



## مضادات الهيستامين (3)

د. أحمد حسن

12/11/2017

نرحب بكم في المحاضرة السابعة من الكيمياء الصيدلانية 😊  
سوف نختم معكم بحث مضادات الهيستامين  
شدو الهمة عنا شغل كثير ...

### فهرس المحاضرة :

• تطوير مضادات هيستامين  
حديثه و مزدوجة التأثير  
مضادات الهيستامين

20

• مشتقات دي بنزوسيكلو  
هيبتين و بنزوسيكلو هيبتان

2

• مناهضات الهيستامين  $H_2$

23

• مضادات الهيستامين الجيل  
الثاني

5

• مثبطات مضخة البروتون

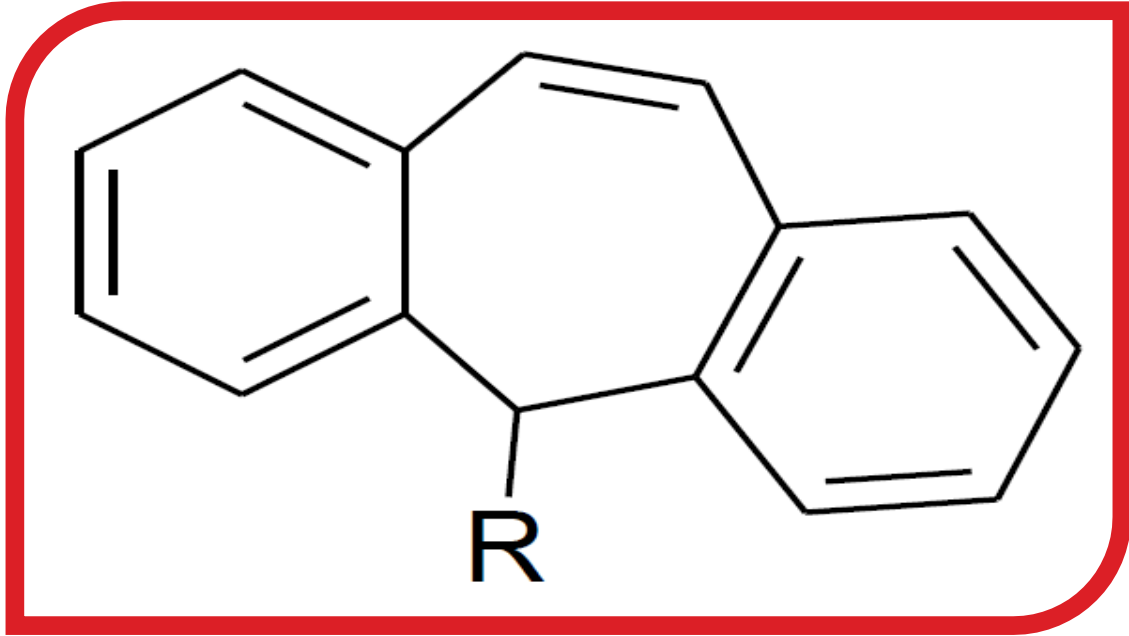
31

• تثبيط تحرر الهيستامين

14

## مشتقات دي بنزوسيكلو هيبتين و بنزوسيكلو هيبتان

## DIBENZOCYCLOHEPTENES AND DIBENZOCYCLOHEPTANES

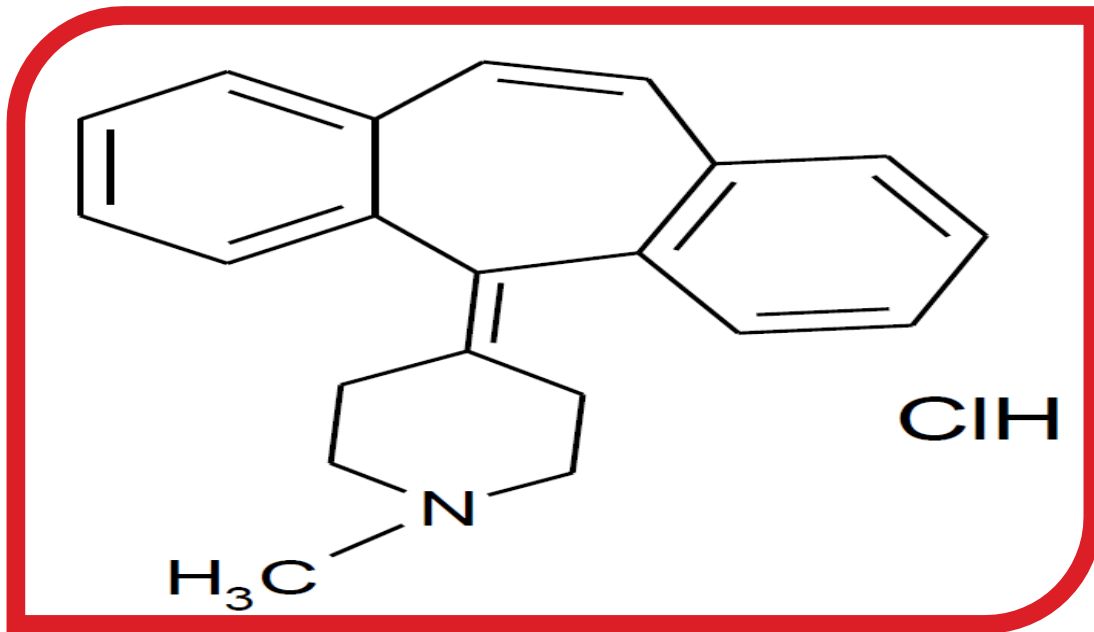


يمكن اعتبار مضادات الهيستامين من زمرة  $\text{dibenzocycloheptene}$  and  $\text{dibenzocycloheptane}^1$ ، حيث تستبدل ذرة الكبريت بمجموعة فينيل متصاوعة كما في السيبروهبتادين (cyproheptadine) من مشابهاة الفينوتيازينات أو جذر إيتيل مشبع كما في الأزاتيدين (azatadine)، كما قد تم استبدال آزوت الحلقة العطرية بذرة كربون من نمط  $\text{SP}_2$ .

يملك هذان العنصران من هذه السلسلة بنية متقاربة في الصيغة

<sup>1</sup> نلاحظ ان هذه البنية تشبه الفينوتيازين، ولكن استبدال ((S)) ب ((-CH=CH-))، كما تم استبدال N بكربون.

## السيبروهبتادين هيدروكلوريد Cyproheptadine Hydrochloride



4-(5H-dibenzo- [a,d]-cyc lohepten-5-ylidene)- 1-methylpiperidhe hydrochloride sesquihydrate(Periactin)

😊 السيبروهبتادين يملك تأثير منوم وفتح للشهية.

😊 لا ننسى أن السيروتونين ناقل عصبي منبه للجملّة العصبية.

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

😊 يمتلك السيبروهبتادين فعالية مضادة للهستامين ومضادة للسيروتونين

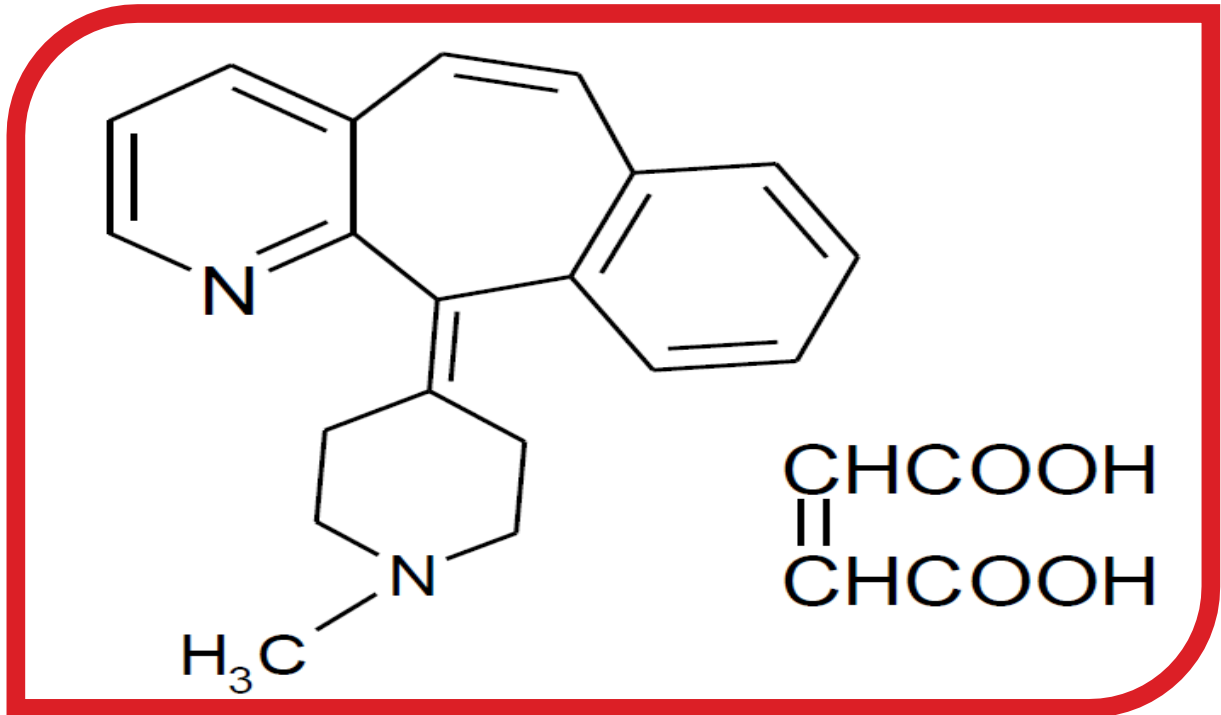
😊 كما قد تستخدم كعامل Antipruritic.

😊 يعتبر التركين من أهم الآثار الجانبية البارزة ولكنها عادة ما تكون قصيرة وتظهر

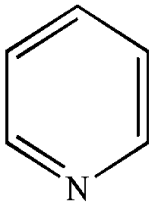
بعد 3-4 أيام من المعالجة.

😊 الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 4 ملغ.

## الأزاتيدين Azatadine Maleate



6.1 1 - dihydro- 11 - ( 1-methyl-4-piper-idylide1ie)-5H-bcnzo-  
(5,6]cyclohepta(1.2- blpyridine maleate ( 1 :2) (Optinline)



Pyridine structure

نلاحظ أنه تم استبدال نواة البنزن "بنواة البيريدين،  
وماذا ادراكم شو البيريدين؟؟  
الاستقلاب والإطراح قد تحسن والنفاذية  
كذلك ونلاحظ انخفاض الجرعة.

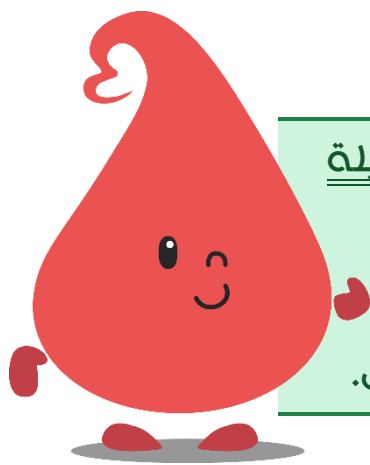
يملك فعالية مضادة للهستامين طويلة التأثير فعالة مع فعالية مضادة  
للسيرتونين.

لقد تبين في الفحص الأولي أن الأزاتيدين يبدي فعالية أكبر بـ 3 مرات من فعالية  
الكلورفينرامين في أمعاء خنزير غينيا المعزولة وأكبر بـ 7 مرات من الفعالية  
الفموية للكلورفينرامين في وقاية خنازير غينيا من الجرعة المميتة المضاعفة  
عندما يعطى الهستامين وريديا.  
الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 1-2 ملغ.

## مضادات الهيستامين الجيل الثاني نمط H<sub>1</sub> Antagonist Drug H<sub>1</sub>

١٠ إن مضادات الهيستامين الجيل الثاني متشابهة فارماكولوجيا أكثر منه بنيويا، وكما طرح النقاش سابقا في هذا القسم بأن هذه المركبات قد طورت لتكون مناهضات لمستقبلات الهيستامين الانتقائية H<sub>1</sub>.

١٠ ينتج عن معظم هذه المركبات أيضا تأثيرات مضادة للهيستامين مطولة كنتيجة لتمييزها البطيء من قبل مستقبلات H<sub>1</sub> و تشكيل مستقبلات فعالة متشابهة بطريقة ارتباطها بالمستقبلات.



يملك الجيل الثاني من مضادات الهيستامين إفّة قليلة تجاه المستقبلات الموسكارينية والأدرينية أو السيروتونينية لذلك تكون نسبة حدوث التأثيرات الجانبية المرتبطة بمناهضة هذه المستقبلات أقل.

١٠ لكن الأمر الأكثر أهمية بالنسبة لكل هذه المركبات بأن:



١٠ إن أول عناصر تم تقديمها من هذا الصف من مضادات الهيستامين في الولايات المتحدة الأمريكية هي (Hismanal) astemizole و (Seltene) terfenadine.

١٠ بالرغم من أن هذه المركبات قد أبدت العديد من المنافع أكثر من مضادات الهيستامين التقليدية إلا أن الإستخدام واسع الإنتشار قد أبرز العديد من الحدود العلاجية بسبب قدرتها غالباً على إعطاء اضطرابات مهددة للحياة و

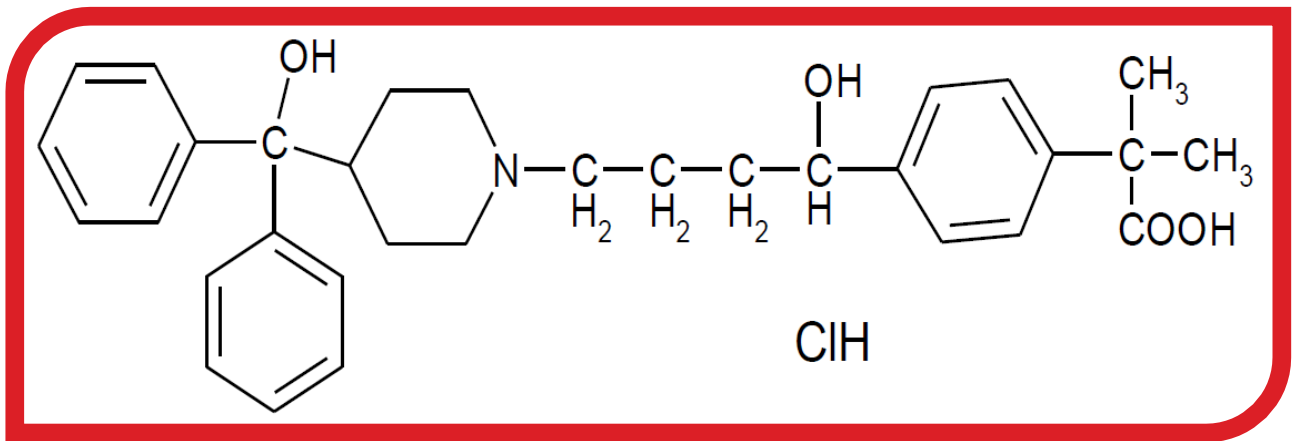
خاصة عندما يتم إعطاؤها بشكل متواقت مع الأدوية التي تثبط استقلالها  
ويتجلى هذا التداخل واضحا عندما يتم إعطاؤها مع:

مضادات الفطور ketoconazole, itraconazole, and fluconazole ،  
والماكروليدات (erythromycin, clarithromycin) (التي تثبط استقلال)  
terfenadine and astemizole

وهذا بدوره يرفع مستويات الأدوية الأساسية التي تسبب بداية اضطراب نظم  
ونتيجة لهذه التأثيرات فقد تم سحب هذه المركبات من سوق US.

وقد تركزت الجهود اللاحقة على تطوير الجيل الثاني من مضادات الهيستامين التي  
تحافظ على حالات الارتباط بحيث تكون مجردة المرغوب بالمستقبل للـ  
astemizole and terfenadine من السمية الناجمة عن اضطراب النظم وقد  
قادت هذه الجهود إلى تقديم المركبات fexofenadine, loratadine, cetirizine, acrivastine

### الفكسوفينادين هيدروكلوريد Fexofenadine Hydrochloride



(2,2,4,4-tetrahydro-1,1-dimethyl-4-((4-(1-phenyl-2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)butyl)-1H-benzene-1-carboxylic acid (Allegra),

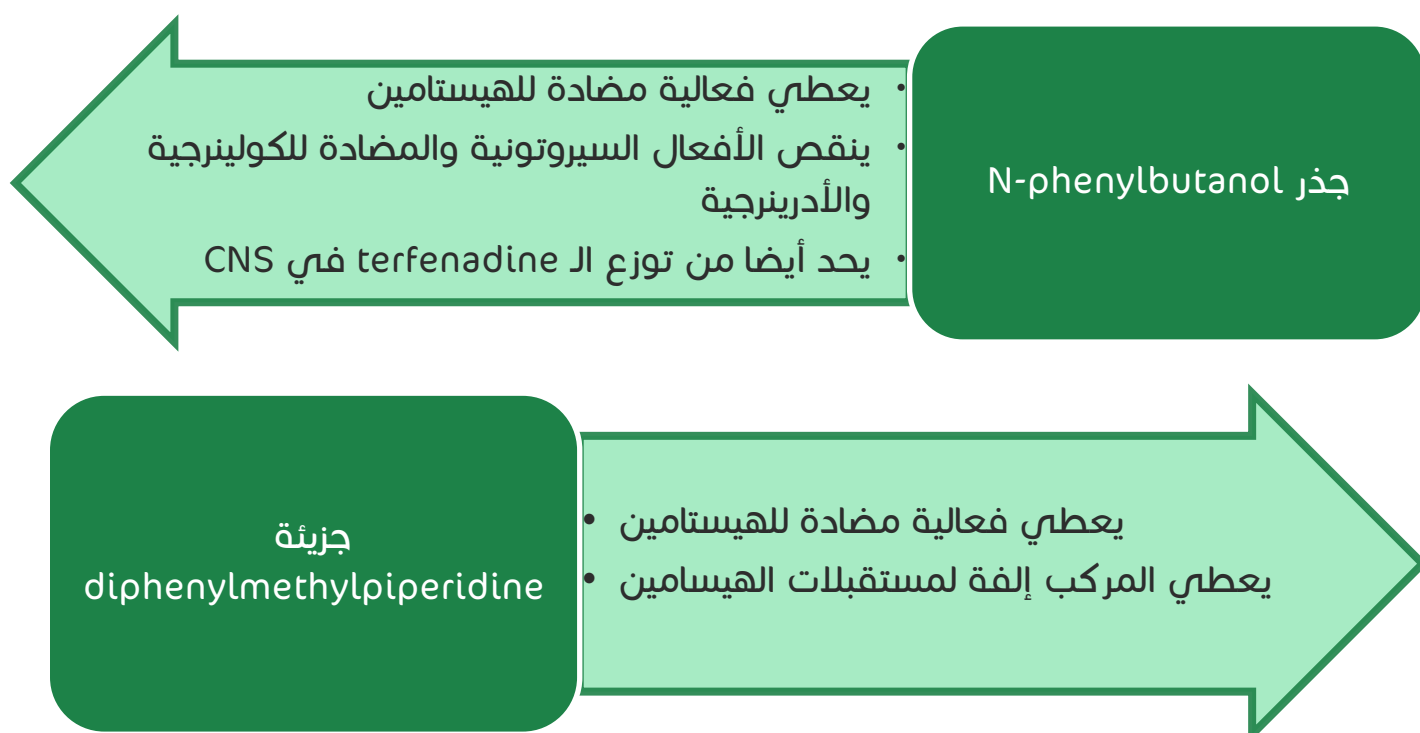
يعتبر الفكسوفينادين المستقلب التأكسدي البدئي لـ Terfenadine ، وقد طور terfenadine أثناء البحث عن أدوية مضادة للذهان جديدة من زمرة Butyrophenone وقد ثبت فعاليتها نتيجة وجود متبادل N-phenylbutanol بالإضافة إلى احتوائها على جزيئة diphenylmethylpiperidine مشابهة لتلك الموجودة في مضادات الهيستامين من زمرة البيرازين .

يعتبر Terfenadine من مناهضات الهيستامين  $H_1$  ذات إلفة قليلة اتجاه المستقبلات طويلة التأثير الإنتقائية السيروتونية والأدرينية والموسكارينية.

يعتقد بأن إلفة مستقبل الهيستامين لهذا المركب ترتبط بشكل أولي بوجود جزيئة diphenylmethylpiperidine .

ينجم التأثير المطول عن التمييز البطيء جدا من هذه المستقبلات، يبدو أن نقص الأفعال السيروتونية والمضادة للكولينرجية والأدرينية مرتبط بوجود جذر-N-phenylbutanol. يحد هذا المتبادل أيضا من توزع الـ terfenadine في CNS.

إذاً



يخضع Terfenadine إلى الاستقلاب عن طريق مرور كبدي أول مميز وينتج مستقلب سائد هو fexofenadine وينتج المستقلب الفعال عن أكسدة مجموعة الميثيل.

عندما تعطى الأدوية التي تثبط هذا التحول مثل مضادات الفطور والماكروليدات بشكل متواقت مع terfenadine، قد ترتفع مستويات التيرافيندين إلى المستويات السمية وينجم عن ذلك فعليا مشاكل اضطرابات نظم قلب مميتة مع ملاحظة بأن الفكسوفينادين يملك فعالية مضادة للهستامين مقارنة مع terfenadine ولكن سميته القلبية الأقل قادت إلى تطويره بدلا من terfenadine للتخلص من أعراض الأرجية الموسمية.

(استقلاب ال Terfenadine ← fexofenadine.

Terfenadine + مضادات الفطور والماكروليدات ↔ fexofenadine ← يزداد تركيز ال Terfenadine ← اضطرابات نظم قلب مميتة

يعتبر الفكسوفينادين حاجب مستقبل H1 محيطي انتقائي مثل التيرفينادين ولكن لاينجم عنه أي تأثيرات مضادة للكولينرجية سريريا و أي تأثيرات حاجبة للمستقبلات الأدرينرجية  $\alpha_1$  بالجرعات العلاجية، ولم يتم تسجيل أي تأثيرات مركنة أو أي تأثيرات أخرى على CNS لهذا الدواء وتشير الدراسات المجراة على الحيوانات بأن الفكسوفينادين لا تعبر ال BBB<sup>2</sup> كما توحى الدراسات في الزجاج بأن شبيه التيرفينادين (الفكسوفينادين) لا يحجب قنوات البوتاسيوم في الخلايا القلبية.

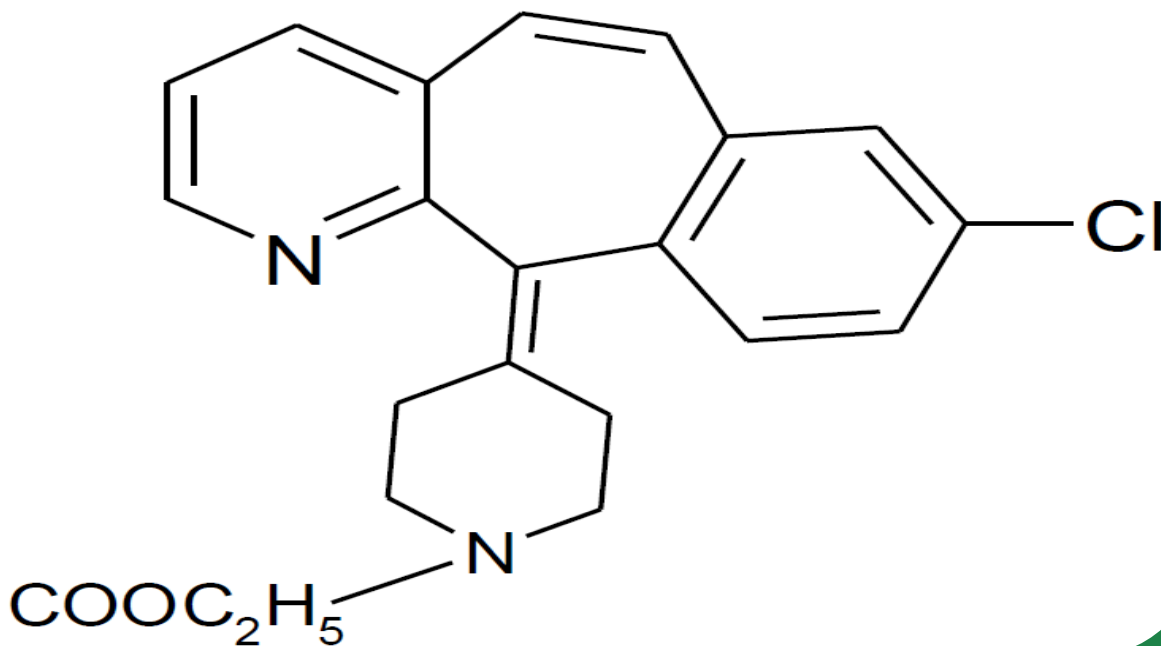
إن الفكسوفينادين مرتبط بالبلازما بنسبة 60-70٪ على خلاف الدواء الأم.

يستقلب 5٪ من الجرعة الأصلية من الفكسوفينادين وينطرح الباقي عن طريق الصفراء والبول ويبلغ نصف عمر الإطراح الرئيسي حوالي 14 ساعة والجرعة الإعتيادية اليومية فمويا 60 ملغ.

<sup>2</sup> نلاحظ من الصيغة، أنه غير قادر على عبور ال CNS.



## لوراتادين Loratadine



4-(8-chloro-5,6-dihydro-1 H-benzo[5,6]-cyclohepta [1.2-blpyridin-1 l -ylidene-1 - carboxylic acid ethyl ester

إن بنية اللوراتادين قريبة من بنية مضادات الهيستامين (الأزاتادين والسيبروهبتادين)، يختلف عن الأزاتادين بأن مجموعة الكاربامات<sup>3</sup> المعتدلة قد حلت مكان جزيئة الأمين الثالثة وأنه تم إدخال متبادل ذرة الكلور على حلقة الفينيل



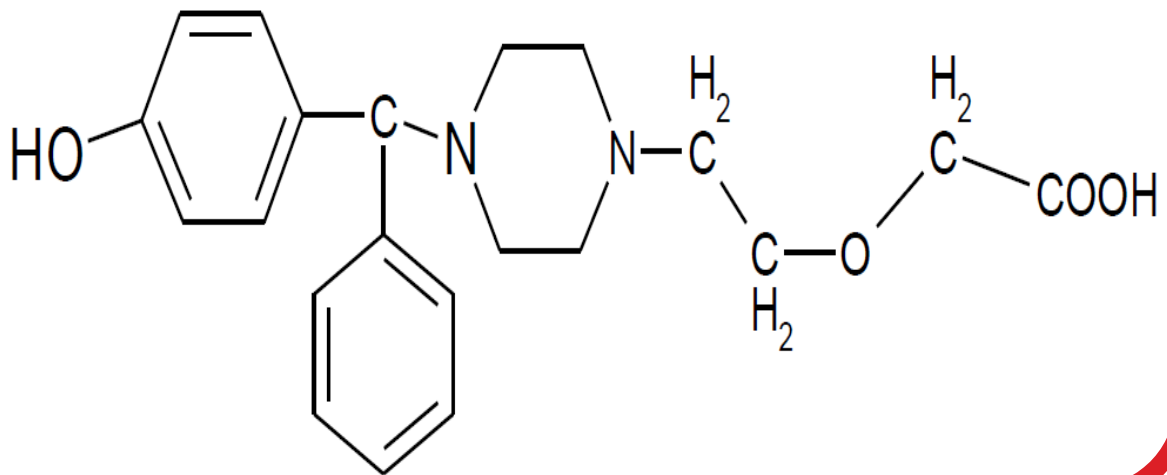
يعتقد بأن استبدال المجموعة الأساسية بالمجموعة المعتدلة يحافظ على الفعالية المضادة للهيستامين بينما ينقص تأثيراته على CNS.

إن بنية اللوراتادين قريبة أيضا من بنية العديد من مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.

<sup>3</sup> مجموعة الكاربامات ((المجموعة الاستيرية)).

يعد اللوراتادين مناهض هيستاميني H1 محيطي مرتبط بالمستقبل مثل غيره من عناصر هذه المجموعة باستثناء أنه يملك فعالية مضادة للسيروتونين أكبر وهذا بدوره لا ينتج أي تأثير كبير على CNS أو تأثيرات جانبية مستقلة. يملك اللوراتادين فعالية مقارنة مع تلك العائدة للـ terfenadine و أكبر من astemizole، يمتص اللوراتادين بسرعة بعد الإعطاء الفموي ويصل إلى التراكيز المصلية القمية بعد حوالي 1.5 ساعة يستقلب هذا الدواء بشكل أكبر بدئياً إلى مستقلب **دي كاربوايتوكسي** الذي يحتفظ ببعض الفعالية المضادة للهيستامين. يملك كل من الدواء الأم والمستقلب أزمنة إطرار تتراوح بين 8 إلى 15 ساعة ينطرح المستقلب كلياً على شكل منضجات Conjugate. الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويًا 10-40 ملغ يوميًا.

### الستيرزين Cetirizine

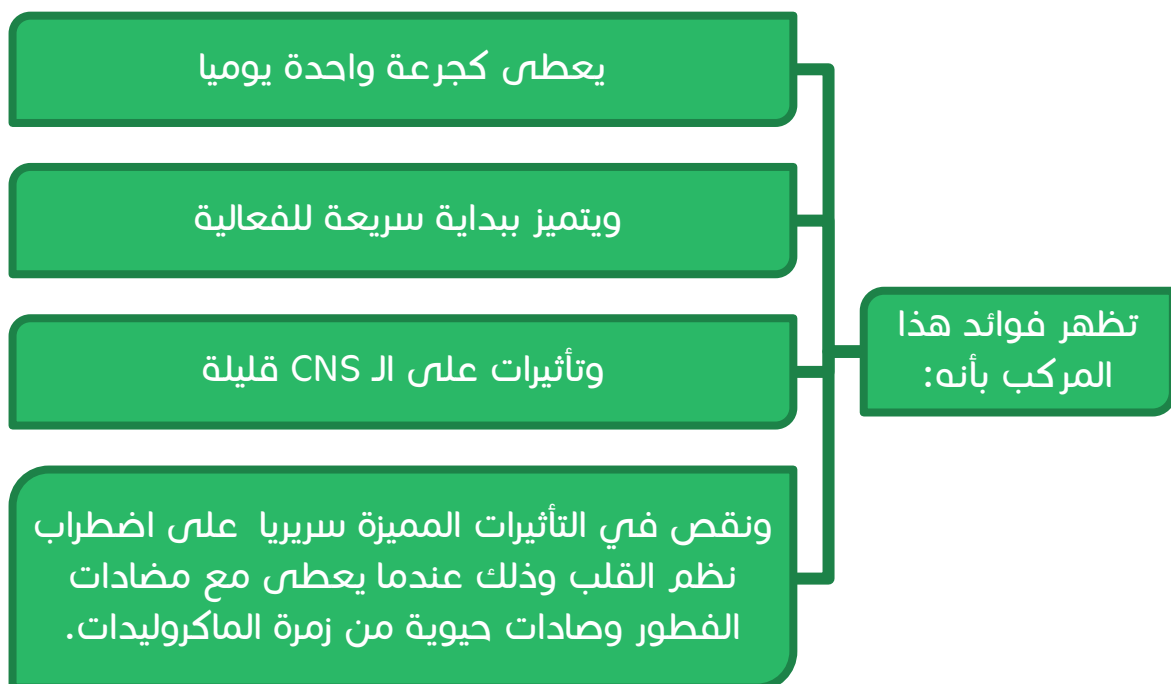


[2-[4-[(4-chlorophenyl) phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid(Zyrtec),

يعد الستيريزين المستقلب الحمضي الأولي للـ hydroxyzine وينجم عن أكسدة تامة لجزيئة الكحول الأولي.

يعتبر هذا المركب مذبذب وقطبي نسبيا لذلك لا يخترق الـ BBB بسهولة.

لقد كان الستيريزين أحد مركبات مضادات الهيستامين  $H_1$  الموصوفة بشكل واسع في أوروبا قبل أن يتم تقديمه في الولايات المتحدة ، كما أنه انتقائي بشكل كبير بتفاعله مع مواقع الارتباط بالهرمونات المختلفة وفعال بشكل عالي مثل terfenadine.



تكون بداية التأثير في 20 أو 60 دقيقة في معظم المرضى، ينتج الستيريزين تأثيرات مختلفة كميًا على الوظائف النفسية الحركية والوظائف النفسية الجسدية عن تأثيرات الجيل الأول من مضادات الهيستامين.

إن التفاعل الجانبي الأكثر شيوعًا للستيريزين هو النعاس المرتبط بالجرعة لذلك ينصح المرضى بأن الستيريزين قد يتداخل في أداء الفعاليات النفسية الحركية والنفسية الجسدية.

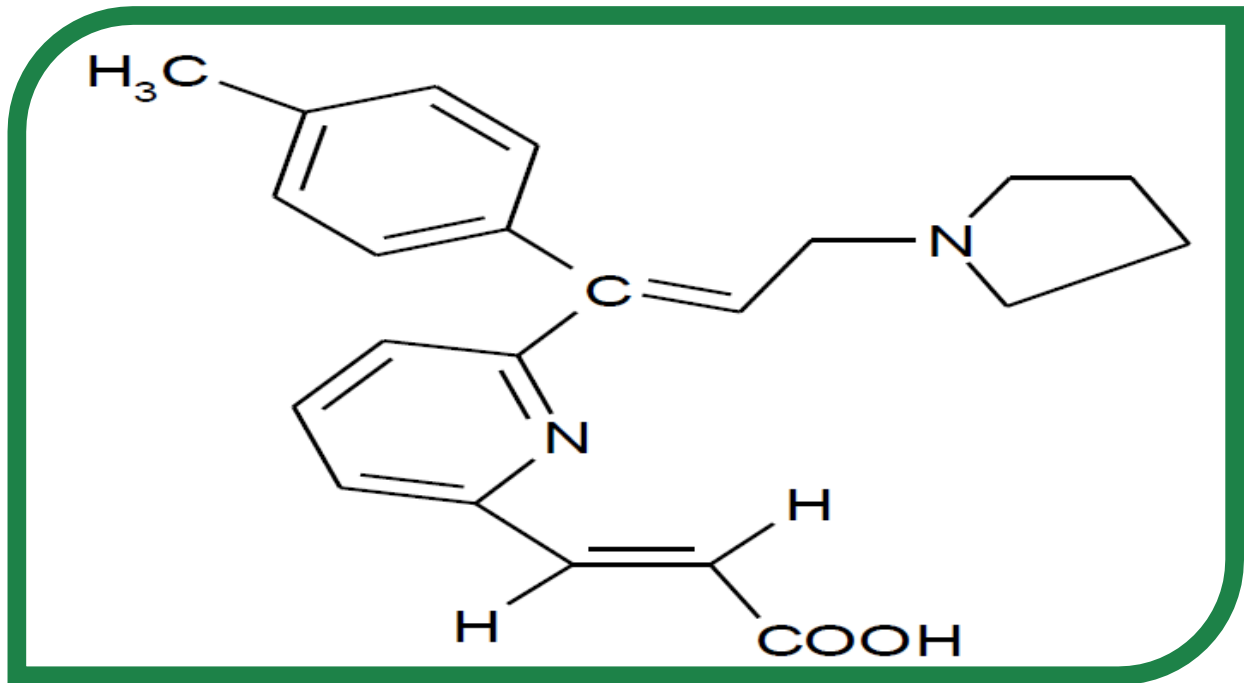
تتضمن التأثيرات الأخرى لهذا الدواء التعب وجفاف اللسان والتهاب البلعوم والدوخة وذلك لأن الدواء ينطرح بشكل أولي عن طريق الكلية، و لهذا فإن

التأثيرات الجانبية تكون واضحة 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 متواقت مع مضادات الفطور من زمرة الإيميدازول والصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات.

### خلل في وظيفة الكلية ← تزداد التأثيرات الجانبية

- ⊖ تنطبق التداخلات الدوائية الأخرى النمطية لمضادات الهيستامين  $H_1$  على السيتريزين.
- ⊖ يجب أن يمنع الإستخدام المتواقت لهذا الدواء مع الكحول أو مثبطات الـ CNS الأخرى.
- ⊖ يتم الوصول إلى التراكيز المصلية القمية المناسبة خلال ساعة من الإعطاء الفموي للسيتريزين، يبطئ الطعام من معدل امتصاص السيتريزين ولكنه لا يؤثر على المدى الإجمالي متوافق مع الطبيعة القطبية لهذه الأدوية من زمرة الحموض الكربوكسيلية، وقد تم قياس أقل من 10٪ من المستويات البلازمية القمية في الدماغ.
- ⊖ لا يستقلب السيتريزين بشكل كبير وينطرح أكثر من 70 ٪ من الجرعة الفموية 10 ملغ عن طريق البول (80 ٪ على شكل دواء غير متغير) ويتم طرح 10 ٪ من الدواء عن طريق البراز.
- ⊖ إن هذا الدواء مرتبط بالبروتين بنسبة 93٪ ويملك نصف عمر اطراح نهائي 8,3 ساعات .
- ⊖ تنخفض التصفية الكلوية عند الكحول وفي المرضى الذين يعانون من خلل في الوظيفة الكلوية والكبدية . الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 5-10 ملغ.

## أكريفاستين Acrivastine



(E,E)-3-[6-[1-(4-methylphenyl)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-2-pyridinyl]-2-propenoic acid

إن Acrivastine مشابه لـ triprolidine يحتوي على جذر Carboxyethenyl في الموضع 6 من حلقة البيريدينيل.

يظهر Acrivastine فعالية مضادة للهستامين ومدة للتأثير مماثلة لتلك العائدة triprolidine .

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

تنتج القطبية المحسنة لهذا المركب أيضا

عن وجود متبادل  
كاربوكسي إيتيل  
مما يحد من اختراق ال BBB

وهكذا ينجم عن هذا المركب تركيز أقل من ذاك الناجم عن، التيربولىدين.

هناك معلومات عن الحركية الدوائية قليلة متوفرة عن هذا المركب عندما يتم إعطاء الدواء فموي، يبلغ العمر النصفى للدواء حوالي (1,7 ساعة)، تبلغ تصفية الجسم الكلية 4.4 مل / دقيقة بالكغ.

وقد تم تسجيل التراكيز البلاسمية القمية وكانت متفاوتة بشكل كبير، وتبين أن الأدوية تعبر إلى الـ CNS بشكل قليل، لم يتم تسجيل معدل استقلاب acrivastine والجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 8 أو 60 ملغ.

## تثبيط تحرر الهيستامين: تثبيت الخلايا البدينة INHIBITION OF HISTAMINE RELEASE: MAST CELL STABILIZERS



لقد قاد اكتشاف فعالية الموسع القصبي للمنتج الطبيعي khellin إلى تطوير مركبات ثنائية الكرومونات (bis(chromones)) التي تثبت الخلايا البدينة و تثبط تحرر الهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى.

كان أول عنصر مميز  
علاجيا من هذه  
المجموعة هو  
cromolyn sodium

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

ثم تبعه مركبات أكثر  
حداثة  
lodoxamide  
pemiroloast

وبشكل عام فإن:

تثبيت الخلايا  
البدنية

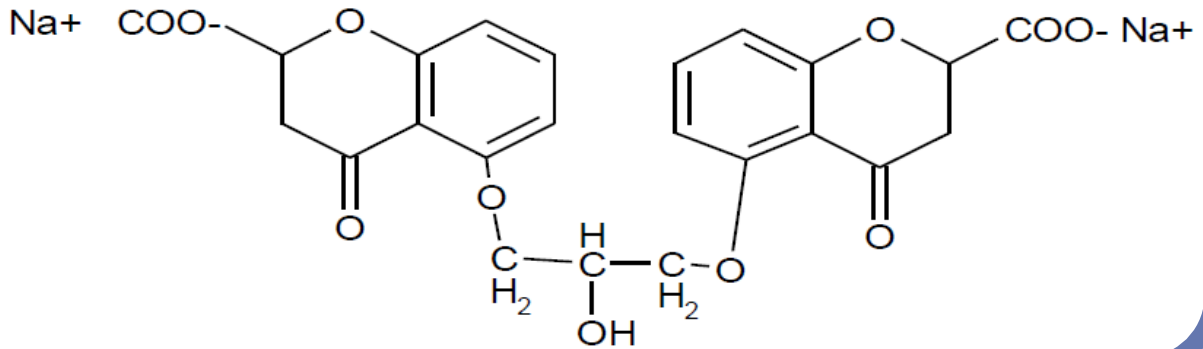
يثبط تفعيل وتحرر الوسائط من أنواع  
الخلايا الالتهابية المرتبطة بالحساسية  
والربو بما فيها الإيوزينات والمعدلات  
والبالعات والخلايا البدنية ووحدات الخلايا  
والصفائح.

بالإضافة إلى تأثيرها على الهيستامين، تثبط هذه الأدوية تحرر الليكوترينات (leukotrienes) (C4, D4, E4) والبروستاغلاندينات.

تقترح الدراسات في الزواج بأن هذه الأدوية تثبط دخول شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية البدنية وهذا الفعل يمنع تحرر الوسيط بالإضافة إلى تأثيرها على منع تحرر الوسائط فإن بعض هذه الأدوية أيضا تثبط انجذاب الأيوزينات إلى مكان الإستخدام (كما في النسيج العينية) تتم المعالجة التمهيدية في أنسجة الرئة بمثبت الخلية البدنية (الكرومولين) وبالنيدوكروميل الذي يحجب التفاعلات المضيق للقصبات الفورية والمتأخرة المحفزة باستنشاق المستضدات، كما أن هذه الأدوية توهن التشنج القصبي المرتبط بالتمارين والملوثات البيئية وأدوية معينة مثل الأسبرين.

لا تملك مثبتات الخلايا البدنية أي فعالية موسعة للقصبات ولا مضادة للهستامين ولا مضادة للكولينرجية ولا فعالية قشرانية سكرية داخلية المنشأ، عندما يعطى بالإنشاق بالجرعة المنصوح بها فإنه لا يملك أي فعالية علاجية جهازية معروفة.

## Cromolyn Sodium كرومولين الصوديوم



disodium 1,3 - bis (2 - carboxychromon - 5 - yloxy ) - 2 - hydroxypropane ( Intal)

يتواجد على شكل محلول للإرذاذ (بخاخ إيروزول) محلول أنفي ومحلول عيني وكما يعطى فمويًا.



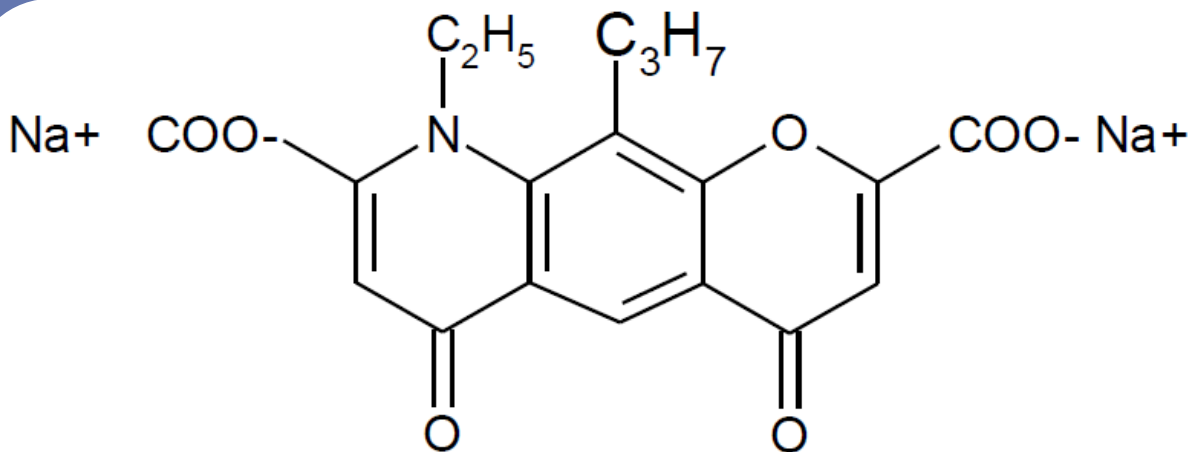
تظهر فعالية الكرومولين شدة متناقصة في الأعراض السريرية أو تحتاج إلى معالجة مشاركة أو كليهما وقد يقترح الإستخدام طويل الأمد إذا أنقص الدواء بشكل واضح شدة أعراض الربو مما يسبب تراجع أونقص في الجرعة الستيروئيدية مما يحسن تدبير هؤلاء الذين يعانون من أعراض جانبية غير محتملة عند التعرض للعوامل المقلدة للمودية أو ميتيل كزانتين.



حتى يكون الكرومولين فعالا يجب أن يعطى على الأقل 30 دقيقة من التعرض لهجوم المستضد كما أنه يجب أن يعطى بفواصل منتظمة.

😊 الجرعة الإعتيادية اليومية محلول الإريذاذ 20 ملغ.

### نيدوكروميل الصوديوم Nedocromil Sodium



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 نيدوكروميل بنية مشابهة للكرومولين ويملك تأثيرات دوائية مشابهة ولكنها أوسع.

😊 يستخدم نيدوكروميل لاستمرار المعالجة في تدبير المرضى الذين يعانون من ربو قصبي متوسط إلى شديد.

😊 ولقد تم تطويره عند البحث عن مركب له فعالية بيولوجية أفضل من الكرومولين الذي له حدود في استخدامه في معالجة مرضى معينين مثل مرضى الربو الكهلى والمرضى الذين يكون الربو عندهم داخلي.

😊 إن الكرومولين أكثر فعالية في تثبيث الخلايا البدينة المرتبطة بالنسج من الخلايا البدينة المخاطية، وبما أن تحرر الوسائط من الخلايا البدينة في الرئة جزء

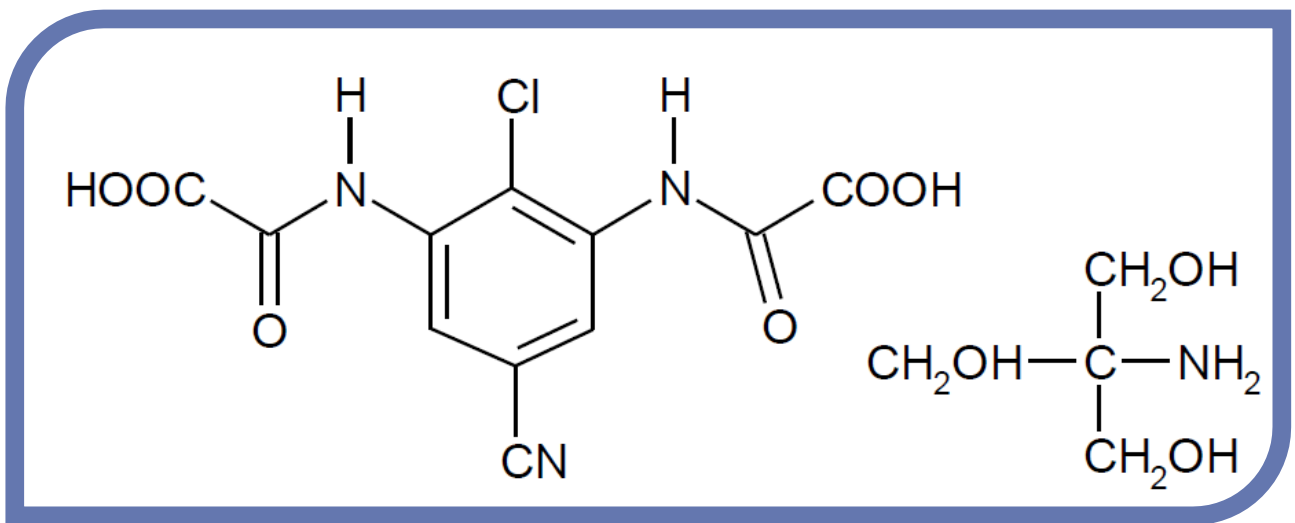
هام من فرط الفاعلية القصية والإلتهابية عند مرضى الربو لذلك كان الدواء المرغوب هو الذي يملك تأثيرات أكبر على الخلايا البدينة المخاطية.

😊 تدل البيانات المتوفرة بأن **نيدوكروميل** يملك فعالية مشابهة للكرومولين إلا أنه أكثر فعالية في تثبيت الخلايا البدينة المخاطية.

😊 قد تتضمن التأثيرات المضادة للربو للنيدوكروميل أيضا تثبيط المنعكسات المحورية قد تنتج المنعكسات المحورية بواسطة البراديكينين بوجود أذية في ظاهرة الطريق الهوائي مما ينتج عنه تحرر مادة البيبتيدات العصبية الحسية (p neurokinin A) التي قد ينجم عنها تشنج قصبي و وذمة يعتبر النيدوكروميل أكثر فعالية من الكرومولين في معاكسة البراديكينين و Neurokinin A المحفز لحدوث التشنج القصبي في الناس و جرعة البالغين الإعتيادية 14 ملغ استنشاقين بداخل الأنف.

### لودو كساميد Lodoxamide Tromethamine

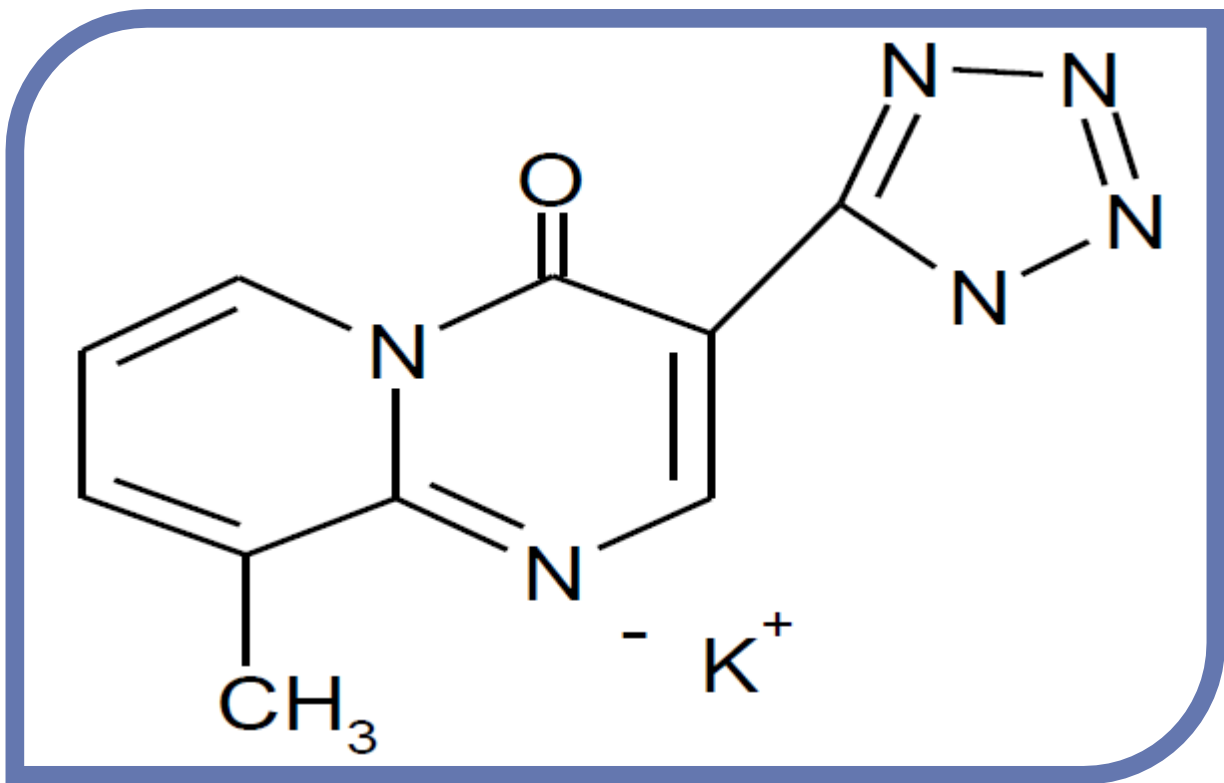
إن التشابه المميز بنيويا فقط بين لودوكساميد والكرومولين والنيدوكروميل هو وجود مجموعتين حمضيتين يملك اللودوكساميد الصيغة التالية:



N, Nf-(2-chloro-5-c y ano-m-phen ylene)- dioxamic acid (Alomide)

يستخدم Lodoxamide Tromethamine في معالجة الإضطرابات العينية بما فيها التهاب القرنية والملتحمة الربيعي، الجرعة بالنسبة للأطفال فوق عمر السنتين والبالغين قطرة أو قطرتين من في كل عين متأذية 4 مرات لمدة أكثر من 3 أشهر. إن أكثر الآثار العينية الجانبية تواترا هي إحساس بحرقة و لسعة عابرة وانزعاج عند التستيل في العين

### البميرولاست البوتاسي محلول عيني Pemirolast Potassium



9-methyl-3-(1 H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-one potassium (Alamast)

يعتبر Pemirolast Potassium مشابه للكرومولين في البنية في موضع واحد حيث حلت مجموعة الكربوكسيل مكان جزيئة التترازول المصاوغه والجرعة المنصوح بها قطرة أو قطرتين في كل عين متضررة 4مرات في اليوم. إن هذا المستحضر للإستخدام العيني وليس من أجل الحقن أو الإستخدام الفموي.

## 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 للهستامين بآليات تأثير مزدوجة بما فيها مناهضة مستقبل  $H_1$  وتثبيت الخلية البدينة . يوجد حاليا أدوية تبدي مثل هذه الأفعال المضادة للهستامين المزدوجة بما فيها:

ketotifen ,azelastine .

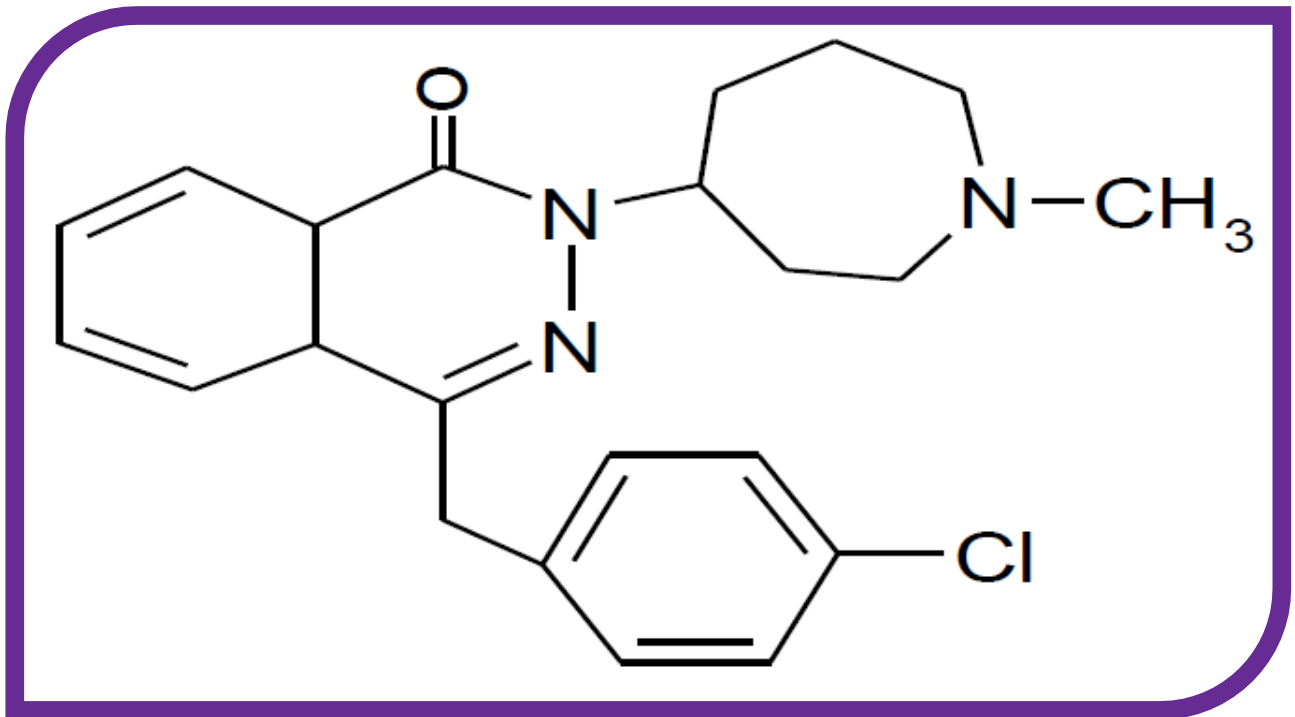
تحتوي هذه المركبات على مجموعة دوائية أساسية مما ينتج عن ذلك مناهضات هيستامين  $H_1$  انتقائية (مجموعة دي أريل ألكيل أمينات ) بالإضافة إلى تثبيط تحرر الهستامين والعوامل الأخرى مثل ( الليكوترئين و PAF ) من الخلايا البدينة التي تتحرر في الإستجابات التحسسية.

تدل الدراسات في الزجاج بأنها تنقص انجذاب وتفعيل الإيوزينات.

يستخدم Azelastine و ketotifen حاليا في معالجة حكة العين المتعلقة بالتهاب الملتحمة التحسسي، تحدث الأفعال المضادة للهستامين خلال دقائق بعد الإعطاء ويمكن أن يستمر تأثيرها لأكثر من 8 ساعات.

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

## الأزلاستين هيدروكلوريد. Azelastine Hydrochloride.

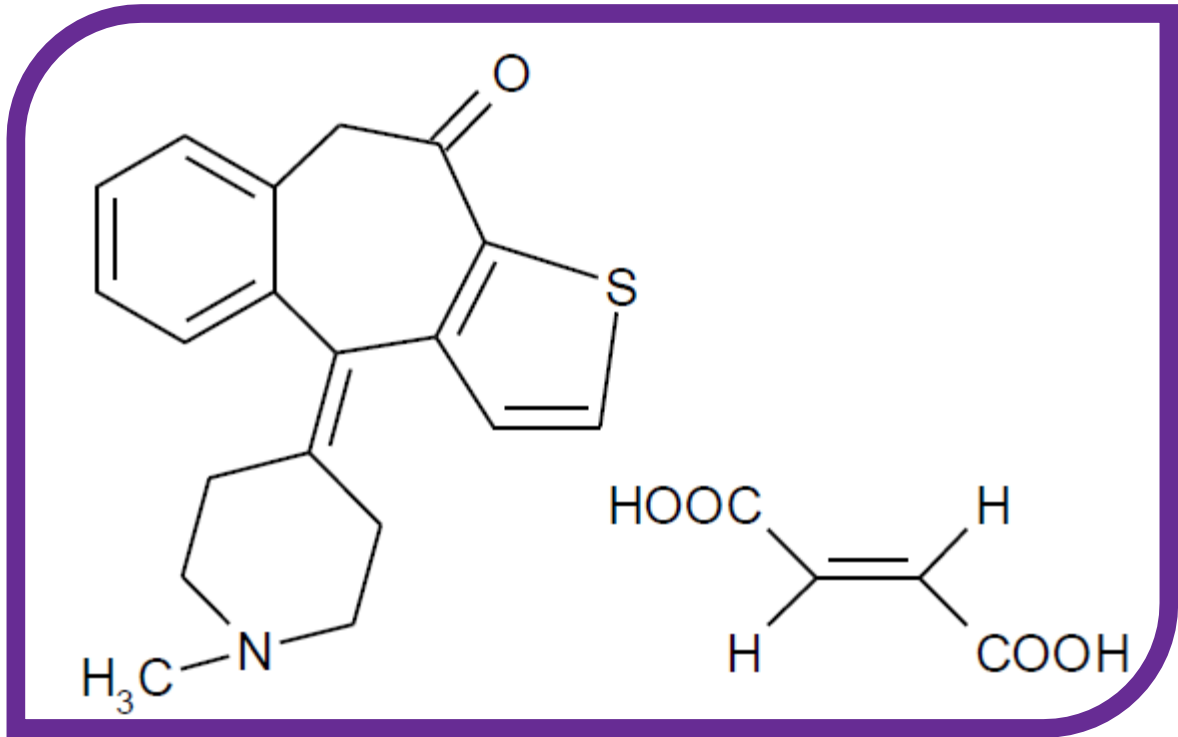


( ± ) 1-(2H)-phthalazinone, 4-[(4-Chlorophenyl)methyl-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinone n~onhydrochloride( Optivar)

😊 إن هذا المستحضر من الدواء فقط معد للاستخدام العيني وليس معد للحقن والإستخدام الفموي كما أن امتصاص الأزلاستين بعد الإستخدام العيني منخفض نسبيا ( أقل من 1 نانوغرام/مل).



## Ketotifen Fumarate الكيتوفين



, 4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-one hydrogen fumarate (Zaditor)

إن الكيتوفين مصاوغ للكيتوفينين مشابه لمضادات الهيستامين من زمرة الديبنزوسيكلو هبتان، إن هذا الدواء معد للاستخدام العيني فقط وغير معد للحقن والإستخدام الفموي .



## مناهضات الهيستامين H<sub>2</sub> ANTAGONISTS H<sub>2</sub> HISTAMINE

إن الأدوية التي يتضمن تأثيرها الفارماكولوجي الأولي مناهضة فعل الهيستامين على مستقبلاته H<sub>2</sub> وجد أن لها استخدام علاجي في معالجة:

### الإضطرابات الحمضية المعوية

تترواح من الحرقة إلى مرض القرحة والقرحات النفسية المعوية ومتلازمة Zollinger-Ellison والانعكس المعدي المريئي gastroesophageal reflux disease (GERD) الحادة والتآكلات erosion .

### الإشتقاق البنوي Structural Derivation

توضح مراجعة ميزات وتطور مناهضات مستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub> النظرة الكيميائية الدوائية لحل المشكلة.

إن التطور البنوي لأول مناهض هيستاميني مكتشف مفيد سريريا السميديين موضح في الشكل التالي ينتج عن المتيلة في الموضع 5 من حلقة الإيميدزول غير المتجانسة من الهيستامين، منه انتقائي على مستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub>

يملك guanidine المضاهىء للهيستامين فعالية مناهضة ضعيفة للأفعال الإفرازية الحمضية.

لقد قاد زيادة السلسلة الجانبية للكربون من ذرتين إلى أربع ذرات كربون المقترنة بمتبادل على مجموعة الغوانيدون الأساسية القوية بواسطة وظيفة ميتيل تيويوريا المعتدلة burimamide وهو أول مناهض تم تطويره بحيث يفتقر الى فعالية منبهة قابلة للكشف في المعايير المخبرية يفترض بأن الفعالية المنخفضة لل burimamide مرتبطة بوجود سلسلة جانبية محررة للإلكترونات غير الموجودة في الإيميدزول المصاوغ غير الدوائية أكثر من السلسلة الجانبية H-N

تعطي أساسية و التي موجودة في الإيميدزول المصاوغه NH السالبة للإلكترونات الأساسية الموجودة في الهيستامين التي تجعل إلفة أكبر اتجاه المستقبل كما إن إدخال وظيفة التيو إتر سالبة الإلكترونات في السلسلة الجانبية مكان مجموعة ميتلين يعطي المصاوغ  $H_2$  حاجب، ويقود metiamide إلى Nt وادخال مجموعة 5ميتيل يعطي انتقائية للمستقبل  $H_2$  ذي فعالية وتوافر حيوي أعلى من burimamide

تتعلق السمية بهيئة التيويوريا البنيوية التي تنطرح باستبدال كبريت التيويوريا بوظيفة سيانو إيمنو cyano-imino فينتج السميتيدين.

كما أظهر تقديم السميتيدين داخل الجسم كدواء بأنه يلعب دور عامل مضاد للإفراز المعدي فعال مما يسمح بالشفاء من القرحة العفجية.

لا يملك السميتيدين العديد من القيود و ربما ذلك بسبب تأثيره القصير مما يتطلب إعطاء جدول جرعي متكرر للبشر وبالإضافة إلى انتقائيته 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 و هذا الفعل بدوره يفعل تأثيرات الدواء الذي تعتمد تصفيته على التحول الحيوي بهذا النظام.

كما أن السميتيدين يسبب أيضا حالات خلط عند بعض المرضى الكحول.

يشير التطور المتعاقب للأدوية الإضافية من هذا الصف من البنى العرضية المتوفرة بنموذج مناهضات  $H_2$  يؤكد فحص الملامح البنيوية لمناهضات  $H_2$  التي جاءت بعد السميتيدين بأن حلقة الإيميدزول في الهيستامين ليست المسؤولة عن التضاد التنافسي على مستقبلات الهيستامين  $H_2$  ويمكن أن تستخدم حلقات أخرى غير متجانسة، وقد تعزز في الحقيقة كل من الفعالية والانتقائية لمناهضات مستقبلات الهيستامين  $H_2$  إذا استخدمت حلقة الإيميدزول فإن المصاوغات  $N'-H$  ستشكل أنواع ترياقية تملك فعالية مناهضة عظمى للهيستامين  $H_2$  تحدد

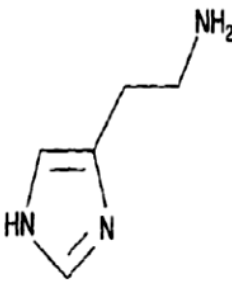
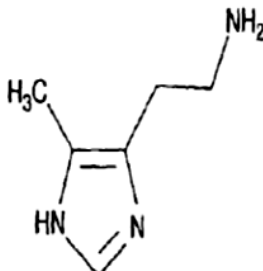
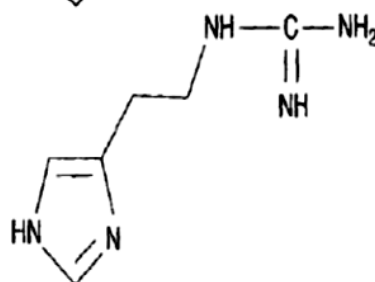
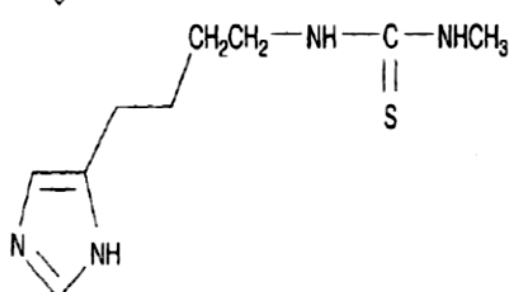
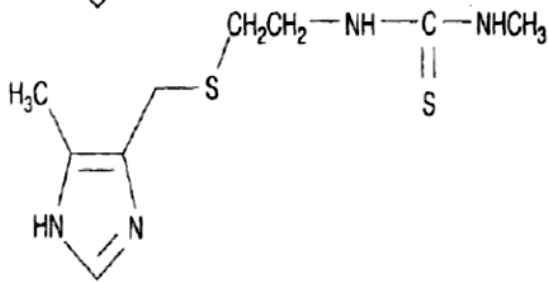
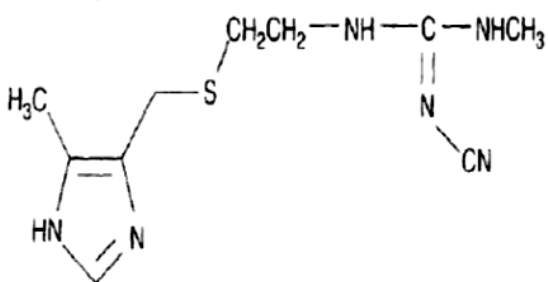


التأثيرات الإلكترونية لمتبادلات الحلقة العطرية والملاح البنيوية للسلسلة الجانبية نوع التماكب النزوح

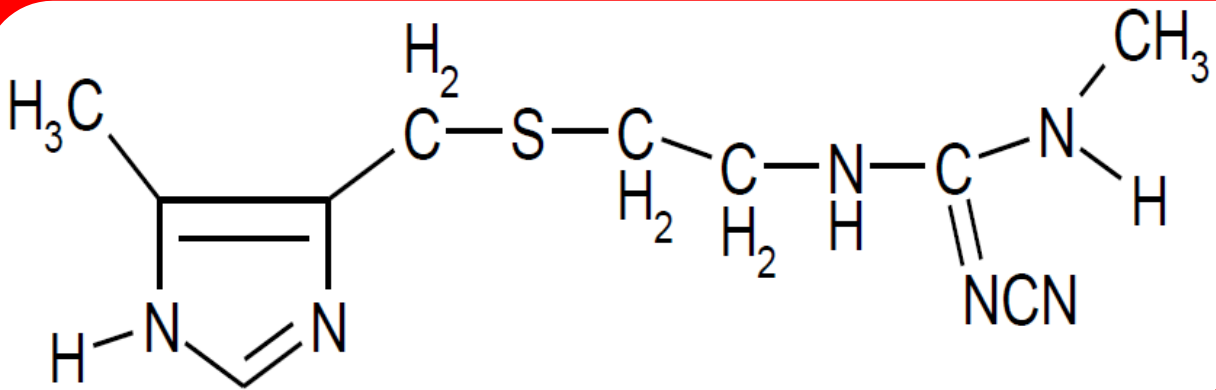
كما أن الفصل بين الحلقة ومجموعة الآزوت بسلسلة تتألف من أربع ذرات كربون يعتبر ضروري لحدوث الفعالية المناهضة الضوئية.

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

كما أن المجموعات التي تكون مشحونة إيجابياً في الـ pH الفيزيولوجية تظهر فعالية منبهة وبشكل عام تختلف الفعالية المناهضة عكسياً مع الهيئة المحبة للماء لمجموعة الآزوت إلا أن مجموعة daminonitroethene -1.1 المحبة للماء الموجودة في الرانتيدين والنيزاتيدين Nizatidine تشكل استثناءً عن هذه القاعدة، كما أنها ربما تكون أكثر فعالية من تلك المتوقعة للتأثيرات المنحلة نسبياً.

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP	STRUCTURE
Histamine: $H_1 = H_2$ agonism	
5-Methylhistamine: $H_2 > H_1$ agonism	
$N^G$ -Guanylhistamine: Partial $H_2$ - receptor agonist (weak antagonist)	
Burimamide: Full $H_2$ antagonist – low potency, poor oral bioavailability	
Metiamide: Full $H_2$ antagonist – higher potency, improved oral bioavailability, toxic (thiourea)	
Cimetidine: Full $H_2$ antagonist – higher potency, high oral bioavailability, low toxicity	

## 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 للتحويل الحيوي بواسطة السيتو كروم P-EO<sup>0</sup> المندمج مع أنزيم أوكسيداز

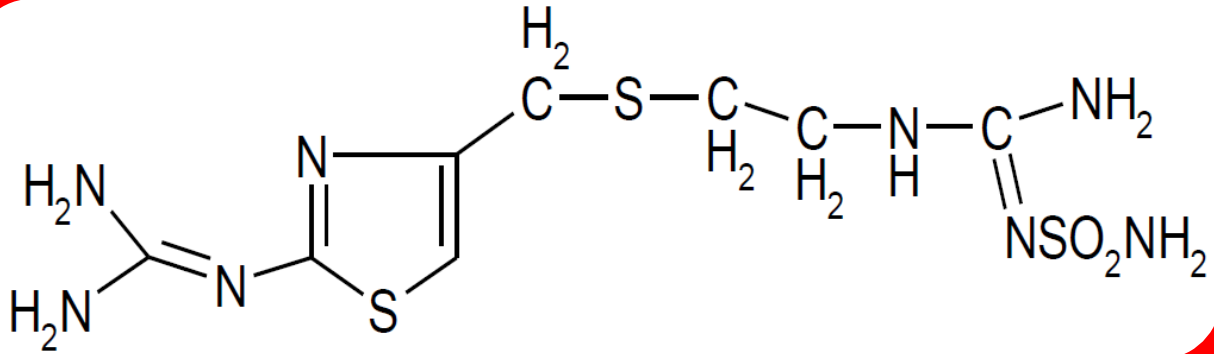
وهذا بدوره يؤخر الإطراح ويزيد المستويات المصلية لهذه الأدوية

و لهذا عند إجراء المعالجة المتواقتة للمرضى بالسميتيدين مع الأدوية التي تستقلب بالأنزيمات الميكروزمية الكبدية وخاصة أولئك الذين تكون نسبة المعالجة المتطلبة لديهم قليلة أو لدى المرضى الذين يعانون من الخل الكلوي أو الكبدي فإن ذلك يتطلب ضبط وتعديل الجرعة.

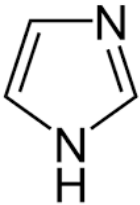
⚠️ **يملك السميتيدين تأثير مضاد أندروجيني ضعيف** قد يحدث **تثدي** عند الرجال المعالجين لمدة شهر أو أكثر.

⚠️ **عمره النصفى** في البلازما حوالي ساعتين، يبدي السميتيدين توافر حيوي عالي (60 to 70%) الذي يزداد ففي حالة الخل الكلوي والكبدى عند الكهول الجرعة الإعتيادية للبالغين 800-1200 ملغ مع الوجبات وفي وقت النوم لمعالجة القرحة العفجية.

## الفاموتيدين Famotidine



N'-(aminosulfonyl)-3-[[[2 [(diaminomethylene)- amino] -4-thiazolyl]methyl]thio] propanimidamide (Pepcid)



Imidazole structure

التي تحوي حلقة التيازول مصاوغه لحلقة الإيميدزول غير المتجانسة، يعتبر الفاموتيدين:

مثبط تنافسي على مستقبلات الهستامين  $H_2$

كما يثبط الإفراز المعدي الأساسي بالإضافة إلى الإفراز المحفز بالأطعمة والبنات غاسترين

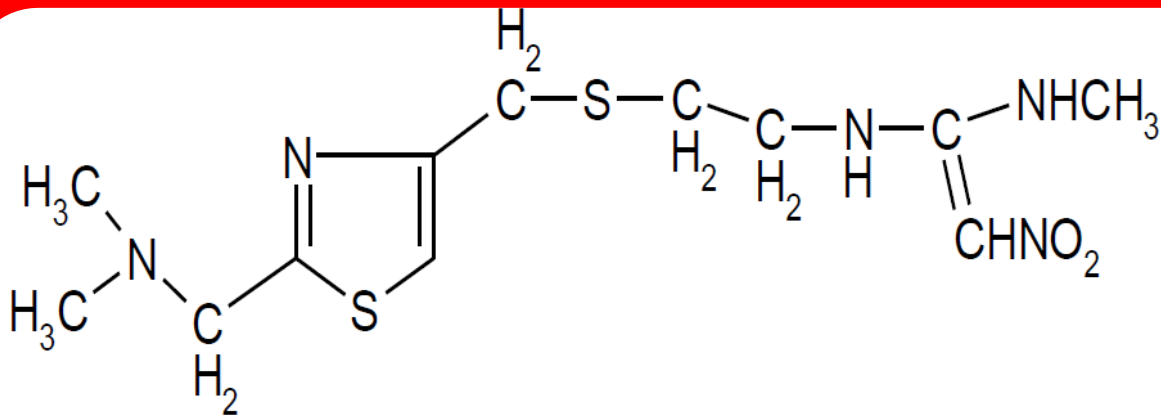
استخداماته الحالية المعنونة للمعالجة قصيرة الأمد للقرحة العفجية

وبداية القرحة المعدية

ومتلازمة Zollinger-Ellison

الجرعة الإعتيادية اليومية للبالغين القرحة العفجية الجرعة العلاجية : 40 ملغ. في وقت النوم.

## الرانتيدين Ranitidine



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

يعتبر الرانتيدين حاجب ضعيف للسيتوكروم P-450 المندمج بنظام أوكسيداز الوظيفي.

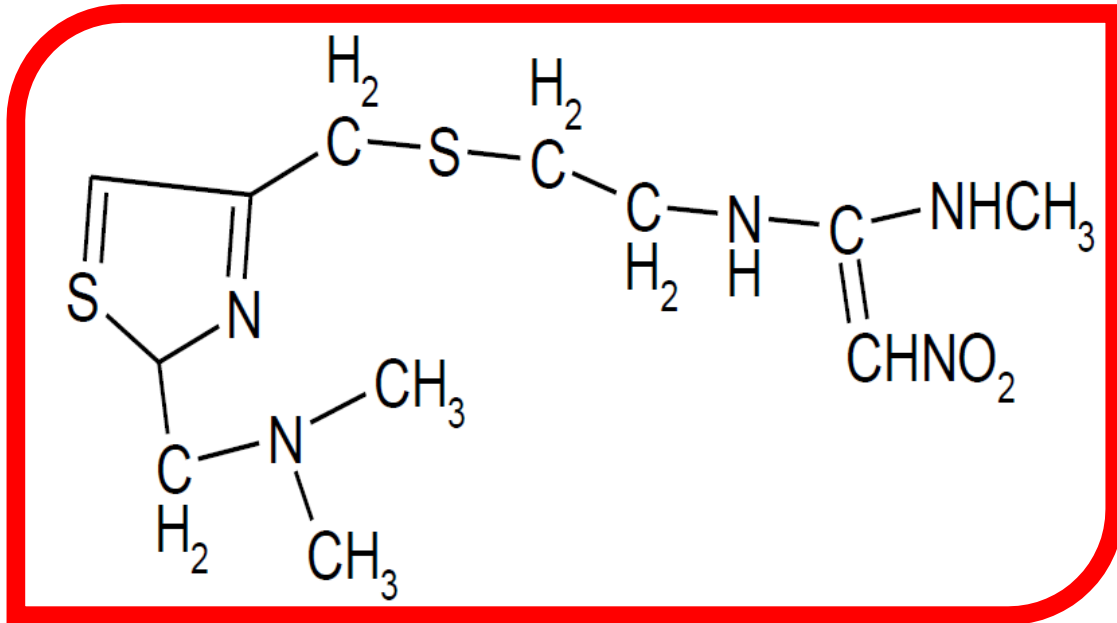
بالإضافة إلى وجود العديد من الأشكال الجرعية على شكل ملح هيدروكلوريد فإن:

الرانتيدين يتواجد أيضا على شكل ملح بزموت سترات يستخدم بالمشاركة مع الصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات مثل (كلاريثرومايسين) في معالجة القرحة العفجية الشديدة المرتبطة ب *H. pylori* وهذا ينقص بدوره من خطر حدوث (النكسة).

والجرعة الإعتيادية للبالغين لمعالجة القرحة العفجية : 200-3000 ملغ.



## النيزاتيدين Nizatidine



N- [2- [[[2- [(dimethylamino) methyl] -4- thiazolyl] N11 methyl] thiolethyl] 1 - ethenediamine (Axiid)

يملك النيزاتيدين توافر حيوي فموي ممتاز (< 90 %) كما أن تأثيرات مضادات الحموضة والطعام على التوافر الحيوي غير مميز سريريا يبلغ نصف عمر الإطراح (من 1 إلى 2 ساعة) ينطرح بشكل أولي 90 % من الدواء عن طريق البول 60 % منه ينطرح غالبا بدون تغير.

لا يملك النيزاتيدين أي تأثيرات مضادة للأندروجينية قابلة للإثبات أو أي تأثيرات مثبطة للسيتوكروم P-450 المرتبط بالأنزيم المستقلب للدواء.

الجرعة الإعتيادية للبالغين القرحة العفجية : الجرعة المعالجة 300 ملغ :

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

## أدوية أخرى معالجة للقرحة Other Antiulcer Therapies

## مثبطات مضخة البروتون PROTON PUMP INHIBITORS

⊗ إن الخطوة الأخيرة من الإفراز الحمضي هي انتزاع أو ضخ البروتونات، يحفز أنزيم المضخة الغشائي  $H^+ / K^+ - ATPase$  تبادل شوارد الهيدروجين مع شوارد البوتاسيوم

⊗ يمكن تثبيط مضخة البروتون التي تعتمد في تأثيرها على رسل ثانوية مثل  $(Ca^{2+} CAMP)$  وهي مستقلة في تأثيرها عن تثبيط إفراز الهستامين والغاسترين والأسيتيل كولين وذلك باستخدام مثبطات مضخة الحمض التي تحجب الإفراز القاعدي والمنبه.

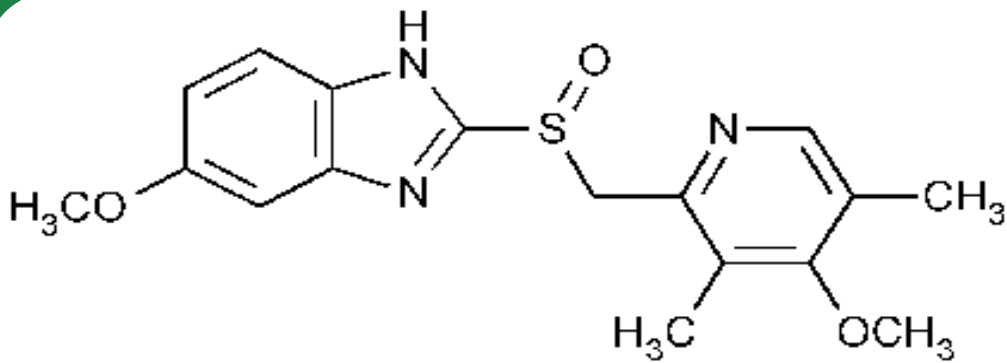
⊗ في عام 1972 اكتشف مجموعة من الكيميائيين الدوائيين السويديين بأن مجموعة معينة من **pyridylmethyl benzimidazole sulfides** هي مثبطات مضخة بروتون  $H^+ / K^+ - ATPase$  (PPIs) فعالة.

⊗ تتحول هذه المركبات فيما بعد إلى مشتقات السلفوكسيد sulfoxide التي تبدي تثبيط غير عكوس فعال بشكل كبير لمضخة البروتون.

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

⊗ إن مثبطات مضخة البروتون أكثر فعالية من حابجات  $H_2$  في التخلص من التهاب المري كما قد يشفي من التهاب المري المعند على المعالجة بحابجات  $H_2$ .

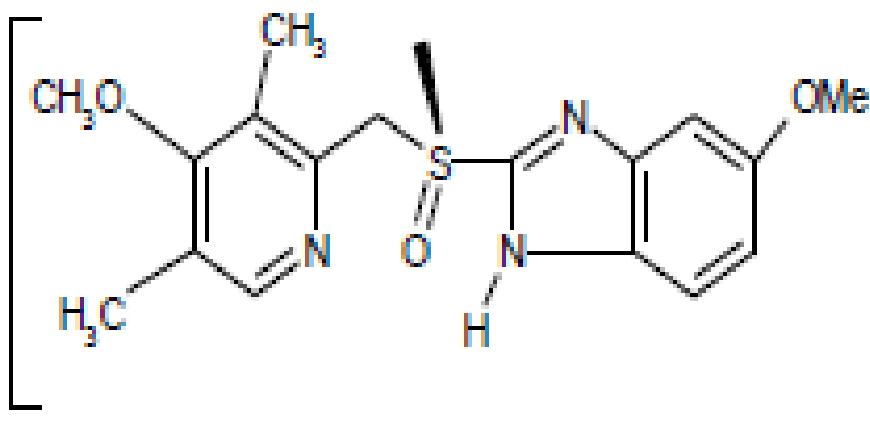
## Omeprazole الأمبرازول



5-methoxy-2-(((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazole (Losec)

وقد تم الموافقة على استخدام الأمبرازول في معالجة و إنقاص خطر حدوث النكس في القرحة العفجية GERD وفي معالجة القرحة المعدية وحالة فرط الإفراز المرضية و الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا : 20 ملغ.

## Esomeprazole magnesium ايزومبرازول



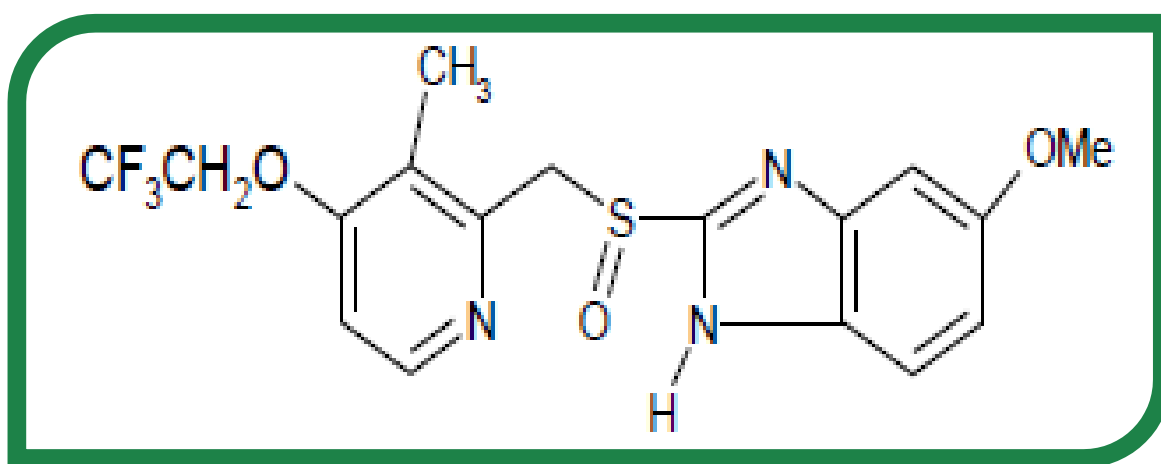
-bis(5-methoxy-2-(S)-((-4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazole-1-yl) magnesium trihydrate (Nexium)



هو مصاوغ S للأمبيرازول فإن المتصاوغ s يستقلب بنزع الميثيل O-demethylation والسلفنة sulfoxidation التي تساهم في تقليل التصفية الكلية.

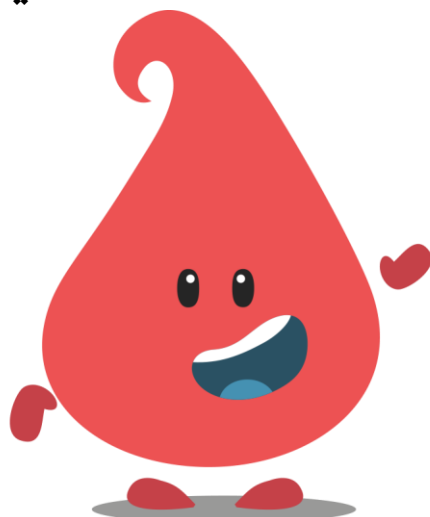
الأشكال الجرعية فموية كبسولات متأخرة التحرر: 20 أو 49 ملغ من الأس أمبيرازول وفي حالات فرط الإفراز المرضية : 22.3 ملغ أو 44.5 ملغ من أس أمبيرازول المغنزيوم تري هيدرات على شكل حبيبات مغلفة معوية.

### الانسوبرازول Lansoprazole

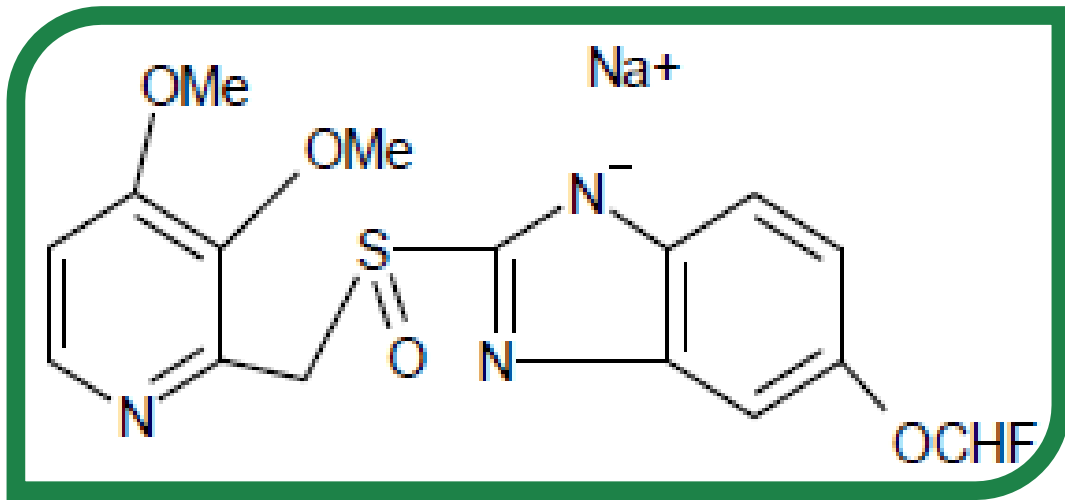


2-1 [[3-methyl-4-(2,2,2- trifluoroethoxy)-2-pyridyl methyl sulfinyl benzimidazole (Prevacid)

الجرعة الإعتيادية للبالغين تعطى الجرعة الفموية اليومية قبل الإفطار القرحة العفجية : 15 ملغ مرة واحدة يوميا للتخلص من التهاب المري 30 ملغ.



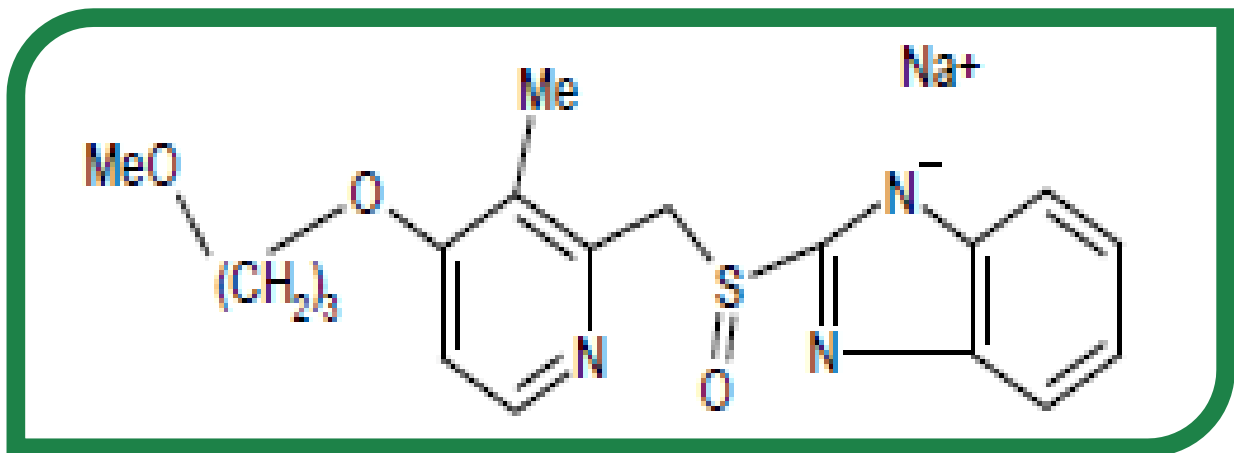
## Pantoprazole بانتوبرازول



5-(difluoromethoxy)-2-[[[3,4-dimethoxy-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole sesquihydrate (1.5 H<sub>2</sub>O)

يستخدم في المعالجة طويلة الأمد للتخلص من التهاب المري وGERD الجرعة الإعتيادية للبالغين للتخلص من التهاب المري المرتبط بGERD 40 ملغ لمدة أكبر من 8 أسابيع، إذا لم يحدث الشفاء بعد 8 أسابيع من المعالجة يمكن اتباع برنامج إضافي للمعالجة لمدة 8 أسابيع.

## Rabeprazole Sodium رابيزول الصوديوم



2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl] ethyl ] sulfinyl-1H-benzimidazole sodium (Aciphex)

**الجرعة الإعتيادية للبالغين 20ملغ فمويا مرة واحدة يوميا بالنسبة للقرحة العفجية لمدة 4 أسابيع.**

**أصنف ملاحظاتي :**

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the paper.

## لتحميل محاضراتنا:



[www.Rbcsteam.org/lectures](http://www.Rbcsteam.org/lectures)

للإرسال ملاحظتكم:



[goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ](https://goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ)

vySq92

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:



RBCs Pharmacy 2019 [www.facebook.com/groups/rbcs2019](http://www.facebook.com/groups/rbcs2019)

## RBCs' Quote

**Aim above the mark, to  
hit the mark.**

