

جامعة الشام

كلية الصيدلة

## الكيمياء الدوائية الصيدلانية - ٢

المحاضرتان الثامنة والتاسعة

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

٢٠٢٤-٢٠٢٣

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 معاكسَة نوعية لتأثيرات التسمم بالهيستامين Histamine. يقوم الهيستامين بدور رئيسي في الأعراض المرضية للصدمة التأقية Allergic و في الأعراض التحسسية (الأرجية) Anaphytiactic choc.
- يتحرر الهيستامين في العضوية الحية بشكل عام من خلايا الكبد والخلايا البدنية Mast cells نتيجة لتفاعل المستضدات Antibodies مع الأضداد Antigens. أما الأعراض المرضية لتحرير الهيستامين في العضوية فتبعد في مستويات عديدة:
  - في مستوى الجهاز التنفسي: زكام الكلأ Hay fever والربو Asthma.
  - في مستوى الجلد: شرى Eczema طفح جلدي Urticaria.
  - 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

## لمحة عامة :

- الوسيط الكيميائي المتحرر عند حدوث الصدمة التأقية لا يقتصر فقط على الهـيـسـتـامـين، كما كان يعتقد سابقاً، وإنما ترافقه بعض المواد الأخرى مثل السيروتونين **Serotonin**، البرـاديـكـينـين **Padikinine** ... وبعض الحـمـوضـ الدـسـمةـ غيرـ المشـبـعةـ.

وبشكل عام فقد أصبح مؤكداً الآن أن تحرر الهـيـسـتـامـين من معقداته في العضـوـيةـ يـحـدـثـ فيـ كـلـ حـالـاتـ تـفـاعـلـ المـسـتـضـدـاتـ معـ الـاـضـدـادـ

## 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 أو تخفيف حدتها. **Desensibilisation**

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

3. تعديل تأثيرات الهيستامين بإعطاء مركبات ذات تأثير معاكس كالأدريناлиين مثلًا.

4. منع تأثير الهيستامين في مستوى الأعضاء المتأثرة به، وذلك بإعطاء مركبات (تفاعل) 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

## ANTIHISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER AGENTS

أسس الوقاية والعلاج:

ان آلية تأثير مضادات الهيستامين هي آلية تأثير التضاد بالتنافس competitive antagonism.

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

والمصطلح مضاد هـستامين antihistamine يشير فعلياً إلى مـناهضـات مـستـقبلـاتـ الـ **histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists** ، أي هي ناهضـاتـ عـكـوـسـةـ inverse agonists .

فهي تتنافـسـ معـ الـ **histamine** علىـ مـقـرـاتـ اـرـتـبـاطـهـ معـ الـ **receptor** . وهذا يعني أنـ مضـادـاتـ الـ **histamine** لاـ تـزـيلـ الـ **histamine** منـ الـ **جـسـمـ** .

# مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة

## ANTIHISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER AGENTS

مستقبلات الهيستامين H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> و H<sub>3</sub>

### Histamine Receptors H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>

تعزى فعالية الهيستامين إلى تأثيره المنشط Activation لعدد من المستقبلات أطلق عليها مستقبلات H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> و لاحقاً مستقبلات H<sub>3</sub> (مستقبلات ذاتية Autoreceptors).

■ تتوارد المستقبلات H<sub>1</sub> في القصبات، الأمعاء، الرحم، الغدد اللعابية وفي لب الكظر بينما Medulloadrenal

■ تتوارد المستقبلات H<sub>2</sub> في القلب، المعدة، الخلايا البدنية Mast cells والكريات البيض القاعدة Basophils.

■ وتتوارد المستقبلات H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> معاً في الجهاز العصبي المركزي، الأوعية الدموية وجدار الأوعية الشعرية.

■ أما المستقبلات H<sub>3</sub> فقد افترض (عام 1999) أنها تعمل كمستقبلات ذاتية (سابقة للمشبك Presynaptic) وقد وُجد أنها تتموضع أيضاً في النسج المحيطية بما فيها الغشاء المخاطي المعدني وفي النهايات العصبية الودية في القلب

□ إن تنشيط المستقبلات H<sub>1</sub> يؤدي إلى تضيق القصبات والأمعاء وإفراز اللعاب وزيادة إفراز لب الكظر، وزيادة نفوذية الأوعية الشعرية (تقود إلى الوذمة edema)

# مضادات الهيستامين ومضادات التحسس ومضادات القرحة

## ANTIHISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER AGENTS

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

- ❖ ثبّط أو تُلجم 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 تثبّط أو تُلجم 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 (أو لها تأثير خفيف)، ويمكن أن يكون لها تأثير مضاد للتحسس بغض النظر عن التأثير المضاد للهيستامين، وقد سميت 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 كالوهن.

وأخيراً ثمة تقارير علمية تفيد بوجود مستقبلات H4

الاستعمالات السريرية لمضادات الهيستامين

١. التهاب الأنف التحسسي **Allergic rhinitis.**
٢. تحسس الملتحمة العين الحمراء القرمزية **conjunctivitis (pink eye).**
٣. حالات التحسس الجلدي **Allergic dermatological conditions الشري**
٤. وذمة وعائية **Angioedema.**
٥. حكة **Pruritus** (لدغة الحشرات، التهاب الجلد التأتبي **atopic dermatitis**)
٦. تفاعُلٌ تَأَقِيَّ **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  
ANTIHISTAMINIC AND RELATED ANTIALLERGIC AND ANTIULCER  
ANGENTS

التأثيرات الضارة (الثانوية) Adverse Effects مُضادات الهيستامين

ترتبط التأثيرات الضارة (الثانوية) الآتية من الجيل الأول من مضادات الهيستامين - H1 مع عدم انتقائتها في إحصار مستقبلات الهيستامين - H1 والمستقبلات كولينية المفعول (تأثير المضاد للفعل الكوليبي anticholinergic)

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

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

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

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

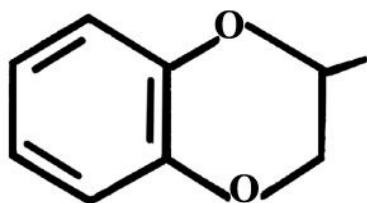
## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

### دراسة علاقة البنية - التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية:

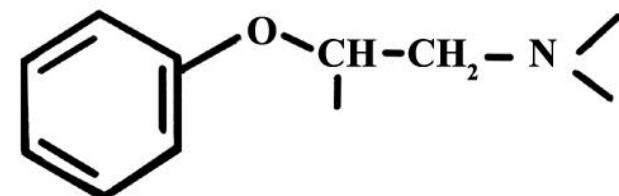
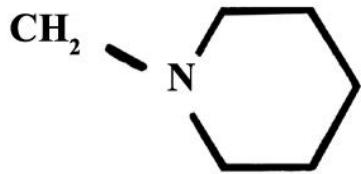
تعد مضادات الهيستامين بأنها زمرة متجلسة من وجهة نظر فارماكولوجية. ولكنها تشمل عدة مجموعات كيميائية مختلفة اكتشفت بعضها إثر بعض ابتداء من ملاحظات أولية، وهي أن مظاهر التسمم بالهيستامين تبدو وكأنها مظاهر اضطرابات عامة في عمل الجهاز العصبي المستقل (S.N.A) لذلك فقد توجهت البحوث نحو الأدوية المؤثرة على هذا 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.

### Spasmolytic - البابافرين والثيوفللين وحالات التشنج



Piperoxanne



## مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

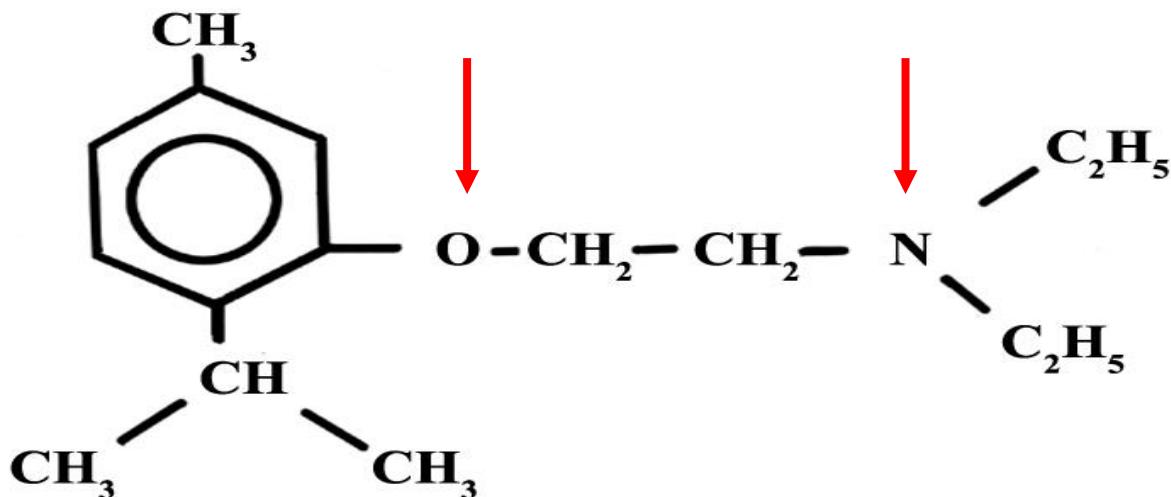
أو

### H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

#### دراسة علاقة البنية – التأثير واكتشاف مضادات الهيستامين التقليدية

وبغية إيجاد الجزء الفعال في بنية هذا المركب. استحضر **Fourneau** العديد من مشابهاته البنوية بعد اعتبار البيبروكسان وكأنه ايتير- آريلي وألكيلي محتوياً على آزوت عضوي أساسى بالموضع (بيتا) (بالنسبة للوظيفة الایتيرية).

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

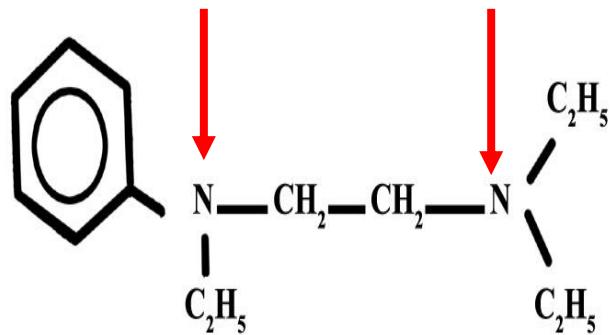


# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

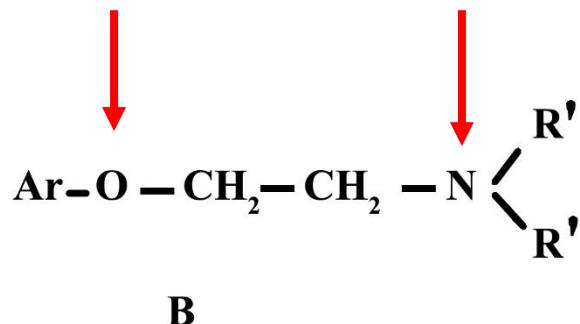
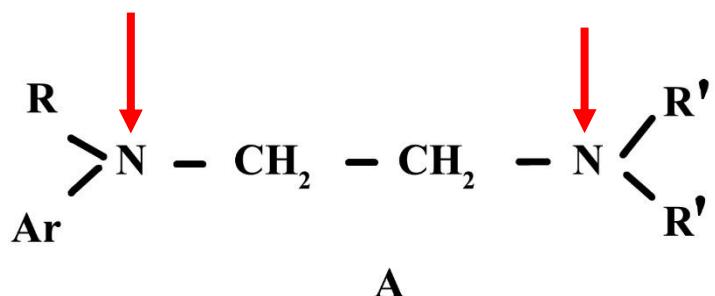
## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

### 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 المداواة لأن المقدار الدوائي قريب من المقدار السمي، فإن البنية الكيميائية لهما قد أصبحت نموذجاً للبنية العامة للمركبات ذات الفعالية المضادة للهستامين (A) و (B).



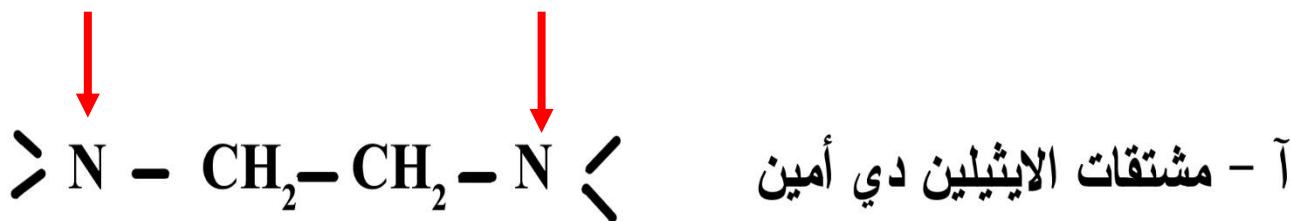
# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

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 للهستامين حسب ثلات زمر:



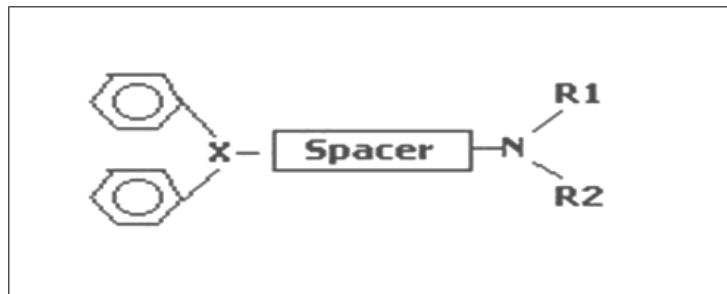
# مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول

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 مركبة **central (X)**.
٢. مِسَاح **Spacer** (مسافة) بين الذرة المركبة 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 متشعبه **branched**).
٣. تتبادل المجموعة الأمينية مع جذرین ألكیلین **alkyl** صغیرین.
٤. يكون مركز عدم التَّناظر المُرآيِّي في **(X)** وعندما تكون الحلقتان في مستويين مختلفين **different planes** تزداد الفعالية الدوائية للدواء.

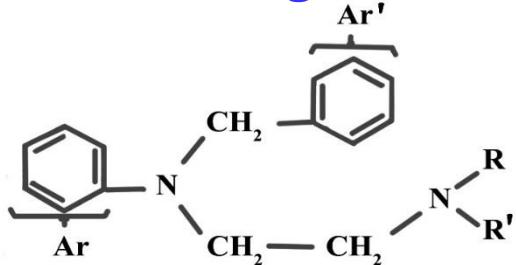
# مضادات الهيستامين التفاعليه - الجيل الاول

أو

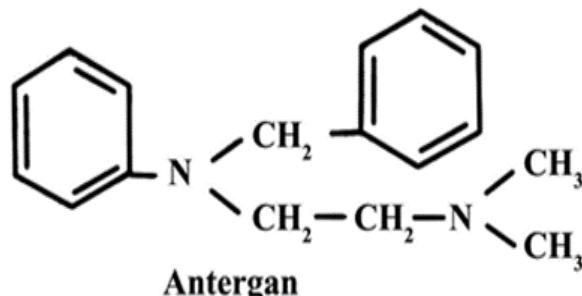
## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

#### ١. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومضاهناته Antergan and analogous



الصيغة الكيميائية العامة لمشتقات الإيثيلين دي أمين



علاقة البنية - التأثير:

المركب النموذج في هذه المجموعة هو الأنترغان ( $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ ) 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:

غير متجانسة

الأول: يتوجه نحو تبديل الحلقة العطرية  $\text{Ar}$  أو  $\text{Ar}'$  بحلقات إيزوستيرية Isostere كالبيريدين، البيريميدين، التيوفين، فوران

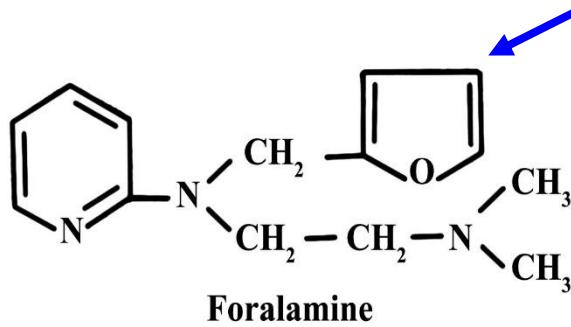
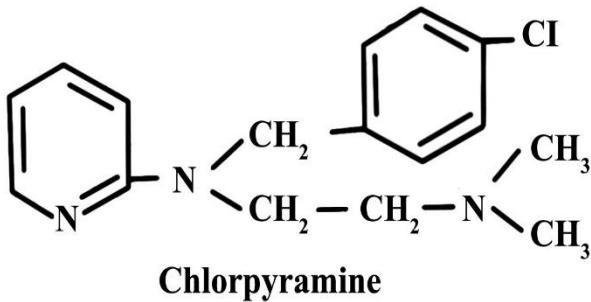
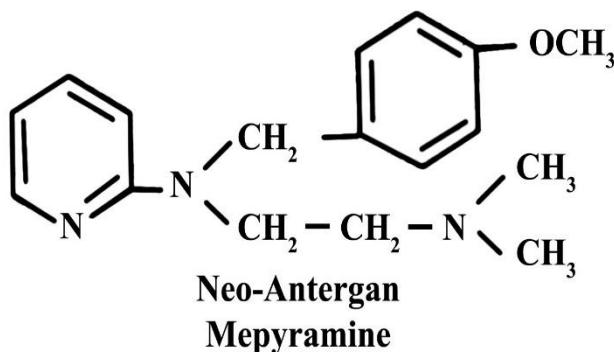
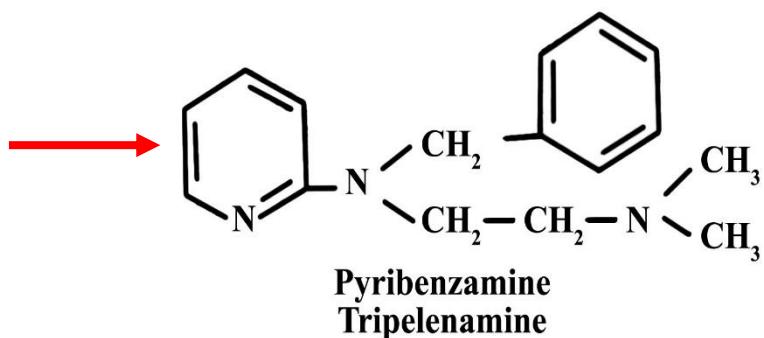
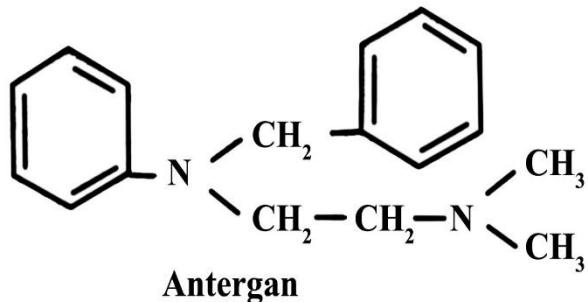
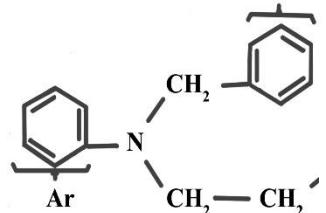
والثاني: يتوجه نحو الحفاظ على عدد ذرات الكربون بين ذرتين الأزوت في بنية الإيثيلين دي أمين مع إمكانية إدخال إحدى أو هاتين الذرتين في بنية حلقة غير متجانسة (بيبيرازين - بيروليدين).

أو

مضادات الـهـيـسـتـامـين الـخـاصـة بـالـمـسـتـقـبـلـات H1

I . مشـتـقـات الإـيـثـيلـين ديـ أمـين ETHYLENE DIAMINE DERIVAVIES

١. المـجـمـوعـة الرـئـيـسـيـة: الأنـترـغان وـمـضـاهـنـاتـه Antergan and analogous

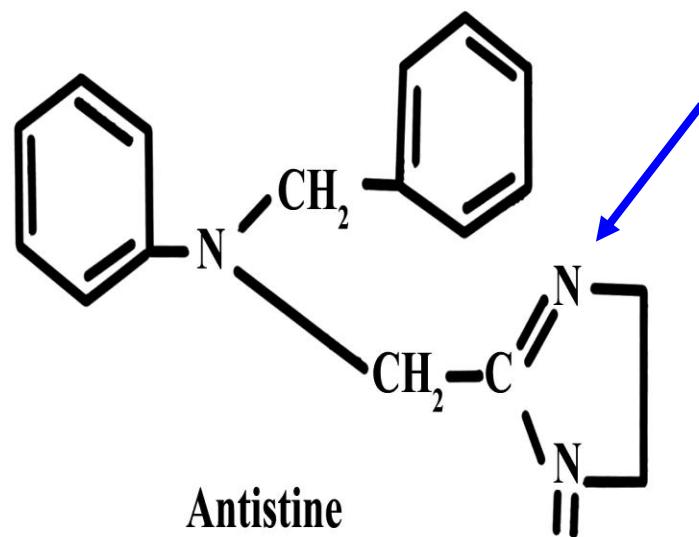
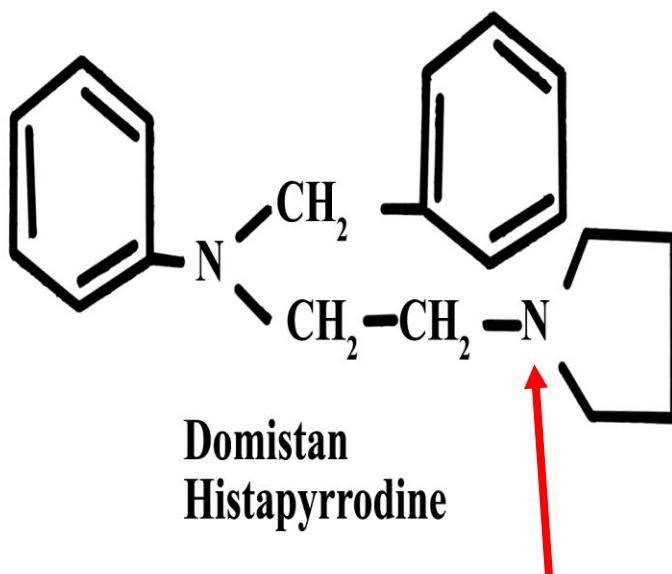
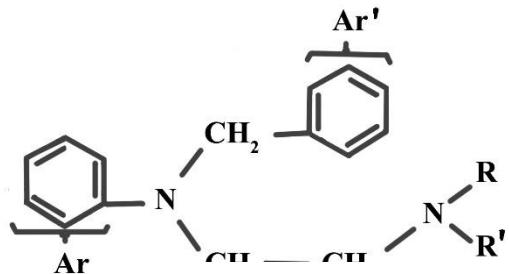


أو

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

#### ١. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومضاهناته Antergan and analogous



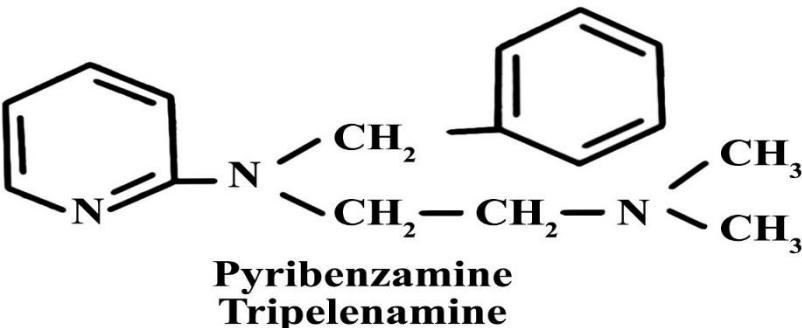
# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### I. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

#### ١. المجموعة الرئيسية: الأنترغان ومضاهناته Antergan and analogous



#### (١) التريبيلينامين Tripelenamin

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

كان التريبيلينامين الإيزوستير الأول للأنترغان الذي استعمل في المداواة.

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

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

# مضادات الـهـيـسـتـامـين التـقـليـدـية - الجـيلـ الأول

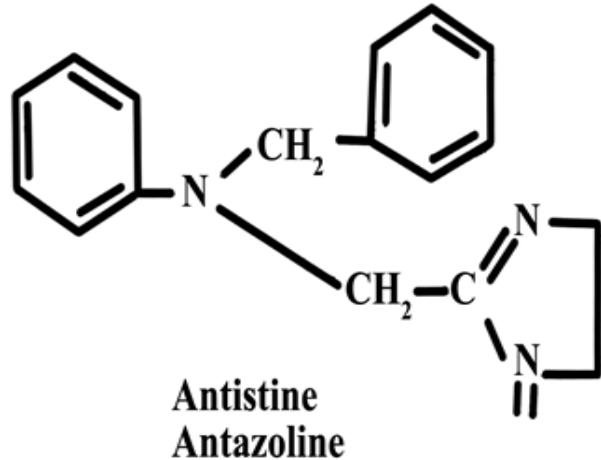
أو

## H1 مضادات الـهـيـسـتـامـين الـخـاصـة بـالـمـسـتقـبـلات

### I. مشـتـقـات الإـيـشـيلـين دـيـ أمـين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

#### ١. المـجمـوعـة الرـئـيـسـيـة: الأنـترـغان وـمـضـاهـنـاتـه Antergan and analogous

#### (٢) فـسـفـاتـاتـ الـانـتاـزوـلـين Antazoline Phosphate



البنية: تكون فيها ذرة آزوت المجموعة الأمينية مندمجة في حلقة ايميدازول imidazole ولكن تبقى السلسة الجانبية مكونة من ذرتى كربون بين الذرة المركزية والمجموعة الأمينية، كما هي الحال في الصيغة الكيميائية العامة لمشـتـقـات الإـيـشـيلـين دـيـ أمـين.

#### الاستعمال:

يُعد الانـتاـزوـلـين أـقـلـ قـوـةـ منـ باـقـيـ مـضـادـاتـ الـهـيـسـتـامـينـ التـقـليـدـيةـ (ـالـجـيلـ الأولـ)،ـ لـكـنهـ يـتـمـيـزـ بـاـنـهـ أـقـلـ تـهـيـيجـاـ لـجـهاـزـ الـهـضـمـ وـلـهـ تـأـثـيرـ مـخـدـرـ مـوـضـعـيـ الـذـيـ يـجـعـلـ اـسـتـعـمالـهـ بـشـكـلـ قـطـرـاتـ عـيـنيةـ.

يـعـتـعـمـلـ بـمـقـدـارـ ٦٠٠ـ مـيـلـيـ غـرامـ يـوـمـيـاًـ عـنـ طـرـيقـ الـفـمـ أوـ قـطـرـةـ عـيـنيةـ.

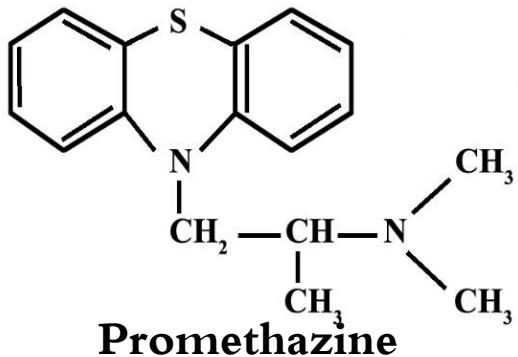
# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

### ٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمحاكئات للفينوثيازين المضادة للهستامين



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 للهستامين لهذا المركب كانت قد اكتُشفت بطريق الصدفة في أثناء دراسة بعض مشتقات الفينوثيازين، التي تحمل سلسلة جانبية أمينية، كمركبات مضادة للمalaria، ففي أثناء هذه الدراسة أظهر أحد هذه المشتقات (البروميثازين) فعالية قوية مضادة لتأثير الهستامين

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

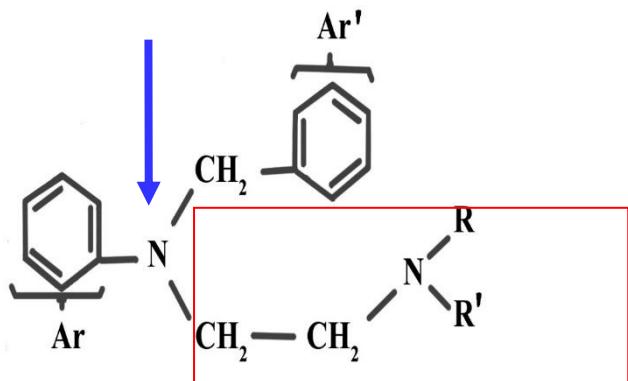
I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

II . مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمحاولات للفينوثيازين المضادة للهستامين

علاقة البنية - التأثير :

انطلق Bovet من بنية الأنترغان المعروف في ذلك الوقت بتأثيره المضاد للهستامين، واعتبره أنه ناتج من تثبيت سلسلة جانبية هي دي ميتيل أمينو - 2 إيثيل على آزوت البنزيل فينيل أمين.

ولقد أخذ هذا الجزء (بنزيل فينيل أمين) وأجرى عليه بعض التعديلات الكيميائية حسب "القوانين" المعروفة في الكيمياء الصيدلية واستحصل على النتائج التالية:



# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

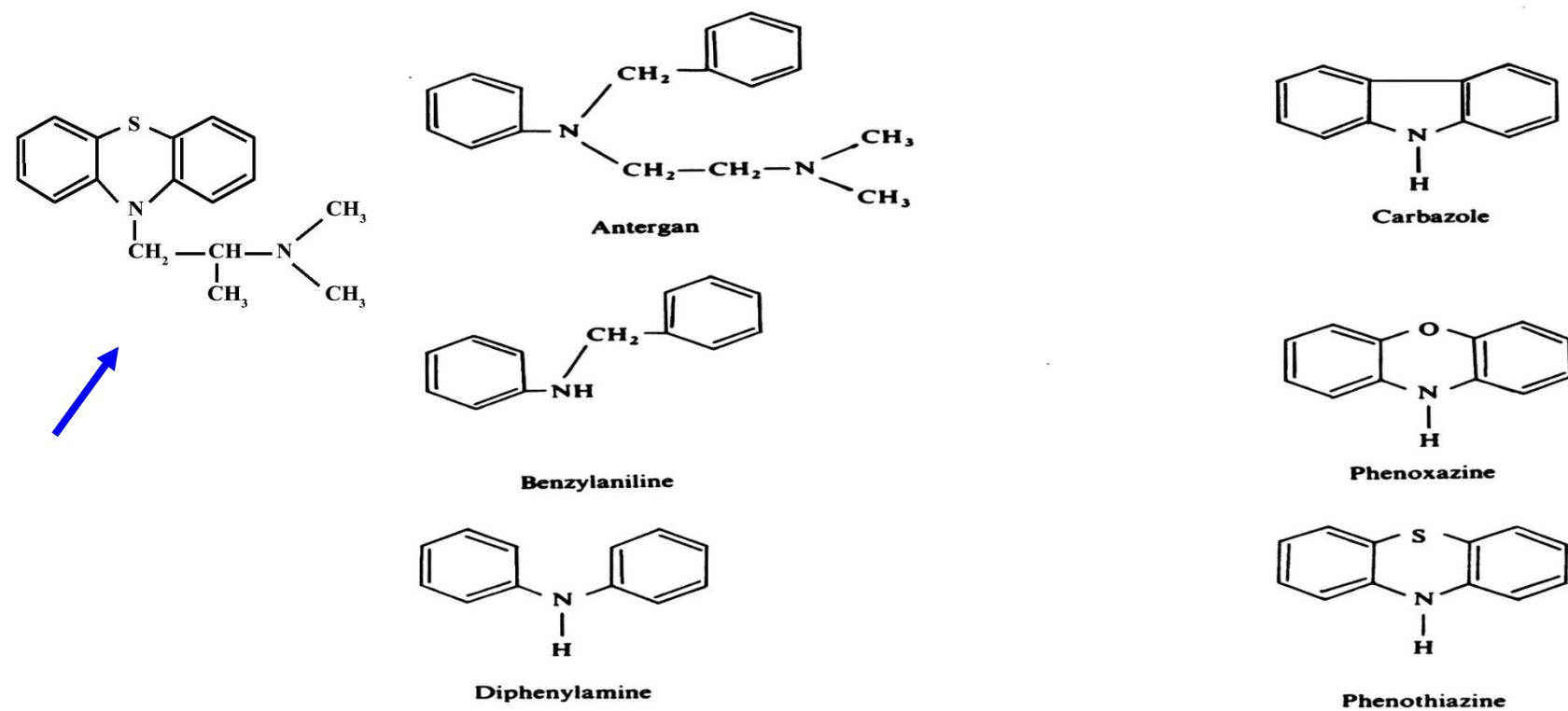
أو

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

### ١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

### ٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمحاكئ للفينوثيازين المضادة للهستامين

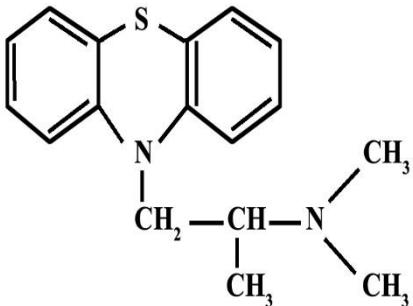
علاقة البنية - التأثير:



## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

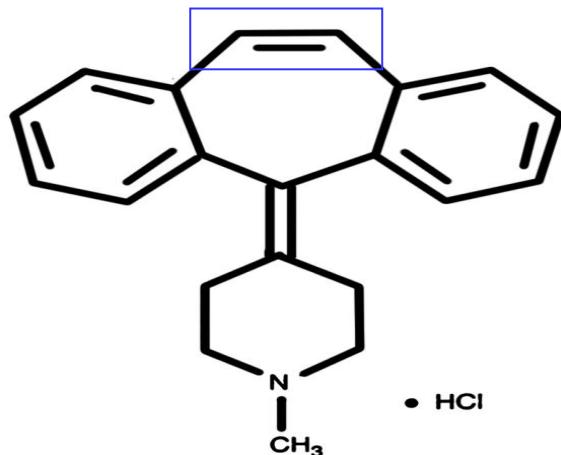


## I. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES II. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للمضادات H1

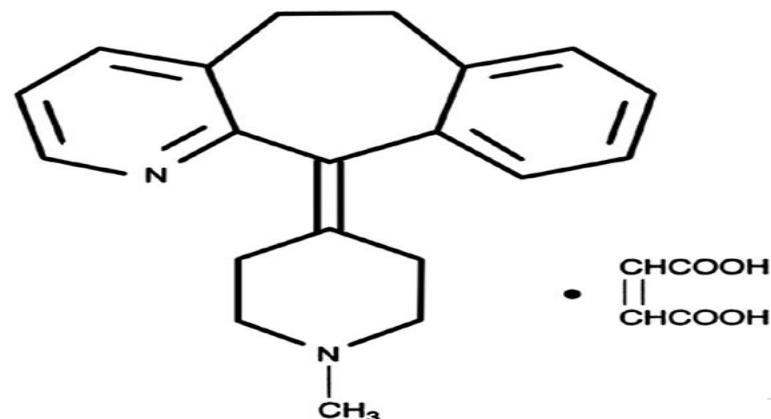
### علاقة البنية - التأثير

اذا استُبدلَت مجموعة الفاينيل Vinyl بذرة الكبريت (مجموعة ايزوستيرية للكبريت) في نواة الفينوثيازين فتشكل نواة ايزوستيرية هي نواة الدي بنزو سيكلوهيبتين (مركب سيروهيبتادين) او اذا كانت مجموعة الفاينيل مشبعة (إيثيلين) فتشكل نواة الدي بنزوسيكلوهيبتان (مركب الآزاتادين)، واذا استُبدلَت بذرة الآزوت ذرة كربون من النموذج =C=، فتعد المركبات الناتجة من مضاهئات الفينوثيازين

### المضادة للهستامين



Cyproheptadine Hydrochloride



Azatadine Maleate

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

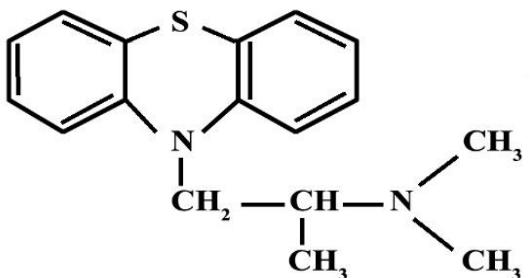
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمحاكئات للفينوثيازين المضادة للهستامين

(١) هيدروكلوريد البروميثازين Promethazine Hydrochloride (Phenergan):



Promethazine

علاقة البنية – التأثير:

١- إن تفرع ramification السلسلة الجانبيّة المكوّنة من ذرتين كربون بين ذرتين كربون بين آزوت حلقة الفينوثيازين وآزوت المجموعة الأمينية (سلسلة الإيثيل)، كما هي الحال هنا في بنية البروميثازين يزيد الفعالية المضادة للهستامين.

٢- إن زيادة عدد ذرات الكربون في السلسلة الجانبيّة من ٢ (سلسلة الإيثيل)، إلى ٣ (سلسلة البروبيل) ينقص الفعالية المضادة للهستامين ويزيّد الفعالية المضادة للدوابامين Dopamine فيصبح المركب من مُضادات الذهان neuroleptics = antipsychotics (راجع الفصل السابع: مُضادات الذهان)

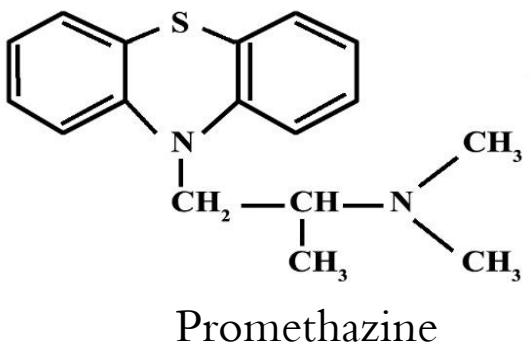
## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES
٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهستامين

### (١) هيدروكلوريد البروميثازين (Phenergan) Promethazine Hydrochloride



الاستعمال:

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

ويتميز أيضاً بأنه يملك خواصاً أخرى مضادة للغثيان antinausea ومضادة للفعل الكوليني Anticholinergic.

ويستعمل أيضاً لتعزيز تأثير الأدوية المسكنة للألم Analgesic.

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

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

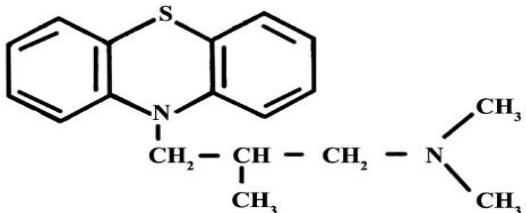
## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

١. مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمضاهئات للفينوثيازين المضادة للهستامين

(٢) أليميمازين Alimemazine أو التريميبرازين Trimeprazine

Trimeprazine



يتمتع الأليميمازين أو التريميبرازين بخواص دوائية متوسطة بين خواص البروميثازين (مضاد هيستامين) و خواص الكلوربرومازين (راجع الفصل السابع: مشتقات الفينوثيازين: مُضادات الذهان = neuroleptics)، وذلك نظراً لعدم احتواء بنيته على أي متبادل على الكربون (٢).

يتميز الأليميمازين أو التريميبرازين بتأثير مضاد للهستامين أقوى من تأثير البروميثازين (١,٥ - ٥ مرات) ويفيد في الوقت نفسه تأثيراً مهدئاً للجملة العصبية المركزية مشابهاً لتأثير الكلوربرومازين المضاد للذهان.

يُستخدم الأليميمازين أو التريميبرازين مضاداً للتحسس (مضاد للحكة بشكل رئيسي) ومضاداً للسعال ومنوماً قبل العمليات الجراحية (بخاصة عند الأطفال).

يعطى بمقدار (٥٠ - ١٠٠) ميلي غراماً في اليوم للبالغين و (٧,٥ - ١٠) ميلي غراماً للأطفال عن طريق الفم أو حقناً في العضل أو بشكل تحاميل.

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

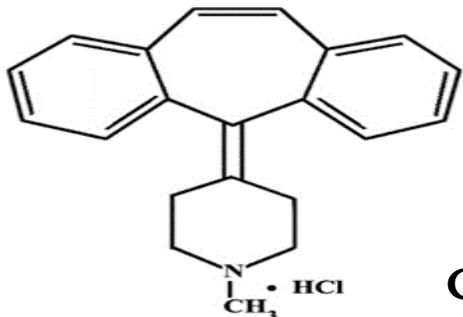
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES دی أمین الإيثيلين مشتقات

### ٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine المضادة للهستامين

### (٣) هيدروكلوريد السيروهيبتادين (Periactin) Cyroheptadine Hydrochloride



Cyroheptadine Hydrochloride

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

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

#### Antiserotonin

يملك السيروهيبتادين كلا الخصائص المضادة للهستامين والمضادة للسيروتونين (مضادات الذهان)،

Sedation ويستعمل أيضاً مضاداً للحكة Antipruritic أما تأثيراته الثانوية البارزة فتتجلى بالتهيئة إنما ملدة قصيرة تنتهي بعد ٤-٣ أيام من انتهاء المعالجة.

يستعمل أيضاً في تنبيه (فتح) الشهية stimulate appetite عند الأشخاص الذين لديهم فقد شهية anorexia.

يعطى بعمر ٣-٥ ملغ يومياً عن طريق الفم بشكل مضغوطة أو شراب.

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

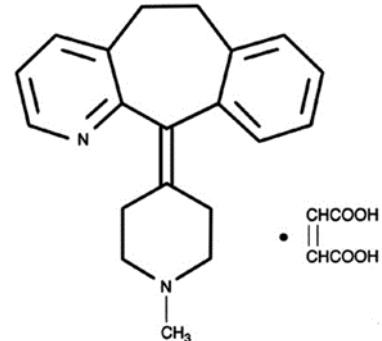
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

### ٢. مجموعة الفينوثيازين Phenothiazine والمحاہئات للفينوثيازين المضادة للهستامين

#### (٤) ماليات الآزاتادين (Zadine) Azatadine Maleate



علاقة البنية - التأثير : راجع علاقة البنية - التأثير لمجموعة الفينوثيازين **Phenothiazine** أعلاه.

#### Azatadine Maleate

التأثير الفarmacولوجي والاستعمال:

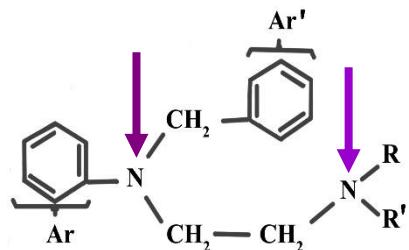
- يُعدّ الآزاتادين من ايزوستيرات السيبروهيبيتادين البنوية إذ استُبدلت حلقة بيريدين بإحدى حلقتين البنزين في نواة الدي بنزوهيبيتان.
- وهو أحد مضادات الهيستامين الفعولة ذات المفعول طويل المدة نسبياً مع فعالية مضادة للسيروتونين.
- يتوافر بشكل أقراص بتركيز ١ ميلي غرام.
- يعطى بمقدار 2 - 4 ملغ يومياً عن طريق الفم.

# مضادات الهاستامين التقليدية – الجيل الأول

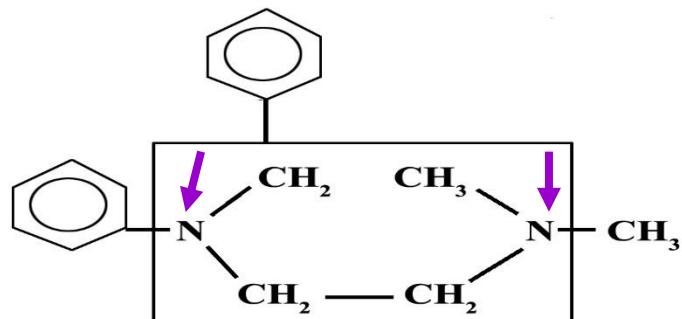
أو

## مضادات الهاستامين الخاصة بالمستقبلات H1

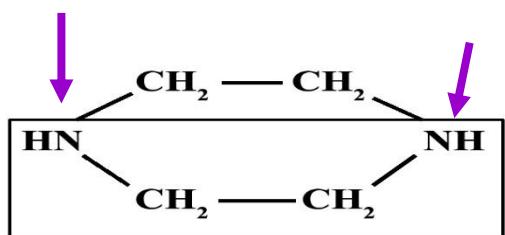
### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES



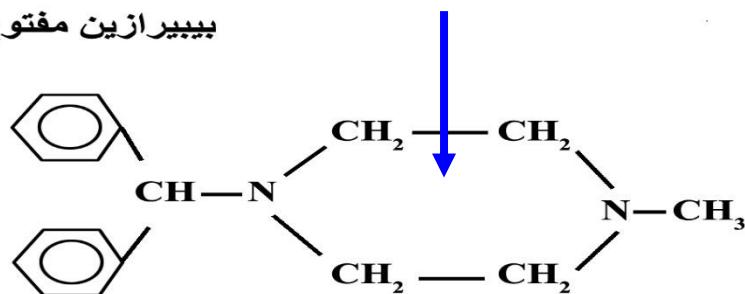
### ٣. مجموعة البيبيرازين Piperazines



بيبيرازين مفتوح



إيتيلين دي أمين



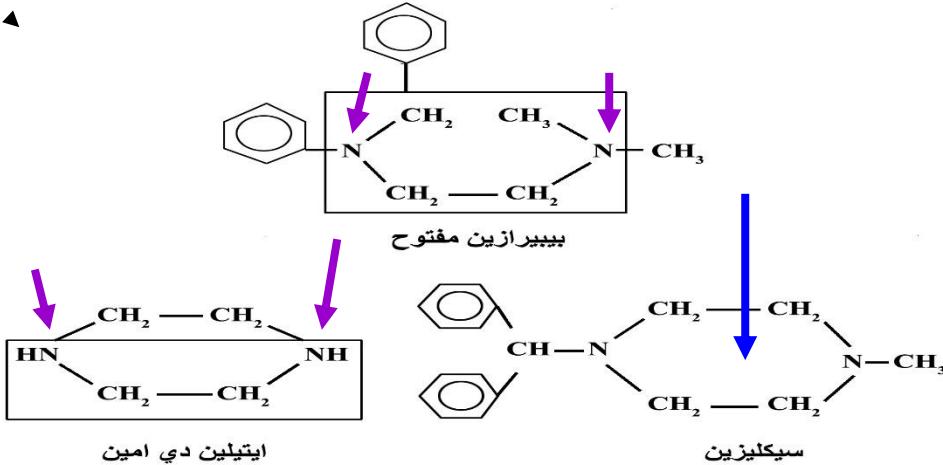
سيكلوزين

## مضادات الـهـيـسـتـامـين التـقـليـدـية - الجـيلـ الأول

### مضادات الـهـيـسـتـامـين الـخـاصـة بـالـمـسـتـقـبـلـات H1

I. مشتقـات الإـيـثـيلـين دـيـ أمـينـ H1 ETHYLENE DIAMINE DERIVAVIES

### 3 - مـجمـوعـةـ الـبـيبـيرـازـينـ



### عـلـاقـةـ الـبـنيـةـ - التـأـثيرـ:

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

اتجهت الأنظار نحو البـيبـيرـازـينـ كـمـصـدـرـ محـتمـلـ لأـدوـيـةـ مضـادـةـ لـلـهـيـسـتـامـينـ، فـنـجـدـ فيـ هـذـهـ النـوـاـةـ المسـافـةـ نفسـهاـ بـيـنـ ذـرـتـيـ الأـزوـتـ أيـ هـيـكـلـ الإـيـثـيلـينـ دـيـ اـمـينـ.

وبـالمـقـابـلـ، يـكـنـ أـنـ نـرـىـ فـيـ بـنـيـةـ الأـنـتـرـغانـ حـلـقـةـ بـيبـيرـازـينـ مـفـتوـحةـ. إـذـاـ كـانـ تـشـبـيـتـ أـحـدـ الجـذـورـ العـطـرـيـةـ عـلـىـ إـحـدـىـ ذـرـتـيـ الأـزوـتـ فـيـ بـيبـيرـازـينـ لـمـ يـؤـدـ إـلـىـ مـرـكـبـاتـ قـوـيـةـ الـفـعـالـيـةـ، إـلـاـ أـنـ تـشـبـيـتـ جـذـرـ الـبـنـزـيدـرـيلـ قدـ أـدـىـ إـلـىـ الـحـصـولـ عـلـىـ مـرـكـبـ فـعالـ دـوـائـيـاـ هوـ السـيـكـلـيزـينـ.

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

# مشتقات الإيثيلين دي أمين | ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

-3 مجموعه البیبرازین

## **البنية العامة لمركبات مجموعة البيبيرازين:**

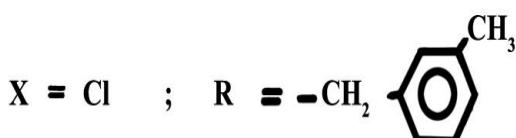
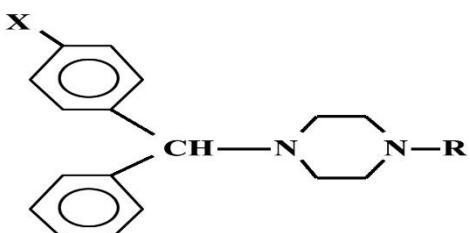
نجد في البنية العامة أن **الأزوت الأول** في البيبيرازين يرتبط بمجموعة بنزيدريل **Benzhydryl** والأزوت الثاني يرتبط بجذور تختلف من مركب إلى آخر.



# Cyclizine سیکلایزین

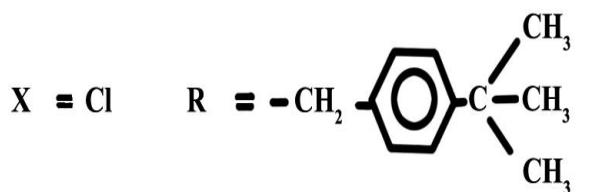
# Cinnarizine سیناریزین

## Chlorocyclizine كلوروسيكليزين



## Meclizin

میکالزین



## Bucizine

بوقلیزین

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

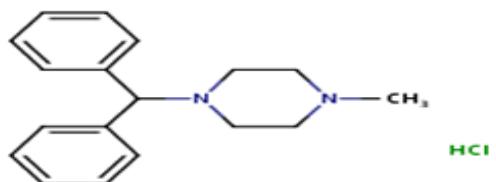
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

#### ٣. مجموعة الببيرازين Piperazines

##### (١) هيدوكلوريد السيكلizin (Marezine) Cyclizing Hydrochloride



الاستعمال:

يُستعمل هيدوكلوريد السيكلizin في معالجة الأعراض المترابطة مع داء السفر motion sickness والدوخة vertigo وبعد استعمال المخدرات العامة.

يعطى بمقدار ٥٠ - ١٥٠ مليغرام قبل السفر بمدة ساعة أو أكثر حسب الحالة

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

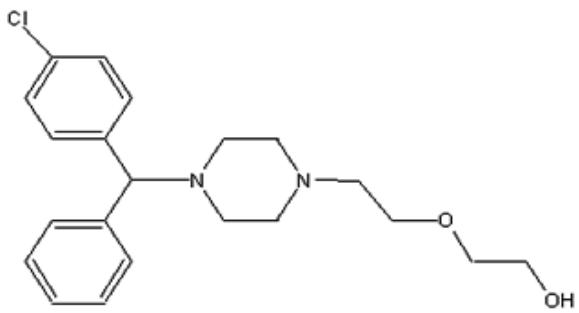
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### I . مشتقات الإيثيلين دي أمين ETHYLENE DIAMINE DERIVATIVES

#### ٣. مجموعة البيپيرازين Piperazines

##### (٤) 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 ٤٠٠-٢٠٠ ملغ فمويا أو حقنا حسب الحالة.

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

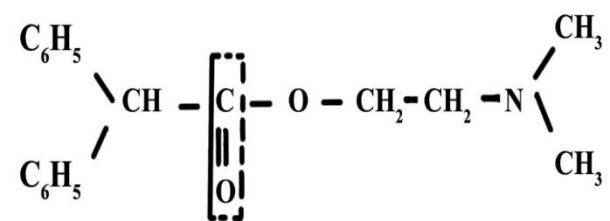
### AMINO-ETHANOL . II . مشتقات أمينو - إيثانول

أو

### AMINOALKYL ETHERS ايثرات الأمينو الکیل

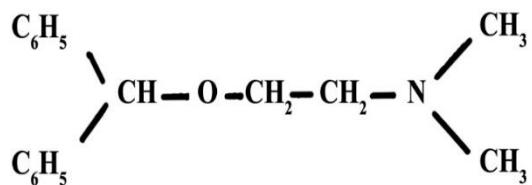
علاقة البنية - التأثير :

- استوحىت بنية هذه المشتقات من بنية أحد المركبات المعروفة بتأثيرها المضاد للتشنج أو التأثير المضاد للتآثير كوليسي الفعل **Anticholinergic**، وهو **الايستر الأميني لحمض الدي فينيل أسيتيك**. كان أول مركب استعمل في المعالجة من هذه السلسلة هو **الدي فينيل هيدرامين** المعروف باسم **بنادريل Benadryl**.



ايستر اميني مضاد للتشنج

- تحتوي كل مركبات هذه السلسلة على مجموعة **دي آريل ميشيل**. وقد وجد أن استبدال جذر ميشيل بهيدروجين الكربون **الأوسطي** يقوى الفعالية المضادة للهستامين.



دي فينيل هيدرامين

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

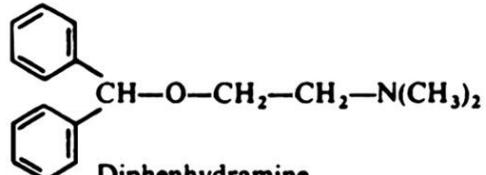
# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

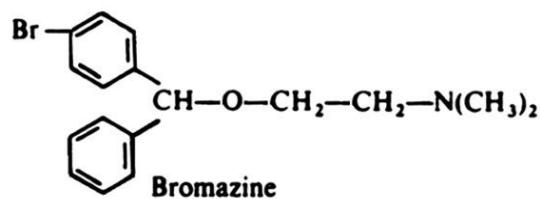
## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

### AMINO-ETHANOL مشتقات أمينو - إيثانول . II

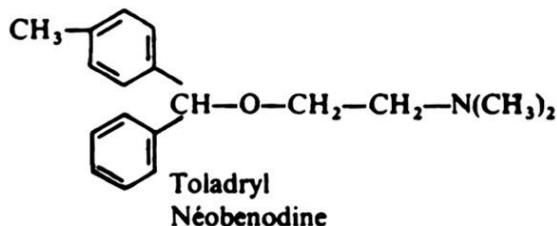
أو



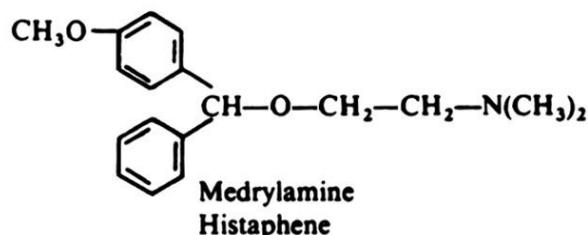
Diphenhydramine  
Benadryl-Benodine  
Allerga



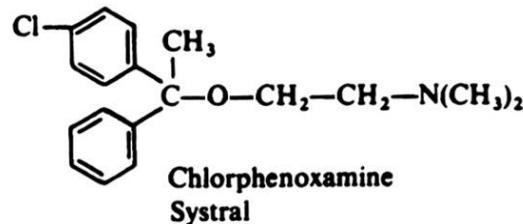
Bromazine



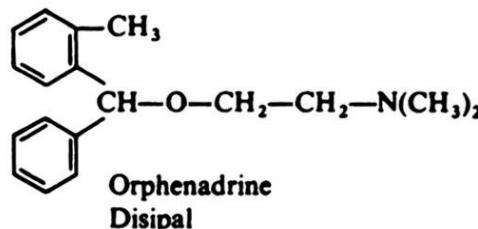
Toladryl  
Néobenodine



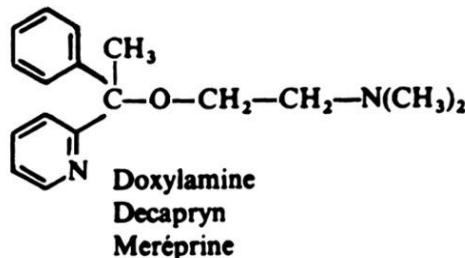
Medrylamine  
Histaphene



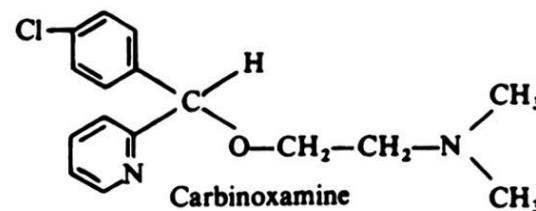
Chlorphenoxamine  
Systral



Orphenadrine  
Disipal



Doxylamine  
Decapryn  
Meréprine



Carbinoxamine

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

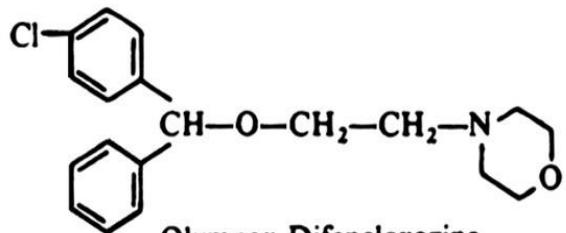
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات أمينو - إيثانول AMINO-ETHANOL . ||

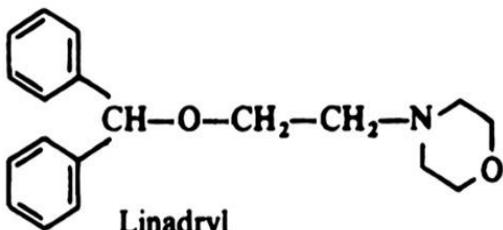
أو

## AMINOALKYL ETHERS ايثرات الأمينو ألكيل

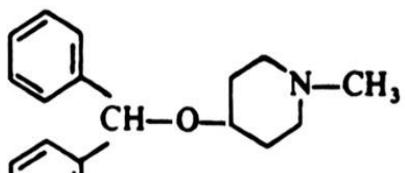


Olympax-Difencloxaazine

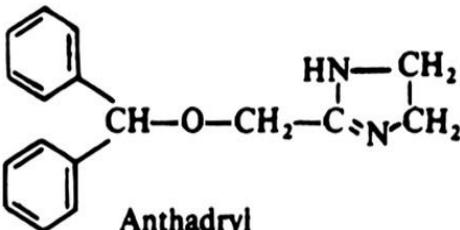
Allergefon



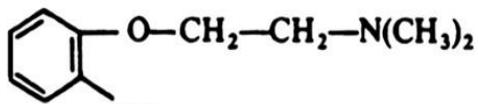
Linadryl



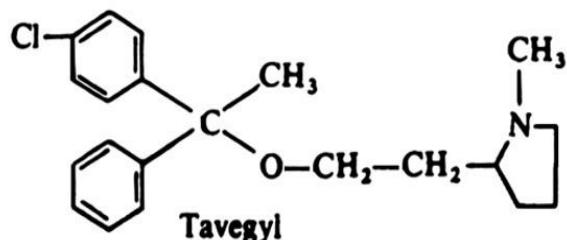
Diphenylpyramine  
Belfene



Anthadryl



Phenoxadrine  
Bristamine



Tavegyl

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

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

II . مشتقات أمينو - إيثانول AMINO-ETHANOL

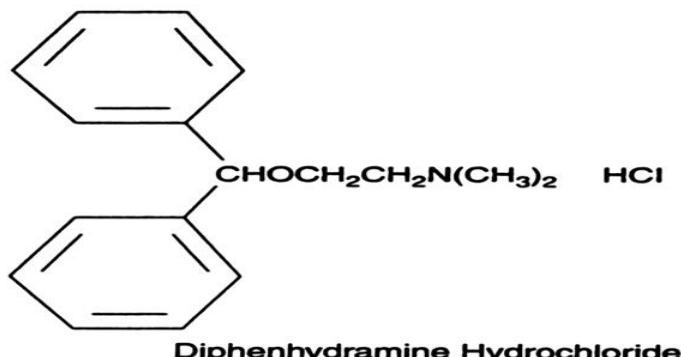
أو

AMINOALKYL ETHERS اىثرات الأمينو الـكـيل

### (١) هيدروكلوريد الـدي فيـنـيل هـيـدـرـاـمـين Diphenylhydramine Hydrochloride

البنية: هيدروكلوريد 2-(دي فيـنـيل مـيـثـوكـسي)-N,N-دي مـيـثـيل إـيـثـيل أـمـين.

الصفات: يوجد الأساس الحر بشكل سائل أما ملح الهيدروكلوريد فهو بشكل مسحوق، مر الطعم، ينحل في الماء والكحول والكلوروформ. تفاعله محلوله المائي بتركيز 1% حمضي ( $pH = 5$ ). يوجد الـدي فيـنـيل هـيـدـرـاـمـين أيضاً بشكل ملح تانات Tannate وسـيـتـرات Citrate.



#### التأثير الفارماكولوجي والاستعمال والتأثيرات الثانوية:

□ يُعد الـدي فيـنـيل هـيـدـرـاـمـين من أقدم مضادات الهـيـسـتـامـين ، ويتوافـر بـدون وـصـفـة طـبـية Over the counter للاستعمال كـمسـاعـدـ في تحـريـضـ النـومـ.

□ يـعـلـكـ، إـضـافـةـ إـلـىـ تـأـثـيرـهـ المـضـادـ لـلـهـيـسـتـامـينـ، تـأـثـيرـاـ مـضـادـاـ لـاـخـتـالـ الـحـرـكـةـ Antidyskinetic ومـضـادـاـ للـقـيءـ ومـضـادـاـ لـلسـعالـ وـتـأـثـيرـاـ مـهدـئـاـ. يـسـتـعـمـلـ كـأـحـدـ الـأـدوـيـةـ المسـاعـدـةـ عـلـىـ النـومـ الـتـيـ تـصـرـفـ دـونـ وـصـفـةـ طـبـيةـ.

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

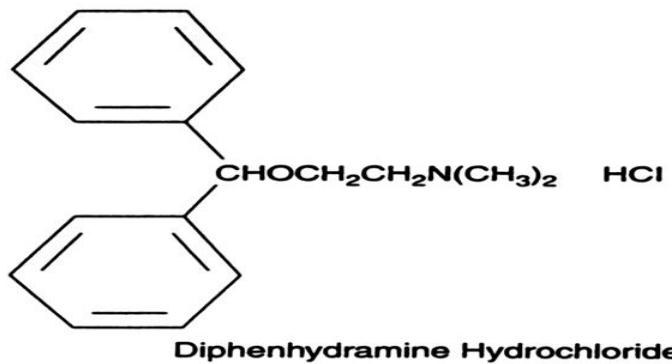
## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

II . مشتقات أمينو - إيثانول AMINO-ETHANOL

أو

AMINOALKYL ETHERS اىثرات الأمينو الكيل

(١) هيدروكلوريد الدي فينيل هيدرامين Diphenylhydramine Hydrochloride



التأثير الفارماكولوجي والاستعمال والتأثيرات الثانوية:

□ يعطى اعتيادياً بمقدار 25 إلى ٣٠٠ مليغرام يومياً حسب الحالة المرضية، وهو ليس مضاداً فعالاً جداً للمستقبلات H<sub>1</sub>، إنما له أيضاً فعالية مضادة للفعل الكوليني Anticholinergic وفعالية مهدئة.

يستعمل الدي فينيل هيدرامين في معالجة حالات تحسسيّة متعددة، وبدرجة أقل يستعمل كمضاد للتشنج. فيعطي حقناً أو عن طريق الفم في معالجة الشرى، التهاب الأنف rhinitis الفصلي (حمى الكلأ hay fever) وبعض الالتهابات الجلدية.

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

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

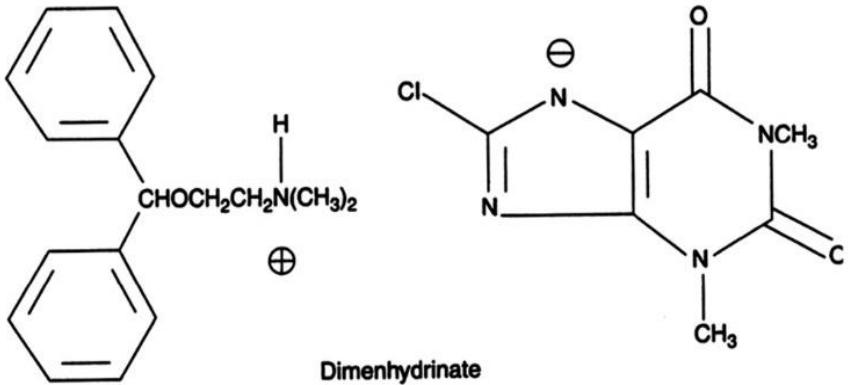
## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

AMINO-ETHANOL . مشتقات أمينو - إيثانول ||

أو

AMINOALKYL ETHERS اىثرات الأمينو الكيل

## (٢) ديمنهيدرينات Dimenhydrinate (Malmer Retard)



يُعدّ الديمنهيدرينات ملحًا للـ: 8 كلورو ثيو فيلبيات (ثيوكلات) للدي فينيل هيدرامين والذي يُعرف باسم Theoclinate Dramamine.

يستعمل الديمنهيدرينات في الوقاية من القيء الناجم عن داء الحركة أو داء السفر ومعالجته وفي معالجة القيء المفروط 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 الدي فينيل هيدرامين.

يعطى بكمقدار 50 - 100 ملغ للبالغين كل 4 ساعات عن طريق الفم أو بكمقدار 50 ملغ حقنًا أو 100 ملغ مرتين باليوم بشكل تحامليل.

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

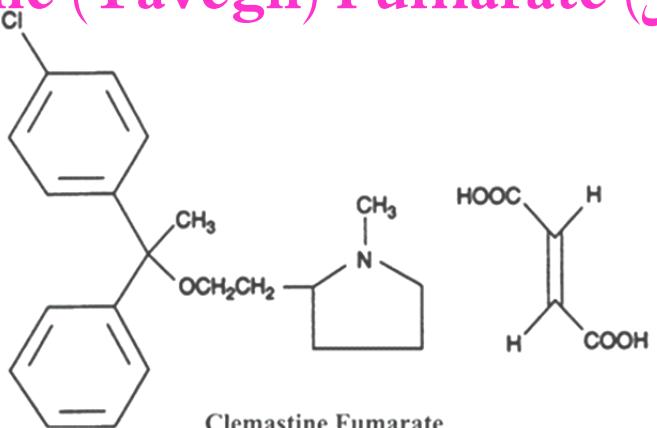
### H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

AMINO-ETHANOL . مشتقات أمينو - إيثانول ||

أو

AMINOALKYL ETHERS اىثرات الأمينو الكيل

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



علاقة البنية - التأثير: تتضمن بنية الكليماستين مركزين من مراكز عدم التناظر الميرآتي Chiral centers، كل منهما له التهابيّ المطلق (R) absolute configuration.

تشير الدراسات المقارنة للمصاوِغات الناتجة (R,S), (S,S), (R,R) و(S,R) أن الفعالية المضادة للهيستامين مرتبطة بمركز عدم التناظر للكربون الأوسط للدبي آريل ميثيل، ويُسَوق المصاوغ (R, R) تجاريًّا.

مضافات الهيستامين التقليدية - الجيش الأول

أو

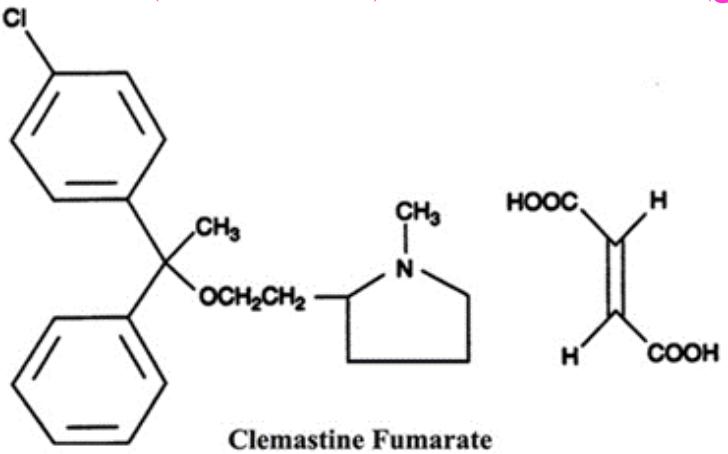
## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

## مشتقات أمينو - إيثانول . AMINO-ETHANOL

أو

## ايشرات الأمينو الـكيل AMINOALKYL ETHERS

(٣) فومارات الكليماستين (التا في جيل) Clemastine (Tavegil) Fumarate



## الاستعمال:

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

يُستخدم الكليماستين مُضاداً للهيستامين ومُضاداً للفعل الكوليني (مُضاداً للتشنج الناجم عن تنبيه المستقبلات الموسكارينية).

يعطى بقدار 2 - 3 ملغ يومياً عن طريق الفم، وله التأثيرات الجانبية نفسها كالتي لمضادات الهيستامين (النعاس، التهدئة).

مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

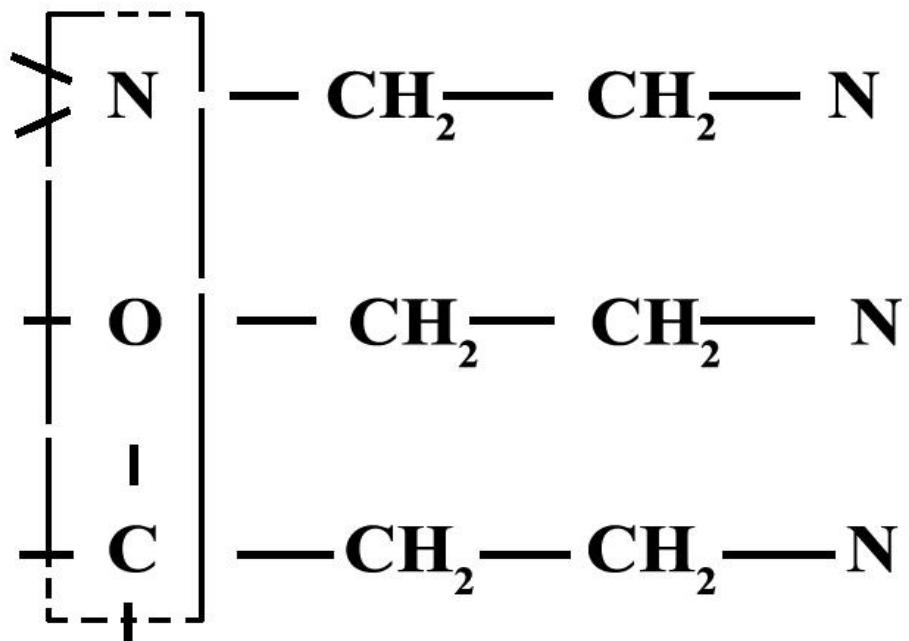
أو

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونواميبروبيل

ALKYLAMINE أو مشتقات ألكيل أمين MONOAMINOPROPYL

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



## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

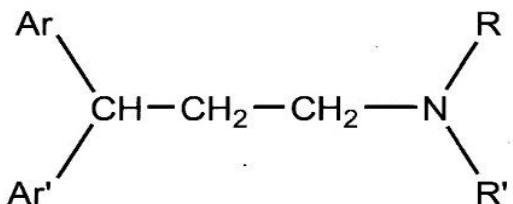
أو

### H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينبروبيل

**ALKYLAMINE** أو مشتقات ألكيل أمين **MONOAMINOPROPYL**

علاقة البنية - التأثير: تتميز مشتقات البروبيل أمين **Propylamine** المضادة للهستامين بنيوياً بوجود ذرة كربون من نمط  $sp_3$  أو  $sp_2$  ترتبط مع سلسلة كربونية مكونة من ذرتين كربون تربط الأمين الثالثي والقسم دي آريل حامل الخاصية الدوائية **pharmacophore** حسب الصيغة العامة التالية :



تُدعى كل مشتقات البروبيل أمين **Propylamine** ذات السلسلة الكربونية المشبعة الفينيرامينات. تتكون كلها من مجموعة حلقتين عطريتين: فينيل و ٢-بيريديل مرتبطتين 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 المُهَلَّجَنة **Halogenated** أقوى بـ ٥٠-٢٠ مرة ولها مدة تأثير اطول من الفينيرامين

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

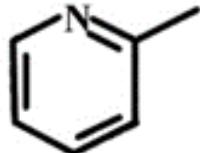
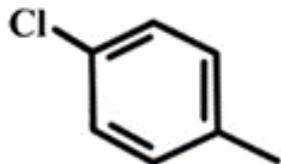
أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

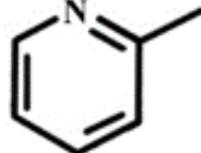
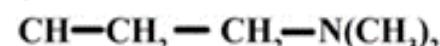
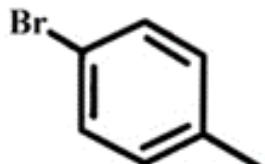
مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينوبروبيل

**ALKYLAMINE** أو مشتقات ألكيل أمين **MONOAMINOPROPYL**

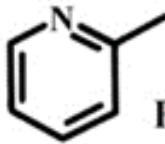
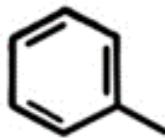
المركبات الرئيسية: هي مشتقات الفينيرامين



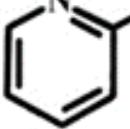
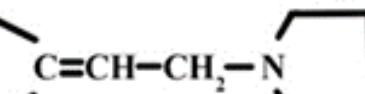
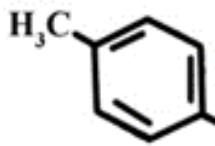
كلور فينيرامين



بروموفينيرامين



فينيرامين



تربيروليدين

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

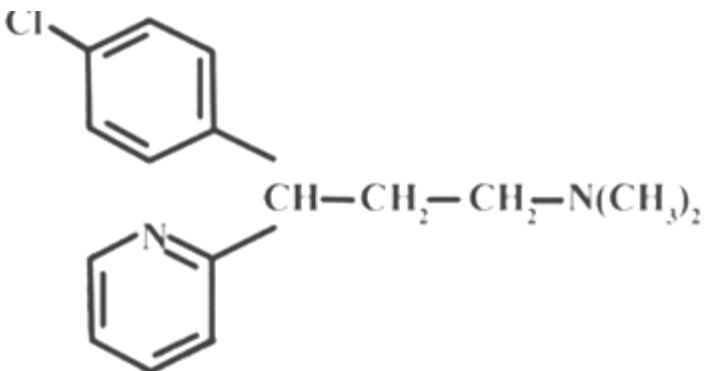
### H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين PROPYLAMINE أو مونوأمينبروبيل

ALKYLAMINE أو مشتقات ألكيل أمين MONOAMINOPROPYL

(١) ماليات الكلورفينيرامين Chlorpheniramine Maleate

و ماليات الديكسكلورفينيرامين Dexchlorpheniramine Maleate(Polramine)



كلور فينيرامين

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

علاقة البنية - التأثير: أن كلورة الفينيرامين في الموضع بارا في مستوى الخلقة العطرية (الفيتيل) في بنية الكلورفينيرامين تقوى الفعالية ١٠ - ٢٠ مرات دون حدوث أي تبدل ملحوظ في السمية وأن معظم الفعالية المضادة للهستامين تكمن في المصاوغ الميمني أي الديكسكلورفينيرامين Dextro isomer الذي له التهاب (S). Dexchlorpheniramine

# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينبروبيل

**ALKYLAMINE** أو مشتقات ألكيل أمين **MONOAMINOPROPYL**

(١) ماليات الكلورفينيرامين **Chlorpheniramine Maleate**

و ماليات الديكسكلورفينيرامين **Dexchlorpheniramine Maleate(Polramine)** الاستعمال:

يُستعمل المزيج الرسمي **racemic** من ماليات الكلورفينيرامين في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية

ويُعطى بمقدار 8 – 16 مليغرام يومياً عن طريق الفم أو يعطى حقناً بمقدار 1 مل من محلول بتركيز 10 مليغرام / مل.

يُستعمل المصاوغ الملين من ماليات الديكسكلورفينيرامين في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية ويعطى بمقدار 6 – 8 مليغرام يومياً عن طريق الفم.

يُستعمل ماليات الديكسكلورفينيرامين(٢) ملغ بالمشاركة مع البسودوايفدرین (٢٠) ملغ والغويفينيزين (١٠٠) ملغ بشكل شراب (Polaramine Expectorant) في معالجة اضطرابات الجهاز العلوي التنفسـي :بوصفـه مـقـشـعاـ expectorantـ ومـضـادـاـ للـهـيسـتـامـينـ.

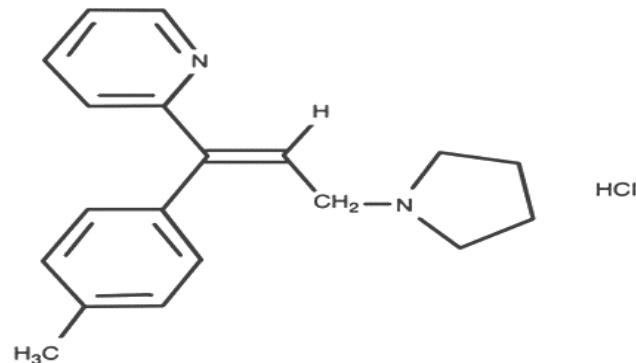
# مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

## H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينوبروبيل

**ALKYLAMINE** أو مشتقات ألكيل أمين **MONOAMINOPROPYL**  
**Triprolidine Hydrochloride(Actifed)** (٢) هيدروكلوريد التيروليدين



يوجد للتيروليدين مصاوagan هندسيان geometric

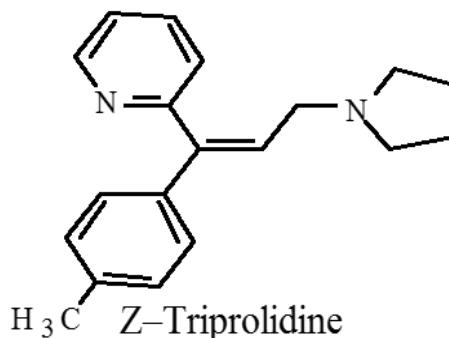
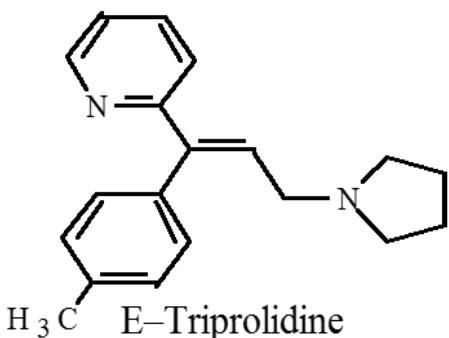
( لأن السلسلة الجانبية تتضمن رابط مضاغف ) isomers

Z ;

المصاوج E له الفة ارتباط مع المستقبلات اقوى ب ١٠٠٠ مرة من

المصاوج Z

Triprolidine Hydrochloride



## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

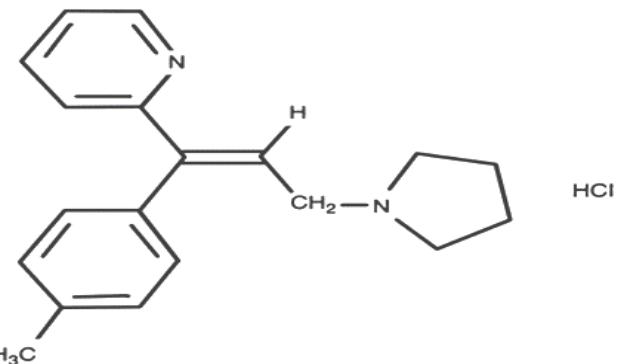
### H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينبروبيل

**ALKYLAMINE** أو مشتقات ألكيل أمين **MONOAMINOPROPYL**

(٢) هيدروكلوريد التيروليدين (Actifed) **Triprolidine Hydrochloride(Actifed)**

علاقة البنية - التأثير:



Triprolidine Hydrochloride

(E) isomer

تكمّن فعالية التيروليدين 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

(E) isomer في المصاوغ المفروق (E) (E) isomer في المصاوغ المفروق (E)

(Z) (Z) isomer أقوى (١١) مما عليه الحال في المصاوغ المفروق (Z) isomer

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الأول

أو

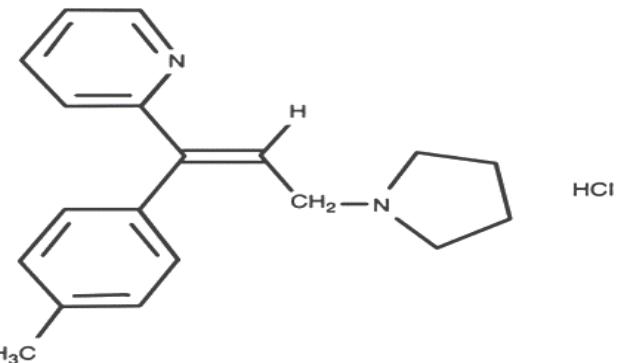
### H1 مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات

مشتقات البروبيل أمين **PROPYLAMINE** أو مونوأمينوبروبيل

**ALKYLAMINE** أو مشتقات ألكيل أمين **MONOAMINOPROPYL**

(٢) هيدروكلوريد التيروليدين **(Actifed)**

الاستعمال:



Triprolidine Hydrochloride

( E )isomer

يستعمل التيروليدين في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية في الحالات الحادة ويعطى بعقار ( 5 – 10 ) ملغ يومياً.  
يجب عدم تناول الكحول وقيادة السيارة بحذر عند استعماله.  
تُعد فاعلية التيروليدين مشابهة لتلك التي للديكسكلورفينيرامين.  
تحدث قمة التأثير بعد قرابة 3.5 ساعة من إعطائه فموياً، ويذوم  
هذا التأثير مدة 12 ساعة تقريباً. يستعمل التيروليدين بالمشاركة مع  
مضادات الاحتقان **anticongestives**.

يستعمل التيروليدين ( ٢,٥ ملغ بالمشاركة مع بسودوايفدرin ٦٠ ملغ ( **Actifed** ) أو مع الديكستروميثورفان والبسودوايفدرin ( **Actifed DM** ) أو مع البسودوايفدرin والغويفينيزين كمقطوع ( **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 بناءها الكيميائية. فقد طُورت هذه المركبات على اعتبار أنها **مناهضة انتقائية للم المستقبلات H1 الخيطية**، أي أنها مضادة للتحسس بغض النظر عن كونها مضادة للهيستامين (إذ أن معظمها يولد تأثيرات مضادة للهيستامين طويلة المفعول).

□ وكذلك الأمر، فإن هذه المركبات **ألفة منخفضة تجاه المستقبلات الموسكارينية mucarinic أو الأدرينية adrenergic أو السيروتينينية serotoninergic**، ولهذا فإن تأثيراتها الشانوية المرتبطة بهذه المستقبلات أقل من مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الأول. أي أن تأثيراتها المهدئة Sedating خفيفة إن لم تكن معروفة عند استعمالها بمقادير 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 والمركبة المركزية.

## مضادات الهيستامين التقليدية – الجيل الثاني

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة

### Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

ملحة تاريخية:

□ على الرغم من أن هذه المركبات ميزات 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 تحديد باضطرابات نظم القلب arrhythmias عندما تستعمل بالتزامن مع أدوية تشبيّط استقلالها: وأهم هذه الأدوية هي مضادات الفطريات المشتقة من نواة الـimidazoles (كيتوكينازول، إتراكونازول، فلوكونازول) وبعض الماكروليدات macrolides (الإريثروميسين، الكلاريتين)، التي تشّبّط استقلاب التيرفينادين والأستيميزول وبالتالي يرتفع تركيزها في الدم مما يؤدي إلى خلل في نظم القلب. وهذا فقد تم سحب المركبين السابقين من التداول (تيرفينادين واستيميزول).

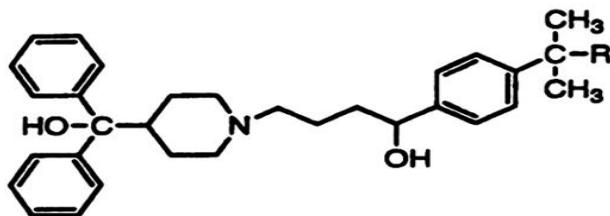
□ ونتيجة البحوث المكثفة للحصول على مضادات هيستامين خاصة بالمستقبلات H1 ليس لها تأثير مهدئ على الجملة العصبية المركبة فقد تم التوصل إلى مركبات عديدة أهمها الفيكسوفينادين، اللوراتادين، السيتيريزين والأكرييفاستين

## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الثاني

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة

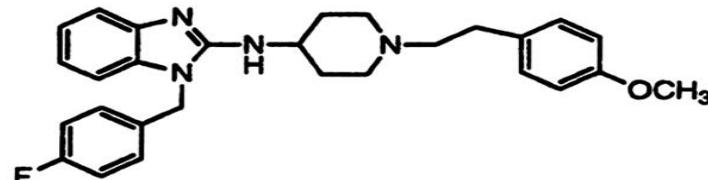
### Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

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

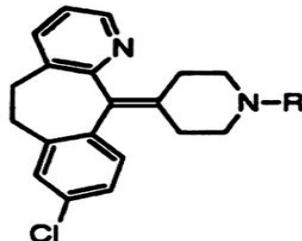


Terfenadine ( $R = \text{CH}_3$ )

Fexofenadine ( $R = \text{COOH}$ )

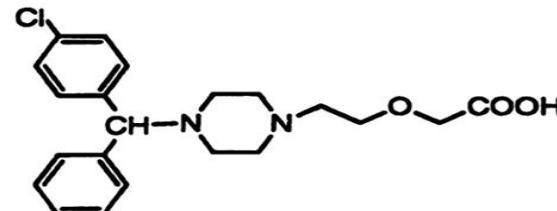


Astemizole

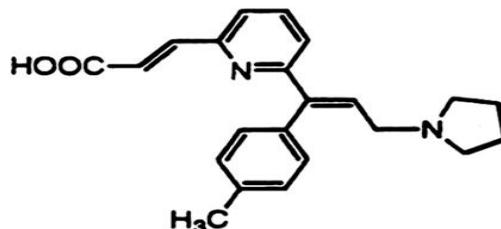


Loratadine ( $R = -\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ )

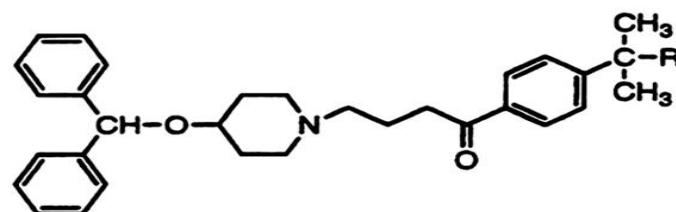
Desloratadine ( $R = \text{H}$ )



Cetirizine



Acrivastine

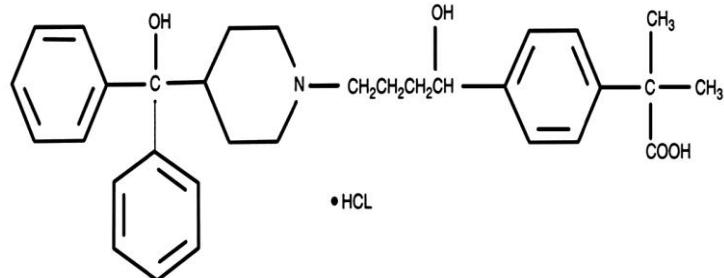


Ebastine ( $R = \text{CH}_3$ )

Carebastine ( $R = \text{COOH}$ )

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:

- يبدي الفيكسوفينادين فعالية مضادة للهستامين مماثلة للتيرفينادين لكنه أقل سمية على القلب، وهذا يستعمل بدلاً منه في تخفيف أعراض التحسس الفصلية.
- يعدّ الفيكسوفينادين محصراً انتقائياً للم المستقبلات H1 بحيث لا يبدي تأثيرات سريرية كولينية المفعول، وليس له تأثير مهدئ على الجملة العصبية المركزية، ولا يحصر قنواة البوتاسيوم الموجودة في القلب.
- يُمتص 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

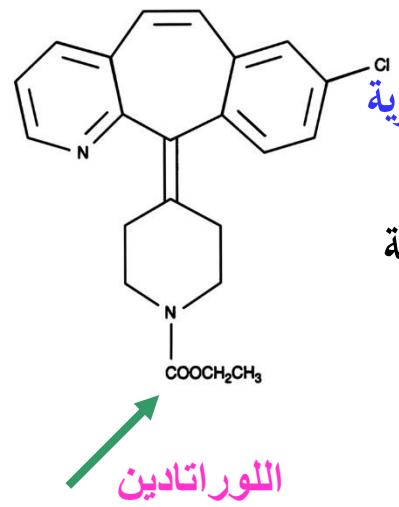
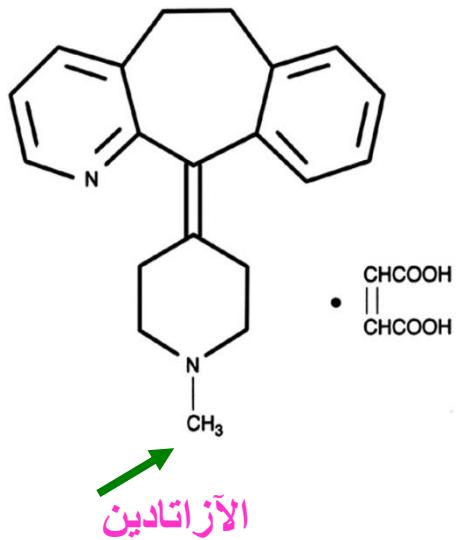
## مضادات الهيستامين التقليدية - الجيل الثاني

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H1 غير المهدئة

### Second-generation Nonsedating H1 Antihistamines

#### (٢) لوراتادين (Clarityn, Clarinas)

علاقة البنية - التأثير:

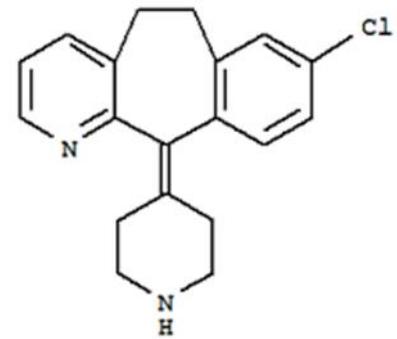


❖ تتشابه بنية **اللوراتادين** على نحو شديد مع بنية **الآزاتادين** والسيبروهيتادين (مضادات للهيستامين مشتقة من نواة الدي بنزوسيكلوهيبتين ومن ايزوستير نواة الدي بنزوسيكلوهيبتان على التوالي، راجعهما).

❖ 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 يخفض 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 البسودوايفدرین (١٢٠) في معالجة اضطرابات الجهاز العلوي التنفسي :بوصفه مضاداً للاحتقان **decongestant** ومضاداً للهيستامين.



**Desloratadine**

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

**علاقة البنية – التأثير:** يعد дис loratadine المستقلب **metabolite profile** الفعال المفترض لللوراتادين وله مقدرة الارتباط مع المستقبلات ومرتسم **safety** مشابهين لللوراتادين (راجع اللوراتادين أعلاه).

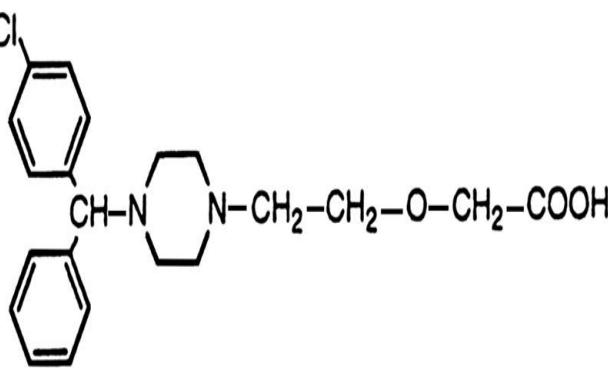
### الاستعمال:

يُستعمل لتخفييف شدة الحكة **urticarial Pruritus** والشُّرُق **allergic rhinitis** للأطفال من عمر ٦ أشهر) وللبالغين ولتخفييف الأعراض التحسسية لالتهاب الأنف **rhinitis** الفصلية وغير الفصلية.

وإن الاستعمال المتزامن لللوراتادين مع الكيتوكينازول أو الاريزوميسين (كلاهما مثبطان للـ **CYP3A4**) أو السيميتيدين (مثبط إنزيم **CYP2D6** وإنزيم **CYP3A4**) يترافق مع زيادة تركيز البلازما من дис loratadine.

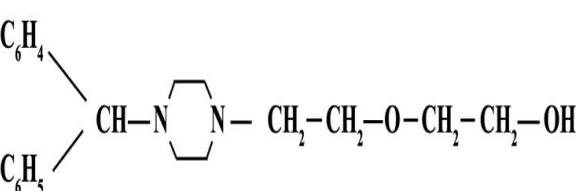
يُستعمل дис loratadine مضاداً للهيستامين بمقدار ٥-٢,٥ ميلي غرام / يوم مرة واحدة في اليوم.

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



**علاقة البنية – التأثير:**

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



**الهيدروكسيزين**

يومي ٤٠٠-٢٠٠ ملغ فمويا

(٤) **السيتيريزين**

**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 ميزات هذا المركب أنه يمكن استعماله مرة واحدة باليوم وتأثيراته الشانوية على الجملة العصبية المركزية خفيفة. وأن تأثيراته على نظم القلب معروفة إلى حد ما عندما يعطى بالتزامن مع مضادات الفطريات المشتقة من الـأيميدازول 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.

# صفات مضادات الهيستامين التقليدية واستعمالاتها

## الصفات العامة لمضادات الهيستامين:



### المقاييسة: Assay

هي معايرة أنس أو أملاح أنس ضعيفة في وسط لا مائي، حيث تذاب أخ IDEA معينة في حمض الأسيتيك الثلجي (يضاف قليل من أسيتات الزئبق، إذا كان الملح بشكل كلوريدات) **وتعارير بحمض بيركلوريك المعاير** بوجود البنفسجية المبلورة أو باستخدام مقاييس الكمون لتحديد نقطة نهاية تفاعل المعايرة.

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

1. تعطى تفاعلات الأنس الآزوتية، فتعطى مع حمض المر روابب (بيكرات) ذات درجة انصهار محددة يمكن استخدامها في الذاتية. وترسب بأملاح الحموض المعدنية الثقيلة.

2. تترسب الأنس بإضافة القلويات إلى محليل 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 مع المستضدات **Antibodies** وبالتالي فهي لا تحول دون تحرر الهيستامين في الجسم.
  ٢. لا تُزيل تحسس العضوية ضد مُولّدات 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  $H_1$  في مستوى الأعضاء المتأثرة.
  ٥. ومتناز بأن تأثيرها شامل ومتعدد مهما كان سبب التحسس، ولكنها لا تمنع تأثير الهيستامين في زيادة إفراز المعدة (مستقبلات  $H_2$ ).

# صفات مضادات الهيستامين التقليدية واستعمالاتها

الاستعمال:

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

استطبابات رئيسية:

1. في داء المصل، الشرى **Urticaria** الغذائي، لدغ الحشرات، بعض أنواع الحكاث الجلدية **Pruritus**.
2. في زكام الكلا **hay fever**، التهاب الأغشية المخاطية، وذمة كويينغ **Quincke**: تعطى مضادات الهيستامين في حالة الوذمات بالمشاركة مع مقبضات الأوعية (إيفدرين).

استطبابات ثانوية:

- ١) في حالة الأعراض المرضية التي يشارك بإحداثها الهيستامين. وهذا يحدث في:
  - الشرى غير الغذائي، الشرى الناتج عن الطفيليات، والحكاث الناتجة عن الأمراض المهنية.
  - الربو **Asthma** والرصح والزكام (أن ثلث حالات الربو هي ذات منشأ تحسسي).
- ٢) تعطى مضادات الهيستامين في أغلب الحالات عن طريق الفم بمقدار يختلف حسب المركب المستعمل ابتداء من (10) ملغ بالنسبة للكلورفينيرامين وحتى (600) ملغ بالنسبة للانتازولين. كما تستعمل بشكل موضعي (مرهم) ونادراً عن طريق الحقن.

- ٣) مضادات الهيستامين **سريعة الامتصاص والانطلاق**، وهذا تعطى على (3 – 4) جرعات باليوم. يسبب استعمال مضادات الهيستامين بعض أعراض عدم التحمل **Intolerance** (غثيان، حرائق معدية، قلة شهية للطعام، امساك...) لهذا يفضل اعطاؤها في أثناءوجبة 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:

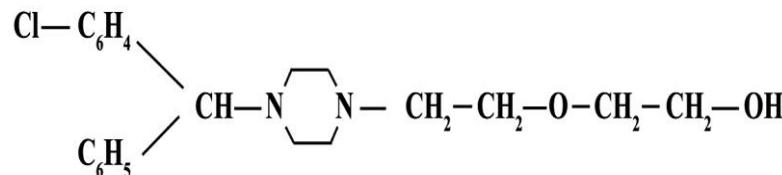
تستعمل بعض المركبات في مكافحة الأعراض الناجمة عن ركوب وسائل السفر، وفي مكافحة اقياءات الحمل والاقياءات التي تحدث بعد العمليات الجراحية، ومن هذه المركبات:

- الذي فينيل هيدرامين ويعطى بالمشاركة مع المشتقات البورية (كلورو - 8 تيوهيللين، بروم - 8 تيوهيللين...).
- مثل الدرامايين Dramamine والنوتايين Nautamine.
- السيكليزين Cyclizine (وهو بشكل هيدروكلوريد).
- الميكليزين Meclizine (وهو بشكل هيدروكلوريد).

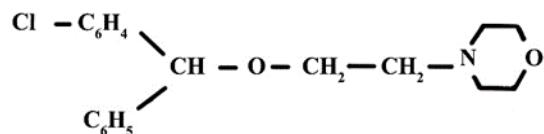
### 2 - تأثير مهديء (مركن): Sedative

تستعمل بعض مضادات الهيستامين لأجل تأثيرها المرken مثل:

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



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



## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2 أدوية القرحة الهضمية

### Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

- تقوم مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2 بمعاكسة تأثير الهيستامين المنبه لإفراز المعدة (إفراز الحمض HCl وإنزيمات الببسين pepsin) الحالة للبروتينات).
- تستعمل مُناهضات المستقبلات H2 في معالجة القرحة الاثنا عشرية، القرحات المعدية، داء الجرثوم المعددي المرئي gastroesophageal reflux disease، قرحات الكَرب الحادة erosions وحالات التآكلات acute stress ulcers.
- وتستعمل كذلك في معالجة فرط حموضة المعدة الناجم عن العدوى بجراثيم الملوية البوابية Helicobacter pylori.
- وكذلك فإن توليفة من مُناهضات المستقبلات H1 و H2 تُعد مفيدة في معالجة الشرى مجهول السبب idiopathic urticaria الذي لا يستجيب للمناهضات H1 بمفردها.

# مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2

## أدوية القرحة الهضمية

### Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

#### (١) سيميتيدين (Tagamet)

الاستعمال:

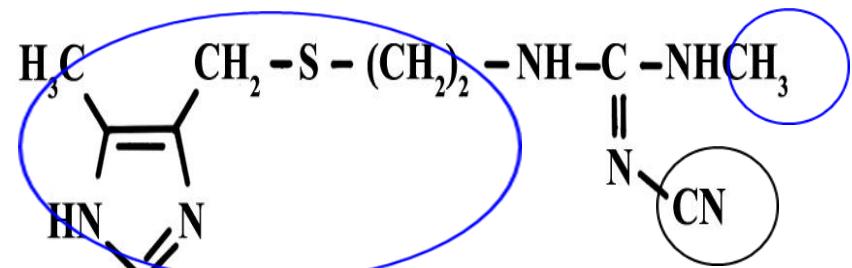
- يُعد السيميتيدين المركب الأول الذي استعمل بشكل واسع من مضادات الهيستامين الخاصة بتشييط مستقبلات الهيستامين H2. فهو يبطئ إفراز حموضة المعدة المحرضة بتأثير الهيستامين.

يستعمل في معالجة القرحة المعدية والاثنا عشرية، ويعطى بمعدل (١) غ يومياً موزعة على عدة جرعات تؤخذ مع وجبة الطعام.

للسيميتيدين مساوى عديدة:

فهو مثبط لإنزيم السيتوكروم CYP ، وبالتالي يؤدي إلى حدوث تآثرات دواء-دواء drug-drug interactions . وكذلك يؤدي تثبيط مضاد للتأثير الجنسي الذكري antiandrogenic وبالتالي يؤدي إلى حدوث تثدي الرجل gynecomastia

يسbib استعمال السيميتيدين بعض التآثرات الجانبية مثل الإسهال وألم في العضلات، ودوخة، ويمكن أن تحدث بعض الاندفاعات الجلدية



Cimetidin

البنية:

هذا المركب عبارة عن مجموعة

سيانوغوانيدينيل

**Cyanoguanidin**

متبادلة مع جذر

ميثيل على الأزوت الأول

وgether جذر إيثيل تيوميثل

إيمدازول

**ethylthiomethyl**

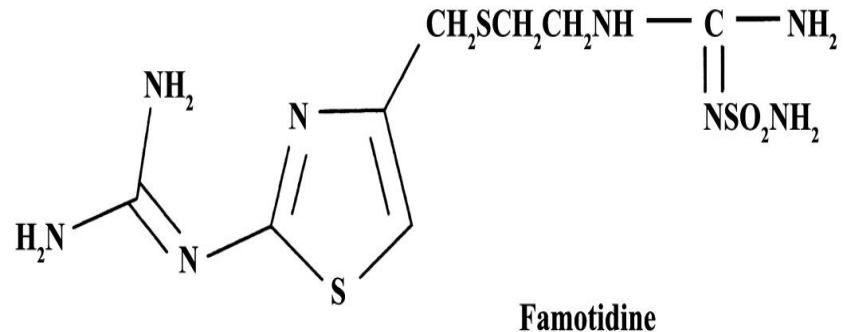
على imidazole

الأزوت الثاني .

# مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H<sub>2</sub>

## أدوية القرحة الهضمية

### Histamin H<sub>2</sub> Antagonists Antiulcer Agents



### Pepcid) Famotidine (٢)

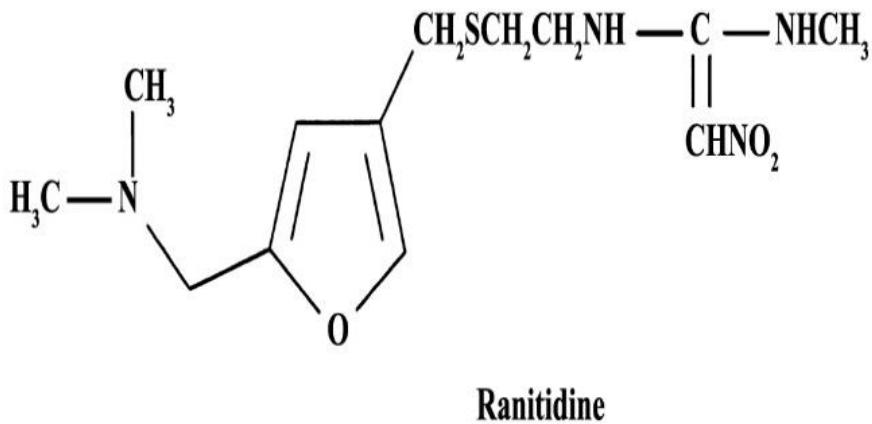
الاستعمال:

- يُعد الفاموتيدين مثبّطاً تنافسياً لمستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub> ويُثبط الإفراز المعدني القاعدي basal. **pentagastrin** والليلي وكذلك الإفراز المحرّض بالطعام والبنتاغاسترين.
- يستعمل في المعالجة قصيرة الأمد للقرحة الالثنا عشرية والقرحات المعدية الحميدة **benign gastric** وحالات فرط الحموضة المرضية (مثلاً، متلازمة زولينجر- إليسون **Zollinger-Ellison** syndrome). **heartburn** وحرقة الفؤاد
- يعطى بعمر 40 - 80 ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين في حالة القرحة الالثنا عشرية وبعمر 40 ملغ يومياً في حالة قرحة المعدة الحميدة،
- أما في حالة فرط الإفراز فيعطي بعمر 80 - 640 ملغ يومياً. يعطى أيضاً بعمر 10 ملغ بشكل مضغوطة في حالة الوقاية ومعالجة حرقة الفؤاد

مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2  
أدوية القرحة الهضمية

Histamin H2 Antagonists  
Antiulcer Agents

(٣) رانيتidine (zantac) Ranitidine



الاستعمال:

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

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H<sub>2</sub> أدوية القرحة الهضمية

### Histamin H<sub>2</sub> Antagonists Antiulcer Agents

### أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors

تتوسط الخطوة النهائية للأفراز الحمضي في الخلايا الجدارية للغشاء المخاطي المعدني بالجملة  $H^+ / Na^+$ , مضخة البروتون المعدية، وهي عبارة عن إنزيم مشابه للجملة  $.k^+ - ATPase$ .

يمكن تثبيط الأفراز الحمضي المعدني بطرق عديدة. وهذه تشمل استعمال مُناهِضات المستقبلات الموسكارينية أو الغاسترين أو الهيستامينية H<sub>2</sub>, أو باستعمال ناهضات المستقبلات المُشَبِّطة inhibitory receptors agonists للبروستاغلاندينات والسوماستاتين Somastastatin, أو باستعمال مثبّطات مضخة البروتون.

تُعد مثبطات مضخة البروتون كطائع أدوية تستقلب إلى مشتقاتها السلفوكسيدية Sulfoxid التي تبدي فعالية قوية كمثبّطة لمضخة البروتون غير قابلة للعَكُس.

# مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2 أدوية القرحة الهضمية

## Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

### أدوية القرحة – مثبّطات مضخة البروتون (PPIs) Proton pump inhibitors

اكتُشفت مضخة البروتون Proton pump inhibitors في عام ١٩٧٧ .

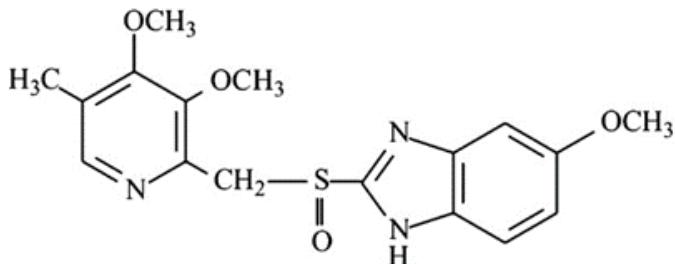
في الثمانينات من القرن العشرين اكتُشف أن بعض مشتقات سُلفيد بيريديل ميشيل بنزيميدازول pyridylmethyl benzimidazole sulfides كانت قادرة على تثبيط مضخة البروتون (PPIs)، حيث تُستقلب هذه المركبات في الجسم إلى مشتقات سُلفوکسید sulfoxide derivatives ، التي تبدي قوّة كبيرة بتثبيط غير قابل للعكس لمضخة البروتون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

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

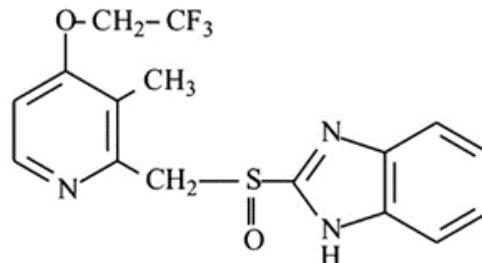
مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H<sub>2</sub>  
أدوية القرحة الهضمية

**Histamin H<sub>2</sub> Antagonists  
Antiulcer Agents**

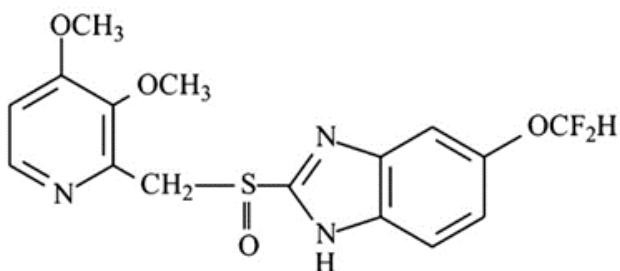
**أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون (PPIs)**



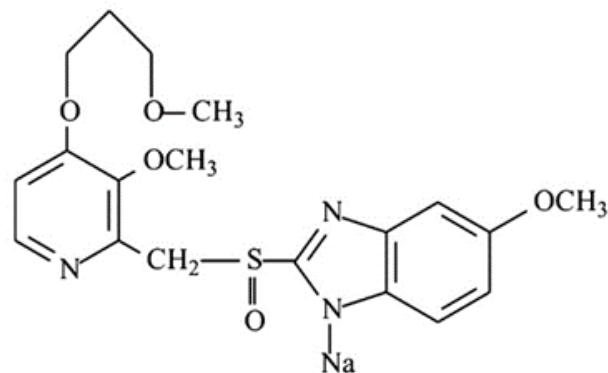
Omeprazole



Lansoprazole



Pantoprazole



Rabeprazole

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

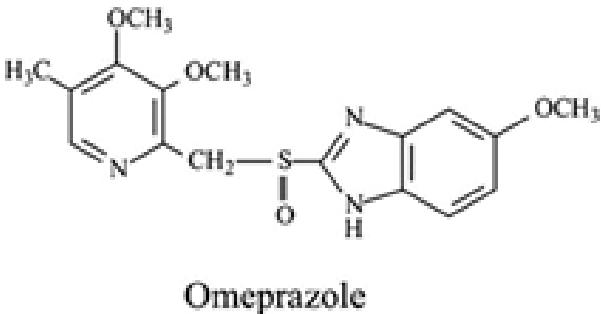
## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H<sub>2</sub>

أدوية القرحة الهضمية

### Histamin H<sub>2</sub> Antagonists Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون

(١) أوميپرازول (Omeprazole)



البنية: من مشتقات سلفيد بيريديل ميثيل بنزيميدازول pyridylmethyl benzimidazole sulfides

التأثير الفارماکولوجي والاستعمال:

(١) يستعمل الأوميپرازول لأجل معالجة وتحفيظ احتطار عودة القرحة الاثنا عشرية وداء الجزر المعدني المريئي gastroesophageal reflux والقرحة المعدية وحالات فرط الافراز المرضية.

(٢) يعد الأوميپرازول 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> – ATPases).

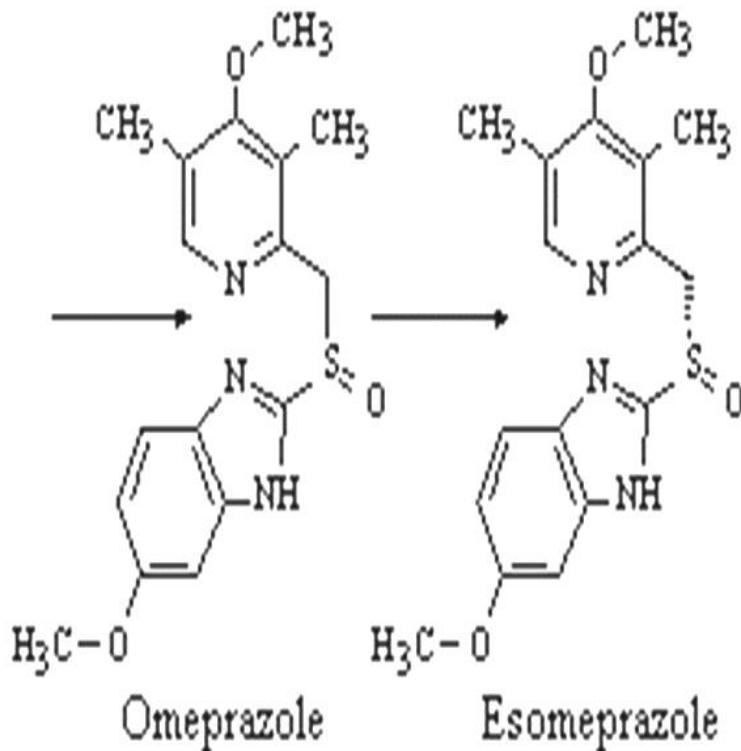
(٣) يعطى بمقدار ٢٠ ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين. يوجد بحسب شكل صيدلاني مديد التأثير بشكل حُشِرات مُلبَّسة معوياً enteric-coated granules في كبسولات.

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

(٥) يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية مثل بعض الاضطرابات المعدية، الصداع، أعراض تحسسية وحكة، ألم عضلي، جفاف الفم، ويمكن أن يزداد احتطار الانتنات المعدية المغوية

# **مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2 أدوية القرحة الهضمية**

## **Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents**



**البنية:** من مشتقات سُلفيد بيريديل ميثيل بنزيميدازول  
**pyridylmethyl benzimidazole**

**sulfides** . المُصاوِغ عَدِيم التَّناظُر وَمِيرازُول هُو

المُرآتِي (S)-(-)-enantiomer ) للأوميبرازول (S)-(-)-enantiomer )

المِرآيِي (S)-(-)-enantiomer للأوميبراوزول

## **التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

١. يعد ايزوميرازول اقوى قليلاً من أوميرازول ويستعمل في معالجة وتحفيض اختطار عودة القرحة الاثنا عشرية وداء الجزر المعدى المريئي **gastroesophageal reflux** والقرحة المعدية وحالات فرط الإفراز **acid production** المرضية.
  ٢. يعد أيزوميرازول طليعة دواء **prodrug** ويستمر تأثيره المضاد للإفراز مدة ٢٤ إلى ٧٢ ساعة بعد زوال الدواء من البلازما، وهذا مما يتناسب مع افتراض أن تأثيره المثبّط غير قابل للعُكُس لمضخة البروتون (  $-H^+/K^+$  ). (ATPas<sub>٦٩</sub>)

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات 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 حُثيرات مُلبَّسة معوياً enteric-coated granules في كبسولات (٢٠ أو ٤ ميلي غرام).
٤. يجب توخي الحذر في حالة وجود أمراض كبدية أو الحمل أو الإرضاع واستبعاد الخباثة 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 احتطر الإنفلانات المعدية المعوية.
٦. يستعمل أيزومبرازول بالمشاركة مع الكلاريتين (مضاد حيوي) والأموكسيسيلين (أو الميترونيدازول بدلًا من الأموكسيسيلين عند الأشخاص المحسسين على البينيسيلين) خلال عشرة أيام للمعالجة الشافية للقرحة المعدية أو الثانية عشرية peptic and duodenal ulcers بسبب جرثومة الملوية البوابية *Helicobacter pylori*.

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H2

أدوية القرحة الهضمية

### Histamin H2 Antagonists Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors

(٣) مغنيزيوم ايزوميرازول (Nexium) Esomeprazole Magnesium

البنية : (انظر الصيغة أعلاه). هو المُصاوِغ عديم التَّناظر المِرآيِّي *S* (S-enantiomer) للأوميرازول بـشكل ملح مع المغنيزيوم.

تضمن المركبات المثبطة لمضخة البروتون benzimidazole PPIs ذرة كبريت عديمة التَّناظر المِرآيِّي chiral التي تشكُّل مُصاوِغين عديمي التَّناظر المِرآيِّي enantiomers تابتين في الشروط المعيارية. والمُصاوِغ *S* للأوميرازول له فعالية مثبطة لمضخة البروتون أقوى قليلاً.

الاستعمال:

في مواضع استعمال الأوميرازول، بمقدار ٢٠ - ٤٠ ميلي غرام يومياً.

## مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H<sub>2</sub>

أدوية القرحة الهضمية

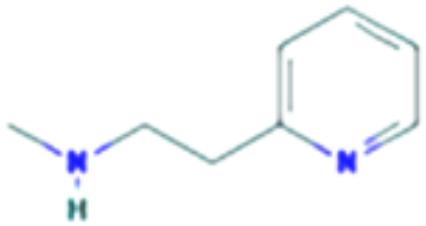
### Histamin H<sub>2</sub> Antagonists Antiulcer Agents

أدوية القرحة – مثبطات مضخة البروتون Proton pump inhibitors  
(Lanzor) Lansoprazole (٤) لانسوبرازول

الاستعمال:

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

# مضادات الهيستامين الخاصة بالمستقبلات H<sub>3</sub>



Betahistin

بيتاھیستین ثانی هیدروکلورید dihydrochloride (*betaserc*)

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

**التأثير الفارماکولوجي والاستعمال :** يتمتع البيتاھیستین بفعالية قوية كمناهض للمستقبلات H<sub>3</sub> antagonist for H<sub>3</sub> receptors ) وبفعالية ضعيفة كناهض للمستقبلات H<sub>1</sub> agonist for histamine H<sub>3</sub> receptors ) . وهكذا فله آلية تأثير مزدوجة فهو من جهة ناهض للمستقبلات H<sub>1</sub> الموجودة في الأوعية الدموية في الأذن الداخلية inner ear وهذا مما بسبب توسيعاً موضعياً وزيادة النفوذية permeability يؤدي إلى مَوْهُ الْلِمْفِ الْبَاطِنِ endolumphatic hydrops .

ومن جهة أخرى فهو مناهض للمستقبلات H<sub>3</sub> مما يسبب أيضاً توسيعاً موضعياً للأوعية في الأذن الوسطى ، وكل ذلك يؤدي إلى تخفيف الضغط داخل الأذن .

**يُستعمل بيتاھیستین بوصفه دواء مضاد للدوار anti-vertigo ويوصف في حالة اضطراب التوازن balance أو لتخفيض الأعراض المترابط مع داء مينيير Ménière's disease disorders .**

يعطى بيتاھیستین بمقدار ١٦-٨ ملغ يومياً فموياً . يسبب استعمال بيتاھیستين تأثيرات جانبية عصبية وھضمية .