

جامعة الشام
كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية الصيدلانية-٢

المحاضرتان الثامنة والتاسعة

الأدوية المضادة للهستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة
ANTIHISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER
ANGENTS

٢٠٢٣-٢٠٢٤

أ. د. عادل نوفل ©

حقوق الطبع محفوظة

مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة

ANTIHISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER AGENTS

لمحة عامة:

- تشتمل هذه الزمرة المتجانسة فارماكولوجياً على مركبات تقوم بدور مُعَاكَسَة نوعية لتأثيرات التسمم بالهيستامين Histamine. يقوم الهيستامين بدور رئيسي في الأعراض المرضية للصدمة التأقية Anaphylactic choc وفي الأعراض التحسسية (الأرجية) Allergic.

- يتحرر الهيستامين في العضوية الحية بشكل عام من خلايا الكبد والخلايا البدينة Mast cells نتيجة لتفاعل المستضدات Antigens مع الأضداد Antibodies. أما الأعراض المرضية لتحرر الهيستامين في العضوية فتبدو في مستويات عديدة:

□ - في مستوى الجهاز التنفسي: زكام الكأ Hay fever والربو Asthma.

□ - في مستوى الجلد: شرى Urticaria طفح جلدي Eczema.

□ - في مستوى الجهاز الهضمي: اضطرابات هضمية (قرحة معدية، تحسس غذائي).

□ يجب الأخذ بعين الاعتبار أن مصدر الهيستامين قد يكون **خارجياً** (تلوث بعض الأطعمة) أو أنه قد يتشكل في جهاز الهضم بتأثير التخمرات Fermentation^٢

لمحة عامة :

- الوسيط الكيميائي المتحرر عند حدوث الصدمة التأقية لا يقتصر فقط على الهيستامين، كما كان يعتقد سابقاً، وإنما ترافقه بعض المواد الأخرى مثل السيروتونين Serotonine، البردايكنين Padikinine... وبعض الحموض الدسمة غير المشبعة.
- وبشكل عام فقد أصبح مؤكداً الآن أن تحرر الهيستامين من معقداته في العضوية يحدث في كل حالات تفاعل المستضدات مع الاضداد

أسس الوقاية والعلاج:

يمكن حماية العضوية الحية من التأثيرات المرضية للهيستامين باتباع إحدى الطرق التالية:

1. منع تحرير الهيستامين من معقداته غير الفعالة، أي إزالة الحساسية
Desensibilisation أو تخفيف حدتها.

2. تخریب الهيستامين المتحرر باستعمال إنزيم **Enzyme** الهيستاميناز
Histaminase المستخرج من كلية الخنزير. ولكن النتائج السريرية كانت غير مرضية.

3. تعديل تأثيرات الهيستامين بإعطاء مركبات ذات تأثير معاكس كالأدرينالين مثلاً.

4. منع تأثير الهيستامين في مستوى الأعضاء المتأثرة به، وذلك بإعطاء مركبات (تتفاعل) مع مستقبلات **Receptors** الهيستامين الخلوية بحيث تثبت عليها وهذا مما يمنع وصول الهيستامين إلى هذه المستقبلات وبالتالي منع حدوث الأعراض المرضية.

يطلق على هذا النوع من التأثير: **تأثير التضاد بالتنافس Competitive antagonists** بين "الدواء" والمادة المرضية.

مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة
ANTI HISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER
AGENTS

أسس الوقاية والعلاج:

ان آلية تأثير مُضادات الهيستامين هي **آلية تأثير التضاد بالتنافس competitive antagonism**.

فمضادات الهيستامين الحقيقية هي التي تُنتج تأثيرات علاجية من خلال تحويل سلبي لمستقبلات الهيستامين **negative modulation of histamine receptors** (هناك أدوية أخرى يمكن أن تملك احد التأثيرات المضادة للهيستامين لكن لا تُعد من مضادات الهيستامين الحقيقية مثل الغلوكورتيكويدات glucocorticoids ، الكورتيزون وغيره) .

والمصطلح مضاد هيستامين antihistamine يشير فعلياً إلى مُناهضات مُستقبلات الهيستامين H_1 (**H_1 receptor antagonists**) ، أي هي ناهضات عكوسة inverse agonists .

فهي تتنافس مع الهيستامين على مقرات ارتباطه مع المُستقبله receptor . وهذا يعني أن مضادات الهيستامين لا تزيل الهيستامين من الجسم .

مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة ANTI-HISTAMINIC AND RELATED ANTI-ALLERGIC AND ANTI-ULCER AGENTS

مستقبلات الهيستامين H1 و H2 و H3

Histamine Receptors H1, H2 and H3

تُعزى فعالية الهيستامين إلى تأثيره المنشط **Activation** لعدد من المُستَقْبَلات أطلق عليها **مستقبلات H1** و **H2** ولاحقاً **مستقبلات H3** (مستقبلات ذاتية **Autoreceptors**).

■ تتواجد المستقبلات **H1** في القصبات، الأمعاء، الرحم، الغدد اللعابية وفي لب الكظر **Meduloadrenal** بينما

■ تتواجد المستقبلات **H2** في القلب، المعدة، الخلايا البدينة **Mast cells** والكريات البيض القَعْدَة **Basophils**.

■ وتتواجد المستقبلات **H1** و **H2** معاً في الجهاز العصبي المركزي، الأوعية الدموية وجدار الأوعية الشعرية.

■ أما المستقبلات **H3** فقد افترض (عام 1999) أنها تعمل كمستقبلات ذاتية (سابقة للمَشْبِك **Presynaptic**) وقد وُجد أنها تتموضع أيضاً في النُّسج المحيطة بما فيها الغشاء المخاطي المعدي وفي النهايات العصبية الؤدية في القلب

□ إن تنشيط المستقبلات **H₁** يؤدي إلى تضيق القصبات والأمعاء وزيادة إفراز اللعاب وزيادة إفراز لب الكظر، وزيادة نفوذية الأوعية الشعرية (تقود إلى الوذمة **edema**)

مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة ANTI-HISTAMINIC AND RELATED ANTI-ALLERGIC AND ANTI-ULCER AGENTS

مستقبلات الهيستامين H1 و H2 و H3 Histamine Receptors H1, H2 and H3

❖ **تَبَطُّ أو تُلْجَم المستقبلات H1** بواسطة مضادات الهيستامين التقليدية **Classic** أو الجيل الأول من مجموعة مشتقات الإيثيلين دي أمين **Ethylene-diamine** ومجموعة مشتقات الإيثانول أمين **Ethanolamine** ومجموعة مشتقات البروبيل أمين **Propylamine**.

❖ **بينما تُبَطُّ أو تُلْجَم المستقبلات H2** بواسطة مضادات الهيستامين المشتقة من نواة الإيميدازول **Imidazole** والبولة الكبريتية **Thiourea**.

وفي السنوات العشرين الماضية ظهرت في الأسواق الدوائية أدوية ذات ألفة انتقائية للمستقبلات **H1** لكن ليس لها تأثير مهدئ (أولها تأثير خفيف)، ويمكن أن يكون لها تأثير مضاد للتحسس بغض النظر عن التأثير المضاد للهيستامين، وقد سُمِّيت هذه الأدوية بالجيل الثاني من مضادات الهيستامين التقليدية. وقد كانت هذه الأدوية نتيجة البحوث المستفيضة بغية إيجاد مضادات للهيستامين ليس لها تأثير مهدئ **Nonsedating** يمكن استعمالها دون ظهور التأثير المثبط على الجملة العصبية المركزية.

أما مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات **H3** فيبدو أنها ستكون مفيدة في معالجة بعض الاضطرابات العصبية كالوَهَن.

وأخيراً ثمة تقارير علمية تفيد بوجود مستقبلات **H4**

ANTI-HISTAMINIC AND RELATED ANTI-ALLERGIC AND ANTI-ULCER AGENTS

Clinical uses of Antihistamines الاستعمالات السريرية لمضادات الهيستامين

١. التهاب الأنف التحسسي. Allergic rhinitis.
٢. تحسس الملتحمة conjunctivitis العين الحمراء القرمزية. (pink eye).
٣. حالات التحسس الجلدي Allergic dermatological conditions الشرى Urticarial.
٤. وذمة وعائية. Angioedema.
٥. حكة Pruritus (لدغة الحشرات، التهاب الجلد التأتبي atopic dermatitis).
٦. تفاعل تأقي. Anaphylactic reactions.
٧. الغثيان والقيء (الجيل الأول من مضادات الهيستامين – H1).
٨. توليد التهدئة Sedation الجيل الأول من مضادات الهيستامين – H1).

مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة
ANTI-HISTAMINIC AND RELATED ANTI-ALLERGIC AND ANTI-ULCER
AGENTS

التأثيرات الضائرة (الثانوية) Adverse Effects لمضادات الهيستامين

تترابط التأثيرات الضائرة (الثانوية) الآتية من الجيل الأول من مضادات الهيستامين - H₁ مع عدم انتقائيتها في إحصار مستقبلات الهيستامين - H₁ والمستقبلات كولينية المفعول (التأثير المضاد للفعل الكوليني anticholinergic)

تعود التأثيرات الضائرة (الثانوية) لمضادات الهيستامين - H₁ إلى تثبيط الجهاز العصبي المركزي CNS depression. أما هذه التأثيرات الثانوية فهي:

1- التهدئة Sedation. 2- الدوار Dizziness. 3- طنين الأذن (ringing in the ear). 4- تشوش الرؤية Blurred vision. 5- عدم التناسق Incoordination. 6- جفاف الفم Dry mouth. 7- نعاس drowsiness.

أما مضادات الهيستامين H₁ من الجيل الثاني الجديدة فهي أكثر انتقائية لمستقبلات الهيستامين المحيطية ولا تسبب النعاس أو تشوش الرؤية أو جفاف الفم

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

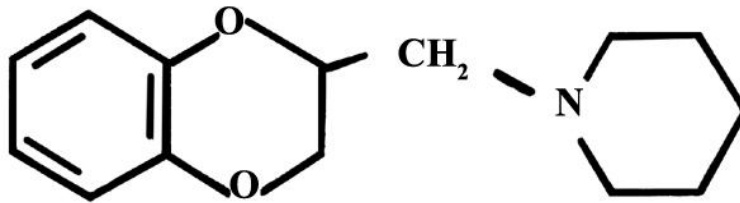
دراسة علاقة البنية – التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية:

تعد مضادات الهيستامين بأنها زمرة متجانسة من وجهة نظر فارماكولوجية. ولكنها تشمل عدة مجموعات كيميائية مختلفة اكتُشفت بعضها إثر بعض ابتداء من ملاحظات أولية، وهي أن مظاهر التسمم بالهيستامين تبدو وكأنها مظاهر اضطرابات عامة في عمل الجهاز العصبي المستقل (S.N.A) لذلك فقد توجهت البحوث نحو الأدوية المؤثرة على هذا الجهاز لأجل إمكانية إيجاد مركبات مضادة لتأثير الهيستامين، فمن الأدوية المعروفة بتأثيرها المضاد لتشنج القصبات (أحد مظاهر الخلل في عمل الجملة العصبية المستقلة) نجد:

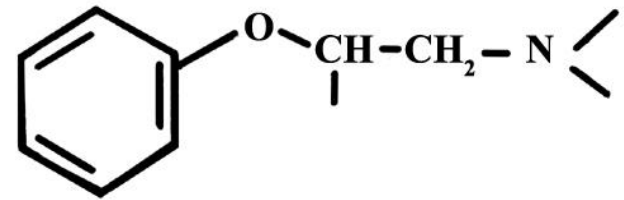
- الأدرينالين (الايبينفرين) ومنبهات العصب الودي.

- الأتروبين ومثبطات العصب نظير الودي.

- البابافرين والثيوفيلين وحالات التشنج Spasmolytic



Piperoxanne



مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

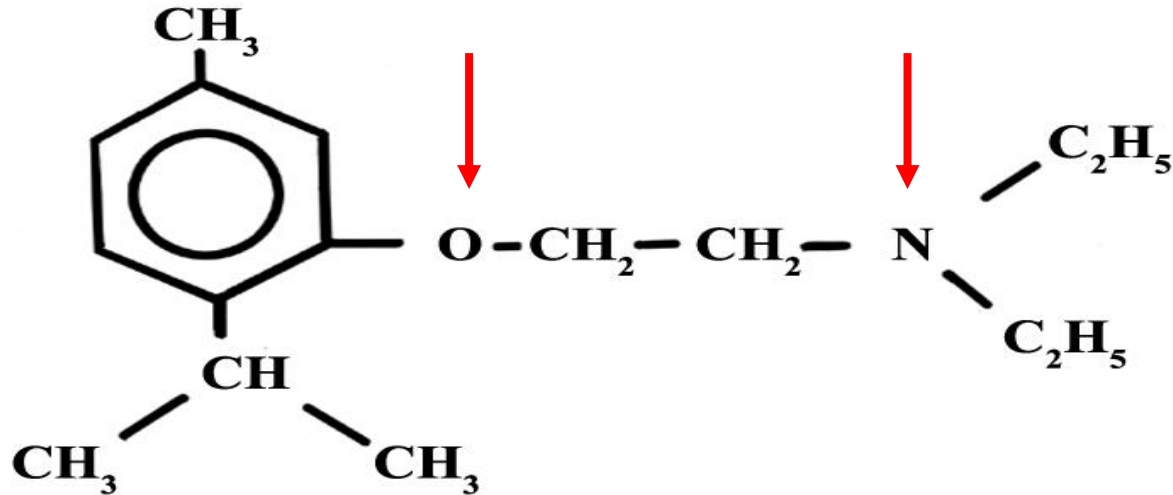
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

دراسة علاقة البنية – التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية

وبغية إيجاد الجزء الفعّال في بنية هذا المركب. استحضّر **Fourneau** العديد من مشابهاته البنيوية بعد اعتبار البيبيروكسان وكأنه ايتير- آريلّي وألكيلي محتويّاً على أزوت عضوي أساسي بالموضع (بيتا) (بالنسبة للوظيفة الايتيرية).

وبالفعل فقد وجد أن أحد هذه المركبات: ثيموكسي إيثيل- دي إيثيل أمين يتمتع بخواص فارماكولوجية مضادة للتشنج:

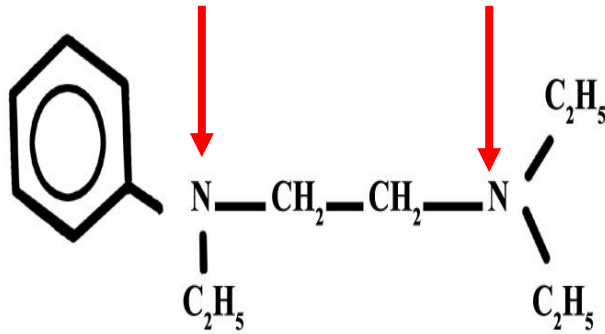


مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

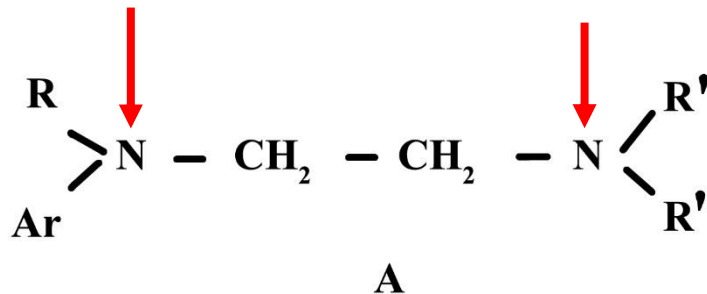
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

دراسة علاقة البنية – التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية

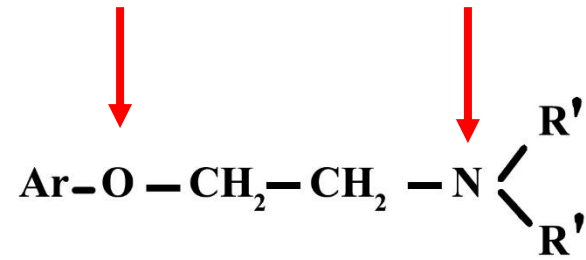


وكذلك فإن أحد هذه المركبات المشتق من مجموعة
الإيثيلين دي أمين (استبدال آزوت بالأوكسجين في
السلسلة الجانبية في المركب السابق) قادر على حماية
حيوانات التجربة ضد تشنج القصبات

ومع أن هذين المركبين لم يستعملوا في المداوة لأن المقدار الدوائي قريب من المقدار السمي، فإن البنية
الكيميائية لهما قد أصبحت نموذجاً للبنية العامة للمركبات ذات الفعالية المضادة للهيستامين (A) و (B).



A



B

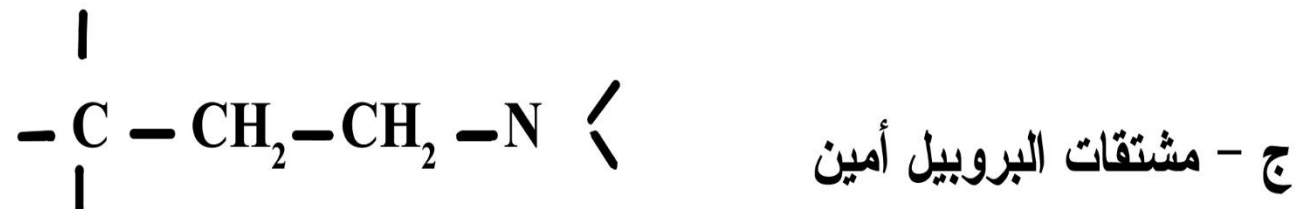
مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

دراسة علاقة البنية – التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية

تبين فيما بعد أن استبدال الكربون بالآزوت أو الأوكسجين يعطي مجموعة جديدة من مضادات الهيستامين يكون الهيكل الأساسي فيها هو البروبيل أمين.
بصورة عامة يمكن تصنيف المركبات الأساسية المضادة للهيستامين حسب ثلاث زمر:



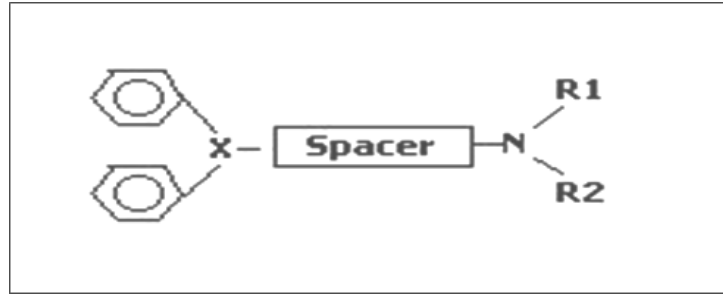
مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

دراسة علاقة البنية – التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية

ويمكن تلخيص علاقة البنية – التأثير انطلاقاً من البنية العامة التالية على النحو الآتي:



١. وجود حلقتان عطريتان aromatic ترتبطان بذرو آزوت أو أوكسيجين أو كربون مركزية central (X).

٢. مِفْسَاح Spacer (مسافة) بين الذرة المركزية والمجموعة الأمينية، عادة من ٢ إلى ٣ ذرات كربون في الطول (يمكن أن تكون سلسلة خطية linear مشبعة أو غير مشبعة أو حلقية أو سلسلة متشعبة branched).

٣. تبادل المجموعة الأمينية مع جذرين ألكيلين alkyl صغيرين.

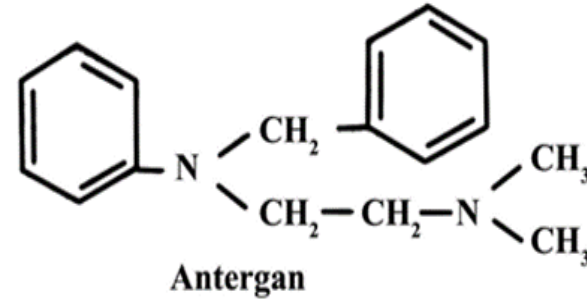
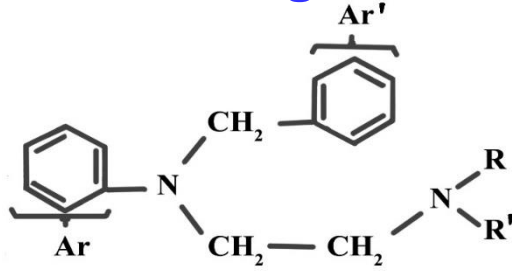
٤. يكون مركز عَدَمِ التَّنَاطُرِ المِرَآئِيّ في (X) Chirality at X وعندما تكون الحلقتان في مستويين مختلفين different planes تزداد الفعالية الدوائية للدواء.

أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

١ . المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومُضاهئاته Antergan and analogous



الصيغة الكيميائية العامة لمشتقات الإيثيلين دي أمين

علاقة البنية – التأثير:

المركب النموذج في هذه المجموعة هو **الأنترغان** (Antergan) ($R = R' = CH_3$) الذي لم يعد يستعمل الآن لأنه يسبب أعراض عدم تحمل مزعجة (حرقة – قيء – دوار...). وبغية زيادة قدرة التحمل والحصول على مركبات أقوى يمكن أن نميز اتجاهين في تعديل بنية **الأنترغان**:

الأول: يتوجه نحو تبديل الحلقة العطرية **Ar** أو **Ar'** بحلقات إيزوستيرية **Isostere** غير متجانسة كاليريدين، البيريميدين، التيوفين، فوران

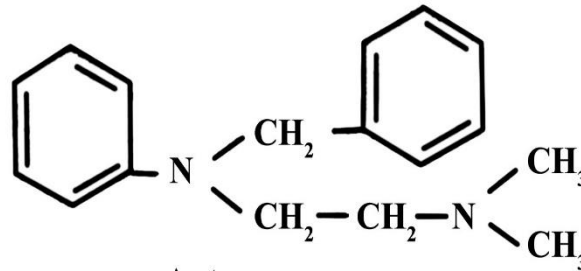
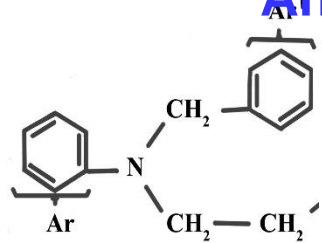
والثاني: يتوجه نحو الحفاظ على عدد ذرات الكربون بين ذرتي الآزوت في بنية الإيثيلين دي أمين مع إمكانية إدخال إحدى أو هاتين الذرتين في بنية حلقة غير متجانسة (بيبيرازين – بيروليدين).

أو

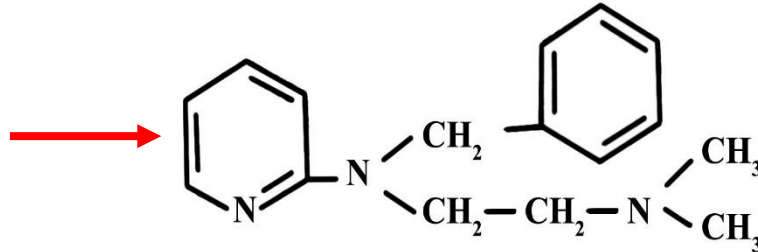
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

I. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

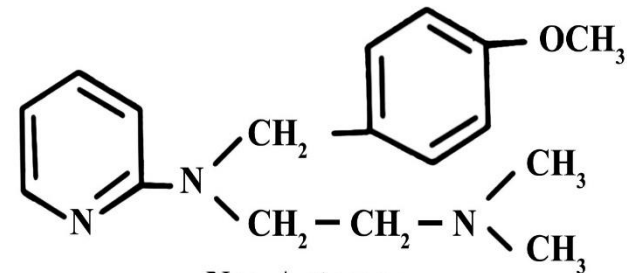
١. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومضاهئاته Antergan and analogous



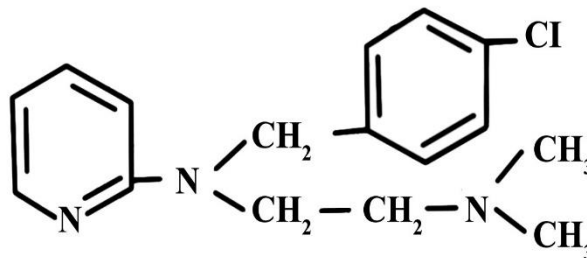
Antergan



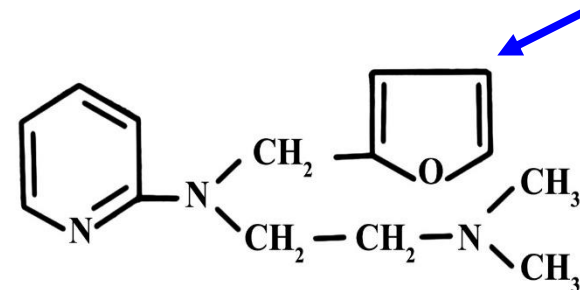
Pyribenzamine
Tripelenamine



Neo-Antergan
Mepyramine



Chlorpyramine



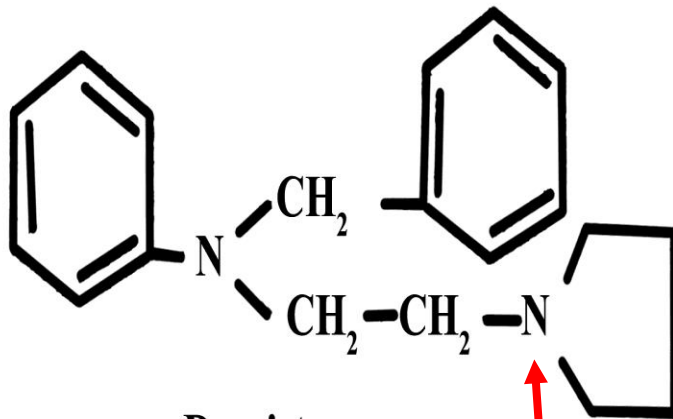
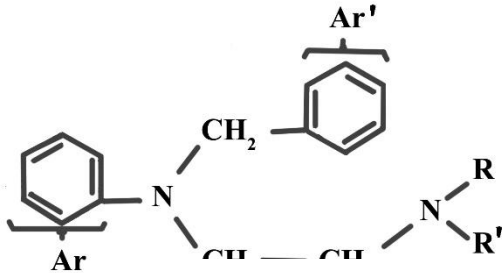
Foralaminine

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول
أو

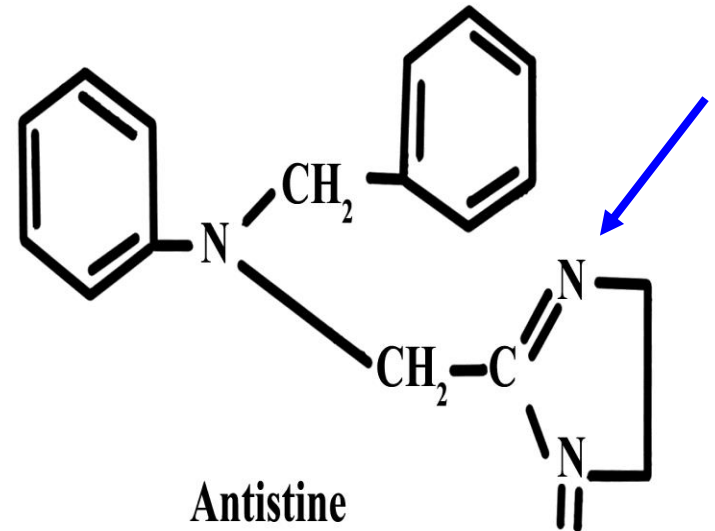
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

١. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومُضاهئاته Antergan and analogous



Domistan
Histapyrrodine



Antistine
Antazoline

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

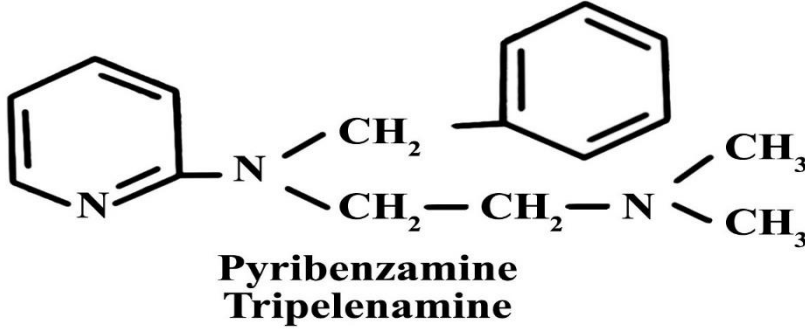
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

1. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومُضاهئاته Antergan and analogous

(1) التريبيلينامين Tripelenamin



البنية: 2- بنزيل [2- (دي ميثيل أمينو) إيثيل] أمينو بيريدين.
يستعمل بشكل ملح سترات أو هيدروكلوريد. وقد استُبدلت
حلقة البيريدين بالفينيل (الحلقة العطرية Ar في الصيغة الكيميائية
العامة لمشتقات الإيثيلين دي أمين).

كان التريبيلينامين الإيزوستير الأول للأنترغان الذي استعمل في المداوة.

تبين أنه فعال **كالدي فينيل هيدرامين** (من مشتقات الأمينو إيثانول المضادة للهيستامين) ويمتاز عنه
بأن تأثيراته الجانبية أقل، إنما قد يسبب **النعاس**، وقد يحدث خللاً في إمكانية إنجاز العمل الذي
يتطلب انتباهاً. **ويجب تجنب تناول الكحول أثناء استعماله.**

يستعمل في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية ويعطى بمقدار 100 – 200 ملغ يومياً
عن طريق الفم

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الاول

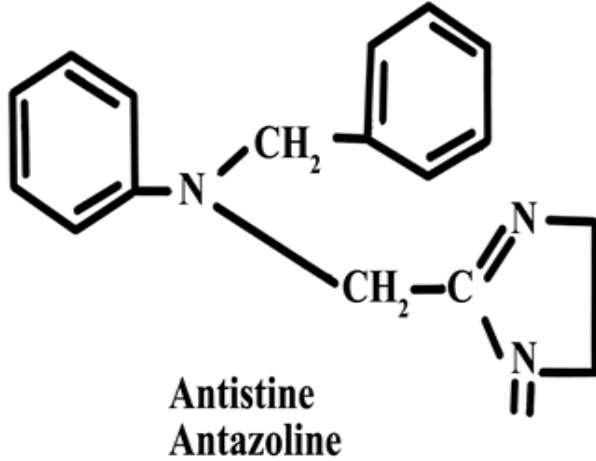
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

1. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومُضاهئاته Antergan and analogous

(٢) فُسفات الانتازولين Antazoline Phosphate



البنية: تكون فيها ذرة آزوت المجموعة الأمينية مندمجة في حلقة ايميدازول **imidazole** ولكن تبقى السلسلة الجانبية مكونة من ذرتي كربون بين الذرة المركزية والمجموعة الأمينية، كما هي الحال في الصيغة الكيميائية العامة لمشتقات الإيثيلين دي أمين.

الاستعمال:

يُعد الانتازولين أقل قوة من باقي مُضادات الهيستامين التقليدية (الجيل الأول)، لكنه يتميز بأنه أقل تهييجاً لجهاز الهضم وله تأثير مُخدر موضعي الذي يجعل استعماله بشكل قطرات عينية.

يُستعمل بمقدار ٦٠٠ ميلي غرام يومياً عن طريق الفم أو قطرة عينية.

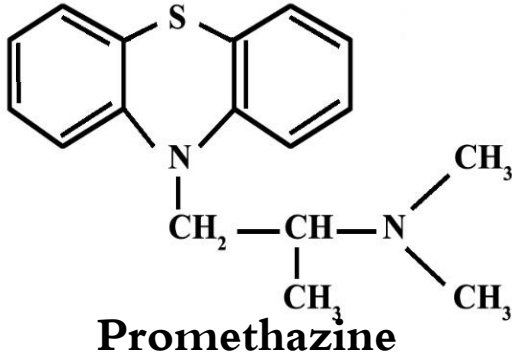
مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

2. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين



علاقة البنية – التأثير:

كان أول مشتقات هذه المجموعة مركب البروميثازين

Promethazine الذي يحمل اسم فينيرغان

Phenergan، ولقد جرت العادة بتقديم هذا المركب

كنموذج كيميائي ناتج عن الدراسة العملية لمفهوم العلاقة بين

البنية والتأثير الدوائي

وبالحقيقة فإن الخواص المضادة للهيستامين لهذا المركب كانت قد اكتُشفت بطريق الصدفة في أثناء دراسة بعض مشتقات الفينوثيازين، التي تحمل سلسلة جانبية أمينية، كمركبات مضادة للملاريا، ففي أثناء هذه الدراسة أظهر أحد هذه المشتقات (البروميثازين) فعالية قوية مضادة لتأثير الهيستامين

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

2. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين

علاقة البنية – التأثير:

انطلق Bovet من بنية الأترغان

المعروف في ذلك الوقت بتأثيره

المضاد للهيستامين، واعتبره أنه ناتج

من تثبيت سلسلة جانبية هي **دي ميتيل**

أمينو -2 إيثيل على أزوت البنزيل

فينيل أمين.

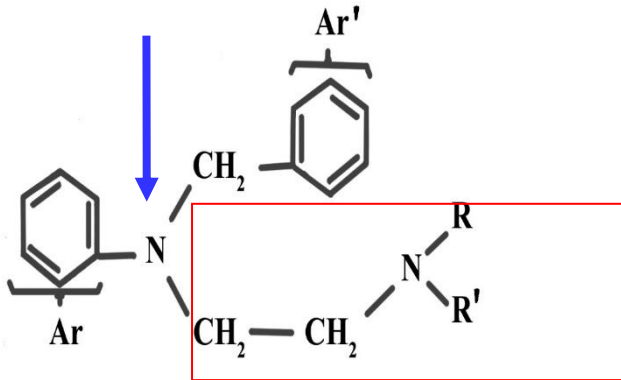
ولقد أخذ هذا الجزء **(بنزيل فينيل أمين)**

وأجرى عليه بعض التعديلات

الكيميائية حسب "القوانين" المعروفة

في الكيمياء الصيدلانية واستُحصل على

النتائج التالية:^{٢١}



مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

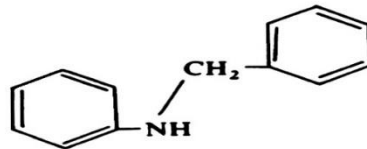
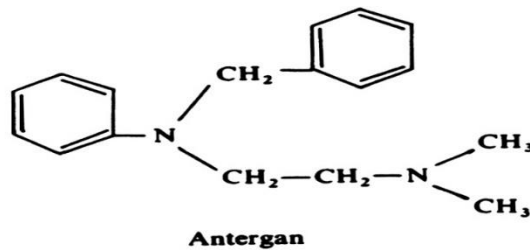
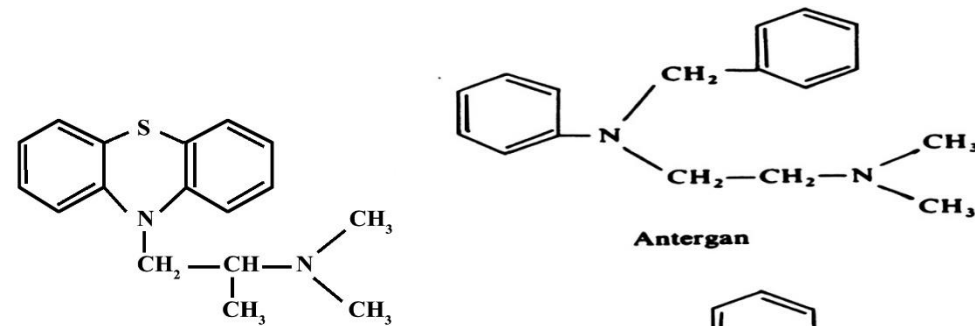
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

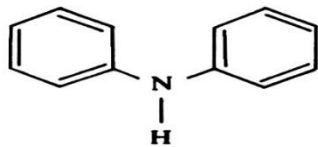
١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين

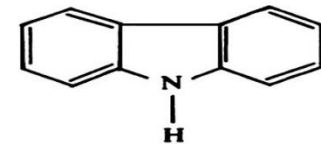
علاقة البنية – التأثير:



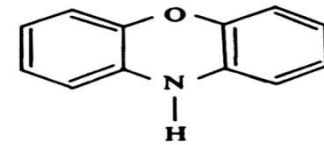
Benzylaniline



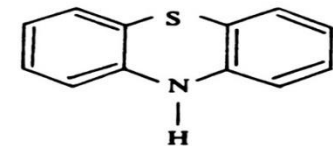
Diphenylamine



Carbazole



Phenoxazine

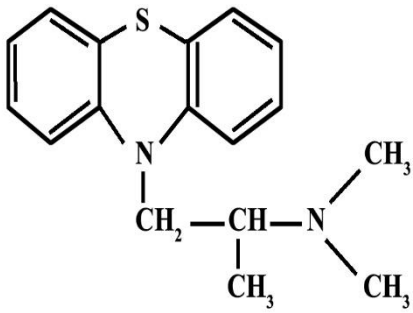


Phenothiazine

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1



١. مشتقات الإيثيلين دي أمين

٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة

ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

علاقة البنية – التأثير

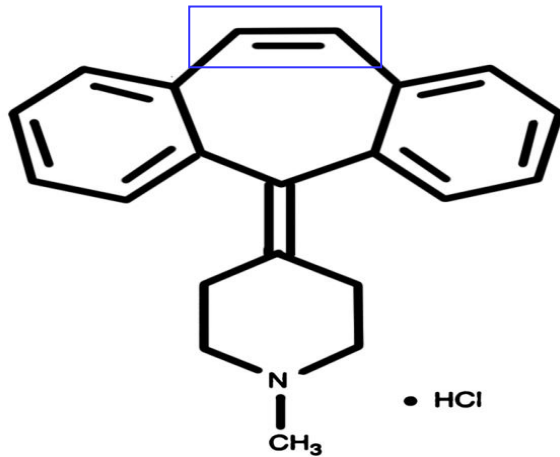
إذا استُبدلت مجموعة الفاينيل Vinyl بذرة الكبريت (مجموعة ايزوستيرية للكبريت) في نواة الفينوثيازين

فتتشكل نواة ايزوستيرية هي نواة الدي بنزو سيكلوهيبتين (مركب سيبروهيبتادين) أو إذا كانت مجموعة

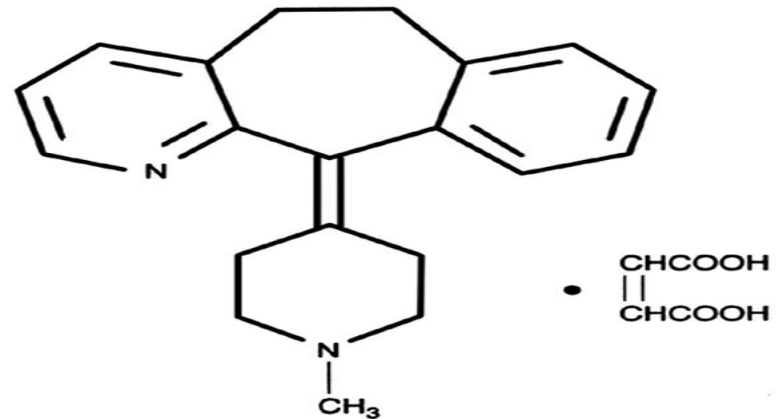
الفاينيل مشبعة (إيثيلين) فتتشكل نواة الدي بنزوسيكلوهيبتان (مركب الآزاتادين)، وإذا استُبدل بذرة

الآزوت ذرة كربون من النموذج =C=، فتعد المركبات الناتجة من مضاهئات الفينوثيازين

المضادة للهيستامين



Cyproheptadine Hydrochloride



Azatadine Maleate

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

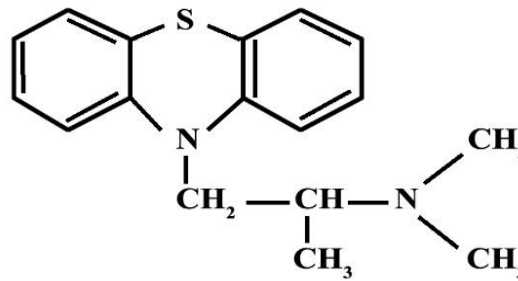
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين

(١) هيدروكلوريد البروميثازين: Promethazine Hydrochloride (Phenergan)



Promethazine

علاقة البنية – التأثير:

١- إن تفرع ramification السلسلة الجانبية المكونة من ذرتي كربون بين آزوت حلقة الفينوثيازين وآزوت المجموعة الأمينية (سلسلة الإيثيل)، كما هي الحال هنا في بنية البروميثازين يزيد الفعالية المضادة للهيستامين.

٢- إن زيادة عدد ذرات الكربون في السلسلة الجانبية من ٢ (سلسلة الإيثيل)، إلى ٣ (سلسلة البروبيل) ينقص الفعالية المضادة للهيستامين ويزيد الفعالية المضادة للدوبامين Dopamine فيصبح المركب من مضادات الدهون (راجع الفصل السابع: مضادات الدهون neuroleptics = antipsychotics)

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

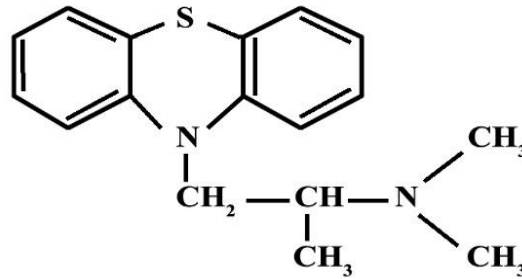
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

2. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين

(١) هيدروكلوريد البروميثازين (Promethazine Hydrochloride (Phenergan



Promethazine

الاستعمال:

يعد البروميثازين المركب الأول من مضادات الهيستامين المشتقة من نواة الفينوثيازين.

ويتميّز أيضاً بأنه يملك خواصاً أخرى مضادة للغثيان antinausea ومضادة للفعل الكوليني Anticholinergic وله تأثير مهدئ.

ويستعمل أيضاً لتعزيز تأثير الأدوية المسكنة للألم Analgesic.

يعطى بمقدار 25 – 150 ملغ بشكل حبابات حقن، أقراص، شراب أو كريم.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

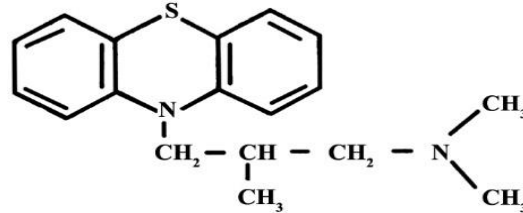
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

2. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين

(2) ألليممازين Alimemazine أو التريميرازين Trimeprazine

Trimeprazine



- يتمتع الألليممازين أو التريميرازين بخواص دوائية متوسطة بين خواص البروميثازين (مضاد هيستامين) وخواص الكلوربرومازين (راجع الفصل السابع: مشتقات الفينوثيازين: مُضادات الدَّهان = **neuroleptics** **antipsychotics**) ، وذلك نظراً لعدم احتواء بنيته على أي متبادل على الكربون (2).
- يتميز الألليممازين أو التريميرازين بتأثير مضاد للهيستامين أقوى من تأثير البروميثازين (1,5 – 5 مرات) ويبيدي في الوقت نفسه نفسه تأثيراً مهدئاً للجملة العصبية المركزية مشابهاً لتأثير الكلوربرومازين المضاد للدَّهان.
- يستعمل الألليممازين أو التريميرازين **مضاداً للحساسية (مضاد للحكة بشكل رئيسي)** ومضاداً للسعال ومنوماً قبل العمليات الجراحية (بخاصة عند الأطفال).
- **يعطى بمقدار (10 – 50) ميلي غراماً في اليوم للبالغين و (7,5 – 10) ميلي غراماً للأطفال عن طريق الفم أو حقناً في العضل أو بشكل تحاميل.**

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

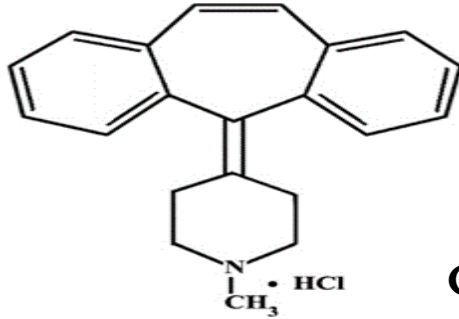
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

2. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين

(3) هيدروكلوريد السيبروهيبتادين Cyproheptadine Hydrochloride (Periactin)



Cyproheptadine Hydrochloride

علاقة البنية – التأثير: راجع علاقة البنية – التأثير
للمجموعة الفينوثيازين Phenothiazine أعلاه

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يملك السيبروهيبتادين كلا الخاصتين المضادة للهيستامين والمضادة للسيروتونين **Antiserotonin** (مضادات الدهون) ،
- ويستعمل أيضاً **مضاداً للحكة Antipruritic** أما تأثيراته الثانوية البارزة فتتجلى بالتهدئة **Sedation** إنما لمدة قصيرة تنتهي بعد ٤ ٣ أيام من انتهاء المعالجة.
- يستعمل أيضاً في تنبيه الشهية **stimulate appetite** عند الأشخاص الذين لديهم فقد شهية **anorexia**.
- ^٧ يعطى بمقدار ٣-٥ ملغ يومياً عن طريق الفم بشكل مضغوطات أو شراب.

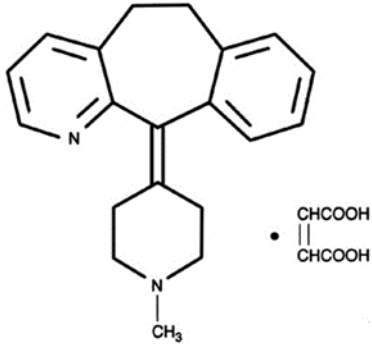
مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

2. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهيستامين



(4) ماليات الآزاتادين (Zadine) Azatadine Maleate

علاقة البنية – التأثير: راجع علاقة البنية – التأثير لمجموعة
الفينوثيازين Phenothiazine أعلاه.

Azatadine Maleate

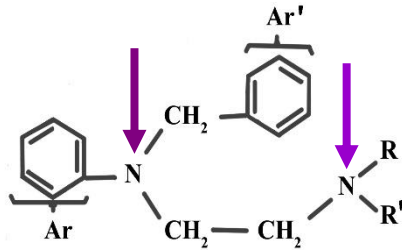
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- ☐ يُعدّ الآزاتادين من ايزوستيرات السيبروهيتادين البنيوية إذ استُبدلت حلقة بيريدين بإحدى حلقتي البنزين في نواة الدي بنزوهيتان.
- ☐ وهو أحد مضادات الهيستامين الفعولة ذات المفعول طويل المدة نسبياً مع فعالية مضادة للسيروتونين.
- ☐ يتوافر بشكل أقراص بتركيز 1 ميلي غرام.
- ☐ يعطى بمقدار 2 – 4 ملغ يومياً عن طريق الفم.

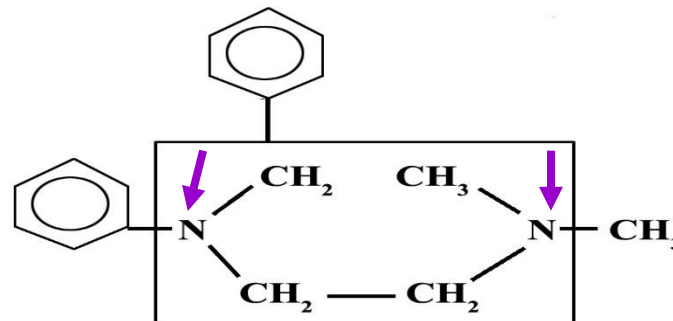
مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

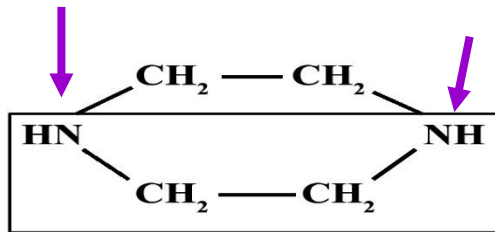
١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES



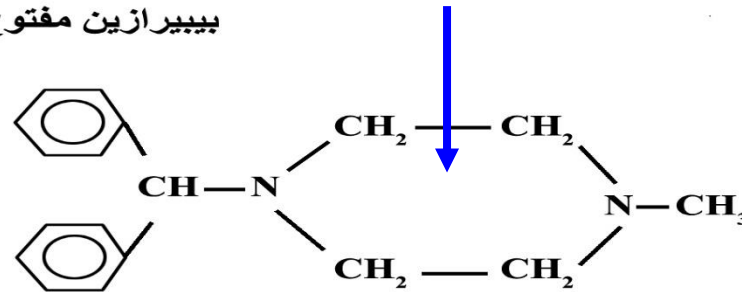
٣. مجموعة البيرازين Piperazines



بيبيرازين مفتوح



إيثيلين دي أمين



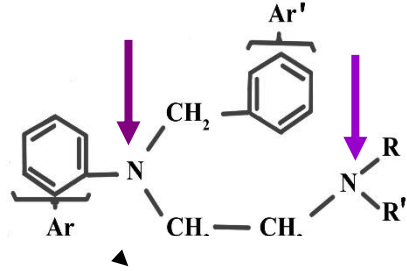
سيكليزين

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

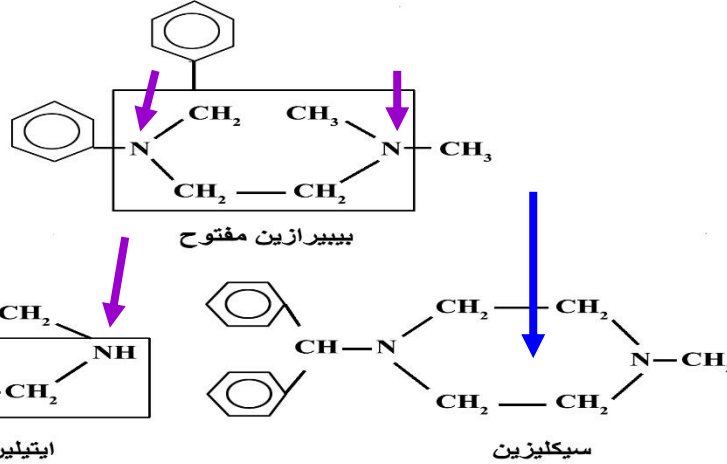
أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES



3- مجموعة البييرازين



علاقة البنية – التأثير:

كان أحد الاتجاهات في تطوير بنية الأنترغان الحصول على مركبات تحتفظ في بنيتها على "المسافة" بين ذرتي الآزوت، أي وجود مجموعتي ميثيلين $N - CH_2 - CH_2 - N$ (هناك بعض المركبات تحتوي على أكثر).

اتجهت الأنظار نحو البييرازين كمصدر محتمل لأدوية مضادة للهيستامين، فنجد في هذه النواة المسافة نفسها بين ذرتي الآزوت أي هيكل الإيثيلين دي أمين.

وبالمقابل، يمكن أن نرى في بنية الأنترغان حلقة بييرازين مفتوحة. وإذا كان تثبيث أحد الجذور العطرية على إحدى ذرتي الآزوت في البييرازين لم يؤدي إلى مركبات قوية الفعالية، إلا أن تثبيث جذر البنزيدريل قد أدى إلى الحصول على مركب فعال دوائياً هو السيكليزين.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

I . مشتقات الإيثيلين دي أمين

3- مجموعة البيرازين

البنية العامة لمركبات مجموعة البيرازين:

نجد في البنية العامة أن **الآزوت الأول** في البيرازين يرتبط بمجموعة بنزيدريل Benzhydryl **والآزوت الثاني** يرتبط بجذور تختلف من مركب إلى آخر.
المركبات الرئيسة :



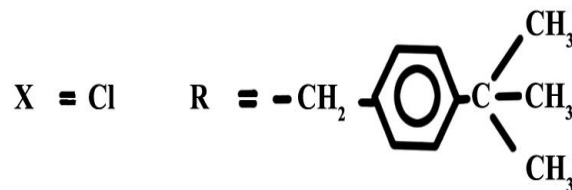
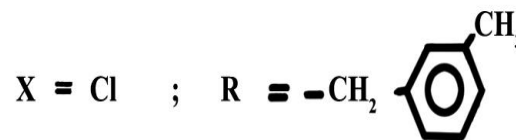
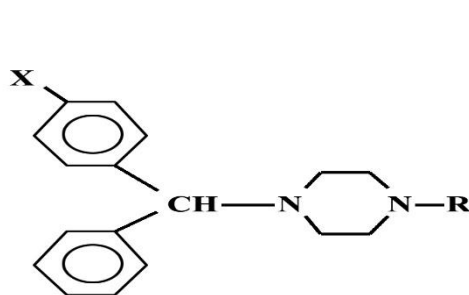
سيكليزين Cyclizine

سيناريزين Cinnarizine

كلوروسيكليزين Chlorocyclizine

Meclizin

ميكليزين



Buclizine

بوكليزين

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

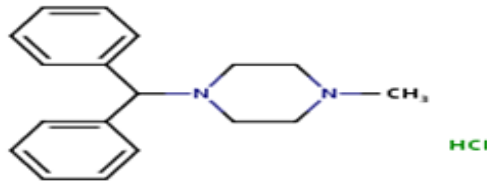
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

٣. مجموعة البيرازين Piperazines

(١) هيدوكلوريد السيكليزين (Marezine) Cyclizing Hydrochloride



الاستعمال:

يستعمل هيدوكلوريد السيكليزين في معالجة الأعراض المترابطة مع داء السفر motion sickness، والدوخة vertigo وبعد استعمال المخدرات العامة .

يعطى بمقدار ٥٠ – ١٥٠ ميلي غرام قبل السفر بمدة ساعة أو أكثر حسب الحالة

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

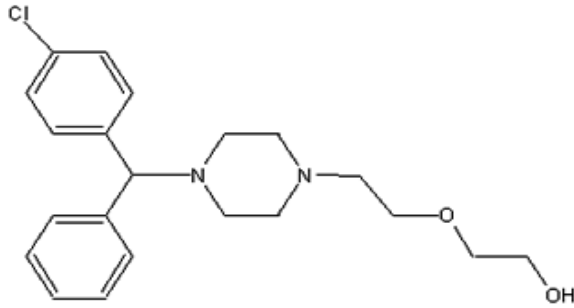
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

1. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

3. مجموعة البيرازين Piperazines

(2) هيدروكسيزين Hydroxyzine



Hydroxyzine

الاستعمال:

من أقدم مضادات الهيستامين (١٩٥٦)، ويملك خواصا مضادة للشعور بالقلق anxiolytic قوية، فيستعمل في معالجة الحكة itching وداء الحركة المحرض بالشعور بالغثيان motion sickness-induced nausea، إضافة إلى استعماله في الطب النفسي مزيلا للقلق.

يعطى بمقدار يومي ٢٠٠-٤٠٠ ملغ فمويا أو حقنا حسب الحالة.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

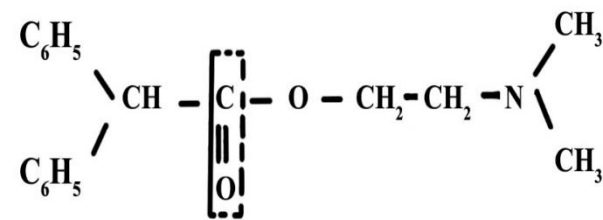
II . مشتقات أمينو – إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

AMINOALKYL ETHERS اثيرات الأمينو ألكيل

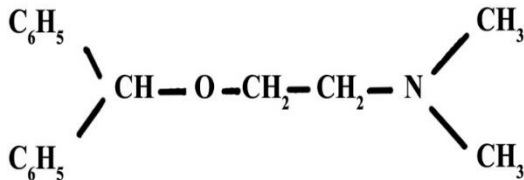
علاقة البنية – التأثير:

- استوحيت بنية هذه المشتقات من بنية أحد المركبات المعروفة بتأثيرها المضاد للتشنج أو التأثير المضاد للتأثير كوليني الفعل Anticholinergic، وهو الايستر الأمينى لحمض الدي فينيل أسيتيك. كان أول مركب استعمل في المعالجة من هذه السلسلة هو الدي فينيل هيدرامين المعروف باسم بينادريل Benadryl:



ايستر اميني مضاد للتشنج

- تحتوي كل مركبات هذه السلسلة على مجموعة دي آريل ميثيل . وقد وجد أن استبدال جذر ميثيل بهيدروجين الكربون الأوسطى يقوي الفعالية المضادة للهيستامين.



دي فينيل هيدرامين

- التعديلات الكيميائية التي أجريت على بنية الدي فينيل هيدرامين فقد كانت إما في مستوى الحلقات العطرية، كإدخال متبادلات جديدة عليها أو استبدال بها حلقات أخرى غير متجانسة، أو في مستوى السلسلة الجانبية وذلك إما بمستوى متبادلات الآزوت أو بمستوى إدخال الآزوت في حلقة غير متجانسة خماسية أو سداسية

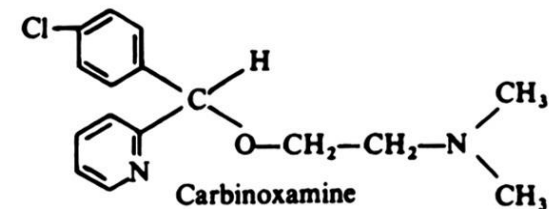
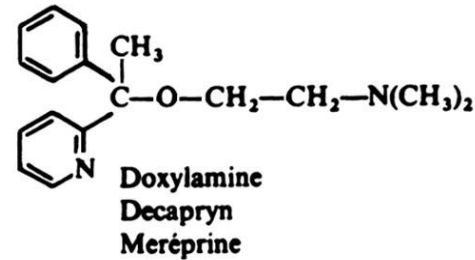
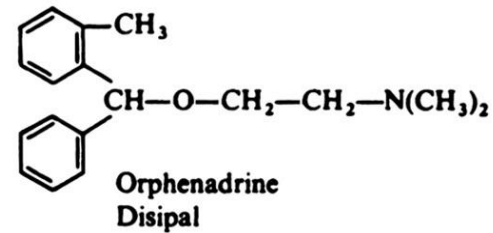
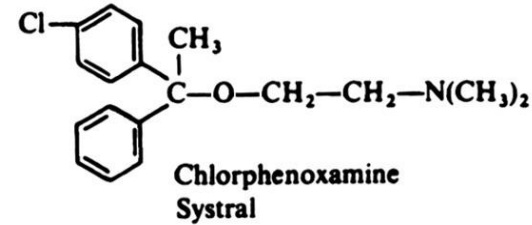
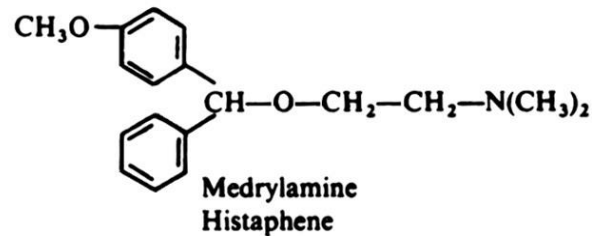
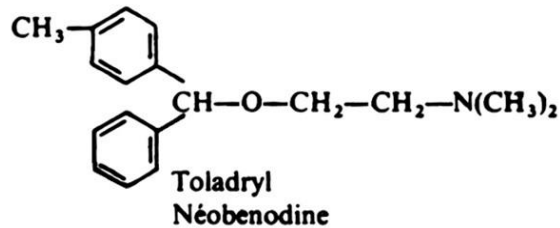
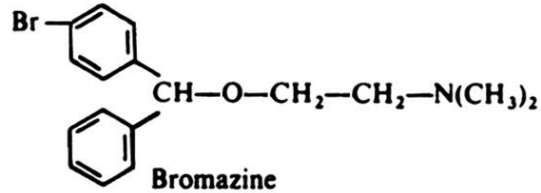
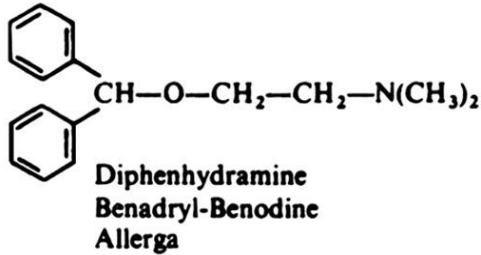
مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

AMINO-ETHANOL مشتقات أمينو – إيثانول

أ



مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

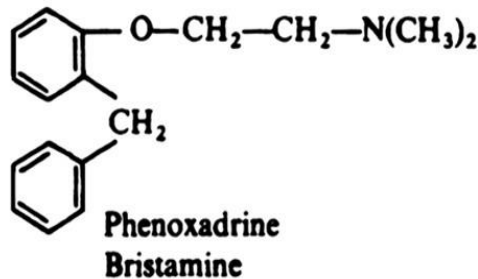
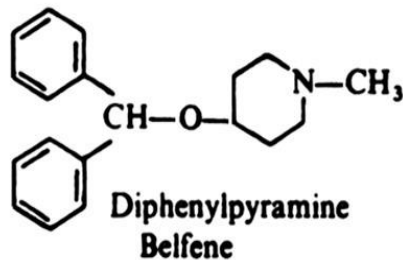
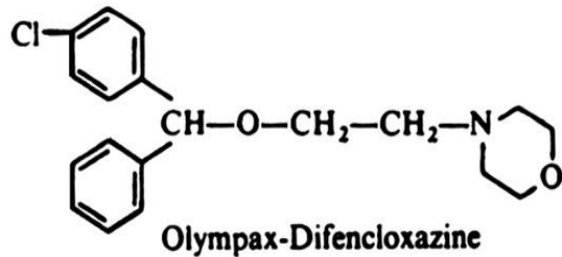
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

AMINO-ETHANOL مشتقات أمينو – إيثانول

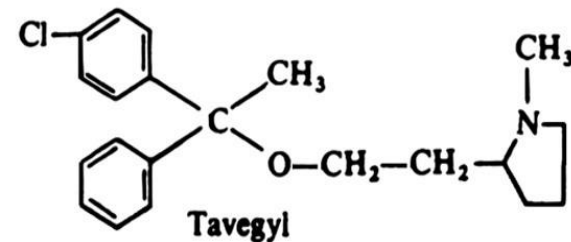
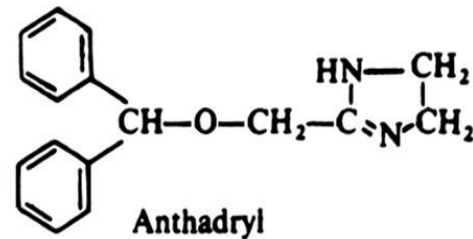
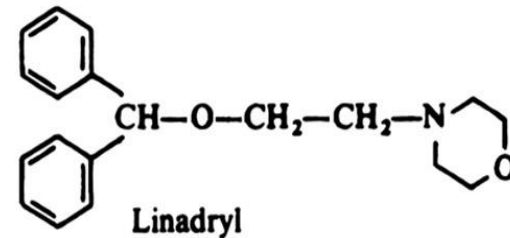
II .

أو

AMINOALKYL ETHERS ايثرات الأمينو ألكيل



Allergefon



اللوحة (٦-٦) المركبات الرئيسية لمشتقات أمينو – إيثانول amino-ethanol أو
ايثرات الأمينو ألكيل المضادة للهيستامين.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

|| . مشتقات أمينو – إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

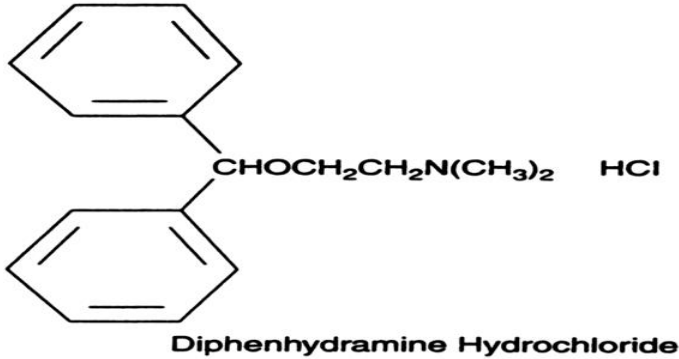
AMINOALKYL ETHERS أثيرات الأمينو ألكيل

(١) هيدروكلوريد الدي فينيل هيدرامين Diphenylhydramine Hydrochloride

البنية: هيدروكلوريد 2- (دي فينيل ميثوكسي) N, N- دي ميثيل إيثيل أمين.

الصفات: يوجد الأساس الحر بشكل سائل أما ملح الهيدروكلوريد فهو بشكل

مسحوق، مر الطعم، ينحل في الماء والكحول والكلوروفورم. تفاعله محلوله المائي بتركيز 1% حمضي (pH = 5). يوجد الدي فينيل هيدرامين أيضاً بشكل ملح تانات Tannate وسيترات Citrate.



التأثير الفارماكولوجي والاستعمال والتأثيرات الثانوية:

□ يُعد الدي فينيل هيدرامين من أقدم مضادات الهيستامين ، ويتوافر بدون وصفة طبية (Over the counter) للاستعمال كمساعد في تحريض النوم.

□ يملك، إضافة إلى تأثيره المضاد للهيستامين، تأثيراً مضاداً لاختلال الحركة Antidyskinetic ومضاداً للقيء ومضاداً للسعال وتأثيراً مهدئاً. يستعمل كأحد الأدوية المساعدة على النوم التي تصرف دون وصفة طبية.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

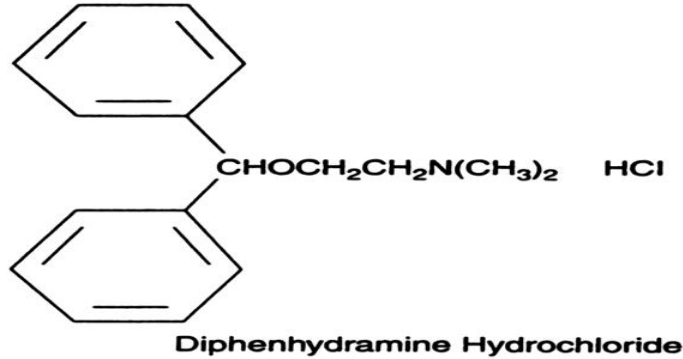
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

|| . مشتقات أمينو – إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

AMINOALKYL ETHERS اثيرات الأمينو ألكيل

(١) هيدروكلوريد الذي فينيل هيدرامين Diphenylhydramine Hydrochloride



التأثير الفارماكولوجي والاستعمال والتأثيرات الثانوية:

□ يعطى اعتيادياً بمقدار 25 إلى ٣٠٠ ميلي غرام يومياً

حسب الحالة المرضية، وهو ليس مضاداً فعالاً جداً

للمستقبلات H_1 ، إنما له أيضاً فعالية مضادة للفعل

الكولينى Anticholinergic وفعالية مهدئة.

يستعمل الذي فينيل هيدرامين في معالجة حالات تحسسية متعددة، وبدرجة أقل يستعمل كمضاد للتشنج. فيعطى حقناً أو عن طريق الفم في معالجة الشرى، التهاب الأنف rhinitis الفصلي (حمى الكأ hay fever) وبعض الالتهابات الجلدية.

أما تأثيراته الثانوية فأهمها النعاس، جفاف الفم، والخلق والأنف، ويجب تجنب تناول الكحول ومثبطات الجملة العصبية المركزية.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

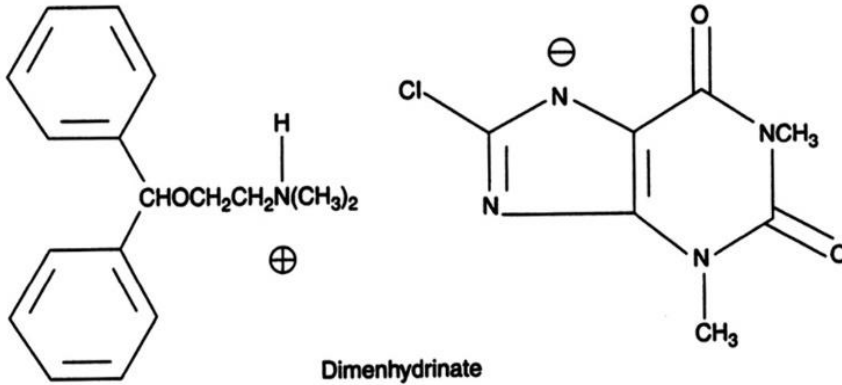
II . مشتقات أمينو – إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

AMINOALKYL ETHERS اثيرات الأمينو ألكيل

(٢) ديمنهيدرينات (Malmer Retard) Dimenhvdrinate

يُعدّ الديمنهيدرينات ملحاً لـ 8 كلوروثيوفيلينات (ثيوكلات Theoclate) للذي فينيل هيدرامين والذي يُعرف باسم Dramamine.



يستعمل الديمنهيدرينات في الوقاية من القيء الناجم عن داء الحركة أو داء السفر ومعالجته وفي معالجة القيء المفرط الحُملي Hyperemesis gravidarum، ويجب أن يعطى في الوقاية من داء السفر قبل نصف ساعة على الأقل من بدء السفر.

يسبب الديمنهيدرينات الأعراض الثانوية التي يسببها الذي فينيل هيدرامين.

يعطى بمقدار 50 – 100 ملغ للبالغين كل 4 ساعات عن طريق الفم أو بمقدار 50 ملغ حقناً أو 100 ملغ مرتين باليوم بشكل تحاميل.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

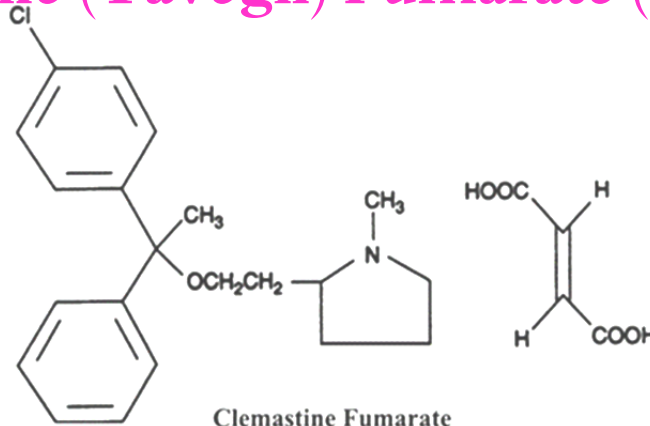
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

II . مشتقات أمينو – إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

AMINOALKYL ETHERS إيثرات الأمينو ألكيل

(٣) فومارات الكليماستين (التافيجيل) Clemastine (Tavegil) Fumarate



علاقة البنية – التأثير:

تتضمن بنية الكليماستين مركزين من مراكز عدم التناظر المرآتي Chiral centers، كل منهما له التهاؤ المطلق (R) absolute configuration.

تشير الدراسات المقارنة للمصاوغات الناتجة (R,R)، (S,S)، (R,S)، و (S,R) أن الفعالية المضادة للهيستامين مرتبطة بمركز عدم التناظر للكربون الأوسط الذي آريل ميثيل، ويسوّق المصاوغ (R, R) تجارياً.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

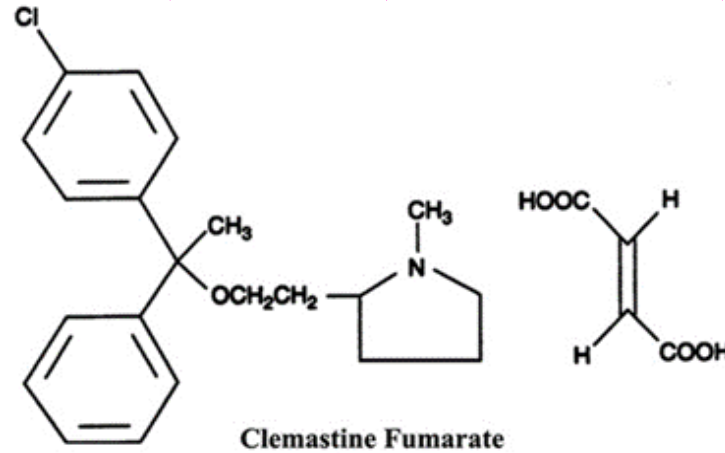
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

II . مشتقات أمينو – إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

AMINOALKYL ETHERS إيثرات الأمينو ألكيل

(٣) فومارات الكليماستين (التافيجيل) Clemastine (Tavegil) Fumarate



الاستعمال:

تتميز مركبات سلسلة الأمينو – إيثانول بتأثيرها طويل المفعول (15 – 12 ساعة).

يستعمل الكليماستين مضاداً للهيستامين ومضاداً للفعل الكولينري (مضاداً للتشنج الناجم عن تنبيه المستقبلات الموسكارينية).

يعطى بمقدار 2 – 3 ملغ يومياً عن طريق الفم، وله التأثيرات الجانبية نفسها كالتي لمضادات الهيستامين (النعاس، التهذنة).

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

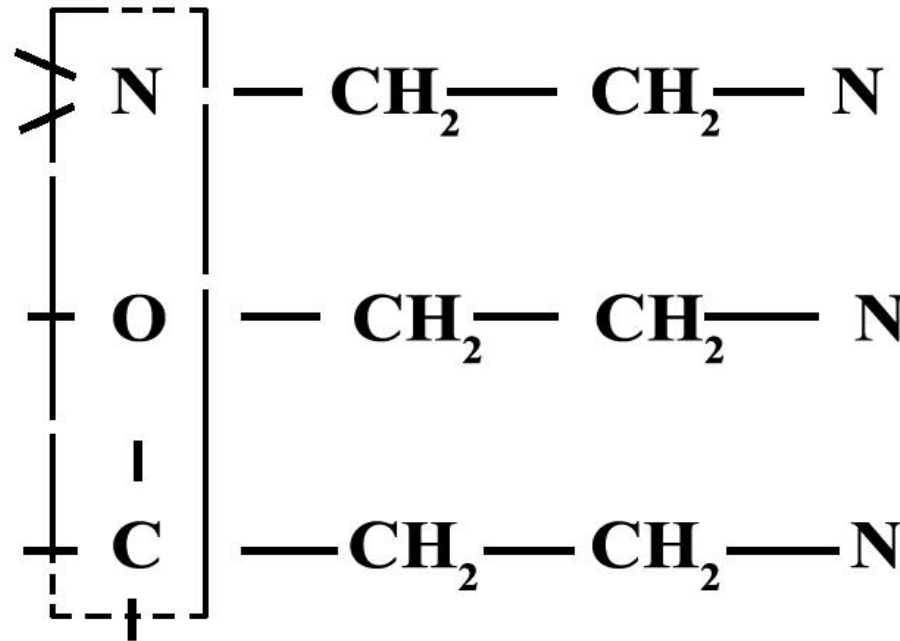
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

تشابه بنية السلسلة الجانبية في هذه المشتقات مع بنية السلسلة الجانبية في المركبات المضادة
للهيستامين السابقة، حيث يستبدل الكربون بالآزوت أو الأوكسجين



مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

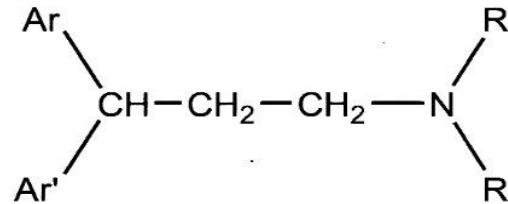
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

علاقة البنية – التأثير : تتميز مشتقات البروبيل أمين Propylamine المضادة للهيستامين بنيوياً بوجود ذرة كربون من غط sp_3 أو sp_2 ترتبط مع سلسلة كربونية مكونة من ذرتي كربون تربط الأمين الثالثي والقسم دي آريل حامل الخاصة الدوائية pharmacophore حسب الصيغة العامة التالية :



تُدعى كل مشتقات البروبيل أمين Propylamine ذات السلسلة الكربونية المشبعة الفينيرامينات Pheneramines. تتكون كلها من مجموعة حلقتين عطريتين: فينيل و ٢-بيريديل مرتبتين عبر ثلاثة ذرات كربون مع مجموعة دي ميثيل أمين. تختلف هذه المركبات عن بعضها فقط في متبادلات حلقة الفينيل في موقع بارا: H (فينيرامين)، Cl (كلورفينيرامين) ، و Br (بروم فينيرامين) . وان الفينيرامينات المهلجنة Halogenated أقوى ب ٢٠-٥٠ مرة ولها مدة تأثير أطول من الفينيرامين

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

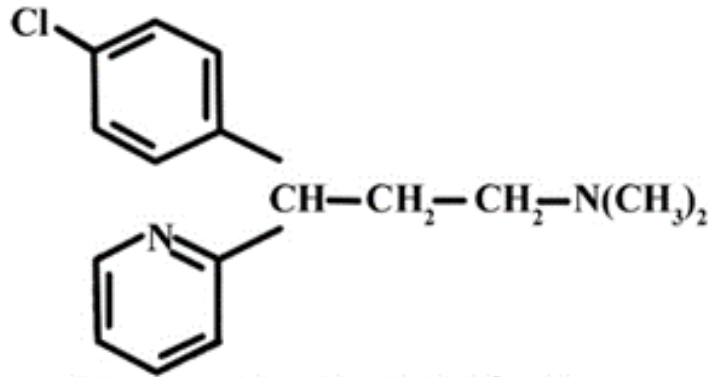
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

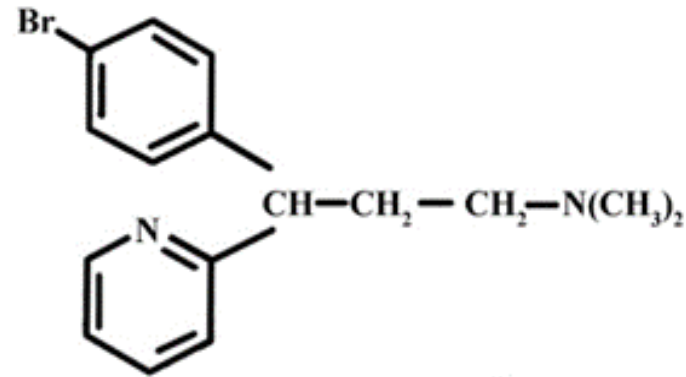
مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

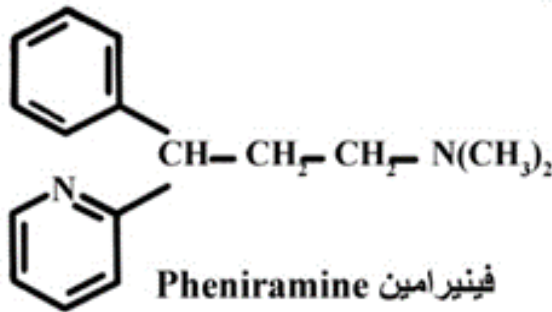
المركبات الرئيسية: هي مشتقات الفينيرامين



كلور فينيرامين Chlorpheniramine



بروموفينيرامين Bromopheniramine



فينيرامين Pheniramine



تريبيروليدين Triprolidine

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

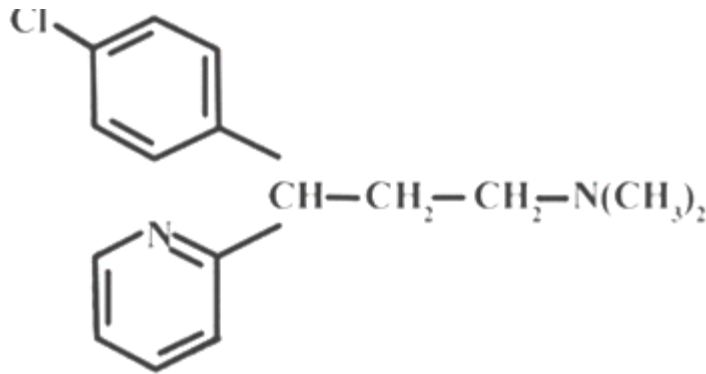
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

(١) ماليات الكلورفينيرامين Chlorpheniramine Maleate

و ماليات الديكسكلورفينيرامين Dexchlorpheniramine Maleate(Polramine)



كلور فينيرامين Chlorpheniramine

المقايضة assay: في وسط لا مائي Non aqueous titration والمكافئ هو نصف الوزن الجزيئي.

علاقة البنية – التأثير: أن كَلَوْرَة الفينيرامين في الموضع بارا في

مستوى الحلقة العطرية (الفينيل) في بنية الكلورفينيرامين تقوي

الفعالية 10 – ٢٠ مرات دون حدوث أي تبدل ملحوظ في السمية

وأن معظم الفعالية المضادة للهيستامين تكمن في المصاوغ الميمن

Dextro isomer أي الديكسكلورفينيرامين

Dexchlorpheniramine الذي له التهايو (S) .

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

(١) ماليات الكلورفينيرامين Chlorpheniramine Maleate

و ماليات الديكسكلورفينيرامين Dexchlorpheniramine Maleate(Polramine)

الاستعمال:

يستعمل المزيج الراسمي racemic من ماليات الكلورفينيرامين في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية

ويعطى بمقدار 8 – 16 ميلي غرام يومياً عن طريق الفم أو يعطى حقناً بمقدار 1 مل من محلول بتركيز 10 ميلي غرام /مل.

يستعمل المصاوغ الميمن من ماليات الديكسكلورفينيرامين في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية ويعطى بمقدار 6 – 8 ميلي غرام يومياً عن طريق الفم.

يستعمل ماليات الديكسكلورفينيرامين (٢) ملغ بالمشاركة مع السودوايفدرين (٢٠) ملغ والغويفينيزين (١٠٠) ملغ بشكل شراب (Polaramine Expectorant) في معالجة اضطرابات الجهاز العلوي التنفسي: بوصفه مقشعاً expectorant ومضاداً للهيستامين.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

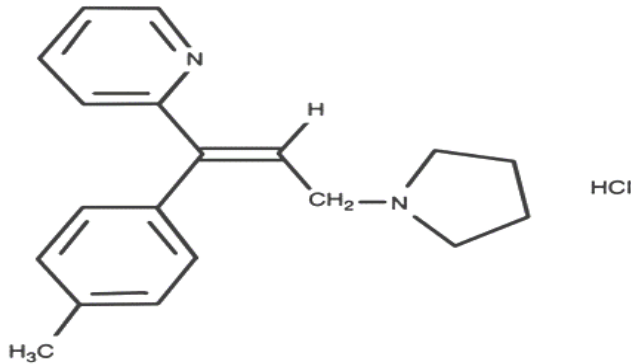
أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

(٢) هيدروكلوريد التريبروليدين (Actifed) Triprolidine Hydrochloride



يوجد للتريبروليدين مصاوغان هندسيان **geometric**

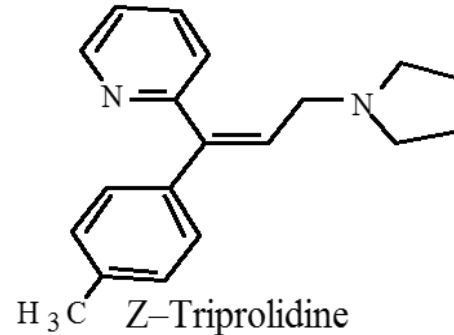
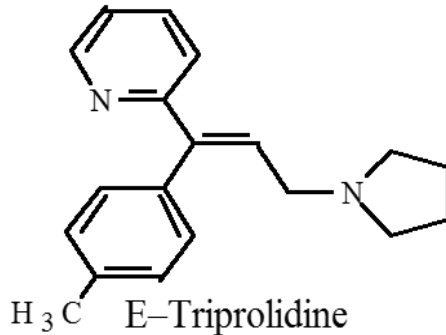
isomers (لان السلسلة الجانبية تتضمن رابط مضاعف) هما *E*

و *Z*

المصاوغ *E* له الفة ارتباط مع المستقبلات اقوى ب ١٠٠٠ مرة من

المصاوغ *Z*

Triprolidine Hydrochloride



مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين **ALKYLAMINE**

(٢) هيدروكلوريد التريبوليدين (**Actifed**) **Tripolidine Hydrochloride**

علاقة البنية – التأثير:

تكمّن فعالية التريبوليدين المضادة للهيستامين على نحو رئيس في

المصاوغ الهندسي **Geometric isomer** حيث تكون

مجموعة البيروليدينوميثيل **pyrrolidino methyl** بالوضع

المفروق **trans** نسبة إلى مجموعة 2- بيريديل 2-

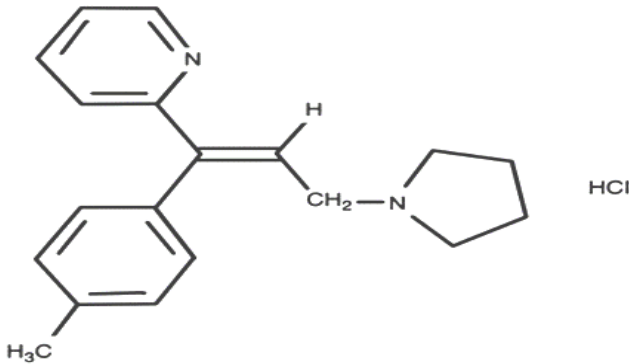
pyridyle

وقد أظهرت الدراسات الفارماكولوجية أن الفعالية المضادة

للمستقبلات **H₁** في المصاوغ المفروق (E) **(E) isomer**

أقوى (١١) مما عليه الحال في المصاوغ المقرون (Z) **(Z**

isomer) .



Tripolidine Hydrochloride

(E) isomer

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

أو

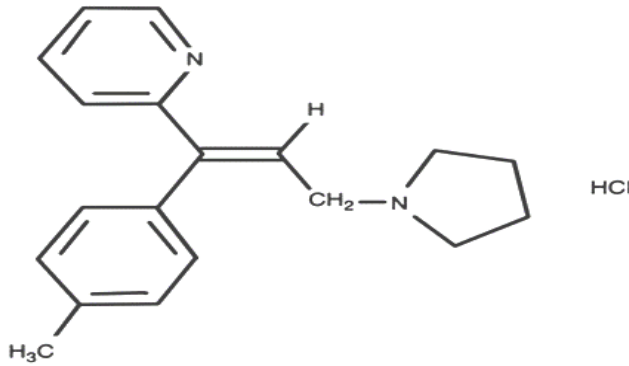
H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينوبروبيل

MONOAMINOPROPYL أو مشتقات ألكيل أمين ALKYLAMINE

(٢) هيدروكلوريد التريبروليدين (Actifed) Triprolidine Hydrochloride

الاستعمال:



Triprolidine Hydrochloride

(E) isomer

يستعمل التريبروليدين في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية في الحالات الحادة ويعطى بمقدار (5 – 10) ملغ يومياً. يجب عدم تناول الكحول وقيادة السيارة بحذر عند استعماله.

تُعد فاعلية التريبروليدين مشابهة لتلك التي للديكسكلورفينيرامين. تحدث قمة التأثير بعد قرابة 3.5 ساعة من إعطائه فمويًا، ويدوم هذا التأثير مدة 12 ساعة تقريباً. يستعمل التريبروليدين بالمشاركة مع مضادات الاحتقان anticongestives.

يستعمل التريبروليدين (٢,٥) ملغ بالمشاركة مع بسودوايفدرين ٦٠ ملغ (Actifed) أو مع الديكستروميثورفان والبسودوايفدرين (Actifed DM) أو مع البسودوايفدرين والغويفينيزين كمقشع (Actifed Expectorant)

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة
Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

لمحة تاريخية:

□ تتشابه مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني في تأثيرها الفارماكولوجي أكثر مما في بنائها الكيميائية. فقد طوّرت هذه المركبات على اعتبار أنها مُناهضة انتقائية للمستقبلات H1 المحيطة، أي أنها مضادة للتحسس بغض النظر عن كونها مضادة للهيستامين (إذ أن معظمها يولد تأثيرات مضادة للهيستامين طويلة المفعول).

□ وكذلك الأمر، فإن لهذه المركبات ألفة منخفضة تجاه المستقبلات الموسكارينية mucarinic أو الأدرينية adrenergic أو السيروتينية serotonergic، ولهذا فإن تأثيراتها الثانوية المرتبطة بهذه المستقبلات أقل من مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول. أي أن تأثيراتها المهدئة Sedating خفيفة إن لم تكن معدومة عند استعمالها بالمقادير العلاجية

□ فهي لا تؤثر على الجملة العصبية المركزية إلا بشكل خفيف أو معدوم وقد يكون ذلك بسبب ألفتها المنخفضة تجاه المستقبلات الهيستامينية والكولينية Cholinergic والأدرينية adrenergic المركزية.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة
Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

لمحة تاريخية:

□ على الرغم من أن لهذه المركبات مميزات أفضل من مضادات الهيستامين التقليدية الجيل الأول إلا أن استعمالها الواسع قد أظهر عدداً من الحالات التي تقيّد استعمالها، وأهم هذه الحالات هي إمكانية توليد تهديد باضطرابات لنظم القلب **arrhythmias** عندما تستعمل بالتزامن مع أدوية تثبيط استقلالها: وأهم هذه الأدوية هي مضادات الفطريات المشتقة من نواة الايميدازول (كيتوكونازول، إتراكونازول، فلوكونازول) وبعض الماكروليدات **macrolides** (الإريثروميسين، الكلاريثين)، التي تثبط استقلال التيرفينادين والأستيميزول وبالتالي يرتفع تركيزها في الدم مما يؤدي إلى خلل في نظم القلب. ولهذا فقد تم سحب المركبين السابقين من التداول (تيرفينادين واستيميزول).

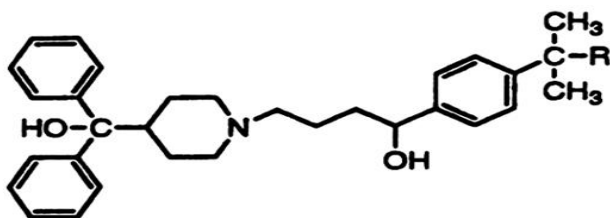
□ وبنتيجة البحوث المكثفة للحصول على مضادات هيستامين خاصة بالمستقبلات H1 ليس لها تأثير مهدئ على الجملة العصبية المركزية فقد تم التوصل إلى مركبات عديدة أهمها الفيكسوفينادين، اللوراتادين، السيتيريزين والأكريفاستين

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة

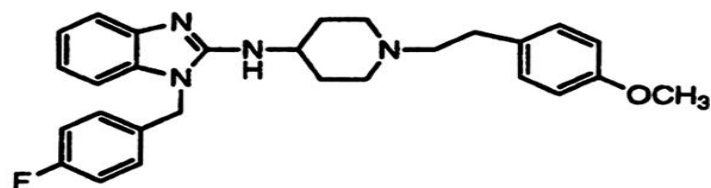
Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

تبين اللوحة التالية (6 – 8) معظم أفراد هذه المجموعة

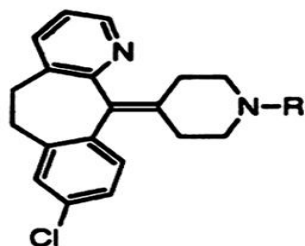


Terfenadine (R = CH₃)

Fexofenadine (R = COOH)

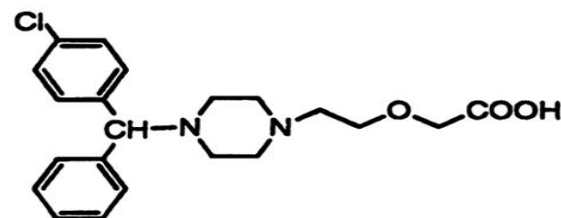


Astemizole

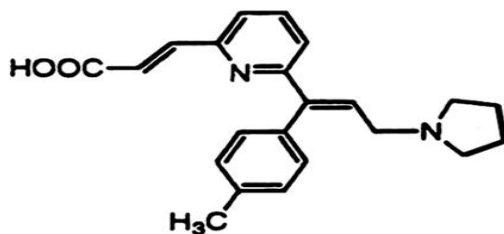


Loratadine (R = -COOCH₂CH₃)

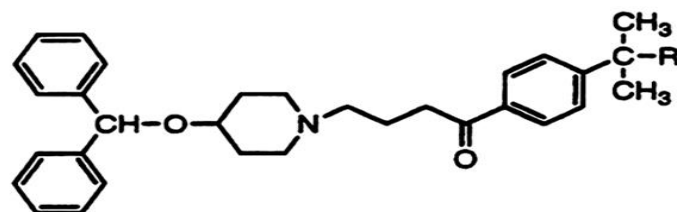
Desloratadine (R = H)



Cetirizine



Acrivastine



Ebastine (R = CH₃)

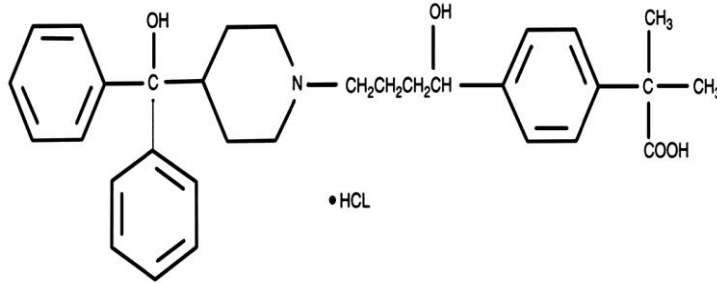
Carebastine (R = COOH)

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة

Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

(١) هيدروكلوريد الفيكسوفينادين Fexofenadine Hydrochloride



التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يبدى الفيكسوفينادين فعالية مضادة للهيستامين مماثلة للترفينادين لكنه أقل سمية على القلب، ولهذا يستعمل بدلاً منه في تخفيف أعراض التحسس الفصليّة.
- يعدّ الفيكسوفينادين محصراً انتقائياً للمستقبلات H1 بحيث لا يبدى تأثيرات سريرية كولينية المفعول، وليس له تأثير مهدىء على الجملة العصبية المركزية، ولا يحصر قناة البوتاسيوم الموجودة في القلب.
- يُمتصّ الفيكسوفينادين في جهاز الهضم ويصل التركيز في الدم إلى قمته بعد 2.5 ساعة من تناوله.
- يستعمل مضاداً للتحسس ويعطى بمقدار (60 – 120) ملغ يومياً عن طريق الفم

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة

Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

(٢) لوراتادين (*Claritin* , *Clarinas*) Loratadine

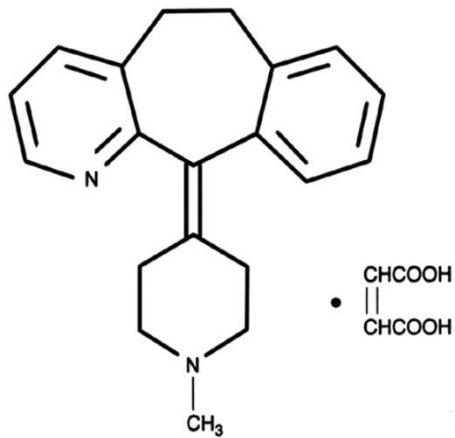
علاقة البنية – التأثير:

❖ تتشابه بنية اللوراتادين على نحو شديد مع بنية الآزاتادين والسيبروهيتادين (مضادات الهيستامين مشتقة من نواة الدي بنزوسيكلو هيبنتين ومن ايزوستير نواة الدي بنزو سيكلوهيبنتان على التوالي، راجعهما).

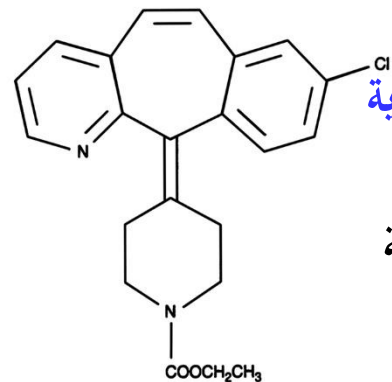
❖ فهو يختلف عن الآزاتادين بوجود مجموعة كربامات متعادلة بدلاً من المجموعة الأمينية القلوية وبوجود ذرة كلور عضوية متبادلة مع حلقة الفينيل. أن وجود مجموعة الكربامات القلوية يحافظ على الفعالية المضادة للهيستامين بينما يخفف التأثيرات على الجملة العصبية المركزية وهذا مما يجعل اللوراتادين مضاداً للهيستامين لا يولد النعاس أو لا يسبب التهدئة **Sedation**.

❖ يستعمل مضاداً للهيستامين بمقدار ٥-١٠ ملغ / يوم.

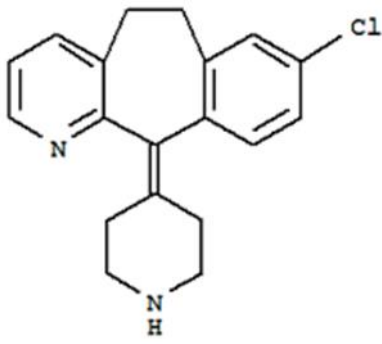
❖ يستعمل لوراتادين (٥) ملغ بالمشاركة مع سلفات البسودوايفدرين (١٢٠) (*Clarinas*) في معالجة اضطرابات الجهاز العلوي التنفسي: بوصفه مضاداً للاحتقان **decongestant** ومضاداً للهيستامين.



الأزاتادين



اللوراتادين



Desloratadine

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة
Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines
(٣) ديس لوراتادين (Clarinet) Desloratadine

علاقة البنية – التأثير: يعد الديس لوراتادين المستقلب metabolite الفعّال المفترض لللوراتادين وله مقدرة الارتباط مع المستقبلات ومرتسم profile مأمونية safety مشاهين لللوراتادين (راجع اللوراتادين أعلاه).

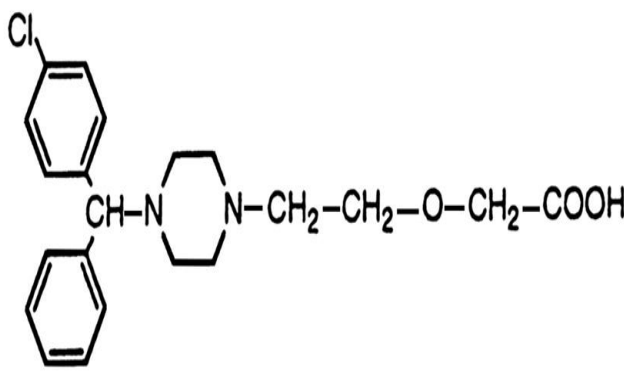
الاستعمال:

يستعمل لتخفيف شدة الحكة Pruritus والشرى urticarial للأطفال (يمكن أن يستعمل للأطفال من عمر ٦ أشهر) وللبالغين ولتخفيف الأعراض التحسسية للالتهاب الأنف allergic rhinitis الفصلية وغير الفصلية.

وإن الاستعمال المتزامن لللوراتادين مع الكيتوكينازول أو الاريثروميسين (كلاهما مثبطان لل CYP3A4) أو السيميتيدين (مثبط إنزيم CYP3A4 وإنزيم CYP2D6) يترافق مع زيادة تركيز البلازما من الديس لوراتادين.

يستعمل الديس لوراتادين مضاداً للهيستامين بمقدار ٢,٥-٥ ميلي غرام / يوم مرة واحدة في اليوم.

مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة
2nd-generation Nonsedating H1 Antihistamines



(٤) السيتيريزين Cetirizine

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- كان السيتيريزين أحد أكثر مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 استعمالاً في أوروبا قبل إدخاله إلى الولايات المتحدة الأمريكية، فهو الأكثر انتقائية والأكثر فاعلية. ومن مميزات هذا المركب أنه يمكن استعماله مرة واحدة باليوم وتأثيراته الثانوية على الجملة العصبية المركزية خفيفة. وأن تأثيراته على نظم القلب معدومة إلى حد ما عندما يعطى بالتزامن مع مضادات الفطريات المشتقة من الايميدازول أو المضادات الحيوية من مجموعة الماكروليدات.

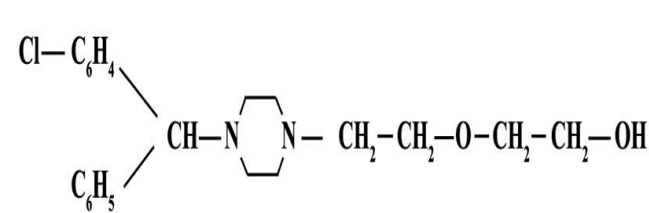
- يبدأ تأثيره بعد 20 إلى 60 دقيقة من تناوله عند معظم المرضى.

- يسبب بعض التأثيرات الجانبية: نعاس بحسب الجرعة، تعب، جفاف الفم، دوخة والتهاب بلعوم.

- يستعمل بمقدار 5 – 10 ملغ/يوم عن طريق الفم.

علاقة البنية – التأثير:

- يعد السيتيريزين المُستقلب الحمضي للهيدروكسيزين (مضاد هيستامين من مجموعة البييرازين) حيث ينتج من أكسدة المجموعة الغولية إلى مجموعة كربوكسيلية

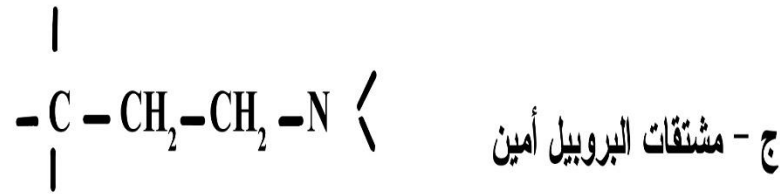


الهيدروكسيزين

يومي ٢٠٠-٤٠٠ ملغ فموي

صفات مضادات الهستامين التقليدية واستعمالاتها

الصفات العامة لمضادات الهستامين:



المقايضة Assay:

هي معايرة أسس أو أملاح أسس ضعيفة في وسط لا مائي، حيث تذاب أخذة معينة في حمض الأسيتيك الثلجي (يضاف قليل من أسيتات الزئبق، إذا كان الملح بشكل كلوريدات) وتعاير بحمض بيركلوريك المعايير بوجود البنفسجية المبلورة أو باستخدام مقياس الكمون لتحديد نقطة نهاية تفاعل المعايرة.

الفيزيائية: هي أسس آزوتية، من أشباه القلويات، لا تنحل في الماء بل تنحل بالأثير، تستعمل بشكل أملاح (هيدروكلوريد، فسفات، ماليت، سترات، طرطرات). تكون هذه الأملاح بشكل مساحيق بلورية عديمة اللون والرائحة، بعضها له طعم مر (هيدروكلوريد التريبيلينامين)، تنحل في الماء والغول، لا تنحل في الأثير والبنزين.

الكيميائية:

1. تعطى تفاعلات الأسس الآزوتية، فتعطى مع حمض المر رواسب (بيكرات) ذات درجة انصهار محددة يمكن استخدامها في الذاتية. وترسب بأملاح الحموض المعدنية الثقيلة.
2. تترسب الأسس بإضافة القلويات إلى محاليل الأملاح المائية.
3. تعطى تفاعلات الأيونات السلبية الداخلة في تركيبها

آلية تأثير مضادات الهيستامين Mechanism of action

١. إن مضادات الهيستامين لا تمنع تفاعل الأضداد Antibodies مع المستضدات Antigens وبالتالي فهي لا تحول دون تحرر الهيستامين في الجسم.
٢. لا تُزيل تحسس العضوية ضد مُولِّدات التحسس، إنما تخفف فقط من رد فعل العضوية، فإذا ما انتهى وجود مضادات الهيستامين في الجسم فإن مظاهر التحسس تعود للظهور.
٣. إن مضادات الهيستامين لا تخرب الهيستامين في العضوية، كما أنها لا تنشط اطراحه. وإذا انتهى تأثير مضادات الهيستامين في العضوية فإن مقدار الهيستامين يبقى نفسه وحتى أنه يزداد على كميته التي كانت قبل المعالجة، ولهذا يجب الحذر من إيقاف المعالجة بشكل مفاجئ.
٤. تعمل مضادات الهيستامين بشكل نوعي ضد معظم تأثيرات تنشيط مستقبلات الهيستامين H1 في مستوى الأعضاء المتأثرة.
٥. وتمتاز بأن تأثيرها شامل ومتعدد مهما كان سبب التحسس، ولكنها لا تمنع تأثير الهيستامين في زيادة إفراز المعدة (مستقبلات H2).

صفات مضادات الهيستامين التقليدية واستعمالاتها

الاستعمال:

تتظاهر فعالية مضادات الهيستامين بشكل خاص عند معالجة الأعراض المرضية المترافقة مع اضطرابات النفوذية للأوعية الشعرية **Capillar permeability**.

استطبابات رئيسية:

1. في داء المصل، الشرى **Urticaria** الغذائي، لدغ الحشرات، بعض أنواع الحككات الجلدية **Pruritus**.
2. في زكام الكلاء **hay fever**، التهاب الأغشية المخاطية، وذمة كوينغ **Quincke**: تعطي مضادات الهيستامين في حالة الوذمات بالمشاركة مع مقبضات الأوعية (الإيفدرين).

استطبابات ثانوية:

- (١) في حالة الأعراض المرضية التي يشارك بإحداثها الهيستامين. وهذا يحدث في:
 - الشرى غير الغذائي، الشرى الناتج عن الطفيليات، والحككات الناتجة عن الأمراض المهنية.
 - الربو **Asthma** والرشح والزكام (أن ثلث حالات الربو هي ذات منشأ تحسسي).
 - (٢) تعطي مضادات الهيستامين في أغلب الحالات عن طريق الفم بمقدار يختلف حسب المركب المستعمل ابتداء من (10) ملغ بالنسبة للكورفينيرامين وحتى (600) ملغ بالنسبة للانتازولين. كما تستعمل بشكل موضعي (مرهم) ونادراً عن طريق الحقن.
 - (٣) مضادات الهيستامين سريعة الامتصاص والانطراح، ولهذا تعطي على (3 – 4) جرعات باليوم.
- يسبب استعمال مضادات الهيستامين بعض أعراض عدم التحمل **Intolerance** (غثيان، حروق معدية، قلة شهية للطعام، امساك...) لهذا يفضل إعطاؤها في أثناء وجبة الطعام. كما يمكن أن تسبب أعراض عدم تحمل عصبية ولكن بشكل نادر.

صفات مضادات الهيستامين التقليدية واستعمالاتها

استعمال مضادات الهيستامين للاستفادة من تأثيراتها الجانبية

1 تأثير مضاد للقيء:

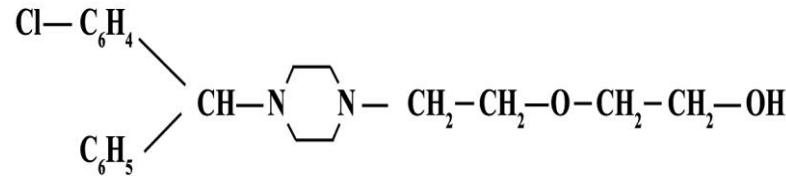
تستعمل بعض المركبات في مكافحة الأعراض الناجمة عن ركوب وسائل السفر، وفي مكافحة اقياءات الحمل والاقيااءات التي تحدث بعد العمليات الجراحية، ومن هذه المركبات:

- **الدي فينيل هيدرامين** ويعطى بالمشاركة مع المشتقات البورية (كلورو -8 تيوفيللين، برومو -8 تيوفيللين...) مثل الدرامامين **Dramamine** والنوتامين **Nautamine**.
- **السيكليزين Cyclizine** (وهو بشكل هيدروكلوريد).
- **الميكليزين Meclizine** (وهو بشكل هيدروكلوريد).

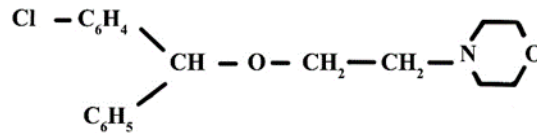
2- تأثير مهديء (مركن) **Sedative**:

تستعمل بعض مضادات الهيستامين لأجل تأثيرها المركن مثل:

- **الهيدروكسيزين Hydroxizine**: الذي يستعمل بشكل هيدروكلوريد ويعطى بمقدار (10 - 25) ملغراما في اليوم:



- **دي فين كلوكزازين Diphencloxazine**: يعطى بمقدار (0.6 - 1) غ في اليوم:



مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2

أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

- تقوم مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2 بمعاكسة تأثير الهيستامين المنبّه لإفراز المعدة (إفراز الحمض HCl وإنزيمات البسين pepsin الحالة للبروتينات).
- تستعمل مُناهضات المستقبلات H2 في معالجة القرحة الاثنا عشرية، القرحات المعدية، داء الجزر المعدي المريئي gastroesophageal reflux disease، قرحات الكُرب الحادة acute stress ulcers والتآكلات erosions.
- وتستعمل كذلك في معالجة فرط حموضة المعدة الناجم عن العدوى بجراثيم الملَوِيَّة البوابية Helicobacter pylori.
- وكذلك فإن توليفة من مُناهضات المُسْتَقْبَلَات H1 و H2 تُعد مفيدة في معالجة الشرى مجهول السبب idiopathic urticaria الذي لا يستجيب للمناهضات H1 بمفردها.

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2 أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

(١) سيميتيدين (Cimetidine (Tagamet) الاستعمال:

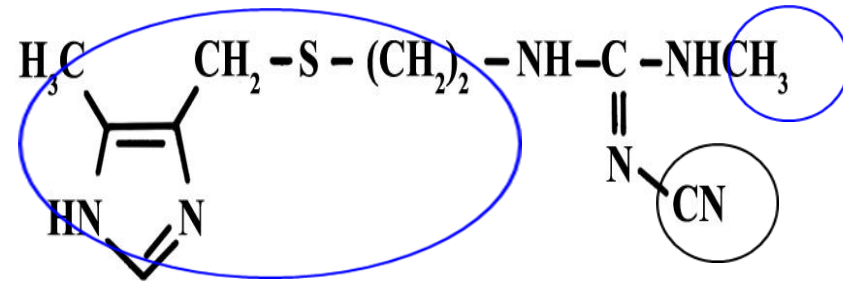
- يُعد السيميتيدين المركب الأول الذي استُعمل بشكل واسع من مضادات الهيستامين الخاصة بتنشيط مستقبلات الهيستامين H2. فهو يثبط إفراز حموضة المعدة المعرضة بتأثير الهيستامين.

- يستعمل في معالجة القرحة المعدية والاثنا عشرية، ويعطى بمعدل (1) غ يومياً موزعة على عدة جرعات تؤخذ مع وجبة الطعام.

- للسيميتيدين مساوئ عديدة:

فهو مثبط لانزيم السيوكروم CYP ، وبالتالي يؤدي إلى حدوث تآثرات دواء-دواء drug-drug interactions . وكذلك يبدي تثير مضاد للتأثير الجنسي الذكري antiandrogenic وبالتالي يؤدي إلى حدوث gynecomastia تَشَدِّي الرَّجُل ، ولهذا فقد أهمل استعماله،

- يسبب استعمال السيميتيدين بعض التأثيرات الجانبية مثل الإسهال وألم في العضلات، ودوخة، ويمكن أن تحدث بعض الاندفاعات الجلدية



Cimetidin

البنية:

هذا المركب عبارة عن مجموعة

سيانوغوانيدينييل

Cyanoguanidin

yle متبادلة مع جذر

ميثيل على الآزوت الأول

وجذر إيثيل تيوميثيل

إيمدازول

ethylthiomethy

imidazole على

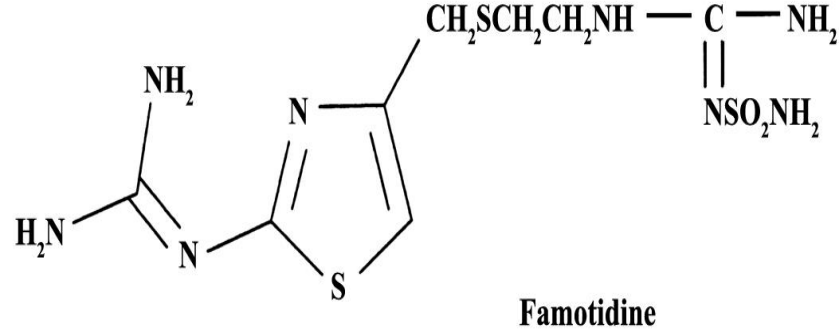
الأزوت الثاني .

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2

أدوية القرحة الهضمية

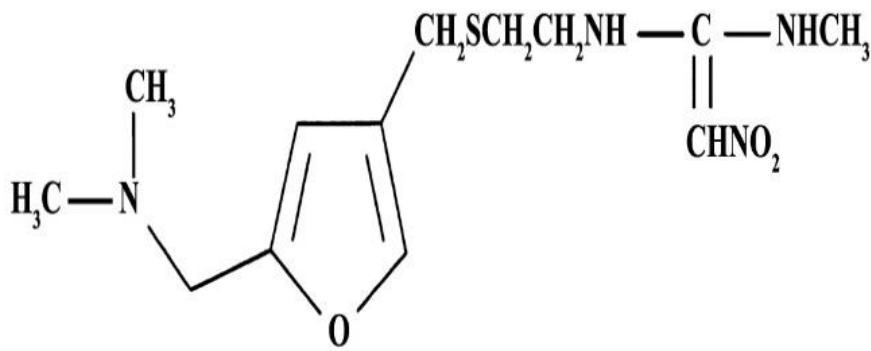
Histamin H2 Antagonists
Antiulcer Agents

(٢) فاموتيدين (Famotidine) (Pepcid)



الاستعمال:

- يُعد الفاموتيدين مثبّطاً تنافسياً لمُسْتَقْبَلَات الهيستامين H2 ويثبط الإفراز المعدي القاعدي basal والليلي وكذلك الإفراز المُحرّض بالطعام والبنتاغاسترين pentagastrin.
- يستعمل في المعالجة قصيرة الأمد للقرحة الاثنا عشرية والقرحات المعدية الحميدة benign gastric وحالات فرط الحموضة المرَضِيَّة (مثلاً، متلازمة زولينجر – إيلسون Zollinger–Ellison syndrome) وحرقة الفؤاد heartburn.
- يعطى بمقدار 40 – 80 ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين في حالة القرحة الاثنا عشرية وبمقدار 40 ملغ يومياً في حالة قرحة المعدة الحميدة،
- أما في حالة فرط الإفراز فيعطى بمقدار 80 – 640 ملغ يوميّ. يعطى أيضاً بمقدار 10 ملغ بشكل مضغوطات في حالة الوقاية ومعالجة حرقة الفؤاد



Ranitidine

مضادات الهستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2
أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists
Antiulcer Agents

(٣) رانيتيدين (Ranitidine) zantac)

الاستعمال:

- يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد، ويستعمل أيضاً بشكل ملح سيترات البزموت لأجل الاستعمال بالتزامن مع المضاد الحيوي الماكروليدي الكلاريثروميسين في معالجة القرحة الاثنا عشرية النشيطة المترابطة مع العدوى بالمُلوّية البوابية **Helicobacter pylori**. وأن استئصال هذا الجرثوم ينقص اختطار عودة ظهور القرحة الاثنا عشرية.
- يعطى بمقدار 200 – 300 ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين في حالة القرحة الاثنا عشرية كجرعة هجومية وبمقدار 150 ملغ كجرعة داعمة.
- ويعطى بمقدار 300 ملغ في حالة القرحة المعدية الحميدة.
- أما في حالة فرط الإفراز فيعطى بمقدار 300 – 600 ملغ بحسب الحالة المرضية

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلات H2

أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists

Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors

تتوسط الخطوة النهائية للأفراز الحمضي في الخلايا الجدارية للغشاء المخاطي المعدي بالجملة H^+ /

Na^+ / $k^+ - ATPase$ ، مضخة البروتون المعدية، وهي عبارة عن إنزيم مشابه للجملة

$k^+ - ATPase$.

يمكن تثبيط الإفراز الحمضي المعدي بطرق عديدة. وهذه تشمل استعمال مُناهضات المستقبلات

الموسكارينية أو الغاسترين أو الهيستامينية H2، أو باستعمال ناهضات المُستقبلات المثبِّطة

inhibitory receptors agonists للبروستاغلاندينات والسوماتوستاتين

Somatastatin، أو باستعمال مثبِّطات مضخة البروتون.

تُعد مثبطات مضخة البروتون كطلائع أدوية تستقلب إلى مشتقاتها السلفوكسيدية Sulfoxid التي

تبدي فعالية قوية كمثبِّطة لمضخة البروتون غير قابلة للعكس.

Histamin H2 Antagonists

Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors(PPIs)

□ اكتشفت مضخة البروتون Proton pump inhibitors في عام ١٩٧٧ .

□ في الثمانينات من القرن العشرين اكتشف أن بعض مشتقات سُلفيد بيريديل ميثيل بنزيميدازول pyridylmethyl benzimidazole sulfides كانت قادرة على تثبيط مضخة البروتون (PPIs)، حيث تُستقلب هذه المركبات في الجسم إلى مشتقات سُلفوكسيد sulfoxide derivatives ، التي تبدي قوة كبيرة بتثبيط غير قابل للعكس لمضخة البروتون .

□ تُعد مركبات البنزيميدازول المثبطة لمضخة البروتون benzimidazole PPIs **طلائع أدوية** **prodrugs** حيث تنقلب بسرعة في الخلايا الجدارية في المعدة parietal cell ، ذات الحموضة العالية ، إلى سُلفيناميد sulfonamide وهذا يتفاعل مع مجموعة الثيول الموجودة في بنية مضخة $H^+ / K^+ - ATPase$ برابط تساندي غير قابل للعكس فيثبطها (اللوحة ٦-10) وقد سُمي المركب الأول منها أوميبرازول omeprazole :

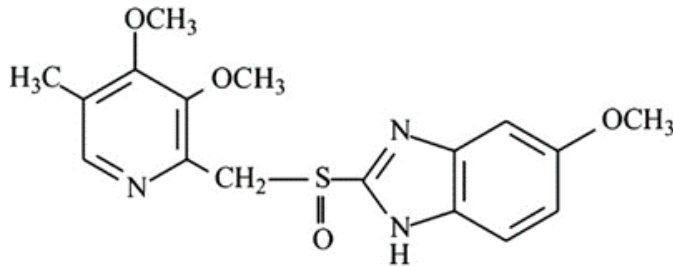
مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2

أدوية القرحة الهضمية

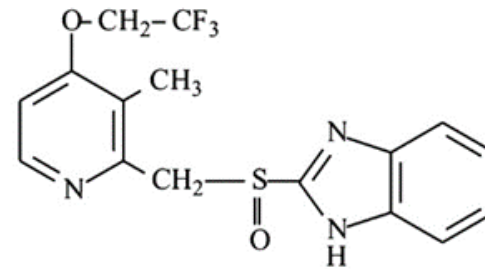
Histamin H2 Antagonists

Antiulcer Agents

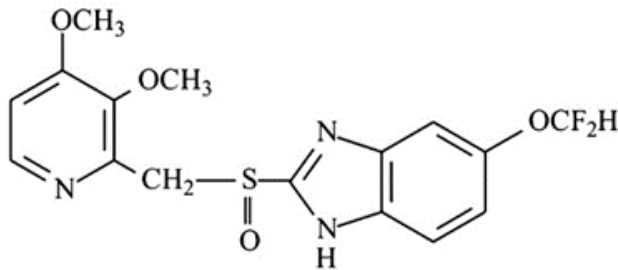
أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون (PPIs) Proton pump inhibitors



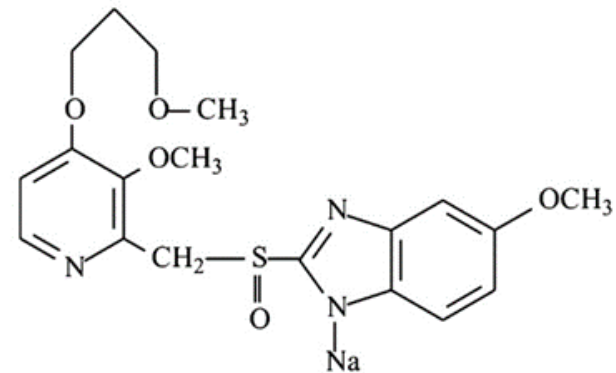
Omeprazole



Lansoprazole



Pantoprazole



Rabeprazole

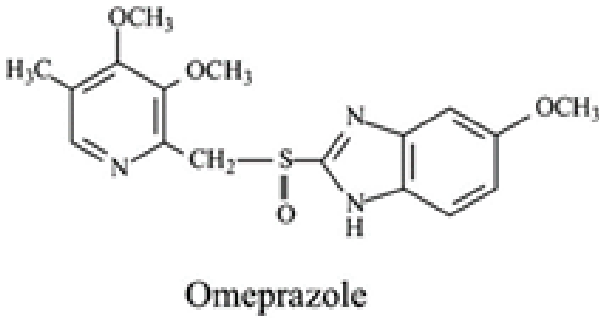
اللوحة (٦-١١) : مثبطات مضخة البروتون H⁺ / K⁺ - AT Pase

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2 أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون on pump inhibitors

(١) أوميبرازول (Omeprazole) (Losec, Prelosec)



البنية: من مشتقات سُلفيد بيريديل ميثيل بنزيميدازول pyridylmethyl benzimidazole sulfides

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

(١) يستعمل الأوميبرازول لأجل معالجة وتخفيف اختطار عودة القرحة الاثنا عشرية وداء الجزر المعدي المريئي gastroesophageal reflux والقرحة المعدية وحالات فرط الإفراز المَرْصِيَّة.

(٢) يعد الأوميبرازول **طليعة دواء prodrug** ويستمر تأثيره المضاد للإفراز مدة 24 إلى 72 ساعة بعد زوال الدواء من البلازما، وهذا مما يتناسب مع افتراض أن تأثيره المثبط غير قابل للعكس لمضخة البروتون ($H^+/K^+ - ATPase$).

(٣) يعطى بمقدار ٢٠ ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين. يوجد بحسب شكل صيدلاني مديد التأثير بشكل حُثيرات مُلْبَسَة معوياً enteric-coated granules في كبسولات.

(٤) يجب توخي الحذر في حالة وجود أمراض كبدية أو الحمل أو الإرضاع واستبعاد الحباثة قبل بدء المعالجة.

(٥) يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية مثل بعض الاضطرابات المعدية، الصداع، أعراض تحسسية وحكة، ألم عضلي، جفاف الفم، ويمكن أن يزداد اختطار الانتانات المعدية المعوية

H2 مضادات الهستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات

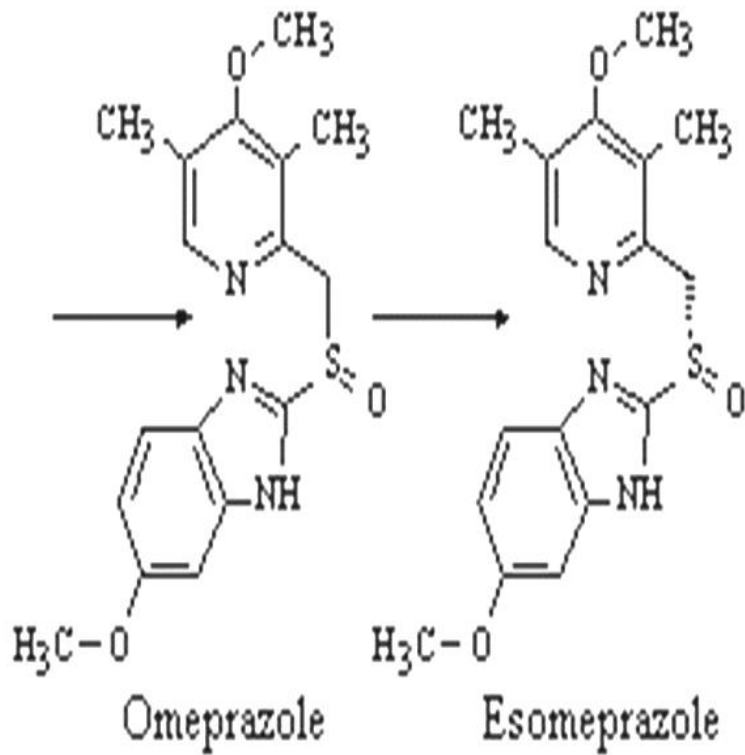
أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists

Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون H^+ inhibitors

(٢) أيزومبرازول (Esomeprazole) (Esostom)



البنية: من مشتقات سلفيد بيريديل ميثيل بنزيميدازول

pyridylmethyl benzimidazole

sulfides .

المِرَآتي (S)-(-)-enantiomer) للأومبرازول .

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

١. يعد ايزومبرازول اقوى قليلا من أومبرازول ويستعمل في معالجة وتخفيف اختطار عودة القرحة الاثنا عشرية وداء

الجزر المعدي المريئي gastroesophageal reflux والقرحة المعدية وحالات فرط الإفراز gastric acid production المرضية.

٢. يعد أيزومبرازول طليعة دواء prodrug ويستمر تأثيره المضاد للإفراز مدة ٢٤ إلى ٧٢ ساعة بعد زوال الدواء

من البلازما، وهذا مما يتناسب مع افتراض أن تأثيره المثبط غير قابل للعكس لمضخة البروتون (H^+/K^+ -)

(ATPas_{٦٩}).

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2 أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors (٢) أيزومبرازول (Esomeprazole) (Esostom)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

٣. يعطى أيزومبرازول بمقدار ٢٠ ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين. يوجد بحسب شكل صيدلاني مديد التأثير بشكل حُثِرَات مُلْبَسَة معوياً **enteric-coated granules** في كبسولات (٢٠ أو ٤٠ ميلي غرام).
٤. يجب توخي الحذر في حالة وجود أمراض كبدية أو الحمل أو الإرضاع واستبعاد الحُبَاثَة قبل بدء المعالجة. وكذلك يجب عدم زيادة الجرعة إلا بإشراف الطبيب.
٥. يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية مثل بعض الاضطرابات المعدية، الصداع، أعراض تحسسية وحكة، ألم عضلي، جفاف الفم، ويمكن أن يزداد اختطار الإنتانات المعدية المعوية.
٦. يستعمل أيزومبرازول بالمشاركة مع الكلاريتين (مضاد حيوي) والأموكسيسيلين (أو الميترونيدزول بدلا من الاموكسيسيلين عند الاشخاص المتحسسين على البينيسيلين) خلال عشرة أيام للمعالجة الشافية للقرحة المعدية أو الاثني عشرية **peptic and duodenal ulcers** بسبب جرثومة المَلْوِيَّة البَوَّابِيَّة **Helicobacter pylori**.

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2
أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors
(٣) مغنيزيوم ايزوميرازول Esomeprazole Magnesium (Nexium)

البنية: (انظر الصيغة أعلاه). هو المُصَاوِغ عديم التناظر المِرآتي (S-enantiomer) S
للأوميرازول بشكل ملح مع المغنيزيوم.

تضمن المركبات المثبطة لمضخة البروتون benzimidazole PPIs ذرة كبريت عَدِيْمَة التَّنَاطُر
المِرآتيّ chiral التي تشكل مُصَاوِغِينَ عَدِيْمِيَّيَ التَّنَاطُر المِرآتيّ enantiomers ثابتين في الشروط
المعيارية. والمُصَاوِغ S للأوميرازول له فعالية مثبطة لمضخة البروتون أقوى قليلاً.

الاستعمال:

في مواضع استعمال الأوميرازول، بمقدار ٢٠ – ٤٠ ميلي غرام يوميا.

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H2 أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

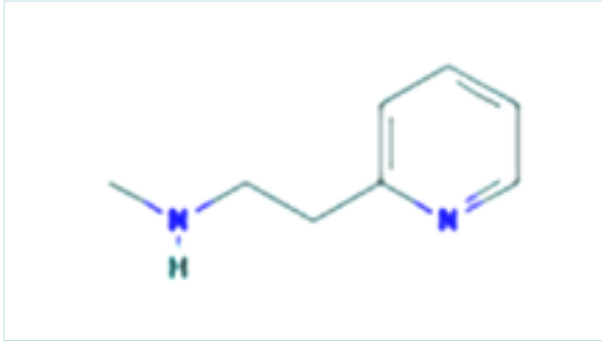
أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors

(٤) لانسوبرازول (Lanzor) Lansoprazole

الاستعمال:

- يعد لانسوبرازول، كالأوميفرازول، **طليعة دواء Prodrug** حيث يستقلب بعد امتصاصه إلى المشتق السلفوكسيدي الذي يتفاعل على نحو غير قابل للعكس مع الجلملة المُسْتَهْدَفة في مضخة البروتون.
- يجب أن يُصاغ لانسوبرازول بشكل حثيرات ملبسة معوياً في كبسولات **encapsulated enteric-coated granule** للإعطاء الفموي بغية المحافظة على الدواء في البيئة الحمضية للمعدة.
- يعطى بمقدار 15 ميلي غرام يومياً عن الريق للبالغين في معالجة القرحة الاثنا عشرية **duodenal**، وبمقدار 30 ميلي غرام في معالجة التهاب المريء بالكاويات **erosive esophagitis**، وبمقدار 60 ميلي غرام في متلازمة زولينجر أليسون **Zollinger–Ellison syndrome**.
- ويستعمل في المعالجة والوقاية من القرحات المعدية التي تسببها الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية بمقدار 15 – 30 ميلي غرام يومياً.

مضادات الهيستامين الخاصة بالمُسْتَقْبَلَات H₃



Betahistin

بيتاهيستين ثنائي هيدروكلوريد
Betahistine dihydrochloride (*betaserc*)

البنية : N-methyl-2-pyridin-2-ylethanamine ، من مشابحات بنية الهيستامين .

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال: يتمتع البيتاهايستين بفعالية قوية كمناهض للمستقبلات H₃ (antagonist for H₃ agonist for histamine H₃ receptors) ، وبفعالية ضعيفة كناهض للمستقبلات H₁ (agonist for histamine H₁ receptors). وهكذا فله آلية تأثير مزدوجة ؛فهو من جهة ناهض للمستقبلات H₁ الموجودة في الأوعية الدموية في الأذن الداخلية inner ear وهذا مما يسبب توسيعا موضعيا وزيادة النفوذية permeability يؤدي إلى مَوء اللِّمَفِ الباطِنِ endolymphatic hydrops.

ومن جهة أخرى فهو مناهض للمستقبلات H₃ مما يسبب أيضا توسيعا موضعيا للأوعية في الأذن الوسطى ، وكل ذلك يؤدي إلى تخفيف الضغط داخل الأذن .

يستعمل بيتاهيستين بوصفه دواء مضاد للدوار anti-vertigo ويوصف في حالة اضطراب التوازن balance disorders ، أو لتخفيف الأعراض المترابط مع داء مينير *Ménière's disease*.

يعطى بيتاهيستين بمقدار ٨-١٦ ملغ يوميا. يسبب استعمال بيتاهيستين تأثيرات جانبية عصبية وهضمية.