

الكيمياء الصيدلانية ( 1 )

# Pharmaceutical Chemistry - 1

الأدوية القلبية الوعائية .I.

Cardiovascular Agents .I.

أ . د عادل نوفل

2020-2019

جميع الحقوق محفوظة

# الأدوية القلبية الوعائية

الادوية التي ستناقش في هذا الفصل تستعمل من اجل :

- 1 - تأثيرها على القلب
- 2 - تأثيرها على الاقسام الاخرى في الجهاز الوعائي

وذلك لاجل **تعديل النتاج الكلي للقلب أو تعديل توزيع الدم في الجهاز الوعائي.**

تستعمل هذه الادوية لمعالجة:

- 1- angina, الذبحة الصدرية
- 2 - cardiac arrhythmias, اضطراب النظم القلبي
- 3 - hypertension, ارتفاع الضغط
- 4 - hyperlipidemias, and فرط شحيمات الدم
- 5- disorders of blood coagulation. اضطرابات تخثر الدم

# I. مُوسِّعَات الأوعِيَةِ وَأدوية الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## ANTIANGINAL AGENTS AND VASODILATORS

تشمل موسعات الاوعية الادوية التي لها المقدرة على **خفض** مقاومة الاوعية **المحيطية** peripheral vascular resistance:

- organonitrates, مشتقات النترات العضوية
- - angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, مثبطات لإنزيمِ المَحْوَلِ  
I اللانجيو تَنَسِينِ
- angiotensin receptor- blocking agents, الادوية المحصرة لمستقبلات  
الانجيو تَنَسِينِ

- تستعمل هذه الادوية لتحسين النتاج القلبي cardiac output في بعض المرضى المصابين بفشل القلب الاحتقاني congestive heart failure.(CHF).

- الهدف الرئيسي من منع وتفريغ الم الذبحة الصدرية هو انقاص متطلبات القلب من الأوكسيجين بحيث تكون كمية الدم الناجمة عن تضيق الشرايين كافية .

## ANTIANGINAL AGENTS AND VASODILATORS

### 1 - موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators ارتخاء العضلات الملساء SMOOTH MUSCLE RELAXATION

□ تنظم عملية تقلص وارتخاء **contractile activity** كل انماط العضلات (الملساء والهيكلية) على نحو رئيسي بتفاعل **الفسفطة Phosphorylation** القلوب للميوزين **Myosin** . ويلعب أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي **(cAMP)** و أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي **(cGMP)** دورا في تنظيم توتر العضلة الملساء .

□ تتأثر فعالية ال **(cGMP)** بعملية ارتخاء العضلات الملساء بعوامل داخلية المنشأ وخارجية المنشأ وقد افترض ان موسعات الاوعية النتريّة تخضع لعملية استقلاب داخل خلايا العضلات الملساء الوعائية **vascular smooth muscle cells** لتعطي أكسيد النتروز **NO** .

## ANTIANGINAL AGENTS AND VASODILATORS

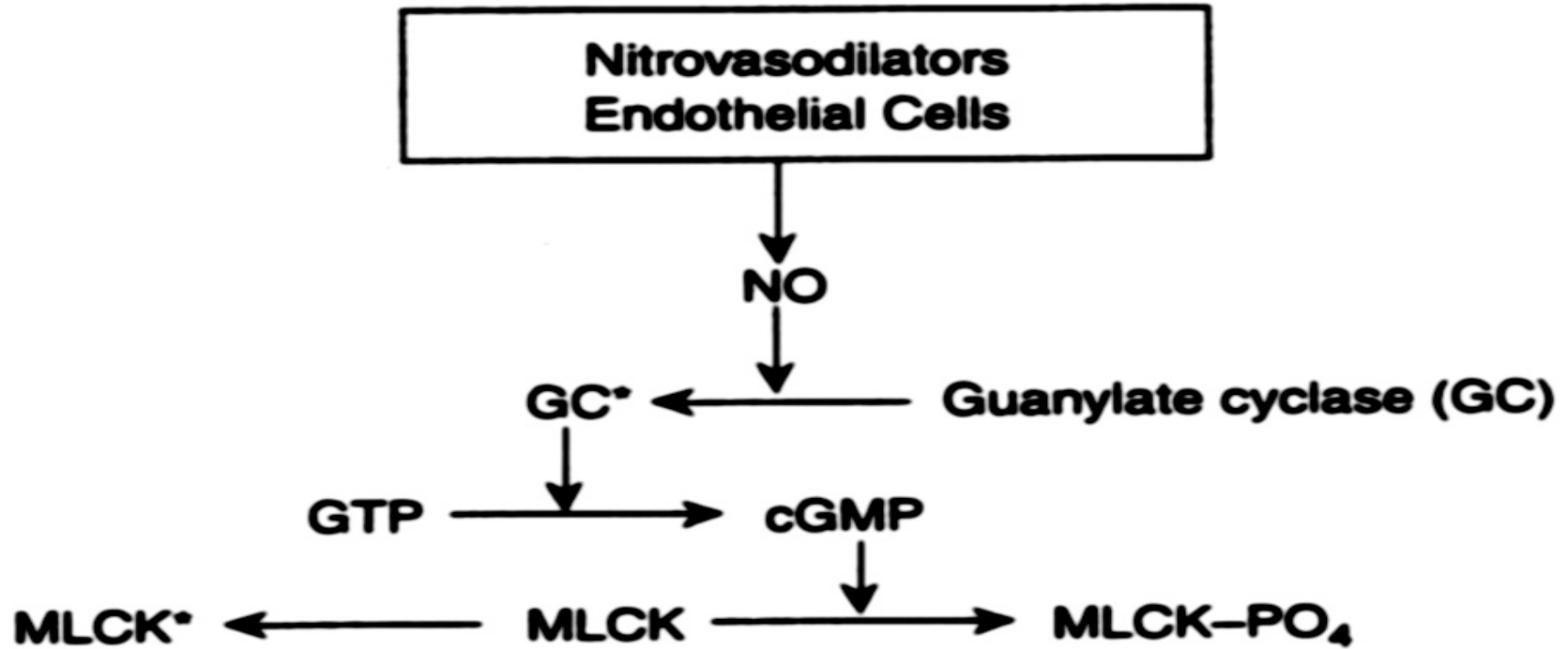
### 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

#### ارتخاء العضلات الملساء SMOOTH MUSCLE RELAXATION

- يلعب أكسيد النتروز NO دورا فاعلا من خلال (cGMP) في العضلات الملساء للجملة الوعائية, ويتشكل أكسيد النتروز NO في الخلايا البطانية للأوعية vascular endothelial cell اعتبارا من الحمض الأميني الأرجنين الميسر L-arginine بواسطة سينثاز ال NO synthase.
- كلما ازداد إنتاج ال NO كلما ازداد ال (cGMP) وكلما ازداد ارتخاء العضلات الملساء. (Fig. 19-3).
- كذلك ان مثبطات انزيم الفسفوديلايستراز phosphodiesterases لل cAMP and cGMP يسبب ارتخاء العضلات الملساء ( من خلال منع تحويلهما الى AMP and GMP)

## ANTIANGINAL AGENTS AND VASODILATORS

### 1- موسعات الأوعية النترية Nitrovasodilators



**Figure 19-3** ■ Mechanism of nitrovasodilators. Nitric oxide (NO) formed in smooth muscle from nitrovasodilators or from endothelial cells (EDRF) activates guanylate cyclase (GC\*). GC\* activates cGMP-dependent protein kinases that phosphorylate myosin light-chain kinase (MLCK), causing its inactivation and subsequent muscle relaxation (see also Fig. 19-2).

# I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

### استقلاب موسعات الاوعية النتريّة

#### METABOLISM OF NITROVASODILATORS

1. تُستقلب موسعات الاوعية النتريّة المعطاة عن طريق الفم بسرعة في الكبد والكليتين والرئة ومخاطية الامعاء والانسجة الوعائية الى أكسيد النتروز NO.
2. اما موسعات الاوعية النتريّة المعطاة تحت اللسان فينخفض الاستقلاب ب15% مما يسمح بزيادة زمن وجود النترات الحرة في الاوعية .
3. تُؤثر مركبات النترات والنتريتات والنتروزوالعضوية ونيتروبروسيد الصوديوم في توسيع الاوعية من خلال توليد ا أكسيد النتروز NO .
4. تُعد موسعات الاوعية النتريّة ” أدوية استعاضة replacement agents ” بدلا من أكسيد النتروز NO داخلي المنشأ .
5. يُظهر الجدول 1-19 الحالة التأكسدية لموسعات الاوعية النتريّة .
6. السمة المشتركة لأدوية موسعات الاوعية النتريّة أنها تمتلك نتروجين بحالة تأكسدية اعلى من 2 وتُحرر أكسيد النتروز NO ذي الحالة التأكسدية 2 .
7. تحرر أكسيد النتروز NO من نيتروبروسيد nitroprusside الصوديوم بالية غير إنزيمية nonenzymatically.

I. مُوسِّعَات الأوعِيَّة وأدوية الذَّبْحَة الصَّدْرِيَّة

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

استقلاب موسعات الاوعية النتريّة

### METABOLISM OF NITROVASODILATORS

**TABLE 19–1 Nitrosyl Vasodilatory Substances and Their Oxidation State**

<b>Nitrosyl Compound</b>	<b>Structure</b>	<b>Nitrogen Oxidation State</b>
Nitric oxide	$\text{N}=\text{O}$	+2
Nitrite	$-\text{ONO}$	+3
Nitrate	$-\text{ONO}_2$	+5
Organic nitrite	$\text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$	+3
Nitrosothiol	$\text{R}-\text{S}-\text{N}=\text{O}$	+3
Organic nitrate	$\text{R}-\text{O}-\text{NO}_2$	+5
Thionitrate	$\text{R}-\text{S}-\text{NO}_2$	+5
Nitroprusside	$[(\text{CN})_5\text{Fe}-\text{N}=\text{O}]^2$	+3



# I. مُوسِّعَات الأَوْعِيَّةِ وَأَدْوِيَّة الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

### إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

1 – تشكل الحموض المعدنية , كالحموض العضوية, إسترات مع الأغوال alcohol, واهمها السلفات (ميثيل سلفات وإيثيل سلفات ) والنترات nitrates والنتريتات nitrites .

2 – تتشكل إسترات حمض النتروز Nitrous acid (HNO<sub>2</sub>) esters بمعالجة الحمض مع الغول .

3 – توجد المركبات النترية العضوية بشكل سوائل طيارة (بشدة) : لاتذوب بالماء إنما بالمذيبات العضوية.

4 – تتحلله hydrolysis المركبات النترية العضوية بوجود الماء ( الرطوبة) فهي غير ثابتة .

5 – إن فائدة أدوية المركبات النترية العضوية هي في الوقاية والمعالجة للذبحة الصدرية angina pectoris, ولا تفيد في لا في الربو او تشنج الجهاز المعدي المعوي .

6- يُعد النتروغليسيرين ( غليسيريل ثلاثي النترات) Nitroglycerin (glyceryl trinitrate) أول المركبات النترية العضوية وأهمها

I. مُوسِّعَات الأوعِيَّة وأدوية الذَّبْحَة الصَّدْرِيَّة

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

7 – علاقة البنية – التأثير الفارماكولوجي لإسترات حمضيّ النتريك والنتروز :

(1)- ان تعديل البنية الكيميائية يؤدي إلى تعديل في : 1-سرعة بدء التأثير speed of onset,

2 – مدة التأثير duration of action

3- الفاعلية ( القوة ) potency

**TABLE 19-2 Relationship Between Speed and Duration of Action of Sodium Nitrite and Certain Inorganic Esters**

Compound	Action Begins (minutes)	Maximum Effect (minutes)	Duration of Action (minutes)
Amyl nitrite	0.25	0.5	1
Nitroglycerin	2	8	30
Isosorbide dinitrate	3	15	60
Sodium nitrite	10	25	60
Erythryl tetranitrate	15	32	180
Pentaerythritol tetranitrate	20	70	330

I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

(2) – رغم ان عدد المجموعات الاسترية يمكن ان يختلف من 2 الى 6 فانه لا يوجد اية علاقة بين هذا العدد ومستوى الفعالية.

(3) – يبدو انه كلما ازداد معامل التوزع **partition coefficient** للدواء عند اذابته في مزيج زيت/ ماء , كلما ازدادت الفاعلية. (R).

(4) – كلما ازدادت ألفة الدواء للشحم , كلما ازدادت مدة تأثيره الموسع للأوعية. (R).

(5) – ان ألفة النتروغليسيرين العالية للشحم تسمح باستمرار تشكل ال **NO** ضمن الخلية وبالتالي توزعه وتأثيره.

(6) – يُعد النتروغليسيرين دواء فعال للذبحة الصدرية لأنه يسبب:

a - إعادة توزيع تدفق الدم التاجي **redistribution of coronary blood flow** إلى مناطق القلب التي اصيبت بالإقفار **ischemic**.

b- يخفض حاجة القلب من الاوكسيجين

I. مُوسِّعَات الأوعِيَّة وأدوية الذَّبْحَة الصَّدْرِيَّة

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

الأدوية المستعملة

نتريت الأميل Amyl Nitrite

نتروغليسيرين Nitroglycerin

تترانترات الإريثريتيل المخفف Diluted Erythrityl Tetranitrate

تترانترات البنتاإريثريتول Diluted Pentaerythritol Tetranitrate

دينترات الأيزوسوربيد المخفف Diluted Isosorbide Dinitrate

I. مُوسِّعَات الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

Amyl nitrite, isopentyl nitrite  
[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ONO]

### 1 - نتريت الأميل Amyl Nitrite

□ هو نترات الأميل التصاوغية **isomeric amyl nitrites** لكنه على نحو رئيسي نترات الأميل ويحضر من معالجة حمض النتروز مع الغول الاميلي .

□ يُصرف عادة بشكل امبولات تُستعمل حقنا او عن طريق الفم .

□ يستعمل حاليا لمعالجة التسمم بالسيانيد كدرياق (Antidote [أدوية]).

□ هو سائل اصفر فاتح مع رائحة ايثرية Ether وطعم حارق ويشكل بخاره مزيجا منفجرا مع اوكسجين الهواء.

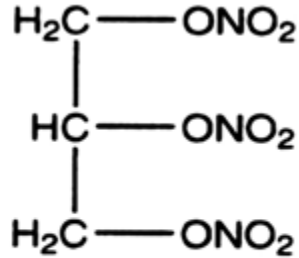
□ غير ذواب بالماء ومزوج مع المذيبات العضوية .

□ يتفكك الى حمض الفاليريك **valeric acid** وحمض النتريك.

# I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأدوية الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النترية Nitrovasodilators

### إسترات حمضي النترك والنترولوز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

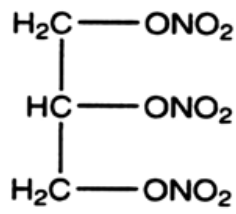


Nitroglycerin

## • 2- نترولغليسيرين Nitroglycerin

1. هو تري نترات الغليسيرين أو استر الغليسيرول ثلاثي النترات.
2. يُحضّر باضافة الغيسيرول بعناية الى مزيج حمض النترك وحمض السلفوريك.
3. يوجد الاستر بشكل زيت طيار عديم اللون وطعم حلو حارق. يذوب بالماء قليلا جدا لكنه يذوب بالمذيبات العضوية .
4. يستعمل على نحو واسع كمادة متفجرة في الديناميت dynamite . وعندما ينسكب على الارض او يتبخر فيجب اضافة مادة قلوية على البقاوة لتفكيكه , اما الاشكال الصيدلانية فتكون مخففة على نحو لانتفجر .

I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأدوية الدَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ



1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

إسترات حمضيّ النتريك والنتروز OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

Nitroglycerin

2- نيتروغليسيرين Nitroglycerin

(5) يُعدّ النيتروغليسيرين دواءً موسعاً للأوعية قوي جداً ، وبسبب نفوذه عبر الجلد ، فإنه يسبب صداعاً شديداً العاملين يتحضيره وتصنيعه .

(6) بسبب نفوذه عبر الجلد فيستعمل بشكل رقعة ( لصاق ) patch formulation على الجلد ويكون تأثيره بطيء و طويل المدة .

(7) يعدّ النيتروغليسيرين الدواء الوحيد من بين موسعات الأوعية النتريّة الذي ينبه توليد الدوران الجانبي التاجي coronary collateral circulation والوحيد الذي يمنع احتشاء العضلة القلبية التجريبي experimental myocardial infarction بانسداد الوعاء التاجي .

(8) ان بعض اقراص النيتروغليسيرين غير ثابتة .فبالرغم من تجانسها عند التصنيع إلا أنها تفقد من فعاليتها بسبب "تبخر" و "هجرة" النيتروغليسيرين الى حافة القرص.

I. مُوسِّعَات الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

## 2- نتروغليسيرين Nitroglycerin

➤ الاستعمال : في الوقاية والمعالجة للذبحة الصدرية

➤ موانع الاستعمال **Contraindication** : الحساسية للنترات , انخفاض الضغط .

➤ احتياطات الاستعمال **Precaution** : اعتلال الكبد أو الكليتين , احتشاء قلبي حديث

➤ المقدار اليومي **Daily dose** : تحت اللسان 1 – 0,5 ملغ يكرر عند اللزوم. ( 2- 8- 30 ) .

➤ الآثار الضائرة **Adverse effects** : صداع نافض **throbbing headache** , **flushing** , تسرع قلب **tachycardia** .



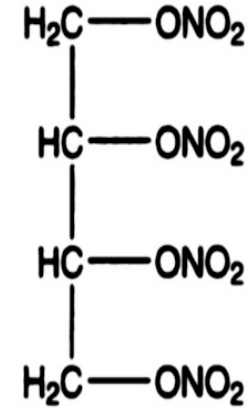
I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النترية Nitrovasodilators

إسترات حمضي النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

### 3 - تترانترات الإريثريتيل المخفف Diluted Erythrityl Tetranitrate

1- استر رباعي النترات لحمض النتريك وغول الاريثريتول



Erythrityl Tetranitrate  
(Cardilate)

➤ Erythritol tetranitrate, 1,2,3,4-butanetetrol, tetranitrate (R\*, S\*),

2- بلورات , ينفجر بشدة , قليل الذوبان بالماء لكنه ذواب المذيبات العضوية .

3- عند التصنيع يخفف باللاكتوز او بمادة خاملة بحيث يمكن استعماله بمامونية مطلقة .

4- يحتاج الى مدة اطول من النتروغليسيرين حتى يبدأ تأثيره ( 15- 30- 180).

5- يستعمل من اجل تأثير قصير وطويل المدة في الوقاية والمعالجة للذبحة الصدرية , ولخفض ضَغَطِ الدَّمِ الشَّرْيَانِيِّ .

I. مُوسِّعَات الأوعِيَّة وأدوية الذَّبْحَة الصَّدْرِيَّة

## 1- موسعات الأوعية النتريّة Nitrovasodilators

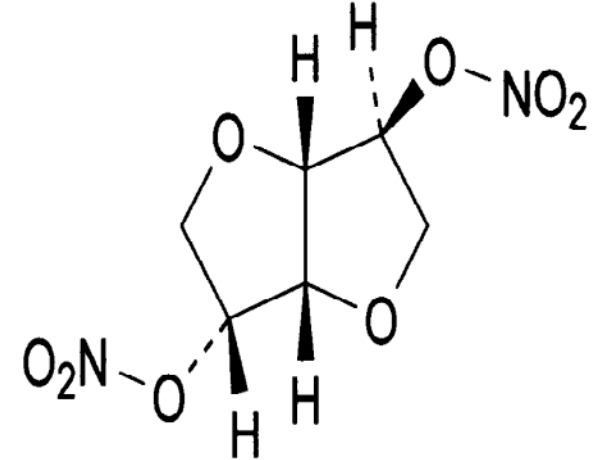
إسترات حمضيّ النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACID

## 4- دينترات الايزوسوربيد المخفف Diluted Isosorbide Dinitrate

(2) مسحوق بللوري ابيض .

(3) يستعمل بشكل أقراص تحت اللسان وأقراص مضغ في المعالجة والوقاية من هجمات الذبحة الصدرية الحادة .

(4) يبدأ تأثيره بعد 2 دقيقة عندما يعطى تحت اللسان (3-15-60) اما الاقراص الفموية فبعد 15-30.



(5) تستقلب دينترات الايزوسوربيد Isosorbide Dinitrate الى ايزوسوربيدمونونترات -5 isosorbide 5-

mononitrate(imdur). وهذا المستقلب له عمر نصفي

أطول من دينترات الايزوسوربيد .

1) Isosorbide dinitrate. 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol dinitrate (Isordil, Sorbitrate),

I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأدوية الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 1- موسعات الأوعية النترية Nitrovasodilators

إسترات حمضي النتريك والنتروز ESTERS OF NITROUS AND NITRIC ACIDS

## 4- دينترات الايزوسوربيد المخفف Diluted Isosorbide Dinitrate

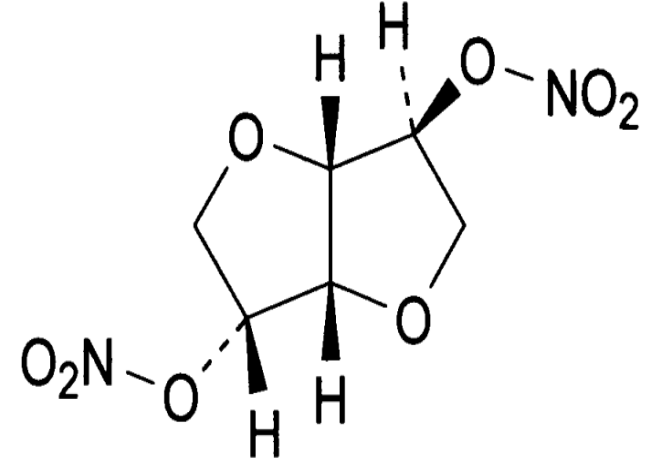
➤ الاستعمال : في الوقاية والمعالجة للذبحة الصدرية وفي فشل القلب

➤ موانع الاستعمال **Contraindication** : الحساسية للنترات , انخفاض الضغط .

➤ احتياطات الاستعمال **Precaution** : اعتلال الكبد أو الكليتين الحادة احتشاء قلبي حديث

➤ المقدار اليومي **Daily dose** : هجمة الذبحة الحادة : تحت اللسان 5-10 ملغ (البالغين) يكرر عند اللزوم . أما الوقاية عن طريق الفم من 30 – 120 ملغ على عدة جرعات .

➤ الآثار الضائرة **Adverse effects** : صداع نافض , flushing , throbbing headache , تسرع قلب tachycardia .



1) Isosorbide dinitrate. 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol dinitrate (Isordil, Sorbitrate),

I. مُوسِّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists

مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

calcium channel blockers

يمكن تصنيف مُحصرات قناة الكالسيوم حسب ثلاثة أصناف كيميائية مختلفة لأدوية الأنماط البدئية **prototype drugs** التي استعملت بداية اكتشافها .

(1) فينيل الكيل امين, **phenylalkylamines (verapamil)**

(2) 1-4-ديهيدروبيريدين **1,4-dihydropyridines (nifedipine)**

(3) بنزوتيازيبين, **benzothiazepines (diltiazem)**

يصطلح أحيانا على هذه الأنماط البدئية ” **بالجيل الاول** ” لمُحصرات قناة الكالسيوم بسبب أن صنفين منها قد توسعا من خلال اكتشاف أدوية ” **الجيل الثاني** ” ذات المركبات الأكثر قوة (Table 19-3).

## 2- مناهضات الكالسيوم مُحَصِّرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

### Calcium Antagonists

**TABLE 19-3 First- and Second-Generation Calcium Channel Blockers**

<b>Chemical Classification</b>	<b>First Generation</b>	<b>Second Generation</b>
Phenylalkylamines	Verapamil	Anipamil Bepridil
1,4-Dihydropyridine	Nifedipine	Amlodipine Felodipine Isradipine Nicardipine Nimodipine
Benzothiazepine	Diltiazem	—

I. مُوسِّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

Bepriidil Hydrochloride

فيراباميل Verapamil

هيدروكلوريد الديلتيازيم Diltiazem

Felodipine

Hydrochloride

نيفيديبين Nifedipine

Amlodipine

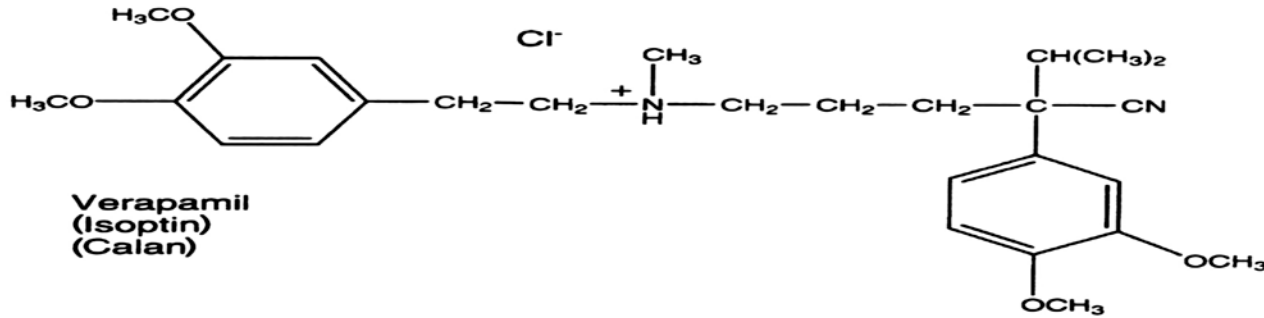
Isradipine

Nicardipine

Hydrochloride

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الْكَالْسِيُومِ

### 1- هيدروكلوريد الفيراباميل Verapamil hydrochloride



الصفات CHARACTERS : مسحوق بللوري ذواب بالماء والغول الميثيلي .

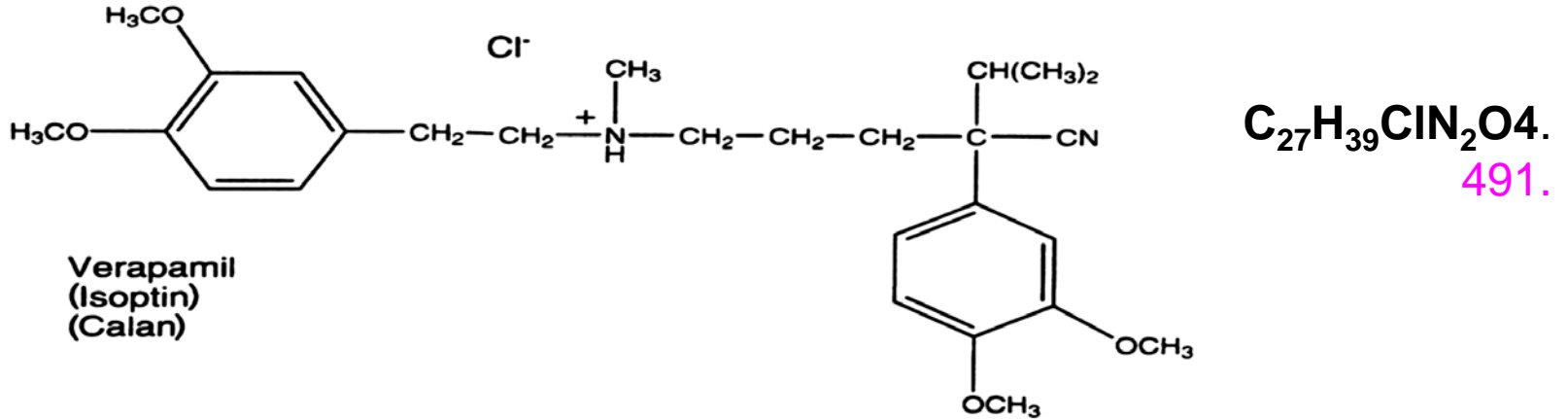
الاستعراف IDENTIFICATION:

- 1- يعطي محلوله الحمضي قمتي امتصاص في الأشعة فوق البنفسجية UV فتقاس نسبة الامتصاص بينهما وهي ثابتة.
- 2- يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة تحت الحمراء IR.
- 3- يفحص باستخدام الاستشراب بالطبقة الرقيقة TLC .
- 4- يعطي تفاعل أيون الكلوريد.
- 5- ينصهر بدرجة 144 مئوية .

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists

### مُحَصِّرَاتُ قَنَوَاتِ الْكَالْسِيُومِ

### 1- هيدروكلوريد الفيراباميل Verapamil hydrochloride



**المُقَايِسَةُ ASSAY:** يعاير على اساس انه ملح لأساس ضعيف بمحلول

هيدروكسيد الصوديوم **sodium hydroxide** المُعَايِر 0.1 مول،

والمكافئ **equivalent** هو وزن جزيئي واحد . أي كل 1 مل من محلول

هيدروكسيد الصوديوم **sodium hydroxide** المُعَايِر 0.1 مول يكافئ

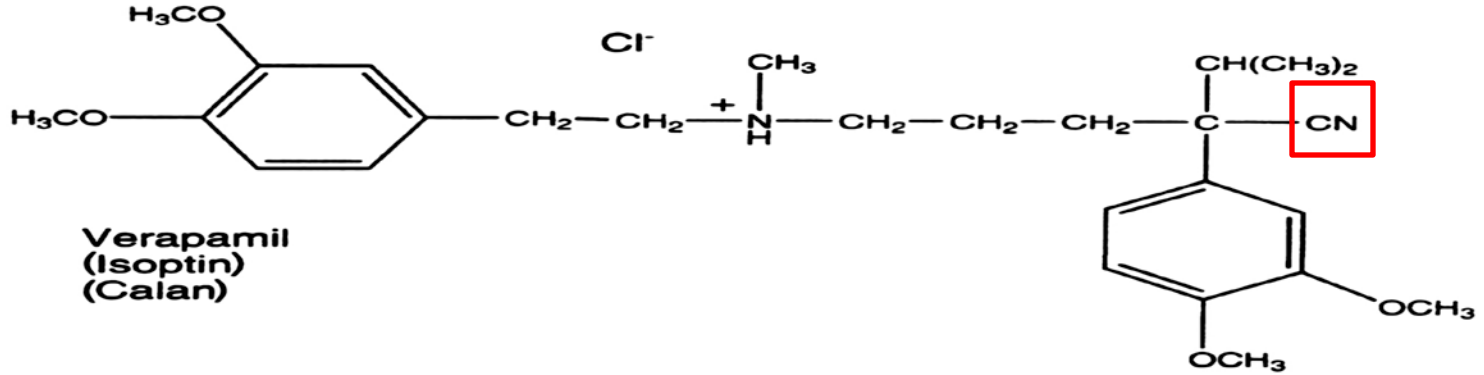
49.11 mg من  $C_{27}H_{39}ClN_2O_4$ .



I. مُوسِّعَات الأوعِيَّة وأدوية الذَّبْحَة الصَّدْرِيَّة

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists مُحَصِّرات قنَّواتِ الكالْسيوم

### 1- هيدروكلوريد الفيراباميل Verapamil hydrochloride



1- يعد الفيراباميل المركب الاول من سلسلة الفينيل الكيل امين ويحمل مجموعة نتريلية.

2- أُدخِل في المداواة عام 1962 بوصفه دواء موسعا للاوعية التاجية.

3 - يستعمل في معالجة الذبحة الصدرية, *angina pectoris* واضطرابات النظم  
*arrhythmias* في متلازمة إقفار العضلة القلبية *ischemic myocardial*  
*syndromes*

I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأدوية الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ  
2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists  
مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

1- هيدروكلوريد الفيراباميل Verapamil hydrochloride

➤ الاستعمال **Uses**: في معالجة الذبحة الصدرية وفي اضطراب النظم ( من الصنف 4 في أدوية اضطراب النظم ).

➤ موانع الاستعمال **Contraindication**: **hypotension**, انخفاض الضغط  
**bradycardia** بطئ القلب

➤ المقدار اليومي **Daily dose**: الذبحة الصدرية: **360-240** ملغ مقسمة على عدة جرعات  
اضطراب نظم القلب فوق البطيني: **120-40** ملغ على 3 مرات

➤ الآثار الضائرة **Adverse effects**: امسك , قيء , ببع **flushing** , صداع , دوخة , تعب  
, وذمة كاحل ( اطراف سفلى ) , وانخفاض ضغط **hypotension**,

I. مُوسَّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists

### مُحَصِّرَاتُ قُنُوتِ الكَالْسِيُومِ

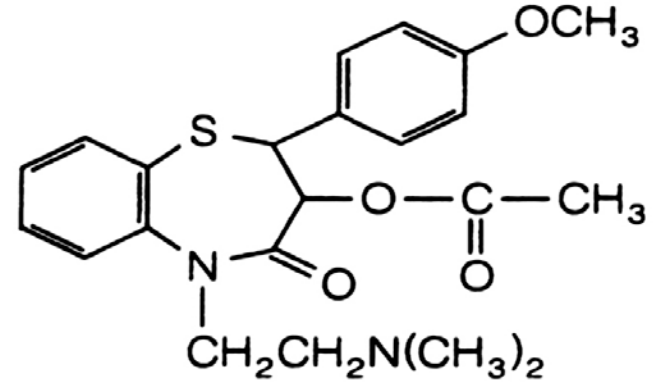
## 2- هيدروكلوريد الديلتيازيم (Diltiazem Hydrochloride) (Altiazem)

4- له الخواص الفيزيولوجية

الكهربية **electrophysiological** مشابهة  
للغيراباميل لكنه اقل قوة كمضاد لاضراب النظم .

5- يمتص من الجهاز الهضمي ويصل الى تركيزه الاعظمي  
في البلازما خلال 1 ساعة . أما الاشكال مديدة التأثير  
فتصل الى التركيز الاعظمي بعد 3-4 ساعة .

6- المقدار اليومي : لمعالجة الذبحة الصدرية  
بالفم 180-360 ملغ مقسمة الى عدة  
جرعات



Diltiazem

1- من مشتقات 1,5 بنزوتيازيبين

2- اكتشف في اليابان لمعالجة الذبحة  
الصدرية ثم وُجد ان له خواص  
موسعة للشرايين والشريينات  
المحيطية .

3- يستعمل لمعالجة الذبحة

الصدرية. variant angina.

I. مُوسِّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

البنية الكيميائية :

هو 1,4 دي هيدرو بيريدين ويحمل مجموعة  
نترية ولا يُعد من النترات **Nitrats** , لكن  
هذه المجموعة النترية ضرورية للحصول  
على التأثير المضاد للذبحة الصدرية.

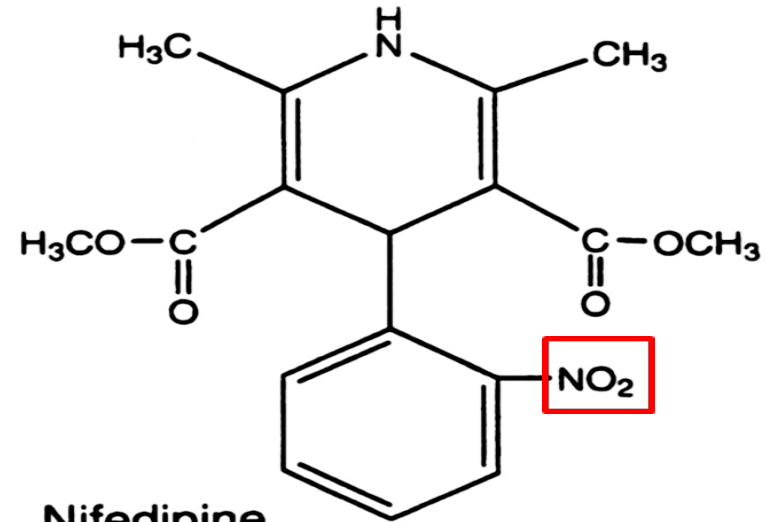
الصفات **CHARACTERS** :

مسحوق بللوري اصفر لا يذوب بالماء بل  
بالاسيتون.

الاستعراف **IDENTIFICATION** :

- 1- درجة الانصهار
- 2- يعطي طيف امتصاص وصفي في الاشعة تحت الحمراء **IR**.
- 3- يفحص باستخدام الاستشراب بالطبقة الرقيقة **TLC**.
- 4- تفاعل ملون ( الديأزة بعد الارجاع)

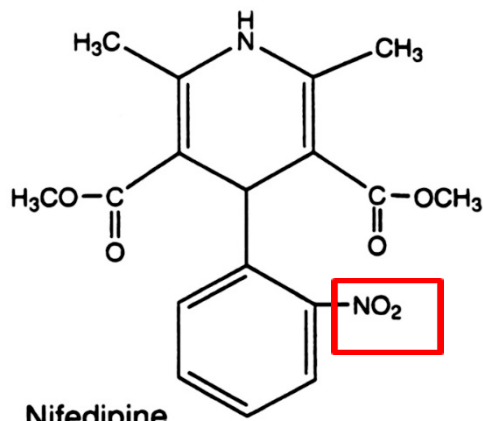
3- نيفيديبين **Nifedipine (Adalat)**



Nifedipine  
(Procaldia)  
(Adalat)

**Nifedipine, 1,4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate dimethyl ester (Adalat, Procaldia),**

I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأدوية الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ



Nifedipine  
(Procardia)  
(Adalat)

2- مناهضات الكالسيوم  
مُحَصِّرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

3- نيفيديبين (Adalat) Nifedipine

علاقة البنية – التأثير

1- بوصف النيفيديبين ممثلاً لـ 1,4 ديهيدروبيريدن فان كل مركبات هذا الصنف تملك حلقة البيريدين المهدرجة جزئياً وتحمل في الموضعين 2 و 6 جذرين الكيليين اللذين يمكن ان يلعبا دوراً في مدة التأثير.

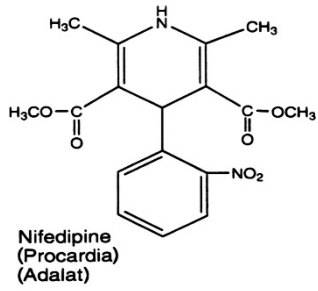
2 – تحمل حلقة البيريدين أيضاً في الموضعين 3 و 5 مجموعتي كربوكسيل carboxylic ester functional groups اللتين يجب أن تُحميان بتحويلهما إلى مجموعتي استر ester functional group . واعتماداً على نمط هاتين المجموعتين الاستريتين فان الدواء يمكن ان يتوزع على انحاء مختلفة من الجسم.

3- يجب أن تحمل حلقة البيريدين أيضاً في الموقع 4 حلقة عطرية aromatic تتبادل بدورها مع مجموعة (مجموعات) ساحبة للإلكترونات electron-withdrawing group (i.e. Cl or NO<sub>2</sub>) في الموقعين اورتو ortho وميتا meta

I. مُوسِّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 2- مناهضات الكالسيوم cium Antagonists

مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ



## 3- نيفيديبين (Adalat) Nifedipine

علاقة البنية – التأثير ( SAR ) :

4- يملك النيفيديبين الأَنْمُودَجَ ؛ النَمَطُ بَدَائِيّ prototype لهذا الصنف من محصرات الكالسيوم خواصا موسعة للاوعية المحيطية قوية potent periferal vasodilatory properties .

5 – نظرا لهذه الخواص فيستعمل النيفيديبين في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند بعض المرضى.

6- يُمتص النيفيديبين فمويا وشدقيا buccal .

المقدار اليومي Daily dose: الذبحة الصدرية , ارتفاع الضغط الشرياني , البالغين : 20–100 ملغ , موزعة على عدة جرعات ويجب تجنب تناول عصير جريب فروت grapefruit juice لأنه يتداخل في الاستقلاب .

الأثار الضائرة Adverse effects: صداع , احمرار الوجه , دوخة , تعب , تسرع قلب , وذمة oedema الاطراف السفلى ( تستجيب جزئيا إلى المدرات )

# I. مُوسِّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists

### مُحَصِّرَاتُ قُوَّاتِ الكَالْسِيُومِ

## 4 - أملوديبين Amlodipine (Norvasc)

علاقة البنية - التأثير ( SAR ) :

1- أحد ادوية الجيل الثاني من مشتقات 1,4 دي هيدرو بيريدين المشابه للنيفيديبين .

2- كما هي الحالة لكل مشتقات الـ دي هيدرو بيريدين من الجيل الثاني فانها تملك :

- انتقائية تأثير اعلى نحو عضلات

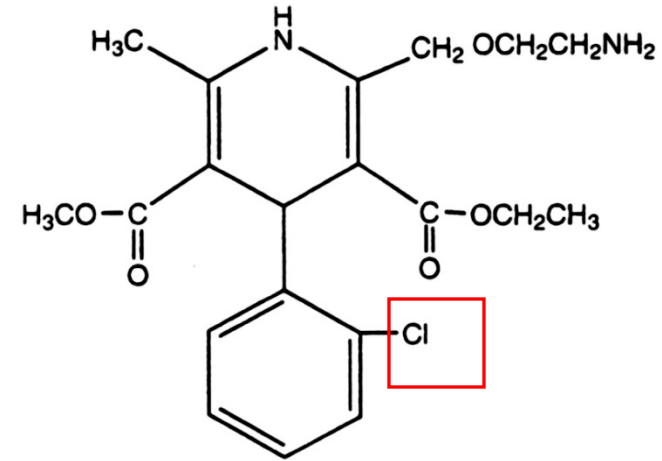
الاورعية - الملساء للاوعية مما هي نحو عضلة القلب .

- عمر نصف طويل (36 ساعة) .

- تقلص عضلي سلبي اقل less

negative inotropy من الانموذج

النيفيديبين



Amlodipine  
(Norvasc)

Amlodipine, 2-[(2-aminethoxy)methyl]4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid 3-ethyl 5-methyl ester (Norvasc),

## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists

مُخَصِّرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

### 4 - أملودييين Amlodipine (Norvasc)

#### الاستعمال Uses:

في معالجة الذبحة الصدرية المزمنة

chronic stable angina وفي

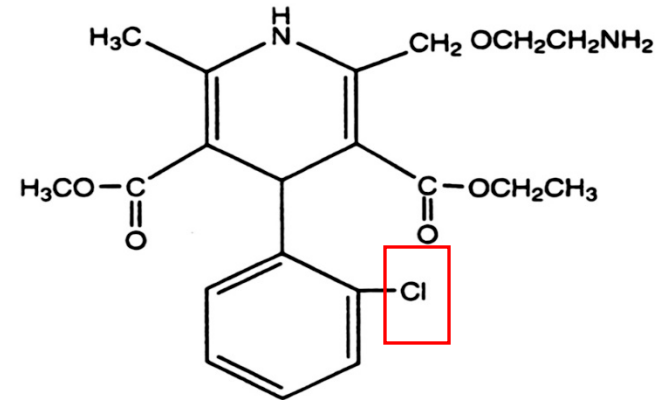
معالجة ارتفاع الضغط الدموي الخفيف  
والمتوسط .

يستعمل بشكل ملح حمض بنزين سلفونيك

benzene sulfonic acid salt  
(besylate).

#### المقدار اليومي Daily dose:

الذبحة الصدرية , ارتفاع الضغط الشرياني ,  
البالغين : 5 – 10 ملغ مرة واحدة



Amlodipine  
(Norvasc)

Amlodipine, 2-[(2-aminethoxy)methyl]-  
4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-  
methyl-3,5-pyridinedicarboxylic  
acid 3-ethyl 5-methyl ester  
(Norvasc),



## 2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists

### مُحَصِّرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

## 5- فيلوديبين Felodipine

1- من الجيل الثاني لمشتقات الذي هيدرو بيريدين

المشابهة للنيفيديبين .

2- أكثر انتقائية إلى العضلات الملساء الوعائية منه الى

العضلة القلبية فيستعمل موسعا فعالا للاوعية .

3- يستعمل في معالجة الذبحة الصدرية **angina** وفي

معالجة ارتفاع الضغط الدموي الخفيف والمتوسط .

4- يملك الفيلوديبين , كما هي الحالة لمشتقات الذي الذي

هيدرو بيريدين , درجة عالية لارتباط مع البروتينات

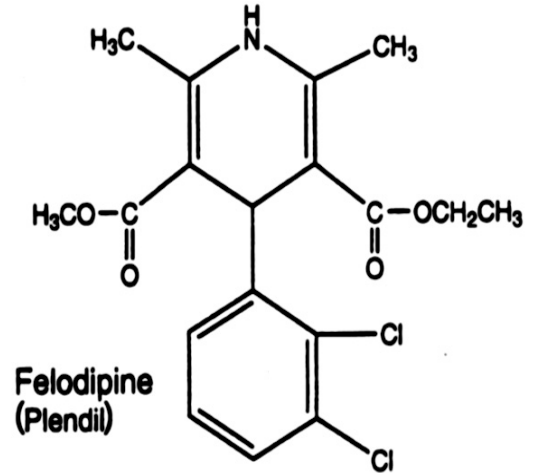
وهكذا له عمر نصفي طويل نسبيا من 10 إلى 18

ساعة .

**المقدار اليومي Daily dose:**

الذبحة الصدرية , ارتفاع الضغط الشرياني , البالغين : 5 – 10

ملغ مرة واحدة .



Felodipine, 3,5-pyridinedicarboxylic acid, 4-(2,3-dichlorophenyl) 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-,ethyl methyl ester (Plendil),

I. مُوسِّعَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ  
2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists  
مُحْصِرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

ادوية أخرى

(6) هيدروكلوريد نيكارديبين Nicardipine

Hydrochloride(cardene)

(7) نيموديبن Nimodipine

(8) نيسولديبن Nisoldipine(sular)

(9) نترينديبن Nitrendipine(baypress)

I. مُوسِّغَاتِ الأَوْعِيَةِ وَأَدْوِيَةِ الذَّبْحَةِ الصَّدْرِيَّةِ  
2- مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists  
مُحَصِّرَاتُ قَنَوَاتِ الكَالْسِيُومِ

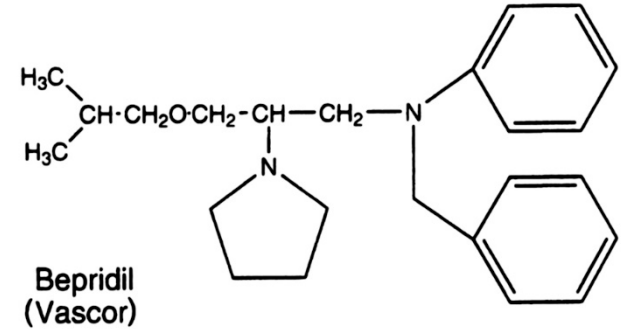
10- هيدروكلوريد البيبريديل Bepridil  
Hydrochloride

2- تأثيره اقل نوعية من الانماط البدئية الثلاثة الاولى  
nifedipine verapamil, diltiazem.

3- اضافة لكونه مُحَصِّرَا لقناة الكالسيوم , فانه يثبط  
جريان الصوديوم نحو القلب ويطول مدة اعادة  
استقطاب القلب cardiac repolarization  
مما يسبب بَطْءُ القَلْبِ (أَقْلُ مِنْ 60 ضَرْبَةً فِي  
الدَّقِيقَةِ). **bradycardia**.

4- يجب اتخاذ الاحتياطات عندما يعطى للمرضى الذين  
لديهم نقصا في تركيز البوتاسيوم .

5- يستعمل في معالجة الذبحة الصدرية angina .  
6- له عمر نصف 33 ساعة ويرتبط بشدة مع  
البروتينات (99%) .



$\beta$ [(2-methylpropoxy)methyl]-  
N-phenyl-N-(phenylmethyl)-1-  
pyrrolidineethylamine  
hydrochloride (Vascor),

1- من الجيل الثاني من محصرات  
قناة الكالسيوم – نمط الاكيل امين  
alkylamine-type وليس له  
علاقة بمشتقات الدي هيدرو  
بيبريدين .

## 3 – أدوية مُضَادَات الخُثَار Antithrombotic Agents

□ يلعب تنشيط الصُّفِيحَات Platelet activation وتكدُّس الصُّفِيحَات  
platelet aggregation دورا هاما في إِمْرَاض pathogenesis الخُثَار  
[ج:خُثَارَات] thromboses , وهذا بدوره يلعب هاما في الذَّبْحَة  
اللامُسْتَقَرَّة unstable angina واحتشاء القلب myocardial  
infarction والسكتة stroke وخُثَار الأوعِيَّة المَحِيْطِيَّة peripheral  
vascular thromboses.

□ باعتبار ان العديد من الامراض القلبية الوعائية مترابط مع تنشيط  
الصفائح فان العديد من الادوية المضادة للصفائح والمضادة للخثار قد  
جرى استكشافها .

□ رغم ان العديد من هذه الادوية تعمل باليات مختلفة , فان بعضها يعمل بالية  
مناهضة مُسْتَقْبَلَات GPIIb/IIIa receptors في الصفائح .

## 3 – أدوية مُضَادَات الخُثَار Antithrombotic Agents

Aspirin

الاسبيرين

Dipyridamole

الديبيريدامول

Ticlopidine

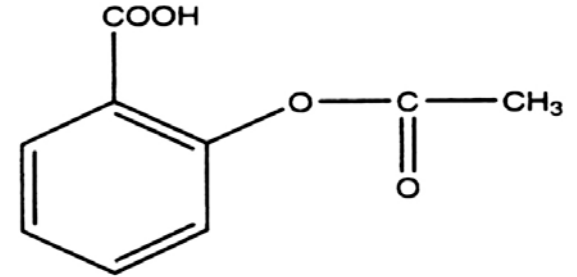
التيكلوبيدين

Clopidogrel

الكلوبيدوغرل

## 3 – أدوية مُضادَات الخُنْثَار Antithrombotic Agents

### 1- الاسبيرين Aspirin



Aspirin

□ يُثبِّط الاسبيرين السيكلوواوكسيجيناز **cyclooxygenase (COX)** (prostaglandin H synthase), على نحو غير عكوس **irreversibly** والذي هو اللانزيم المُكْتَتَف في تحويل الأراشيدونات **arachidonate** الى البروستاغلاندين **cyclooxygenase (COX)** (prostaglandin H synthase), وبالتالي الى **thromboxan 2** الذي هو المُحْرَض على تكدس الصفائح **of platelet aggregation** والخُنْثَار.

□ هو حمض الاسيتيل ساليسيليك , ويمكك , اضافة الى تأثيراته الاخرى , تأثرا مُثبِّطاً لتكدس الصفائح , ليس فقط بقدرته على تثبيط السيكلوواوكسيجيناز **cyclooxygenase** إنما ايضا على استلة هذا الانزيم **acetylate**

### 3 – أدوية مُضَادَات الخَثَار Antithrombotic Agents

#### 1- Aspirin

##### الاسبيرين

□ تكمن آلية تأثير الاسبيرين المضادة لتكدس الصفائح ليس فقط تثبيط التخليق الحيوي للثرومبوكسان **2 biosynthesis of thromboxane** , لكن ايضا على أستئلة (إقحام جزئيء أستيل في مرگب) ثمالة السيرين في سلسلة عديد البيبتيد **to acetylate the serine residue in the polypeptide chain** لمُخِلِقة البروستاغلاندين الموجودة في الصفائح **platelet prostaglandin H synthetase-1**. وهذا الامر يشرح لماذا غيره من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية , التي لها تأثير على تثبيط إنزيم السيكلو اوكسيجيناز **COX enzyme** , ليس لها هذا التأثير المؤستل .

□ باعتبار ان الصفائح لا تستطيع تخليق إنزيمات جديدة , فان مقدرة الاسبيرين على هذه الاستلة تدوم طيلة حياة الصفيحة ( 7 الى 10 ايام ) وهذا لان الاستلة غير عكوسة .

□ المقدار اليومي **Daily dose**:

في الوقاية من المرض الوعائي الدماغى **cerebrovascular disease** او من احتشاء العضلة القلبية **myocardial infarction** , عن طريق الفم , للبالغين , من 75 الى 300 ملغ يوميا .

## 3 – أدوية مُضَادَات الخَثَار Antithrombotic Agents

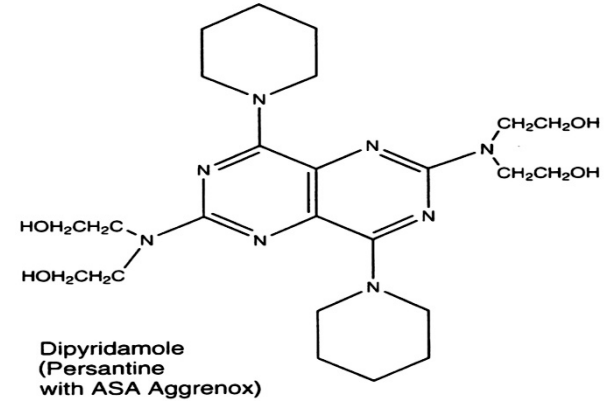
### 2 – الديبيريدامول Dipyridamole

#### الصفات CHARACTERS :

مسحوق بللوري اصفر لا يذوب بالماء بل بالاسيتون, يذوب في محاليل الحموض المعدنية المخففة

#### الاستعراف IDENTIFICATION :

- 1- درجة الانصهار: 162 – 168 د.م
- 2- يعطي طيف امتصاص وصفي في الاشعة تحت الحمراء IR.
- 3 - يعطي طيف امتصاص وصفي في الاشعة فوق البنفسجية UV.
- 4- يعطي تفاعلا ملونا في مزيج حمضي النتريك والسلفوريك .



2,2',2'',2'''-[(4,8-di-1-piperidinyl)pyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)dinitrilo]-tetrakisethanol (Persantine),

2-({6-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4,8-bis(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-d][1,3]diazin-2-yl})(2-hydroxyethyl)amino)ethan-1-ol

المقايسة ASSAY: في وسط لامائي Non-aqueous

titration: يُذاب في الميثانول ويُعاير بحمض بيركلوريك , وتحدد نقطة نهاية التفاعل بمقياس الجهد

potentiometrically . المُكافئ وزن جزيئي واحد



### 3 – أدوية مُضَادَات الخُّثَار Antithrombotic Agents

## 2 – الـديبيريدامول Dipyridamole

- (1) استعماله الأوسع حاليا هو كمضاد للخُّثَار لدى المرض وُضِع لهم صمامات قلب اصطناعية **prosthetic heart valves**.
- (2) مسحوق بللوري اصفر لا يذوب بالماء, يذوب في محاليل الحموض المعدنية المخففة وفي الاسيتون والكلوروفورم.
- (3) يستعمل بالمشاركة مع الاسبيرين كمضاد خثار .
- (4) يُعد اليبيريدامول موسعا للأوعية طويل التأثير , وهذا التأثير انتقائي للأوعية التاجية فيوصف لمعالجة الذبحة الصدرية المزمنة كمعالجة طويلة الأمد .
- (5) يملك أيضا تأثيرا مُعززا للبروستاغلاندين ( $PGI_2$ ) الذي يُعد مثبطا لتكدس الصفائح .

المقدار اليومي **Daily dose**: 300 - 600 ملغ مقسمة الى عدة

جرعات تُؤخذ قبل الطعام . يمكن ان يعطى بالتوليف مع الاسبيرين

### 3 – أدوية مُضَادَات الخَثَار Antithrombotic Agents

### 3 – التيكلوبيدين Ticlopidine

#### الصفات : CHARACTERS

مسحوق بللوري البيض يذوب بالماء قليلا والميثانول , يذوب في محاليل الحموض المعدنية المخففة

#### الاستعراف : IDENTIFICATION

1- يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة تحت الحمراء IR.

2 - يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسجية

UV.

3- يعطي تفاعلا ملونا في مزيج حمض السيترك والانهدريد اسيتيك .

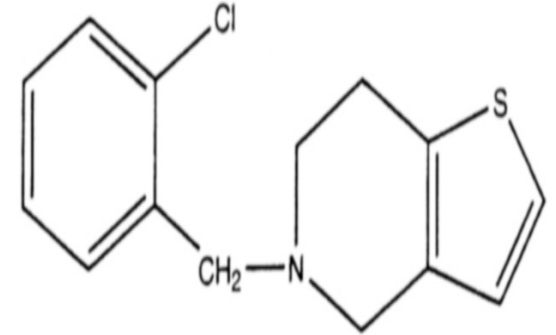
4- يعطي تفاعل أيون الكلوريد

المقايضة ASSAY: في وسط لامائي Non-aqueous

titration: يُذاب في الانهدريد اسيتيك ويُعاير بحمض

بيركلوريك , وتحدد نقطة نهاية التفاعل بمقياس الجهد

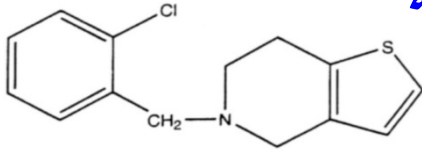
potentiometrically . المكافئ وزن جزيئي واحد .



Ticlopidine  
(Ticlid)

Ticlopidine, 5-[(2-chlorophenyl)methyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine hydrochloride (Ticlid),

I. مُوسِّعَات الأوعِيَّة وأدوية الذَّبْحَة الصَّدْرِيَّة



Ticlopidine  
(Ticlid)

### 3 – أدوية مُضادَات الخَثَار **otic Agents**

## 3 – التيكلوبيدين Ticlopidine

□ ينسب الى مجموعة **الثيئينوبيريدين thienopyridine** وقاد الى اكتشاف الكلوبيدوغرل **Clopidogrel**

□ يعد مفيدا في تخفيض الحوادث القلبية **cardiac events** لدى مرضى الذبحة الصدرية غير المستقرة **unstable angina** وفي الحوادث الدماغية الوعائية في حالة الوقاية الثانية من السكتة القلبية **secondary prevention of stroke**.

□ ان احد موانع استعمال هذا الدواء هو تأثيره الضائر , الذي يكتنف قِلَّة العَدَلَات **nutropenia** وان المرضى الذين يتلقون هذا الدواء المضاد للخثار يجب عليهم مراقبة الصيغة الدموية .

□ ان الية التأثير هي تثبيط مُستقبلات البورينات على الصُفيحة **purinergic receptors on platelets** كما هي الحالة للكلوبيدوغرل .

المقدار اليومي **Daily dose**: للبالغين عن طريق الفم **500-250** ملغ مقسمة الى عدة جرعات .

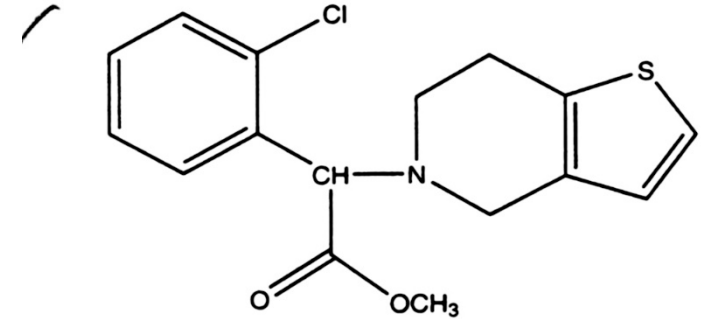
### 3 – أدوية مُضَادَات الخَثَار Antithrombotic Agents

#### 4- الكلوبيدوغرل (Plavix), Clopidogrel

1. يفيد الكلوبيدوغرل في التدبير الوقائي من الحوادث الاقفارية الثانوية preventative management of secondary ischemic events, القلبى myocardial infarction والسكتة الدماغية.

2. ينتسب الى مجموعة **الثيئينوبيريدين thienopyridine** وان العديد من مشتقات هذه المجموعة يملك تأثيرا مضادا للخثار .

3. من المحتمل ان يكون هذا المركب **طليعة prodrug** يتطلب عملية استقلاب حتى يبدي تأثيره .



Clopidogrel  
(Plavix)

methyl ( + )-( S)- $\alpha$ -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c] pyridine-5(4H)-acetate (Plavix),

### 3 – أدوية مُضَادَات الخَثَار Antithrombotic Agents

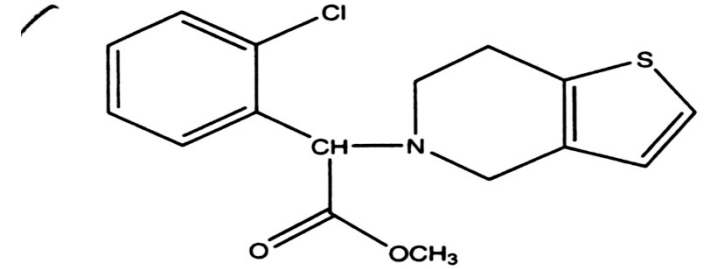
#### 4- الكلوبيدوغرل (Clopidogrel, Plavix), (Norgrel ,Plavix)

4- رغم ان فعله المضاد لتكدس الصفائح لا يبدأ إلا بعد 8 – 11 يوم من تناوله فمويا , فان تأثيره يستمر عدة أيام .

5- وعلى عكس غيره من الثيينوبيريديينات

**thienopyridines** المستعملة حاليا في

المداداة , فان استعماله لا يسبب نقصا كبيرا في الكريات البيضاء , ولهذا فان مراقبة الصيغة الدموية اثناء الاستعمال ليست ضرورية.



Clopidogrel  
(Plavix)

methyl ( + )-( S)- $\alpha$ -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c] pyridine-5(4H)-acetate (Plavix),

المقدار اليومي Daily dose: للبالغين عن طريق الفم 75 ملغ مرة واحدة .

# مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

## عوامل التخثر Coagulants factors أو مضادات النزف Antihmorrhagic:

يمكن أن نميز مجموعتين من عوامل التخثر:

1. مجموعة تقوم بدور معوض للعمليات الطبيعية، التي لم تحدث لسبب ما في مراحل التخثر المختلفة التي تقود إلى تشكيل الفيبرين Fibrine.
2. مجموعة تقوم بدور معترض للعمليات التي تقود إلى تخرب الفيبرين.

## مضادات التخثر: Anticoagulants: (الهيبارين، مضادات فيتامين K).

هي مركبات ذات أهمية خاصة في المداواة، فهي تمنع أو تحد من تشكل الجلطة clot في الأوعية الدموية التي تحدث بشكل غير طبيعي.

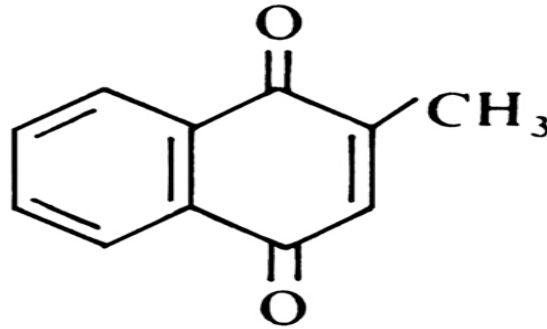
سنهتم في هذا الباب بدراسة مجموعة فيتامين K والمركبات التي لها التأثير نفسه، ومضادات فيتامين K، ومضادات الصفائح.

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

### فيتامينات -K- VITAMINS

البنية العامة لفيتامينات K:

تشتق هذه الفيتامينات من مركب كينوني هو **ميثيل-2 نافتوكينون-1,4**.



Methyl naphthoquinone  
Menadione

وقد وجد أن هذا المركب نفسه يتمتع بخواص فيتامين K الطبيعي، فأطلق عليه اسم **فيتامين (K3) أو الميناديون Menadione**.

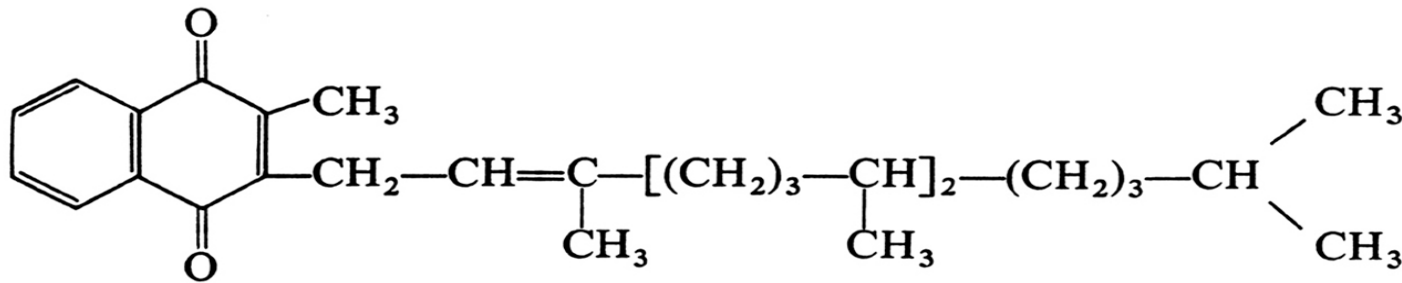
## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

### فيتامينات -K- VITAMINS

#### 1. فيتامينات K الطبيعية:

**فيتامين K1**: ميثيل-2 فيتيل-3 نافتوكينون-1,4.

يحمل الكربون رقم (3) سلسلة جانبية: فيتيل (Phytyl ) 20 كربوناً تحتوي على رابط مضاعف واحد):



Vitamine K<sub>1</sub>. Phytomenadione

يوجد لهذا الفيتامين مُصاوغان فراغيان في مستوى الرابط المضاعف (مقرون - مفروق) وأن المصاوغ المستعمل هو المصاوغ المفروق Trans.



مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

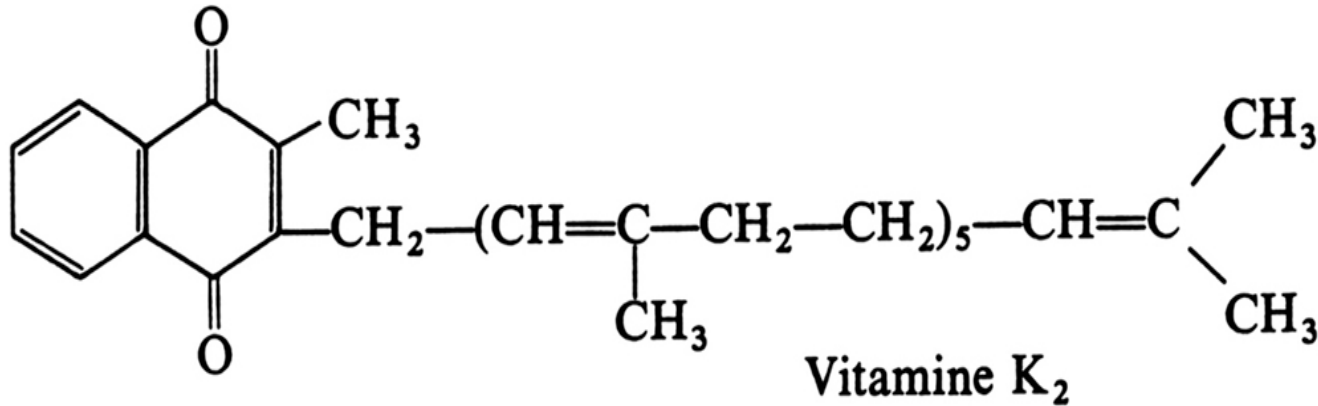
## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

### فيتامينات -K- VITAMINS

1. فيتامينات K الطبيعية:

### فيتامين K2:

ويحمل على الكربون (3) سلسلة جانبية مكونة من (30) ذرة كربون تحتوي على (6) روابط مضاعفة:



مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

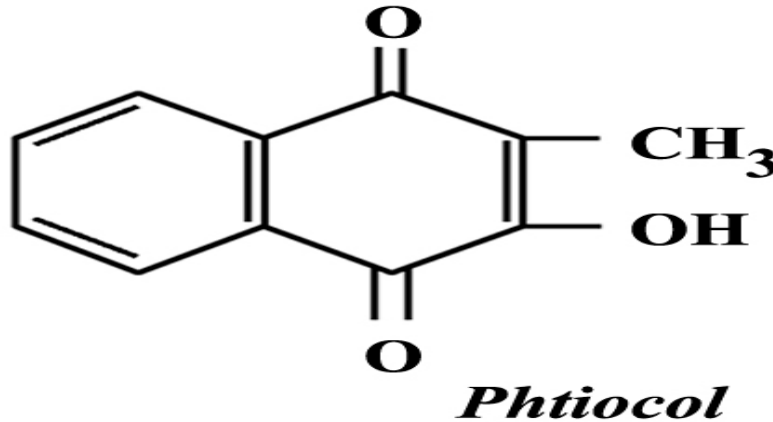
## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

فيتامينات -K- VITAMINS

1. فيتامينات K الطبيعية:

**فتيوكول Phthiocol**

ميثيل-2 هيدروكسي-3 نافتوكينون 4,1. يستخلص من عصيات السل  
ويتمتع بفعالية واضحة تشبه فعالية فيتامين K:

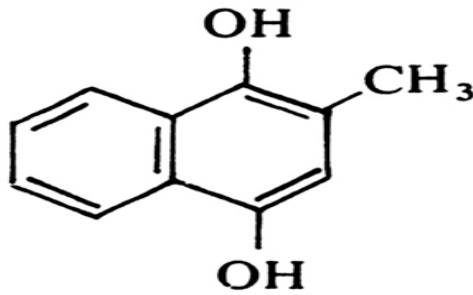


## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

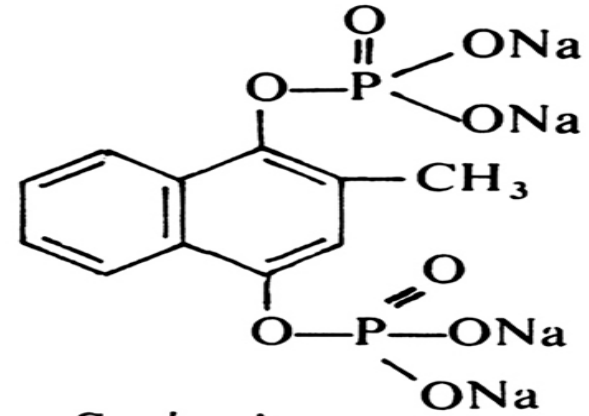
### فيتامينات -K- VITAMINS

#### 2. مركبات اصطناعية ذات فعالية تشبه فعالية فيتامين K:

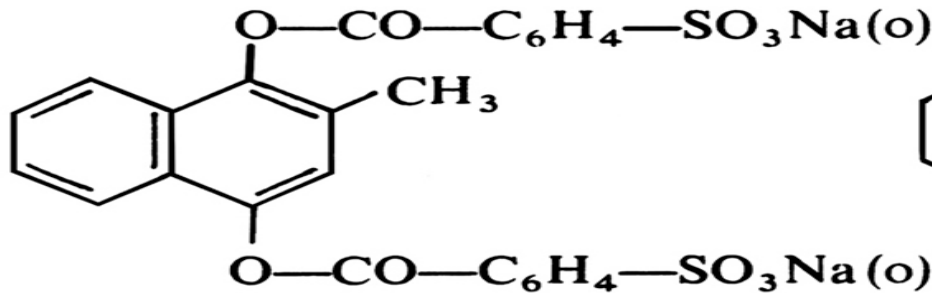
يوجد إلى جانب الميناديون **Mnadione** أو **فيتامين (K3)**، بعض مشتقات للمركب: **ميثيل-2** نافتوهيدروكينون (1, 4-Methyl-2 naphthohydroquinone) أو **فيتامين Menadiol (K4)** ذات تأثير فيزيولوجي مشابه لتأثير فيتامين K.



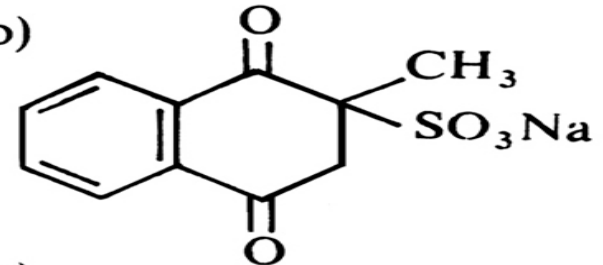
*Menadiol*



*Synkavit*



*K-Thrombyl soluble*



*Menadione sulfonate*

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

### فيتامينات -K- VITAMINS

الصفات الفيزيائية:

**فيتامين (K1): فيثومينادون:** هو عبارة عن زيت أصفر ذهبي شديد اللزوجة، عديم الرائحة.

**فيتامين K3: ميناديون:** بلورات صفراء شفافة، تنصهر بدرجة 105 – 107م°.

الفيتامينان K1 و K3 مركبان لا ينحلان في الماء بل ينحلان بالزيوت والكلوروفورم، وهما قليلا الانحلال في الغول والبنزين، يمتصان الأشعة فوق البنفسجية بأطوال أمواج مختلفة وبشكل خاص بطول موجة 249 ميلي ميكرونًا.

**يتخربان عند تعرضهما للضوء وكذلك بتأثير القلويات والحموض والمؤكسدات**

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

### فيتامينات -K- VITAMINS

#### الخواص الكيميائية:

— يعطيان بالأرجاع مشتقات هيدروكينون.

— يعطيان بالأكسدة مشتقات البيروكسيد

#### المعايرة:

**فيتامين (K3):** يحول في مرحلة أولى إلى هيدروكينون  
بالإرجاع ثم يعاير بواسطة مقياس

**اليود فيتامين (K1):** يعاير بمقياس الطيف الضوئي بطول  
موجة 249 نانومتراً من محلوله في الايزوأوكتان.

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

### فيتامينات -K- VITAMINS

### الاستعمال:

تستعمل فيتامينات K في:

- الوقاية من نزف الدم بالعمليات الجراحية وفي الشعبة النسائية.
- متلازمة نزف الدم لدى الأطفال حديثي الولادة.
- مرض اليرقان الناتج عن انسداد الطرق الصفراوية.
- في الأمراض الكبدية (تسمم، التهاب، تشمع...).
- في حالة نقص كمية البروترومبين الدموية

**Hypoprothrombinmia** الناتجة عن استعمال بعض الأدوية مثل:

مضادات التخثر والساليسيلات والسلفاميدات وبعض المضادات الحيوية (ستربتوميسين، كلورامفينيكول، تتراسيكلين...).

تعطى بمقدار (40 – 60) ملغ للبالغين بطريق الفم وبمقدار (50 – 100) ملغ بطريق الحقن في العضل.

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين K –ANTIVITAMINS:

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

تصنف مضادات فيتامين K أو مُناهضات فيتامين K أو  
مضادات التخثر حسب بنيتها الكيميائية كما يلي:

—مشتقات نواة الكومارين Coumarine.

—مشتقات نواة أندان ديون Indanedione

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين K – ANTIVITAMINS :

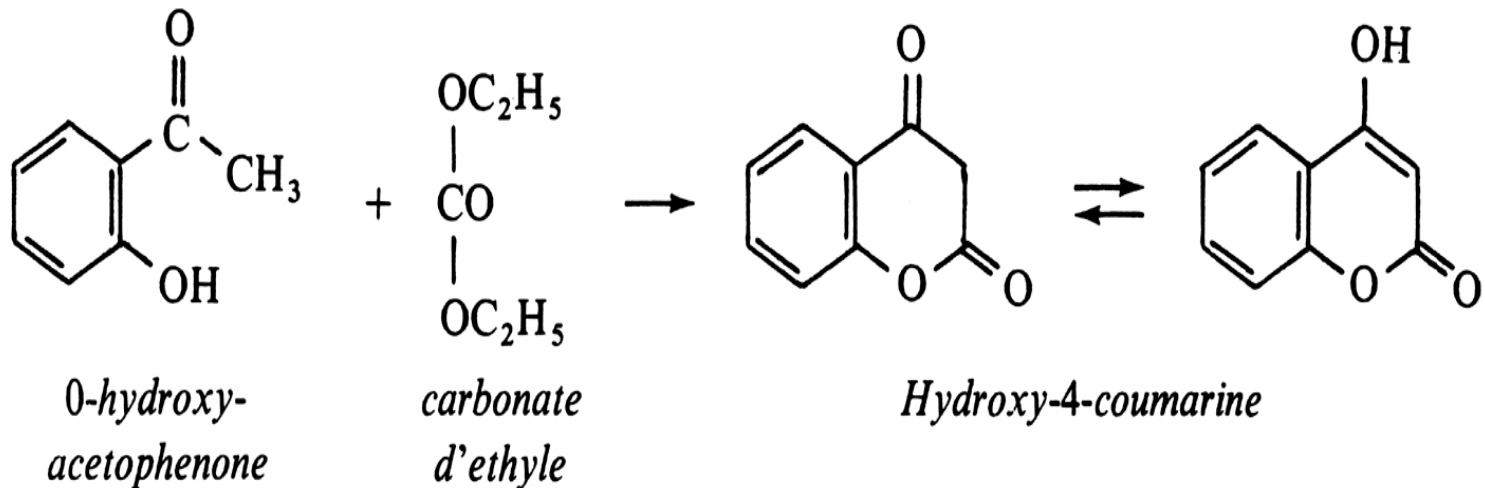
أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

آ. مشتقات الكومارين COUMARIN DERIVATIVES

تحتوي أغلب مشتقات الكومارين المضادة للتخثر على نواة أو أكثر من هيدروكسي-4 كومارين.

استحصال الهيدروكسي -4 كومارين:

1. تكاثف أورتوهيدروكسي أسيتوفينون مع كربونات الإيثيل بوجود غولات الصوديوم.





مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

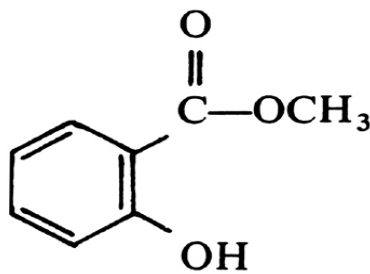
مضادات فيتامين -K- :ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

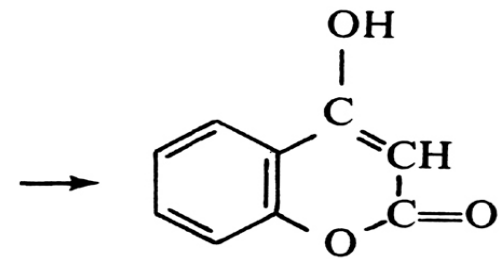
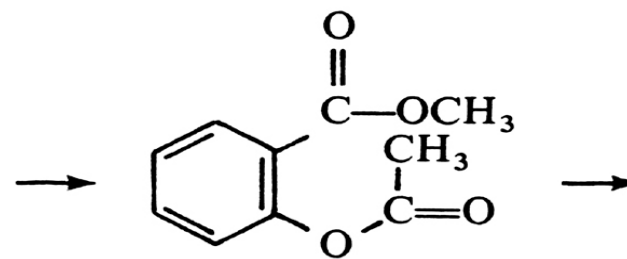
آ. مشتقات الكومارين COUMARIN DERIVATIVES

استحصال الهيدروكسي -4كومارين

2. تحلقن Cyclisation: المركب: أسيتيل سالييلات الميثيل بدرجة حرارة عالية بوجود الصوديوم أو أميدور الصوديوم (Na NH<sub>2</sub>) وباستعمال مذيب خامل:



Salicylate de methyle



Hydroxy-4-coumarine

إن هيدروجين الكربون (3) في بنية الهيدروكسي-4 كومارين هو هيدروجين نشيط، وهذا مما يسمح بإدخال متبادلات على هذا الكربون والحصول على مركبات جديدة تتمتع بفعالية مضادة لفيتامين K.

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

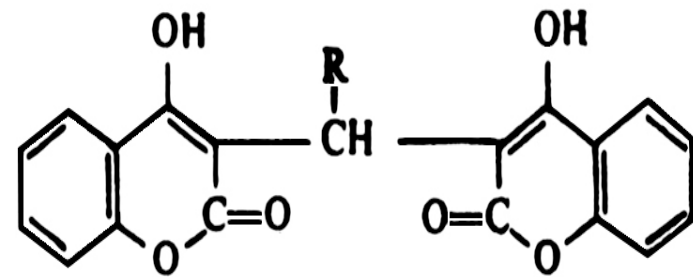
:ANTIVITAMINS –K– مضادات فيتامين

VITAMIN K ANTAGONISTS أو مُناهضات فيتامين k

آ. مشتقات الكومارين

### 1. مشتقات ثنائية الكومارين :Dicoumarins

هي مشتقات: ميثيلين مضاعف (هيدروكسي -4- كومارين  
-3):



*Methylene-bis-hydroxycoumarin*

R = H

= - COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

= CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub>

= - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - S -  
CH<sub>3</sub>

Dicomarol

Ethyldicomarol

(Tromexane)

Coumetarol

(Thioporan)

- دي كومارول

- إيثيل دي كومارول

- كوميتارول

- تيوبوران

المركبات الرئيسية

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين K-ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

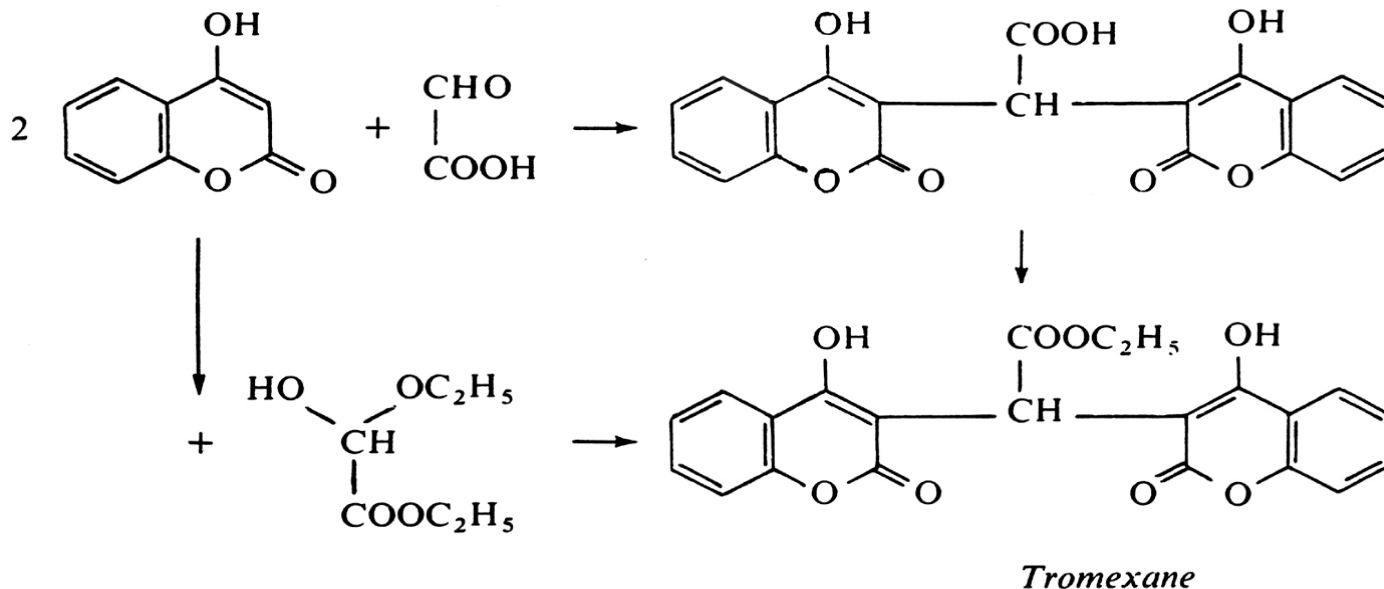
آ. مشتقات الكومارين COUMARIN DERIVATIVES

### 1. مشتقات ثنائية الكومارين Dicoumarins

**الاستحصال:** يستحصل على هذه المركبات من انضمام جزيئين من الهيدروكسي-4 كومارين مع

مشتق الدهيدي:  $R - CH = O$ .

فمثلاً يستحصل على **الإيثيل دي كومارين (Tromexane)** من معالجة هيدروكسي-4 كومارين سواء مع حمض الغليوكسيليك **Glyoxalic acid** أو مع الايستر الإيثيلي لهذا الحمض والمستعمل بشكل نصف أسيتال:



مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

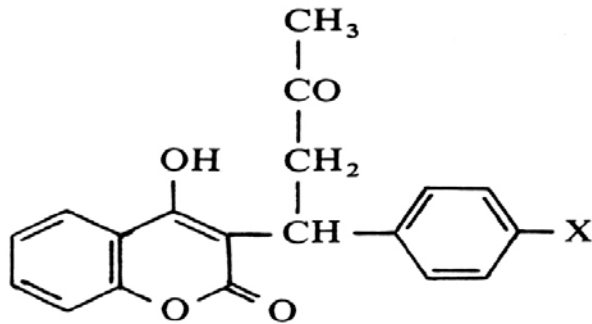
مضادات فيتامين -K- :ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

آ. مشتقات الكومارين COUMARIN DERIVATIVES

### 2. مشتقات وحيدة الكومارين Monocoumarins

هي مشتقات الهيدروكسي-4-كومارين متبادلة على الكربون (3) بمجموعة ألفا - أسيتونيل بنزيل Acetonylbenzyle:



المركبات الرئيسية

1. -وافارين Warfarine X = H
2. -تومورين Tomorine X = Cl
3. -اسينوكومارول Acenocoumarol X = NO<sub>2</sub>

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين -K- :ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

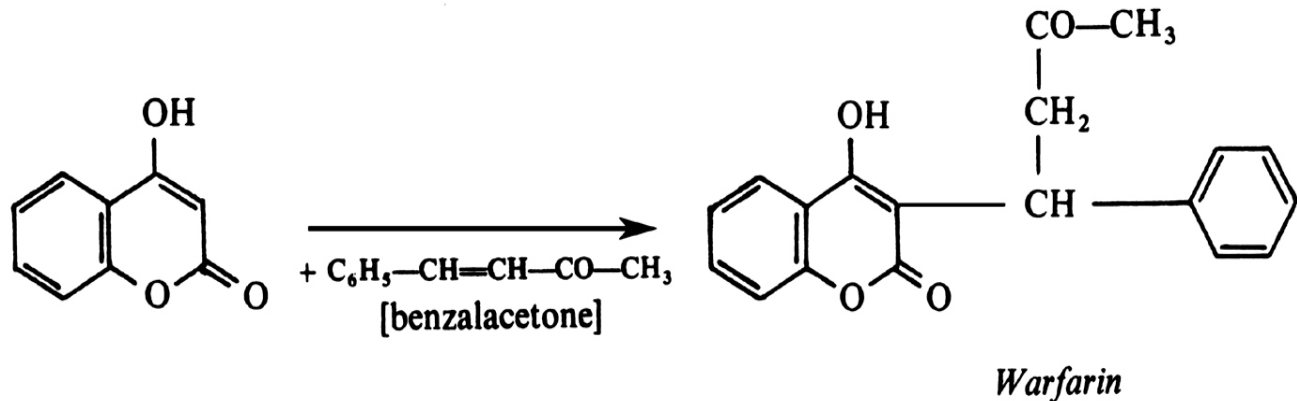
آ. مشتقات الكومارين COUMARIN DERIVATIVES

### 2. مشتقات وحيدة الكومارين Monocoumarins

الاستحصال:

تستحصل هذه المشتقات من انضمام الهيدروكسي-4 كومارين مع أحد مشتقات البنزال أسيتون **Bezalacetone**، فيستحصل مثلاً على

**الوارفارين** من معالجة هيدروكسي-4 كومارين مع البنزال أسيتون نفسه:



مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين -K- :ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

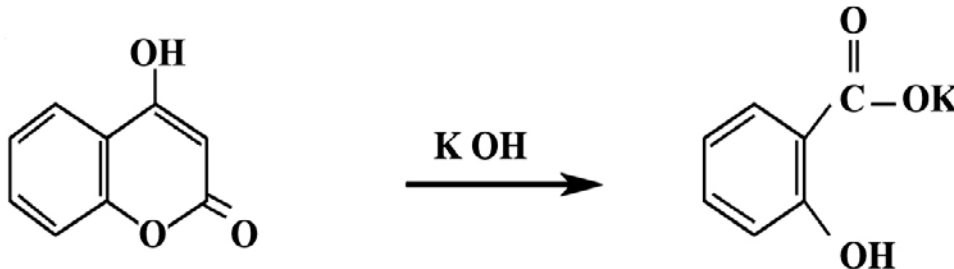
### أ. مشتقات الكومارين COUMARIN DERIVATIVES

الصفات العامة لمشتقات الكومارين

**الفيزيائية:** هي مساحيق مبلورة بيضاء ذات طعم خفيف المرار لا تتحلل في الماء.  
**الكيميائية:** تعطي التفاعلات التالية:

**أ. تفاعلات الوظيفية الهيدروكسية في -4:** أي تفاعلات الفينولات فهي مركبات **تتحل** في المحاليل القلوية وتشكل أملاحاً قلوية **منحلة**، يستعمل بعضها في المعالجة مثل (Anathrombase: مشتق الذي كومارول مع الليثيوم).

**ب. تفاعل نواة الهيدروكسي-4 كومارين:** تعطي بالانصهار مع البوتاس ملح حمض الساليسيليك البوتاسي:



مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

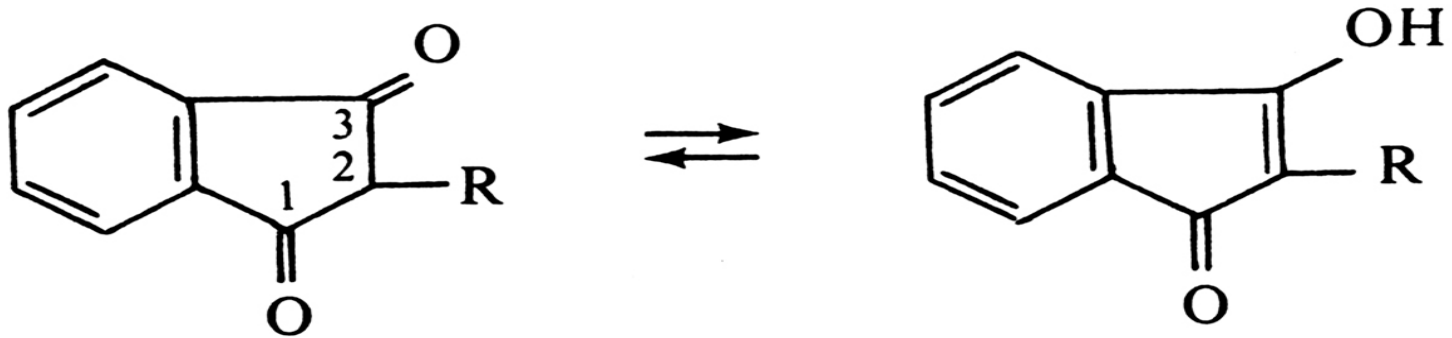
مضادات فيتامين -K- :ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

### ب. مشتقات أندان ديون INDANDIONES

هي مشتقات: أندان ديون -3.1 المتبادل على الكربون رقم (2).

يبدو أن فعالية هذه المشتقات مرتبطة بوجود كاربونيل قابل ليصبح بشكل صيغة إينولية في 3، لأن إدخال جذر ميثيل على الكربون رقم (2) يلغي الفعالية.



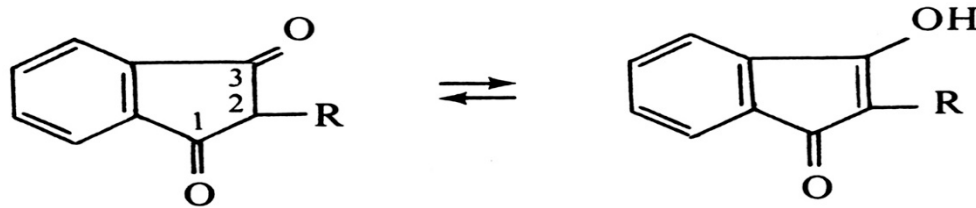
مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

:ANTIVITAMINS –K– مضادات فيتامين

VITAMIN K ANTAGONISTS أو مُناهضات فيتامين k

### ب. مشتقات أندان ديون INDANDIONES



المركبات الرئيسية:

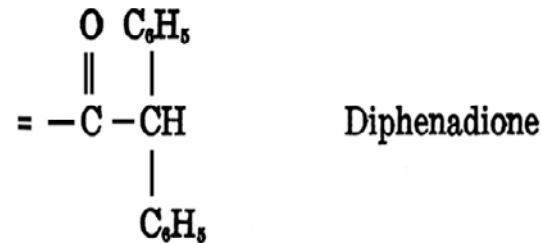
R = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **فيننديون**

= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> – Br (P) **Bromophenindione**

**بروموفيننديون**

= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> – OCH<sub>3</sub> (P) **Anisindione**

**انيسينديون**



**دي فيناديون**



## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين K – ANTIVITAMINS

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

استعمالات مضادات فيتامينات K:

تستعمل هذه المركبات في حالة فرط قابلية الدم للتخثر **Hypercoagulability**.

لا يحدث التأثير المضاد للتخثر إلا بعد فترة معينة من تناول المركب تتراوح بين (12) ساعة إلى عدة أيام.

- إن مركب **الإيثيل دي كوما رول** هو أكثر هذه المركبات سرعة في التأثير، حيث يحدث تأثيره الأعظمي بعد (12 – 24) ساعة من تناوله ولا يدوم أكثر من (48) ساعة.

- أما مركب **الدي فيناديون Diphenadione** فهو أكثر هذه المركبات بطءاً بالتأثير، فيحدث تأثيره الأعظمي بعد (4 – 6) أيام م تناوله ويدوم (8 – 10) أيام.

إن أكثر هذه المركبات استعمالاً هو **الوارفارين الصودي أو البوتاسي**، يعطى حقناً أو فموياً. وبسبب توافره الحيوي السريع يبدأ التأثير بعد 12 – 24 ساعة من إعطاء جرعة **بمقدار 2 – 10 ملغ فموياً (انظر الجدول لاحقاً)**.

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات فيتامين K – ANTIVITAMINS -K:

أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS

**استعمالات مضادات فيتامينات K:**

يجب مراقبة المرضى المعالجين مراقبة شديدة وذلك بمعايرة البروثرومبين Prothrombine في الدم الذي يجب أن لا ينخفض عن 20% من المقدار الطبيعي (في حالة الاستعمال المفرط لمضادات فيتامين K يُعطى فيتامين K1 الطبيعي).

**المقدار والشكل الصيدلاني:**

- تعطى كل مضادات الفيتامين K بطريق الفم.

- تبدأ المعالجة بإعطاء مقدار هجومي كبير نسبياً، ثم ينقص المقدار تدريجياً حتى الوصول:

إلى المقدار الضروري للمحافظة على مقدار البروثرومبين الضروري

**- تختلف المقادير باختلاف المريض والمركب.**

Dosage: Prophylaxis and treatment of thromboembolic disorders , by mouth, adults 3- 9 mg daily depends upon the prothrombin time

Adverse effects: haemorrhage; hypersensitivity, rash, alopecia, diarrhoea

66 purple toes , unexplained drop in haematocrit, nausea, vomiting..

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح  
**GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS**

مضادات فيتامين -K- :ANTIVITAMINS  
 أو مُناهضات فيتامين k VITAMIN K ANTAGONISTS  
 استعمالات مضادات فيتامينات K:

**المقدار والشكل الصيدلاني:**

الجدول التالي يبين المقدار  
 الهجومي والمقدار  
 الداعم لكل مركب:

المقدار الداعم	المقدار الهجومي	اسم المركب
		مشتقات الدي كومارول
100-50 ملغ	300 ملغ	:Dicoumarol دي كومارول
200-100 ملغ	600-300 ملغ	:Dicoumoxyl ديكوموكسيل
800-600 ملغ	1800-1400 ملغ	:Thioporan تيوبوران
		مشتقات الوارفارين:
10-2 ملغ	5 ملغ	Warfarine :sodium وارفارين صودي

## سلفات البروتامين Protamine Sulfate

تملك سلفات البروتامين تأثيرا مضادا للتخثر ANTICOAGULANT , لكن  
إذا استعمل بمقدار محدد , فإنه يعاكس تأثير الهيبارين heparin  
ويستعمل بوصفه دِزِيَاق [أدوية] antidote في حالة فرط الجرعة over  
. dosage

1 – يعطى حقنا بالوريد بمقدار يرتبط بالحالة السريرية .

2 – ان 1 ملغ منه تعادل 80 – 100 وحدة هيبارين عندما يعطى خلال  
15 دقيقة .

التاثيرات الضائرة Adverse effects : غثيان , قيء , تعب ,  
انخفاض ضغط , بطء سرعة القلب , وتفاعلات تحسسية .

الاستعمال Uses : دِزِيَاق antidote في حالة فرط جرعة الهيبارين .

# Cardiovascular Agents

## 1-Antiangular Agents and Vasodilators

موسعات الاوعية وأدوية الذبحة الصدرية

### 1-Nitrosodilators

1- موسعات الاوعية النترية

**Ester of nitrous and nitric acid**

- Amylnitrit
- Nitroglycerin
- Diluted Erythryl Tetranitrate
- Diluted Pentaerythritol Tetranitrate
- Diluted isosorbide Dinitrate
- Sodium nitroprussid

### 2-Calcium Antagonists

2- مناهضات الكالسيوم

- Verapamil
- Diltiazem HCL
- Nifedipine
- Nimodipine
- Nisoldipine
- Felodipine
- Amlodipine
- Isradipine
- Nicardipine
- Bepridil HCL

### 3-Antithrombotic Agents

3- الادوية المضادة للثرومبين-مخثرات الدم ومضادات التخثر

- Aspirin
- Dipyridamole
- Ticlopidin
- Clopidogrel

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة , مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

تتميز هذه الأدوية مقارنة بالوارفارين بان لها:

زمن بدء تأثير سريع وزمن نصف عمر قصير short half-lives

وهذا يعني أن تأثيرها سريع وفعال .وان مراقبة تأثيرها لدى المريض وتعديل جرعاتها اقل مما هي للوارفارين ,

وفي بعض الحالات فان التصوير المَقْطَعِيّ البصري للأوعية OCT angiography يساعد في تقييم المعالجة بمضادات الخثار .

إضافة لمضادات التخثر التقليدية مثل مضادات فيتامين K ومشتقات الاندازولون , ومضادات تكديس الصفائح antiplatelets والهيبارين , سنعالج :

▪ مثبطات الثرومبين المباشرة Direct thrombin inhibitors و

▪ مثبطات العامل العاشر المنشط Xa المباشرة . Direct factor Xa inhibitors

Stuart •

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة , مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

1. .مثبطات الثرومبين المباشرة **Direct thrombin inhibitors** :

□ **مثبطات أحادية التكاؤف univalents** :

ترتبط مع مقر واحد من الثلاثة مقرات ارتباط للثرومبين , وتشمل :

دابيغاتران , Dabigatran , آرغاتروبان Argatroban , ميلاغاتران Melagatran  
وكسيميلاغاتران Ximelagatran.

□ **مثبطات ثنائية التكاؤف Bivalents** :

ترتبط مع مقرين من الثلاثة مقرات ارتباط للثرومبين , وتشمل :

بيفاليرودين Bivalirudin , ديزيرودين Desirudin . لبيرودين Lepirudin

## ATELET DRUGS مخثرات GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPL

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة, مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

1. . مثبطات الثرومبين المباشرة : Direct thrombin inhibitors

مثبطات أحادية التَّكافؤ univalents

### دابيغاتران ايتيكسيلات Dabigatran etexilate :

- يعد من المثبطات المباشرة للثرومبين thrombin أحادية التَّكافؤ ذو فعالية مضادة للتخثر. ولكونه ايسترا فيتحلّمه مباشرة بإنزيم الايسترأز esterase ليعطي دابيغاتران .
- يرتبط مع ويثبط فعالية الثرومبين (بروتياز السيرين serine protease التي تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين fibrin ) , وهذا مما يقطع شلال التخثر ويثبط تشكل جلطة الدم blood clot .
- يستعمل للوقاية وللمنع تخثر الدم والحد من خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى الأشخاص الذين يعانون من اضطراب ضربات القلب كما يوصف لعلاج أو منع تجلط الأوردة الدموية العميقة (( DVT ) , أو الأوردة في الرئتين ( مرض الانسداد رئوي ((PE)) لا سيما بعد إجراء العمليات الجراحية الكبرى مثل مفصل الركبة .
- يجب عدم إعطاء الدواء إلى الذين لديهم صمام قلب اصطناعي أو أي نزيف نشط نتيجة الجراحة أو الإصابة.



مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة, مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

Direct thrombin inhibitors : . مثبطات الثرومبين المباشرة : .

مثبطات أحادية التَّكافؤ univalents

دابيغاتران ايتيكسيلات: Dabigatran etexilate

■ الجرعة المعتادة للبالغين لمعالجة تجلط الأوعية العميقة 150 ملغ عن طريق الفم مرة واحدة في اليوم .

■ قد تشمل الآثار الجانبية الشائعة ما يلي: ألم في المعدة أو عدم الراحة عسر الهضم حرقة من

المعدة. تترافق المعالجة بالدابيغاتران مع ارتفاع منخفض في انزيمات الكبد jaundice ولكن

نادرا.

■ يجب تجنب القيام بالأنشطة التي تزيد من خطر الإصابة بالنزيف كما يجب تجنب شرب الكحول أثناء

استعمال الدواء

أدوية أخرى

أرغاتروبان Argatroban ,

ميلاغاتران Melagatran و

كسيميلاغاتران Ximelagatran

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة, مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

II. مثبطات العامل العاشر المُنشط Xa المباشرة Direct factor Xa

inhibitors وتشمل

1- ريفاروكسابان rivaroxaban,

2- آبيكسابان apixaban

3- ايدوكسابان edoxaban

4- بيتريكسابان betrixa

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة, مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

II. مثبطات العامل العاشر المُنشط Xa المباشرة Direct factor Xa inhibitors

### 1-ريفاروكسابان (Xarelto) rivaroxaban

مثبط جديد انتقائي, مباشر للعامل العاشر المُنشط direct and selective inhibitor of  
the factor Xa في شلال التخثر, يعطى عن طريق الفم .

يتميز بان توافره الحيوي 100% تقريبا , ويتم تركيزه الأعظمي بعد 3 ساعة ويستمر تأثيره مدة 8-12 ساعة.

يستعمل في الوقاية من خُثَار الوريد العميق Deep Vein Thrombosis Prophylaxis الذي يمكن أن يسبب انصمام رئوي pulmonary embolism (PE) عند المرضى الخاضعين لجراحة في الركبة .

ويستعمل أيضا في معالجة رجفان الأذين غير صمامي Nonvalvular Atrial Fibrillation وفي

التهاب الوريد الخثاري، وأمراض القلب، واضطراب نظم قلبي، وانصمام رئوي، ورفرفة أذينية،

ومرض دموي، وارتفاع ضغط الدم، ورجفان أذيني، واحتشاء الدماغ، وخثار، وفشل القلب

الاحتقاني، ونوبة نقص تروية عابرة،

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة, مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

II. مثبطات العامل العاشر المُنشط Xa المباشرة Direct factor Xa inhibitors

ريفاروكسابان: rivaroxaban

يعطى بمقدار من 2.5 – 20 ملغ فمويا مرة في اليوم أو مرتين حسب الحالة المرضية . يمكن أن يعطى بالمشاركة مع الاسبيرين .

لا يعطى في حالة القصور الكلوي . يمكن أن يسبب نزيف الدم . لا يجوز وقف الدواء دون استشارة الطبيب . يمكن أن يسبب وقف الدواء تجلط الدم .

ادوية أخرى

2 – أبيكسابان apixaban

3 - ايدوكسابان edoxaban

4- بيتريكسابان betrixaban

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة , مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

مخثرات الدم ومضادات التخثر ومضادات الصفائح

## GOAGULANTS, ANTICOAGULANTS AND ANTIPLATELET DRUGS

مضادات تخثر جديدة , مضادات تخثر فموية مباشرة , مَانِعَات الخُثَار

new anticoagulants, direct oral anticoagulant, Antithrombotic

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

### Protamine Sulfate

Protamine sulfate has an anticoagulant effect, **but if used in the proper amount, it counteracts the action of heparin and is used as an antidote** for the latter in cases of overdose.

- 1) It is administered **intravenously** in a dose that depends on the circumstances.
- 2) **1 mg** neutralizes **80- 100 units heparin** when given within **15 minutes**

**Adverse effects:** **nausea, vomiting, lassitude, flushing, hypotension, bradycardia, allergic reactions.**

**Uses:** **antidote to overdose with heparin**

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

- ❑ A theory of **blood clotting** introduced in 1905 was based on the existence of **four factors**: **thromboplastin (thrombokinase)**, **prothrombin**, **fibrinogen**, and **ionized calcium**.
- ❑ The **clotting sequence** proposed was that when tissue damage occurred, **thromboplastin** entered the blood from the platelets and **reacted with prothrombin** in the **presence of calcium** to form **thrombin**.
- ❑ **Thrombin** then reacted with **fibrinogen** to form **insoluble fibrin**, **which enmeshed red blood cells to create a clot**.
- ❑ The concept remained unchallenged for almost 50 years, but it **has now been modified to accommodate** the discovery of numerous **additional factors** that enter into the clotting mechanism (Table 19-7).



# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

**TABLE 19–7 Roman Numerical Nomenclature of Blood-Clotting Factors and Some Common Synonyms**

<b>Factor</b>	<b>Synonyms</b>
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin, tissue factor
IV	Calcium
V	Proaccelerin, accelerator globulin, labile factor
VI	(This number is not now used)
VII	Proconvertin, stable factor, autoproteithrombin I, SPCA
VIII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin, platelet cofactor I, antihemophilic factor A
IX	Plasma thromboplastin component (PTC), Christmas factor, platelet cofactor II, autoproteithrombin II, antihemophilic factor B
X	Stuart-Power factor, Stuart factor, autoproteithrombin III
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA), antihemophilic factor C
XII	Hageman factor
XIII	Fibrin-stabilizing factor, fibrinase, Laki-Lorand factor

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

### Anticoagulant Mechanisms

- The **coagulation cascade** in vivo is **controlled by a balance of inhibitors** in the plasma **to prevent** all of the blood in the body **from solidifying**.
- **Thrombin** plays a pivotal role in blood coagulation. It **cleaves fibrinogen**, a reaction that initiates formation of **the fibrin gel**, which constitutes the framework of the blood clot.
- Although **antithrombin III** is a **slow-acting inhibitor**, it becomes a **rapid-acting inhibitor of thrombin** in the presence of **heparin**.
- **Heparin** is a **naturally occurring anticoagulant** that requires **antithrombin III** (see above) for its biological property of preventing blood clot formation.

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

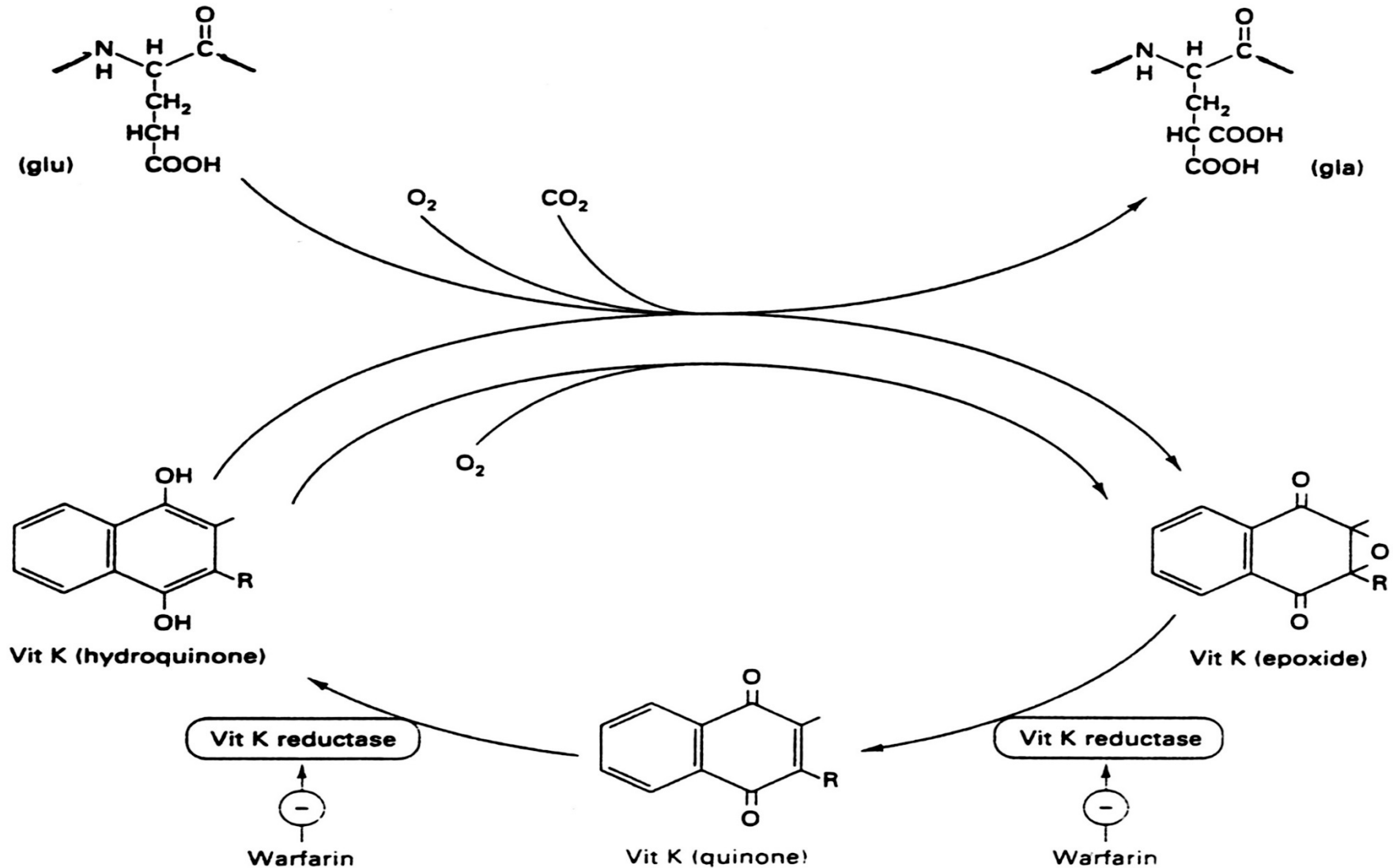
### Anticoagulant Mechanisms

- The **biosynthesis of prothrombin** (factor II) depends on an adequate supply of **vitamin K**. A deficiency of vitamin K results in the formation of a **defective prothrombin molecule**.
- **Vitamin K** is critical to the formation of **clotting factors VII, IX, and X** (auto**prothrombin** 1,2,3,).
- **Oral anticoagulants interfere** with the  $\gamma$ -carboxylation of glutamic acid residues **by preventing the reduction of vitamin K** to its **hydroquinone form** (Fig. 19-27).

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

### Anticoagulant Mechanisms



**Figure 19-27** ■ Mechanism of action of vitamin K and sites of action of warfarin.

### Platelet Aggregation and Inhibitors

- 1) **Blood platelets** play a pivotal role in **hemostasis** and **thrombus** formation. **Actually, they have two roles in the cessation of bleeding:**
  - a **hemostatic function**, in which platelets, **through their mass, cause physical occlusion** of openings in blood vessels,
  - a **thromboplastic function**, in which the **chemical constituents** of the platelets take part in the **blood coagulation mechanism.**

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

### Protamine Sulfate

- 1) Protamine sulfate has an anticoagulant effect, **but if used in the proper amount, it counteracts the action of heparin and is used as an antidote** for the latter in cases of overdose.
- 2) It is administered **intravenously** in a dose that depends on the circumstances.
- 3) **1 mg neutralizes 80- 100 units heparin** when given within **15 minutes**

**Adverse effects:** **nausea, vomiting, lassitude, flushing, hypotension, bradycardia, allergic reactions.**

**Uses:** **antidote to overdose with heparin**

### Platelet Aggregation and Inhibitors

- 2) Drugs such as theophylline, aminophylline, dipyridamole, papaverine, and adenosine inhibit aggregation of platelets; Epinephrine, collagen, and serotonin stimulate platelet aggregation.

The role of platelets in arterial thrombosis is similar to that in hemostasis.

Aspirin, sulfinpyrazone, and indomethacin have an inhibitory effect on platelet aggregation. They inhibit cyclooxygenase, the enzyme that controls the formation of prostaglandin endoperoxides and increases the tendency for platelets to aggregate.

# Cardiovascular Agents

## V. ANTICOAGULANTS

### Platelet Aggregation and Inhibitors

- 3) Retardation of clotting** is important **1) in blood transfusions** to avoid thrombosis after surgery or from other causes, **2) to prevent recurrent thrombosis in phlebitis and pulmonary embolism,** and **3) to lessen the propagation of clots in the coronary arteries.**
- 4) This retardation** may be accomplished by **agents** that **1) inactivate thrombin (by heparin)** or **substances** that **2) prevent the formation of prothrombin** in the liver **(by Antivitamin K , the coumarin derivatives and the phenylindanedione derivatives).**