL increased	Turbid	Moderately to heavily elevated	Normal to elevated
V	Pre-β-lipoproteins elevated; chylomicronemia	VLDL increased; chylomicronemia	Turbid; on top, chylomicronemia	Massively elevated	Slightly elevated

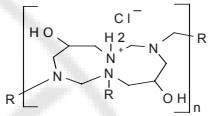
النوع الرابع يكون فيه مستوى البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداVLDL مرتفعة بالإضافة إلى ارتفاع نسبة ثلاثي الغلسريد، هذا النوع غير معروف السبب إلا أنه يستجيب للعلاج بأدوية ارتفع شحوم الدم إضافة إلى تخفيض نسبة الدهون في الوجبات الغذائية. أما النوع الأخير فهو النوع الخامس والذي يتصف بارتفاع نسبة الكيلوميكرونات Chylomicron والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا إضافة إلى ارتفاع في ثلاثي الغلسريد Triglyceride. رغم أن سبب المشكلة في هذا النوع غير معروف إلا أنه يستجيب لأدوية ارتفاع الشحوم في الدم وتخفيض الشحوم في الوجبة الغذائية.

٤. أهم المركبات الدوائية Products:

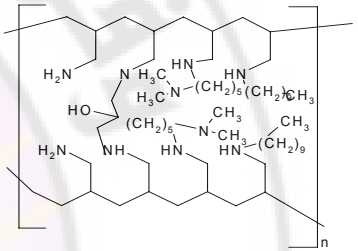
☜ **كلوفيبرات Clofibrate:** ايثيل 2(بارا كلورفينوكسي)-2- ميثيل بروبيونات



مركب ثابت شفاف مائل إلى الصفرة ذو رائحة وطعم مميزين. منحل في المركبات العضوية وغيرمنحل في الماء يتم تصنيع كلوفيبرات Clofibrate بطريقة ويلمسون Williamsonحيث يتم خلط البارلكلوروفينول مع الإثيل ألفا بروموايزوبيوترات أو عن طريق تفاعل خليط منم الأسيتون بارلكلوروفينول مع الكلوروفورم بوجود فائض من هيدرو كسيد البوتاسيوم . كلاً من الحمض أو الإيستر فعال ولكن يفضل لاستخدام الإيستر في الاستخدامات الدوائية . يتحلل كلوفيبرات إلى2-p-كلور فينوكسي 2-ميثيل حمض البروبينويك عن طريق خميرة الإستراز في الدم حيث ترتبط بالألبومين في المصل . إن لمتصاص الحمض أبطأ من الإيستر كما أن أملاح الألمنيوم تعطي مستوى أقل من 2-بارا كلورفينوكسي2-ميثيل حمض البروبينويك. يعتبر الكلوفيبرات الخيار الأول في علاج النوع الثالث من ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم ويمكن أن يستخدم في النوع الثاني نمط ب

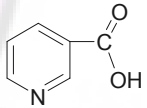


☜ **Colesevelam كولسفلام**



يعتبر من الأدوية الحديثة من رابطات الحموض الصفراوية.وهو ذو انتقائية عالية لتجاه ثري هيدروكسي ودي هيدروكسي الحموض الصفراوية، ويتميز عن غيره من المجموعة بأنه لا يسبب إمساك .

☜ **حمض النيكوتينيك Nicotinic acid:** ٣-بيريدين حمض الكربوكسيليك

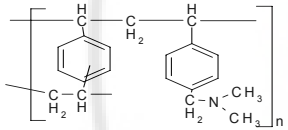


فعال في جميع أنواع ارتفاع البروتينات الشحمية قليلة الكثافة جداVLDL وبالتالي البروتينات الشحمية متوسطة الكثافةIDL والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافةLDL ، كما أنه يقلل من نسبة ثلاثي الغلسريد Triglyceride والكولسترول Cholesterol وعلى الرغم من أن حمض النيكوتينيك هو الخيار الأول في النوع الثاني من ارتفاع البروتين الشحمي في الدم إلا أن ما حد لستخدامه هو أثره في توسيع الشرايين. آلية عمل حمض النيكوتينيك هي عن طريق تثبيط تحلل الشحوم بمنع إطلاق الحموض الدسمة الحرة والغليسرول من الأنسجة الدهنية، الجرعة الدائمة من حمض النيكوتينيك من ٢-٦غرام يوميا مقسمة على ثلاث دفعات مع وجبات الطعام لتجنب تخرش المعدة.

☜ **بيتا سوريستول β-Sitosterol:**

مركب أصفر فاتح على شكل بودرة ثابتة في الهواء الجاف ولكن يختفي لونها عند التعرض للضوء لهذا يجب حفظها في أوانٍ عاتمة لا تسمح بمرور الضوء.قليلة الذوبان بالماء وبنسبة أقل في الكحول وغير ذوابة في الأسيتون الكلوروفورم والإيثر. إن للهرمون المفرز من الغدة الدرقية تأثير خافض للكولسترول وهذا الفعل منحصر على المصاوغ D . آلية عمل الهرمون دي ثايروكسين عن طريق تنشيط أكسدة الكولسترول في الكبد بتنشيط ٧-الفاكسيترول هيدروكسيلاز المسئول عن تحويل الكولسترول إلى الحموض الصفراوية. وعلى الرغم من أن الثايروكسين لا يمنع تصنيع الكولسترول إلا أنه يزيد عدد مستقبلات البروتين الشحمي منخفض الكثافة مما يساعد في التخلص من البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL في البلازما،إن لاستخدام الثايروكسين لعلاج ارتفاع الشحوم في الدم لا يخلو من آثار جانبية حيث أن الدواء يزيد من حدة النبحة الصدرية كما أنه يزيد من اللا نظم القلبية. كما أن دي ثايروكسين يزيد من تأثير مضادات التخثر مثل الورفارين والديميكرول حيث أنه يجب تخفيض جرعة هذه الأدوية إلى النصف ويجب زيادة جرعة الأنسولين أو مضادات ارتفاع السكر في الدم عند استخدام الثايروكسين.

☜ **كولسترامين Cholestramine**



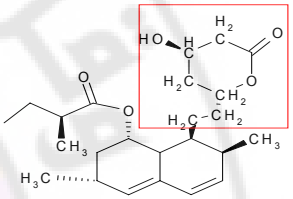
راتين Rresin قاعدي قوي يحوي على الكلوريد مكون من مونمر من سترين مع دي فينيل بنزين مع مجموعة الأمونيوم الرباعية. بعد تناول جرعة كولسترامين يعطي شاردة الكلور للحموض الصفراوية ويرتبط بها ويخرجها مع البراز وهذا ما يجعله خافض جيد لشحوم الدم حيث أن خروج الحموض الصفراوية يمنعها من العودة إلى الكبد مما يؤدي إلى نقص تركيزها وبالتالي زيادة لصطناع الحموض الصفراوية من الكولسترول عن طريق تنشيط خميرة ٧- α هيدروكسيلاز بالإضافة إلى زيادة تصنيع مستقبلات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافةLDL . الكولسترامين لا يرتبط مع الأدوية المعتدلة أو القاعدية ولكنه قد يرتبط الأدوية الحامضية ، يعتبر الكولسترامين الخيار الأول لعلاج النوع الثاني نمط أ من ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم، كما أنه الأسلم لأنه لا يمتص من الأمعاء.

☜ **كوليستيبول Colestibol**

يتكون من بلمر من تبلور ليثيلين أمين وإيبي كلورهيدرين وهو ذو وزن جزيئي عالي غير منحل في الماء يقلل من نسبة الكولسترول في الدم دون التأثير على ثلاثي الغلسريد وهو فعال لعلاج النوع الثاني من ارتفاع البروتين الشحمي في الدم.

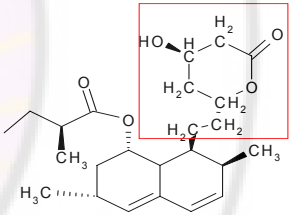
غلوتاريل كو إنزيم ريدكتاز يتوقف صنع الكولسترول مما يؤدي إلى زيادة عدد مستقبلات البروتين الشحمي منخفض الكثافة في الكبد مما يؤدي إلي تخفيض جيد في الكولسترول.

☜ **لوفلاستاتين Lovastatin** ٢- ميثيل حمض البيوتونويك ٨أ،١،٢،٣،٧،٨هكسا هيدرو-٣،٧-دي ميثيل-٨-(٢-(رباعي هيدروكسي-٦- أوكسو بيران-٢-ليل)ايثيل)١-نافثيل لستر)



لكتشف الدواء خلال تخمير فطر لسبيرجيلس تريبس وموناسكس ريبر.

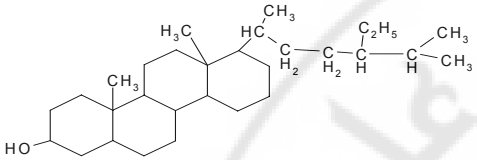
☜ **سيمفاستاتين Simvastatin**



٢،٢ دي ميثيل حمض بيوتونويك ٨أ،١،٢،٣،٧،٨هيكسا هيررو ٣،٧ دي ميثيل -٨-٢٦ بينزا هيدرو -٤-هيدروكسي-٦- أوكسو-٢-بيران -٢-ليل)ايثيل نفثانيل لستر مضاهي Analogue للوفاستاتين ،حيث أن للدواء يتمتع بنفس الخواص الكيميائية كما أنهما يصلان بدون تغيير إلى الكبد ثم يحصل عليهما عدة استقلابات هناك ويرتبط الدوائيين بالبروتينات نفسها في البلازما وهذا يضعف من التوافر الحيوي للمركبين ولكن مازال سيمفاستاتين أفضل في توافره من اللوفاستاتين بنسبة ٥٠%.

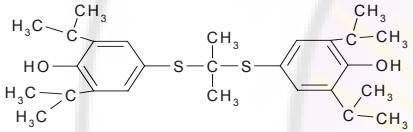
☜ **برافاستاتين Pravastatine :** ١،٢،٦،٧،٨، أ٨ هيكساهيدرو- بيتا دلتا ٦-تري هيدروكسي ٢-ميثيل-٨-(٢-ميثيل-١-أوكسو بيوتوكسي)-١-نفثانيل هيبتانوات.

إحدى الأدوية السريعة المفعول في المجموعة. يصل إلى قمة التركيز خلال ساعة. يتأثر برافاستاتين وسيمفاستاتين بإعطاء مع كولستامين نتيجة وجود مجموعة الكربوكسيليك التي تتحد مع اللاكتون الموجودة في المركبين.



الصيغة البنائية للسوربيتول تشبه الكولسترول ما عدا مجموعة الايثيل على الكربون ٢٤ .وعلى الرغم من أن آلية عمله غير واضحة إلا أن له تأثير واضح على منع امتصاص الشحوم من الجهاز الهضمي ، قد يمتص السوربيتول من الأمعاء بشكل قليل جدا .

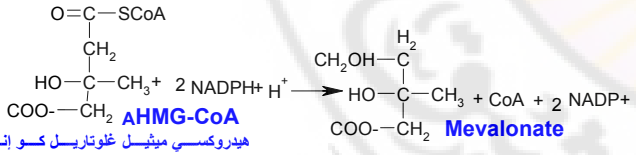
☜ **بروبلكول Probucol :** ٤،٤-(١-ميثيل ليثيلين)بي(ثيو)بي(٦،٢بي(١،١دي ميثيل ليثيل فينول)



طور هذا المركب خلال التصنيع الكيميائي للمطاط والبلاستيكي منتصف السبعينات، يعتبر هذا المركب ذا خاصية محبة للدسم، يخفض هذا الدواء الكولسترول في المصل بالإضافة إلى الكبد ولكنه لا يغير ثلاثي الغلسريد ويخفض البروتينات الشحمية عالية الكثافة وذلك بسبب تثبيط تصنيع صميم البروتين ١- أ أهم البروتينات الداخلة في تركيب البروتين الشحمي عالي الكثافة.

٥. مثبطات هيدروكسي ميثيل غلوتاريل تميم إنزيمA المختزل HMG-COA Reductase Inhibitors

الأدوية من هذه المجموعة تثبط الخميرة المسؤول عن تحويل ٣ هيدروكسي ٣ ميثيل غلوتاريل تميم إنزيم a إلى ميفالونات في خطوات عمل الكولسترول



لا تتأثر هذه الخميرة بالآلية الراجعة حيث أنه عند ارتفاع الكولسترول تتوقف الخميرة عن العمل، كلما ارتفع الكولسترول ارتفعت احتمالية الإصابة بأمراض القلب وحيث أن البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة هي أكثر البروتينات حملا للكولسترول فإن ارتفاع البروتين الشحمي منخفض الكثافة يزيد من احتمالية أمراض القلب والشرايين. وبما أن مصدر الكولسترول إما الغذاء أو التصنيع داخل الجسم فإن تثبيط ٣-هيدروكسي٣-ميثيل

الفصل الرابع عشر

الأدوية المؤثرة في التخثر ومضادات التخثر Anticoagulant

١. مقدمة Introduction:

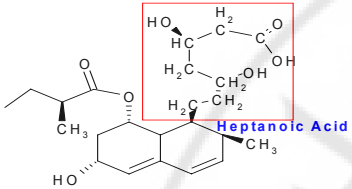
اعتمدت نظرية التخثر التي وضعت عام ١٩٠٥ على أربع عوامل هي ثرومبوبلاستين Thromboplastin، بروثرومبين Prothrombin ، فيبرينوجين Fibrinogen وأيونات الكالسيوم . تحدث عملية التخثر عند وجود نسيج مخرب حيث يخرج الثرومبوبلاستين Thromboplastin من الصفيحات الدموية إلى الدم ويتفاعل مع بروثرومبين Prothrombin بوجود أيونات الكالسيوم Ionized Calcium ليتشكل الثرومبين، ثم يتفاعل الثرومبين مع الفيبرينوجين Fibrinogen فيتشكل مركب غير منحل في الدم يدعى الفبرين المسؤول عن جمع كريات الدم الحمر حوله فتتكون الخثرة ويبقى هذا المفهوم لأكثر من خمسين عام إلا أنه تم اكتشاف حديثا أن هناك عوامل أخرى تؤثر في عملية التخثر موضحة بالجدول التالي

Factor	Synonyms
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin, tissue factor
IV	Calcium
V	Proaccelerin, accelerator globulin, labile factor
VI	(This number is not now used)
VII	Proconvertin, stable factor, autoprothrombin I, SPCA
VIII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin, platelet cofactor I, antihemophilic factor A
IX	Plasma thromboplastin component (PTC), Christmas factor, platelet cofactor II, autoprothrombin II, antihemophilic factor B
X	Stuart-Power factor, Stuart factor, autoprothrombin III
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA), antihemophilic factor C
XII	Hagemann factor
XIII	Fibrin-stabilizing factor, fibrinase, Laki-Lorand factor

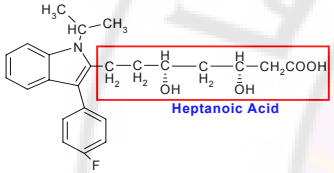
٢. آلية حدوث تخثر الدم Mechanism of Blood Coagulation

طبيعة الدم السائل تحافظ على عدم حدوث خثرات في الوعاء الدموي وهذا يحدث نتيجة أربع ظواهر:

- الحفاظ على الشحنة السالبة على الصفيحات الدموية مما يؤدي إلى تنافرها.

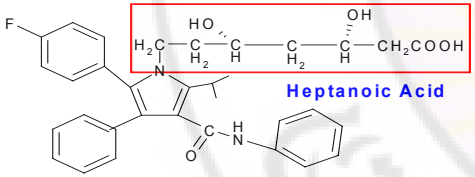


- **فلوفاستاتين Fluvastatin**

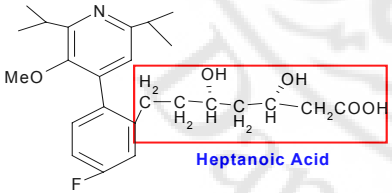


يشبه كثيرا البرافاستاتين في أن أعراضه الجانبية على الجهاز العصبي المركزي قليلة جدا على عكس باقي الأدوية في المجموعة التي تحتوي على لاكتون حر.

- **أتورفاستاتين Atorvastatin :** وجود سلسلة حمض الهيبتانويك على اللاكتون إلا أن نفاذيته إلى الجهاز العصبي المركزي أكبر من البرافاستاتين وأقل من اللوفاستاتين.



- **سيرفاستاتين Cerivastatin** يعتبر الأحدث في المجموعة إلا أنه سحب طوعا عام ٢٠٠١ لاثارة الجانبية الكبيرة.



Adenosinوالايزوبروتيوبينول Isoproterenol تزيد من الأدينوزين أحادي الفوسفات AMP الدائري وبالتالي تثبط عملية تجمع الصفيحات ،أيضا بعض الأدوية مثل الثيوفللين والأمينوفللين والداي بيريميدول والبافرين تثبط الفوسفوداي لستراز وبالتالي يثبط عملية التخثر أما البعض الآخر مثل الايبنيفرين والكولاجين والسيرلتونين يثبط الأدينوزين أحادي الفوسفات الدائري وبالتالي ينشط من عملية التخثر. الأسبرين والسلفابيرازون والإندومثاسين تثبط تجمع الصفيحات حيث أنها تثبط لنزيم السيكلواوكسيجيناز المسئول عن البروستاغلاندين ليندوبيروكسيد المسؤول عن زيادة لاحتمالية تجمع الصفيحات ،كما أن الأسبرين يقلل من يثبط تحرر والتفاعل مع الصفيحات . أما الداي بيريدامول فهو يثبط الأدينوزين دي أميناز وقبط Uptake الأدينوزينبوساطةالصفيحاتPlatelet. جميع الأدوية التي تؤثر على البروستاغلاندين وحمض الأرشدونيك تزيد في حدوث النزف وذلك لأن الصفيحات تحول حمض الأرشودنيك إلى البروستاغلاندين والثرومبوكسان وحيث أن الثرومبوكسان مسؤول عن عملية التوازن في تخثر الصفيحات فإن الأدوية المثبطة لحمض الأرشدونيك تؤدي إلى حدوث النزف . يعتبر الهيبارين أحد مضادات التخثر المشهورة والذي يعطي فعالية سريعة بمجرد إعطاؤه إلا أنه ما يصعب لستخدامه أنه غير فعال فمويا، يؤثر الهيبارين على البروثرومبين في الكبد وبالتالي يقلل من حدوث التخثر. الدي كيمارول مركب ليس معلكس للفيتامين ك في خلايا الكبد (المكان الذي يتم فيه تصنيع عوامل التخثر بما فيها البروثرومبين) إنما هو منافس عكوس للفيتامين ك.

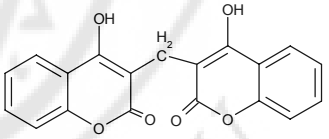
٤. أهم المركبات الدوائية Products:

- **سلفات البروتامين Protamin Sulfate**

له تأثير مضاد للتخثر إلا أنه بكميات كبيرة يؤثر على عمل الهيبارين ويستخدم في حالات أخد جرعات عالية من الهيبارين.

- **الداي كيمارول Dicumarol**

٣,٣ميتلين بي [٤-هيدروكسي كومارين]



بوردة بلورية بيضاء ذات رائحة جميلة وطعم مر قليلا غير ذائبة في الماء أو الكحول وقليلة الانحلال في الكلوروفورم إلا أن انحلالها الكامل يحصل في القلويات .فعالية هذا المركب تحتاج إلى ١٢-٧٢ ساعة

- إفراز منشط بلازمالوجين الذي ينشط الخلية الفبروجينية.
- إفراز الثرومبوميديوتين العامل المساعد الذي يؤدي إلى تثبيط البروتين (عامل مثبط للتجلط)C
- إفراز البروستاغلاندين Gl_2 (عامل مثبط لتكدس الصفيحات) .

عملية تجلط الدم الموضحة في الشكل الذي يضم سلسلة الخطوات التي تحدث لتكوين خثرة الفبرين ، قد تحدث الجلطة الدموية إما عن طريق عملية بطيئة نسبيا أو عن طريق عملية سريعة جدا تتكون فيها خثرة الفبرين. تحدث العملية البطيئة نتيجة تفاعل العوامل في الدم وهذا يحدث عندما يتولجه الدم مع جدار وعاء دموي مدمر أو مع مادة غريبة ، جميع العوامل المذكورة في الجدول السابق تدور على هيئة غير فعالة في الدم عدا العامل الثالث والفيبرينوجين Fibrinogen ، تنشط هذه العوامل عن طريق إزالة سلسلة بيبتيدية صغيرة فتبدأ خطوات التخثر.

أما العملية السريعة تحدث عندما يصل جزء من النسيج المدمر مثال(الدماغ،الرئة) إلى الدم فيتفاعل الثرومبوبلاستين Thromboplastin مع العامل السابع بوجود الكالسيوم للقيام بتنشيط العامل العاشر.

يتم التفاعل بين الطريقتين دلخل الجسم حيث أن كمية بسيطو من الثرومبين الناتجة عن تنشيط الطريقة السريعة تسرع عملية التخثر الناتجة عن الطريقة البطيئة والناتجة عن تنشيط العامل الثامن ، هذا بالإضافة إلى أن الثرومبين يسرع من عملية التخثر بتنشيط العامل الخامس فيتحول الفيبرينوجين Fibrinogen المنحل إلى هلامة Gel فبرين بالتأثير على الرابطة بين الغليسينGly ـ Arg أرجنين لإزالة النهاية البيبتيدية فيتحول الفيبرينوجين Fibrinogen إلى بلمر ، كما أنه ينشط العامل الثالث عشر المسؤول عن تثبيت هلامة الفبرين بوجود الكالسيوم.

٣. تراكم الصفيحات ومثبطات تراكم الصفيحات

للصفيحات الدموية دورين فعالين في إيقاف النزيف حيث أن حجمها الفيزيائي يؤدي إلى التصاقات كيميائية التي تساعد في عملية التخثر. عادة الصفيحات لا تلتصق على الخلايا الداخلية المبطنة للوعاء الدموي ولكنها تلتصق بالخلايا تحت البطانة Subendothelial للوعاء الدموي الذي يكشف عند حدوث جرح في البطانة الداخلية فيتم الارتباط مع الكولاجين وتتوجه صفيحات أخرى للالتصاق فتتكون الخثرة . خلال هذا التكون يحدث تغير في شكل الصفيحة فتتوجه أيونات الكالسيوم إلى غشاء الصفيحة فتنمو الصفيحة ولكن نموها يعتمد على الأدينوزين ثلاثي الفوسفات المطلق من خلايا الوعاء الدموي التي حدثت عليها عملية التخثر ، الطور الثاني يبدأ فورا بزيادة عدد الصفيحات المرتبطة وإفراز أدينوزين ثنائي الفوسفات ADP وادينوزين ثلاثي الفوسفاتATP وسيرلتونين Serotonin وكالسيوم. زيادة أدينوزين أحادي الفوسفات الدائري يثبط التخثر حيث أنه ينشط خميرة الكيناز الذي يكون معقد بروتين ـ فوسفات الذي يرتبط مع الكالسيوم ومنه يظهر أن تقليل أيونات الكالسيوم تقلل التخثر أيضا بعض المواد مثل الغوكاغونGlucagon والأدينوزين

الفصل الخامس عشر

الأدوية المؤثرة على الجهاز البولي و المدرات البولية DIURETICS

١. مقدمـة Introduction :

المدر البولي هو مادة كيميائية تزيد من معدل إنتاج البول ، ويعتمد التأثير الأساسي لمعظم المدرات على التثبيط المباشر لعملية نقل أيون الصوديوم في منطقة أو أكثر من المناطق التشريحية الأربعة الأساسية للكليون Nephron ، والتي يحدث في مستواها نقل لهذه الأيون . وبسبب استقلال أنظمة نقل أيون الصوديوم في كل منطقة من المناطق السابقة ، فلا بد من وجود مميزات بنيوية معينة يتسم بها المدر البولي حتى يستطيع تثبيط عملية نقل أيون الصوديوم في تلك المنطقة . ينبغي الاهتمام أيضاً بالتأثيرات الثانوية (غير المباشرة) للمدر والتي تحصل كنتيجة للتأثير المباشر ، وتعتمد طبيعة وأهمية العديد من التأثيرات الثانوية الملحوظة على مكان تأثير المدر البولي ، وعلى استجابة مناطق الكليون Nephron والتي تدعى اتجاه مجرى (downstream) لتحسين إطراح السوائل ، أيون الصوديوم ، والذوائب الأخرى. تعتبر التأثيرات الثانوية مميزة تماماً لكل صنف من المدرات البولية ، والتي يمكن معرفتها عند فهم واستيعاب فيزيولوجيا الكلية . يحدد الفعل المباشر وغير المباشر للمدر البولي نمط إطراح الكهرليت Electrolyte ، ويمتلك المدر عادة خصائص مشتركة في إدرار أيونات الصوديوم+Na، الكلور - Cl ، البوتاسيوم +K الكالسيوم Ca+2 / +Na - Cl، البيكربونات-HCO3 . سنستعرض في هذا الفصل الوظيفة الفيزيولوجية للكليونNephron متضمناً المناطق الأربعة لإعادة امتصاص أيون الصوديوم وغيرها من الذوائب Solutes الهامة ، مع دراسة العمليات الفيزيولوجية الكلوية الحاصلة لدى حدوث تغير في إعادة امتصاص أيون الصوديوم والماء في حالة المرض ، تناول المدرات و الإماهة . وسنناقش كل صنف من أصناف المدرات المستخدمة .

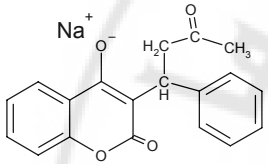
٢. البنية التشريحية والفيزيولوجية للكليون :Anatomy and physiology of the nephron

يعتبر الكليونNephron الوحدة الوظيفية للكلية كما هو موضح في الشكل التالي، يتواجد تقريباً مليون كليون Nephronفي كل كلية. يتشكل البول بشكل كامل من الدم (أو البلاسما الدموية بشكل أدق) ، حيث يصل الدم إلى الكليون من خلال شبكة شعرية كبيبية Glomerular كما يوضح من الشكل أعلاه ، ثم يحصل ارتشاح لمعظم مكونات البلاسما إلى حيز بومان Bowman`s space ،تنساب الرشاحة الكبيبية أثناء عملية تشكل البول خلال الأقسام الملتوية والمستقيمة للنبيب الدلني proximal tubule باتجاه القسم النازل من عروة هنلي Limb of Henle`s ، إلى القسم الصاعد الرفيع Thin Ascending Limb ثم الثخين Thin Descending Limbمن عروة هنلي لتمر عبر منطقة البقعة الكثيفة للكلية macula densa cells ، ثم تصل الرشاحة إلى النبيب الملفاف القاصيdistal convoluted tubule (الجزء الأول من النبيب البعيد) فالنبيبات الموصلة connecting tubule (الجزء الثاني من النبيب البعيد) إلى النبيبات الجامعة الموجودة في

ويستخدم لوحده أو بالمشاركة مع الهيبارين في حالات التجلط و التجلط الخثاري . الجرعة بعد ضبط زمن التخثر ٢٥-٢٠٠ ملغ بناء على حجم ووضع المريض ومن مميزات الدواء أنه يعطى عن طريق الفم.

☜ **ورفارين الصوديوم Warfarin sodium**

٣(α-استيونيل بنزيل)-٤-هيدروكسي كومارين الصوديوم



بودرة بلورية لا رائحة لها بيضاء اللون وذات طعم خفيف المرارة .

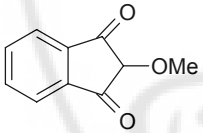
☜ **ورفارين البوتاسيوم Warfarin potassium**

٣(α-استيونيل بنزيل)-٤-هيدروكسي كومارين البوتاسيوم

ذو امتصاص ممتاز بعد التناول عن طريق الفم ويقلل التصاق الصفيحات خلال ١٢-٢٤ ساعة بعد أخذ جرعة ٤٠-٦٠ ملغ.

☜ **أنسيديون Anisidione**

٢(p-ميثوكسي فينيل)١,٣-اندليون،٢-(p-أنيسيل)-١,٣اندليون



بودرة بلورية بيضاء قليلة الذوبان في الماء ،لا طعم له ويمتص جيدا عند التناول عن طريق الفم ، عندما يكون البول قلوي يظهر لون برتقالي وهذا ينتج عن استقلاب الانيسيديون.

▪ الارتباط العكسي مع الضغط البلاسمي plasma oncotic pressure(الضغط الأسمولي المتولد في الأوعية الدموية نتيجة بروتينات البلاسما) الذي يميل إلى إعاقة أو تثبيط ارتشاح الماء والذوائب عبر الشعريات الكبيبية إلى حيز بومان Bowman`s space .

يتبع الإشارات الكلوية الداخلية التي تساعد الكليونNephron في ضبط معدل الارتشاح عبر الشبكة الشعرية الكبيبية (أو ما يسمى بالتقييم الراجع النبيبي الكبيبي) .

ومما لاشك فيه تؤثر حالة الوظيفة الكلوية والقلبية الوعائية للشخص على معدل ارتشاح مكونات البلاسما عبر الكبيبات ، إضافة إلى ذلك فإن كلاً من حديثي الولادة والكهول لديه معدل رشح كبيبي Rate (GFR) Glomerular Filtration منخفض وذلك لأسباب مختلفة . يقصد بمصطلح Filtration Fraction الجزء المرتشح من البلاسما الدموية عبر الكبيبات الكلوية في الدقيقة ويشكل نسبة 20% من البلاسما، وباعتبار أن 650 ml plasma في الدقيقة تمر في الكليتين فسيتم ارتشاح 125 ml في الدقيقة منها عبر الشبكة الكبيبية ، وتتواجد 80% المتبقية في الشعريات المحيطة بالنبيبات الكلوية . يتشكل 1ml من البول فقط من أصل 125ml من الرشاحة الكبيبية ، وهكذا تقريباً 99% من الرشاحة الكبيبية يتم إعادة امتصاصه بشكل طبيعي .

تعتمد الكمية المطلقة absolute quantity لكل مكون بلاسمي قابل للارتشاح إلى حيز بومان بشكل مباشر على معدل الارتشاح الكبيبي GFR ولتركيز البلاسمي للجزء المرتشح من المادة غير المرتبط ببروتينات البلاسما ، أي أن الكمية المرتشحة من المادة تساوي حاصل جداء GFR (ml\min) بتركيز المادة غير المرتبطة ببروتينات البلاسما (quantity \ml) . تـوجد أربع مـناطق تشريحية لأسلسية في الكليون Nephronكما هو مبين اعلاة وتعتبر مسؤولة عن كمية الصوديوم التي يتم إعادة امتصاصها وهي كالتالي :

منطقةSite1 : الأجزاء الملتوية والمستقيمة من النبيب الدلني proximal convoluted tubule.

منطقة Site2 : القسم الثخين الصاعد من عروة هنلي .Thick Ascending Limb of Henle`s

منطقةSite3: النبيب البعيد الملتوي . distal convoluted tubule

منطقة Site4 : النبيب الجامع في مستوى قشر الكلية collecting tubule and the cortical connecting tubule

المنطقةSite1 :

يعتبر النبيب القريب بأقسامه الملتوية والمستقيمة مسؤولة عن إعادة امتصاص ما يلي :

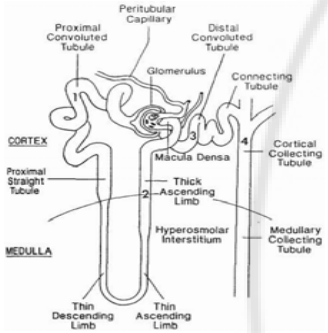
٦٥ % من الكمية المرتشحة من أيونات الصوديوم+Na ، الكلور - Cl ، الكالسيوم Ca+2 ، الماء

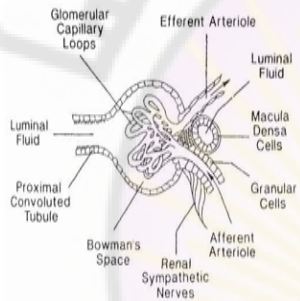
٨٠ – ٩٠ % من الكمية المرتشحة من شوارد البيكربونات ، الفوسفات، البولات .

١٠٠ % من الكمية المرتشحة من الغلوكوز، الحموض الأمينية ، البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي .

وهكذا في ظل الوظيفة الطبيعية للكلية ، يملك النبيب القريب tubule proximal قدرة عالية على إعادة

منطقة اب medullary وقشر cortex الكلية . يتألف كل جزء segment من الكليون من أنماط خلوية مستقلة الوظيفة والبنية ، بحيث سنناقش الدور الفيزيولوجي لكل من الكبيبة Glomerular والكليون Nephron وتأثيرهما على الماء والذوائب لدى الشخص السليم ، حالة التجفاف ، الشخص الذي يعاني من الاضطرابات الـ ونمية المتنوعة (قصور القلب الاحتقاني ، تشمع الكبد المترافق مع الحبن ، المتلازمة الكلائية Nephrotic syndrome).





٣. وظيفة الكليون في ظل حجم بلاسما طبيعي:

Function of the nephron when the plasma volume is normal (normovolemia or euvolemia)

عندما يصل الدم إلى كل كبيبة ترتشح معظم مكوناته إلى داخل حيز بومان Bowman`s space من خلال الثقوب الموجودة في العروة الشعرية الكبيبية Glomerular Capillary، ويحصل الرشح الكبيبي لكل مكون تبعاً لخصائصه الفيزيوكيميائية وهي تتضمن ما يلي : الكتلة الجزيئية النسبية للمكونMr، الشحنة الكهربية (تطبق في حال الكتل الجزيئية كبيرة الحجم)، درجة وطبيعة الارتباط مع بروتينات البلاسما . و على سبيل المثال : بروتينات البلاسما ذات الوزن الجزيئي الأكبر من 50.000 دالتون ، وكريات الدم الحمراء لا ترتشح بسهولة والمكونات منخفضة الوزن الجزيئي غير المرتبطة مع البروتين (Na+,K+,Cl-,HCO3- ,Glucos, Amino Acids) ترتشح بسهولة . يعتمد معدل ارتشاح مكونات البلاسما ذات الوزن الجزيئي الأقل من 50000 دالتون وغير المرتبطة مع بروتينات البلاسما على :

▪ الضغط المائي السكوني hydraulics بشكل مباشر في الوعاء الدموي الكلوي (الناتج عن الضخ القلبي) الذي يميل إلى إخراج الماء والذوائب من الشبكة الكبيبية إلى حيز بومان Bowman`s space

يدخل CO2 بطريق الانتشار إلى خلايا النبيب القريب proximal tubule ويتحول من جديد إلى أيون البيكربونات التي بدورها تدخل إلى النسيج الخلالي Interstitium بطريقة Na+/HCO3- تتواجد خميرة الكاربونيك أنهيدراز بكثرة في الأجزاء الملتوية للنبيب القريب proximal convoluted tubule بينما لا تتواجد في الأجزاء المستقيمة له ، لذلك تحدث عملية إعادة الامتصاص في الجزء الملتوي . يتم امتصاص حوالي ثلث كمية الصوديوم المرتشحة (٢٠-٢٥ %) وحوالي(٨٠ -٩٠ %) من البيكربونات المرتشحة .

الآلية الثانية B

تقوم بإدخال شوارد الصوديوم المتبقية في الرشاحة البولية إلى خلايا النبيب القريبproximal tubule بالنقل المتشارك مع الغلوكوز ، الحموض الأمينية ، أو الفوسفات. حيث تدخل الذولئب الثلاث الأخيرة إلى خلايا النبيب القريب عكس مدروج تركيزها . ويتم لستكمال إعادة امتصاص أيون الصوديوم بانتقالها إلى السائل الخلاليinterstitium بوساطةNa+/K+ ATPase ومنه إلى الأوعية الدموية الشعرية المجاورة للنبيب الكلوي، وتعتمد كمية الصوديوم التي تم امتصاصها على الكمية المرتشحة من الغلوكوز ، الحموض الأمينية ، الفوسفات ، إذ يتم إعادة امتصاص كامل كمية الغلوكوز والحموض الأمينية وحوالي ٨٠ -٩٠ % من الفوسفات بشكل طبيعي .

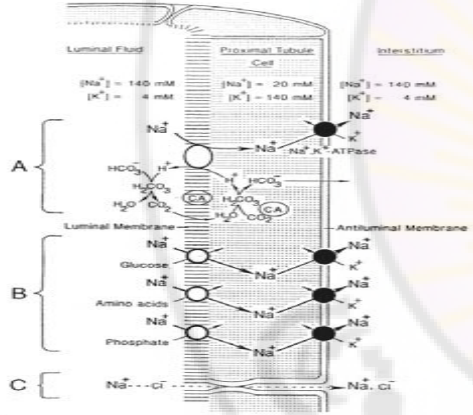
الآلية الثالثة C

تعتمد على إعادة امتصاص الصوديوم مع الكلور. نتيجة لعمليات الامتصاص السابقة يحصل زيادة في تركيز أيون الكلور في الرشاحة البولية في الأجزاء المتوسطة والنهائية للنبيب القريب مما يؤدي إلى :

تنتقل أيون الكلور إلى النسيج الخلالي عبر الأقنية الموجودة بين خلايا النبيب القريب tubule proximal والمسماة paracellularly وتنتقل معها أيون الصوديوم أيضاً . يتم إعادة امتصاص أيون الصوديوم ،والكلور إلى داخل خلايا النبيب القريب عبر الخلايا transcellulary بوجود جملة نقل خاصة Na+/H+ antiporter (نقل متعاكس لشاربتي Na+, H+) مع وجود بولية أو أكثر لنقل الكلور Cl- بنقل متعاكس لشاربتي Anion antiporter. إذاً يتم في المنطقة الأولى Site 1 إعادة امتصاص ٦٥ % من كمية الصوديوم الموجودة في الرشاحة البولية مع المحافظة على تساوي التحال isosmotically بين الرشاحة الكيبية البدئية والرشاحة التي تمر عبر عروة هنلي Henle`s loop . عندما تمر الرشاحة البولية في القسم النازل من عروة هنلي ونتيجة لارتفاع الضغط الحلولي للنسيج الخلالي يحدث انتشار بالتحال لكمية من الماء (15%) الموجود في الرشاحة نحو النسيج الخلالي مع السماح لكمية قليلة من الصوديوم بالخروج إلى الرشاحة البولية ، بمعنى آخر يحدث تركيز وتكثيف للرشاحة البولية أثناء مرورها في القسم النازل من عروة هنلي Henle`s loop .

الامتصاص بالاعتماد على آليتين أساسيتين هما :

الأولى : تملك بلاسما الأوعية الدموية الشعرية المحيطة بالنبيبperitubular كما هو مبين اعلاة ضغط مائي سكوني أقل و لحتباسي oncotic أعلى من الرشاحة البولية أو البلاسما الواردة إلى الكبيبة (بسبب إزالة الماء وليس البروتين من البلاسما أثناء الارتشاح الكبيبي) ، حيث توجد حركة صافية لمحتويات الرشاحة البولية باتجاه إعادة الامتصاص . الثانية : مضخة الصوديوم والبوتاسيوم Na+/K+ ATPase التي تتوضع على غشاء الخلايا المجاور للنسيج الخلالي في النبيب القريب tubule proximal ، تساعد هذه المضخة على نقل أيون الصوديوم المتواجدة داخل خلايا النبيب إلى النسيج الخلالي مقابل نقل معاكس لأيون البوتاسيوم بنسبة 3Na+: 2K+ وبهذه الحالة يتولد نقص في الصوديوم مع فرط في البوتاسيوم داخل الخلية ، ويصبح الفولتاج Voltage سلبي داخل الخلية . تتحرك أيون الصوديوم كاستجابة لعمل المضخة من الرشاحة البولية إلى داخل الخلية بحسب مدروج gradient التركيز بمشاركة ثلاث عمليات مختلفة (A,B,C)



الآلية الأولى A

تتطلب وجود خميرة الكاربونيك أنهيدراز CA المتوضعة في سيتوبلاسما الخلية وكذلك بالقرب من جدار الخلية في مستوى لمعة النبيب الكلوي القريب tubule proximal. يتبادل H+ الناتج عن فعل خميرة CA داخل الخلية مع أيون الصوديوم المرتشحة المتواجدة في الرشاحة البولية، ثم يتم إخراج الصوديوم إلى السائل الخلاليبوساطةNa+/K+ ATPase ، بينما يتفاعل H+ مع البيكربونات في لمعة luminal النبيب ليشكل حمض الفحم الذي لا يلبث أن يتفكك إلى CO2,H2O بطريقين ، الأول عفوي والثاني بوساطة خميرة CA .

- لاستمرار ارتفاع الضغط الحلولي في النسيج الخلالي الذي يعتبر ضرورياً لعمل الكليونNephron بشكل طبيعي.
- القدرة على امتصاص كمية أكبر من الصوديوم والذوائب الأخرى عندما يحدث تثبيط لعملية نقل هذه الذوائب في مستوى
- النبيب القريب tubule proximal مما يفسر ضعف فعالية المدرات التي تؤثر بشكل أساسي على النبيب القريب .

يعتبر القسم النازل من عروة هنليHenle`s loop مسؤولاً عن تكثيف الرشاحة البولية (بإزالة الماء والصوديوم) ، بينما يعد القسم الثخين الصاعد مسؤولاً تخفيف الرشاحة البولية (إزالة الذوائب من الرشاحة البولية غير المترافق مع إزالة الماء) ، مما يؤدي في النهاية إلى إنقاص ولضح لحجم ومحتوى الرشاحة البولية ، مع العلم أن الضغط الحلولي للرشاحة في نهاية عروة هنليHenle`s loop لا يختلف كثيراً عما هو عليه في بدليتها رغم التغيرات الكثيرة التي حصلت ضمن عروة هنلي بأقسامها المختلفة . عندما تغادر الرشاحة البولية القسم الثخين الصاعد من عروة هنلي تصبح على تماس مع الخلايا البقعة الكثيفة في الكلية Macula densa cells التي تعتبر مجموعة خاصة من خلايا النبيب الكلوي المرتبطة بعملها مع الخلايا الكبيبة للشريان الدموي الوارد afferent artery وتشبه الخلايا البقعة الكثيفة في الكلية Macula densa cells خلايا القسم الثخين الصاعد لعروة هنلي Henle`s loop حيث تملك ما يلي :

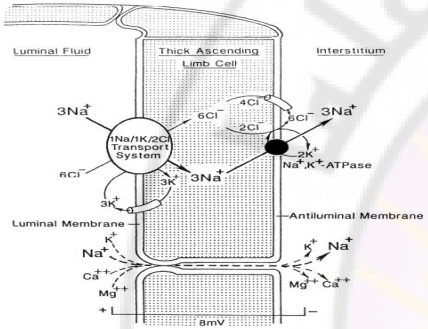
- مضخة الصوديوم والبوتاسيوم على الغشاء الخلوي المجاور للنسيج الخلالي .
- جملة نقل الشوارد $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ على الغشاء الخلوي المجاور للرشاحة البولية .

بينما تتميز هذه الخلايا بقدرتها على لكتشاف التغيرات الطارئة على معدل جريان البول أو تغير تركيب الرشاحة البولية ، حيث تحدد كمية الذائبة التي يتم إزالتها من الرشاحة البولية ،وتولد إشارات تنتقل بدورها إلى الخلايا الكبيبة Nephron للشريان الدموي الوارد . عندما يزداد حجم السائل/الذائبة الوارد إلى الخلايا البقعية تتحرر المادة المشتقة من هذه الخلايا وتنقبض الشريان الدموي الوارد إلى الكليون Nephron مما يؤدي إلى لنخفاض معدل الارتشاح الكبيبي GFR ، وهذا ما يسمى بالتلقيم الراجع النبيبي الكبيبي Tubuloglomerular feed back ، بالمقابل عندما ينقص حجم السائل/ الذائبة الوارد إلى الخلايا البقعية تتولد إشارة تؤثر بدورها على الخلايا الحبيبية للشريان الدموي مؤدية إلى تحرر الرينين .

منطقة Site 3

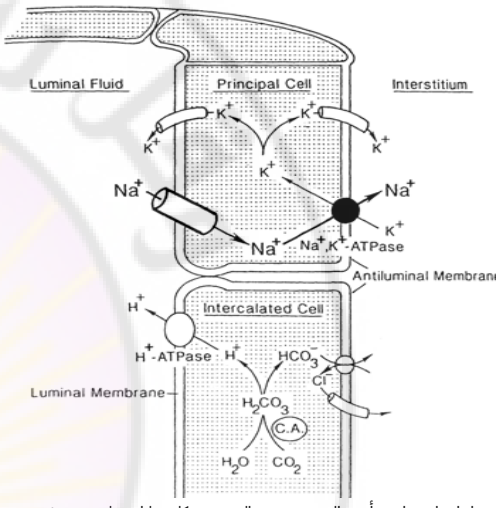
بعد خروج الرشاحة البولية من لمعة الخلايا البقعة الكثيفة في الكلية Macula densa cells تمر عبر الجزء القصير الملتوي من النبيب البعيد distal convoluted tubule والنفوذ للماء كما هو موضح في الشكل

المنطقةSite 2 بعد مرور الرشاحة عبر القسم الثخين الصاعد لعروة هنلي Henle`s loop تصبح على تماس مع خلايا النبيب الكلوي التي تتصف بنفاذيتها للماء وقدرتها على نقل أيون الصوديوم بوجود جملة نقل خاصة موجودة على غشاء الخلية الملامس للرشاحة البولية كما هو موضح في الشكل التالي .



وهنا، كما في المنطقة Site 1، تعتمد طريقة إعادة لمتصاص الصوديوم على تحقيق عوز دلخل خلوي لأيون الصوديوم بوساطة مضخة الصوديوم والبوتاسيوم الموجودة على غشاء الخلية . كما تتوضع جملة النقل المتشارك لشوارد Na^+,K^+,Cl^- على غشاء خلايا القسم الصاعد الثخين لعروة هنلي Henle`s loop الملامس للرشاحة البولية، وتقوم بنقل هذه الشوارد من الرشاحة البولية بلتجاه خلايا النبيب الكلوي بنسبة $1Na^+ : 1K^+ : 2Cl^-$. ويتم لستكمال إعادة لمتصاص الصوديوم بإخراجه بشكل فعال إلى النسيج الخلالي بوساطة مضخة الصوديوم والبوتاسيوم ومنه إلى الأوعية الدموية المحيطة . تدخل أيون الكلور إلى النسيج الخلالي interstitium عبر قنوات الكلور الموجودة على الغشاء الخلوي بالاشتراك مع البوتاسيوم ، ويعود جزء من أيون البوتاسيوم (التي دخلت بالمشاركة مع الصوديوم والكلور) ضمن خلايا النبيب للخروج من جديد إلى الرشاحة البولية بشكل دوري عفوي ، بالمقابل تعود أيون البوتاسيوم التي دخلت إلى خلايا النبيب عبر مضخة الصوديوم والبوتاسيوم للدخول من جديد إلى النسيج الخلالي بالتشارك مع الكلور. نتيجة لتلك العمليات السابقة يتم نقل $3Na^+ , 6Cl^-$ من الرشاحة البولية إلى النسيج الخلالي مما يؤدي إلى توليد فولتاج إيجابي بالقرب من الغشاء الخلوي النبيبي الملامس للرشاحة البولية ، الذي يؤدي بدوره إلى لنتقال المزيد من الشوارد الموجبة $(Mg^{+2},ca^{+2},K^+,Na^+)$ من لمعة النبيب إلى النسيج الخلالي عبر القنوات الموجودة بين خلايا النبيب الكلوي . يمكن تلخيص ما سبق كالتالي :

- إعادة لمتصاص أكثر من ٣٠% من كمية الصوديوم الموجودة في الرشاحة البولية .
- إعادة لمتصاص أكثر من ٢٠ -٣٠ %من كمية الكالسيوم الموجود في الرشاحة البولية

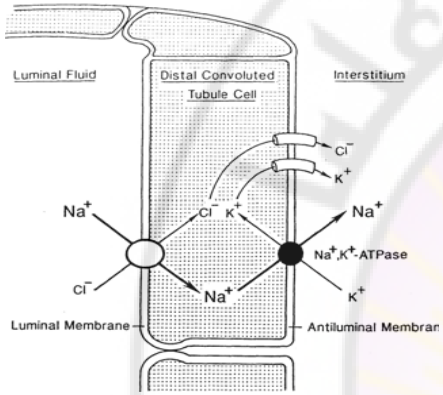


وكما سبق يتم إعادة امتصاص أيون الصوديوم ، وبالنتيجة يتشكل فولتاج سلبي Voltage في مستوى لمعة النبيب الكلوي ، ويحدث ما يلي كاستجابة لاختلاف الفولتاج :

- تنتقل أيون الكلور من الرشاحة البولية إلى النسيج الخلالي عبر القنوات بين الخلايا .
- تنتقل أيون البوتاسيوم من الخلية إلى الرشاحة عبر أقنية البوتاسيوم الخلوية .
- ينتقل البروتون المتولد في الخلايا المفحمةintercalated cells إلى الرشاحة البولية بالنقل الفعال بوساطة مضخة البروتون .

بسبب سيطرة العمليتين الأخيرتين ، فإن فعالية الموقع الرابع Site 4 تبدو كحدوث تبادل لأيون الصوديوم الموجود في الرشاحة البولية مقابل كلاً من أيون البوتاسيوم في الخلايا الأساسية والبروتون في الخلايا المفحمةintercalated cells ، ويؤدي ذلك إلى عود امتصاص ٢-٣ % فقط من كمية الصوديوم المرتشحة ، إلا أن هذه المستوى من عود الامتصاص يحدد حموضة البول ومحتواه من البوتاسيوم . تعتمد كمية الصوديوم التي يتم إعادة امتصاصها في هذا الموقع وكمية البوتاسيوم والبروتون المتولجدة في البول على ما يلي :

التالي : وهنا أيضاً تعتمد آلية إعادة امتصاص أيون الصوديوم على إحداث عوز داخل خلوي للصوديوم بوساطة مضخة الصوديوم والبوتاسيوم .



يحدث في هذا المستوى لنتقال مشترك لشاردتي الصوديوم والكلور إلى داخل الخلية عبر جملة نقل مشترك لهما، ويتم لستكمال إعادة امتصاص الصوديوم بانتقاله إلى السائل الخلاليبوساطةمضخة الصوديوم والبوتاسيوم ومنه إلى الأوعية الدموية المحيطة ، بينما تنتقل أيون الكلور إلى السائل الخلالي عبر قنوات الكلور الموجودة على الغشاء الخلوي .يتم هنا إعادة امتصاص حوالي ٥- ٨ % من كمية الصوديوم الممتصة reabsorb في المنطقة Site 3

منطقة Site 4

يشكل النبيب الواصل (الجزء الأخير من النبيب البعيد) والنبيب الجامع الموجود في قشر الكلية القسم الرابعcollecting tubule and the cortical connecting tubule والهام لإعادة امتصاص الصوديوم من الرشاحة البولية، وهو بدوره مكون من نمطين من الخلايا :

- الخلايا الأساسية principal cells : تعتبر ضرورية لإعادة امتصاص الصوديوم من الرشاحة البولية
- الخلايا المفحمة intercalated cells : يعتبر النوع A هاماً لتوليد وإفراز البروتون H^+ ،وتمتلك هذه الخلايا عدداً قليلاً من مضخات الصوديوم والبوتاسيوم على الغشاء الخلوي المجاور للسائل الخلالي مقابل كمية كبيرة من خميرة الكاربونيك أنهيدراز داخل الخلية التي تتواسط بدورها تشكيل حمض الكربون من CO_2 , H2O ، ويتشرد حمض الكربون إلى البيكربونات والبروتون ، ثم يتم ضخ هذا البروتون إلى الرشاحة البوليةبوساطةمضخة البروتون الغشائية .

٦. مقدمة عن المدرات Introduction of the diuretics

قبل التحدث عن أصناف المدرات البولية لا بد من توضيح مفهوم فعالية Potency ، وكفاءة Efficacy المدر البولي ، وعلاقة البنية بالتأثير Structure-Activity-Relationship (SAR) .

- **الفعالية Potency :**

يقصد بها كمية المدر مقدرة بـ mg or mg/kg اللازمة لإحداث الفعل المدر. وتعبر الفعالية النسبية عن فعالية مدر ما مقارنة مع آخر ومنها نحدد جرعة كل منهما لنحصل على فعالية متساوية لهما . تتأثر فعالية المدر بما يلي : عملية الامتصاص،التوزع، التحول الحيوي Biotransformation ، الإطراح وقدرة المدر على الارتباط بالمستقبل وهي تتأثر بالعوامل الوراثية .

- **الكفاءة Efficacy**

يقصد بها التأثير الأعظمي الملاحظ للمدر البولي وتقدرعادة بحجم البول/ ولحدة الزمن أو كمية الصوديوم أو كلور الصوديوم المطروحة / ولحدة الزمن .

- **العوامل التي تحسن من كفاءة المدر البولي :**

☜ **مكان تأثير المدر البولي :**

تتحدد كفاءة المدر البولي بتحديد مكان تأثيره (on Site 1,2,3 or 4) ، وعادة تتساوى كفاءة المدرات عند تساوي مكان التأثير إلا أنها تختلف في فعاليتها . بالرغم من أن مثبطات الكاربونيك أنهيدراز تؤثر في الموقع Site 1 ، وتؤدي إلى عود لمتصاص 20-25% من الصوديوم إلا أنها ذات كفاءة ضعيفة عكس ما هو متوقع وذلك بسبب عمليات عود لمتصاص الصوديوم اللاحقة في الأجزاء التالية للنبيب الكلوي . تعتبر مدرات Site 2 الأكثر كفاءة بين المدرات لأن الموقع Site 2 مسؤول عن إعادة لمتصاص أكثر من 20% من كمية الصوديوم المرتشحة ويكون عود الامتصاص اللاحق قليلاً نسبياً في الموقعين Sites 3,4 تسمى هذه المدرات بمدرات العروة Loop Diuretics or High Ceiling Diuretics . تـعتبر الـمدرات الـمؤثرة في الـموقعين Sites 3,4 الأقـل كـفاءة لأنها مسؤولة عن عود لمـتصاص 5-8% و 2-3% فقط من كمية الصوديوم المرتشحة .

☜ **التركيز في موقع التأثير :**

يتم تحديد تركيز المدر البولي بمعرفة المتغيرات التالية

- الكمية الممتصة من المدر عبر الكبيبة .
- حدوث إفراز كلوي للمدر في مستوى النبيب القريب .
- حدوث لنتشار غير شاردي للمدر في مستوى خلايا النبيب البعيد .
- المستويات البلاسمية والكلوية للكورتيكوئيدات المعدنية مثل الألدوسترون، ففي التراكيز المرتفعة للألدوسترون يتم لحتباس كمية أكبر من الصوديوم وإطراح كمية أكبر من K^+,H^+ .
- معدل جريان الرشاحة البولية ونسبة أيون الصوديوم المرتشحة المتبقية، فعند وجود ارتفاع في معدل جريان الرشاحة وارتفاع في تركيز أيون الصوديوم يتم التبادل ولحتباس الصوديوم بشكل أكبر.
- حالة حمض –لساس status Acid – Base يؤدي إلى تبادل بين $Na+,H^+$. بينما يؤدي التقلون إلى تبادل بين Na^+,K^+ تسبب المدرات التي تؤثر في المستويات Sites 1,2,or 3 تثبيط إعادة لمتصاص Na^+ مؤدية في النهاية وبدرجات مختلفة، إلى زيادة معدل الجريان الكلوي وزيادة كمية الصوديوم في الرشاحة البولية في المستوى Site4 مما يسبب لنخفاض البوتاسيوم في الدم Hypokalemia .

٤. وظيفة الكليون في حالة لنخفاض حجم البلاسما

Function of the nephron during reduced plasma volume (Hypovolemia)

يحدث لنخفاض حجم البلاسما نتيجة عوامل مختلفة مثل النزوف، الإسهالات، الإقياءات، التعرق الشديد، الإفراط في لستخدام المدرات البولية. وفي حال حدوث ذلك تتشكل إشارات دلخل وخارج كلوية من أجل تقليل حجم ومحتوى البول من الشوارد كمحاولة لاستعادة حجم البلاسما والضغط الطبيعي للدم، تؤدي هذه الإشارات إلى:

- لنخفاض معدل الجريان الكلوي ومعدل الرشح الكبيبي .
- زيادة عود لمتصاص الماء والذولئب في مستوى النبيب القريب
- زيادة إفراز الرينين من الخلايا الحبيبيةgranular cell الكلوية الذي يؤدي بدوره إلى زيادة المستويات البلاسمية للأنجيوتينسينII والألدوسترون .
- زيادة إفراز الهرمون المضاد للإدرار ADH الذي يؤثر في مستوى النبيب الجامع حيث يزيد من عود لمتصاص الماء .
- يؤدي الاستخدام المفرط للمدرات البولية إلى حدوث لنخفاض معاوض في حجم ومحتوى البول وهذا ما يسمى بظاهرة كبح عمل المدر البولي Diuretic braking phenomenon ، كما يحدث أيضاً لضطراب في الشوارد أو PH الدم .

٥. وظيفة الكليون في حالات لحتباس السوائل المرضية

Function of the nephron during disease status associated with retention of body fluid (Edematus states)

تتلقى الكلية في حالة الفشل القلبي الاحتقاني، التشمع الكبدي المترافق مع الحبن، المتلازمة الكلائية، إشارات تترجم على هيئة لنخفاض في تروية الكلية، وقد يحدث ذلك في حالة حجم دم طبيعي/ منخفض على حد سواء. إثر ذلك تقوم الكلية، كمحاولة لتحسين التروية الدموية، بلحتباس الماء والذولئب مؤدية بذلك إلى حدوث الوذمات

مقابل زيادة العمر النصفي له في الدم وتسلك المدرات ذات الصفة القلوية الضعيفة نفس السلوك السابق في حال كون درجة PH قريبة من القلوية . المدرات ذات الصفة الحمضية أو القلوية الضعيفة غير المتشردة التي تملك معامل لانتشار جزئي ماء / دسم ضعيف لا يحدث لها لانتشار نحو الدم من جديد وبالتالي تبقى ضمن لمعة النبيب البولي ليتم إطراحها . أي تصل المدرات البولية إلى تركيز مرتفعة في الرشاحة البولية ، ويحصل لها إفراز نبيبي كلوي ، وقد يحدث لها لانتشار ضعيف نحو الدم أو لايحدث . ينبغي لمدرات Sites 2,3,4 التي تثبط عمليات نقل الصوديوم في غشاء خلية النبيب الكلوي أن تملك تركيز مرتفعة في الرشاحة البولية، بينما ينبغي أن تملك مدرات Site 1 تركيز بولية كافية مقارنة مع تركيزها داخل الخلايا وكذلك بالنسبة للمدرات المعاكسة لتأثير الألدوسترون في الموقع Site 4 .

الخطوة الثالثة: حجم البلاسما وحالة الوظيفة الكلوية : تتحدد كفاءة المدر أيضاً بتعيين حجم البلاسما وحالة الوظيفة الكلوية بالتزامن مع إعطاء أدوية تقلل من معدل الرشح الكبيبي ، وأدوية أخرى ترتبط مع OATS,OCTS بشكل تنافسي مع المدر وتقلل من الإفراز النبيبي الفعال وتركيز المدر في البول .

٧. مدرات الموقع(١) مثبطات الكاربونيك أنهيدراز

Site (1) Diuretics Carbonic Anhydrase Inhibitors

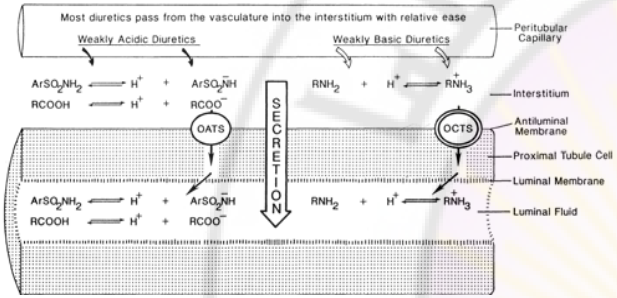
نادراً ما تستخدم كمدرات بولية، لكنها لعبت دوراً هاماً في فهم فيزيولوجيا الكلية وفي تطوير المجموعات الأخرى من المدرات البولية .

لوحظ لدى استخدام مادة السلفانيلاميد كمادة مضادة للجراثيم أنها تزيد من حجم البول بزيادة كمية الصوديوم والبيكربونات في البول، وتبين فيما بعد أنها تثبط عمل خميرة الكاربونيك أنهيدراز في الكلية بشكل ضعيف نسبياً. حينئذ تم دراسة إمكانية استخدامها كمدر بولي إلا أن الجرعة اللازمة لإحداث إدرار واضح كانت ترافق غالباً مع تأثيرات جانبية خطيرة .

بعدها توجهت الأنظار نحو تحسين خاصية تثبيط خميرة الكاربونيك أنهيدراز للسلفانيلاميد باصطناع العديد من المركبات الحاوية على مجموعة السلفاموبل (SO2-NH2) ودرست فعاليتها حيوياً وقدرتها على تثبيط هذه الخميرة في الزجاج ، وتم تصنيف هذه المركبات ضمن مجموعتين :

- السلفوناميدات ذات الحلقات غير المتجانسة البسيطة Simple Heterocyclic Sulfonamides
- مشتقات ميتا دي سلفاموبل البنزن meta-Disulfamoylbenzene

تمر كل المدرات البولية عبر الرشح الكبيبي إلى الرشاحة البولية ، لكن بدرجات مختلفة ، تبعاً لمعدل الرشح الكبيبي ، التركيز البلاسمي للمدر ، ارتباط المدر ببروتينات البلاسما غير القابلة للارتشاح ، ونلاحظ أن تركيز المدر في الرشاحة في مستوى النبيب القريب يكون مرتفعاً نتيجة لحصول عملية إفراز نبيبي للمدر تتجلى بخطوتين كما هو موضح في الشكل التالي :



الخطوة الأولى : يمتلك غشاء خلايا النبيب القريب المجاور للنسيج الخلالي مجموعة من مواقع ارتباط فعالة خاصة بإفراز المدر البولي وهي :OATS Organic Anion Transport System جملة نقل لنيون Anion العضوية ، تقوم بنقل لنيون Anion العضوية داخلية وخارجية المنشأ .OCTS Organic Cation Transport Systemجملة نقل كاتيون Cation العضوية ، تقوم بنقل كاتيون Cation العضوية داخلية وخارجية المنشأ وعلى اعتبار أن معظم المدرات عبارة عن حموض ضعيفة (مثل الحموض الكاربوكسيلية، السلفوناميدات) أو أسس ضعيفة (الأمينات) فهي تتواجد بشكل شرسباتAnion أو شرجبات Cation عضوية فيتم نقلهابوساطةالجملتين OATS,OCTS . رغم أن الجملتين السابقتين ثنائية الاتجاه Bidirectional إلا أنها تفرز المدرات البولية باتجاه واحد فقط من السائل الخلالي إلى داخل خلايا النبيب القريب ، حتى إن المدرات المرتبطة بشدة ببروتينات البلاسما يتم إفرازها بتلك الطريقة ، مع العلم أن كلا الجملتين السابقتين لا تملك مميزات بنيوية محددة ضرورية لنقل الشرسبات والشرجبات العضوية .

الخطوة الثانية : تتطلب نقل المدر البولي من خلايا النبيب القريب نحو الرشاحة البولية بعمليتي النقل المنفعل والنقل الفعال . إضافة إلى عمليات الإفراز والارتشاح فإن تركيز المدر في الرشاحة البولية في مستوى الأجزاء البعيدة للنبيب الكلوي تحدد بمعامل الانتشار الجزئي ماء / دسم ، PK_a, PH .تلك العوامل تعدل تركيز المدر في المواقع Site 3,4. تملك المدرات ذات الصفة الحمضية الضعيفة مع اختلاف بنيتها توازناً انحلالياً ماء / دسم ، ويحصل لها لانتشار بالاعتماد على درجة PH من لمعة النبيب إلى مجرى الدم (وهذا ما يسمى بالانتشار المعاكس للجزء غير المتشرد)، مما يؤدي إلى انخفاض تركيز المدر في الرشاحة البولية

- لابد أن يرتبط جذر السلفاموبل بجزء ذو صفة عطرية .
- تعتبر مشتقات هذه المجموعة ذات المعامل الجزئي ماء / دسم المنخفض ، وPK المنخفض ذات تثبيط أعظمي لخميرة Carbonic Anhydrase ، وذات تأثير مدر أعظمي .

☜ **مشتقات مينا دي سلفاموبل البنزن meta Disulfamoylbenzenes**

تبين لدى دراسة مركب 1,3-disulfamoylezene أنه ذو تأثير مدر ضعيف ،لكن إجراء عملية لاستبدال بعض الجذور في بنيته يعطي مركبات ذات فعالية مدرة للبول، وبذلك تم تحضير مركب تجاري هوDichlorphenamid ،ومركبChloraminophenamide و يتشابه Dichlorphenaminde في تأثيره مع الأسيتازولاميد، ولكن يتميز عنه بقدرته على إطراح الكلور في البول أيضاً . يعطى مركب Chloaminophenamide وريدياً ، لكنه يملك فعالية مثبطة ضعيفة لخميرة الكاربونيك أنهيدراز وتأثير أكبر طارح للكلور ، ولقد قل استخدامه بسبب التأثير المدر الضعيف إثر تناوله فموياً .

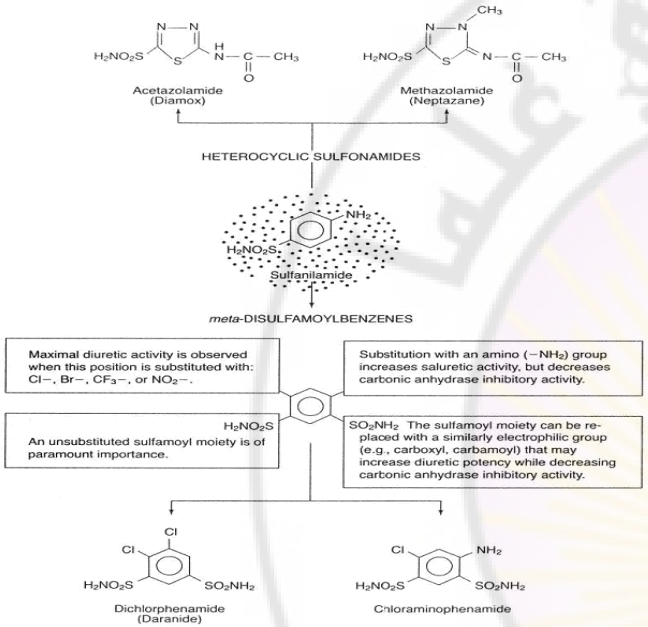
٧-٢ الحرائك الدوائية Phamacokinetics.

تمتص مثبطات Carbonic Anhydrase المستخدمة سريرياً بشكل جيد عبر الأنبوب الهضمي و يتم توزعها إلى المواقع الهامة في الجسم حيث توجد خميرة الكاربونيك أنهيدراز و تعاني من بعض التحولات الحيوية Biotransformationو يتم الإطراح الأساسي عن طريق الكليةو تملك كافة مثبطات C.A تركيز مرتفعة نسبياً في الرشاحة البولية (نتيجة الرشح الكبيبي ، والإفراز النبيبي) وفي خلايا النبيب القريب .

٧-٣ مكان وآليته التأثير Site and mechanism of action

تتوضع خيمرة C.A داخل الخلية (type 2 C.A) وفي غشاء خلية النبيب القريب الملامس للرشاحة البولية) (type 4 C.A في مستوى الجزء الملتوي . يشكل هذين الموقعين المكان الأساسي لعمل مثبطات C.A ، علماً أنها تستطيع تثبيط C.A داخل الخلايا المفحمة في النبيبات الجامعة في قشر الكلية (Site 4) . يحدث خلال الأيام الأولى من المعالجة بمثبطات C.A (٤ -٧ أيام) العديد من التغيرات الهامة التي تؤدي إلى زيادة إطراح الصوديوم والبيكربونات وهي:

- تثبيط C.A داخل خلايا النبيب القريب يقلل من توافر H^+ الضروري لحدوث التبادل مع الصوديوم الموجود في الرشاحة البولية فينخفض عود لمتصاص الصوديوم .
- تثبيط C.A في مستوى الغشاء الخلوي الملامس للرشاحة في النبيب القريب يسبب لنخفاض إنتاج CO2 داخل لمعة النبيب ولنخفاض قبط CO2 من قبل خلاياه ، مما يؤدي في النتيجة إلى لنخفاض عود لمتصاص البيكربونات .



٧-١ علاقة البنية بالتأثير Structure-Activity-Relationships (SAR)

☜ **مجموعة السلفوناميدات ذات الحلقات غير المتجانسة البسيطة Heterocyclic Sulfonamides**

تبين أن مجموعة السلفاموبل ضرورية لتثبيط فعالية Carbonic Anhydrase في الزجاج ولإحداث الفعل المدر في العضوية، وأثمرت تلك الدراسة في إنتاج مركب الأسيتازولاميد. حتى تحافظ هذه المجموعة على فعاليتها في الزجاج والعضوية لابد من بقاء ذرة النتروجين غير متبادلة وهذه الميزة تفسر لنا عدم قدرة جميع السلفوناميدات المضادة للجراثيم (عدا السلفانيلاميد) على تثبيط Carbonic Anhydrase ولإحداث الفعل المدر . إن وجود مجموعة متيل على أحد ذرتي الآزوت في حلقة الأسيتازولاميد تحافظ على التأثير المثبط لخميرة Carbonic Anhydrase وبذلك تم تحضير مركب الميتازولاميد Methazolamide كما هو ملاحظ في الشكل السابق .

تتشكل الحصى البولية بسبب نقصان معدل إطراح السيترات (المكون الطبيعي للبول والمساعد على بقاء أملاح الكالسيوم منحلة في البول) . تستطيع مثبطات C.A أن تظهر الأعراض المخفية لتشمع الكبد لذلك يجب تجنب استخدامها لدى مريض تشمع الكبد .٣٢,٣٦ تسبب أيضاً قلونة البول نتيجة لنخفاض التقاط الأمونيا من الدم على شكل أيون الأمونيوم (+NH4) مما يسبب نقصان إطراح الأمونيوم فتبقى في الدم لتساهم في في تطور حدوث اعتلال دماغي كبدي Hepatic encephalopathy .

٧-٥ الاستخدام الدوائي Uses

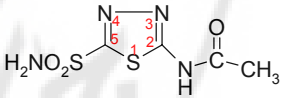
يتجلى الاستخدام الأساسي لمثبطات C.A في علاج الغلوكوما Glaucoma تعتبر خميرة الكاربونيك أنهيدراز الأنزيم الوظيفية الهامة في العين حيث تلعب دوراً هاماً في تشكل الخلط المائي Aqueous humor ، فعند تثبيط هذه الأنزيم ينقص معدل تشكل الخلط المائي مما يقلل من ضغط العين المتعلق بالغلوكوما . ولابد من الإشارة إلى أن التأثير المثبط لهذه الأنزيم يستمر في مستوى العين بينما يتشكل له مقاومة في مستوى الكلية . تستخدم مركبات هذه الزمرة كعلاج وقائي في الهجمات الحادة لداء المرتفعاتMountain sickness أو كعامل مساعد في علاج الصرع ، أو كعامل مفلون للبول في بعض الحالات مثل:

١. محاولة تحسين إطراح الحموض الضعيفة الضارة بالجسم .
٢. المحافظة على انحلالية بعض المواد داخلية المنشأ ضعيفة الانحلال بالماء (مثل حمض البول) .

٧-٦ أهم المركبات الدوائية Products:

١. **الأسيتازولاميد Acetazolamide** :

Acetazolamide: N-[5-(aminosulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide (Diamox)



تم تقديمه عام ١٩٥٣ كأول مستحضر فعال فموياً ، ولكن حالياً قل استخدامه نظراً لفعاليته المحدودة وبسبب تشكل مقاومة لتأثيره المدر منذ الأسبوع الأول للمعالجة . حتى الآن يعتبر المثبط الأهم لخميرة C.A ومنه تم اشتقاق مجموعة من المركبات المثبطة لهذه الخميرة. يمتص بشكل جيد في مستوى الأمعاء ، يرتبط بقوة ببروتينات البلاسما ، لا يعاني من عمليات التحول الحيوي . يصل إلى ذروة تركيزه في البلاسما خلال ٢-٤ ساعات . بدلية تأثيره تظهر بعد ساعة تقريباً من تناوله فموياً . مدة تأثيره تتراوح بين ١-١٢ ساعة تقريباً . يتم إطراحه بشكل كامل عن طريق الكلية ويستغرق ذلك ٢٤ ساعة (عن طريق الرشح الكبيبي والإفراز تعتبر مثبطات C.A ذات تأثير مدر ضعيف بالرغم من أنها تثبط عود امتصاص 65% من كمية الصوديوم المرتشحة وذلك بسبب عمليات عود الامتصاص التي تتم في الأجزاء اللاحقة من النبيب الكلوي حيث يتم في الموقع Site 2 عود امتصاص كمية واضحة من الصوديوم مما يعاكس فعل مثبطات C.A ويخفض من فعاليتها المدرة ، كما يحدث إعادة امتصاص لجزء من البيكربونات عبر جملة نقل غير متضمنة لخميرة C.A ، مما يؤدي في النتيجة إلى تثبيط عود امتصاص 5%-2 فقط من كمية الصوديوم المرتشحة و30% من البيكربونات . ومن ناحية أخرى تؤدي مثبطات C.A إلى :

- تحسن من إطراح البوتاسيوم، وهو بدوره ناتج عن كمية الصوديوم الكبيرة التي تصل إلى الموقع Site 4
- تزيد معدل جريان البول في النبيب البعيد والجامع .
- تقلل من تركيز +H داخل الخلية في الموقع Site 4 .

نتيجة التغيرات الثلاثة السابقة يزداد تبادل +Na مع +K في مستوى Site 4 مما يؤدي إلى زيادة إطراح البوتاسيوم ، علماً أن تناول مثبطات C.A يسبب انخفاضاً واضحاً في تركيز -Cl في البول .

إذاً تعتبر مثبطات C.A طارحة للصوديوم ، طارحة للبيكربونات ، وطارحة للبوتاسيوم .

تتشكل في الأسبوع الأول من المعالجة مقاومة للتأثير المدر نظراً لوجود عاملين هما:

- حدوث انخفاض ملحوظ في كمية البيكربونات المرتشحة لأن مثبطات C.A تسبب انخفاض GFR بنسبة 20% بآلية التلقيم الراجع من جهة وحدوث انخفاض تركيز البيكربونات في البلاسما من جهة ثانية .
- ينشأ تحمض استقلابي باستخدام هذه المدرات يؤمن بدوره كمية كافية من H^+ ليتبادل مع Na^+ المرتشحة فيحدث عود امتصاص مستمر للصوديوم بغية المحافظة على تركيزه الطبيعي مما يقلل من الفعل الإدراري لهذه المجموعة من المدرات .

٧-٤ التأثيرات الجانبية Adverse effects

نلاحظ وجود أربع تأثيرات جانبية هامة هي :

١. تطور التحمض الاستقلابي بسبب إطراح البيكربونات كلوياً.
٢. انخفاض بوتاسيوم الدم بسبب الإطراح الكلوي له .
٣. انخفاض معدل الرشح الكبيبي أكثر من 20%
٤. حدوث فرط حساسية خاص بمركبات السلفوناميدات مثل الحكة Urticaria ، حمى الدواء Drug fever ، اضطراب أخلاط الدم Blood dyscrasias ، والتهاب الكلية الخلالي Interstitial Nephritis . كما يمكن أن يسبب استخدام هذه المدرات حدوث تنمل Parethesias ، تعب Fatigue ، نعاس drowsiness ، فهم Anorexia ، اضطراب هضمي Gastrointestinal disturbances ، كما قد

المدر على درجة PH الجسم فهي غير فعالة عندما يكون البول قلوياً حيث تعتبر سامة للقلب والكلية . لذلك لم تعد تستخدم بعد لكتشاف المدرات الحديثة .

٨-٢ أهم المركبات الدوائية Products:

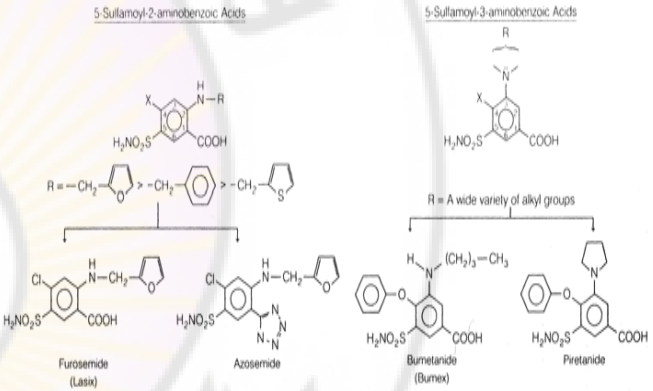
٨-٢-١ 5-sulfamoyl-2-aminobenzoic acid and 5-sulfamoyl-3-aminobenzoic acid derivatives

- **بومنانيد Bumetanide:**

3-(butylamino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoic (Bumex)

- **فوروسميد Furosemide**

4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilic acid (Lasix)



☜ **علاقة البنية بالتأثير(Structure-Activity-Rlationships (SAR**

تم تصنيع هذه المدرات بعد لكتشاف المدرات التيازيدية ، وتبين أن هنالك عدداً من المواقع البنيوية الهامة هي

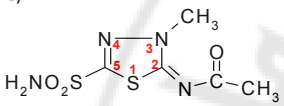
١. الموقع ١: يجب أن يكون المتبادل ذو صفة حمضية . تعطي مجموعة الكاربوكسيل فعالية إدرارية مثالية بينما تعطي مجموعة Tetrazole فعالية كبيرة .

٢. الموقع 5: تعتبر مجموعة السلفاموبل متطلباً أساسياً لإعطاء الفعل الإدراري لهذه الزمرة من المدرات

٣. الموقع ٤: لابد من وجود مجموعة فعالة مثل Cl^-, CF_3^- فهي تشبه بذلك المدرات التيازيدية ، وإن لستبدال مجموعات Phenoxy, Alkoxy, Anilino, Benzyl, or Benzoyl بدلاً من Cl^-, CF_3^- يعطي تأثيراً أفضل عكس ما هو عليه في المدرات التيازيدية . تختلف سلسلتي 5-sulfamoylbenzoic acids عن بعضهما بطبيعة المجموعات الوظيفية المتبادلة في 2,3 positions مع المحافظة على تأثير إدراري النبيبي الفعال في مستوى النبيب القريب خاصة) . كما يصل له لنتشار راجع معتمد على درجة PH نحو الدم في النبيب البعيد .

٢. الميتازولاميد **Methazolamide** :

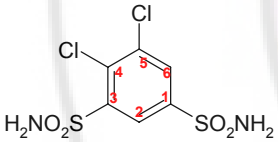
Methazolamide:N-[5-(aminosulfonyl)-3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-ylidene] acetamide (Neptazane)



أظهرت الدراسات في الزجاج أنه أكثر فعالية من سابقه ، إلا أنه نادراً ما يستخدم كمدر بولي (لنفس الأسباب السابقة) . يبدي الميتازولاميد نفاذية إلى العين أفضل من الأسيتازولاميد ، وبالتالي فعاليته في علاج الغلوكوما

٣. الدي كلوروفينلميد **Dichlorphenamide** :

Dichlorphenamide : 4,5-dichloro -1,3-benzenedisulfonamide (Daranide)



نادراً ما يستخدم كمدر بولي .الحرلئك الدولئية غير معروفة بشكل كافي ، وهو يشبه ما سبق في تأثيره كخافض لضغط العين . تعود أهمية Dichlorphenamide,chloraminophenamide كونهما يشكلان البنية الأساسية في إنتاج مثبطات C.A نقية ، وفي تطوير مركبات التيازيد ومشابهات التيازيد التي تتصف بكونها أكثر فعالية في إطراح الصوديوم والكلور مع فعالية مثبطة لخميرة C.A ضعيفة.

٨. مدرات الموقع (٢) العروة Site 2 Diuretics High ceiling or Loop diuretics

٨-١ مركبات الزئبق العضوية Organomercurials

استخدمت مركبات الزئبق العضوية منذ عام ١٩٢٠ حتى بدلية عام ١٩٥٠ كمواد مدرة للبول ، واعتمدت في تأثيرها على تثبيط عود لمتصاص الصوديوم في الموقع Site 2 وعلى تعديل التبادل بين Na^+, K^+ في الموقع Site 4 وبالتالي تعتبر طارحة للصوديوم ، والكلور ، وبشكل ضعيف للبوتاسيوم . رغم تلك الميزات ، فقد قل لستخدام هذه المركبات نظراً لوجود العديد من الأسباب حيث تعطي تأثير مدر ضعيف إذا أُخذت فموياً بسبب سوء وضعف لمتصاصها و تعطي التأثير المدر بعد ١-٢ ساعة من الحقن كما تعتمد في تاثيرها

نسبة قليلة من Furosemide إلى مشتق غلوكورونيدي ويتم إفراز 88% من الجرعة المعطاة عبر الكليتين يعاني Bumetanide من تحولات حيوية أكثر من سابقه ، ويتم إفراز 81% من الجرعة المعطاة عبر الكليتين (45% من الجرعة تطرح كما هي) .

٢. مكان وآلية التأثير Site and mechanism of action

يوجد العديد من العوامل التي تساهم في فعالية Furosemide , Bumetanide وهي :

- تثبط عمل جملة النقل المتشارك $1Na^+/1k^+/2Cl^-$ الموجودة على غشاء الخلية الملامس للرشاحة البولية في القسم الثخين الصاعد من عروة هنلي ، حيث تتنافس مجموعة الكاربوكسيل لهذه المدرات مع الكلور على الارتباط مع الموقع الرابط للكلور في جملة النقل السابقة . يعتبر الموقع Site2 أكثر المواقع قدرة على إعادة امتصاص الصوديوم ، حيث يتم عود امتصاص أكثر من 30% من كمية الصوديوم في الحالة الطبيعية (وبالتالي الكلور أيضاً) وهو بدوره يعد ضرورياً من أجل الحفاظ على ارتفاع الضغط الحلولي للسائل الخلالي الأمر الذي يساعد في تكثيف البول بإعادة امتصاص الماء بالتحال في القسم النازل من عروة هنلي وبواسطة هرمون ADH في القناة الجامعة . لذلك يؤدي لاستخدام هذين المدرين إلى تثبيط عود امتصاص أكثر من 30% من الصوديوم في الموقع Site 2 ويرافق ذلك حدوث خلل في الضغط الحلولي للسائل الخلالي مما يؤدي إلى بقاء الماء في لمعة النبيب الكلوي .
- يحقق هذين المدرين تراكيز بولية مرتفعة في النبيب القريبوساطةجملة OATS ليصلا فيما بعد إلى موقع التأثير Site 2 . على الرغم من حدوث زيادة في معدل جريان الرشاحة البولية التي تمر عبر الخلايا السنية البقعية لايحدث انخفاض في معدل الرشح الكبيبي GFR بسبب فعالية هذين المدرين في تثبيط جملة النقل $1N^{a+}/1^{K+}/2C^{l-}$ في غشاء الخلايا البقعية وبالتالي عملية التقيم الراجع
- تزيد من معدل الجريان الدموي الكلوي بزيادة تحرر موسعات الأوعية داخل الكلوية (البروستاغلاندين) . تسبب إعادة توزع الدوران الدموي الكلوي بحيث يساهم بشكل إيجابي في زيادة معدل الإدرار البولي. تعتبر كافة المدرات التي تؤثر في Site2 متساوية الكفاءة من جهة وأكثر كفاءة من تلك التي تؤثر في Sites 1,3 or 4 وتسمى بمدرات العروة . تزيد مدرات العروة وبشكل ثانوي من معدل إطراح شاردتي البوتاسيوم والهيدروجين لسببين هما:

- تثبيط جملة النقل $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ في Site 2 وبالتالي تمنع تولد فولتاج إيجابي في مستوى غشاء الخلية الملامس للرشاحة البولية فيحدث تثبيط عود امتصاص البوتاسيوم وغيره من الشوارد الإيجابية .
- يؤدي تثبيط عود امتصاص الصوديوم في Site 2 إلى زيادة كميته الورادة إلى الموقع Site 4 وبالتالي زيادة التبادل مع K^+, H^+ في الخلايا الأساسية والمفحمة .

أعظمي كما هومبين أعلاة . تعتبر أنواع المتبادلات على مجموعة الأمين في 5-sulfamoyl-2-aminobenzoic acids محدودة فيمكن فقط إضافة أحد هذه المتبادلات لإعطاء فعل إدراري أعظمي Furfuryl, Benzyl,Thienylmethyl (ترتيب تنازلي). بينما تتنوع أنواع المتبادلات على مجموعة الأمين في 5-sulfamoyl-3-aminobenzoic acids - دون أن يؤثر ذلك بشكل كبير على الفعالية الإدرارية . تم تصنيع Furosemide , Azosemide من سلسلة 5- sulfamoyl-2-aminobenzoic acids كما تم تصنيع Bumetanide, Piretanide من سلسلة 5-sulfamoyl-3-aminobenzoic acids يتواجد Furosemide, Bumetanide فقط بشكل تجاري في الولايات المتحدة الأمريكية .

١. الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يختلف Furosemide عن Bumetanide فارماكولوجياً بالفعالية والتوافر الحيوي ، فالثاني أكثر فعالية من الأول ويمكن أن يعطي نفس التأثير في حال استخدامه بجرعة تعادل 1/40 th من جرعة المركب الأول. يبلغ التوافر الحيوي لمركب Furosemide بعد تناوله فموياً 60%-69% عند الشخص السليم وحوالي 43%-46% في الأمراض الكلوية . بينما يبلغ التوافر الحيوي لمركب Bumetanide حوالي 80-90% عند الشخص السليم . عند تناول الجرعة عن طريق الحقن تكون بدلية التأثير لكلا المركبين سريعة (٣-٥ دقائق) . تبلغ مدة التأثير لمركب Furosemide حوالي ٢ ساعة ، بينما تبلغ لمركب Bumetanide حوالي ٣.٥-٤ ساعات . تناول الجرعة عن طريق الفم بدلية التأثير لكلا المركبين بين ٣٠-٦٠ دقيقة . تكون مدة تأثير Furosemidde أطول من المركب الآخر (٦-٨ ساعات للأول مقابل ٤-٦ ساعات للثاني). بعد أن يصل المدر إلى مجرى الدم، يرتبط بشدة مع بروتينات البلاسما 93 to) (95%، وبالتالي يؤثر ذلك على كمية المدر المطروحة في البول عبر الرشح الكبيبي ، لكنه لا يعيق وجود المدر بتراكيز مرتفعة في الرشاحة البولية (بتواسط الإفراز النبيبي) . يعتبر كلا المدرين حمضاً عضوياً ضعيفاً ، كما تحدث لهما عملية إفراز نبيبي إلى مجرى البول كما هو موضح في الاشكال السابقة وتعود أهمية ذلك لسببين :

- تلك الصفة تؤدي إلى إفراز نبيبي سريع وبالتالي مدة تأثير قصيرة نسبياً .
- تؤمن وصول الكمية المناسبة من المدر إلى موقع تأثيره في النبيب .

لا بد من الانتباه لدى تناول هذه المدرات من قبل شخص يعاني من ارتفاع البولة الدموية ، لأنه ، ويشكل مرض ، يملك معدل رشح كبيبي منخفض بالإضافة إلى تركيز بلاسمي مرتفع للحموض العضوية داخلية المنشأ، مما يؤدي إلى انخفاض التركيز البولي لمدرات العروة ، إذ يحصل تنافس على الإفراز النبيبي بين الحموض العضوية داخلية المنشأ والمدرات ذات الصفة الحمضية الضعيفة ، يتم تفادي ذلك باستخدام جرعة أعلى من المدر البولي مع الانتباه إلى التأثيرات الجانبية التي تظهر بشكل أكبر في الجرعات العالية . تتحول

Damascus University

في البلاسما وبالتالي يزداد هذا التأثير في القصور الكلوي . رغم أن Bumetanide يستخدم بجرعة تشكل 1/40th من جرعة Furosemide إلا أن السمية الأذنية متكافئة . ينبغي الحذر أثناء مشاركة أحد هذين المدرين مع الغليكوزيدات القلبية نظراً للسمية الأذنية المشتركة لهذه الأدوية . يمكن أن يحدث انخفاض سكر الدم غثيان ، إقياء ، ألم عضلي maylgia أيضاً . يمكن أنتسبب NSAIDs انخفاض التأثير الطارح للصوديوم لهذه المدرات . كما أنها تزيد من خطر تطور الفشل الكلوي .

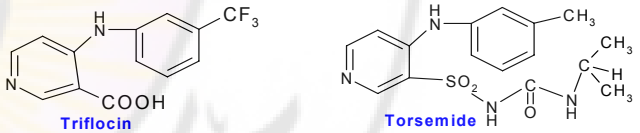
٤. الاستخدام الدوائي Uses

تفيد في علاج الوذمة المرافقة للفشل القلبي الاحتقاني ، تشمع الكبد ، المتلازمة الكلائية . الاستخدام الأساسي هو معالجة الوذمة الرئوية المتعلقة بفشل القلب الاحتقاني ، حيث تعد أكثر أنواع المدرات فعالية في هذه الحالة ، لكن بالمقابل لا بد من الحذر عند استخدامها من حدوث انخفاض حجم البلاسما وبالتالي العود الوريدي بشكل يقلل من نتاج القلب بصورة واضحة ، قد تستخدم لعلاج اضطرابات غير وذمية معينة ، مثل ارتفاع كالسيوم الدم . كما يستخدم Furosemide لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني ، وهو أقل فعالية من المدرات التيازيدية بسبب مدة تأثيره القصيرة ، وبالتالي يستخدم في علاج ارتفاع الضغط حتى عند وجود قصور وظيفة كلوية . بشكل عام يفضل استخدام Furosemide, Bumetanide على استخدام Ethacrynic acid بسبب ما يلي : منحني جرعة – استجابة أوسع ، أقل سمية أذنية ومعوية .

٨-٢-٢ 4-Amino-3-Pyridinsulfonylureas

١. نورسميد Torsemide

1-isopropyl-3-{[4-(3-methylphenylamino)pyridine]-3-sulfonyl}urea



٢. علاقة البنية بالتأثير Structure- Activity-Relationships

تبين أن Torsemide هو أكثر مركبات هذه الزمرة فعالية ، وهو متشابه بنيوياً مع Triflocin الذي يعد بدوره من مدرات العروة درس في عام ١٩٦٠-١٩٧٠ ولكن لم يستخدم نظراً لتأثيره المسرطن للمثانة لنسبة أكثر من 50% من فئران التجربة .

٣. الحركيات الدوائية Pharmacokinetics

يبلغ التوافر الحيوي 80% بعد الجرعة الفموية ، يرتبط بقوة مع بروتينات البلاسما (98-99%) بشكل مشابه لباقي مدرات العروة . يصل إلى ذروة تركيزه في البلاسما بعد ساعة من الجرعة الفموية ، ويبلغ العمر النصفي له ٣-٤ ساعات فهو أكبر مما هو عليه لدى Furosemide, Bumetanide . يستقلب كبدياً بوساطة أنظيم Cyt.P450 . وتكون نتائج أكسدة مجموعة الميثيل العطرية تشكل مشتقات هيدروكسي

تستخدم مدرات العروة في علاج ارتفاع الضغط بجرعات ليست عالية ويكون الإدرار مشابهاً لما هو عليه إثر استخدام المدرات التيازيدية . لكن انخفاض بوتاسيوم الدم في الحالة الأولى أقل منه في الثانية ، وذلك بسبب مدة التأثير القصيرة لمدرات العروة والتي تسمح للكلية بإعادة تنظيم كمية البوتاسيوم في الدم . تستخدم مدرات العروة بجرعات عالية لعلاج الوذمات الحادة ، ويكون فقدان Na+,K+ أكبر مما هو عليه إثر استخدام المدرات التيازيدية . ي مدرات العروة في مستوى القسم الثخين الصاعد من عروة هنلي إلى انخفاض الفولتاج الإيجابي الغشائي الضروري لعود امتصاص الشوارد الموجبة عبر خلايا النبيب الكلوي ، مما يحرض حدوث انتقال بعض الشوارد الموجبة بين خلايا النبيب باتجاه السائل الخلالي(مثل انتقال Ca^{+2}) تسبب هذه مدرات العروة إطراح أكثر من 20-30% من كمية الكالسيوم المرتشحة مع المحافظة على عدم انخفاض حجم الدم[١]، فإذا انخفض حجم الدم نتيجة الفعل الإدراري تزداد عملية المعاوضة في النبيب القريب تؤد يحدث عادة عود امتصاص أكثر من 60% من كمية Ca^{+2} المرتشحة ي النبيب القريب في الحالة الطبيعية ، بينما تزداد نسبة عود امتصاص الكالسيوم في حالة انخفاض حجم الدم . لذلك يحدث في هذه الحالة نقصان كمية الكالسيوم الواردة إلى القسم الصاعد من عروة هنلي مما يقلل من فعل المدر الطارح للكالسيوم .

٣. التأثيرات الجانبية Adverse effects

نذكر من أهم التأثيرات الجانبية المتعلقة بمركبي Furosemide, Bumetanide ما يلي :

١. تقلون الدم مع انخفاض بوتاسيوم الدم نتيجة عملية التبادل التي تتم بين Na^+ وK^+,H^+ في Site 4 وفي هذه الحالة يجب توخي الحذر عند مشاركة هذه المدرات مع الغليكوزيدات القلبية .
٢. في المعالجة قصيرة الأمد ، لا يترافق التأثير المدر مع تغير في معدل الرشح الكبيبي بسبب آلية التلقيم الراجع . بينما في المعالجة طويلة الأمد ، قد ينخفض حجم البلاسما ومع استمرار ذلك تتحرض الآليات المعاوضة وينخفض GFR .
٣. بسبب زيادة عود امتصاص الشوارد في النبيب القريب نتيجة لانخفاض حجم البلاسما ينفعل المدر ، قد يحدث النفرس لدى المريض الذي يعاني من ارتفاع حمض البول في الدم ويتناول هذه المدرات كمعالجة طويلة الأمد لمرض معين . ولنفس السبب السابق لابد من الحذر عند مشاركة هذه المدرات مع الليثيوم .
٤. كما هي الحال في مثبطات C.A ، المدرات التيازيدية ، يمتلك Furosemide , Bumetanide أيضاً مجموعة السلفاميل في بنيتهما ، وبالتالي قد تحصل ردود فعل تحسسية مثل الحكة ، حمى الدواء ، اضطراب أخلاط الدم ، التهاب الكلية الخلالي .

كما يمكن ملاحظة العديد من التأثيرات الجانبية الأخرى : تعتبر المدرات الوحيدة التي تسبب سمية أذنية ، وتكون السمية مؤقتة عادة إلا أنها قد تستمر في بعض الحالات وهي تتعلق بشكل أساسي بزيادة تركيز المدر

كما ذكرنا سابقاً لم تعد مركبات الزئبق العضوية تستخدم كمدرات بولية نظراً لتأثيرها السمي الشديد ، تم البحث عن مركبات لا تحوي معدن الزئبق ولها نفس تأثير الزئبق بالارتباط بمجموعة السلفاهيدريل على مستقبلات النسيج الكلوي ، وبالاعتماد على بنية مدرات الزئبق العضوية التجارية (Mrsalyl, Salyrgan) التي تملك جذر Phenoxyacetic acid ، اعتبر هذا الجذر قاعدة كيميائية لبناء مدرات غير زئبقية . وقد تمت دراسة المئات من هذه المشتقات ، إلا أنه تبين أن التأثير المدر المثالي يبدو في حال ارتباط جذر oxyacetic acid في الموقع ١ في حلقة البنزن ، وارتباط بارا لجذر ألكريلوليل السلفاهيدريل مع oxyacetic acid group ، وارتباط المجموعات الفعالة (Cl^-, CH_3-) في الموقع ٣ أو ٢و٣ معاً ،ووجود متبادل ألكيلي مؤلف من ٢-٤ ذرات كربون في الموضع ألفا بالنسبة لمجموعة الكاربونيل في جذر الأكريلوليل ووجود ذرات الهيدروجين على ذرة الكربون الطرفية في مجموعة الأكريلوليل . تلك الميزات تكسب المركب فعالية إدرارية عظمى ، وقدرة على التفاعل مع مختلف المركبات الحاوية على السلفاهيدريل في الزجاج . يؤدي إشباع الرابط المضاعف في مجموعة الأكريلوليل إلى انخفاض أو لانعدام التأثير المدر . أدت الدراسات السابقة إلى تصنيع Ethacrynic acid لكنها لم تستطع أن تقدم مركباً يتفاعل بقوة مع مجموعة السلفاهيدريل . فيما بعد تم تصنيع Indacrinone الذي يتفاعل بقوة مع السلفاهيدريل إلا أنه لم يستخدم نظراً لتأثيره السلبي على الوظيفة الكبدية .

٣. الحركة الدوائية Pharmacokinetics

رغم تميز Ethacrynic ببنية كيميائية خاصة وقدرة على التفاعل مع العديد من المركبات المحبة للنواة ، إلا أنه يتشابه ببعض الصفات الفارماكولوجية مع مدرات العروة الحاوية على مجموعة السلفاموبل . بعد الجرعة الفموية ، تظهر بدلية التأثير خلال ٣٠ دقيقة ، بينما تصل مدة تأثيره ٦-٨ ساعات . بعد الحقن ، تظهر بدلية التأثير خلال ٣-٥ دقائق، وتستمر مدة تأثيره ٢-٣ ساعات . يرتبط بشدة مع بروتينات البلاسما (95%) ، ويتم الإطراح عن طريق الكلية بشكل أساسي عبر الإفرازالنبيبي بوساطة جملة OATS وبشكل قليل عبر الرشح الكبيبي. تعتبر التراكيز البولية العالية لهذا المدر ضرورية لعمله . يخضع لعمليات تحول حيوي مختلفة تماماً عن ما هو عليه في Furosemide,Bumetanide . حيث يؤلكل مجموعة الثيول الخاصة بالغلوتاتيون في العضوية ويعطي بالنتيجة Ethacrynic acid-cysteine, Ethacrynic acid-N-acetylcysteine (mercapturic acid) . وتبين أن مركب Ethacrynic acid-cysteine غير ثابت سواء في العضوية أم في الزجاج ، إذ يتحول بسرعة إلى cysteine, ethacrynic acid . تتساوى Ethacrynic acid, Ethacrynic acid-glutathione,Ethacrynic acid-cysteine في الكفاءة نظراً لعمليات التحول المذكورة آنفاً . يظهر ثلثي كمية هذا المدر في البول بأشكالها المختلفة بينما يظهر الثلث الأخير في الصفراء .

وتشكل مشتقات كاربوكسيل وبارا هيدروكسيل لمجموعة Methylphenlamino . تقريباً يطرح 20% من الجرعة في البول دون تغير .

٤. مكان وآلية التأثير Site and mechanism of action

يشبه المركبين السابقين في تأثيره على جملة النقل $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ ، وبالتالي لا بد من وجوده بتركيز بولي كافي لإحداث هذا التأثير . وفي جرعات أعلى من ذلك فإنه يثبط أيضاً خروج الكلور من خلايا القسم الصاعد من النبيب عبر قنوات الكلور الخلوية (لوحظ هذا التأثير بشكل واضح على النفرون المعزول لكنه يكون محدوداً في العضوية) .

٥. التأثيرات الجانبية Adverse effects

قد يحدث تعب ، دوار dizziness ، غثيان ، معص عضلي cramps ، هبوط ضغط انتصابي وحتى الآن لم يحدث هذا المركب سمية أذنية للبشر رغم أنه يسبب سمية أذنية عند القطط.

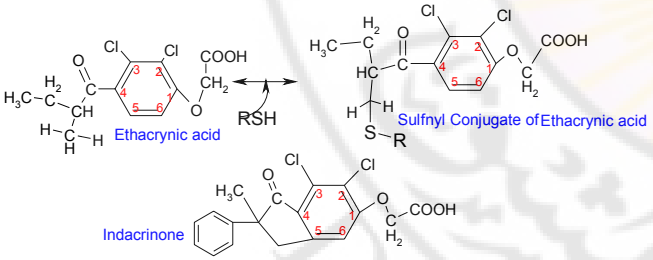
٦. الاستخدام الدوائي Uses

يفيد في علاج ارتفاع الضغط البسيط والمعتدل بجرعات تتراوح بين 2.5-5 mg مرة يومياً . وهذه الجرعة تخفض ضغط الدم بمقدار ما تحدثه جرعة 25 mg من Hydrochlorthiazide دون أن يرافق ذلك إدرار بولي . بينما في جرعات أعلى (10 to 20 mg) يحدث إدرار بولي واضح وبالتالي يفيد في علاج الوذمة المرافقة لفشل القلب الاحتقاني وحالات تشمع الكبد.

٨-٢-٣ Phenoxyacetic Acids

تعتبر متن مدرات العروة وقد درست سريرياً بشكل متزامن مع الدراسة السريرية لمركب Furosemide .

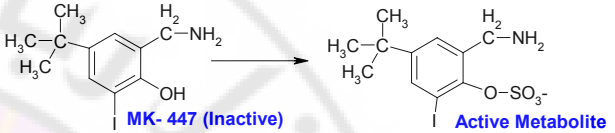
١. حمض لنكرينيك Ethacrynic acid



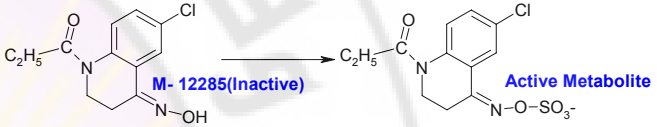
[2,3-dichloro-4-(2-methylene-1-oxobutyl)phenoxy]acetic acid (Edecrin)

٢. علاقة البنية بالتأثير (SAR)

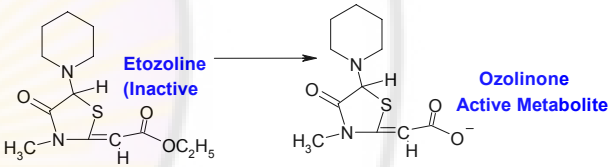
2-(p-fluorophenoxy),1-(o-hydroxyphenyl)ethane (CRE10904)

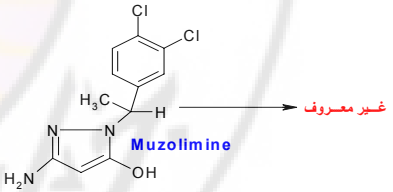


2-(aminomethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-4-iodophenol (MK-447)



- 6-chloro-2,3-dihydro-1-(1-oxopropyl)-4(H)-quinolinone-4-oxime (M12285)





تخضع هذه المركبات لإفراز نبيبي بوساطة جملة OATS لتصل إلى مستويات عالية ضمن الرشاحة البولية ترتبط أيون السلفات المشحونة سلباً لهذه المركبات مع الموقع الرابط لأيون الكلور في جملة نقل الشوارد $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ على غشاء خلايا القسم الصاعد من عروة هنلي وعلى غشاء خلايا Macula densa cells . كما أن Etozoline (فقط بعد استقلابه في العضوية إلى مشتق كربوكسيلي هو Ozolinone) و muzolimine يمتلكان تأثيراً مدراً بفضل تأثيرهما على عمليات النقل الشاردي ضمن خلايا القسم الصاعد من عروة هنلي . يفرز Ozolinone بوساطة جملة OATS في النبيب القريب وتصل التراكيز المرتفعة

٤. مكان وموقع التأثير Site and mechanism of action

يشبه بذلك Furosemide, Bumetanide :

- يحصر عملية عود امتصاص 30% من كمية الصوديوم المرتشحة في الموقع Site 2 بتثبيط جملة النقل $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ المتوضعة على الغشاء الخلوي النبيبي في العروة وفي غشاء الخلايا السنية البقعية أيضاً.
- يبلغ تراكيزه البولية المرتفعة بفضل الإفراز النبيبي الفعالبوساطةOATS .
- يحصر عملية االتلفيم الراجع .
- يزيد معدل الجريان الدموي الكلوي بزيادة تحرر البروستاغلانين الموسع للأوعية .

يؤدي إلى زيادة قصيرة الأمد في الإطراح الكلوي للشوارد Na^+,K^+,Cl^-,Ca^{+2} .

٥. التأثيرات الجانبية Adverse effects

يعطي التأثيرات الجانبية نفسها الملاحظة في Furosemide, Bumetanide باستثناء تلك المتعلقة بوجود مجموعة السلفامويل . ولقد قل استخدامه لأنه أكثر سمية أذنية ، ولأنه يسبب اضطرابات هضمية خطيرة (نزوفات هضمية) أكثر مما هو ملاحظ في المدرات الحاوية على مجموعة السلفامويل . وكما ذكرنا سابقاً يبدي Ethacrynic acid أيضاً تداخلات دوائية هامة مع الليثيوم ، الغليكوزيدات القلبية والأمينوغليكوزيدات ، NSAIDs .

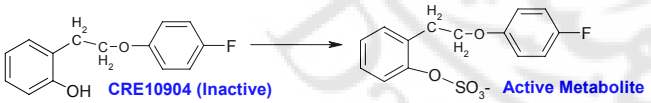
٦. الاستخدام الدوائي Uses

يستخدم لعلاج الحالات المرضية نفسها الملحوظة في Furosemide, Bumetanide ، لكنه يتميز بإمكانية استخدامه في حال وجود فرط حساسية تجاه مجموعة السلفامويل .

٨-٢-٤ مدرات متفرقة للموقع (٢) Miscellaneous Site 2 Diuretics

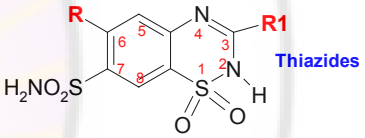
توجد ثلاثة مركبات كيميائية ليس لها فعالية مدرة ، ولكن يمكن لها أن تتحول في العضوية إلى مدرات مؤثرة في مستوى عروة هنلي ، ينجم هذا التحول عن عملية سلفنة جذر الهيدروكسيل OH– الموجود في هذه المركبات . تحدث هذه المستقلبات الفعالة الإدرار البولي بوساطة تثبيط جملة النقل $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ في مستوى خلايا القسم الصاعد من عروة هنلي .

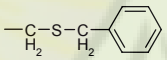
وهذه المركبات هي :

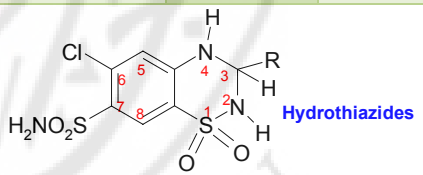


- يؤدي الاستبدال المباشر في المواقع 4,5,or 8 بمجموعة ألكيل عادة إلى إنقاص الفعل الإدراري لهذه المركبات .
- الموقع ٦: يعد الاستبدال بمجموعة فعالة ضرورياً لإحداث الفعل الإدراري . نذكر من أهم المدرات : Cl^-, Br^-, CF_3^-, NO_2
- الموقع ٧: تعتبر مجموعة السلفاموبل متطلب أساسي لإحداث الفعل الإدراري ، والجدول التالي يصنف المدرات المتوافرة تجارياً والمشتقة من نواة Benzothiadiazine-1,1-dioxide .

وبعد ذلك لكتشف أنه يمكن الاستعاضة عن مجموعة بارا السلفاموبل في نواة meta-disulfamoylbenzenes - بعدد من المجموعات الكهرسلبية دون تأثر الفعل الإدراري، وبالتالي تم تصنيع مشابهات التيازيد. لاتعتبر هذه المركبات من زمرة بنزوتياديازين Benzothiadiazines لكن موقع التأثير والفعالية، نمط إطراحها Electrolyte للكهارل، والتأثيرات الجانبية مشابهة لما هو عليه في التيازيدات، لذلك تصنف هذه المركبات وتدرس تحت زمرة المدرات التيازيدية .



R1	R	Generic Name
—H	Cl	Chlorothiazide
	-Cl	Benzthiazide



R2	R1	R	Generic Name
—H	—H	Cl	Hydrochlorothiazide

منه إلى القسم الصاعد من عروة هنلي لتنشط بدورها جملة النقل $1Na^+/1K^+/2Cl^-$. أما طريقة تأثير Muzolimine فلا تزال إلى الآن غير معروفة بشكل كاف، ولكن يعتقد أنه يثبط جملة النقل K^+/Cl^- الموجودة على الغشاء الخلوي الجانبي في خلايا القسم الصاعد الثخين من عروة هنلي والتي بدورها تثبط جملة النقل $1Na^+/1K+/2Cl^-$.

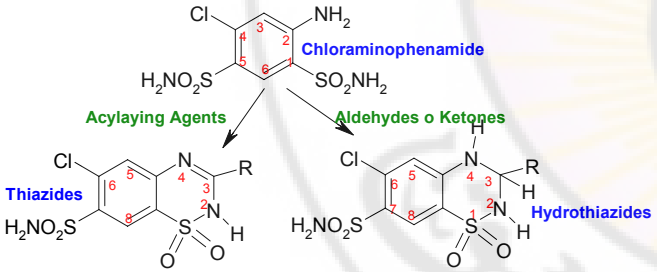
٩. مدرات الموقع (٣) التيازيد ومشابهات التيازيد

Site 2 Diuretics: Thiazide and Thiazide-like diuretics

أصبح Chloraminophenamide المركب الوسيط في تطوير مدرات لا تملك تلك التأثيرات غير المرغوبة الخاصة بمثبطات C.A . تؤدي أسيلة وحلفنة الكلورفينياميد إلى تشكل مركب 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides، كما أدى لاستبدال الألدهيدات والكيتونات بعملية الأسيلة إلى إنتاج مشفات الدي هيدرو تيازيد . سميت هذه المنتجات بالتيازيدات والهيدروتيازيدات وتشكل بمجموعها زمرة المدرات التيازيدية . تعتبر التيازيدات أول مجموعة فعالة من المدرات تؤخذ فموياً وتؤدي إلى إطراح الملح saluretic ولا تتأثر بدرجة PH الدم .

١٠. علاقة البنية بالتأثير(Structure-Activity-Relationships (SAR) :

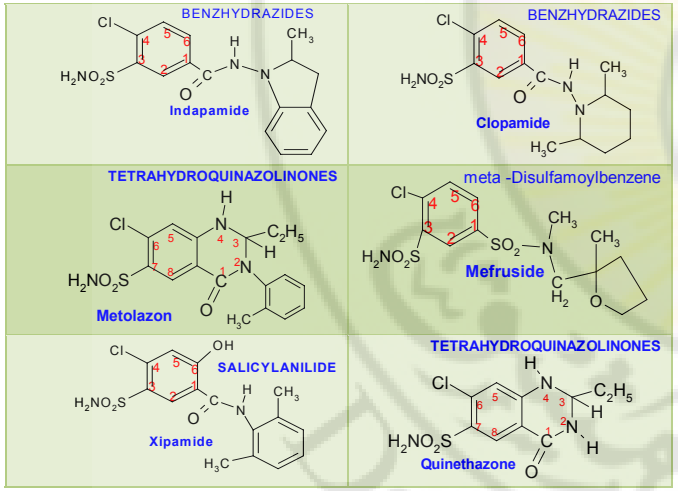
أدت الدراسات المطولة إلى تحديد المواقع الهامة في بنية التيازيد ومجالات الاستبدال التي يمكن أن تجرى عليها وهي كما يلي :

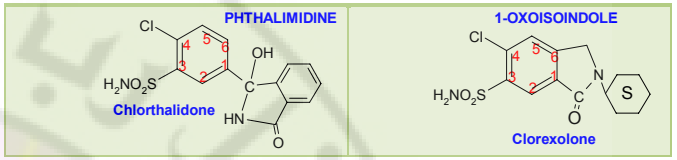


- الموقع ٢: يمكن إضافة مجموعة ألكيل قصيرة نسبياً مثل CH_3 .
- الموقع ٣: يبعتبر الموقع الأهم للتعديل الجزيئي ، إذ يؤدي المتبادل هنا دوراً أساسياً في تحديد فعالية ومدة تأثير المدر التيازيدي ، إضافة إلى أن بعض المتبادلات الخاصة أدت إلى معاكسة تأثير المدر التيازيدي .
- يؤدي إشباع الرباط المضاعف كربون – كربون بين الموقعين ٣-٤ في نواة Benzothiadiazne-1,1-dioxide إلى زيادة فعالية هذه الزمرة بنسبة ٣-١٠ مرات .

$-H$	$-H$	CF_3	Hydroflumethiazide
$-H$	$-CH_2-C_6H_5$	CF_3	Bendroflumethiazide
$-H$	$-CHCl_2$	Cl	Trichlormethiazid
$-CH_3$	$-CH_2Cl$	Cl	Methyclothiazide
$-CH_3$	$-CH_2-S-CH_2-CF_3$	Cl	Polythiazide
$-H$		Cl	Cyclothiazide

THIAZIDE –LIKE DIURETIC مشابهات التيازيد





١-٩ الحرائك الدوائيةPharmacokinetics

معظمها جيد الامتصاص بعد تناوله فموياً، باستثناء Chlorthizide (يمتص منه 10% فقط) وتحدث بداية التأثير عادة خلال ١-٢ ساعة ان ذروة التأثير المدر تحدث خلال ٣-٦ ساعات و يرتبط معظمها بشدة ببروتينات البلاسما (أوبالكريات الحمراء بالنسبة لـ Chlorthalidone,Metolazone) كما أنها تعاني قليلاً من التحول الحيوي (باستثناء Metolazone, Mefruside) و الإطراح الأساسي عن طريق الكلية . تمتلك تركيز بولي عالي نسبياً (عادة بسبب الرشح الكبيبي من جهة والإفراز النبيبي بوساطة جملة OATS في النبيب القريب من جهة ثانية) ويعد التركيز البولي هنا ضرورياً لإحداث الفعل الإدراري . تختلف مركبات هذه الزمرة عن بعضها بالفعالية ومدة التأثير ، ويتحدد الاختلاف في الفعالية بحسب الطبيعة الكيميائية للجزء المرتبط بالموقع ٣ في نواة Benzothiadiazine والذي يعدل من ألفة المدر للدسم Lipophilicity . بينما يعود الاختلاف في مدة التأثير بسبب لاختلاف قوة الارتباط مع بروتينات البلاسما (أو مع الكريات الحمراء) ويحسب قيمة المعامل الجزيئي ماء / دسم . تحدد قيمة Pk_a للمركب وPH الرشاحة البولية عملية عود لمتصاص هذا المركب في الجزء الملتوي من النبيب البعيد بوساطة الانتشار الراجع للجزء غير المتشرد و يملك العديد من مركبات هذه الزمرة عمر نصفي طويل بسبب حدوث لنتشار راجع للجزء غير المتشرد كما توضح الجداول التالية الصفات الفارملكولوجية الخلصة بالتيازيدات ومشابهات التيازيد

Important Pharmacological Parameters of the Thiazide Diuretics

Hydrothiazide or Thiazide	Usual Daily Adult Oral Dosage Range (mg)			Diuretic Effect		%Parcent Drug urine		
	Partition Coef. E her/H20	Plasma Protein Binding %	Optimal Diuresis	Hypertension	Onset hours	Peak hours	Duration hours	Excreted in Urine
Chlorothiazide	0.08	88-96	500-2000	125-500	2	4	6-12	92
Benzthiazide			50-200	12.5-50	2	4-6	12-18	-
Hydrochlorothiazide	0.37	64	25-100	12.5-25	2	4	6-12	95 IV
Hydroflumethiazide	-	95	25-200	12.5-50	1-2	3-4	18-24	65 oral 85IV

الكلور ، الملح ، البوتاسيوم ، طارحة ضعيفة للبيكربونات . عادة لاتؤثر المعالجة قصيرة الأمد على إطراح الكالسيوم بينما تؤدي المعالجة طويلة الأمد إلى إنقاص إطراح الكالسيوم .

٣-٩ التأثيرات الجانبية Adverse effects

توجد أربع تأثيرات جانبية مميزة وهي ناتجة عن البنية الكيميائية وموقع التأثير :

١. كل المركبات تملك مجموعة السلفاموبل وبالتالي قد تحدث حالات فرط حساسية مثل الحكة ، حمى الدواء ، لضطراب أخلاط الدم ، التهاب كلية خلالي ، كما حلات فرط حساسية متصالبة بين المدرات التيازيدية ومثبطات C.A ومدرات العروة الحاوية على مجموعة السلفاموبل مثل Furosemide, Bumetanide .

٢. لنخفاض بوتاسيوم الدم بسبب زيادة إطراحه عن طريق البول . في بداية المعالجة تسبب لنخفاض بسيط في نتاج القلب ، بينما مع لستمرار المعالجة يحدث لنخفاض بسيط في حجم البلاسما وضغط الدم وذلك بسبب عمليات عود لمتصاص الماء والذوائب في النبيب القريب ، وتحرر الرينين ، وتشكل الأنجيوتينسين II، وإفراز الألدوسترون ، وهذا ما يسمى بظاهرة كبح عمل المدر البولي التي تلطف من التأثير المدر رغم لستمرار لنخفاض الضغط الدموي . أحياناً ، قد يعاني المريض بعد المعالجة طويلة الأمد من ارتفاع Ca^{+2} في الدم Hypercalcemia أو ارتفاع تحمض البول في الدم Hyperuricemia بسبب لنخفاض حجم البلاسما الناتج عن الفعل الإدراري وما يقابله من عود لمتصاص معاوض للماء والذوائب في مستوى النبيب القريب وبالتالي سيتم عود لمتصاص كمية أكبر من الكالسيوم وحمض البول في النبيب القريب ، وتعتمد خطورة ذلك على مدة المعالجة وعلى الانخفاض الحاصل في حجم البلاسما . حتى الآن ، تعتبر بعض التأثيرات الجانبية للمدرات التيازيدية غير مفهومة بشكل كاف مثل الانخفاض الحاد في معدل الرشح الكبيبي(خاصة بعد الجرعة الوريدية) ولنخفاض سكر الدم . لا يعتقد أن لنخفاض GFR متعلق بآلية التقييم الراجع لأن موقع تأثير هذه المدرات بعيد عن مكان وجود الخلايا البقعية السنية ، إنما يعتقد بعض المحللين أن هذه المدرات تؤثر بشكل مباشر على الأوعية الدموية الكلوية فتنقص من معدل الرشح الكبيبي . ينخفض GFR لدى لستخدام كل مركبات هذه الزمرة باستثناء Metolazone , Indapamide وهذه الناحية مهمة جداً لدى الأشخاص الذين يعانون من بداية ضعف وظيفة كلوية ويحتاجة إلى معالجة بالمدرات . تعتبر كامل مركبات هذه الزمرة غير فعالة في حالة شخص يملك معدل رشح كبيبي أقل من 15-25 ml/min بينما يمكن لمركب Metolazone , Indapamide أن يكون فعالاً في هذه الحالة . يوجد العديد من التداخلات الدوائية الهامة منها :

- مع مركبات الليثيوم : يؤدي التناول غير المضبوط لمركبات الليثيوم مع هذه المدرات كمعالجة طويلة الأمد إلى زيادة تركيز الليثيوم في الدم بسبب زيادة عود لمتصاص الليثيوم في النبيب القريب فتظهر التأثيرات السمية له .

المواد الحاوية على الكالسيوم : يؤدي تناول هذه المدرات مع جرعات عالية من مواد حاوية على الكالسيوم إلى ارتفاع الكالسيوم في الدم بسبب نقصان إطراحه بالبول نتيجة تأثير التيازيدات .

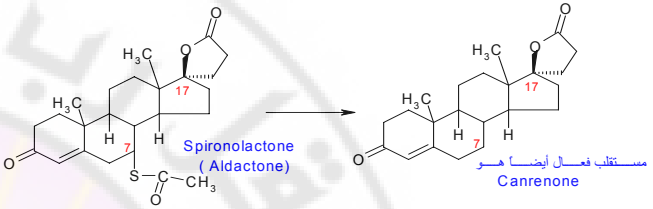
Trichlormethiazid	1.53	-	1-4	1-4	2	6	Up to24	62-70
Bendroflumethiazide	-	93	2.5-15	2.5-5	1-2	4	6-12	-
Methyclothiazide	-	2.5-10	2.5-5	2.5-5	2	6	>24	-
Polythiazide	-	83.5	1-4	1-4	2	6	24-48	25 oral 83IV
Cyclothiazide	-	-	1-2	1-2	2-4	7-12	18-24	-

Important Pharmacological Parameters of the Thiazide Diuretics

Hydrothiazide or Thiazide	Usual Daily Adult Oral Dosage Range (mg)			Diuretic Effect			%Parent Drug in urine	
	Coefficient Ether/H2	Plasma Protein Binding%	Optimal Diuresis	Hypertension	Onset hours	Peak hours	Duration hours	Excreted in Urine
Mefmside								0.3-1.1
Xipamide		99						
Clopamide	6.8	46						27
Indapmde	31.7	71-79	2.5-5	1.25-2.5			24-36	5-7
Quinethazone			50-200	25-100	2	6	18-24	
Metolazone		50-70	2.5-20	1.25-5	1-2	2	12-24	80-95
Clorexolone								
Chlorthalidone		94-99	25-200	12.5-50	2	2	48-72	44 oral 65IV

٢-٩ مكان وآلية التأثير Site and mechanism of action

يختلف موقع التأثير باختلاف الكائن الحي . وعند البشر عادة ، كل مركبات هذه الزمرة تحصر عود لمتصاص الصوديوم (وبالتالي الكلور أيضاً) في الجزء الملتوي من النبيب البعيد بتثبيط جملة النقل المتشارك للصوديوم والكلور في غشاء الخلية الملامس للرشاحة البولية. يتم تثبيط عود لمتصاص 5-8% من كمية الصوديوم المرتشحة ، ورغم تباين فعالية هذه المركبات إلا أنها متساوية الكفاءة . وكنتيجة لتأثيرها في الموقع Site 3 فإنها تغير بشكل ثانوي من معدل الإطراح الكلوي لشوارد أخرى غير Na^+,Cl^- يؤدي تثبيط عود لمتصاص الصوديوم والكلور في الموقع Site 3 في النهاية إلى زيادة كمية الصوديوم في البول الواردة إلى الموقع Site 4 مما يعزز من عملية التبادل بين K^+, Na^+ في الخلايا الأساسية فيزداد إطراح البوتاسيوم في البول . تمتلك معظم مركبات هذه الزمرة تأثيراً ثانوياً مثبطاً لخميرة C.A ويلاحظ عادة بزيادة معدل إطراح البيكربونات في البول . وعلى عكس مثبطات C.A النقية لاتتولد للمدرات التيازيدية مقاومة لتأثيرها المدر . تعتبر المدرات التيازيدية طارحة للصوديوم ،



γ-lactone (Aldactone) Spironolactone: 7α-(acetylthio)-17β-hydroxy-3-oxopregn-4-ene-21-carboxylic acid

١٠-١-١ علاقة البنية بالتأثير (SAR)

لوحظ في عام ١٩٥٠ قدرة Progesterone على تثبيط تأثير Aldosterone في الكلية ، ومن هذا المبدأ تم البحث عن مركبات ستيروئيدية مشابهة للبروجستيرون تمتلك فقط تأثيراً معاكساً للألدوسترون ، لستخدم من بين هذه الزمرة من المركبات مركب Spironolactone فقط

١٠-١-٢ الحركية الدوائية Pharmacokinetics

للمركب امتصاص جيد بعد الجرعة الفموية، ويبلغ التوافر الحيوي أكثر من 90% و يعاني من تحول حيوي كبدي سريع (80%) إلى مستقلب فعال أيضاً هو Canrenone حيث يرتبط بشدة مع بروتينات البلاسما وكذلك الأمر بالنسبة لمستقلبه الفعال ثم يطرح مع مستقلباته عن طريق البول ، مع حدوث إطراح صفراوي بسيط لمستقلباته أيضاً و تعتبر بداية التأثير بطيئة فهي تحتاج ١٢-٢٧ ساعة ، وتبلغ مدة التأثير ٢-٣ أيام .

١٠-١-٣ مكان وآلية التأثير Site and mechanism of action

يتنافس مع الألدوسترون على مواقع الارتباط في Site 4 ليثبط عود امتصاص 2-3% من كمية الصوديوم المرتشحة . في الحالة الطبيعية، يدخل الألدوسترون إلى الخلايا الأساسية في الجزء الأخير من النبيب البعيد والقناة الجامعة ليرتبط مع المستقبل البلاسمي ويشكل معقد ألدوسترون - مستقبل ، ينتقل بدوره إلى النواة لينشط لصطناع المزيد من Na^+/K^+ ATPase وعدداً من قنوات النقل الغشائية المسؤولة عن عملية التبادل بين Na^+,K^+ . كما تتأثر أيضاً مضخة البروتون في الخلايا المنحمة . وهكذا يؤدي الألدوسترون إلى تحسين لنتقال الشوارد (Na^+ نحو الداخل، K^+,H^+ نحو الخارج) في Site 4 ، حيث يزيد من تركيز الصوديوم داخل الخلية بسبب التأثير المحرض لجملة النقل Na^+/K^+ ATPase في الغشاء الخلوي الجانبي . يثبط Spironolactone ويشكل تنافسي مواقع تأثير الألدوسترون وبالتالي يعتبر طارحاً للماء، الصوديوم والكلور. وعلى عكس باقي المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم يحتاج Spironolactone في عمله إلى وجود الألدوسترون داخلي المنشأ. تعتبر هذه الزمرة من المدرات ضعيفة الفعالية لأنها تثبط عود امتصاص 2-3% فقط من كمية الصوديوم المرتشحة .

١٠-١-٤ التأثيرات الجانبية Adverse Effects

- مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs : يحصل هنا معاكسة لتأثير المدر ، إضافة إلى أن NSAIDs يمكن أن تزيد من خطر حدوث الفشل الكلوي لدى مريض تعتمد وظيفته الكلوية بشكل أساسي على تحرر البروستاغلاندين .
- مع الغليكوزيدات القلبية : يؤدي تناول الغليكوزيدات القلبية (مثل Digoxine ,Digitoxine) مع هذه المدرات في علاج فشل القلب الاحتقاني إلى احتمال حدوث سمية ناتجة عن انخفاض بوتاسيوم الدم

١٠-٤ الاستخدام الدوائي Uses

تفيد في علاج الوذمة الناتجة عن حالات فشل القلب الاحتقاني البسيطة والمعتدلة، تشمع الكبد والمتلازمة الكلائية ، ولكن لابد من معالجة سبب المرض أولاً فإذا كانت هذه المعالجة لا تخفف من الوذمة نستخدم عندها المعالجة بالمدرات . يجب الحذر أثناء لستخدام المدرات التيازيدية مع الغليكوزيدات القلبية في علاج فشل القلب الاحتقاني بسبب لحتمال حدوث لنخفاض بوتاسيوم الدم الذي يزيد من التأثيرات السمية للغليكوزيدات القلبية. لذلك يمكن مشاركة المدرات التيازيدية مع المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم لتفادي لنخفاض بوتاسيوم الدم ، وفي حال كان ذلك لابد من تفادي تناول الأغذية والمتممات الغنية بالبوتاسيوم حتى لا يحدث ارتفاع في بوتاسيوم الدم . تفيد في علاج الاضطرابات غير الوذمية مثل ارتفاع الضغط ، الداء السكري الكاذب (كلوي أو عصبي المنشأ) ، التحمض النبيبي الكلوي من النمط الثاني ، ارتفاع الكالسيوم في البول . تعتبر هذه علاجاً أولياً لارتفاع الضغط لوحدها أو بالمشاركة مع أدوية أخرى تبعاً لشدة الحالة المرضية فهي تخفض ضغط الدم بنسبة 10-15 mmHg خلال ٣-٤ أيام من المعالجة. بعد أسبوع تقريباً تقوم الكلية بتعديل التأثير البدئي للمدرالتيازيدي ويتضاءل الفعل الإدراري مع لستمرار لنخفاض الضغط الدموي. في حال ارتفاع الكالسيوم في البول يحدث لدى بعض الأشخاص حصيات بولية كلسية. تفيد المعالجة طويلة الأمد بالتيازيدات علاج هذه الحالة ولنقاص تشكل هذه الحصيات البولية .

١١. المدرات المستبقية لشوارد البوتاسيوم Diuretics Potassium-sparing Diuretics

تؤدي المدرات السابقة الذكر كافة إلى زيادة إطراح البوتاسيوم في البول ، وبالتالي حدوث لنخفاض بوتاسيوم البلاسما Hypokalemia ، وبعد عدة سنوات من البحث والتطوير تم تصنيع ثلاثة مركبات متمايزة لها فعل إدراري دون أن تسبب أي زيادة في إطراح البوتاسيوم ، سميت هذه المركبات بالمدرات المستبقية لشوارد البوتاسيوم . رغم لختلاف البنى الكيميائية لهذه المركبات إلا أنها تؤثر في الموقع Site 4 (بآليات مختلفة) وتمتلك كفاءة متساوية ونمط إطراح كهربائي متشابه ، وكذلك التأثيرات الجانبية . وهذه المركبات هي :

- *Spironolactone(aspirolactone)*
- *Triamterene(a2,4,7-triamino-6-arylpterridine)*
- *Amiloride(apyrazinoylguanidine)*

١٠-١ سبيرونولاكتون ومناهضات الالدوسترون Spironolactone Aldosterone Antagonists

في غشاء هذه الخلايا الملامس للسائل الخلالي كنتيجة لانخفاض الصوديوم داخل الخلية،مما يؤدي إلى حدوث نقصان إطراح K^+,H^+ . لا يعتمد في تأثيره على وجود الألدوسترون ، ولكن فعاليته ضعيفة كغيره من المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم .

١٠-٢-٤ التأثيرات الجانبية Adverse Effects

يحدث ارتفاع البوتاسيوم المصلي . لذلك يجب عدم تناول المتممات الغنية بشوارد البوتاسيوم مع هذا المركب ويجب الحذر أثناء المشاركة الدوائية مع الأدوية التي تزيد من تركيز البوتاسيوم في المصل أيضاً (المذكورة سابقاً) . يختلف عن باقي مركبات هذه الزمرة بإحداثه للتحصي البولي Renal Stone، تتشكل هذه الحصيات بنسبة 1 of 1500 persons ، تتكون الحصيات الناتجة من المركب بحد ذاته أو بالمشاركة مع الأوكزالات أو حمض البول. قد يسبب حدوث الغثيان ، الإقياء ، الدوار، تشنج الساق.

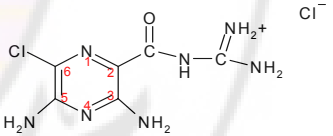
١٠-٢-٥ الاستخدام الدوائي Uses

يمكن أن يستخدم لعلاج الوذمة المترافقة مع فشل القلب الاحتقاني ، تشمع الكبد ، لكنه لا يعطى في حال وجود لضطراب في الوظيفة الكلوية . لا يستخدم بمفرده لعلاج ارتفاع الضغط ، إنما يشارك مع Hydrochlorothiazide أو مع باقي المدرات المؤثرة في Site 2,3 لتفادي حدوث لنخفاض بوتاسيوم الدم.

١٠-٣ بيرازينويل غولنيدين Pyrazinoylguanidines

بدءاً من هذه البنية تم تصنيع مركب الأميلوريد Amiloride Hydrochloride:

3,5-diamino-N-(aminoiminomethyl)-6-chloropyrazinecarboxamide monohydrochloride dihydrate Midamor)



١٠-٣-١ علاقة البنية بالتأثير (SAR)

تم البحث عن مركبات مدرة حافظة لشوارد البوتاسيوم ولا تبدي أي تأثير هرموني ، وبعد دراسة أكثر من ٢٥٠٠٠ مركب تبين أن البنية المناسبة هي Pyrazinoylguanidines المتبادلة . نحصل على التأثير المدر المثالي لهذه البنية عند وجود المتبادلات التالية (مركب الأميلوريد) على الموضع ٦: وجود متبادل الكلور. وعلى الموضع ٣,٥: تبقى مجموعة الأمين غير متبادلة . يبقى جوهر الآزوت في حلقة الغولنيدين غير متبادل مع جذر الألكيل .

١٠-٣-٢ الحركية الدوائية Pharmacokinetics

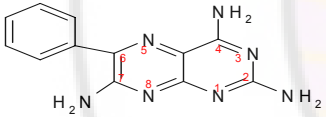
من أهم التأثيرات الجانبية لمركب Spironolactone حدوث ارتفاع في تركيز البوتاسيوم في المصل وتحمض دم بسيط ، وخاصة لدى مرضى الكلية. لذلك لا بد من الانتباه إلى عدم تناول المتممات الغنية بالبوتاسيوم مع هذه المدرات . كما يجب الحذر أثناء بعض المشاركات الدوائية ، فمثلاً لستخدام Spironolactone مع الخميرة المحولة للانجوتنسين II (ACE) ومع مثبطات مستقبلات الانجوتنسين Inhibitors, angiotensinII receptor وكذالك مع حاجبات بيتا الادرينالية β-adrenegic blocker التي بدورها تسبب ارتفاع البوتاسيوم في الدم . قد يسبب تثدي الرجل gynecomastia ولضطراب الطمث عند النساء ويعود ذلك لتأثيره الهرموني الضعيف . يحدث تثدي الرجل بنسبة 6-10% لدي تناول جرعة 50 mg/day أو أقل ، وبنسبة تزيد على 52% في جرعات أعلى من 150 mg/day كما يلاحظ في بعض الأحيان لضطراب معوي ، حكة .

١٠-١-٥ الاستخدام الدوائي Uses

يمكن أن يستخدم وحده مدرا معتدل الفعالية لعلاج الوذمة المترافقة مع حالات الفشل القلبي الاحتقاني ، تشمع الكبد، المتلازمة الكلائية ، وكعامل خافض لضغط الدم . إلا أن الاستخدام الأساسي له يتجلى بمشاركته مع المدرات المؤثرة في ٢و ٣ Site 2,3 كمحاولة لتفادي لنخفاض تركيز البوتاسيوم في البلاسما الناتج عن تلك المدرات.

١٠-٢ 2,4,7-Triamino-6-arylpteridines

Triamterene, : 2,4,7-triamino-6-arylpteridines (Dyrenium)



١٠-٢-١ علاقة البنية بالتأثير (SAR)

يعتبر من مشابهات pteridine الاصطناعية وعلى الرغم من تشابه بنيته مع بنية حمض الفوليك ومع مثبطات Dihydrofolate reductase إلا أنه لا يبدي أي تأثير خاص بتلك المركبات .

١٠-٢-٢ الحركية الدوائية Pharmacokinetics

امتصاص هضمي سريع ولكن غير كامل (30-70% فقط) ويرتبط مع بروتينات البلاسما بنسبة 60% و يعاني من عمليات تحول حيوي في الكبد . يطرح بشكل أساسي عن طريق الصفراء ، ونسبة ضئيلة منه 20% تطرح كما هي عن طريق البول، كما تطرح مستقلباته بنسبة80% في البول أيضاً ثم يصل إلى الرشاحة البولية عبر الريشح الكبيبي ، كما يتم إفرازه في النبيب القريب عبر جملة OCTS باعتباره ذو صفة قلوية ضعيفة. يبلغ بدلية تأثيره بعد ٢-٤ ساعات من الجرعة الفموية ، وتستمر لمدة ٧-٩ ساعات .

١٠-٢-٣ مكان وآلية التأثير Site and mechanism of action

يقوم بحصر قنوات الصوديوم في الخلايا الأساسية للنبيب الكلوي (Site 4) مما يؤدي إلى تثبيط عود لمتصاص 2-3% من كمية الصوديوم المرتشحة ، يرافق هذا التأثير حدوث لنخفاض في فعالية مضخة Na^+/K^+ ATPase

الحقنية منه ارتفاع حجم الدم في البدء لذلك لا يستخدم عند وجود فشل كلوي / قلبي حاد لأنه سيزيد الحالة سوءاً ، وقد يؤدي إلى زيادة الوذمة الرئوية . تتوافر الجرعة العلاجية منه على شكل محاليل حقنية مائية تتراوح بين 50- 200 g/24 hours

١١-٢ تيوفيلين Theophylline

يحدث Xanthine, Theophylline إدراراً ضعيفاً بسبب تعزيز وظيفة القلب والتأثير المباشر على النفرون. بالرغم من استخدامه كمدر ، يمكن أن يحدث الإدرار كتأثير جانبي إثر استخدامه كموسع قصبي .

١٣. التَطَورات الصاعدة في استعمال مدرات البول لمعالجة ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب الإحتقاني

Emerging Developments In The Use Of Diuretics To Treat Hypertension And Congestive Heart Failure

على الرغم من عدم معرفة الآلية الدقيقة التي تؤدي إلى خفض ضغط الدم عند استخدام المدرات التيازيدية ومدرات العروة ، إلا أنها تنقص من حجم البلاسما ومن نتاج القلب ، ولها تأثير مباشر موسع للأوعية . ولقد كانت التأثيرات الجانبية لهذه المدرات بسيطة في بداية استخدامها ، ولكن تبين مع تطور الدراسات السريرية وجود تأثيرات جانبية هامة .

☜ **المدرات التي تزيد من إطراح البوتاسيوم :**

لا تسبب انخفاض بوتاسيوم البلاسما فقط ، بل تؤدي أيضاً إلى انخفاضه في مستوى عضلة القلب والعضلات الهيكلية ،مما يقلل من قوة العضلة ويخرب أوعية القلب ،الدماغ ، والكلية .

☜ **المدرات التي تسبب نقصان حجم البلاسما :**

تؤدي إلى زيادة الفعالية الودية ، وتحرر الرينين من الكلية ، فيرتفع التركيز البلاسمي للأنجيوتنسين II الذي يعتبر من أقوى المقبضات الوعائية ويسبب تحرر الألدوسترون . يؤثر الألدوسترون الناتج في Site 4 مما يؤدي إلى حدوث انخفاض بوتاسيوم الدم ، كما يؤثر على مستقبلاته خارج الكلية والمتواجدة ضمن الأوعية الدموية فيؤدي إلى تخرب هذه الأوعية ، كما تتواجد مستقبلاته في عضلة القلب حيث يؤدي ارتباطه بها إلى حدوث تليف العضلة القلبية . لذلك استخدام هذه المدرات لعلاج ارتفاع الضغط لا يحمي بالضرورة من حدوث اضطرابات قلبية وعائية أخرى .

☜ **المدرات التي تسبب حصر للألدوسترون :**

السبيرونولاكتون Spironolactone : يعتبر حاصر غير انتقائي للألدوسترون ، ويعطي فعالية مشابهة للمدر التيازيدي في علاج ارتفاع الضغط دون أن يسبب انخفاض بوتاسيوم الدم أو زيادة تحرر الألدوسترون . عندما يستخدم بالمشاركة مع المدرات التيازيدية أو مع مدرات العروة فإنه يحصر التأثير الكلوي وخارج الكلوي للألدوسترون المتحرر بفعل تلك الأخيرة . لم يستخدم Spironolactone بشكل واسع لأنه يحتاج ٣-٤ أسابيع حتى يظهر تأثيره الأعظمي ، ويسبب التأثير الجانبي الهرموني غير المرغوب الذي يظهر بشكل خاص عند تناول

يمتلك الأميلوريد شطر الغوانيدين القلوي ذو قيمة Pk_a= 8.7 ، لذلك يتواجد القسم الأكبر منه بشكل متشرد (guanidinium ion) في سوائل وأنسجة الجسم ، لذلك يكون امتصاصه ضعيفاً عبر الجهاز الهضمي (15-20%) بالانتشار . يرتبط مع بروتينات البلاسما بشكل معتدل . لا يعاني من تحول حيوي ضمن العضوية . يطرح في البول بنسبة 20-50% وفي البراز بنسبة 40% ، ويعبر محتوى البراز عن الكمية غير الممتصة من هذا المركب . يصل إلى الرشاحة البولية عبر الرشح الكبيبي والإفراز النبيبيوساطةجملة النقل OCTS . تحدث بداية التأثير خلال ساعتين من الجرعة الفموية . بينما تستمر مدة التأثير حتى ٢٤ ساعة .

١٠-٣-٣ مكان وآلية التأثير Site and mechanism of action

يؤثر المركب بحصر أقنية الصوديوم في Site 4 ، وبالتالي يثبط عود امتصاص 2-3% فقط من كمية الصوديوم المرتشحة ، مما يؤدي إلى نقصان أو انعدام إفراز البوتاسيوم . لا يتطلب حدوث التأثير المدر هنا وجود الألدوسترون . يبدي فعالية ضعيفة ، ويعتبر طارحاً للصوديوم ، الكلور ، الملح ، وحافظاً للبوتاسيوم .

١٠-٣-٤ التأثيرات الجانبية Adverse Effects

ان ارتفاع بوتاسيوم الدم يتوجب عدم تناول المتممات الغنية بالبوتاسيوم مع هذا المركب والحذر أثناء المشاركة الدوائية مع الأدوية و التي تزيد من تركيز البوتاسيوم في الدم و قد يسبب غثيان ، إقياء ، إسهال ، صداع .

١٠-٣-٥ الاستخدام الدوائي Uses

يستخدم لعلاج الوذمة المعتدلة المترافقة مع فشل القلب الاحتقاني ، تشمع الكبد ، المتلازمة الكلائية . كما يستخدم لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني . يستخدم بالمشاركة مع المدرات المؤثرة في Site 2,3 لتفادي حدوث انخفاض بوتاسيوم المصل .

١٢. مدرات متفرقة Miscellaneous Diuretics

١١-١ مانيتول Mannitol

يعتبر D-mannitol من المدرات الأسمولية ، ينحل في الماء ، لا ينحل بالدسم أو Hexahydroxy alcohol . ويسبب قلة انحلاليته في الدسم ، لا يمتص عبر الجهاز الهضمي ، لذلك يعطى عن طريق الحقن الوريدي . وبعد وصوله إلى مجرى الدم ، يرتبط جزء ضئيل منه مع الألبومين ، يحدث له انتشار نحو السائل خارج الخلوي . لا يحدث له تحول حيوي ، يدخل إلى الرشاحة البولية عبر الرشح الكبيبي فقط ولا تحدث له عملية إفراز أو إعادة امتصاص . تتجلى آلية تأثيره بطرحة بشكل أساسي عن طريق الكلية ، حيث يظهر في البول أكثر من 80% من الجرعة الوريدية (100g) خلال ٣ ساعات . تؤدي التراكيز البولية المرتفعة منه إلى حدوث ارتفاع الضغط الحلولي ، الذي يؤدي بدوره إلى انحباس الماء في الرشاحة البولية (يتم انحباس أكثر من 28% من كمية الماء المرتشحة) . لذلك يستخدم المانيتول في المشافي كعامل وقائي في حالة الفشل الكلوي ليحافظ على بقاء الكليون مفتوحاً لتفادي حدوث فشل كلوي حاد . كما يفيد في إنقاص ضغط السائل الدماغي الشوكي . تسبب الجرعة

الفصل السادس عشر

الأدوية المؤثرة على الهيستامين ومضادات الهيستامين

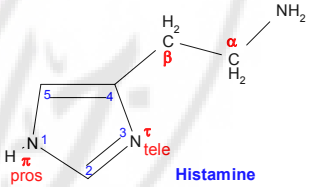
Histamine and Antihistaminic Agents

١. المقدمة :

يعد الهيستامين من مشتقات البيتا إيميدازول إيتيل أمين imidazolylethylamine -2 التي توجد في أنسجة الثديات تتركز التأثيرات الفيزيولوجية الرئيسية للهيستامين على الجهاز الوعائي القلبي والعضلات غير الوعائية والغدد خارج الصم ولب الكظر وفي جميع الأحوال يلعب الهيستامين دور هام كمرسال كيميائي مكون من مجموعة مختلفة من السبل المتواجدة في المتعضيات متعددة الخلايا مما يسمح له بنقل التفعيل إليها كما أن تدخل الهيستامين كوسيط في التفاعلات التأقية وفرط الحساسية و تنظيم الإفراز الحمضي قاد إلى إيجاد صفوف جديدة من الأدوية المستخدمة في معالجة الإضطرابات التأقية والهضمية وفرط الإفراز الهضمي

٢. الهيستامين *Histamine*

يعرف الهيستامين عادةً 4(5-)(2-aminoethyl)imidazole وتتكون بنيته من مركب إيميدازولي حلقي غير متجانس وسلسلة جانبية للإيتيل أمين تصنف مجموعات الميتلين المكونة لسلسلة أمينو إيتيل الجانبية إلى α وβ ترتبط السلسلة الجانبيةبوساطةβ-CH2 بالموضع (٤) من حلقة الإيميدازول يشار إلى N الموجودة في الموضع (١) من الإيميدازول القسم الأمامي pros (π) و N في الموضع ٣ والقسم النهائي هو tele (τ) وتميز N في السلسلة الجانبية بالرمز N^{α}



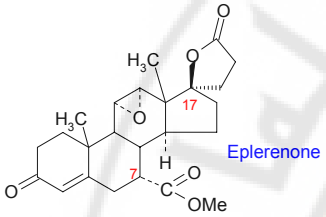
Histamine

☜ التشرد والصنولنية(التملكب النزوحي) Ionization and Tautomerism

إن الهيستامين مركب عضوي قلوي قادر على التواجد على شكل مزيج من عدة أنواع من الصنوان Tautomeric speciecs المختلفة المتشردة وغير المشحونة. N^{τ}. pK_{a2}=9.40. N^{π}.pK_{a1}=5.80. pKa 3=14.0 يتواجد تقريبا الهيستامين حصرياً بنسبة (٩٦.٦ %) كأنواع مقترنة أحادية الشحنة الإيجابية بشكل (αNH_3^+) في pH=7,4 الفيزيولوجية وقد حسبت نسبة تركيز الصنوان Tautomer N^{τ}–H \

جرعات أكبر من 50-100 mg/day ، بينما يمكن تفادي هذا التأثير باستخدام جرعات تتراوح بين 12.5 to 25 mg/day

البلرنونEplerenone :



Eplerenone

يعتبر حاصرا لنتقائيا للألدوسترون ، لكنه بالمقابل يمتلك ألفة أضعف لمستقبلات الأندروجين والبروجسترون من Spironolactone وبالتالي يقلل من حدوث الاضطرابات الهرمونية، ولقد تمت الموافقة على Eplerenone من قبل FDA وهو قيد الدراسة السريرية حتى الآن ، ويعتبر الحام الواعد لعلاج ارتفاع الضغط الدموي لوحده أو بالمشاركة مع غيره من المدرات .

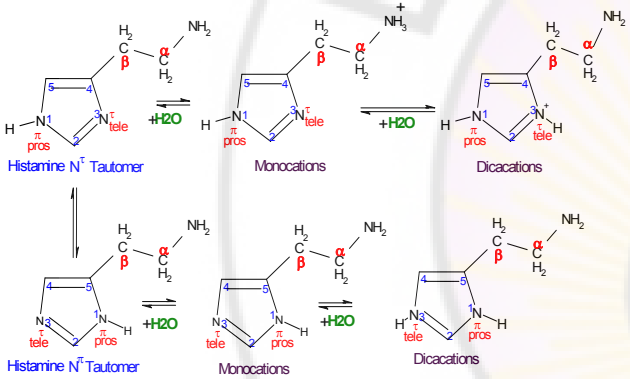
Damascus University

decarboxylase لكن الركازة الخاصة تملك إلفة أكبر لتجاه HDS ، تتضمن مثبطات HDS (α- fluoromethyl histidine (FMH وفلافونيدات معينة وبالرغم من ذلك لم يثبت بأن HDSI مفيدة سريرياً يتولجد الهيستامين غالباً في كل أنسجة الثدييات بتراكيز تتراوح من ١إلى أكثرمن ١٠٠ مكغ /غ تتولجد هذه الركازة بتراكيز عالية خاصة في الجلد ومخاطية القصبات ومخاطية الأمعاء وتتولجد بتراكيز أعلى في السائل الدماغي الشوكي للثدييات أكثر منه في البلازما وسوائل البدن الأخرى التخزين والتحرر Storage and Release يتم لصطناع معظم الهيستامين وتخزينه في الخلايا البدينة والخلايا المنتجة للحبيبات المحبة للأسس ثم يتم تخزين معقد بروتين هيستامين في الحويصلات المفرزة وتتحرر بإفراز محتواها الخلوي Eocytosis وبالستجابة لمجال واسع من المحرضات المناعية (ضد ومستضد) وغير مناعية (منتجات الجراثيم والتأثيرات الفيزيائية والتأثيرات الكولينرجية) يبدأ تحرر الهيستامين(بدوره وسيط في تفاعلات فرط الحساسية) بتفاعل معقد مستضد IgE–مع غشاء الخلايا المخزنة للهيستامين يقود هذا التفاعل إلى تنشيط الفوسفوكيناز دلخل الخلوي intrace1lula1er-p hospliokinase مما يؤدي إلى تراكم inositol phosphates diacylglycerols و Ca+2 ينتج تحررالهيستامين بالإفراز الخلوي التسريبي بعد فك حوصلة الهيستامين من الخلايا المخزنة ويتم تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة في مخاطية المعدةبوساطةالغلسترين والأسيتيل كولين تدل الدراسات الكيميائية العصبية بأن الهيستامين يتم تخزينه في أماكن عصبية لنتقائية في الجملة العصبية المركزية (CNS)

☜ **المستقبلات Receptors**

عندما يتحرر الهيستامين تحدث التأثيرات الفارماكولوجية بتوسط مستقبلات سطح الخلية النوعية يقترح التحليل الفارماكولوجي الشامل وجود ثلاث أنواع على الأقل من مستقبلات الهيستامين المختلفة H_1 وH_2 وH_3 وقد تم كشف مستقبلات الهيستامين H_1 في أنسجة مختلفة واسعة دماغ الثدييات و العضلات الملساء في الطرق الهوائية والقناة المعدية المعوية GI والجهاز البولي التناسلي والجهاز الوعائي القلبي ولب الكظر والخلايا الظهارية واللمفاويات ولقد حددت بنية مستقبلات الهيستامين H_1 وتبين أنها تملك ملامح مختلفة هامة تميزها عن مستقبلات الهيستامين H_2 يملك بروتين المستقبل H_1 كتلة جزيئية تبلغ 56KDa يمثل التعاقب الناتج في بروتين المستقبل H_1 البفري بسلسلة من ٤٩١ حمض أميني يتكون هذا المستقبل بنيوياً من سبعة حقول غشائية كارهة للماء Transmembrane (TMs) مميزة لمعظم مستقبلات البروتين G إن العروة الثالثة دلخل خلوية للمستقبل كبيرة جداً وتبلغ ٢١٢حمض أميني وذيل النهاية C دلخل خلوية قصير نسبياً (١٧ حمض أميني) ولقد زودت دراسات موقع الطفرات المباشرة ببرهان على ارتباط حقول منبهات الهيستامين H_1 وحاجباته إن العروة الثالثة (TM3) والعروة الخامسة(TM5) من الحقول الغشائية لبروتين المستقبل مسؤولتان عن ارتباط الهيستامين كماأن الأسبارتات(١٠٧) الموجودة في المستقبل تعتبر المسؤولة الأساسية

(N^{π}-H) فكانت ٢,٤وهذا بدوره يشير بأنه في المحاليل المائية يتولجد ٨٠% من الهيستامين كأحادي الشحنة الإيجابية (monocation) على شكل Nπ-H و٢٠% منه على شكلNπ-H توحي دراسات علاقة البنية بالتأثير بأن (αNH_3^+) أحادي الكاتيون هام في تعزيز الفعالية عند مستقبلات الهيستامين والتولجد العابر لأكثر أنواع الهيستامين غير المشحونة المحبة للدسم وبالتالي يمكن أن يتوضع مؤقتاً في أغشية الخلية وتدعم دراسات أخرى الإقتراح بأن الصنوان Nπ-H أحادي الكاتيون للهيستامين يعتبر نوعياً فارماكولوجياً على مستقبلات H_1 بينما تعتبر الصنوان 1,3هامة ولنتقائية في تنبيه مستقبلات H_2 كما هو موضح في الصيغ التالية:



٣. الكيمياء الفراغية Stereochemistry

يعتبر الهيستامين جزيئة عديمة التناظر المرلتي achiral molecul وعادةً تعرف مستقبلات الهيستامين بأنها تملك لنتقائية فراغية لتجاه الروابط عديمة التناظر المرلتي إن دراسات نماذج الجزيئة وعلاقة البنية بالتأثير في تأثير التصاوغ التكويني على فعالية الهيستامين تدل على قوة البنى التدويرية trans-gauche في تنفعيل مستقبلات هذه المادة ، كماأن الدراسات المتعلقة بنظائر الهيستامين التكوينية تدل بأن الشكل التدويري المفروق trans يملك إلفة تجاه كل من مستقبلات H2, H1بينما تكوين الميسرgauche لايعمل على مستقبلات H2

٤. الإصطناع الحيوي والتوزع للهيستامين Biosynthesis and Distribution

يتم لصطناع الهيستامين اعتباراً من الحبيبات السيتوبلاسمية في الخلايا المخزنة الرئيسية (الخلايا البدينة والأسسات) يتشكل الهيستامين عادة اعتياراً من الحمض الأميني S-Histidine بتحفيز إما pyridoxal phosphate المعتمدة على أنزيم(HDS)(Histidine decarboxylase) أو Aromatic amino acid

١. **الإلتقاط الخلوي cellular uptake** أظهرت الدراسات المجراة على الحيولنات بأن التقاط الهيستامين يتم بوجود خلايا عديدة وخلصة بأن الإلتقاط عملية جزئية معتمدة على Na^+ الموجودة في الغدد المعدية عند الأرنب ومن ثم يستقاب الهيستامين بولحدة من هذه الخلايا

٢. **تخميد الحساسية للخلاياDesensitization of cells إن** بعض مستقبلات H_1 تحوي أنسجة يوجد فيها فقد متجانس في الحساسية لتأثيرات الهيستامين ربما يكون ناجم عن تعديل أوتطفيرالمستقبل

٣. **الإستقلاب Metabolism**

إن الطريق الأكثر شيوعاً لإنهاء فعل الهيستامين يتجلى بالتعطيل الأنزيمي Enzymatic inactivation يتوزع الأنزيم الهيستاميني N-Methyl transferace(HMT) بشكل واسع في الأنسجة الثديية ويحفز نقل مجموعة الميتيل من S-adenosyl –L-methionine(SAM) إلى الآزوت الحلقي teleفي الهيستامين فينتج N^t-methylhistamine وS-adenosyl-L-hornocys teine تتعرض مادة الهيستامين لعملية نزع أمين تأكسدي oxidative deaminationبوساطة أنزيم (DAO)diamine oxidase فينتج Imidazole acetic acid, وهو مركب غير فعال فيزيولوجياً ينطرح في البول ويشكل مشابه يتحول$N^{T'}$methylhistarnine بولاسطة أنزيم DAO و مونوأمينو أوكسيداز MAO إلى N-methyl imidazole acid

- **وظائف الهيستامين داخلي المنشأ فيما يتعلق بالتدخل الفارماكولوجي**

يظهر الهيستامين العديد من الوظائف الإمراضية والدوائية في أنسجة وخلايا مختلفة

يملك الهيستامين عدة تأثيرات مهمة من وجهة النظر العلاجية والدوائية أهمها

١- دور هام ولكنه محدود كوسيط كيميائي لتفاعلات فرط الحساسية

٢- دور رئيسي في تنظيم إفراز الحمض المعدي

٣- دور عارض كناقل عصبي في الCNS

٤. **مضادات الهيستامين H1**

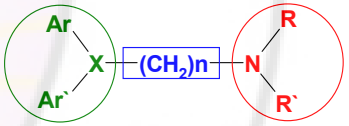
يشير مصطلح العوامل المضادة للهيستامين تاريخياً إلى الأدوية التي تحجب تأثيرات الهيستامين على مستقبلات H_1 أكثر من مستقبلات H_2 بدأ تطور الأدوية المضادة للهيستامين في أكثر من خمسة عقود مضت مع لكتشاف بأن piperoxan يمكن أن يقي الحيولنات من التشنج القصبي المحدث بسبب الهيستامين أنبعت هذه النتيجة بإصطناع عدد من مركبات N-phenylethylenediamines بفعاليات مضادة للهيستامين أعلى من تلك العائدة piperoxan فادت دراسات علاقة البنية بالتأثير التقليدية البعيدة في هذه السلسلة المعتمدة بشكل كبير علي أسس isosterism ووتعديل في المجموعة الوظيفية إلى تقديم عدد من مضادات1 H

لإرتباط الهيستامين ومناهضات H_1 بالمستقبل وقد يكون ذلك نتيجة التفاعل$Asp\text{-}coo^- - - H_3N^+\text{-}R$. يعرف الأسبارجين (٢٠٧) الموجود في حقل (TM5) بتفاعله مع نتروجين N^τ الموجود في حلقة الإيميدزاول للهيستامين بينما قد تبين بأن الليزين (٢٠٠) يتفاعل معN^π النيوكليوفيلية ذات الرباط العادي يتضمن تمرير الإشارة(التنفعيل) في مستقبلات الهيستامين H_1 تنفعيل الفوسفوليبازC (PLC) مما ينجم عنه تراكم inositol phosphate وزيادة حركة ال Ca^{+2} في معظم النسج . وقد تم كشف مستقبلات الهيستامينH_2 في عدد واسع من الأنسجة بشكل واضح في الحالات العلاجية (الخلاياالعضلية القلبية وأغشية الخلايا المفرزة للحمض (الجدارية) في مخاطية المعدة) . وتتوسط هذه المستقبلات تأثيرات الهيستامين المفرزة للحمض تتميز مستقبلات الهيستامين H_2 بميزات علمة تتجلى بوجود البروتين G المقترن بالمستقبل ذو الكتلة الجزيئية 59k Dalton ومواقع N-glycosylation غير الأساسية في مكان محدد من النهاية C يتجلى الإختلاف الواضح بين بنى نسائل مستقبلات H_1 وH_2 بأن العروة الحويصلية الثالثة أقصر وعروة النهاية C أطول في بروتين المستقبل H_2 كما أن الأسبارتات الموجودة على طول TM3 مع الأسبارتات وبقية التيرونين الموجودة في TM5 تعتبر مسؤولة كماييدو على ارتباط الهيستامين يتم حدوث التأثيرات الفيزيولوجية والفارماكولوجية لروابط مستقبلات H_2 بوساطةتنبيه البروتين G المقترن بالمستقبل والذي بدوره. يفعل أدينلات سيكلاز والأدينوزين أحادي فوسفات الحلقي (cAMP) المرسال الغشائي الثاني لكتشفت نسائل مستقبلات الهيستامين البشرية H_3 عام ١٩٩٩ وكانت فكرة مثيرة للإهتمام جديدة ومعتبرة في حقل مستقبلات الهيستامين يعتقد بأن مستقبل H_3 يقوم بدور مستقبل ذاتي عصبي ينظم لصطناع الهيستامين وتحرره منCNS وقد ركزت الدراسات اللاحقة على موقع الهيستامين في النسج المحيطية بمافيها مخاطية المعدة حيث يمكن أن تتحكم هذه المستقبلات سلباً في إفراز الحمض المعدي وفي النهايات الودية القلبية في العضلة القلبية على الرغم من أن آليات تمرير الإشارة في مستقبلات H_3 لم تتوضح بشكل كامل فإن ذلك يدعم الدليل بكون هذه المستقبلات تنتمي إلى عائلة المستقبلات المقترنة بالبروتين G وقد تم تقرير مستقبل هيستامين جديد نوع H_4 أول مرة في عام ٢٠٠٠ يتميز بوجود ٣٩٠ حمض أميني وبروتين Gالمقترن ب٤٠% من المستقبل المطابقة للمستقبل H_3 يتواجدهذا المستقبل في مواضع محددة جداً أولاً في أنسجة الأمعاء والطحال والغدة التوتية والخلايا المناعية الفعالة مثل خلاياT والعدلاتneutrophils والحمضات eosinophils وهذا بدوره يدل على الدور الهام لمستقبلات H_4 في تنظيم الوظيفة المناعية .

- **إنهاء فعل الهيستامين Termination of Histamine Action**

يوجد ثلاث طرق لإنهاء التأثيرات الفيزولوجية للهيستامين

تتركز تحاليل علاقة البنية بالتأثير لمضادات الهيستامين المدونة والأكثر تفصيلاً على الأسس البنيوية لعوامل الجيل الأول من هذه الدراسات نجد أن الأسس الرئيسية البنيوية لحاجبات مستقبلات H_1 موضحة في الصيغة التالية، في هذه البنية نجد أن Ar هوجذر أريلي بمافيها (الفنيل ومجموعة الفنيل المتبادلة ومجموعات الأريل غير المتجانسة مثل ٢- بيريديل) Ar^1 هو جذر أريل ثنائي أو مجموعة أريل متبل X هو الذرة الواصلة بين Oو C أو N بينما تمثل $(CH_2)_n$ سلسلة كربون وعادةً مايكون جذر إيتيلي وتمثل NRR1 الوظيفة الأمينية القلوية النهائية وقد لستخدمت طبيعة الذرة الواصلة بين ثنائي الأريل المتبادلة والمجموعة الأمينية لتصنيف الجيل الأول من مضادات الهيستامين كما سيشار في المقاطع لاحقاً يتواجد نموذج ثنائي أريل المتبادلة في مضادات الهيستامين الجيل الأول والثاني كما أنها تعتبر المسؤولة عن الإلفة المميزة لمستقبلات H_1 توحي دراسات علاقة البنية بالتأثير بأن مجموعة جذري الأريل قادرة على إعطاء تكوين فراغي نسبي قادر على التفاعل ضوئياً مع المستقبل وقد تكون الحلقتان العطريتان متصلتان كما في مضادات الهيستامين ثلاثية الحلقة كمافي , (phenothiazines, dibenzocycloheptanes, .heptenes..) ولكن يجب أن يكون ذو تكوين فراغي حتى يستطيع التفاعل الفعال مع المستقبل تحتوي معظم مضادات H_1 على متبادلات على إحدى الحلقات العطرية وعادةً ماتكون البنزن وتلك بدورها تؤثر على الفعالية المضادة للهيستامين وكذلك على التوضع الحيوي وسيتم نقاش ذلك للصفوف الفرعية لهذه المركبات في المقاطع لاحقاً



بنية مضادات الهيستامين العلمة

في معظم مركبات الجيل الأول أو مضادات الهيستامين التقليدية تكون ذرة الآزوت النهائية بسيطة جذر دي متيل أمينو وقد يكون الأمين جزء من الحلقة الغير متجانسة كما في البيرازين وبعض مركبات البروبيل أمين ,(pyrrolidines and piperidines) وبعض الفينوتيازينات وبعض بنزو سيكلو هبتادينات والجيل الثاني من مضادات الهيستامين في جميع الحالات تكون جزيئة الأمين قلوية ذات pKa تتراوح من ٨.٥إلى١٠ ومن المفترض أن تكون متشردة عندما ترتبط بالمستقبل وهذه الجزيئة هلمة لتطوير أشكال جرعية صلبة ثابتة عبر تركيبات ملحية تتألف السلسلة الكربونية لمضادات الهيستامينH_1 التقليدية من ذرتين أو ثلاث ذرات ونتيجة لذلك تكون المسافة بين الذرة المركزية الواصلة بين جذري ثنائي أريل وذرة الآزوت النهائية الموافقة لهذه المركبات تتراوح من ٥إلى ٦ لنغستروم ونلاحظ مسافة مشابهة بين هذه الجزيئات في مضادات الهيستامين ذات التركيبة الأقل طلاقة في بعض السلاسل ينجم عن التفرع في سلسلة الكربون تناقص في الفعالية المضادة للهيستامين باستثناء بعض الحالات كما في البروميتازين حيث تكون الفعالية أكبر

المحتوية على زمرة diarylalkylamine في عام ١٩٤٠إلى عام ١٩٧٠ يشار إلى مضادات الهيستامينH_1 حالياً بالجيل الأول أومضادات الهيستامين التقليدية وهي مرتبطة بنيوياً وتضم عدد من Aminoalkylethers, ethylenediamines, piperazines, propylamines, phenothiazines.dibenzocycloheptenes تشكل هذه المركبات الأساس للفعاليات الفارماكولوجية والتي تساهم بدورها في الإستخدامات العلاجية والتأثيرات الجانبية وقد طورت وقدمت عدد من المركبات الأكثر حداثة من الجيل الثاني أومضادات الهيستامين غير المنومة"nonsedating" antihistamines تظهر أدوية الجيل الثاني بعض التشابه البنيوي بأدوية الجيل الأول ولكنها قد عدلت لتكون أكثر نوعية في تأثيرها ومحددة أكثر في توزعها .

آلية التأثير Mechanism of Action

يمكن أن تعرف مضادات H_1 بأنها الأدوية التي تثبط تنافسياً تأثير الهيستامين على الأنسجة المحتوية على مستقبلات H_1 وقد تم تقييم مضادات الهيستامينH_1 في الزجاج من خلال قدرتها على تثبيط تأثير الهيستامين المحفز لتشنجات قطعة طوليةمعزولة من معي خنزير غنيا كما قد تم تقييم مضاداتH_1 في العضوية الحية من خلال قدرتها على حماية الحيوانات من التأثيرات القاتلة الناجمة عن إعطاء الهيستامين وريدياً أو إيرزول aerosol لتمييز مضادات الهيستامين التنافسية عن الأنماط الأخرى في تأثيرها تم إضافة القرينة pA إلى المعايرات في الزجاج وتعرف القرينة pA_2 بأنها اللوغاريتم العكسي للتركيز المولي من المضاد الذي يخفض الإستجابةالناجمة عن تناول جرعة مضاعفة من المنبه إلى تلك الناجمة عن تناول جرعة واحدة تبدي مضادات H_1 الأكثر فعالية قيم PA متميزة أكبر من ستة على الرغم من وجود العديد من المخاطر لمنع التدخل في دراسات علاقة البنية بالتأثير المستخدمة لقيم pA2 يصور المثال التالي قيم pA2 التي تميزالمضادات التنافسية يبلغ مجال هذه القيم بالنسبة(Pyrilamine (mepramine كمضاد من ٩.١ إلى ٩.٤ في القصبات الهوائية ومعي خنزيرغينيا بالمقارنة مع قيمة pA 2 في أذينة خنزير غنيا (حيث توجد مستقبلات H_2) وهي٥.٣ ونستنتج من ذلك بأن Pyrilamine مثبط غيرتنافسي ضعيف على المستقبلات الأذينية ومثبط تنافسي على مستقبلات H_1 ويوجد بعض الملامح البنيوية المتطلبة للتدخل الفعال في هذه المستقبلات ستناقش لاحقاً تحجب بعض مضادات H_1 أيضاً تحررالهيستامين لكن التراكيز المتطلبة لذلك أعلى من تلك اللازمة للحصول على حجب لمستقبلات الهيستامين مميز لاتحجب مضادات H_1 إنتاج الأضداد أوتفاعلات ضد مستضد.

علاقة البنية بالتأثيرStructure-Activity Relationships

تقسم مضادات الهيستامين H_1 عادة إلى مجموعتين ولسعتين :

الجيل الأول أومضادات الهيستامين التقليدية والجيل الثاني مضادات الهيستامين غير المنومة لستناداً إلى تأثيراتها الفارماكولوجية العلمة إن الفرق بين هاتين المجموعتين سيناقش بتفصيل أكبر في الأقسام اللاحقة

التأق الجهازي والربو القصبي في حين تكون Autocoids هامة في المعالجة أكثر من مضادات الهيستامين هناك عدد من مضادات الهيستامين وخاصة الفينوتيازينات وإيترات الأمينو ألكيل تملك تأثيرات مضادة للقيء ويمكن أن تكون مفيدة في معالجة الغثيان والإقياء ودوار السفر كما يمكن أن ينتج عن هذه الأدوية تركين لذلك قد تستخدم كعوامل مساعدة للنوم بدون وصفة تملك العديد من الفينوتيازينات لاستخدامات محددة في المتلازمات مثل باركنسون نتيجة حجب المستقبلات الموسكارينةالمركزية كما أن هناك العديد من مضادات الهيستامين بمافيها promethazine, pyrilamine, tripelennamine diphenhydramine تملك فعالية مخدرة موضعية قد تكون مفيدة علاجياً تدل معظم الملفات الفارملكولوجية العامة السابقة بأن معظم مضادات الهيستامين يمكن أن تتفاعل مع العديد من مستقبلات النواقل العصبية والجزيئات الضخمة الهدف وهذا يمثل البرهان الأغلب بأن هناك العديد من مركبات الجيل الأول وظيفتها حجب المستقبلات الموسكارنية وحجب أقل للمستقبلات الأدرينرجية والسيروتونية والدوبامينية على الرغم من حدوث بعض التفاعلات مع المستقبلات غير الهدف إلاأنها تملك بعض الفوائد العلاجية والتي عادةً ماتظهر كتفاعلات جانبية نتيجة لاستخدام دواء محدد وذلك صحيحاً خاصة مع التأثيرات المضادة للكولينرجية الناجمة عن هذه الأدوية و التفاعلات مع عدد من أجهزة النواقل العصبية في الCNS مما ينجم عنه تركين وتعب ودوخة لقد تركز الهدف الأولي لبحث مضادات الهيستامين خلال ال ١٠-١٥الماضية على تطوير أدوية جديدة ذات لنتقائية أعلى لمستقبلات H_1 ولنقاص التأثيرات غيرمرغوبة على CNS تعود التأثيرات المركنة لبعض مركبات الجيل الأول نتيجة قدرتها على لجتياز الحاجز الد ماغي الشوكي وذلك بسبب طبيعتها المحبة للدسم وحجب مستقبلاتH_1 الدماغية ومستقبلات أخرى ممكنة بدأت جهود البحث بتصميم Novel لمضادات الهيستامين بلنقاص قدرتها على عبور الCNS وزيادة إلفتها تجاه مستقبلات الهيستامين المركزية وقد قادت هذه الجهود إلى تقديم مضادات الهيستامين الجيل الثاني التي لتملك أي فعالية مركنة وفعالية حاجبة قليلة على مستقبلات النواقل العصبية الأخرى بالتراكيز العلاجية وسيتم نقاش الخصائص الفارملكولوجية لهذه الأدوية بتفصيل أكبر لاحقاً من المثير للدهشة بأن هناك معلومات قليلة متوفرة حول الحركية الدوائية والتوضع الحيوي للجيل الأول لمضادات الهيستامين تعتبرهذه المركبات بشكل عام فعالة فموياً وجيدة الإمتصاص ولكن قد يحدد التوافر الحيوي نتيجة المرور الكبدي الأول تعتمد المستقبلات المتشكلة على بنية الدواء لدرجة كبيرة ولكن تتضمن بشكل عام جزيئة أمين ثالثي يمكن أن تكون الوظيفة عرضة لنزع ألكيل تألكسدي-N dealkylation ونزع أمين deaminationولنضمام لمحصلة من الحموض الأمينية كما يمكن أن تخضع المجموعة الأمينية لأكسدة N –oxidation وقد تكون عكوسة أو تخضع لإنضمام غلوكوروني مباشر يمكن أن تخضع مركبات الجيل الأول ذات الحلقات العطرية الفعالة والغير متبادلة (كما في الفينوتيازينات) إلى هدركسلة عطرية بمجموعة الفنولات حيث تطرح على شكل منضمات تتوفر بيانات

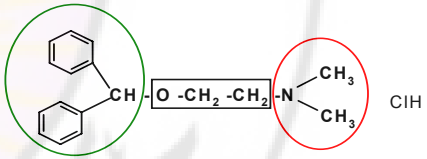
عندماتكون سلسلة الكربون متفرعة أكثر منه عندماتكون غير متفرعة عندماتكون ذرة الكربون المتصلة بذرةالآزوت النهائية متفرعة فمن المحتمل أن يكون هناك تناظر وبالتالي لانشاهد عملياً مضادات H_1 ذات لنتقائية فراغية ولكن عندما توجد صفة اليدوية chirality في هذا الموقع أيضاً في المركبات ذات سلاسل الكربون غير المشبعة المتناظرة(pyrrobutamine and triprolidine) يملك أحد المتصاوغات المتشابهة هندسياً إلفة أكبر تجاه المستقبل من المتصاوغ الآخر إن جزيئة X المرتبطة في مضادات الهيستامين النمطية قد تكون جزيئة كربون أوكسجين مشبعة أو ذرة كربون أو آزوت بسيطة إن هذه المجموعة على مايبدو مع سلسلة الكربون تشكل مجموعة فراغية تعتبر مفتاح للجزيئات الدوائية إن العديد من مضادات الهيستامين الحاوية على ذرة الكربون في الجزيئة الواصلة تكون متناظرة وتبدي لنتقائية فراغية للإرتباط مع المستقبل على سبيل المثال في سلاسل الفنيرلمين والكارينوكسلمين يملك إلفة أكبر تجاه مستقبلات الهيستامين s تكون الذرة المتناظرة وتشير التحاليل في الزجاج بأن المتصاوغ النمطH_1 (pheniramine series and carbinoxamine) وعموماً يكون الجيل الأول والثاني من مضادات الهيستامين أكثر محبة للدسم من منبهات الهيستامين داخلية المنشأ ينتج الإختلاف في المحبة للدسم أولياً عن وجود جذري أريل وجريئة أمينية وهذا يعكس ببساطة الأسس البنيوية للمضادات مقابل فعل المنبهات على مستقبلات H_1 وقد لستخدمت طبيعة الجزيئة الواصلة والطبيعة البنيوية لجذري أريل في تصنيف مضادات الهيستامين كماسيشار في المقاطع لاحقاً لأبعد من ذلك فإن الإختلاف في جذري ثنائي أريل والجزيئة الواصلة x وطبيعة المتبادلات على سلسلة الألكيل الجانبيةوذرة الآزوت النهائية في أدوية عديدة يعد مسؤولاً عن الإختلاف المشاهد في الفعالية المضادة للهيستامين والتأثير الفارملكولوجي والتأثيرات الجانبية إن قدرة هذه المركبات بأن تلعب دور منظم للفعاليات الفارملكولوجية كبير لأنها تحتوي على الجزيئات الدوائية الأساسية للإرتباط بالمستقبلات الموسكارينة والأدرينرجية وقد تم تحليل علاقات بنى مضادات الهيستامين مع هذه الأفعال المتداخلة (مضاد H_1ومضاد كولونيرجي ومخدرموضعي)

☜ المتطلبات الدوائية العلمة General Pharmacological Considerations

لستخدمت مضادات الهيستامين التقليدية لمدة طويلة في معالجة الأعراض مثل (الدوار sneezing و الثر الأنفي rhinorrhea وحكة العين والأذف itching of eye and thoart وحمى الكلأ hay fever والطلاع pollinosis والشرى الذاتي المزمن chronic idiopathic urticaria, والعديد من الأمراض المتعلقة بالهيستامين تنتج هذه الإستخدامات عن حجب مستقبلات الهيستامين H1 المحيطية تعتبر هذه الأدوية الخلاص الأفضل من أعراض الأمراض التأقية في بداية الفصل عندما تكون حبات الطلع قليلة على الرغم من أن مضادات الهيستامين تعدل من أعراض أمراض البرد الشائعة لكن هذه الأدوية لاتمنع أوتشفي من أمراض البرد ولاتقصر من زمن المرض تعتبر مضادات الهيستامين قليلة الفائدة أو عديمة القيمة في معالجة

معظم مركبات أمينو ألكيل إيترات فعالة ضوئياً تشير معظم الدراسات بأن المتصاوغات الفردية تختلف عن بعضها في الفعالية المضادة للهيستامين مع بقاء الفعالية الترياقية في المتصاوغ S تتميز بنى ثنائية الأريل ثلاثية أمينو ألكيل إيترات بأن هذه المركبات تلعب أيضاً دور العنصر الفعال فارماكولوجياً على المستقبلات الموسكارينيةونتيجة لذلك تمتلك الأدوية في هذه المجموعة فعالية مضادة للكولينرجية مميزة مما يعزز الفعل الحاجب لل H_1 على إفرازت الغدد خارج الصم يعتبر النعاس تأثير جانبي شائع في مركبات ثلاثية أمينو ألكيل إيترات نتيجة لقدرة هذه المركبات على لاجتياز الحاجز الدماغي الشوكي وتأثيرلتها على مستقبلات H_1 المركزية على الرغم من استغلال هذا التأثير الجانبي لهذه المركبات نظراً لكونها مركبات تعطى دون وصفة طبية OTC كعواملمساعدة للنوم لكنها يمكن أن تتدخل في أداء المهام التي تتطلب اليقظة العقلية إن تولتر التأثيرات على القناة الهضميةGI قليلة نسبياً مقارنةً مع مضادات الهيستامين من زمرة ethylenediamine بالرغم من الإستخدام الزائد لهذه المركبات لكن البيانات الفارماكولوجية عن هذه المجموعة من المركبات محددة نسبياً تستقاب معظم عناصر هذه المجموعة على مايبدو بشكل كبير بطرق أهمها أكسدة N N-oxidation ونزع ألكيل تأكسدي ناجح Oxidative N-dealkylation ثم يليه ضم مجموعة أمينية إلى بقايا الحموض المستقلبة إن المعلومات عن بنى مشتقات أمينو ألكيل إيترلتوفيما يلي أهم المركبات المشتقة :

- ***Diphenhydramine Hydrochloride,* دي فينيل هيدرلمين هيدروكلوريد**



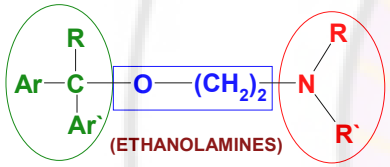
عبارة عن : 2-(dipheny1methoxy)-N,N-dimethylethanarnine hydrochloride (Benadryl)

بالإضافة للفعل المضاد للهيستامين يبدي diphenhydrarninc خواص مركنة ومضادة للسعال و للقيء ولضعف الحركة ويترواح المجال الجرعي العادي بين٢٥و٤٠٠ ملغ لايعتبرdiphenhydrarnine مضاد هيستامينH_1 فعال بشكل كبير ولكنه يملك خواص مركنة ومضادة للكولينرجية وإن تحويلها إلى أملاح أمونيوم رباعية لايعدل كثيراً في الفعل المضاد للهيستامين ولكنه يزيد من التأثير المضاد للكولينرجي ينصح باستخدام مضاد الهيستامين diphenhydrarnine في الحالات التحسسية وبدرجة أقل كمضاد تشنج ويقدم إما فموياً أو حقناً في معالجة الشرى و الأرجية الفصلية (حمى الكلأ)والعديد من الجلادات dermatoses أكثر تفصيلاً عن الحركية الدولئية عن أدوية الجيل الثاني في المقاطع القادمة تلعب مضادات الهيستامين دور في العديد من التداخلات الدولئية المميزة عندما تقدم مع أدوية علاجية أخرى على سبيل المثال تملك مثبطاتMAO تأثيرات مضادة للكولينرجية الناجمة عن مضادات الهيستامين يمكن أن تزيد التأثيرات المركنة لهذه الأدوية الفعالية المثبطة للباربيتورات والكحول والمخدرات وغيرها من المثبطات لقد لكتشف بأن العديد من أدوية الجيل الثاني من مضادات الهيستامين يمكن أن ينتج عنها لضطرليات مهددة للحياة عندما تشارك مع أدوية تثبط لستقلابها .

- **مضادات الهيستامين الجيل الأول نمط First-Generation H,-Antagonist Drug H1**

تضم هذه المجموعة المركبات التالية :

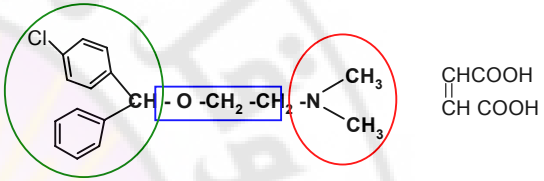
- **مشتقات إيترات ألكيل أمين (إيتانول أمينات)AMINOALKYL ETHER**



تتميز مضادات الهيستامين من زمرة أمينو ألكيل إيترات بوجود CHO المتصلة بجزيئة X وسلسلة تتألف من ذرتين أو ثلاث ذرات كربون تشكل الجزيئة الواصلة بين جذري دي أريل ومجموعات الأمين الثالثي إن معظم المركبات في هذه السلسلة هي مشتقات N,N-dimethylethanolamine وستصنف أيضاً في عدة نصوص يختلف Clemastine وDiphenylhydramine عن نموذج البنية الأساسية بأن ذرة الآزوت الأساسية وجزء واحد على الأقل من سلسلة الكربون تشكل جزء من نموذج الحلقة غير المتجانسة ويوجد ثلاث ذرات كربون بين ذرات الأوكسجين والآزوت لقد كان مشتق الدي فينيل البسيط (diphenhydramine) العنصر الأكثر نفعاً سريرياً من مجموعة الإيتانول أمين كما أنه يلعب دور بأنه أول نوع وقد تم الحصول على المشتقات الأكثر نفعاً علاجيأمن خلال إدخال متبادلات في الموضع بارا مثل المتيل كما في (methyldiphenhydramine) والميتوكسي كما في (medrylamine)والكلور كما في (chlorodiphenhydrarnine) أو البروم (bromodiphenhydramine) على إحدى حلقات الفنيل وقد تبين أن هذه المشتقات أكثر فائدة علاجيا من diphenhydrarnineلأن تأثيرلتها الجانبية أقل إن لستبدال إحدى حلقات الفنيل في diphenhydrarnine بمجموعة2-pyridyl كما فيdoxylamine و carbinoxamine يزيد الفعالية المضادة للهيستامين ٤٠ مرة ويستمر ضعف المدة أكثر من الdiphenhydrarninc كما هو متوقع في الحيولنات ونتيجة لكون كربون البنزيل المتبادل متناظر فإن

يملك قدرة منومة جيدة في الليل مقارنةً بـsecobarbital لذلك يجب أن يمنع الإستخدام المتواقت للدواء مع الكحول ومثبطات الCNS ، الجرعة الدوائية فمويا١٢,٥-٢٥ ملغ /كل ٤-٦ ساعات

كاربينوكزلمين,Carbinoxamine Maleate

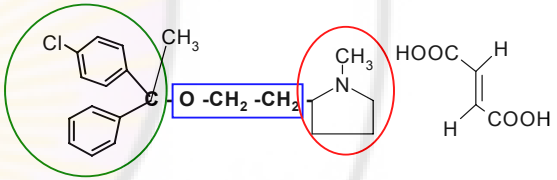


(d, 1)-2-[p-chloro-a-[2-(dimethylamino)ethoxy benzyllpyridine bimaleate

يوجد Carbinoxamine على شكل مزيج راسيمي كمالأنه مضاد للهيستامين فعال ،بجرعة البالغين الإعتيادية :الفموية ٤ - ٨ ملغ

كلملستين فومارات Clemastine Fumarate

عبارة عن Clemastine ميمن الدوران له الصيغة التالية :



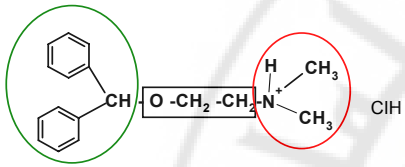
2-[2-[1 -(4-chloropheny1)- 1 -phenylethoxy]ethyl]- l methylpyrrolidine hydrogen fumarate (1 : 1)

يملك مركزين يدوين كل ولحد منهما له تهايؤ R المطلق بالمقارنة إلى ماتشير إليه فعاليات عكس التقاطب antipodes نجد بأن ذرة الكربون المتناظرة الأقرب إلى سلسلة الآزوت الجانبية أقل أهمية في الفعالية المضادة للهيستامين يتميز هذا العنصر من سلاسل الإيتانول أمين بطول مدة التأثير مع وجود فعالية تصل إلى الحد الأعظمي ب ٥-٧ ساعات وتستمر إلى ١٠-١٢ ساعة وتمتص بشكل جيد عندما نعطى عن طريق الفم وتنطرح بشكل بدئي في البول كمالأن التأثيرات الجانبية مصادفة عادةً في مجموعة مضادات الهيستامين ولذلك لا يستغرب بأن Clemastine يملك فعالية مضادة للمسكارينية مميزة *جرعة البالغين الإعتيادية : الفموية ١.٣٤ملغ أو ٢.٦٨ملغ*

دي فينيل بيرولين هيدروكلوريدDiphenylpyraline Hydrochloride

إن التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو النعاس لذلك يجب أن يمنع الإستخدام المتواقت مع المشروبات الكحولية الروحية وغيرها من مثبطات الCNS

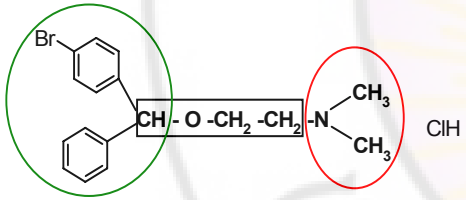
دي مين هيدرينات.Dimenhydrinate



8-chlorotheophyllinate(theoclate) salt of diphenhydramine (Dramamine)

ينصح بإستخدام الديمينهدريات لمعالجة الغثيان الناجم عن دوار السفر والقيء المفرط الحملي (غثيان الحمل) لمنع دوار السفر يجب أن تأخذ الجرعة قبل نصف ساعة من بداية الرحلة كما يجب أن تؤخذ الإحتياطات الموجودة في قائمة الdiphenhydramine بعين الإعتبار الجرعة الدوائية فمويا٥٠-١٠٠ملغ /كل ٤ساعات IM, أوIV ٥٠ملغ /كل٤ساعات ، شرجياً ١٠٠ملغ .

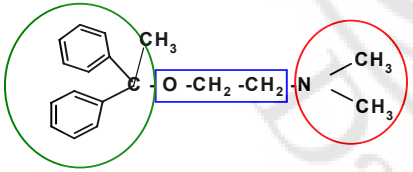
بروم ديفين هيدرامين هيدروكلوريدBromodiphenhydramine Hydrochloride



2-[(4-broinopheny1)-phenylmethoxyl-N,N-dimethylethanamine hyd rochloride

جرعة البالغين الإعتيادية: فمويا ٢٥ملغ /كل ٤-٦ساعات

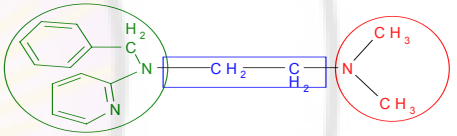
دوكسيلامين سوكينات Doxylamine Succinate



عبارة: 2-[a-[2-(dimethy1amino)ethoxyl- a-methylbenzyllpyridine bisuccinate

مضادات الهيستامين النافعة حيث أنها مضادات هيستامين H1 فعالة لكنها أيضاً تسبب تثبيط عالي ل CNS نسبياً وآثار هضمية GI جانبية كما أن التأثيرات المضادة للكولينرجية والمضادة للإقياء ضعيفة نسبياً مقارنةً مع مضادات الهيستامين التقليدية تحتوي مضادات الهيستامين من نمط piperazine و phenothiazine أيضاً على جزيئة الإيتلين ديأمين سيتم نقاش هذه الأدوية بشكل منفصل لاحقاً لأنها تمتلك خواص فارماكولوجية مختلفة مميزة هناك معلومات قليلة متوفرة نسبياً مرتكزة على الحركية الدوائية لهذه المجموعة من المركبات N-glucuronidation في الجسم عن طريق الإ نضمام الغلوكوروني Tripelennamineحيث يستقلب والأكسدة ,N -oxidation وأكسدة البيرديل pyridyl متبوعة بانضمام غلوكوروني للفينول وقد سبق الحديث بأن العناصر الأخرى من هذه المجموعة تستقلب بطريقة مشابهة إن الأطروحات التالية سترودنا بمعلومات عن بنية الأشكال الملحية لمضادات الهيستامين من نمط الإيتيلين ديأمين مع الصفات الفيزوكيميائية ومعلومات عن الفعالية العلاجية الأساسية ومعلومات عن الأشكال الجرعية

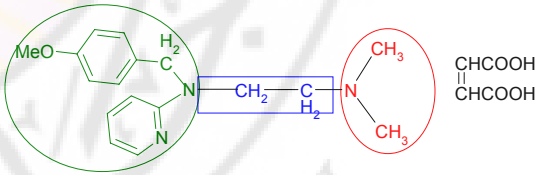
تري بلنامين Tripelennamine Citrate or HCl



2-[benzyl[2-(dimethy1amino)ethyllaminolpyridinecitrate (1: 1), PBZ (Pyribenzamine Citrate),

يمكن أن يحدث النعاس وقد يسبب خلل في القدرة على أداء المهام التي تتطلب التركيز يجب أن يمنع الإعطاء المتواقت للمشروبات الكحولية الروحية و الجرعة الإعتيادية للبالغين : فموياً ٢٥-٥٠ملغ كل ٤ - ٦ ساعات

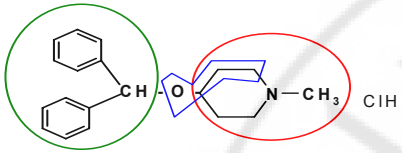
بيريلامين ماليات Pyrilamine Maleate



2-[[2-(dimethylamino)ethyl]P -methoxybenzyl)ainino]- pyridine maleate (1:1)

الجرعة الإعتيادية اليومية : فموياً ٢٥-٥٠ ملغ كل ٦-٨ ساعات

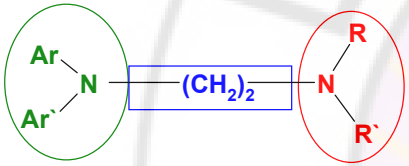
ميتابيريلين هيدروكلوريد Methapyrilene Hydrochloride



. 4-(diphenylmethoxy)-1 - methylpiperidine hydrochloride

وتبلغ الجرعة الإعتيادية الفموية ٥ملغ كل ١٢ساعة

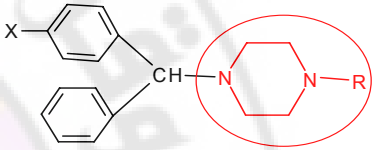
مشتقات الايتيلين دي أمين Ethylenediamine



تتميز مضادات الهيستامين من زمرة الإيتيلن ديأمين بوجود ذرة الآزوت مرتبطة بذرة (X) وسلسلة تتألف من ذرتي كربون كجزيئة رابطة بين جذري أريل وجزيئة الأمين الثالثة إن جميع المركبات في هذه السلسلة هي مركبات دي إيتلين دي أمين بسيطة ماعدا antazoline, حيث يكون الأمين النهائي وجزء من سلسلة الكربون موجودة في حلقة imidazoline ولذلك يختلف بشكل واضح في فعاليته الدوائية لايصنف antazoline دائماً على أنه من مشتقات الإيتيلين دي أمين يعتبر Phenbenzamine أول عنصر فعال سريرياً من هذه المجموعة كما يعد النوع البدئي لتطوير مشتقات أكثر فعالية إن لاستبدال جزيئة الفنول في Phenbenzamine بجذر 2-pyridyl ينتج (tripelennamine) حاجب مستقبل هيستامين أكثر فعالية إن إدخال متبادل(ميتوكسي) في الموضع بارا كما في (pyrilamine or mepyrainine) أوكلورو كما في (chloropyramine)أو برومو(bromtripelennamine) مما يزيد الفعالية كماأن لاستبدال جذر البنزيل في tripelennamine بمجموعة 2-thienylmethyl ينتج methapyrilene مع إدخال متبادل بارا ميتوكسي ينتج عن ذلك Pyrirnidinyl بمجموعة 2-pyridyl كما أن لاستبدال مجموعة thonzylamine وكلاهاتين الوظيفتين تلعبان دور مضادات H_1 فعالة في جميع المركبات إن مجموعة الأمين النهائية أو الأليفاتية أكثر أساسية من ذرة الآزوت المتصلة بجذري أريل لأنه يتم سحب الإلكترونات غير المرتبطة على الآزوت المتصلة بجذري أريل بوساطة الحلقة العطرية مما ينتج عن ذلك تناقص في الكثافة الالكترونية وذلك يؤدي إلى تناقص في القلوية إن المجموعة الأمينية الأليفاتية في الإيتلين ديأمين قلوية بشكل كاف في الصيغة لتكوين أملاح فعالة صيدلانية لقد كانت مجموعة الإيتيلين ديأمين إحدى مجموعات

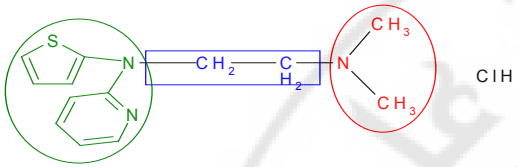
بينما يعطى ملح الهيدروكلوريد الأقل لنحلالاً فموياً يملك الأنتازولين بالإضافة إلى كونه مضاد هيستامين فعالية مخدرة موضعية تبلغ أكثرمن ضعف الفعالية للبروكائين ويبدي أيضاً تأثيرات مضادة للكولينرجية Procaine

مشتقات البيبرازين(PIPERAZINES (CYCLIZINES



يعتبر البيرازين أو السيكليزين من مشتقات الإتيلين ديامين أو من زمرة الإتيلين ديامين الحلقية قد تكون الجزيئة الرابطة في هذه السلسلة x هي CHN ويوجد سلسلة كربون ووظيفة أمين نهائية وتكون ذرة الآزوت في المجموعة الرابطة كلها جزء من حلقة البيرازين كما أن كلا ذرتي الآزوت الموجودة في هذه المركبات أليفاتية وتشكل أسس للمقارنة ويشكل أكثر أهمية في طبيعة المتبادلات على الآزوت (H or Cl يكمن الاختلاف البنيوي الأولي في طبيعة (المتبادلات على الحلقة(العطرية في الموقع يارا النهائي في في جزيئة البيرازين . تعتبر البيرازينات من مضادات الهيستامين معتدلة الفعالية ونسبة حدوث النعاس مع هذه المركبات أقل كما قد يلاحظ احتمال حدوث بعض البلادة في الانتباه الذهني تتميز الفعالية في مضادات الهيستامين من نمط البيرازين ببدلية تأثير بطيئة وطول مدة التأثير تبدي هذه المركبات فعالية مضادة للمسكارينية مركزية ومحيطية و قد تكون بدورها مسؤولة عن التأثيرات المضادة للغثيان والمضادة للدوار تنقص هذه الأدوية من التنبيه الدهليزي وقد تؤثر على زناد منطقة المستقبلات الكيميائية النخاعية تعد هذه الأدوية كمجموعة أكثر نفعاً كمضادة للقيء والغثيان وفي معالجة دوار السفر لقد أبدت بعض العناصر في هذه المجموعة تأثيرات مشوهة قوية مسببة عدد من الأخلال الوظيفية في الفئران ولقد اعتقد بأن Norchlorcyclizine مستقلب هذه البيرازينات المسؤول عن التأثيرات المشوهة للمركب الأصلي ولقد تركزت الدراسات الإستقلابية في هذه السلسلة علىChlorcyclizine و Cyclizine وتخضع هذه المركبات لتحولات حيوية ويتضمن الطريق الأولي أكسدة(N-oxidation) ونزع متيلN (N-demethylation) وكلا هذين المستقلبين يسببان تراجع في الفعاليةالمضادة للهيستامين أما بالنسبة لبنى الأشكال الملحية التجارية لمضاد الهيستامين(البيرازين) مع الصفات الفيزوكيميائية ومعلومات عن الفعالية العلاجية الأساسية والأشكال الجرعية ستذكر في المقاطع اللاحقة

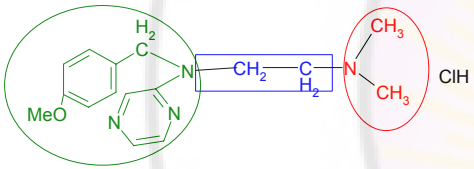
السيكليزين هيدروكلوريد Cyclizine Hydrochloride



2-[[2-(dimethylamino)ethyl]-2-thienylaminopyridine monohydrocloride (Histadyl)

تعتبر حلقة التيوفين مصاوغة لحلقة البنزن كمأن المتصاوغات تبدي فعالية متشابهة تظهر بأن التكوين ميتابيريلين Methapyrilene hydrochloride إن دراسة حالة التكوين الصلب للTrans في ذرتي الآزوت الموجودة في زمرة الإيبلين ديأمين , يملك تأثير مسرطن كامن في عام ١٩٧٩ Methapyrilene ولقد أوضحت منظمة الغذاء والدواء بأن وقد ذكرت جميع المركبات المحتويةعليه

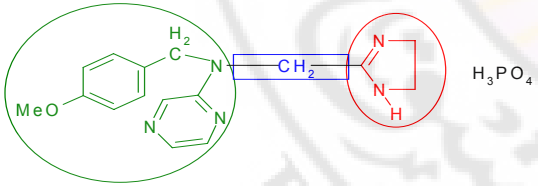
تونزيلامين هيدروكلوريدThonzylamine Hydrochloride



2- [[2-(dimethylamino)ethyl] (p-methoxybenzyl) arninolpyrimidine hydrochloride

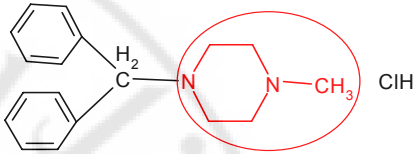
ولكن يعتقد بأنه أقل سمية و كما أنه مشابه في الفعالية ال tripelennamine تبلغ الجرعة الإعتيادية: ٥٠ملغ أربع مرات في اليوم

لنتازولين فوسفات Antazoline Phosphate



*2-[(N*benzylanilino) methyl]-2-imidazoline dihydrogen phosphate

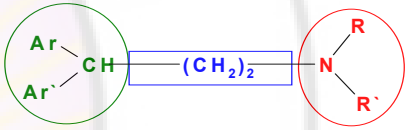
يشبه الأنتازولين إيتلين دي أمينات بأنها تحوي N-benzylanilino متصلة بذرة آزوت أساسية عبر سلسلة تتألف من ذرتي كربون يعتبر الأنتازولين أقل فعالية من مضادات الهيستامين الأخرى ولكنه يتميز بنقص التخريش الموضعي يضاف ملح الفوسفات الأكثر لنحلالية موضعياً إلى العين على شكل محلول ٠.٥ %



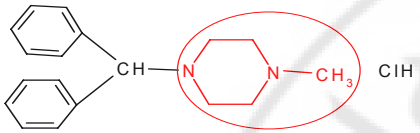
l-p-tertbutylbenzyl)-4-(p-chloro-α-phenylbenzyl)piperazinedihydrochloride (Bucladin-S)

يملك البيكليزين المنحل بشكل عالي بالدسم خواص مثبطة لل CNS و مضادة للإقياء ومضادة للهيستامين تبلغ الجرعة الإعتيادية ٥٠ملغ قبل السفر بـ ٣٠ دقيقة وتعاد ٤إلى ٦ساعات عند الحاجة والجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٥٠ملغ ٤\ -٦ساعات .

- **البروبيلين أمين (PROPYLAMINES (MONOAMINOPROPYL DERIVATIVES**



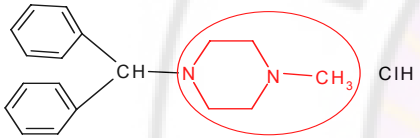
يتصف مضادات الهيستامين من نمط البروبيلين أمين بنيوياً بلحتوائه على ذرة كربون من نمطsp2 أو Sp3 مرتبطة مع سلسلة كربون مؤلفة من ذرتين كربون إضافيتين حيث أنها تشكل مفتاح الربط بين وظيفة الأمين الثالثية وجزيئات ثنائية الأريل الدولئية يشارعادةً إلىمجموعة البروبيلين أمينات ذات جزيئة كربون رابطة مشبعة بالفنيرامينات phenirarnines , تتألف كل الفنيرامينات من مجموعة فنيل و٢-بيريديل أريل وجزيئة دي متيل أمينو نهائية تختلف هذه المركبات عن بعضها بلحتوائها فقط بوجود متبادلات على جذر الفنيل في الموقع بارا فعندما يكون المتبادلH ينتج مركبpheniramine وعندما يكون المتبادل Cl ينتج مركبchlorpheniramine وعندما يكون المتبادل هو Br ينتج مركب brornpheniramine , تتميزالفينرامينات المهلجنة بأنها مستحضرات متميزة وأكثر فعالية ب٢٠ إلى٥٠ مرة وتملك مدة تأثير أطول إن كل الفنيرامينات مركبات مصاوغة يعاد حل المشتقات المهلجنة ببلورة الأملاح المتشكلة بإضافة حمض الطرطير تستقرالفعالية المضادة للهيستامين غالباً بشكل خاص في المتصاوغات الفراغيةs تتضمن زمرة البروبيل أمينات ذات الجزيئة الرابطة غير المشبعة على مشتقات Triprolidine و Pyrrobutamine مفتوحةوالمشابهات الحلقية لل Phenindamine وdimethindene يبدو نمط الروابط المضاعفة المستوية في سلسلة البروبيل أمينات المفتوحة عامل هام للفعالية المضادة للهيستامين و تشكل مجموعة Pyrrolidinoفي هذه المركبات سلسلة الأمين الثالثية الجانبية التي تمنحها الفعالية العظمى المضادة للهيستامين يشكل التكوين الصلب لزمرة البروبيل أمين غير المشبعة نموذجاً نافعاً لتحديد المسافة بين جذري



1 -(diphenylmethyl)-4-methylpiperazine monohydrochloride

تستخدم في وقاية ومعالجة دوار السفر الجرعة الإعتيادية اليومية :فموياً :٥٠ ملغ ٤\ -٦ ساعات حقن عضلي٥٠ ملغ ٤\ -٦ ساعات.

- **كلور السيكليزين هيدروكلوريدChlorcyclizine Hydrochloride**

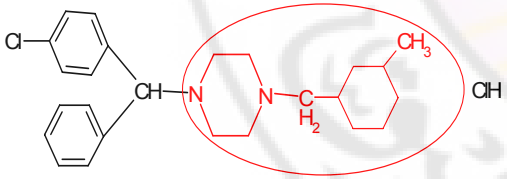


1 -(p-chloro-a-phenylbenzy1)-4-methylpiperazine monohydrochloride

إن لاستبدال أو إضافة هالوجين في الموضع ٢أو ٣ في حلقات البنزيل هيدريل ينتج عنه مركبات أقل فعالية يستخدمChlorcyclizine في التخاص العرضي من الشرى Urticaria وحمى الكلأ hay fever وحالات تحسسية معينة أخرى.

- **هيدروكلوريد مكليزين Meclizine Hydrochloride**

1-p-chloro-a-phenylbenzy1)-4-(m-methylbenzy1)piperazine dihydrochloride

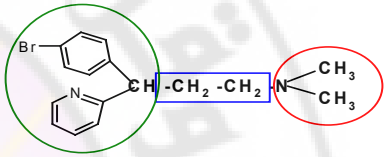


يختلف عن الكلور سيكليزين بلحتوائه على مجموعة N-m-methylbenzyl مكان مجموعة -N , methyl كما أنه يعتبر أيضاً من مضادات الهيستامين متوسطة الفعالية ويستخدم المكليزين بشكل أولي كمضاد غثيان في وقاية ومعالجة دوار السفروفي معالجة الغثيان والإقياء المرتبط بالدوار والأمراض الإشعاعية ،الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٢٥-٥٠ملغ .

- **البيكليزين هيدروكلوريدBuclizine Hydrochloride**

٤ملغ كل ٤-٦ ساعات . يعتبرالدكستروفينرامين ماليات Dexchlorpheniramine Maleate متصاوغ دورلني ميمن للكلورفينرامين لقد أظهرت دراسات التصاوغ الشكلي للكلور فينرامين في الزجاج وفي العضوية بأن الفعالية المضادة للهيستامين تتركز في المتصاوغ الميمن

البروم فينرامين ماليات Brompheniramine Maleate



CH_2COOH
CH_2COOH

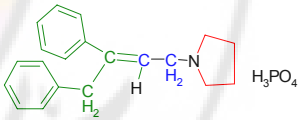
(+)2-[p-bromo-α [2-(dimethy1amino)ethyl)'benzyllpyridine bimaleate (Dimetane)

يختلف عن الكلورفينرامين باستبدال ذرة البروم مكان ذرة الكلور كما أن تأثيراته ولاستخدامته تشبه الكلورفينرامين يملك عمر نصفي يبلغ٢٥ساعة والذي يعادل تقريباً ضعف العمر النصفي للكلورفينرامين الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٤ملغ

دكسبروم فينرامين ماليات Dexbrompheniramine Maleate

يشبه متبادلات الكلورو تتركز الفعالية المضادة للهيستامين للبروم فينرامين بشكل رئيسي في المتصاوغ الميمن وتكمن الفعالية بالنسبة ويملك فعالية مشابهة للدكسبروم فينرامين ماليات في المتصاوغ الميمن(Disomer)

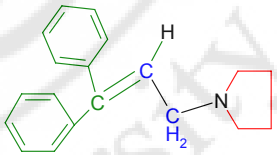
البيروبوتامين فوسفات Pyrrobutamine Phosphate



(E)- l -[4-(4-chloropheny1)-3-phenyl-2-butenyllpyrrolidine diphosphate (Pyronil),

ولقدلستخدم البيروبوتامين أصلاً على شكل ملح هيدروكلوريد ولكن تبين أن ملح ثنائي فوسفات يمتص تماماً و بشكل أفضل تشير الدراسات السريرية بأنه يملك تأثير طويل مع بدلية تأثير بطيئة نسبياً

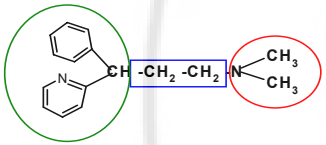
التيربوليدين هيدروكلوريد Triprolidine Hydrochloride



ClH

ثنائي الأريل والجزيئات الثالثية الدوائية في مضادات مستقبلات الهيستامينH1 وتبلغ المسافة 5 إلى٦ A لنغستروم تعتبر مضادات الهيستامين في هذه المجموعة من بين مضادات الهيستامين الأكثر فعالية كما أن الأدوية في هذا الصف ينتج عنها تركيز أقل من مضادات الهيستامين التقليدية الأخرى(وذلك تبعاً لنسبة مميزة من المرضى جربت هذا التأثير) كما أنها تملك تأثير أقل مضاد للإقياء كما أنهاقد تبدي فعالية مضادة للكولينرجية مميزة ولو أنها أقل من إيترات أمينو ألكيل والفينوتيازينات في سلاسل البروبيل أمين قد تم دراسة الحرائك الدوائية للكلور فينرامين بشكل واسع في البشر إن التوافر الحيوي الفموي منخفض نسبياً ويبلغ ٣٠إلى ٥٠% وقد يكون محدد بالمرور الكبدي الأول إن المستقلبات الأولية لهذا المركب وغيره من عناصر هذه المجموعة هي mono- and di-N-dealkylation products يلي الأكسدة التامة لجزيئة الأمين الثالثية لنضمام مجموعة غليسين .

الفينرامين ماليات Pheniramine Maleate



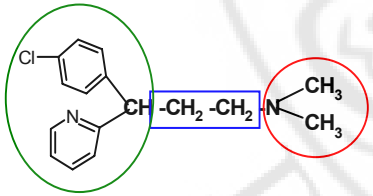
CH_2COOH
CH_2COOH

2-[α -12-dimethylaminoethyl –benzyl)pyridyl-bimaleate(Trimeton, Inhiston)

يعتبر هذا الدواء أقل فعالية من بين مركبات هذه المجموعة ويسوق على شكل مزيج راسيمي وتبلغ الجرعة الإعتيادية ٣٠-٤٠ملغ ٣مرات في اليوم.

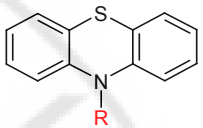
الكلور فينرامين ماليات Chlorpheniramine Maleate

(+)2-[p-chloro-α-[2-dimethylamino)ethyl]benzyl]- pyridine bimaleate (Chlor-Trimeton)



CH_2COOH
CH_2COOH

كما إن إدخال جذر كلور في الموضع بارا من حلقة الفنيل يزيد الفعالية ١٠مرات بدون أي تغيير معتبر في السمية تستقر الفعالية المضادة للهيستامين في المتصاوغ الميمن dextro و تبلغ الجرعة الإعتيادية من ٢إلى ٤ملغ ٣-٤مرات باليوم كما أنه يملك عمر نصفي من ١٢إلى١٥ ساعة الجرعة الإعتيادية اليومية فموياً

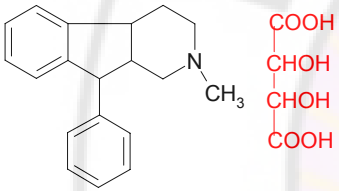


لقد تم لكتشاف العديد من الأدوية المضادة للهيستامين بدءً من منتصف ١٩٤٠ نتيجة تشكيل جسر بين مجموعات الأريل لهذه الأدوية مع مجموعة الإيتلين دي أمين ولقد قاد البحث عن تأثيرات مضادات الملاريا إلى لكتشاف مشتقات الفينوتيازينات التي يكون فيها بدلية الجسرهو كبريت وقد وجد في الإختبار اللاحق بأن صف الأدوية من الفينوتيازينات لاتملك أي فعالية مضادة للهيستامين كما أن تأثيرلته الفارملكولوجية تختلف عن تلك العائدة لمجموعة الإيتلين دي لمين ويعد بدوره بدلية 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 ولضح عن الفينوتيازينات المضادة للذهان حيث توجد سلسلة بروبيل غير متفرعة إن الفينوتيازينات التي تملك جسر مكون من ثلاث ذرات كربون بين ذرات الآزوت لأكثر فعالية في الزجاج تملك مضادات الهيستامين حلقة غير متجانسة غير متبادلة على خلاف الفينوتيازينات المضادة للذهان لقد تم تحديد متصاوغات للبروميتازين كما تبين بأنها تمتلك خواص مضادة للهيستامين مشابهة و فارملكولوجية أخرى بالمقارنة مع نتائج الدراسات لمركبات الفينرلمين والكارينكسلمين حيث يكون المركز اليدوي أقرب للحلقة العطرية نجد أن التناظرله تأثير أقل على الفعالية المضادة للهيستامين عندمايكون المركز اليدوي قريب من السلسلة الجانبية للآزوت المشحونة إيجابياً يعد البروميتازين الذي يمثل المركب الأم في هذه السلسلة متوسط الفعالية مقارنة مع العباريات الحالية كما أنه يملك تأثيرات مطولة وآثار جانبية ولضحة بالإضافة إلى كونه مضاد هيستامين فعال فإنه يملك تأثيرفعال كمضاد للقيءومضاد للكولينرجية ومركن ويزيد فعالية تأثير كل من الأدوية المركنة والمسكنة بشكل مميز تملك العناصر الأخرى من هذه السلسلة تأثيرات فارملكولوجية مشابهة كما أنها يمكن أن تسبب النعاس وتسبب خلل في أداء المهام التي تتطلب الإنتباه كما أنه يجب أن يمنع الإعطاء المتواقت للمشروبات الروحيةالكحولية ومثبطات ال CNS مع الفينوتيازينات بشكل عام عندما يتم تكوين سلسلة مطولة ولإجراء لستبدال لهذه المجموعة المحبة للدسم في الموضع ٢ من الحلقة العطرية ينتج عن ذلك تناقص في الفعالية المضادة للهيستامين وزيادة في فعاليته كدواء نفسي بالرغم من توفريعض المعلومات الفارملكولوجية للفينوتيازينات كمضادات هيستامين ولكن لستقلاب مركبات البروميتازين المشابهةالفريبة في البنية قد تم دراستها بالتفصيل تخضع هذه المركبات إلى تفاعلات نزع ألكلة أحادي أوثنائي وأكسدة عطرية في الموقع ٣ من حلقة الفينول وأكسدة N هناك العديد من المستقلبات وخلصة

(E)-2-[3(1 -pyrrolidinyl)- l -p-tolylpropenyl]pyridine monohydrochloride monohydrate(Actidil)

تتركز الفعالية بشكل رئيسي في المتصاوغ الهندسي حيث تكون مجموعةPyrrolidinomethyl بالنسبة لمجموعة ٢-بيريديل في الوضع trans تؤكد الدراسات الفارملكولوجية ٢٩بأن الفعالية العالية تتركز في التيريوليدين وخلصة كمضادات هيستامين(E) أكثر من المتصاوغات هيستامين (Z) ، لقد كلنت إلفة التيريوليدين على مستقبلاتH في أمعاء خنزير غينيا أكبر١٠٠٠ مرة من إلفة قرينها (Z) إن الفعالية النسبية للتيريوليدين مماثلة لتلك العائدة لdexchlorphenirarnine وتصل إلى قمة التأثير بعد حوالي٣.٥ ساعة بعد الإعطاء الفموي وتبلغ مدة التأثيرحوالي ١٢ساعة .

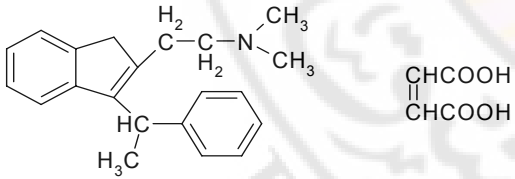
- **الفينين ديامين طرطرات Phenindamine Tartrate,**



2,3,4,9-tetrahydro-2-methyl-9-phenyll -H –indenol 2,l -clpyridine bitartrate

يمكن اعتبارphenindamine بنيوياً من مشتقات البروبيلين أمين غير المشبعة حيث أن نمط الحلقة العطرية الصلب يحتوي على ألكين منفتل من نوع trans مثل غيرها من مضادات الهيستامين التقليدية وقد يسبب النعاس والنوم ويمكن أن يسبب أيضاً تأثيرات منبهة معتدلة في بعض المرضى وأرق عندما يؤخذ بالتو قبل وقت النوم ، الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٢٥ ملغ /كل ٤ -٦ساعات

- **دي متندن ملياتDimethindene Maleate**



2- [l - [2- [2-dimethylamino)ethyl]inden-3-yl]ethyl]pyridine bimaleate (1:1) (Forhistal Maleate)

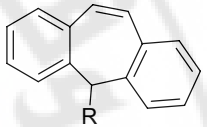
يمكن اعتبار مضاد هيستامين فعال من مشتقات البروبيل أمين الغير مشبعة إن التأثير الجانبي الأساسي هو حدوث بعض التركين أو النعاس وتكمن الفعالية المضادة للهيستامين بشكل رئيسي في المتصاوغ الدورلني الميسر

- **مشتقات الفينوتيازيناتPhenothaiazine**

يستخدم Methdilazine على شكل أساس حر في مضغوطات قابلة للمضغchewable tablets يسبب لنحلاليتها المنخفضة في الماء لذلك فهي عديمة المذاق وقد نشعر بتأثير مخدر موضعي في المخاطية الشدقية إذلتم مضغ المضغوطة ولم يتم بلعها فوراً

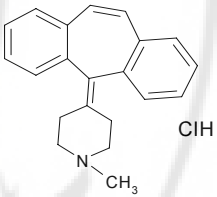
مشتقات دي بنزوسيكلو هيبتين و بنزوسيكلو هيبتان

DIBENZOCYCLOHEPTENES AND DIBENZOCYCLOHEPTANES



يمكن اعتبار مضادات الهيستامين من زمرة dibenzocycloheptene and dibenzocycloheptane حيث تستبدل ذرة الكبريت بمجموعة فينيل متصاوغة كما في السيبروهبتادين(cyproheptadine) من مشابهات الفينوتيازينات أو جذر إيتيل مشبع كما في الأزلتيدين(azatadine) كما قد تم استبدال آزوت الحلقة العطرية بذرة كربون من نمط sp2 يملك هذان العنصران من هذه السلسلة بنية متقاربة في الصيغة .

السيبروهبتادين هيدروكلوريدCyproheptadine Hydrochloride



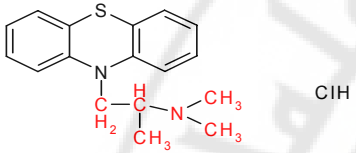
4-(5H-dibenzo- [a,d]-cyclohepten-5-ylidene)- l -methylpiperidhe hydrochloride sesquihydrate (Periactin)

يمتلك السيبروهبتادين فعالية مضادة للهيستامين ومضادة للسيروتونين كماقد تستخدم كعامل Antipruritic يعتبر التركين من أهم الآثار الجانبية البارزة ولكنها عادةً ما تكون قصيرة وتظهر بعد ٣-٤أيام من المعالجة الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٤ملغ .

الأزلتيدينAzatadine Maleate

الناتجةعن الفينول قد تشكل منضمات غلوكورونية، ويعتقد بأن الفينوتيازينات المضادة للهيستامين قد تسلك طريق لستقلابي مشابه

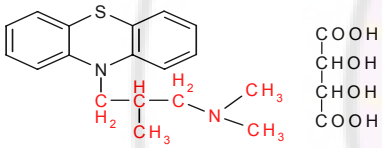
برومتازين هيدوكلوريدPromethazine Hydrochloride



(±) 10- 2 -dimetylamino)propylphenothiazine monohydrochloride (Phenergan)

الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ١٢.٥ ملغ كل ٤-٦ساعات

تري مبرازينTrimeprazine Tartrate

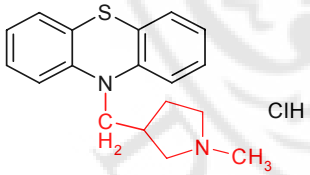


(±) 10- [3 - (dimethylamino) -2-methylpropyl] phenothiazine tartrate (Temaril),

وقد تبين أن تأثيره المضاد للهيستامين أكبر من ١.٥إلى ٥ مرات من تأثير البروميتازين لقد أظهرت الدراسات السريرية بأنها تملك تأثيرات مضادة للحكة ولضحة وقد لا يكون هذا التأثير مرتبط بمناهضة خواصه الهيستامينية

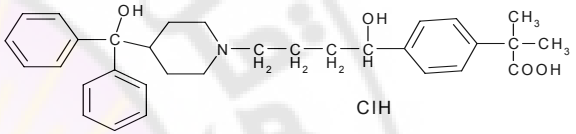
متديلازين Methdilazine

10-[(l -methyl-3- pyrrolidinyl)methyl]phenothiazine (Tacaryl)



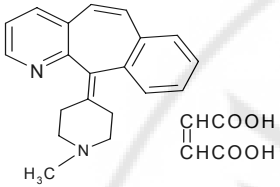
الثاني من مضادات الهيستامين التي تحافظ علىحالات الإرتباط بحيث تكون مجردة المرغوب بالمستقبل ال asternizole and terfenadine من السمية الناجمة عن لضطراب النظم وقد قادت هذه الجهود إلى تقديم المركبات fexofenadine, loratadine, cetirizine, acrivastine

☜ **الفكسوفينادين هيدروكلوريد Fexofenadine Hydrochloride**



(2 1-4-11- hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethy)l-1 -piperinyl]butyl-a, a-dimethylbenzeneacetic acid (Allegra),

يعتبر الفكسوفينادين المستقلب التأكسدي البدئي للTerfenadine وقد طورerfenadine أثناء البحث عن أدوية مضادة للذهان جديدة من زمرة Butyrophenone وقد ثبت فعاليتها نتيجة وجود متبادل-N phenylbutanol بالإضافة إلى احتوائها على جزيئةdiphenylmethylpiperidine مشابهة لتلك الموجودة في مضادات الهيستامين من زمرة البيرازين ، يعتبر Terfenadine من مناهضات الهيستامين H_1 ذات إلفة قليلة لتجاه المستقبلات طويلة التأثير الإنتقائية السيروتونية والأدرينرجية والموسكارينية يعتقد بأن إلفة مستقبل الهيستامين لهذا المركب ترتبط بشكل أولي بوجود جزيئة diphenylmethylpiperidine ينجم التأثير المطول عن التمييز البطيءجداً من هذه المستقبلات يبدوأن نقص الأفعال السيروتونية والمضادة للكولينرجية والأدرينرجية مرتبط بوجود جذر N-phenylbutanol يحد هذا المتبادل أيضاً من توزع terfenadine في ال CNS, يخضع Terfenadine إلى الاستقلاب عن طريق مرور كبدي أول مميز وينتج مستقلب سائد هوfexofenadine وينتج المستقلب الفعال عن أكسدة مجموعة الميتيل عندماتعطى الأدوية التي تثبط هذا التحول مثل مضادات الفطور والماكروليدات بشكل متوافت معterfenadine قد ترتفع مستويات التيرافينيدين إلى المستويات السمية وينجم عن ذلك فعلياً مشاكل لضطرابات نظم قلب مميتة مع ملاحظة بأن الفكسوفينادين يملك فعالية مضادة للهيستامين مقارنةً مع terfenadine ولكن سميته القلبية الأقل قادت إلى تطويره بدلاً منterfenadine للتخلص من أعراض الأرجية الموسمية يعتبر الفكسوفينادين حاجب مستقبل H_1 محيطي لنتقائي مثل التيرفينادين ولكن لاينجم عنه أي تأثيرات مضادة للكولينرجية سريرياً وأي تأثيرات حاجبة للمستقبلات الأدرينرجية α_1 بالجرعات العلاجية ، ولم يتم تسجيل أي تأثيرات مركنة أو أي تأثيرات أخرى على ال CNS لهذا الدواء وتشير الدراسات المجراة على الحيولنات بأن الفكسوفينادين لاتعبر الBBB كما توحي الدراسات في الزجاج بأن شبيه التيرفينادين (الفكسوفينادين) لايحجب قنوات البوتاسيوم في الخلايا القلبية إن الفكسوفينادين مرتبط بالبلازما بنسبة ٦٠-٧٠% على



6.1 1 - dihydro- I I -(l-methyl-4-pipel-idylide1ie)-5H-bcnzo-(5,6]cyclohepta(l.2-blpyridine maleate (1 :2) (Optinline)

يملك فعالية مضادة للهيستامين طويلة التأثير فعالة مع فعالية مضادة للسيروتونين لقد تبين في الفحص الأولي أن الأزلتيدين يبدي فعالية أكبر بـ ٣ مرات من فعالية الكلورفينرلمين في أمعاء خنزير غينيا المعزولة وأكبر بـ ٧ مرات من الفعالية الفموية للكلورفينرلمين في وقلية خنارير غينيا من الجرعة المميتة المضاعفة عندما يعطى الهيستامين وريدياً ،الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ١ - ٢ملغ.

☜ **مضادات الهيستامين الجيل الثاني نمط Second-Generation H,-Antagonist Drug H2**

إن مضادات الهيستامين الجيل الثاني متشابهة فارملكولوجياً أكثر منه بنيوياً و كماطرح النقاش سابقاً في هذا القسم بأن هذه المركبات قد طورت لتكون مناهضات لمستقبلات الهيستامين الإنتقائية H1 ينتج عن معظم هذه المركبات أيضاً تأثيرات مضادة للهيستامين مطولة كنتيجة لتمييزها البطيء من قبل مستقبلات H1 وتشكيل مستقلبات فعالة متشابهة بطريقة ارتباطها بالمستقبلات يملك الجيل الثاني من مضادات الهيستامين إلفة قليلة لتجاه المستقبلات الموسكارينية والأدرينرجية أو السيروتونينية لذلك تكون نسبة حدوث التأثيرات الجانبية المرتبطة بمناهضة هذه المستقبلات أقل لكن الأمر الأكثر أهمية بالنسبة لكل هذه المركبات بأن تأثيرلتها المركنة أقل عند لستخدلمها بالتراكيز العلاجية بسبب لخترافها الضعيف لل CNS وإلفتها القليلة لتجاه المستقبلات الهيستامينية المركزية والكولينرجية والأدرينرجية إن أول عناصر تم تقديمها من هذا الصف من مضادات الهيستامين في الولايات المتحدة الأمريكية هي astemizole (Hismanal) وterfenadine (Seltenes) بالرغم من أن هذه المركبات قد أبدت العديد من المنافع أكثر من مضادات الهيستامين التقليدية إلاأن الإستخدام واسع الإنتشار قد أبرز العديد من الحدود العلاجية بسبب قدرتها غالباً على إعطاء لضطرلبات مهددة للحياة وخاصةً عندما يتم إعطاءها بشكل متوافت مع الأدوية التي تثبط لستقلابها ويتجلى هذا التدلخل ولضحاً عندما يتم إعطاءها مع مضادات الفطور ketoconazole, itraconazole, and fluconazole والماكروليدات(erythromycin, clarithromycin) التي تثبط لستقلاب terfenadine and astemizole وهذا بدوره يرفع مستويات الأدوية الأساسية التي تسبب بدلية لضطراب نظم ونتيجة لهذه التأثيرات فقد تم سحب هذه المركبات من سوقUS . وقد تركزت الجهود اللاحقة على تطويرالجيل

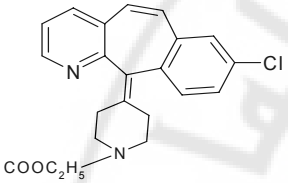
مركبات مضادات الهيستامينH1 الموصوفة بشكل واسع في أوروبا قبل أن يتم تقديمه في الولايات المتحدة ، كما أنه لنتقلئي بشكل كبير بتفاعله مع مواقع الارتباط بالهرمونات المختلفة وفعال بشكل عالي مثل terfenadine تظهر فوائد هذا المركب بأنه يعطى كجرعة واحدة يومياً ويتميز ببدلية سريعة للفعالية وتأثيرات على ال CNS قليلة وينقص في التأثيرات المميزة سريرياً على لضطراب نظم القلب وذلك عندما يعطى مع مضادات الفطور وصادات حيوية من زمرة الماكروليدات تكون بدلية التأثير في ٢٠أو ٦٠ دقيقة في معظم المرضى ينتج الستيريزين تأثيرات مختلفة كمياً على الوظائف النفسية الحركية والوظائف النفسية الجسدية عن تأثيرات الجيل الأول من مضادات الهيستامين إن التفاعل الجانبي الأكثر شيوعاً للستيريزين هو النعاس المرتبط بالجرعة لذلك ينصح المرضى بأن الستيريزين قد يتدلخل في أداء الفعاليات النفسيةالحركية والنفسية الجسدية . تتضمن التأثيرات الأخرى لهذا الدواء التعب وجفاف اللسان والتهاب البلعوم والدوخة وذلك لأن الدواء ينطرح بشكل أولي عن طريق الكلية إن التأثيرات الجانبية تكون ولضحة عند الأشخاص الذين يعانون خلل في وظيفة الكلية وذلك عندما يستخدم الدواء الجديد بالجرعات المنصوح بها أو QT لم يلاحظ أي تأثيرات سمية قلبية كإطالة فترة الأعلى عندما تعطى بشكل متوافق مع مضادات الفطور من زمرة الإيميدازول والصادات الحيوية من زمرة الملكروليدات. تنطبق التدلخلات الدوائية الأخرى النمطية لمضادات الهيستامينH_1 على الستيريزين يجب أن يمنع الإستخدام المتوافق لهذا الدواء مع الكحول أو مثبطات الCNS الأخرى

يتم الوصول إلى التراكيز المصلية القمية المناسبة خلال ساعة من الإعطاء الفموي للستيريزين يبطىء الطعام من معدل امتصاص الستيريزين ولكنه لايؤثر 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 ، لايستقلب الستيريزين بشكل كبير وينطرح أكثر من ٧٠% من الجرعة الفموية ١٠ملغ عن طريق البول (٨٠%على شكل دواء غير متغير) ويتم طرح ١٠% من الدواء عن طريق البراز. إن هذا الدواء مرتبط بالبروتين بنسبة ٩٣%ويملك نصف عمرإطراح نهائي ٨.٣ ساعات .تنخفض التصفية الكلوية عند الكهول وفي المرضى الذين يعا نون من خلل في الوظيفة الكلوية والكبدية .الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٥-١٠ملغ

- **أكريفلستينAcrivastine**

خلاف الدواء الأم يستقلب ٥% من الجرعة الأصلية من الفكسوفينادين وينطرح الباقي عن طريق الصفراء والبول ويبلغ نصف عمر الإطراح الرئيسي حوالي ١٤ ساعة والجرعة الإعتيادية اليومية فموياً ٦٠ملغ.

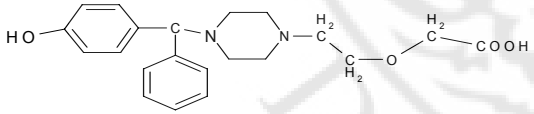
- **اللورلتادينLoratadine**



4-(8-chloro-5,6-dihydro-1 1 H-benzo[5,6]-cyclohepta [1.2-b]pyridin-l l -ylidene- l -carboxylic acid ethyl ester

إن بنية اللورتادين قريبة من بنية مضادات الهيستامين الأرلتادين والسيروهبتادين يختلف عن الأرلتادين بأن مجموعة الكاربامات المعتدلة قد حلت مكان جزيئة الأمين الثالثية وأنه تم إدخال متبادل ذرة الكلورعلى حلقة الفنيل . يعتقد بأن لستبدال المجموعة الأساسية بالمجموعة المعتدلة يحافظ على الفعالية المضادة للهيستامين بينما ينقص تأثيرلته على الCNS إن بنية اللورلتادين قريبة أيضاً من بنية العديد من مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة يعد اللورلتادين مناهض هيستاميني H 1 محيطي مرتبط بالمستقبل مثل غيره من عناصر هذه المجموعة باستثناء أنه يملك فعالية مضادة للسيروتونين أكبر وهذا بدوره لاينتج أي تأثير كبير على ال CNS أو تأثيرات جانبية مستقلة يملك اللورلتادين فعالية مقارنة ً مع تلك العائدة للterfenadine وأكبر من astemizole، يمتص اللورلتادين بسرعة بعد الإعطاء الفموي ويصل إلى التراكيز المصلية القمية بعد حوالي ١.٥ساعة ، يستقلب هذا الدواء بشكل أكبر بدئياً إلى مستقلب دي كاربوإيتوكسي الذي يحتفظ ببعض الفعالية المضادة للهيستامين ، يملك كل من الدواء الأم والمستقلب أزمنة إطراح تتروواح بين ٨ إلى١٥ ساعة ينطرح المستقلب كلوياً على شكل منضمات Conjucate ،الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ١٠-٤٠ملغ يومياً

- **الستيرزينCetirizine**



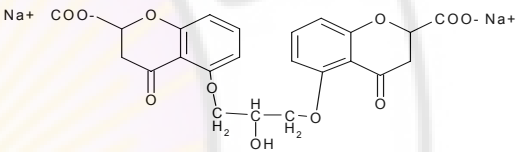
[2-[4-[(4-chlorophenyl) phenylmethyll- l -piperazinyl]ethoxy]acetic acid (Zyrtec),

يعد الستيرزين المستقلب الحمضي الأولي لل hydroxyzine وينجم عن أكسدة تامة لجزيئة الكحول الأولي . يعتبر هذا المركب مذبذب وقطبي نسبياً لذلك لا يخترق الBBB بسهولة لقد كان الستيريزين أحد

وبالنيدوكروميل الذي يحجب التفاعلات المضيفة للقصبات الفورية والمتأخرة المحفزة باستنشاق المستضدات كما أن هذه الأدوية توهن التشنج القصبي المرتبط بالتمارين والملوثات البئية وأدوية معينة مثل الأسبرين لاتملك مثبتات الخلايا البدينة أي فعالية موسعة للقصبات ولا مضادة للهيستامين ولامضادة للكولينرجية ولافعالية قشرانية سكرية دلخلية المنشأ ،عندما يعطى بالإنشاق بالجرعة المنصوح بها فإنه لايملك أي فعاليةعلاجية جهازية معروفة سيتم شرح البنى والصفات الكيميائية والمعلومات الفارماكولوجية لكل مركب على حدة .

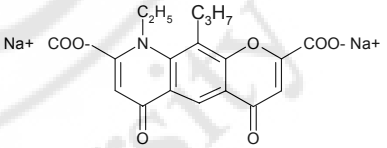
- **كروموليين الصوديوم Cromolyn Sodium**

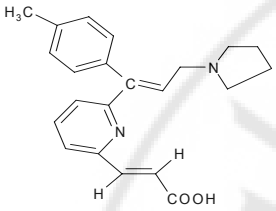
disodium1 ,3 - bis (2 - carboxychromon - 5 - yloxy) -2 - hydroxypropane(Intal)



يتواجد على شكل محلول للإرذاذ (بخاخ إيروزول) محلول أنفي ومحلول عيني وكمايعطى فموياً يستخدم الرذاذ أو إيروزول للتدبير الوقائي للربو القصبي والوقية من حدوث التشنج القصبي المحرض بالتمارين يستخدم المحلول الأنفي للكروموليين للوقاية ومعالجة التهاب أنفي تأقي وتستخدم التراكيزالفموية لمعالجة الأعراض التحسسية الناجمة عن كثرة الخلايا البدينة (الإسهال والتهيج والصداع والإفياء والحكة urticaria و الألم البطني والغثيان والتخريش في معالجة الربو تظهر فعالية الكروموليين شدة متناقصة في الأعراض السريرية أو تحتاج إلى معالجة مشاركة أوكليهما وقد يقترح الإستخدام طويل الأمد إذا أنقص الدواء بشكل واضح شدة أعراض الربو مما يسبب تراجع أوينقص في الجرعة الستيروئيدية مما يحسن تدبير هؤلاء الذين يعانون من أعراض جانبية غير محتملة عند التعرض للعوامل المفادة للودية أو ميتيل كزانتين حتى يكون الكروموليين فعالاً يجب أن يعطى على الأقل ٣٠ دقيقة من التعرض لهجوم المستضد كما أنه يجب أن يعطى بفواصل منتظمة. الجرعة الإعتيادية اليومية محلول الإرذاذ ٢٠ ملغ

- **نيدوكوميل الصوديوم Nedocromil Sodium**





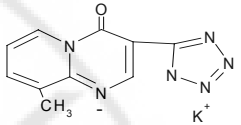
(E,E)-3-[6-[l-(4- methylpheny1)-3-(l -pyrrolidinyl)- l -propenyl-2-pyridinyll-2-propenoic acid

إن Acrivastine مشابه للtriprolidine يحتوي على جذرCarboxyethenyl في الموضع ٦ من حلقة البيريديل يظهر Acrivastine فعالية مضادة للهيستامين ومدة للتأثير مماثلة لتلك العائدة triprolidine على خلاف التيريوليدين لا يملك acrivastine أي فعالية مضادة للكولينرجية بالتراكيز العلاجية تنتج القطبية المحسنة لهذا المركب أيضاً عن وجود متبادل كاربوكسي إيتيل مما يحد من لختراق الBBB ،وهكذا ينجم عن هذا المركب تركين أقل من ذاك الناجم عن التيريوليدين هناك معلومات عن الحركية الدوائية قليلة متوفرة عن هذا المركب عندما يتم إعطاء الدواء فموياً يبلغ العمر النصفي للدواء حوالي (١.٧ ساعة) تبلغ تصفية الجسم الكلية٤.٤ مل/ دقيقة بالكغ ، وقدتم تسجيل التراكيز البلاسمية الفمية وكانت متفاوتة بشكل كبير وتبين أن الأدوية تعبرإلى ال CNS بشكل قليل لم يتم تسجيل معدل لستقلابacrivastine والجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً ٨ أو٦٠ ملغ

٥. تثبيط تحرر الهيستامين :تثبيت الخلايا البدينة

INHIBITION OF HISTAMINE RELEASE: MAST CELL STABILIZERS

لقد قاد لكتشاف فعالية الموسع القصبي للمنتج الطبيعيkhellin إلى تطوير مركبات ثنائية الكرومونات (bis(chromones التي تثبت الخلايا البدينة وتثبط تحرر الهيستامين والوسائط الإلتهابية الأخرى كان أول عنصر مميز علاجياً من هذه المجموعة هو cromolyn sodium ولقد لستهدفت الأبحاث الأحدث الحصول على أدوية أكثر فعالية مما قاد إلى تقديمnedocromil ثم تبعه مركبات أكثر حداثة lodoxamide وpemirolast وبشكل عام فإن تثبيت الخلايا البدينة يثبط تفعيل وتحررالوسائط من أنواع الخلايا الإلتهابية المرتبطة بالحساسية والربو بما فيها الإيوزينات والمعتدلات والبالعات والخلايا البدينة ووحيدات الخلايا والصفيحات بالإضافة إلى تأثيرها على الهيستامين ، تثبط هذه الأدوية تحرر الليوكوترئينات (leukotrienes) (C4, D4, E4) والبروستاغلاندينات تقترح الدراسات في الزجاج بأن هذه الأدوية تثبط دخول شوارد الكالسيوم إلى دلخل الخلية البدينة وهذا الفعل يمنع تحرر الوسيط بالإضافة إلى تأثيرها على منع تحرر الوسائط فإن بعض هذه الأدوية أيضاً تثبط لنجذاب الأيوزينات إلى مكان الإستخدام (كما في النسج العينية) تتم المعالجة التمهيدية في أنسجة الرئة بمثبت الخلية البدينة (الكروموليين)



9-methyl-3-(l H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]-pyri midin-4-one potassium (Alamast

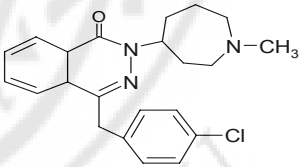
يعتبرPemirolast Potassium مشابه للكروموليين في البنية في موضع واحد حيث حلت مجموعة الكربوكسيل مكان جزيئة التترازول المصاوغة والجرعة المنصوح بها قطرة أوقطرتين في كل عين متضررة ٤مرات في اليوم إن هذا المستحضر للإستخدام العيني وليس من أجل الحقن أو الإستخدام الفموي

٦. تطوير مضادات هيستامين حديثة و مزدوجة التأثير مضادات الهيستامين

RECENT ANTIHISTAMINE DEVELOPMENTS , THE "DUAL-ACTING" ANTIHISTAMINES

لقد كان هناك اهتمام معتبر خلال العقد الماضي نحو تطوير مركبات مضادة للهيستامين بآليات تأثير مزدوجة بما فيها مناهضة مستقبلH1 وتثبيت الخلية البدينة . يوجد حالياً أدوية تبدي مثل هذه الأفعال المضادة للهيستامين المزدوجة بمافيهاazelastine, ketotifen . تحتوي هذه المركبات على مجموعة دوائية أساسية مما ينتج عن ذلك مناهضات هيستامين H1 انتقائية (مجموعة دي أريل ألكيل أمينات)بالإضافة إلى تثبيط تحرر الهيستامين والعوامل الأخرى مثل (الليكوترئين و PAF)من الخلايا البدينة التي تتحرر في الإستجابات التحسسية تدل الدراسات في الزجاج بأنها تنقص لنجذاب وتنفعيل الإيوزينات يستخدم Azelastine وketotifen. حالياً في معالجة حكة العين المتعلقة بالتهاب الملتحمة التحسسي تحدث الأفعال المضادة للهيستامين خلال دقائق بعد الإعطاء ويمكن أن يستمر تأثيرها لأكثر من ٨ساعات إن البنى والصفات الكيميائية والمعلومات الفارماكولوجية والبيانات الجرعية لهذه الأدوية سيتم ذكرها في الأفرودات التالية

- **الأزيلاستين هيدروكلوريد.Azelastine Hydrochloride Ophthalmic Solutio**



(±) 1 -(2H)-phthalazinone, 4-[(4-Chlorophenyl)methyl-2-(hexadhryo -1-methyl-l H-azepin- 4-y1)-l-(2H)-phthalazinone n~onohydrochloride(Optivar)

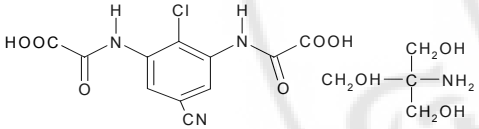
إن هذا المستحضر من الدواءفقط معد للاستخدام العيني وليس معد للحقن والإستخدام الفموي كما أن امتصاص الأزيلاسيتين بعد الإستخدام العيني منخفض نسبياً (أقل من١ نانوغرام/مل)

9-ethyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyrano[3,2-glquinoline-2,8-dicarboxylate. Disodium (Tilade),

يتواجد على شكل إيروزيل في بخاخ ذي جرعة مقاسة يملك النيدوكوميل بنية مشابهة للكروموليين ويملك تأثيرات دوائية مشابهة ولكنها أوسع يستخدم النيدوكوميل لاستمرار المعالجة في تدبيرالمرضى الذين يعانون من ربو قصبي متوسط إلى شديد ولقد تم تطويره عند البحث عن مركب له فعالية بيولوجية أفضل من الكروموليين الذي له حدودفي لستخدامه في معالجة مرضى معينين مثل مرضى الربو الكهلى والمرضى الذين يكون الربو عندهم دلخلي، إن الكروموليين أكثر فعالية في تثبيت الخلايا البدينة المرتبطة بالنسج أكثر من الخلايا البدينة المخاطية وبما أن تحررالوسائط من الخلايا البدينة في الرئة جزء هام من فرط الفاعلية القصبية والإلتهابية عند مرضى الربو لذلك كان الدواء المرغوب هوالذي يملك تأثيرات أكبر على الخلايا البدينة المخاطية تدل البيانات المتوفرة بأن النيدوكوميل يملك فعالية مشابهة للكروموليين إلا أنه أكثر فعالية في تثبيت الخلايا البدينة المخاطية قد تتضمن التأثيرات المضادة للربو للنيدوكروميل أيضاً تثبيط المنعكسات المحورية قد تنتج المنعكسات المحورية بولساطة البراديكينين بوجود أنية في ظهارة الطريق الهوائي مما ينتج عنه تحررالبيتدات العصبية الحسية (مادة neurokinin A و p) التي قد ينجم عنها تشنج قصبي وونمة يعتبر النيدوكروميل أكثر فعالية من الكروموليين في معاكسة البرداليكينين و Neurokinin A المحفزان لحدوث التشنج القصبي في الناس و جرعة البالغين الإعتيادية ١٤ ملغ لستنشاقين يدلخل الأنف

- **لودو كسلميد Lodoxamide Tromethamine**

إن التشابه المميز بنيوياً فقط بين لودو كسلميد والكروموليين والنيدوكروميل هو وجود مجموعتين حمضيتين يملك اللودوكسلميد الصيغة التالية



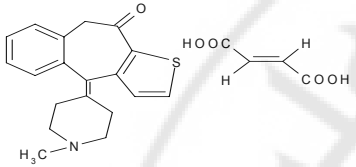
N, Nf-(2-chloro-5-c y ano-m-phen y1ene)- dioxamic acid (Alomide)

يستخدم*Lodoxamide Tromethamine* في معالجة الإضطرابات العينية بما فيها التهاب القرنية والملتحمة الربيعي والتهاب الملتحمة الر بيعي والهاب القرنية الربيعي الجرعة بالنسبة للأطفال فوق عمر السنتين والبالغين قطرة أوقطرتين من في كل عين متأذية ٤مرات لمدة أكثر من ٣أشهر إن أكثرالآثارالعينية الجانبية تولترا هي إحساس بحرقة و لسعة عابرة ولنزعاج عند التستيل في العين

- **البميرولاست البوتاسي محلول عيني Pemirolast Potassium**

الفرحة العفجية لايملك السميتدين العديد من القيود وربما ذلك بسبب تأثيره القصير ممايتطلب إعطاء جدول جرعي متكرر للبشر وبالإضافة إلى لتنقائيته الضعيفة يملك السميتيدين فعالية مضادة للأندروجية والتي قد تؤدي إلى حدوث التثدي عند الرجال المتدخل بوظيفة نظام أنزيم الأوكسجيناز الإستقلابي في الكبد كما أنه يثبط السيتوكروم cytochrome P-450، كما أن هذا الفعل بدوره يفعل تأثيرات الدواء الذي تعتمد تصفيته على التحول الحيوي بهذا النظام كما أن السميتيدين يسبب أيضاً حالات خلط عند بعض المرضى الكهول يشير التطور المتعاقب للأدوية الإضافية من هذا الصف من البنى العرضية المتوفرة بنموذج مناهضات H2 يؤكد فحص الملامح البنيوية لمناهضات H2 التي جاءت بعد السميتيدين بأن حلقة الإيميدزول في الهيستامين ليست المسؤولة عن التضاد التنافسي على مستقبلات الهيستامينH2 . ويمكن أن تستخدم حلقات أخرى غير متجانسة وقد تعزز في الحقيقة كل من الفعالية والإنتقائية لمناهضات مستقبلات الهيستامين H2 ، إذا لستخدمت حلقة الإيميدزول فإن المصاوغات-'N Hستشكل أنواع ترياقية تملك فعالية مناهضة عظمى للهيستامين H_2. تحدد التأثيرات الإلكترونية لمتبادلات الحلقة العطرية والملامح البنيوية للسلسة الجانبية نوع التملكب النزوحي كما أن الفصل بين الحلقة ومجموعة الآزوت بسلسلة تتألف من أربع ذرات كربون يعتبرضروري لحدوث الفعالية المناهضة الضوئية توجد وظيفة تيو إيتر المصاوغة في أربع أدوية مسوقة حالياً في الولايات المتحدة كما يجب أن يكون الآزوت النهائي الموجود وظيفياً متبادل قطبي غير أساسي من أجل الحصول على الفعالية المناهضة العظمى كما أن المجموعات التي تكون مشحونة إيجابياً في الpH الفيزيولوجية تظهر فعالية منبهة وبشكل عام تختلف الفعالية المناهضة عكسياً مع الهيئة المحبة للماء لمجموعة الآزوت إلاأن مجموعة1.1-diaminonitroethene المحبة للماء الموجودة في الرانتيدين النيزاتيدينNizatidine تشكل لستثناء عن هذه القاعدة كما أنها ربما تكون أكثر فعالية من تلك المتوقعة للتأثيرات المنحلة نسبياً.

- **الكتيوفينKetotifen Fumarate Ophthalmic Solution**



, 4-(1 -methyl-4-piperidy1idene)-4H-benzo[4,5] cyclohepta[l,2-blthiophen- 10(9H)-one hydrogen fumarate (Zaditor),

إن الكتيوفين مصاوغ للكيتوفينين مشابه لمضادات الهيستامين من زمرة البينزوسيكلو هبتان ،إن هذا الدواء معد للاستخدام العيني فقط وغير معد للحقن والإستخدام الفموي .

٧. مناهضات الهيستامين HISTAMINE H_2 ANTAGONISTS H_2

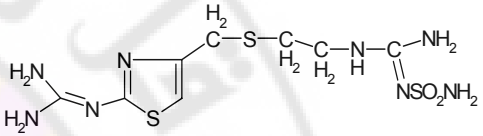
إن الأدوية التي يتضمن تأثيرهاالفارماكولوجي الأولي مناهضة فعل الهيستامين على مستقبلاته H2 وجد أن لها لستخدام علاجي في معالجة الإضطرابات الحمضية المعوية تتراوح من الحرقة إلى مرض الفرحة والفرحات النفسية المعوية ومتلازمةZollinger-Ellison والمنعكس المعدي المريئي gastroesophageal reflux disease (GERD) الحادة والتآكلات,erosion

- **الإشتقاق البنيويStructural Derivation**

توضح مراجعة ميزات وتطور مناهضات مستقبلات الهيستامينH_2 النظرة الكيميائية الدوائية لحل المشكلة إن التطور البنيوي لأول مناهض هيستاميني مكتشف مفيد سريرياً السميتيدين موضح في الشكل التالي ينتج عن المتبلة في الموضع 5من حلقة الإيميدزول غير المتجانسة من الهيستامين منبه لنتقائي على مستقبلات الهيستامين (H2) . يمتلك guanidino المضاهىء للهيستامين فعالية مناهضة ضعيفة للأفعال الإفرازية الحمضية لقد قاد زيادة السلسلة الجانبية للكربون من ذرتين إلى أربع ذرات كربون المقترنة بمتبادل علىمجموعة الغوانيدو الأساسية القويةبوساطةوظيفة ميتيل تيو يوريا المعتدلة burimamide وهو أول مناهض تم تطويره بحيث يتقرإلى فعالية منبهة قابلة للكشف في المعايرات المخبرية يفترض بأن الفعالية المنخفضة لل burimamide مرتبطة بوجود سلسلة جانبية محررة للإلكترونات غير الموجودة في الإيميدزول المصاوغة غير الدوائية أكثر من السلسلة الجانبية N''-H تعطي أساسية و التي الموجودة في الإيميدزول المصاوغة NH السلحبة للإلكترونات الأساسية الموجودة في الهيستامين التي تجعل إلفة أكبرلتجاه المستقبل كما إن إدخال وظيفة التيو إيترسالبة الإلكترونات في السلسلة الجانبية مكان مجموعة ميتلين يعطي المصاوغ H_2 حاجب وينودmetiamide إلىN' وإدخال مجموعة 5ميتيل يعطي لنتقائية للمستقبلH ذي فعالية وتوافر حيوي أعلى منburimamide تتعلق السمية بهيئة التيويوريالبنيوية التي تتطرح باستبدال كبريت التيويوريا بوظيفة سيانو إيمنو cyano-imino فينتج السميتيدين كما أظهر تقديم السميتيدين دلخل الجسم كدواء بأنه يلعب دور عامل مضاد للإفرازالمعدي فعال ممايسمح بالشفاء من

ففي حالة الخلل الكلوي والكبدي عند الكهولالجرعة الإعتيادية للبالغين٨٠٠-١٢٠٠.ملغ مع الوجبات وفي وقت النوم لمعالجة القرحة العنجية.

☜ **Famotidine الفاموتيدين**

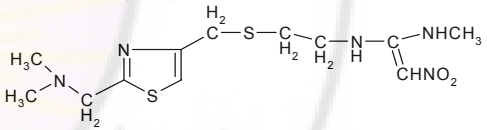


N'-(aminosu1fonyl)-3-[[[2 [(diaminomethylene)- amino] -4-thiazolyl]methyl]thio] propanimidamide (Pepcid),

التي تحوي حلقة التيازول مصاوغة لحلقة الإيميدزول غير المتجانسة. يعتبر الفاموتيدين مثبط تنافسي على مستقبلات الهيستامينH2 كما يثبط الإفراز المعدي الأساسي بالإضافة إلى الإفراز المحفز بالأطعمة والبنتا غاسترين ،لاستخداماته الحالية المعنونة للمعالجة قصيرةالأمد للقرحة العنجية وبدلية القرحاتالمعدية ومتلازمة Zullinger-Ellison الجرعة الإعتيادية اليومية للبالغين القرحة العنجيةالجرعة العلاجية :٤٠ملغ. في وقت النوم

☜ **الرانتيدينRanitidine**

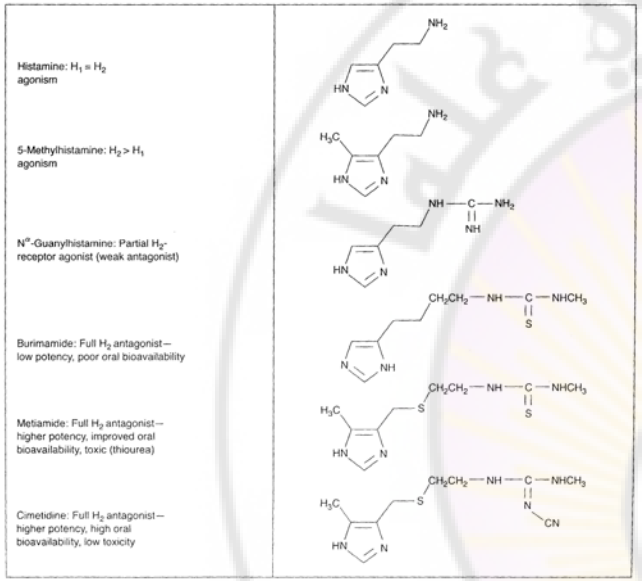
Ranitidine, N-[2-[[[5-[dimethylamino) methyl] -2-furanylJmethyl] thio] ethyl] -N'-methyl-2-nitro- l, l -ethenediamine (Zantac),



يعتبر الرانتيدين حاجب ضعيف للسيتوكروم P-450 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 (كلاريتروميسين) , في معالجة القرحة العنجية الشديدة المرتبطة بـH pylori . وهذاينقص بدوره من خطر حدوث النكسة والجرعة الإعتيادية للبالغين لمعالجة القرحة العنجية : ٢٠٠-٣٠٠٠ملغ:

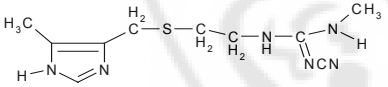
☜ **النيزاتيدينNizatidine**

STRUCTURE–ACTIVITY RELATIONSHIP | STRUCTURE



☜ **السميتيدين*Cimetidine***

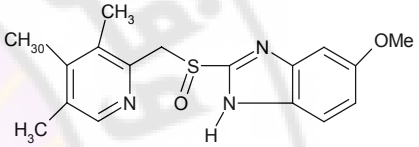
Cimetidine, Nv-cyano-N-methyl-N'-[2- [[5-methylimidazol-4-yl)methyl] -thio]ethyl] guanidine (Tagamet),



ينقص السميتيدين من الإستقلاب الكبدي للأدوية التي تخضع للتحول الحيويبوساطةالسيتو كروم P-450 المندمج مع أنزيم أوكسيداز وهذا بدوره يؤخر الإطراح ويزيد المستويات المصلية لهذه الأدوية عندإجراءالمعالجة المتواقتة للمرضى بالسميتيدين مع الأدوية التي تستقلب بالأنزيمات الميكروزمية الكبدية وخاصة أولئك الذين تكون نسبة المعالجةالمتطلبة لديهم قليلة أو لدى المرضىالذين يعانون من الخلل الكلوي أو الكبدي فإن ذلك يتطلب ضبط وتعديل الجرعة يملك السميتيدين تأثير مضاد أندروجيني ضعيف قد يحدث تثدي عند الرجال المعالجين لمدة شهر أو أكثر وعمر نصفي في البلازما حوالي ساعتين يبدي السميتيدين توافر حيوي عال (60 to 70%) الذي يزداد

طلائع دواء تتحول بسرعةإلى سلفانيلاميدات وسيطة في بيئة حامضية عالية في الخلايا الجدرلية المعدية في المعالجةالقصيرة الأمد للفرحة العفجية إن مثبطات مضخة البروتون أكثر فعالية أكثر من حاجبات H2 وفي التخلص من التهاب المري كما قد يشفي من التهاب المري المعند على المعالجة بحاجبات H2

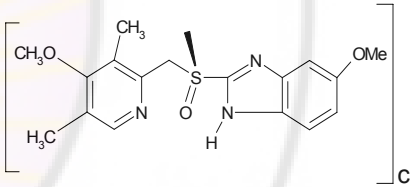
☜ **الأميرازول *Omeprazole***



5-methoxy-2-(((4-methoxy-3.5 -dimethyl-2 -pyridinyl) methy1)sulfinyl)- 1H- benzimidazole(Losec)

وقد تم الموافقة على لستخدام الأميرازول في معالجة و إنقاص خطر حدوث النكس في الفرحة العفجية GERD وفي معالجة الفرحة المعدية وحالة فرط الإفراز المرضية و الجرعة الإعتيادية للبالغين فموياً : ٢٠ملغ

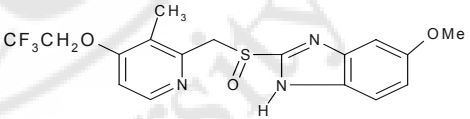
☜ **ليزوميبرازول Esomeprazole magnesium**

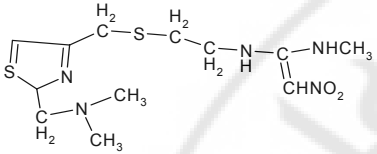


-bis(5- methoxy -2- (S)-((-4-methoxy-3.5-dimethyl -2-pyridinyl)methyll sulfinyl] -1 H-benzimidazole- I -yl) magnesium trihydrate (Nexium)

هومصاوغ s للأميرازول فإن المتصاوغ S يستقلب بنزع الميثيل O-demethylation والسلفنة sulfoxidation التي تساهم في تقليل التصفية الكلية الأشكال الجرعية فموياً كبسولات متأخرة التحرر: ٢٠أو ٤٩ملغ من الأس أميرازول وفي حالات فرط الإفراز المرضية :٢٢.٣ملغ أو٤٤.٥ملغ من أس أميرازول المغنزيوم تري هيدرات على شكل حبيبات مغلفة معوياً .

☜ **اللانسوبرازول Lansoprazole**





N- [2- [[[2- [(dimethylamino) methyl] -4- thiazolyl] N[11] methyl] thiolethyl] I -ethenediamine (Axid)

يملك النيزلتيدين توافرحيوي فموي ممتاز (<٩٠%)كما أن تأثيرات مضادات الحموضة والطعام على التوافر الحيوي غير مميز سريرياً يبلغ نصف عمر الإطراح من ١إلى ٢ساعة ينطرح بشكل أولي ٩٠% من الدواء عن طريق البول ٦٠% منه ينطرح غالباً بدون تغير لايملك النيزلتيدين أي تأثيرات مضادة للأندروجينية قابلة للإثبات أو أي تأثيرات مثبطة للسيتوكروم P-450 المرتبط بالأنزيم المستقلب للدواء الجرعة الإعتيادية للبالغين الفرحة العفجية : الجرعة المعالجة ٣٠٠ملغ :

	Relative Potency	Oral Bioavailability (%)	Metabolism, Enzyme	Metabolites	Dose Metabolized (%)	Route of Elimination	Renal Clearance (L/hour)
Cimetidine	1	63–78	FMO3	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	FMO3; P-450	*N*-Oxide, *N*-desmethyl sulfoxide	~30	Renal, biliary	24–32

٨. أدوية أخرى معالجة للفرحة Other Antiulcer Therapies

☙ **مثبطات مضخة البرونون PROTON PUMP INHIBITORS**

إن الخطوة الأخيرة من الإفراز الحمضي هي لنتزاع أو ضخ البروتونات يحفز أنزيم المضخة الغشائي H -t -ATPase K ' / تبادل شوارد الهيدروجين مع شوارد البوتاسيوم

. يمكن تثبيط مضخة البروتون التي تعتمد في تأثيرها على رسل ثانوية مثل(Ca2 .CAMP) ومستقلة في تأثيرها عن تثبيط إفراز الهيستامين والغاسترين والأستيل كولين وذلك باستخدام مثبطات مضخة الحمض التي تحجب الإفراز القاعدي والمنبه في عام١٩٧٢ لكتشف مجموعة من الكيميائيين الدوائيين السويديين بأن مجموعة معينة من pyridylmethyl benzimidazole sulfides هي مثبطات مضخة بروتون (PPIs)H K'-ATPase/' فعالة. تتحول هذه المركبات فيمابعد إلى مشتقات السلفوكسيد sulfoxide التي تبدي تثبيط غير عكوس فعال بشكل كبير لمضخة البروتون تعتبر مثبطات مضخةالبروتون من زمرة البنزإيميدازول

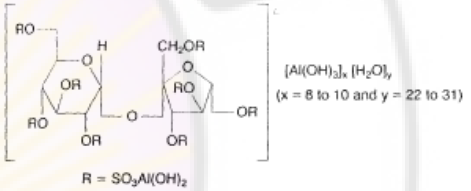
السكاريد الناتجة من ثنائيات السكاريد الناتجة عن البولي سكاريدات المشتقة من أوزان جزيئية مختلفة ذات حجم جزيئي مختلف تم دعم ثلاث لستنتاجات بالبيانات وهي

أ-إن الفعالية المضادة للتخثر للسكاريدات المسلفنة مرتبطة إيجابياً بالحجم الجزيئي

ب- إن الفعالية المضادة للتخثر غائبة في ثنائيات السكاريد

ج- يعتمد تثبيط فعالية الببسين والوقاية من القرحة المحفزة تجريبياً على درجة السلفنة وليس على الحجم الجزيئي لقد قاد لستخدام ثنائي السكاريد المتوفر بسهولة (السكاروز) إلى تطوير دواء مضاد للقرحة سكرألفات.sucralfate

☜ **سكر ألفات Sucralfate**



3,4,5,6-tetra-(polyhydraxy aluminum)- a-D-glucopyranosyl sulfate-2,3,4,5-tetra-(polyhydrox ya1uminum)-P-D-fructoEuranoside su lfate (Carafate),

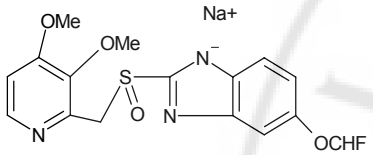
G1معقد هيدروكسيد الألمنيوم لإستر أوكتا سلفات السكاروز ولذلك فهي تمارس تأثيرها المضاد للقرحة يمتص سكرألفات بشكل قليل من القناة الهضمية المعدية عبر تأثير موضعي لأكثر من كونه جهازي كما أنه يملك قدرة معدلة للحمض بسيطة أو قدرة درائة بالجرعات العلاجية لم يتم تحديد آلية تأثيره تدل الدراسات بأن السكر ألفات يرتبط بشكل مفضل مع موقع القرحة ليشكل حاجز وقائي يقي من التعرض لأنية الحمض والببسين بالإضافة إلى أنه يدمص الببسين والأملاح الصفروية مما يساهم في زيادة أنماط التأثيرات المرغوبة تدل عنونة الدواء بأن الإعطاء المتوافق للسكرألفات مع أدوية معينة مثل (التتراسيكلين والفينتوئين والديجوكسين أوالسميتيدين) قد ينقص من توافرها الحيوي ينصح لاحقاً للمحافظة على التوافر الحيوي لهذه الأدوية بأن يتم فصل إعطاء هذه الأدوية عن السكرألفات بحوالي ساعتين لأنه من المفترض أن يرتبط ، إن التفاعلات الجانبية المسجلة الأكثر تواتراً GI السكرألفات بهذه الأدوية في القناة الهضمية المعدية للسكرألفات هي الإمساك بنسبة ٢.٢% يمكن أن توصف مضادات الحموضة عند الحاجة ولكن يجب الجرعة الإعتيادية للبالغين على معدة فارغة فموياً ألاتؤخذ قبل أوبعد نصف ساعة من إعطاء السكرألفات . ١غ

☜ **البروستاغلاندينات Prostaglandine**

2-1 [[3-methyl-4-(2.2.2- trifluoroethoxy)-2-pyridyl methyl sulfinyl benzimidazole (Prevacid)

الجرعة الإعتيادية للبالغين تعطى الجرعة الفموية اليومية قبل الإفطار الفرحة العفجية :١٥ملغ مرة ولحدة يومياً للتخاص من التهاب المري ٣٠ ملغ

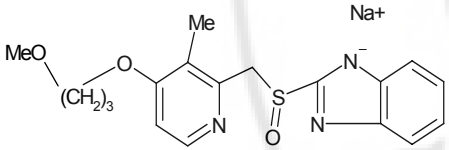
☜ **بانتوبرازولPantoprazole**



5-(dif1uoromethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl) methyl]sulfinyl]- 1 H-benzimidazole sesquihydrate (1.5 H20),

يستخدم في المعالجة طويلة الأمد للتخاص من التهاب المري وGERD, الجرعة الإعتيادية للبالغين للتخاص من التهاب المري المرتبط بGERD ٤٠ملغ لمدةأكبر من ٨ألسابيع، إذا لم يحدث الشفاء بعد ٨ألسابيع من المعالجة يمكن لتباع برنامج إضافي للمعالجة لمدة ٨ألسابيع

☜ **رابيرزول الصوديوم Rabeprazole Sodium**



2-[4-(3- methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinylm] ethyl] sulfinyll- l H-benzimidazole sodium(Aciphex)

الجرعة الإعتيادية للبالغين ٢٠ ملغ فموياً مرة ولحدة يومياً بالنسبة للقرحة العفجية لمدة ٤ ألسابيع

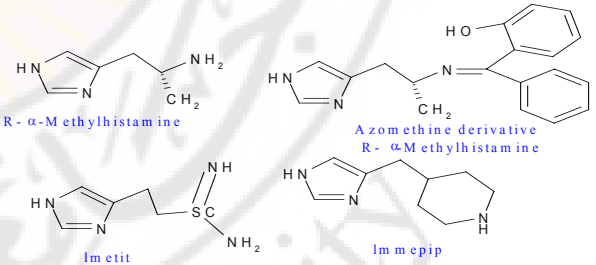
☜ **المعقدات الكيميائيةCHEMICAL COMPLEXATION :**

تشكل إسترات السلفات ومشتقات السلفونات من البولي سكاريدات واللغنين معقدات كيميائية مع أنزيم الببسين لاتملك هذه المعقدات أي فعالية حالة للبروتين وذلك لأن بولي سلفات وبولي سلفونات لمتصاصها ضعيف عبرقناة ال GI تظهر معقدات كيميائية نوعية تثبيط مرغوب لآلية الببسين ولكن لسوء الحظ إن هذه البوليمرات أيضاً مضادات تخثر فعالة إن خصائص المعقدات الكيميائية والفعل المضاد للتخثر منفصولة عن بعضها حسب الإختلاف البنيوي في مقارنة للسكاريدات المسلفنة المنتقاة من عددمتزايد من وحدات أحادية

، قد يسبب الميزوبروستول إجهاض متعلق غالباً بنزف خطير محتمل . الجرعة الإعتيادية للبالغين مع الطعام فموياً ٢٠٠ميكروغرام

٩. رابطات مستقبلات الهيستامينH3 H3 HISTAMINE H3-RECEPTOR LIGANDs

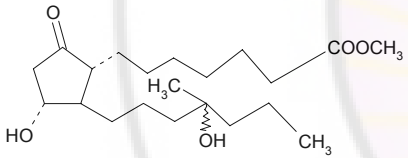
إن مستقبلات الهيستامينH3 هي أعضاء من البروتينGG المقترنة بعائلة من المستقبلات تساهم في تنظيم تحرر الناقل العصبي في كل من الخلايا العصبية المحيطية والمركزية . يشفر الcDNA المسؤول عن مستقبل الهيستامين البشري H3 ٤٤٥حمض أميني مشكلة البروتين ,الذي عندما يعبر عنه بصورة تأشبية فإنه يقترن بتثبيط أدنيلات سيكلازبوساطةGai على الأغلب يظهر mRNA التابع لمستقبلات الهيستامينH3 بشكل عالي في النسج العصبية المركزية وقد تم التعرف على مستقبلات الهيستامينH3 غير المتجانسة في المعدة والرئة والنسج القلبية للحيولنات لقد استخدمت مستقبلات H3 قبل المشبك في تنظيم تحرر الناقل العصبي من العصبونات النورأدرينرجية ،لقد تم تقييم الأدوار العلاجية المحتملة لمضادات مستقبلات الهيستامين في CNS في أنماط لضعف الذاكرة والتعلّم، فوضى، سمنة، وصرع وعجز إنتباه وفرط النشاط .تقترح الدراسات التنظيمية للعمليات الإلتهابية والوقاية المعدية والوظيفة القلبية الوعائية العديد من الإمكانيات العلاجيةلمنبهات مستقبلاتH3 المحيطية مع أنه لم يتم الموافقة على تسويق أي من رابطات مستقبلات الهيستامينH3 في الولايات المتحدة لقد تم الحصول على منبهات لمستقبلات H3 فعالة بإجراء تعديلات بسيطة على جزيئة الهيستامين إن حلقة الإيميدزول شكل بنيوي شائع على الأغلب في كل منبهاتH3 ، تعطي متيلة سلسة أمينو إيتيل الجانبية للهيستامين H3فعالية إدخال جذر واحد أو جذري ميتيل يعطي α متيل الهيستامين وα.α دي ميتيل الهيستامين التي تعطي منبهات الهيستامين الفعالةH3 التي تبدي لنتقائية قليلة بين مستقبلات الهيستامين الثلاثة تنسب الفعالية المتزايدة لميتيل هيستامين غالباً بشكل تام إلى متصاوغةR نسبة (H3/H1=17) .



Histamine H3 receptor agonists.

إن البروستاغلاندينات هي حموض دسمة غير مشبعة ذاتية المنشأ تتألف من ٢٠ذرة كربون مصنعة حيوياً اعتباراً من حمض الأرلشيدي إن هذه المواد الفعالة حيوياً ومشتقاتها المصنعة تشكل نقطة بحث معتبرة واهتمام مطورلأدوية فعالة علاجياً، بسبب تأثيرلتها الفيزيولوجية والدوائية الواسعة على الجهاز الوعائي القلبي والقناة الهضمية المعدية GI والعضلات الملساء والجهاز التناسلي والجهاز العصبي والصفيحات والكلية والعين إلى آخره لقد وجد بأن البروستاغلاندينات E, F وسلاسل I تمتلك تركيز مميزة في القناة الهضمية المعديةGI و تتضمن تأثيرات تثبيط إفراز البروستاغلاندينات GI على القناة الهضمية المعدية البسين والحمض المعدي القاعدي المحفز بالإضافة إلى دورها في وقاية من حدوث القرحة والتخريش الناجم عن الآفات المخاطية في المعدة والأمعاء وتدعى هذه الحالة الحماية الخلوية (cytoprotection)، تقوم البروستاغلاندينات بتحفيزPGIs وPGEs وتثبيط(PGFs) المسؤولين عن قلوصية العضلات الملساء المعوية وتراكم السائل والكهرليتات في لمعة الأمعاءP CEs إن التطبيقات العلاجية للبروستاغلاندينات الطبيعية في معالجة الإضطرليات الهضمية المعدية GI معاقة نتيجة نقص في لنتقائيتها الفارماكولوجية المقترنة مع توضع حيوي أعظمي أقل

☜ **الميزوبروستولMisoprostol**



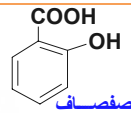
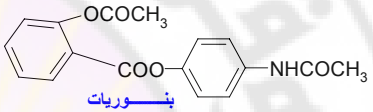
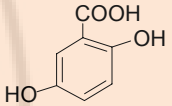
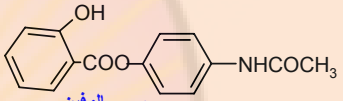
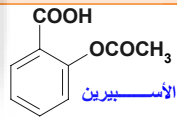
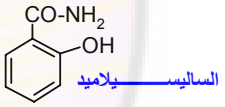
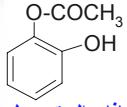
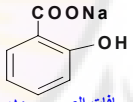
)-methyl I I α, 16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost- 13E-en- I -oate. ± Misoprostol, (مشتق نصف صنعي للPGE1 , تنجم بعض الإنتقائية الدوائية بالإضافة إلى ثبلته الحيوي عن وجود أشكال بنيوية تحوي على ١٦-ميتيل .١٦هيدروكسي . يبدي الميزيبروستول التأثيرات المضادة للإفراز والواقية للخلايا المميزة للبروستاغلاندينات الطبيعية كمأنها تمتلك توضع حيوي مقبول علاجياً. بالرغم من ذلك يعتقدبأن تأثيرات الميزوبروستول مرتبطة بتأثيرات تشبيهية لمستقبلات البروستاغلاندين في الخلايا الجدارية. يرتبط تأثيره الواقي للخلايا بزيادة مخاطية القناة الهضمية المعدية GI وزيادة إفراز البيكاربونات وزيادة في التدفق الدموي المخاطي مما يمنع عودة لنتشار الحمض+H30 في المخاطية المعدية . يستخدم الميزيبروستول بشكل شائع في الوقاية من القرحات المعدية المحفزة بNSAID عند المرضى الذين لديهم خطورة عالية لمضاعفات من القرحة المعدية مثل المرضى الكهول والمرضى الذين لديهم قصة ورلثية في القرحة وقد لستخدم الميزوبروستول أيضاً في معالجة القرحة العفجية المعندة على مضادات الهيستامين H2

الفصل السابع عشر

المسكنات ومضادات الالتهاب وخافضات الحرارة ومضادات النقرس

Analgesic-Antipyretic-Anti-inflammatory (NSAIDs)& hyperuricemic Drugs

المشتقات الساليسيلية: تشمل هذه المشتقات المركبات التالية :

 حمـــض الصفصـــاف	 بنـــــوريات
 حمـــض الجانتيزيـــك	 ســـــالوفين
 الأســـــبيرين	 الساليســـــــيلاميد
 صفصـــــافات الميتيـــــل	 صفصـــــافات الصـــــوديم

- حمض الصفصاف : لم يعد يستخدم داخليا لألم الرثية كونه مخرش واقتصر فقط خارجيا كمطهر موضعي ومضاد عفونة أو كمراهم.
- **الأسبيرين** يعتبر :١- مسكن للألم من خلال تأثيره على البروستاغلاندين .

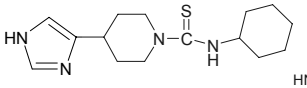
٢-خافض للحرارة من خلال تأثيره على الوطاء Hypothalamus.

٣-مضاد لتكدس الصفيحات.

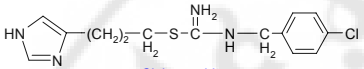
٤-مضاد لتركيز حمض البول .

٥-مضاد للالتهاب .

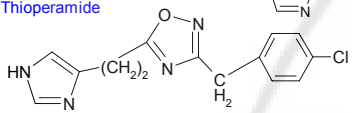
٦-الجرعة تقدر بـ(٠.٥ - ٤)غ وتعتمد على الاستعمال.



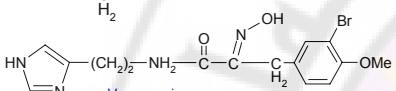
Thioperamide



Clobenprobit



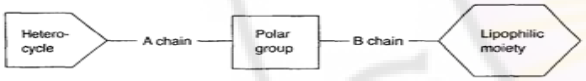
GR-17573



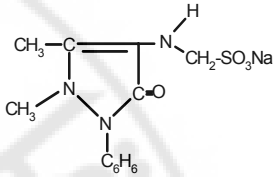
Verongamin

Histamine H3-receptor antagonists.

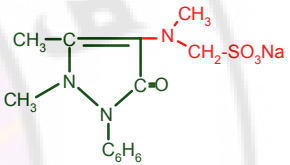
إن الإستخدام السريري لمثيل الهيستامينR منقوص بسبب التقويض السريعبوساطةهيستامينN- مثيل ترانس فيراز ولقد طورت مشتقات الأزومتين الناتجة منR-α-methylhistamine ولقد ظهر بأنها تملك خواص مضادة للإلتهاب ومضادة لإستقبال الألم تحوي منبهاتH3 تتميز بأنها منبهات أخرى على مشتق من مشتقات التيويوريا المصاوغة وهوimetit و منبه عالية الإنتقائية كامل أكثر فعالية منR-a-methylhistamine أما بالنسبة للنوع الثالث لمنبهات مطولةH3 هو immepip الذي يعتبر مضاهىء هيستاميني ذو سلسلة جانبية ومحلفنة ، يتميز immepip بأنه منبهH3 فعال وعالي الإنتقائية ولقدتم وصف العديد من مناهضات الهيستامينH3 تقترح دراسات المناهضات وجود أنواع من مستقبلاتH3 ويشكل عام تتوافق بنى المناهضات مع التمثيل العام التالي



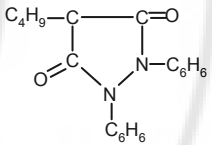
إن المركب ذوالحلقة الغير متجانسة الأكثر شيوعاً في هذه البنية العلمة هو الإيميدازول أحادي التبادل في الموضع ٤أوالمكافىء المضاوغ حيوياً وقدتكون السلاسل AوB ذات بنى وأطوال متعددة كما يوجد أيضاً سلسلة خطية ولسعة في المتطلبات البنيوية للمجموعة القطبية أما بالنسبة للجزيئة المحبة للدسم توجدفيها بنى هيترو أريل أو سيكلو ألكيل أوفينيل مهلجنة و لقد كان Thioperamide أول مناهض هيستاميني H3 فعال تم وصفه كما أن هذا الدواء يحسن أنماط التيقظ والإثارة بالجرعة المعتمدة عادةً في الحيوانات ويدل ذلك على إمكانية لستخدام مناهضاتH3 نتيجة تأثيرها علىCNS في معالجة الإضطرابات النومية المميزة بنوم زائد طوال اليوم كماهو الحال في التغفيق narcolepsy كما أن هناك بنى لمناهضات هيستامينH3 تحوي على منتج طبيعي verongamine المعزولة من إسفنج البحر



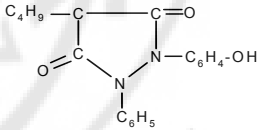
❖ **نوفالجين Novalgine** : مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب وفي معالجة التشنجات العضلية ، مقدار (١-٣)غ باليوم.



❖ **فينيل بونازوليدين Phenylbutazone :** مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب وفي معالجة التشنجات العضلية وخافض لحمض البول ، بمقدار(٢٠٠ -٤٠٠) مغ باليوم.



❖ **اوكسي فينبونازون** مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب وفي معالجة التشنجات العضلية وخافض لحمض البول، بمقدار(٣٠٠) مغ باليوم.



❖ **كيبوزون: (سيتو فينيل بونازون) :** مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب وفي معالجة التشنجات العضلية وخافض لحمض البول . بمقدار(٢٥٠ - ١٠٠٠) مغ باليوم.

☜ **مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية**

١ - لا يعطى في حالة القرحة والنز وفات الدموية .

٢ - يعطى بحذر لمرضى الربو ولمرضى الدم .

٣ - لا يجمع مع مميعات الدم ومضادات الالتهاب غير الالتهاب الأخرى أو الهيبارين .

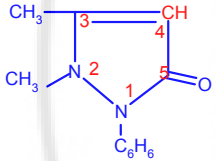
٤ - يطيل زمن الحمل .

٥ -لا يوصى بجمعة مع الكورتيزون

٦ - نصف عمرة يتراوح بين ٣-٦ ساعات إستادا الـ pH البول

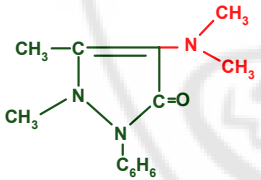
☜ **المشـتـقات البـيرازولية**

❖ **الانتي بيرين Antipyrine**: مسكن للألم خافض للحرارة بمقدار(١ - ٤)غ باليوم يتمتع الانتي بيرين بخواص مقبضه وقاطعة للنزف بشكل محلول ٢٠%.



Dimethyl -2,3 Phenyl-1 Pyrazolin -5 one

❖ **البيراميدون Pyramidon** يستخدم كمسكن وخافض للحرارة، يعطى مقدار ٢٥٠-٥٠٠ ملغ.



دي ميثيـــل -٢، ٣ دي ميثيـــل امينـــو -٤ فينيـــل -١ بـــيرازولون -٥

❖ **ميلوبرين Mélubrine** : مسكن للألم خافض للحرارة ومقدار(٠.٥ -١)غ باليوم

- الاستقلاب كبدي
- والانطراح الاساسي بولي
- التثبت البروتيني وبنسبة ٩٩%
- نصف العمر ٢٠ - ٢٤ ساعة .

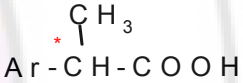
➢ **مشتقات الحموض العطرية** تضم هذه الزمرة نوعين من المركبات :

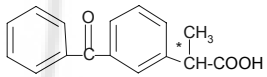
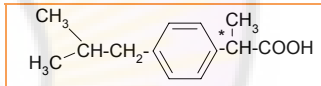
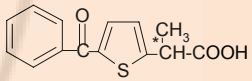
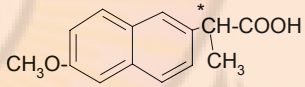
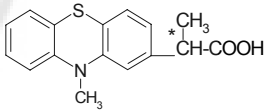
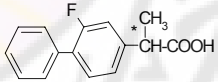
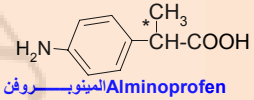
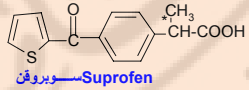
١ - مشتقات الاريل -٢ بروبيونيك dérivés aryl -2 propionique

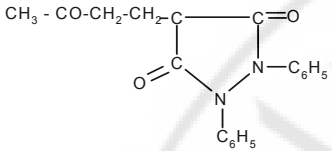
٢ - مشتقات اريل اسيتيك dérivés aryl acetiaque

➢ **مشتقات الاريل -٢ بروبيونيك**

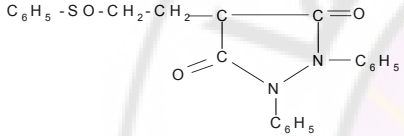
مقدمـــــة Introduction: هي مركبات مشتقة من حمض-٢ بروبيونيك COOH– CH3-CH2 المستعمل هو المشتقات العطرية على الوظيفة الفحمية الثانية



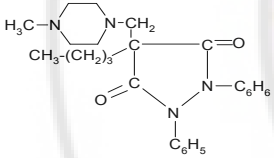
 كيتوبـــــوفن Ketoprofen	 ايبوبـــــروفن Ibuprofene
 حمـــض تيابروفينيـــك	 نابروكســـين Naproxin
 حمض(ميتوكســـي-٦ فينوتيـــازن) ٢بروبيونيـــك حمـــض بروتيزينيـــك	 حمض(فلـورو - ٢ بـــي فينيـــل) - ٢ بروبيونيـــك فلوربيـــبروفن Fulrbiprofen
 المينوبـــــروفن Alminoprofen	 ســـوبروفن Suprofen حمض (تينيـــل - ٢ بنزونيـــل) ٢ بروبيونيـــك)



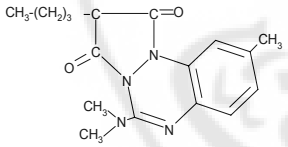
سولفين بيرازون: مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب وفي معالجة التشنجات العضلية وخافض لحمض البول عن طريق تثبيط اعادة الامتصاص الانبوبي ، يعطى بمقدار(٣٠٠ - ٤٠٠) مغ باليوم.



بيبيوزون Pipebuzone : يستعمل مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب وفي معالجة الرثية المفصلية يعطى بمقدار(٤٠٠ - ٩٠٠) مغ باليوم.



ازلبروبازون Azaprobazone:



بيرازينوبونازون Pyrazinobutazone : يعطى بمقدار(٦٠٠-٩٠٠) مغ باليوم.

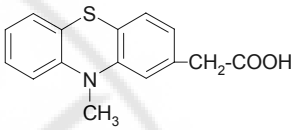
بوماديزون bumadizone: يعطى بمقدار(٢٢٠) مغ باليوم.

سوكسيبوزون Suxibuzone: يعطى بمقدار(٢٥٠-٧٥٠) مغ باليوم.

-كلوفيزون Clofezone: يعطى بمقدار(٤٠٠-١٢٠٠) مغ باليوم

الخصائص الفارماكولوجيه للمشتقات البيرازولية :

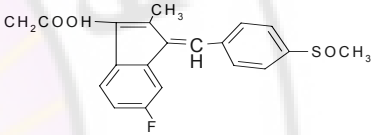
- الامتصاص هضمي سريع بعد أربع ساعات



حمض(ميتل -١٠ فينوتيازن-٣) الخل

الاستعمال : مسكن للألم وآلام الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرئية المفصلية والنفرس، يعطى بمقدار((١-٢)غ باليوم

سوليندك Sulandac



fluro-2-methyl l-1-((p-(methyl-sullfiinyl)phenyl)methylene)-1H-indene-3-acetic acid

الاستعمال : مسكن للألم وآلام الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرئية المفصلية والنفرس يعطى بمقدار (٢٠٠-٤٠٠) ملغ باليوم

الخصائص الفارماكولوجيه :

الامتصاص هضمي سريع وخلال ٦٠ دقيقة والاستقلاب كبدي والانطراح الاساسي بولي٦٦% متحد و٣٤عن طريق البرازرأما التثبت فهو بروتيني وبنسبة ٩٩.٧% نصف العمر ٢- ٣ ساعات

مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية :

١- لضطريات هضمية ونز وفات الدموية.

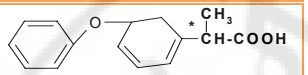
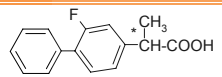
٢- تحسسات هضمية افياء ، إسهال وتخرش موضعي على المستقيم.

٣- زيادة في تميع الدم بسبب التاثير على البروستاغلاندين.

٤-تحدث بعض هذه الأدوية تأثيرعلى الكبد.

➢ **مشتقات ن اريل انترنيلك N- Arylanthranilic Acid**

مقدمة Introduction : هناك تشابه بين حمض الصنصاف وحمض الانترانيليك لكن هذا الأخير غير مستعمل بالمداواة . المستعمل هو المشتقات العطرية على الوظيفة الأمينية التي لها الصيغة التالية :

 فينوبـــــــــــروفن Fenoprofen حمـض (فينوكســــــــي-٣ فينيـــــــل) ٢ بروبيونيـــــــك	 فلوربيـــــــــبروفن Fulrbiprofen حمض(فلـــورو - ٢ بـــي فينيـــل) - ٢ بروبيونيـــــك

✍ **استعمال مشتقات الاريل -٢ بروبيونيك**

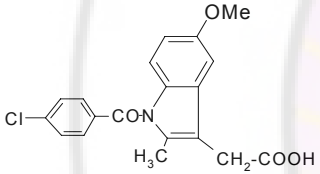
مسكن للألم وآلام الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرئية المفصلية والنفرس

➢ **مشتقات الاريـــل اسيتيك dérivés aryl acetiaque**

مقدمـــــة Introduction :

هي مركبات مشتقة من حمض - الخل CH3- COOHالمستعمل هو المشتقات العطرية Ar- COOH

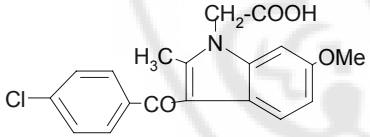
لندوميتلسين Indometacine



حمض (كلورو-٤بنزوئيل) -١ ميتوكسي-٥ميتيل -٢لندوليل -٣ {الخل }

الاستعمال : مسكن للألم وآلام الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرئية المفصلية والنفرس ،يعطى بمقدار(٧٥ -١٥٠) مغ باليوم .

كلوميتلسين Chlomethacin

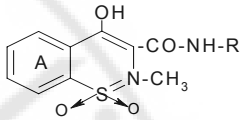


الاستعـــــمـــال : مسكن للألم وآلام الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرئية المفصلية والنفرس، يعطى بمقدار (٥٠٠-٩٠٠) ملغ باليوم

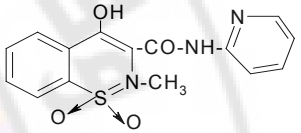
حمض متيازمينيك

Damascus University

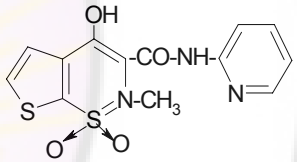
مقدمـــــة : Introduction



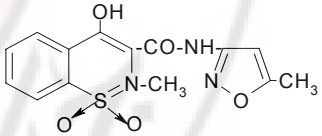
بيروكسيام piroxicam



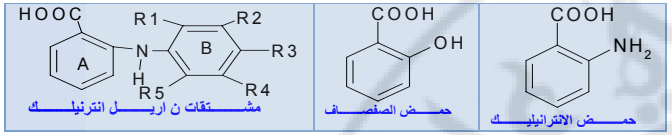
التينوكسيكام Tenoxicam



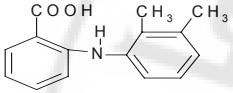
الايزوكسيكام Isoxicam



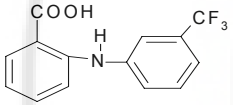
- **استعمال مشتقات البيروكسيكام :** مسكن للألم خافض للحرارة ومضادة للالتهاب، خافض لحمض البول ،يعطى بمقدار(١٠ -٣٠) مغ باليوم.
- **مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية :** تحدث بعض هذه الأدوية قروحات هضمية ونز وفات الدموية. اضطرابات هضمية اقياء ، إسهال. سمية على الجهاز الدموي : نزوفات ، فقر دم . قصور كبدي وكلوي. تحدث بعض هذه الأدوية اضطرابات عصبية : دوار -أرق - نفسي .
- **الية فعل مضادات الالتهاب غير الستروئيدية:** تتم هذه الالية حسب المخطط التالي :



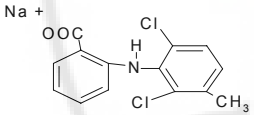
- **حمض ميفنامیك Acid Mefnamique** : مسكن للألم وآلم الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرثية المفصلية، يعطى بمقدار(٠.٥ -١.٥)غ باليوم .



- **حمض فلوفيناميك Acid Flufenamique :** مسكن للألم وآلم الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرثية المفصلية ،يعطى بمقدار(٠.٤ -٠.٨)غ باليوم



- **ميكلوفينمات Meclofenamat Sodium** : مسكن للألم وآلم الطمث وخافض للحرارة ومضاد التهاب ولمعالجة الرثية المفصلية يعطى بمقدار(50 - 100) مغ باليوم



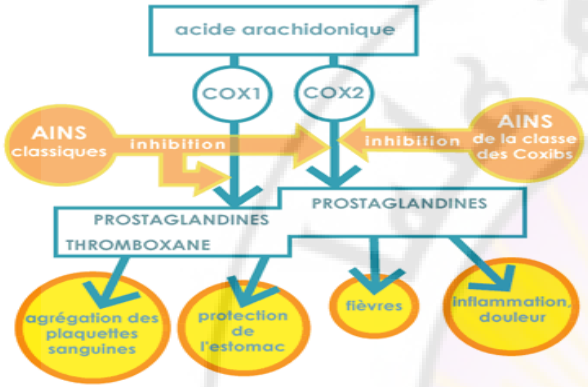
الخصائص الفارملكولوجيه للمشتقات الانترالكية

١. الامتصاص هضمي سريع بعد أربع ساعات
٢. الاستقلاب كبدي و الانطراح الاساسي بولي٦٠%
٣. التثبت على بروتينات البلاسما بنسبة ٩٠% و نصف العمر ٢- ٤ ساعات .

مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية تحدث بعض هذه الأدوية مايلي:

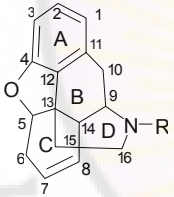
١. قروحات هضمية ونز وفات الدموية و لضطرابات هضمية اقياء ، إسهال.
٢. سمية على الجهاز الدموي : نزوفات ، فقر دم و قصور كبدي وكلوي
٣. لضطرابات عصبية : دوار -أرق - نفسي

- **المشتقات البيروكسيكام dérivés piroxicames**

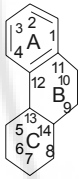


المسكنات الألم المركزية

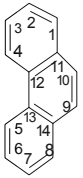
المورفين ومشتقاته : تأخذ هذه المركبات الصيغة التالية :



نواة مورفين



اوكتاهيـــدروفيناترين

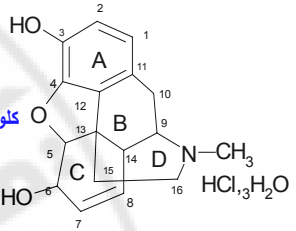


الفينـــاترين

١ - المورفينMorphin

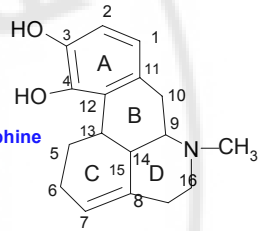
يستحصل المورفين من عقار الافيونOpium ،وهو قليل الانحلال في الماء ينحل في الغول والكلوروفورم وأهم المركبات المشتقة من المورفين هي :

كلوريدرات المورفين : : مسكن مركزي للألم مثبط لمركز التنفس، منوم ، مضاد للسعال .



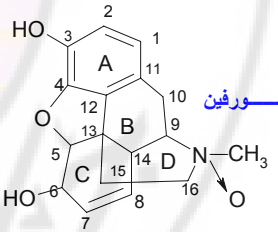
كلوريـــدرات المـــورفين

الابومورفين : ليس لهذا المركب أي تأثير مسكن إنما يستعمل مقيئ



Apomorphine

جينومورفين :Genomorphine (لمينواوكسيد المورفين)

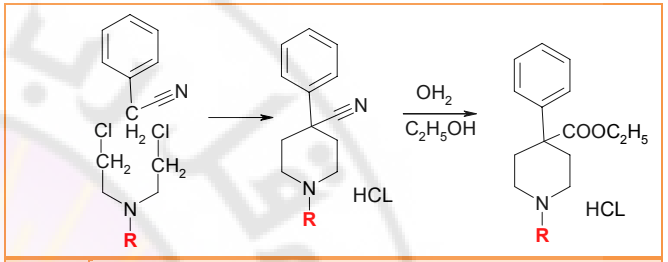


جينومـــــــورفين

يشبه تأثير المورفين ولكن يشكل لضعف ، قليل السمية لا يسبب الاعتياد الا بعد فترة طويلة يستعمل مهدئا .

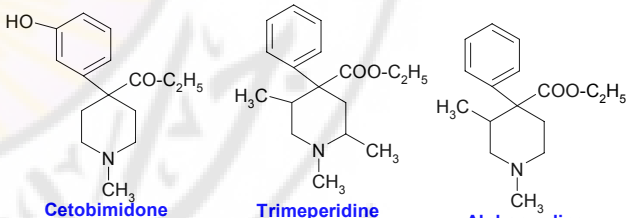
وفي معالجة المتسمين باعتياد المورفين يعطى بمقدار٤٠ ملغ وهذا يعادل١٠ ملغ المورفين.

كلوريدرات النالورفين:الليل المورفين



R=			
	- H	Norpethidin	
	- CH_3	pethidin	
	-CH2-CH2-NH_2	Anileridine	
	-CH2-CH2-N O	Morpethidin	(25-50)mg
	-CH2-CH2-CHOH	Phenoperidin	(2-5)mg
	-(CH2)3-NH	Piminodine	(25-50)mg

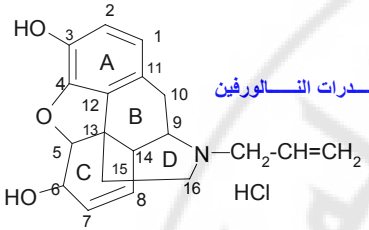
١ -مشتقات البيبيدين : لستبدال المجموعاتR كلوريدرات الالكيل -١ فينيل-٤ بيبيريدين-كاربوكسيلات-٤ الايتيل . ويستحصل عليها بالطريقة التالية :



Cetobimidone **Trimeperidine** **Alphaprodine**

هذه المركبات تستعمل كمسكنة مركزية للآلام ومضادة للتشنج .

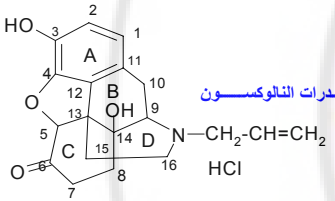
٢-مشتقات الميتادون :



كلوريـــــدرات النـــــالورفين

وفي معالجة المتسمين باعتياد المورفين يعطى بمقدار٥-١٠ ملغ كل (١٠ -١٥) دقيقة لتنشيط التنفس. وهوبلورات بيضاء أو مسحوق ناعم مر الطعم ينحل في الماء قليل الانحلال في الغول لاينحل في الكلوروفورم والايتر .

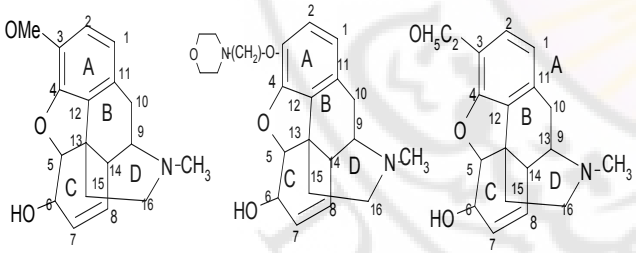
☜ ***كلوريدرات النالوكسون:*** **الليل نورمورفين**



كلوريـــــدرات النالوكســـــون

وفي معالجة المتسمين باعتياد المورفين ،وهو بلورات بيضاء أو مسحوق ناعم مر الطعم ينحل في الماء قليل الانحلال في الغول لا ينحل في الكلوروفورم والايتر.

☜ **ايتيرات المورفين الدستورية:**



الـديونين مسـكن سـعال (١٠٠)ملغ الفولكـودين مسـكن سـعال (١٠٠)ملغ الكـودنين مسـكن سـعال (٢٠-١٠٠)ملغ

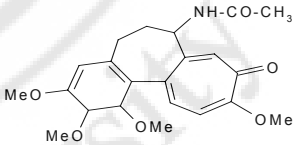
٢ -مسكنات الالم المركزية الاصطناعية:

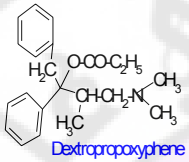
xanthine oxidase (الألوبورينول allopurinol)، أو من خلال زيادة إطراح حمض البول في البول (باستخدام طارحات حمض البول كالسولفين بيرازون sulfinpyrazone والبروبنسيد probenecid)، حيث تسهم هاتان الآليتان في تصحيح فرط حمض البول في الدم. قد يسرع بدء المعالجة بالأدوية السابقة حدوث هجمة حادة لذا يجب استخدام الكولشيسين أو أحد المسكنات المضادة للالتهاب كعوامل وقائية، ويجب الاستمرار باستخدامها لمدة شهر على الأقل بعد تصحيح فرط حمض البول في الدم (تستمر عادةً ٣ أشهر)، وفي حال حدوث هجمة حادة أثناء المعالجة يجب الاستمرار بالمعالجة بنفس الجرعات المستعملة ومعالجة الهجمة الحادة بصورة مستقلة. الألوبورينول allopurinol دواء جيد التحمل ولسع الاستخدام في السيطرة طويلة الأمد على النقرس، ويتمتع بفائدة خاصة في معالجة المرضى المصابين بضعف الوظيفة الكلوية أو المرضى الذين يعانون من وجود حصيات البولات إذ لا يمكن في هذه الحالات استخدام الأدوية الطارحة لحمض البول، ولكنه لا يستخدم في علاج فرط حمض البول اللاعرضي. يتمتع المستقلب الفعال للألوبورينول بنصف عمر طويل وهذا ما يسمح بإعطاء الدواء بجرعة واحدة في اليوم، مع ذلك يجب تجزئة الجرعات التي تزيد عن ٣٠٠ ملغ. يمكن معالجة هجمات النقرس الحادة باستخدام جرعات كبيرة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الديكلوفيناك diclofenac، والأندوميتاسين indomethacin، والكيتوبروفين ketoprofen، والنابروكسين naproxen، والبيروكسيكام piroxicam، والسولينداك sulindac. (راجع بحث مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية). يشكل الكولشيسين colchicine بديلاً مناسباً لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وقد يماثلها من حيث الفعالية، ويتمتع بأهمية خاصة لدى المرضى المصابين بقصور القلب لأنه لا يسبب احتباس السوائل على خلاف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، كما يمكن استعماله لدى المرضى الذين يتلقون ملنعات التخثر، إلا أن سمية الجرعات المرتفعة من الدواء تحد من استخدامه. بالمقابل ليس لطارحات حمض البول والألوبورينول allopurinol أي فعالية في علاج الهجمة الحادة، وقد يفاقم استعمالها خلال الهجمات من التظاهرات الحادة للمرض ويطيل أمدها.

٢- تصنف أدوية النقرس

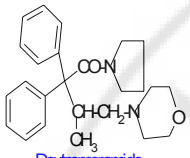
تصنف هذه الأدوية إلى نوعين من المركبات :

- ***أدوية النوبات الحادة***
  - **الكولشيسين Colchicine**

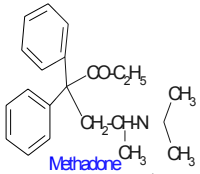




أضعف من المورفين (٥٠-١٠٠)ملغ

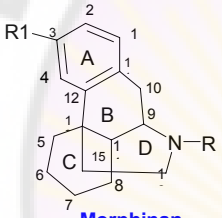


مسكن أقوى من المورفين (٥-٢٠)ملغ



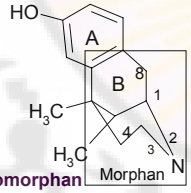
مسكن أقوى من المورفين (٢.٥-١٠)ملغ

٣- مشتقات المورفينان :



R= -CH3 R1 = -OH **Levorphanol** ليفورفانول مسكن كالمورفين(٤.٥-١.٥)ملغ	
R= -CH3 R1 = -OCH3 **Dextrometorphan** ديكستروميتورفان مسكن مضاد للسعال(١٥-٣٠)ملغ	
R= -CH-CH=CH2 R1 = -OH **Levallorphane** ليفالورفان يعاكس تأثير المورفين (١)ملغ	

٤- مشتقات البنزومورفان :

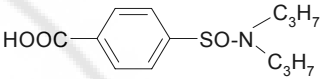


R= -CH3 **Metazocin**	
R=- CH2-CH2 **Phenazocin** (فينازوسين مسكن المقدار(١-٢	
R= -CH2-CH=C(CH3)2 **Pentazocin**	
(البنتازوسين مسكن مضاد سعال لاتسبب الادمان أضعف من المورفين(٢٠-١٥٠	

- **أدوية النقرس وفرط حمض البول Médicaments de goutte et des hyperuricemis**

١- مقدمة

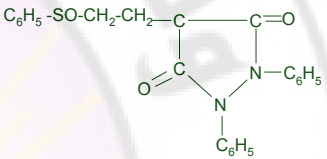
يلجأ إلى المعالجة طويلة الأمد للنقرس عند تكرر الهجمات الحادة وتتم السيطرة على المرض في هذه الحالة من خلال إنقاص لصطناع حمض البول انطلاقاً من البورينات باستخدام مثبطات أنزيم الكزانتين أوكسيداز



حمض (دي بروبيـــــل ســـــلفامؤئيل)بنزوئيـــــك

الاستعمال : يستعمل لمعالجة النفرس المزمن وارتفاع تركيز حمض البول عن طريق تثبيط اعادة الامتصاص الأنبوبي يعطى بمقدار (٢٥٠ -٥٠٠) مع باليوم .

❖ **سولفين بيرازون :**



دي فينيـــــل-١،٢](فينيـــــل ســـــلفونيل-٢) ايتيـــــل [-٤ بيرازوليـــــدين دي اون-٣،٥

مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية لأدوية النفرس:

١ - تحدث بعض هذه الأدوية تحسسات هضمية اقياء ، إسهال.

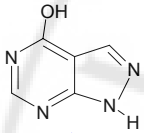
٢ - تحدث بعض هذه الأدوية تأثيرعلى الكبد والكلى.

الاستعمال : يستعمل لمعالجة النوبات الحادة للنفرس يعطى بمقدار(٠.٥-٦) مغ باليوم يعطى هذا الدواء بحذر شديد لتأثيراته الجانبية الكثيرة.

✍ **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ANIS :** تم دراسة هذه المركبات

☜ ***أدوية تنقص التركيز :***

❖ **اللوبورينول Allopurinol :**

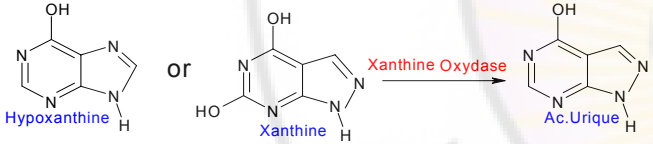


هيدروكســـي-٤بـــيرازولو-}٢-٣{بيريميـــــدين

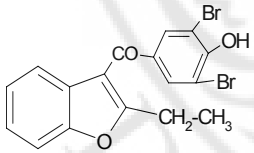
الاستعمال : يستعمل لمعالجة النفرس المزمن وارتفاع تركيز حمض البول يعطى بمقدار(٢٠٠-٦٠٠) مغ باليوم .

الخصائص الفارماكولوجيه :

الامتصاص هضمي سريع وخلال ٣٠-٦٠ دقيقة والاستقلاب كبدي والانطراح الأساسي بولي٨٠% متحد أو حر ويؤثر من خلال إيقاف تصنيع حمض البولبوساطةالكسانتين اوكسيداز



❖ **بنزبرومارون Benzbromarone**



الاستعمال : يستعمل لمعالجة النفرس المزمن وارتفاع تركيز حمض البول بآلية إعادة الامتصاص الأنبوبي يعطى بمقدار(١٠٠ -٣٠٠) مع باليوم .

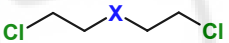
❖ **بروبينسيد Probenecid**

الفصل الثامن عشر

الأدوية المؤثرة في الخلايا السرطانية Drugs Cancer

١. المقدمة التاريخية History

مجموعة الخردل mustards من بين المركبات الأولى التي لستخدمت لعلاج السرطان وخلال السنوات الماضية وحتى ألان تم تصنيع ولختبار العديد من المركبات الكيميائية chemotherapeutic التي تعالج السرطان . وبالإضافة إلى مجموعة الخردل ، والتي هي عبارة عن مجوعة من المركبات المؤلكلة alkylating تم لكتشاف و تطوير وتصنيع مجموعات إضافية من مركبات منوعة تعالج السرطان وهي من مثبطات حمض الفوليك ، والبيريميدين والبيورين وقلويدات نبات فينكا . والصيغة التالية تظهر البنية العلمة لمجموعة الخردل :



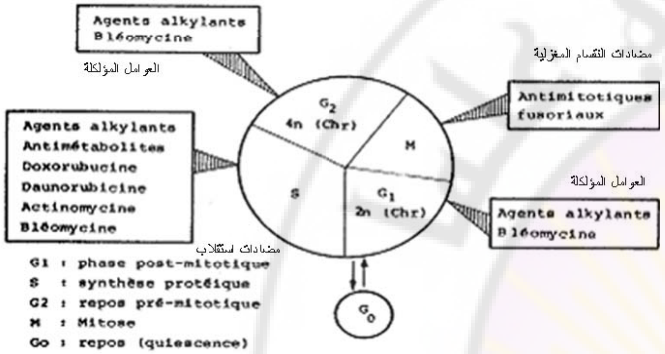
X = S Sulfur mustards X = NR Nitrogen mustards

وتاريخيا نستعرض المركبات الدوائية التي لستخدمت للمعالجة السرطان وتاريخ لستخدلمها والجدول التالي يوضح ذلك .

Agent or Class	Approximate Year of Introduction
Nitrogen Mustards	١٩٤٩
Methotrexate	١٩٤٨
Vinca Alkaloids	١٩٥٨
Pyrimidine/Purine Synthesis Inhibitors	بدلية ١٩٦٠
Antitumor Antibiotics	بدلية ١٩٦٠
Hydroxyurea	١٩٦٣
Hydrazines	١٩٦٣
cis-Platin	نهلية ١٩٧٠
Epipodophyllotoxins	نهلية ١٩٧٠ بدلية ١٩٨٠
Antiestrogens	١٩٩٠

٢. لنقسام الخلية Cell Cycle and Regulation

إن عمل الخلايا السرطانية يتميز بسرعة لنقسلمها وتكلثرها العشوائي،والمخطط التالي يمثل الية تأثير مضادات السرطان



عند تطبق أي دواء سرطاني يجب معرفة آلية تأثيره ، وقبل ذلك يجب معرفة حلقة تطور الخلية فالخلية السرطانية تمر بأربع مراحل مختلفة مثل باقي الخلايا الأخرى كما هو مبين اعلاة .

المرحلة الاولى G1 : طور الانقسام ولصطناع DNA وماقبل تشكيل المغزل.

المرحلة الثانية S : مرحلة الاصطناع ويتم مضاعفة DNA ونسخة .

المرحلة الثالثة G2 : مرحلة التأهب للانقسام وفيها يبقى الـ DNA بنسبة ثابته .

المرحلة الرابعةM : مرحلة الانقسام وتشكيل المغزل.

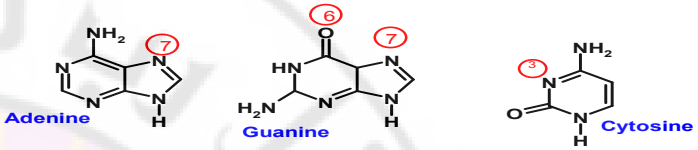
طور Go : خارج الخلية وهو طور الراحة .

٣. تصنيف الأدوية السرطانية

- **العوامل المؤلكلة** Agents alkylants: هي ادوية تتدخل في لصطناع الـ DNA وتضم :

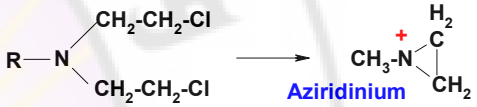
✓ **الامينات الكلورية :**

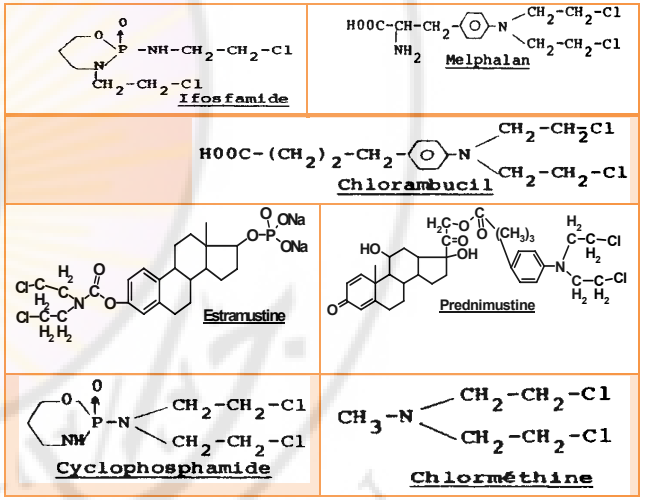
هذه الادوية تؤثر نتيجة تشكل شوارد الايتيلين ليمين (Aziridinium) وهذه الشوارد فعالة على الـ DNA وذلك لتشكيل روابط تشاركية وجسور ثابته فالعوامل المؤلكلة عبارة عن مركبات محبة للالكترونات تثبت على المراكزالمحبة للنواة التي تتواجد على الحموض والنوويه وبشكل خاص مع الاسس البورية لهذه الحموض (أدنين ، غولنين ، السيتوزين) ويتم هذا التفاعل علىالاوكسجين في المواضع (٦)على الغولنين وعلىالازوت في الموضع (٣)على السيتوزين وفي الموضع(٧)على الادنين .



وتوجد ايضا مراكز لخرى محبة للنواة يمكن ان تتفاعل مع العوامل المؤلكة وتوجد في بنية بعض الانزيمات والليبدات والبروتينات .وهكذا فان العوامل المؤلكلة تمنع مضاعفة الـDNA

واهم المركبات التي تشتق من هذه المجموعة :

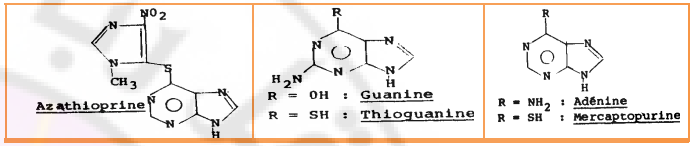




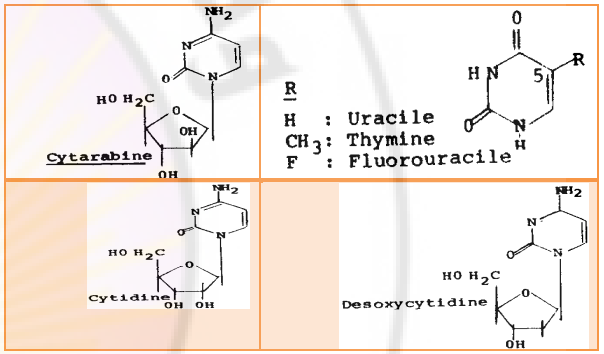
✓ ***مركبات الايتيلين ليمين : Ethylen imines***

هذه المركبات تحتوي على الايتيلين ليمين Aziridine ويتحول بالعضوية الى شاردة الايتيلين ويؤثر بنفس تأثير الامينات الكلورية .

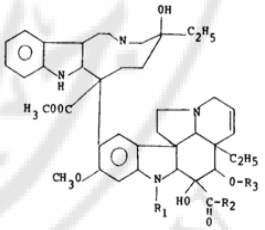
✓ مضادات استقلاب الاسس البورية Métabolites des purique



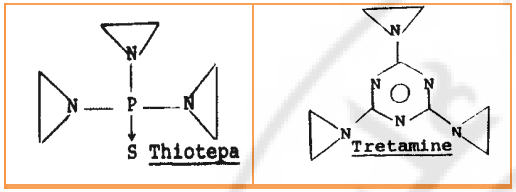
✓ مضادات استقلاب الاسس البريميدية Métabolites des pyrimidique



مانعات الانقسام Inhibiteurs de la mitose هي مركبات تمنع انقسام في الطورالاول وأهم هذه الفلويدات المستخدمة :



D.C.I.	SPECIALITE	R_1	R_2	R_3
Vinblastine	VELBE *	CH_3	OCH_3	$COCH_3$
Vincristine	ONCOVIN *	CHO	OCH_3	$COCH_3$
Vindesine	ELDESINE *	CH_3	NH_2	H



✓ ليستيرات ثنائية السلفون Ester di sulfonique

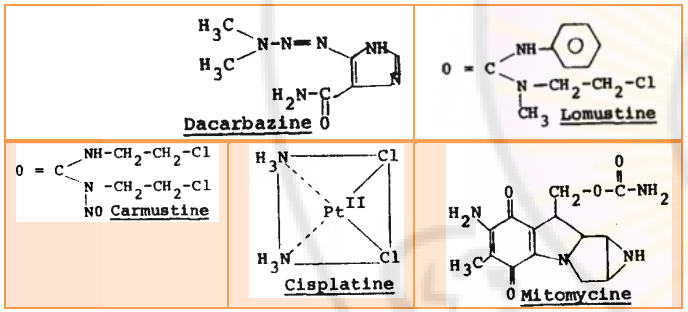
عبارة عن ليستيرات حمض ميثان سلفونيك وقد تم تحضيرها بعد لكتشاف العوامل المؤلكلة السابقة .

$$CH_3-SO_2-O-(CH_2)_4-O-SO_2-CH_3$$

Busulfan

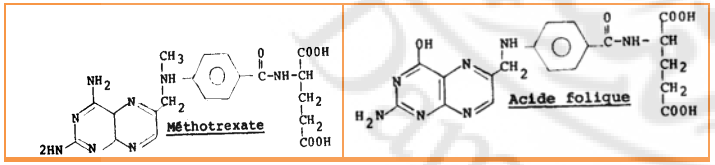
❖ أهم المركبات

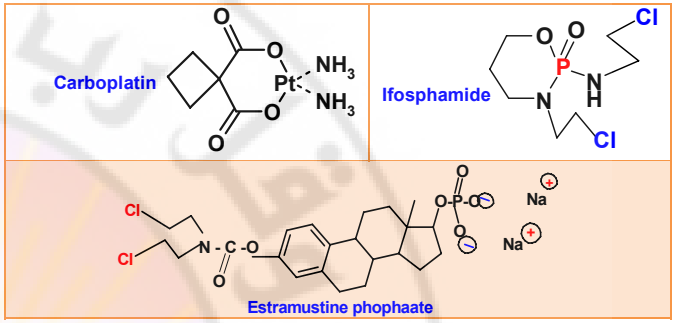
❖ **مؤلكلة أخرى Autre agent alkylants** عبارة عن مركبات تتخرب بسرعة في العضوية الى ليزوسيناتisocyanate وشوارد الكاربونيومCarbonium.



❖ **مضادات الاستقلاب** Antimétabolites : وهي مركبات مشابهة للمركبات التي تدخل في الاستقلاب وتتدخل اثناء الاصطناع الحيوي للحموض النووية والبروتينات وتصنف الى :

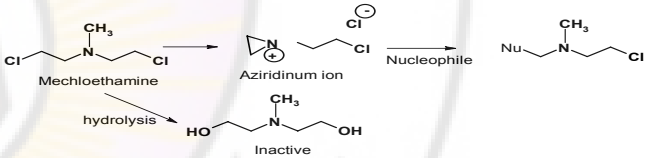
✓ مضادات حمض الورق Atifolique





☜ ميكلورتيا مين هيدروكلورايد Mechlorethamine HCl

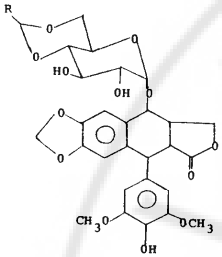
ميكلورتيامين هوالمركب الأبسط المشتق من الخردل الازوتي nitrogen mustard وتعتبر المحاليل الحقنية المائية من العوامل الهامة لمعالجة الانسلامات الخلوية ولماهته سريعة ونصف عمرة 1/2 t ١٥ دقيقة في الكائن الحي وبعد دقائق معدودة من الاعطاء يتحول الى مركب غير فعال كما هو مبين في الشكل التالي :



☜ الملفالان Melphalan

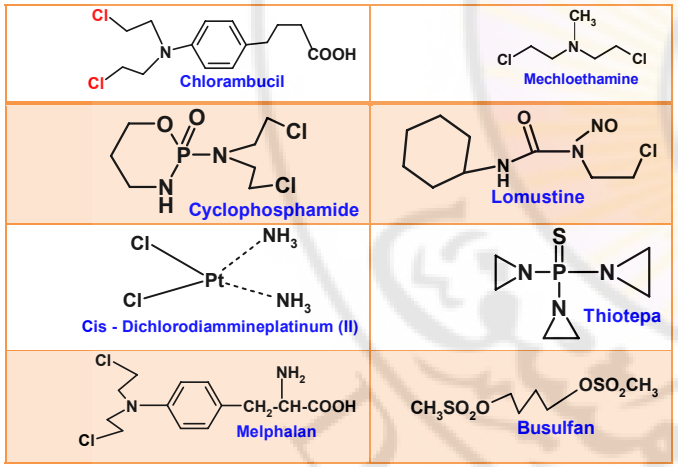
الملفالان Melphalan يعرف باسم / ل- فينيل الأنين الخردل النيتروجيني L - phenylalanine mustard وهو حمض أميني مرتبط مع *الخردل النيتروجيني* إشارة إلى إن المصاوغ الـ L-isorner تنقل إلى الخلايا المستهدفة ، ويفترض مع المساعدة من قبل ل حمض الاميني L-amino acid الفعال النشط . ويدعم هذا الاقتراح والملاحظه بان د- فينيل الأنين الخردلD-phenylalanine mustard يتطلب أعلى جرعة للوصول الى نفس مستوى كسام للخلايا cytotoxicity ضد بعض الاورام الحيوانيه لكثر مما هو للL-enantiorner ، ل - للفينيل الأنين الخردل L-phenylalanine mustard. خلصيه الخردل النيتروجيني ان ما يقرب من ٣٠ ٪ من جرعة melphalan تؤخذ في الاعتبار بشكل مرتبط مع البلازماالبروتينة.

☜ المركبات المدخلة Agent intercalate



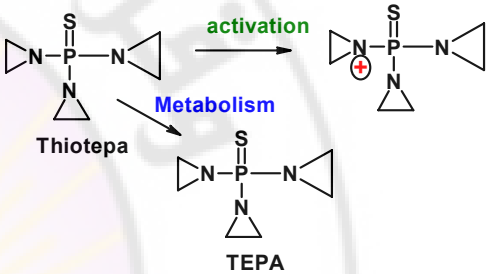
D.C.I.	SPECIALITE	R
Téniposide	VEHEM *	
Etoposide	VEPESIDE *	

٤. أهم المركبات المستخدمة

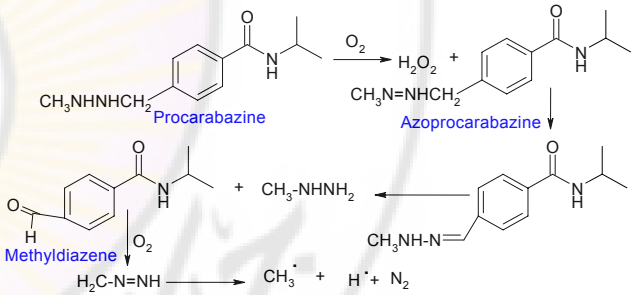


☜ **التيوتيبا Thiotepa**

التيوتيبا Thiotepa هو عبارة عن الازيريدين aziridine ويملك ثلاث حلقات ازوتية غير متشابهة وتعطى هذه المركبات حقنا وريديا والمسقليات غالبا ماتكون سامة مثل TEPA (triethylenephosphoramide) والآلية هي التالية :



☜ **البروكاربازين Procarbazine** : مركب يستخدم تستخدم لعلاج داء هودجكين وبالآلية التالية



☜ **الكرموستين Carmustine**

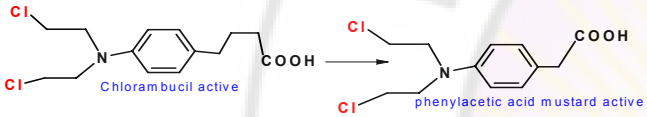
الكرموستين Carmustine عبارة عن 1,3-bis(chloroethyl)-l-nitrosourea وهو مركب محب للدسم ويستطيع لاختراق الجدار الدموي الدماغي blood-brain barrier والسائل الدماغي الشوكي CSF ويعمل وبالآلية التالية :

☜ **سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide**

على الرغم من سيكلوفوسفاميد كيميائيا ذو صلة بالخردل النيتروجيني و محب للنواة nucleophilicity ونتيجة لذلك ، السيكلوفوسفاميد هو اقل احتمالا لتشكيل ليون aziridinium. سيكلوفوسفاميد يمتص فمويا جيدا على شكل أقرص ، أو على شكل محاليل.

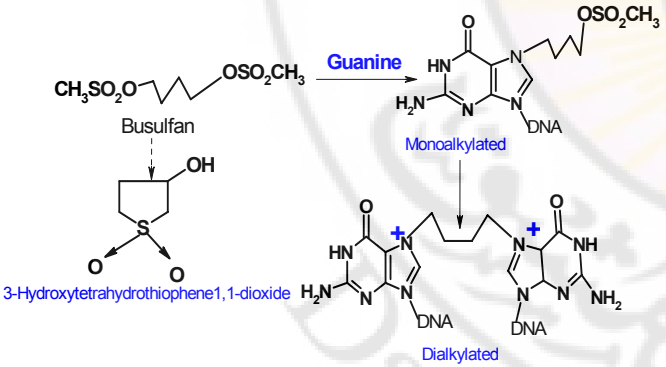
☜ **ليفوسفاميد Ifosphamide** : ليفوسفاميد هو مشابهة ومصاوغ للسيكلوفوسفاميد ويعمل بنفس آلية.

☜ **كلورامبوسيل Chlorambucil** : هي لحد مشتقات الخردل الازوتي ويتفاعل كمركب محب للنواة ، كما انه يؤخذ فمويا ويستقلب كبديا الى حمض الفينيل اسيتيك الخردل phenylacetic acid mustard كمركب فعال حسب الآلية التالية "



استرامستين Estramustine : البنية الكيميائية للاسترامستين estrarnustine يتألف من جزيء استراديول مؤستر estradiol في الموقع C-17 مع حامض الفوسفوريك و ونظير للخردل الازوتي على شكل مركب كاربامولي carbamoylated. يؤخذ هذا المركب عن طريق الفم

☜ **البوسلفان Busulfan** من المركبات المؤلكلة الكبريتية وهي مكبات موقفة للانقسام ومن محبات النواة ويقوم بالآلية التالية :

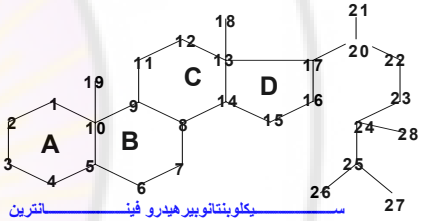


الفصل التاسع عشر

الهرمونات الستروئيدية والمركبات العلاجية المتعلقة

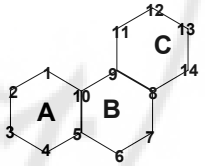
الهرمونات الستروئيدية عبارة عن مركبات تملك هيكلا عاما هو سيكلوبنتانوبيرهيدرو فينانترين (غونان) والبنى التالية تبين الصيغ المستعملة كهرمونات ومركبات علاجية ويجب أن نشير بان دراسة الهرمونات تحتاج إلى توسع لكبر يمكن ان يفرد لها مرجع خاص يطرق هذا البحث من وجهة نظر كيميائية دوائية والصيغ التالية ترشدنا الى مفهوم هام هو علاقة البنية والتأثير QASR

١. التسـ-------ـمية

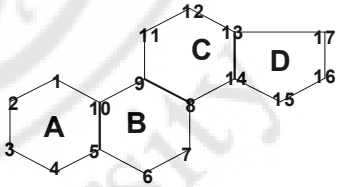


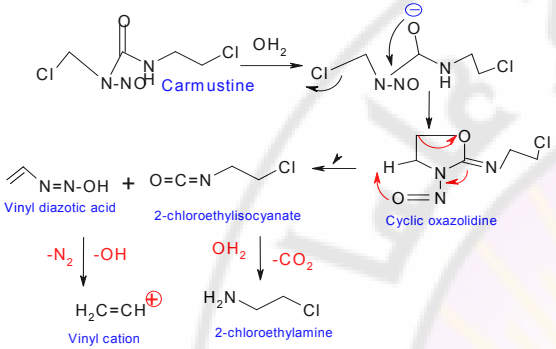
سـ---------ـيكلوبنتانوبيرهيدرو فينـ---------ـانترين

٢. فينانترين Phenantrene



٣. سيكلوبنتانوبيرهيدرو فينانترين (غونان) Cyclopentano-perhydro Phenantrene





☜ **الوموستين Lomusine**

الوموستين Lomustine هو عبارة عن CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-l-nitrosourea وهو يتشابه بعملة مع الكرمستين

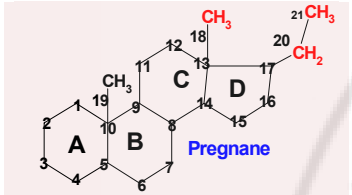
☜ **السيزبلاتين Cisplatin**

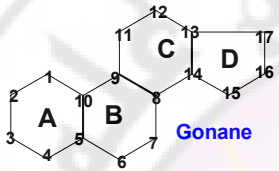
السيزبلاتين عبارة عن مركب يرتبط ببروتينات البلاسما بقوة وهو يتراكم بالجسم ويبقى بالنسج مدة ١٨٠ يوما

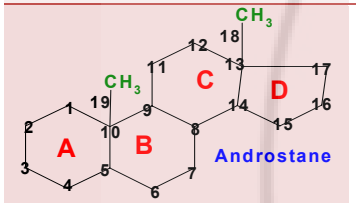
☜ **كاربوبلاتين Carboplatin**

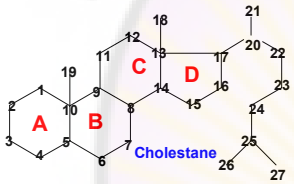
الكاربوبلاتين عبارة عن مركب يتشابهة مع السيزبلاتين

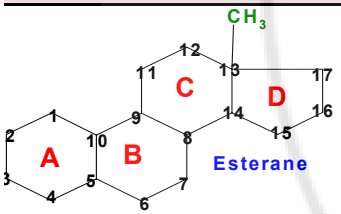
٤. الفحوم الهدروجينية الستيروئيدية الرئيسة

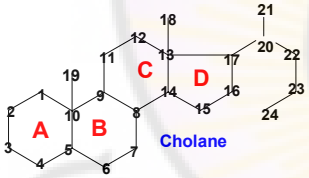












المراجع العلمية

Referances

1-Abraham,D.(ed.)Burger`s Medicinal Chemistry and Drug Discovery ,6th ed.New York , Wiley –Interscince ,2003

2-,Beck –Sickling , A., and Weber,P. Combinatorial Strategies in Biologiy and Chemistry , New York , John Wiley &Sons ,2002.

3- Wilson and Gisvold`s Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry , edited by John H . Block,John M.Beale,eleventh edition ,2004

4-Foye`s Principles of Medicinal Chemistry, David A. William , Thomas L. Lemke. 5 th

5-Molecular Cell Biology ,Harvey Lodish , Arnold Berk and all., 5th

6-Pharmacologie et Therapeutique ,Francois Pieri , Serge Kirkiacharian .

7-Organic chemistry , Brown & Foote , 3th .

8-Organic Chemistry , Robert T. Morrison , Robert N, Boyd

9-Basic Medical Biochemistry , Dawn B . Marks , Allan D Marks , Colleen M. Smithe

10- The Practice of Medicinal Chemistry , Camille Georges Wermuth , 2 th .2003

11- Godman & Gilman`s Pharmacological Basis of therapeutics , 9th ,

12- P . N . Bennett &M . j . Brown Clinical Pharmacology 9th , 2003

المدقق اللغوي : أ . د . علي أبو زيد

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات