مقرر الكيمياء الصيدلية (1)

Pharmaceutical Chemistry – 1

الأدوية القلبية الوعائية II+III

Cardiovascular Agents II+III

الأستاذ الدكتور عادل نوفل

2022 - 2021

جميع الحقوق محفوظة

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

ينجم اضطراب النظم arrhythmias عن :

- اضطراب في توصيل التَدَفُّع conduction of the impulse عبر نسيج القلب أو
- اضطراب في تشكل التدفع impulse formation أو
- موالفة بين هذين العاملين .

تؤثر الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم antiarrhythmic drugs بشكل عام على توصيل التَدَفُّع من خلال :

- تعديل سرعة التوصيل conduction velocity
- تعديل مدة دَورُ الحِران refractory period لنسيج القلب
- تثبيط زَوالُ الاسْتِقْطاب الانبساطي التلقائي spontaneous diastolic depolarization مما يسبب نقصا في التلقائية automaticity

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم
II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

- يتوافر العديد من الأدوية لمعالجة اضْطِرابِ النَّظْم القلبي cardiac arrhythmias, وهناك مواد مثل الاوكسيجين والبوتاسيوم وبيكربونات الصوديوم تعاكس السبب المُستبطن لبعض اضْطِرابات النَّظْم .

- هناك أدوية أخرى مثل الديجيتال, الفينيل ايفرين phenylephrine, البروبرانولول , الايدروفونيوم edrophonium (عامِل مُضاد للكُولينستيراز) , والنيوستيغمين Neostigmine, دَواءٌ للوَهَنِ العَضَلِيِّ الوَخيم)تؤثر في الجهاز القلبي الوعائي من خلال التأثير بالقلب أو بالجهاز العصبي التلقائي autonomic .

- هناك أدوية أخرى تعدل الآلية الطبيعية لكهربية القلب الفيزيولوجية وتسبب اضْطِرابِ النَّظْم القلبي.

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم
II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Classes of Antiarrhythmic Drugs أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

تصنف حسب أربعة أصناف مختلفة اعتمادا على :

- **آلية التأثير .**
- **طراز التأثير الكهربي الفيزيولوجي**

electrophysiological effects الذي ينتجه القلب .

يُظهر الجدول Table 19-4 هذه الأصناف , علما بان الأدوية المذكورة تحت كل صنف لها نفس التأثير .

digitalis دواء مقو للقلب ,

propranolol, دَواءٌ مُحْصِرٌ لِلبيتاء

phenylephrine داواءٌ مُزيلٌ لِلاحْتِقان ,

edrophonium (عامِل مُضاد للكُولينستيراز) and

Neostigmine دَواءٌ للوَهَنِ العَضَلِيّ الو

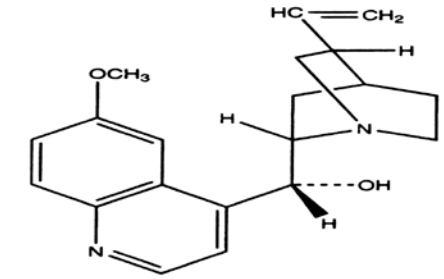
II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

TABLE 19–4 Classes of Antiarrhythmic Drugs

Class	Drugs	Mechanism of Action
IA	Quinidine, procainamide, disopyramide	Lengthens refractory period
IB	Lidocaine, phenytoin, tocainide, mexiletine	Shortens duration of action potential
IC	Encainide, flecainide, lorcainide, moricizine, propafenone	Slows conduction
II	β-Adrenergic blockers (e.g., propranolol)	Slows AV conduction time, suppresses automaticity
III	Amiodarone, bretylium, sotalol	Prolongs refractoriness
IV	Calcium channel blockers (e.g., verapamil, diltiazem)	Blocks slow inward Ca^{2+} channel



Quinidine
(Cardioquin)
(Quinora)
(Auinidex)

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِراب النَّظْم

ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الأول CLASS I ANTIARRHYTHMICS

MEMBRANE-DEPRESSANT DRUGS)

1- سلفات الكينيدين Quinidine Sulfate

1) سلفات الكينيدين هي ملح السلفات لأحد قلوانيات alkaloid لحاء شجرة السنكونا *Cinchona* وهجائنها hybrids .
2) الكينيدين هو المُصاوِغُ الفَراقِيّ المُيمن dextrorotatory diastereoisomer للكينين quinine.
3) الملح البلوري الابيض المتبلور في الماء يكون بشكل ثُنائي الهيدرات dihydrates .
4) تتميز سلفات الكينيدين بطعمها المر الشديد .
5) سلفات الكينيدين هي أُنْمُوذَج ؛ نَمَطٌ بَدْئِيّ prototype للأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم من الصنف 1A . تنقص تيار ايون الصوديوم بالارتباط مع قنوات الايون المفتوحة.
6) بسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة التي تحدثها وبسبب اكتشاف أدوية جديدة , فإنها تستعمل انتقائيا لدى بعض المرضى المزمنين.
7) تعطى بمقدار يومي من 800-1200 ملغ موزعة على عدة دفعات.

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الأول CLASS I ANTIARRHYTHMICS

(MEMBRANE-DEPRESSANT DRUGS)

2- هيدروكلوريد البروكائيناميد Procainamide Hydrochloride

الصفات CHARACTERS : مسحوق بلوري ابيض مصفر ,ذواب بالماء والغول الايثيلي .

الاستعراف IDENTIFICATION:

1- ينصهر بدرجة 166-170 مئوية

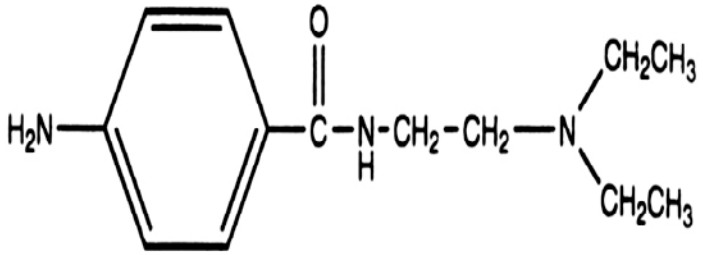
2- يعطي محلوله الحمضي قمتيّ امتصاص في الأشعة فوق البنفسجية UV فتقاس نسبة الامتصاص بينهما وهي ثابتة.

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

4- يفحص باستخدام الاستشراب بالطبقة الرقيقة TLC .

5- يعطي تفاعل أيون الكلوريد.

6- يعطي تفاعل الديأزة Diazotation الملون



Procainamide
(Pronestyl)
(Procan SR)

p-amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide monohydrochloride, procainamidium chloride

II. الأدوية المُضادة لاضطِرابِ النَظم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

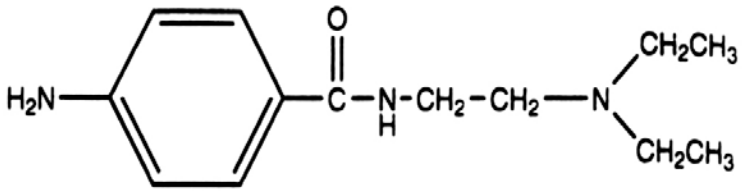
CLASS I ANTIARRHYTHMICS الصنف الأول

2- هيدروكلوريد البروكائيناميد Procainamide Hydrochloride

Structure –التأثير- علاقة البنية activity relationship (SAR)

1) جرى اكتشاف البروكائيناميد من خلال تطوير بنية البروكائين procaine (مخدر موضعي), الذي يتمتع بتأثير مُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم محدود بسبب تأثيره الجانبي على الجهاز العصبي المركزي side effects (CNS)وقصر مدة تأثيره بسبب حلمهة hydrolysisالرابط الاستري بإنزيم الاستراز البلازمي plasma esterases.

2) يعد البروكائيناميد أكثر ثباتا من البروكائين بسبب وجود المجموعة الاميدية amide بدلا من الاسترية في البروكائين .



Procainamide
(Pronestyl)
(Procan SR)

$C_{13}H_{21}N_3O,HCl$ 271.8

المقايسة ASSAY:

يُعاير نتروجين المجموعة الامينية الأولية العطرية بتفاعل الديأزة Diazotation الحجمي. والمكافئ Equivalent وزن جُزيئي واحد on molecular weight .

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الأول CLASS I ANTIARRHYTHMICS

2- هيدروكلوريد البروكائينـاميد Procainamide Hydrochloride

- **الاستعمال** : في معالجة اضطراب النظم البطيني الوخيم , تَسَرُّعُ القَلْبِ الأُذَينِيّ
- مضادات الاستعمال Contraindication: اِضْطِرَابُ النَّظْم المُحَرَّض torsades de pointes (proarrhythmia), وارتفاع الضغط.....
- احتياطات الاستعمال Precaution: في الشيخوخة , أذية الكليتين والكبد , الربو والحمل .
- المقدار اليومي Daily dose : البالغين , بالفم, حتى 50 ملغ / كلغ مقسمة إلى عدة جرعات أو يعطى حقنا بطيئا بالوريد IV (حوالي 1 غ يوميا مقسم إلى عدة جرعات .

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

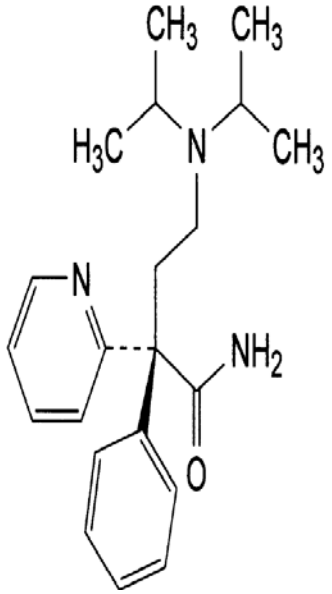
II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الأول CLASS I ANTIARRHYTHMICS

3-فوسفات الديزوبيراميد Disopyramide Phosphate

1. احد الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم من الصنف 1A يعطى فمويا وحقنا .
2. له التأثير نفسه للكينيدين والبروكائيناميد.
3. يستعمل في معالجة اضْطِرابُ النَّظْمِ التَّسَرُّعِيّ البطيني المُهدد للحياة .
4. يصل تركيزه البلازمي الاعظمي بعد 2 ساعة من تناوله .



and enantiomer , H_3PO_4

.

Disopyramide, phosphate, α-[2(diisopropylamino)ethyl]-α-phenyl-2-pyridineacetamide phosphate (Norpace),

المقدار اليومي Daily dose : البالغين ,
بالفم,300-800 ملغ مقسمة إلى عدة جرعات .

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

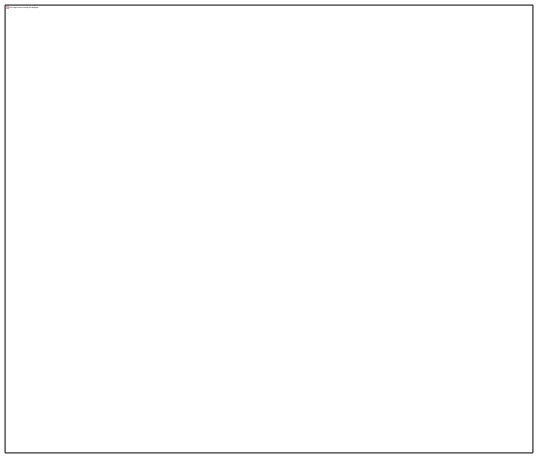
II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الأول CLASS I ANTIARRHYTHMICS

(MEMBRANE-DEPRESSANT DRUGS)

4-الفينيتوئين الصودي Phenytoin Sodium



الفينيتوئين الصودي هو 5,5-diphenyl-2,4imidazolidinedione, 5,5-diphenylhydantoin, diphenyl-hydantoin sodium (Dilantin),

1. يستعمل منذ عقود لمعالجة أنماط نوبات الصرع الكبيرgrand mal types .
2. جرى اكتشاف التأثيرات الوعائية القلبية للفينيتوئين الصودي من ملاحظة الأعراض التسممية أثناء معالجة نوبات الصرع.
3. يُعد الفينيتوئين الصودي من الصنف IB وحاليا هو الأكثر استعمالا في معالجة اضْطِرابِ النَّظْم المُحرّض بالديجيتال digitalis-induced arrhythmias

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

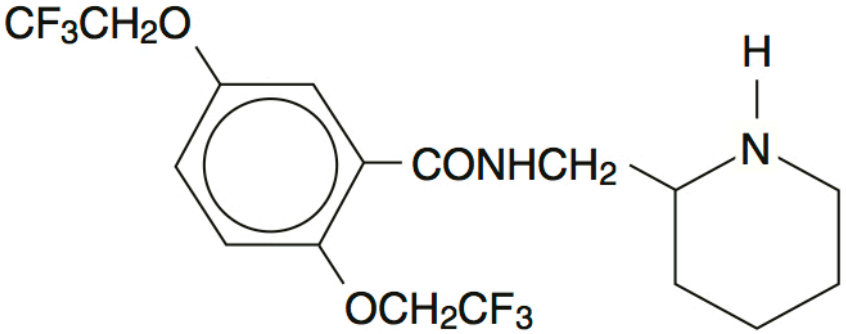
II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

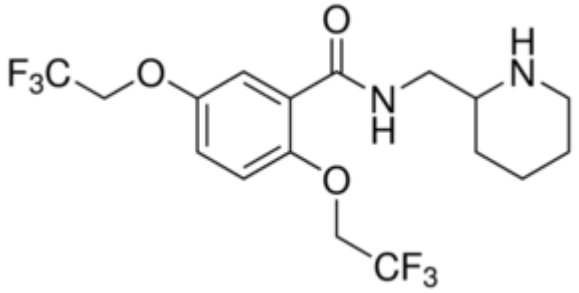
أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الأول CLASS I ANTIARRHYTHMICS

(MEMBRANE-DEPRESSANT DRUGS)

Flecainide فليكائينيد





يستخدم لمعالجة اضطرابات نظم القلب (Arrhythmia). فليكينيد ملائم لمعالجة حالات اضطرابات القلب البطينية (Ventricular Arrhythmiasومناسب، أيضا، لعكس أو للمحافظة على معدل نبضات القلب الطبيعي لدى المرضى المصابين بالرجفان البطيني (Ventricular fibrillationوالرفرفة البطينية (Ventricular Flutter).

يستخدم لعلاج مجموعة متنوعة من عدم انتظام ضربات القلب الانتيابي بما في ذلك الرجفان الأذيني، الانتيابي عدم انتظام دقات القلب فوق البطيني، وعدم انتظام دقات القلب البطيني.

المقدلر اليومي : 50-300ملغ

- It is used to prevent supraventricular and ventricular arrhythmias, as well as paroxysmal atrial fibrillation and flutter

II. الأدوية المُضادة لاضطِرابِ النظم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

CLASS II ANTIARRHYTHMICS الصنف الثاني

ادوية الإِحْصارُ الأَدْرينِيّ بيتا (β-ADRENERGIC BLOCKING AGENTS)

- تقوم هذه الأدوية بفعل تثبيط التنبيه الأدريني inhibition of adrenergic stimulation.
- تعالج أدوية الصنف الثاني من مضادات اضطراب النظم تحت عنوان مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّة Adrenergic System Inhibitors :

1. أدوية الإحصار الأَدْرينِيّ بيتا غير الانتقائية Nonselective β Blocking Agents
   Propranolol (inderal) – pindelol (visken) – timolol)…
2. ادوية الإِحْصارُ الأَدْرينِيّ بيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers
   Acebutolol - Atenolol (tenormin) – Bisoprolol – Metoprolol (lopressor).....
3) ادوية الإِحْصارُ الأَدْرينِيّ بيتا والمناهضة للمستقبلات الفا 1 β- Blockers with α_1 receptor antagonist
   Labetalol – Carvedilol

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

CLASS III ANTIARRHYTHMICS الصنف الثالث

1- هيدروكلوريد الاميوداورون Amiodarone hydrocloride

الصفات CHARACTERS : مسحوق بللوري ابيض ,ذواب بالماء والميثانول

الاستعراف IDENTIFICATION:

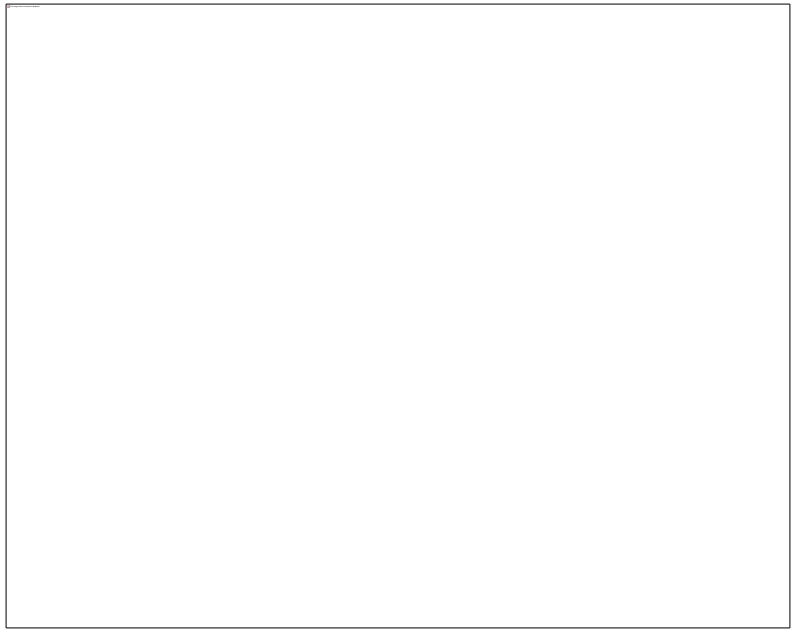
1- يعطي طيف امتصاص وصفي في الاشعة تحت الحمراءIR.

2- يعطي تفاعل أيون الكلوريد.

المقايسة ASSAY:

تُعاير حموضة حمض الهيدروكلوريك في محلوله الغولي بمحلول هيدروكسيد الصوديوم مع اجراء معايرة شاهدة .

المكافئ وزن جُزيئي واحد .



$C_{25}H_{29}I_2NO_3,HCl$ 682

Amiodarone, 2-butyl-3-benzofuranyl-4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketone (Cordarone)

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

الصنف الثالث CLASS III ANTIARRHYTHMICS

1- هيدروكلوريد الاميوداورون Amiodarone hydrocloride

1) أُدخل إلى المداواة بوصفه دواء مضاد للذبحة الصدرية antianginal agent.
2) كما هي الحال في كل الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم من الصنف الثالث , الاميوداورون يطيل مدة الحران الفعلية effective refractory period ويطيل مدة جهد الفعل action potential duration في نسيج القلب.
3) ينطرح من الجسم بشكل بطئ وعمره النصفي half-life 30-25 يوم بعد تناول الجرعة.
4) رغم ان الدواء له طيف واسع بوصفه دواء مضاد للذبحة الصدرية , فان استعماله محدود بسبب بطئ بَدْء التاثير slow onset of action.
5) لا يبدأ تأثيره إلا بعد عدة أيام من تناوله , انما يستمر عدة اسابيع .

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS
أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

CLASS III ANTIARRHYTHMICS الصنف الثالث

1- هيدروكلوريد الاميوداورون Amiodarone hydrocloride

6. له تاثيرات ضائرة adverse effects تكتنف معظم اجهزة الجسم .
7. يحمل في بنيته الكيميائية ذرتيّ يود عضويتين فيؤثر في الهرمون الدرقي thyroid hormones , فيزداد تركيز reverse T_3 (rT_3) بازدياد الجرعة وبطول مدة المعالجة . ولهذا تعد مستويات ال reverse T_3 (rT_3) في الدم دليلا على تقدير كفاية مقدار الجرعات وعاملا منبئا بحدوث السمية predicting toxicity .

المقدار اليومي Daily dose : البالغين , بالفم, 200- 600 مقسمة إلى عدة جرعات, ويمكن ان يعطى حقنا بالتسريب بشكل بطئ .

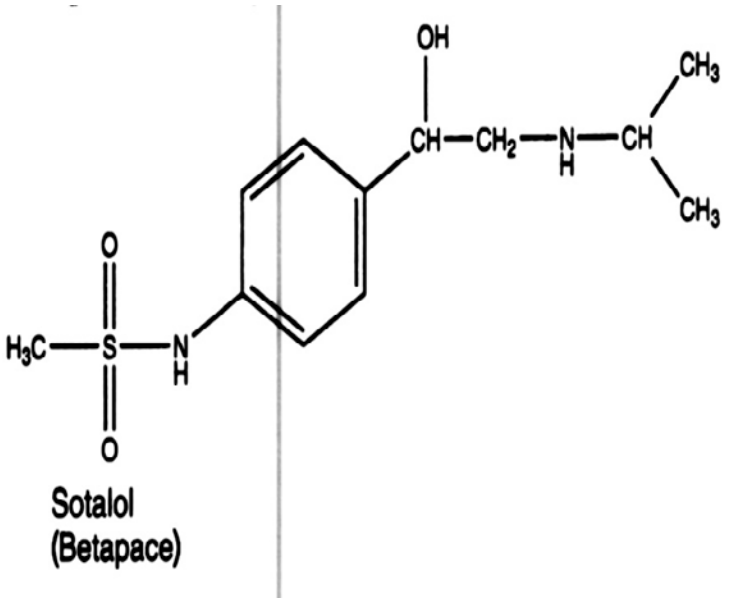
II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS
أصناف الادوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

CLASS III ANTIARRHYTHMICS الصنف الثالث

2- سوتالول Sotalol

1. دواء حديث نسبيا من الصنف الثالث .
2. يحتوي على مَرْكَزُ لأَتَناظُر chiral center انما يسوق بشكل راسمي racemic mixture.
3. كما هي الحال في كل الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم من الصنف الثالث , السوتالول يطيل مدة الحران الفعلية effective refractory period ويطيل مدة جهد الفعل action potential duration في نسيج القلب.



Sotalol
(Betapace)

Sotalol, 4'[1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]methyl sulfonanilide (Betapace),

المقدار اليومي Daily dose : البالغين , بالفم , 80 -320 مقسمة إلى عدة جرعات.

II. الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

II. ANTIARRHYTHMIC DRUGS

أصناف الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم

CLASS IV ANTIARRHYTHMICS الصنف الرابع

Calcium Antagonists مناهضات الكالسيوم

مُحصرات قناة الكالسيوم

1- Verapamil hydrochloride هيدروكلوريد الفيراباميل

2- Diltiazem Hydrochloride هيدروكلوريد الديلتيازم

- يُحصركل من الفيراباميل و الديلتيازم تيارات ايون الكالسيوم البطيئ slow inward Ca ++ currents في ألياف القلب , وهذا يسبب بطئا في التوصيل الأُذَينِيِّ البُطَينِيّ
- يستعملان في معالجة تسرع القلب الانْتِيابِيّ atrial and paroxysmal tachy¢ardias
- يمثلان الصنف الرابع من الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم.

- مراجعة بحث مناهضات الكالسيوم Calcium Antagonists
- مُحصرات قناة الكالسيوم

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

ملاحظات عامة

ارتفاع ضَغْطِ الدَّم هو نتيجة لأمراض عديدة .

- التعريف :

خفيف mild : عندما يكون الضغط الانْبِساطِيّ diastolic pressure

بين 90 104 mm Hg

متوسط moderate : بين 105 to 114 mm Hg

وخيم severe: فوق 115 mm Hg

- تقدر نسبة الأشخاص المصابين بارتفاع الضغط ب 15% في أمريكا .
- فرْطُ ضَغْطِ الدَّمِ الأَساسِيّ Primary (essential) hypertension(فَرْطُ ضَغْطِ الدَّمِ الأَوَّلِيّ) هو الأكثر شيوعا , وان السَّبَبِيَّات etiology غير محددة بعد .

III. خافِضُات ضَغطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

تصنيف الأدوية المستعملة في معالجة ارتفاع الضغط الدموي

تعتمد المعالجة المعاصرة لارتفاع الضغط الدموي الاولي على عدة اصناف من الادوية وهي:

1) المدرات diuretics
2) مثبطات جملة الأنجيوتنسين – الرينين renin-angiotensin system (ACE inhibitors).
3) أدوية تخفض المقاومة الوعائية المحيطية peripheral vascular resistance مثل مُحصرات قنوات الكالسيوم , موسعات الأوعية , مثبطات الجملة العصبية الودية ....

III. خافِضَات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

التعريف Deffinition

- تُعد جملة الانجيوتنسين – الرينين renin-angiotensin system جملة هرمونية hormonal system وتلعب دورا مركزيا في ضبط اطراح الصوديوم وحجم سوائل الجسم .
- تتأثّر جملة الانجيوتنسين – الرينين مع الجِهازُ العَصَبِيُّ الوُدِّيّ sympathetic nervous system وإفراز الألدوستيرون aldosterone secretion في تنظيم ضغط الدم .

- يُظهر الشكلان 13-19 و 14-19 هذه العلاقات .

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الانزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

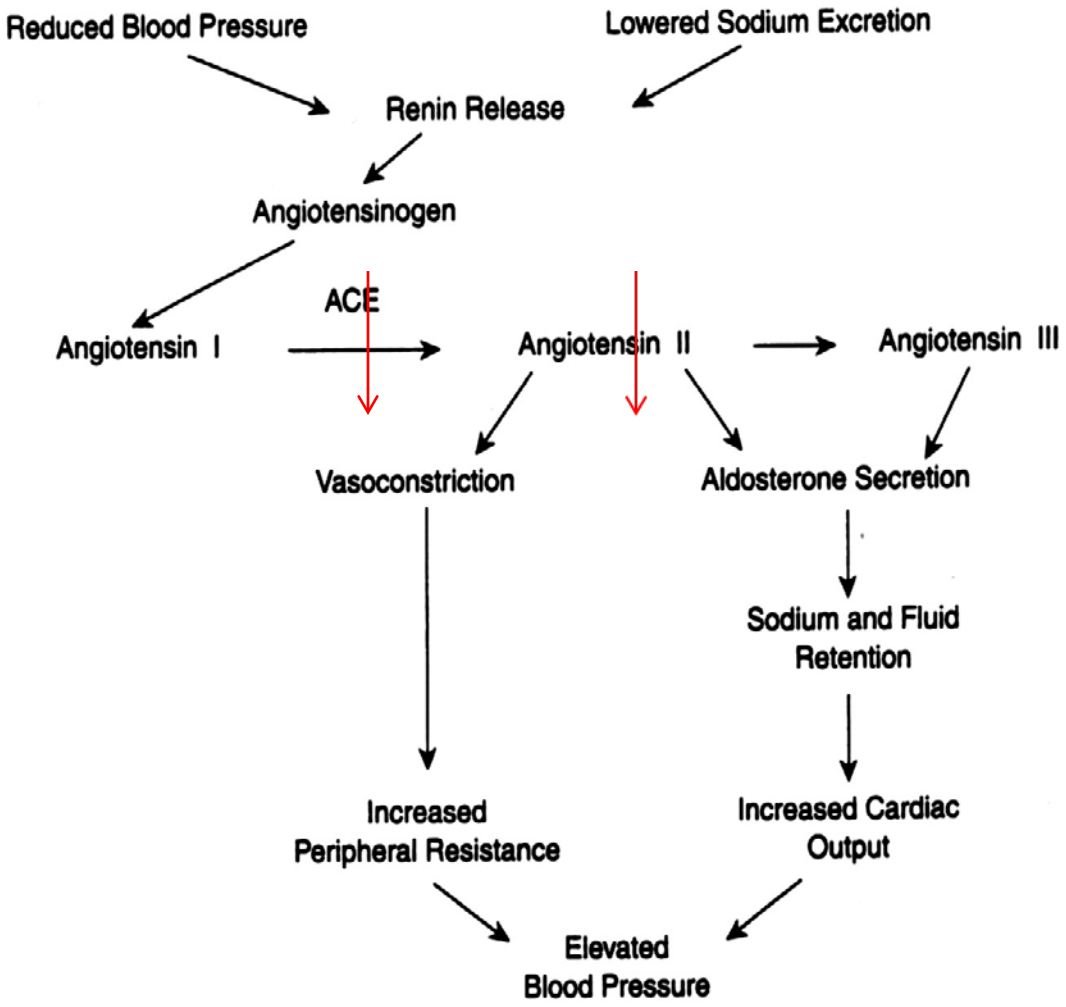


Figure 19–13 ■ Renin–angiotensin system of blood pressure control.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الانْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

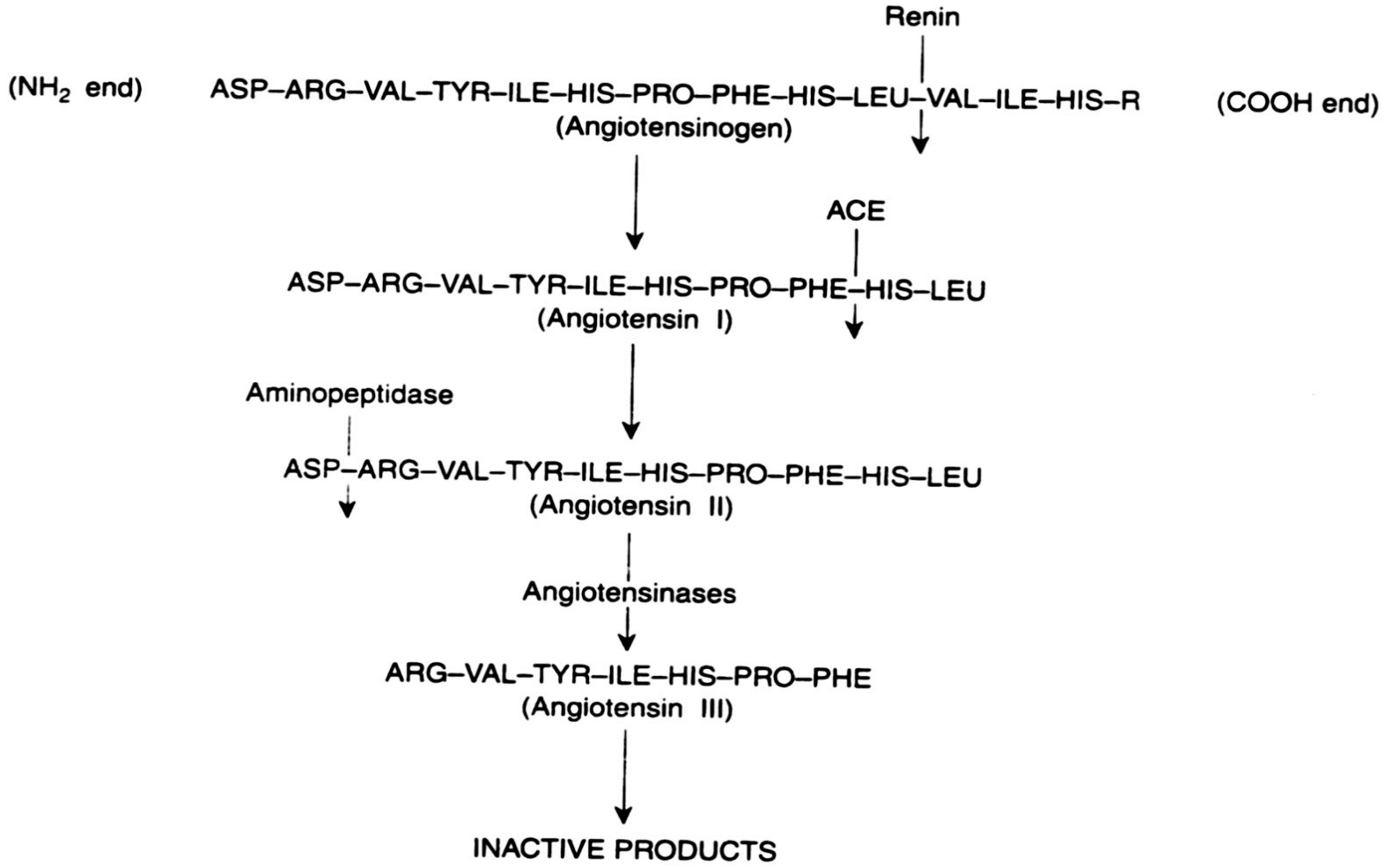


Figure 19–14 ■ Biochemistry of the renin–angiotensin system: formation of angiotensins from angiotensinogen.

III. خافضُات ضَغْطِ الدَّم
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين
1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

1 -الأدوية -ACE INHIBITOR DRUGS

1- كابتوبريل Captopril

الصفات CHARACTERS : مسحوق بللوري ابيض مصفر ,ذواب بالماء والميثانول وكلوريد الميثيلين

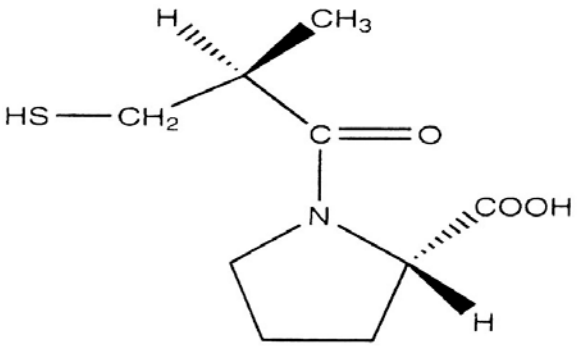
الاستعراف IENTIFICATION:

1- يعطي طيف امتصاص وصفي في الاشعة تحت الحمراءIR.

2- يفحص باستخدام الاستشراب بالطبقة الرقيقةTLC .

المقايسة ASSAY:

يعاير حجميا بمقياس اليودiodometry والمكافئEquivalent وزن جزيئ واحد .



Captopril
(Capoten)

$C_9H_{15}NO_3S$ 217.3

1-[(2*S*)-3-mercapto-2-methyl-l-oxopropionyl]proline (Capoten),

III. خافِضَات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

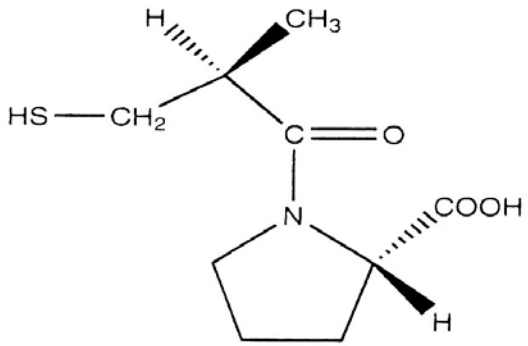
I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الانزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسين(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

1 -الأدوية -ACE INHIBITOR DRUGS

1- كابتوبريل Captopril



Captopril
(Captoen)

$C_9H_{15}NO_3S$ 217.3

1-[(2*S*)-3-mercapto-2-methyl-l-oxopropionyl]proline (Capoten),

Structure –activity علاقة البنية -التأثير relationship (SAR):

1- يثبط الانزيم المحول للانجيوتنسين 1 الى الانجيوتنسين11.

2- تُعد بنية الكابتوبريل الأنْمُوذَج ؛ النَمَطُ البَدْئِيّ prototype حيث صُممت على اساس ان تحتوي على:

- مجموعة كربوكسيل في البرولين proline

- مجموعة ثيول thiol group لكي ترتبط مع عنصر الزنك في إنزيم الانجيونسين zinc ion of ACE.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

1- كابتوبريل Captopril

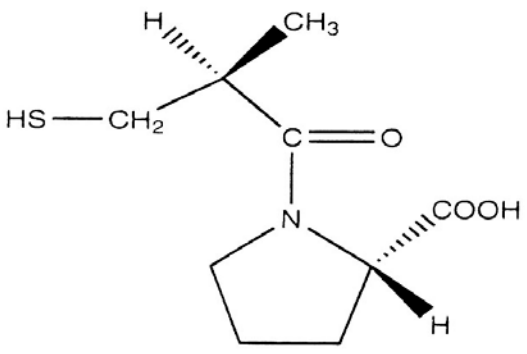
- **الاستعمال** : في معالجة ارتفاع الضغط , وفشل القلب (مع المدرات).
- **المقدار اليومي Daily dose** : ارتفاع الضغط :

بمفرده : 25 – 50 ملغ ,

مع المدرات :12.5 – 25 ملغ

- **الأّثار الضائرة Adverse effects:**

انخفاض ضغط شديد , علة كلوية , طفح **rash** (مترافق مع حِكة **pruritus**وشِري **urticaria**) , **سعال جاف مُسْتَديم persistent dry cough**واعراض مرضية في القسم العلوي من جهاز التنفس مثل الْتِهابُ الجُيوب **sinusitis** والتهاب الانف **rhinitis** والْتِهابُ الحَلْق **sore throat**



Captopril
(Capoten)

$C_9H_{15}NO_3S$ 217.3

1-[(2*S*)-3-mercapto-2-methyl-l-oxopropionyl]proline (Capoten),

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

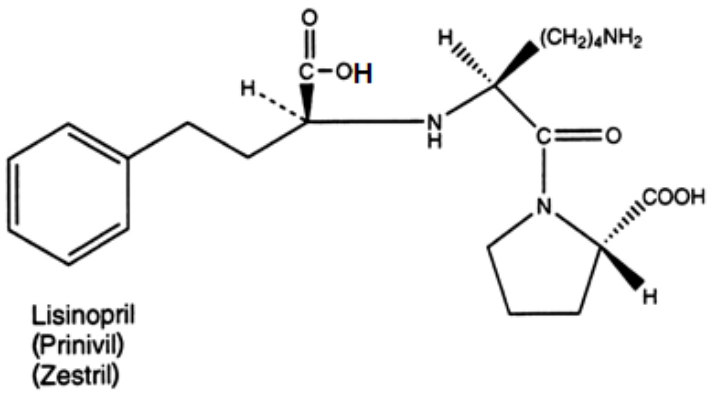
1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

1 -الأدوية ACE INHIBITOR DRUGS

2- ليزينوبريل Lisinopril

1. يُعد الليزينوبريل مشتقا للحمض الاميني الليزين lysine للاينالابريلات enalaprilat, المُسْتَقْلَب metabolite الفعال للاينلابريل enalapril .
2. كما هي الحالة لكل مثبطات لإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ ACEI$_S$, فانه مثبط موجه نوعيا نحو المقر النشط في الانزيم حيث يرتبط نوعيا مع ايون الزنك zinc ion بنسبة 1:1 .
3. التاثير الفارمكولوجي لليزينوبريل مشابه للاينالابريل والكابتوبريل .



Lisinopril
(Prinivil)
(Zestril)

ACE INHIBITOR PRODRUGS

1-[N^2[*S*-1-carboxy-3-phenylpropyl]-l-lysyl]-L.-proline dihydrate (Prinivil, Zestril),

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط , وفشل القلب : 2.5- 20 ملغ.

III. خافِضَات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

2 -طلائع الأدوية 2-ACE INHIBITOR PRODRUGS

- تتميز هذه الأدوية بخاصة مشتركة وهي أنها طلائع أدوية PRODRUGS , حيث تتحول بعملية(عمليات) استقلاب metabolismإنزيمية في الكبد والأمعاء إلى المُثبط الإنزيمي الفعال active enzyme inhibitor .

- تستعمل هذه الأدوية , كما هي الحالة للكابتوبريل , في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف والمتوسط بمفردها أو بالموالفة مع المدرات او مُحصرات قنوات الكالسيوم calcium channel blockers .

2-ACE INHIBITOR PRODRUGS 2- طلائع الأدوية

Enalapril Maleate

Benazepril Hydrochloride

Quinapril Hydrochloride

Ramipril.

Fosinopril Sodium.

Trandolapril.

III. خافِضات ضَغطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

2-ACE INHIBITOR PRODRUGS 2- طلائع الأدوية

1- ماليات الاينالابريل Enalapril Maleate

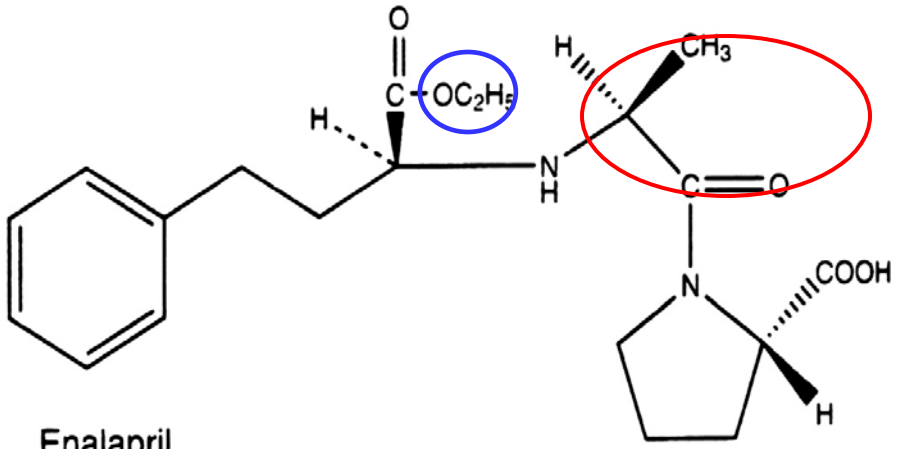
الصفات CHARACTERS : مسحوق بللوري ابيض , قليل الذوبان بالماء ,ذواب بالميثانول و عديم الذوبان بكلوريد الميثيلين, يذوب بالمحاليل القلوية .

الاستعراف IENTIFICATION:

- يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسجية UV.

المقايسة ASSAY:

يعاير حجميا بمحلول هيدروكسيد الصوديوم والمكافئEquivalent 1/3 الوزن الجزيئ (equivalent =1/3 MW).



Enalapril
(Vasotec)

$C_{20}H_{28}N_2O_5,C_4H_4O_4$ 492.5

I -[*N*[(*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline 1'-ethyl ester maleate (Vasotec),

III. خافِضَات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

2 -طلائع الأدوية 2-ACE INHIBITOR PRODRUGS

1- ماليات الاينالابريل Enalapril Maleate

1. مثبط نوعي للإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ طويل المفعول .
2. هو طليعة دواء يتطلب حلمه انزيمية ليتحول إلى اينالابريلات ثنائية الحموضةdiacid enalaprilat الفعالة .
3. الاينلابريل لا يسبب التاثيرات الثانوية التي يسببها الكابتوبريل مثل الطفح وفقد الاحساس بالطعم loss of taste, لان عدم احتواء بنيته على مجموعة الثيول thiol group يجعله لا يسبب هذه الأعراض .
4. العمر النصفي 11 ساعة .

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط , وفشل القلب :
2.5- 20 ملغ.

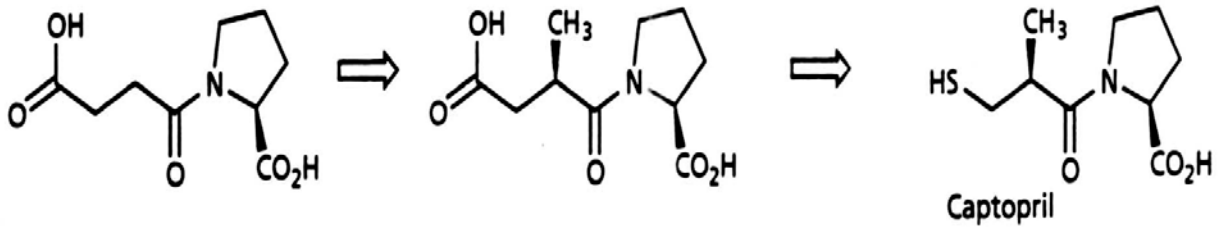
III. خافِضات ضَغطِ الدّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوّلُ للأَنْجيُوتَنْسين(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI)



Increased activity

succinyl proline

Figure 10.65 Development of captopril.

Extension strategies

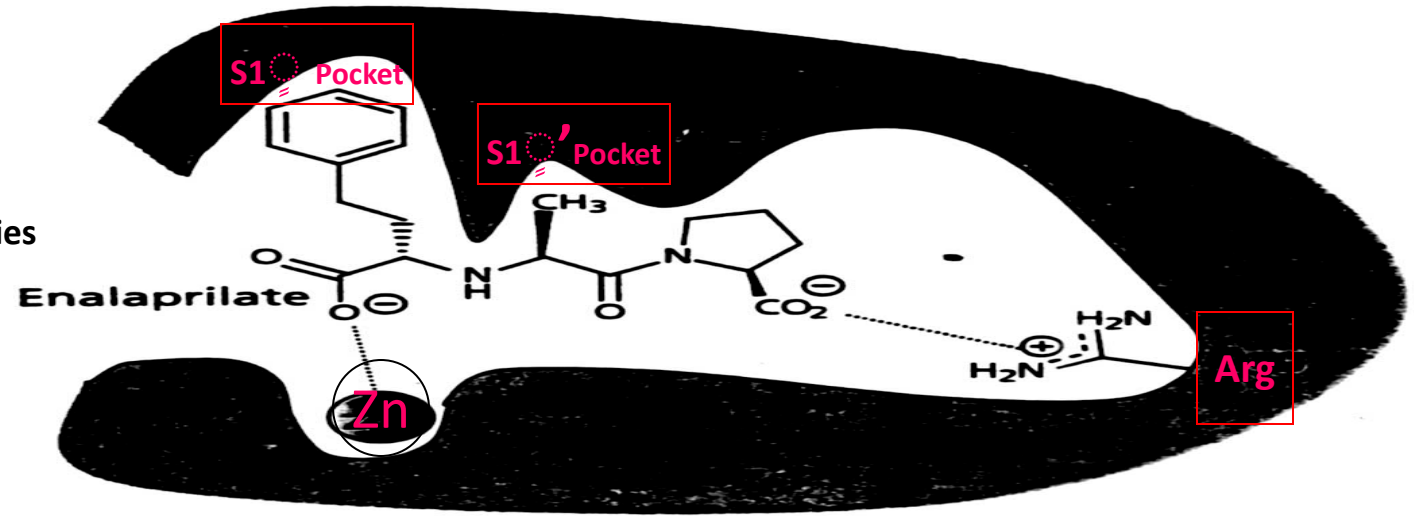


Figure 10.66 Enalaprilate.

binding characteristics using structure-based drug design.

III. خافِضات ضَغطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

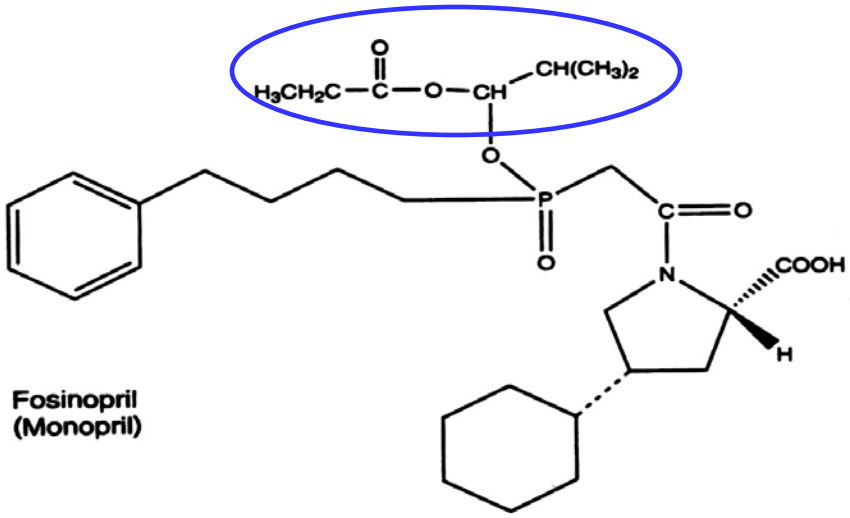
I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

2 -طلائع الأدوية 2-ACE INHIBITOR PRODRUGS

2- الفوزينوبريل الصودي Fosinopril Sodium

1) مثبط نوعي للإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ يحتوي على عنصرالفوسفور بشكل فوسفات .

2) هو طليعة دواء يتطلب حلمه انزيمية في الكبد والامعاء ليتحول إلى فوزينوبريلات ثنائية الحموضة diacid fosinoprilat الفعالة .



Fosinopril
(Monopril)

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط , وفشل القلب : 10 - 40 ملغ فمويا .

(4S)-4-cyclohexyl-l-[[[(RS)-1-hydroxy-2-methylpropoxy](4-phenyl-butyl)phosphinyl]acetyl]-L-proline sodium salt (Monopril),

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

2-ACE INHIBITOR PRODRUGS 2 -طلائع الأدوية

الأّثار الضائرة Adverse effects او" التاثيرات الثانوية side effects " لمثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ ACEI$_S$

انخفاض ضغط شديد , علة كلوية , طفح rash (مترافق مع حِكة pruritusوشِري urticaria) ,

سعال جاف مُسْتَديم persistent dry cough وإعراض مرضية في القسم العلوي من جهاز التنفس مثل الْتِهابُ الجُيوب sinusitis والتهاب الأنف rhinitis واِلْتِهابُ الحَلْقsore throat واضطرابات هضمية gastrointestinal disturbance

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEIs)

3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

مُحصرت الانجيوتنسين II ANGIOTENSIN II BLOCKERS

- ان اعطاء اي مناهض تنافسي competitive antagonist يستطيع ان يثبط الانجيوتنسين II ويؤدي الى توسيع الاوعية .

- جرى تطوير هذه المناهضات انطلاقا من مشتقات بنية حمض 5 ايميدازول الاسيتيك imidazole-5-acetic acid derivatives التي تخفض الضغط المُحرّض بالانجيوتنسين II عند حيوانات التجربة .

- ان التحوير الجُزيئي لهذه البنية أدى إلى مركبات تُحاكي حامل الخاصة الدوائية في بنية الانجيوتنسين II .

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

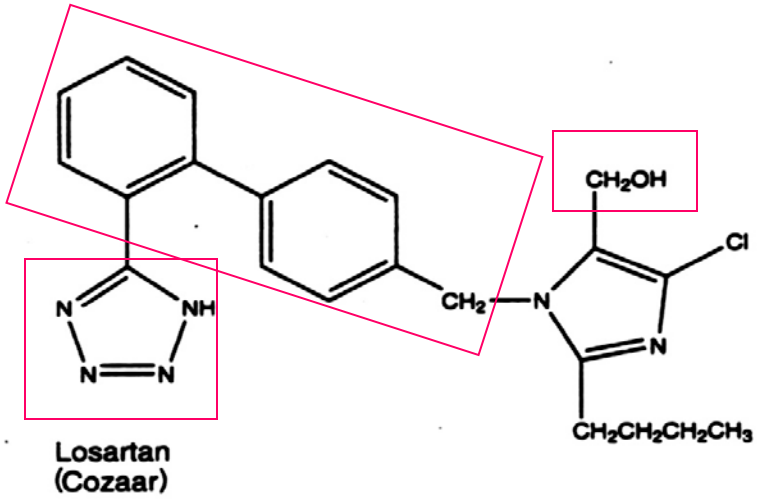
I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

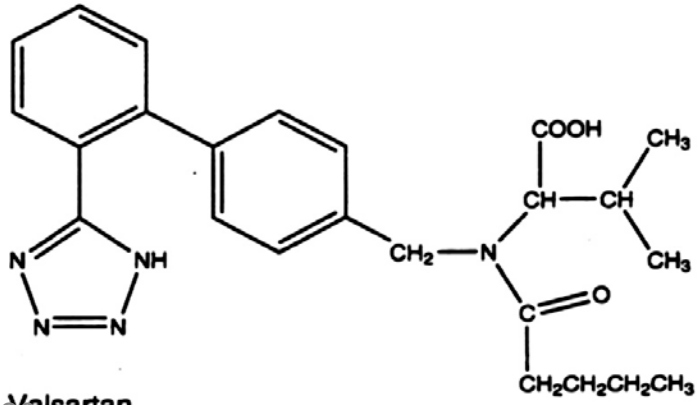
I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوّلُ للأنْجيوتنسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_s$)

3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

مُحصرت الانجيوتنسين II . ANGIOTENSIN II BLOCKERS



Losartan
(Cozaar)



Valsartan
(Diovan)

- المركب الاول من هذه السلسلة هو اللوسارتان losartan. .
- ثم توالت المركبات من هذه السلسلة حيث تتشارك بنتها الكيميائية بوجود مجموعة بي فينيل ميثيل ومشتقاتها biphenylmethyl derivatives والتي تحمل بدورها احدى المجموعات الحمضية acidic moieties , التي يمكن ان تتاثرinteract مع مقرات sites متنوعة على المستقبلة receptor, كما هي حال الركازة substrate , الانجيوتنسين II

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوّلُ للأنْجيُوتنْسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

II. مُحصرت الانجيوتنسين ANGIOTENSIN II BLOCKERS

Drugs الأدوية

Losartan لوسارتان

Telmisartan تلميسارتان

Valsartan فالسارتان

Candesartan كانديسارتان

Irbesartan اربيسارتان

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأنْجيُوتنسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_s$)

3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

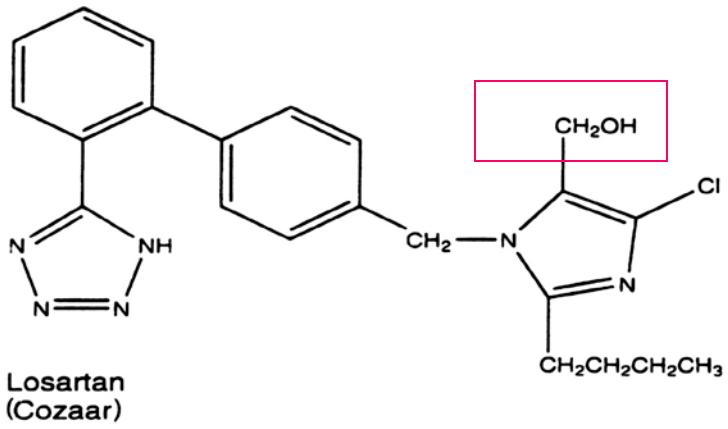
II. مُحصرت الانجيوتنسين ANGIOTENSIN II BLOCKERS

1- لوسارتان Losartan

Structure –activity relationship (SAR) علاقة البنية -التأثير:

1) هو أول مشتق ايميدازولي لابيبتيدي first nonpeptide imidazole كمناهض للانجيوتنسين II active angiotensin II antagonist يعطى فمويا مع ألفة عالية للانجيوتنسين AT_1.

2) عندما يعطى للمريض يخضع لاستقلاب المرور الأول الشديد extensive first-pass metabolism فتتأكسد مجموعة الميثانول في الموضع 5 وتتحول إلى مجموعة كربوكسيلية حمضية .



Losartan
(Cozaar)

2-butyl-4-chloro-l-[*p*-(*o*-1 *H*-tetrazol-5-yl-phenyl)benzyl]imidazole-5-methanol monopotassium salt (Cozarr),

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأنْجيُوتنسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEI$_S$)

3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

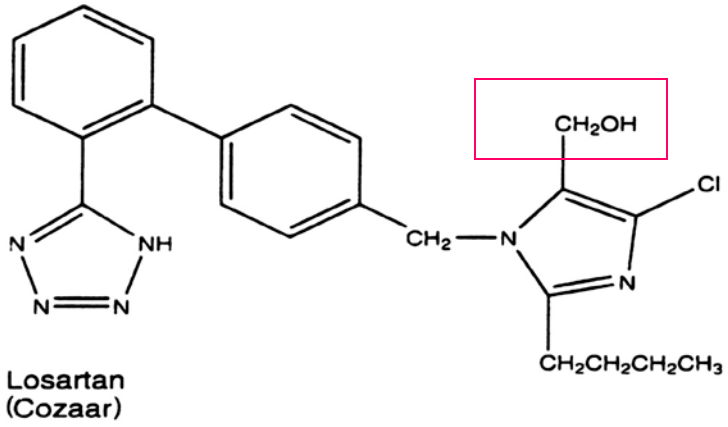
II. مُحصرت الانجيوتنسين ANGIOTENSIN II BLOCKERS

1- لوسارتان Losartan

علاقة البنية -التأثير Structure –activity relationship (SAR):

3) إن مُسْتَقْلَب ال 5 ميثانول 5 methanol metabolite اقوى ب 15 مرة من المركب الهيدروكسيلي الاصل .

4) بسبب ان المركب الهيدروكسيلي الأصل له ألفة تجاه مستقبلة الانجيوتنسين 1 receptor AT_1 فلا يُعد هذا المركب طليعة دواء.



Losartan
(Cozaar)

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط : 80 - 160 ملغ فمويا.

يمكن ان يستعمل بالمشاركة مع الثيازيدات Thiazides .

2-butyl-4-chloro-l-[*p*-(*o*-1 *H*-tetrazol-5-yl-phenyl)benzyl]imidazole-5-methanol monopotassium salt (Cozarr),

III. خافضات ضَغْط الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين

1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEIs)

3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

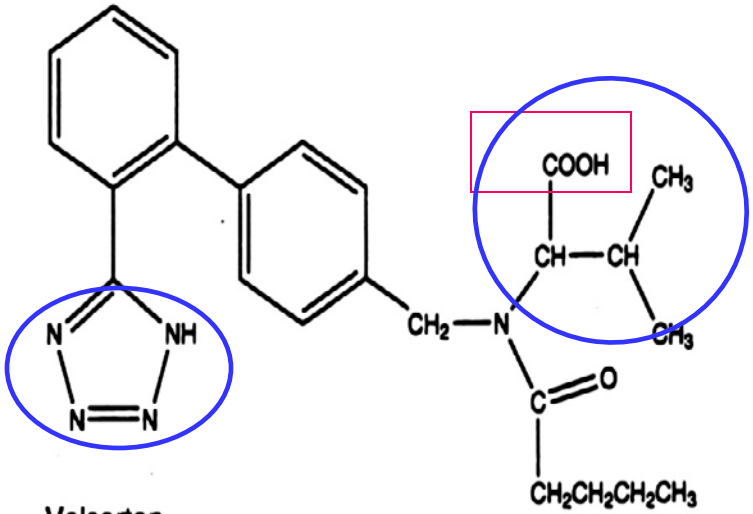
II. مُحصرت الانجيوتنسين . ANGIOTENSIN II BLOCKERS

2- فالسارتان Valsartan

علاقة البنية -التأثير– Structure activity relationship (SAR

1. كما هي الحال في اللوسارتان , يملك الفالسارتان بنية التترازول الحمضية acidic tetrazole system , التي تلعب دورا مشابها للمجموعة الحمضية في انزيم الانجيوتنسين II , التي ترتبط مع مستقبلة الانجيوتنسين II .

2. يوجد ايضا في بنية الفالسارتان السلسلة الجانبية الحمضية (الكربوكسيلية) في جزء الفالين valine moiety التي ترتبط مع مستقبلة الانجيوتنسين II.



Valsartan
(Diovan)

N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-y1]methyl]-L-valine (Diovan),

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS .III خافضُات ضَغْط الدَّم

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين
1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEIs)

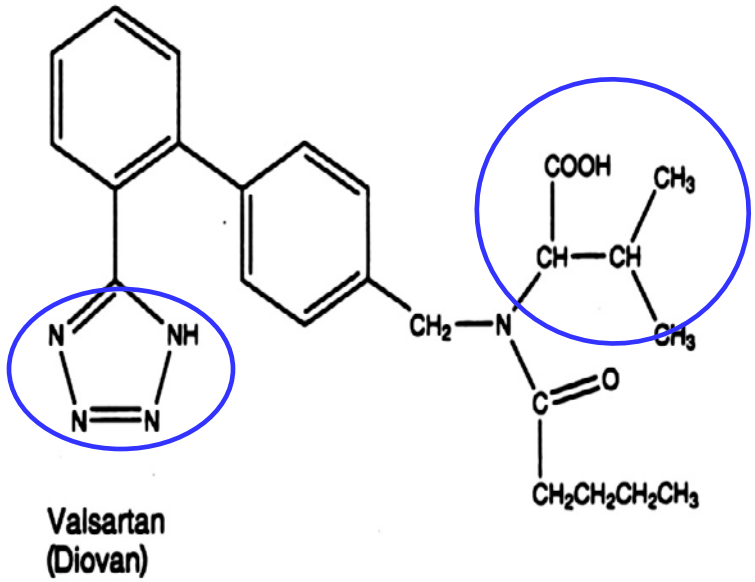
3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

مُحصرت الانجيوتنسين II . ANGIOTENSIN II BLOCKERS

2- فالسارتان Valsartan

علاقة البنية -التأثير– Structure activity relationship (SAR

3. إضافة لذلك , توجد مجموعة البي فينيل **biphenyl system** التي تفصل بنية التترازول عن نتروجين السلسلة الجانبية الحمضية (الكربوكسيلية) .



Valsartan
(Diovan)

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط : 80 - 160 ملغ فمويا .يمكن ان يستعمل بالمشاركة مع الثيازيدات Thiazides .

N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-y1]methyl]-L-valine (Diovan),

III. خافضات ضَغْط الدَّم ANTI HYPERTENSIVE AGENTS .III

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين .I
1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEIs)

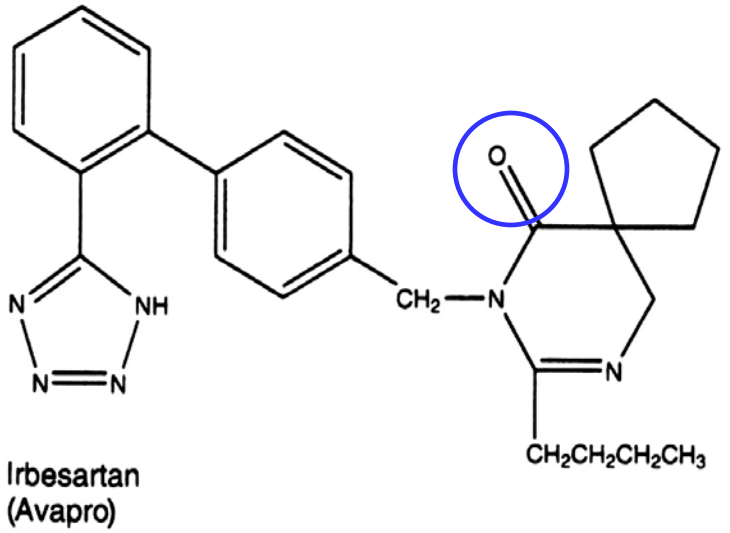
3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

مُحصرت الانجيوتنسين II . ANGIOTENSIN II BLOCKERS

3- اربيسارتان Irbesartan

علاقة البنية -التأثير– Structure activity relationship (SAR

1. كما هي الحال في اللوسارتان , يملك اربيسارتان بنية التترازول الحمضية acidic tetrazole system , التي تلعب دورا مشابها للمجموعة الحمضية في انزيم الانجيوتنسين II , التي ترتبط مع مستقبلة الانجيوتنسين II .
2. إضافة لذلك , توجد مجموعة البي فينيل biphenyl system التي تفصل بنية التترازول عن نتروجين السلسلة الجانبية الحمضية (الكربوكسيلية) .



Irbesartan
(Avapro)

Irbesartan, 2-butyl-3-[(2'-(1H-tetrazol-5yl)[1,1'-biphenyl]-4-y1]methyl] 1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-one (Avapro),

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS خافضُات ضَغْط الدَّم .III

I. مُثبطات جملة الأنجيوتنسين- الرينين
1-RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS

I مثبطات الإنْزيمُ المُحَوِّلُ للأَنْجيُوتَنْسينِ (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-ACEIs)

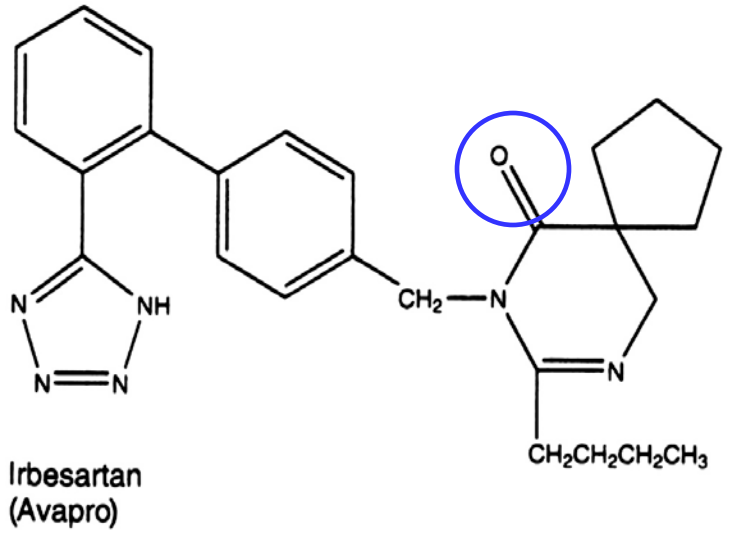
3- مُناهضات الانجيوتنسين ANGIOTENSIN ANTAGONISTS

مُحصرت الانجيوتنسين II . ANGIOTENSIN II BLOCKERS

3- اربيسارتان Irbesartan

Structure –activity علاقة البنية -التأثير relationship (SAR

3. الفرق الكبير في هذا الدواء هو انه لايملك سلسلة جانبية حمضية , ومع ذلك يملك الاربيسارتان أُلفة جيدة good affinity تجاه مستقبلة الانجيوتنسين . II بسبب حدوث رابط هيدروجيني hydrogen bonding مع مجموعة الكربونيل carbonyl moiety في بنية الايميدازول (مجموعة اميدية).



Irbesartan
(Avapro)

Irbesartan, 2-butyl-3-[(2'-(1H-tetrazol-5yl)[1,1'-biphenyl]-4-y1]methyl] 1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-one (Avapro),

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط : 75 - 300 ملغ فمويا . يمكن ان يستعمل بالمشاركة مع الثيازيدات Thiazides .

III. خافِضَات ضَغطِ الدّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

1- أدوية تستنفد مخزون النواقل العصبية AGENTS DEPLETING NEUROTRANSMITTER STORES

1- ريزيربين Reserpine

- الريزيربين هو قلواني (قلويد)Alkaloid (Serpasil,, Sandril) بشكل مسحوق بللوري غير ذواب بالماء , يستخرج من أنواع متعددة من نبات الراوفولفيا *Rauwolfia* .
- الريزيربين فعال عن طريق الفم والحقن parenterally في معالجة ارتفاع الضغط .
- إذا أُعطي حقنا بالوريد intravenous IV فيبدأ تأثيره الخافض للضغط بعد ساعة تقريبا.
- إذا أُعطي حقنا بالعضل IM intramuscular فالتأثير الاعظمي يبدأ بعد 4 ساعة ويستمر 10 ساعات.
- إذا أُعطي عن طريق الفم orally فالتأثير الاعظمي يحدث خلال 2 أسبوع ويستمر حتى 4 أسابيع بعد آخر جرعة .
- إذا استُعمل بالمشاركة مع خافضات ضغط أخرى فالمقدار اليومي يتراوح بين 100 إلى 250 مكروغرام يوميا .

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

1- أدوية تستنفد مخزون النواقل العصبية AGENTS DEPLETING NEUROTRANSMITTER STORES

2 – غوانيثيدين وبعض المركبات ذات القرابة

Guanethidine and Related Compounds

- لقد صُنِف الغوانيثيدين أساسا تحت مجموعة بوصفة دواء مُحصرأدريني adrenergic blocking agent لأنه يمنع تحرر النورادرينالين norepinephrine من اعصاب خَلْفَ العُقْدَة postganglionic neurons بعد إحداث تنبيه ادرينالي adrenergic stimulation .

- للغوانيثيدين وبعض المركبات ذات القرابة تأثيرات أخرى على استقلاب الكاتيكولامينات catecholamine metabolism حيث تسبب استنفاد depletion هذه الأمينات من الأعصاب الادرينالية adrenergic neurons وهكذا لاتتداخل في الية تحرير الادرينالين epinephrine من لُبُّ الكُظْر adrenal medulla .

III. خافِضات ضَغطِ الدّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

1- أدوية تستنفد مخزون النواقل العصبية AGENTS DEPLETING NEUROTRANSMITTER STORES

2 – غوانيثيدين مونوسُلفات Guanethidine Monosulfate

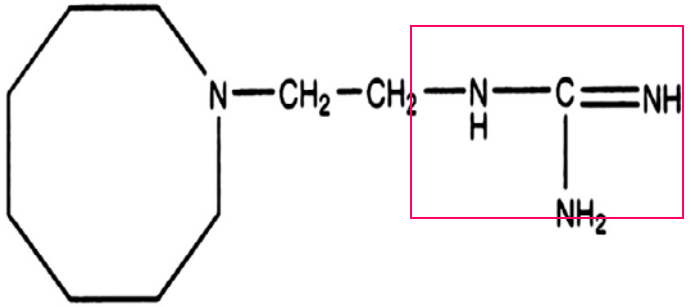
1) كان الدواء الاول المُحضّر لمعالجة المِثْقَبِيَّات antitrypanosomal .

2) ليس له أي تأثير على الجهاز العصبي المركزي CNS, مثل الاكتآب أو الخمود depression, لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغيblood-brain barrier بسبب استقطابه الشديد highly polar .

3) يُحدث استعمال غوانيثيدين مونوسُلفات هبوطا في الضغط الدموي متدرجا وطويل المفعول .

4) يظهر تثيره بعد 2 إلى 7 أيام من إعطاءه ويستمر مدة 3 إلى 4 أيام , وإذا وقف تناول الدواء فيعود الضغط إلى ما كان عليه قبل استعماله خلال 1 إلى 3 أسابيع .

5) بسبب ما تقدم (زمن بدء تاثير طويل ومدة تأثير طويلة) تُعطى جرعة واحدة في اليوم, .



Guanethidine
(Ismelin)

[2-(hexahydro-1(2*H*)-azocinyl)ethyl]guanidine sulfate (Ismelin sulfate),

III. خافِضات ضَغطِ الدّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الأَدْرِيْنِيَّةُ -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS .

- الاستعمال الاساسي لمُناهضات المُستقبلات الادرينية -الألفا -1 الانتقائية هو لمعالجة ارتفاع الضغط المعتمد على الكاتكولامينات catecholamine-dependent hypertension .

- ان الادوية مثل الفينتولامين والفينوكسيبنزامين phentolamine and phenoxybenzamine هي ادوية مُحصرة غير نوعية nonspecific blocking agents للمُستقبلات الادرينية -الألفا حيث تؤثر في المستقبلات الفا1 وفي الفا 2 both α_1 and α_2 receptors السابِقُة للمَشْبَك presynaptic للعصب الادريني .

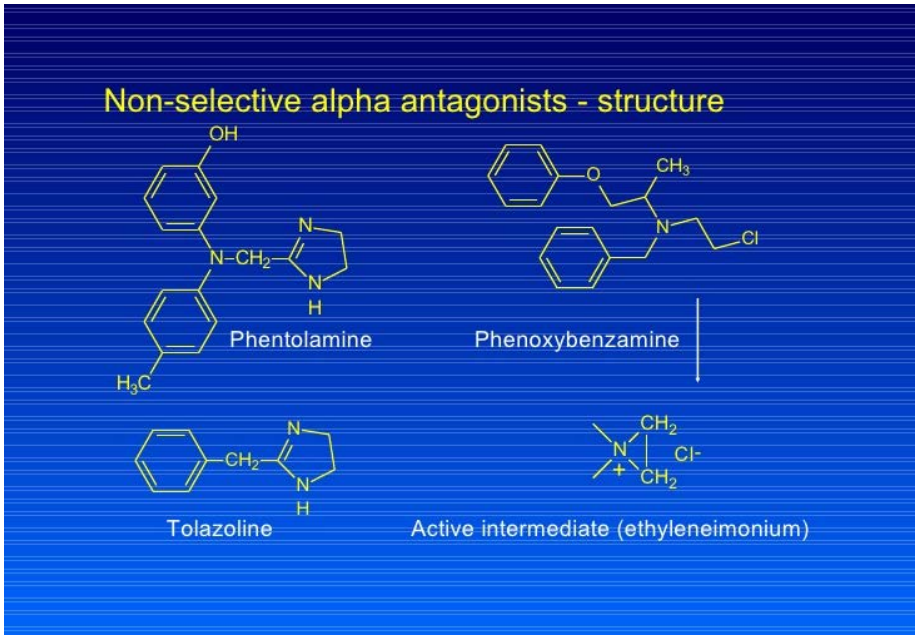
- ان المناهضات النوعية للمُستقبلات الادرينية -الألفا 1 هي ادوية فعالة خافضة لارتفاع الضغط من خلال احصار التاثير المقبض للاوعية vasocontricting في العضلات الملساء smooth muscle ولا تتداخل في تنشيط المُستقبلات الادرينية -الألفا 2- activation of α_2 receptors على العصب الادريني adrenergic neuron , الذي عندما يُنشط يؤدي إلى تثبيط inhibit تحرر لاحق للنورادرينالين norepinephrine .

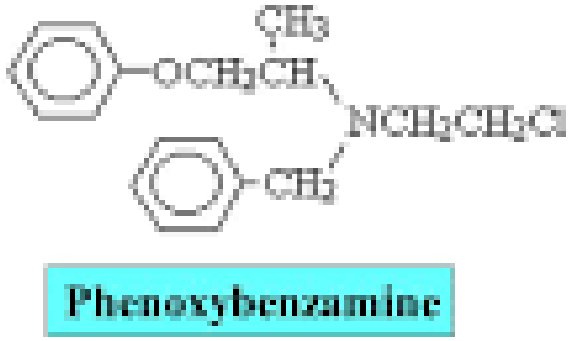
III. خافِضات ضَغطِ الدّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الأَدْرِيْنِيَّةُ -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS .





III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الأَدْرِيْنِيَّةُ -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS

Drugs الأدوية

Prazosin Hydrochloride هيدروكلوريد البرازوسين

Terazosin Hydrochloride هيدروكلوريد التيرازوسين

Doxazosin دوكسازوسين

Tamsulosin (*Tamsumax* SR) تامسولوزين

III. خافِضات ضَغطِ الدّم

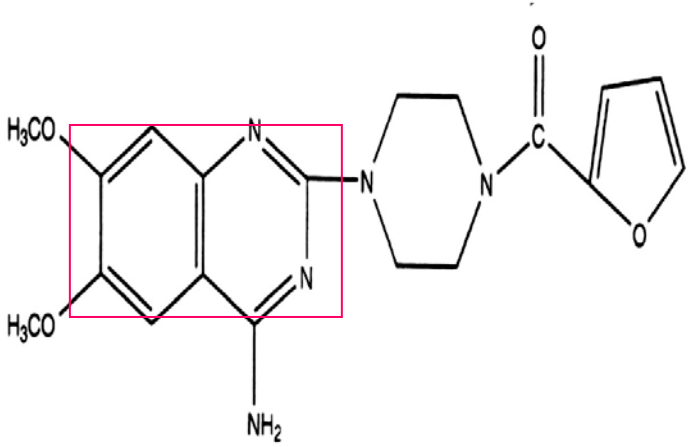
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الادرينية -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS

1 - هيدروكلوريد البرازوسين Prazosin Hydrochloride

الصفات CHARACTERS : مسحوق ابيض , ذواب بالماء ,قليل الذوبان في الغول , غير ذواب في الأسيتون .



Prazosin
(Minipress)

1-(4- amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furoyl)piperazine monohydrochloride (Minipress),

الاستعراف IENTIFICATION:

1. يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسجية UV بين طول موجتين 220 و 280 نانومتر.
2. يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة تحت الحمراء IR .
3. الاستشراب بالطبقة الرقيقة TLC.
4. يعطي تفاعل أيون الكلوريد.

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الادرينية -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS

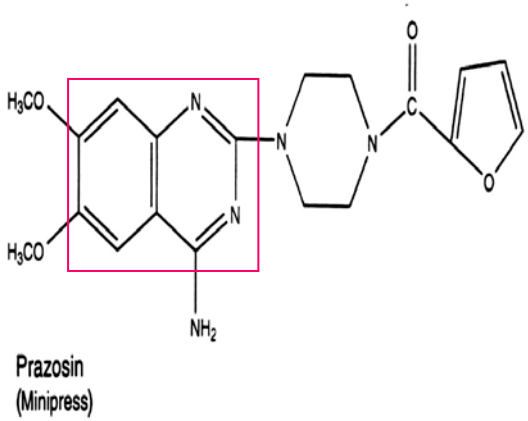
1 - هيدروكلوريد البرازوسين Prazosin Hydrochloride

1) من مشتقات نواة الكينازولين quinazolin .

2) يُعزى تأثيره الخافض للضغط الى مقدرته على توسيع الاوعية المحيطية الناجم عن إحصاره الانتقائي للمُستقبلات الادرينية -الألفا 1.

3) في دراسات فارماكوديناميكية وُجد ان لهيدروكلوريد البرازوسين أُلفة ارتباط مع المُستقبلات الادرينية - الألفا 1 أكبر ب 5000 مرة من الارتباط مع المُستقبلات الادرينية -الألفا 2 في العصب الأدرينالي .

4) يمتص هيدروكلوريد البرازوسين مباشرة بعد تناوله ويصل الى تركيزه الاعظمي خلال 3 ساعات ,وعمره النصفي بين 2 – 3 ساعات ..



Prazosin
(Minipress)

1-(4- amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furoyl)piperazine monohydrochloride (Minipress),

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّة ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الادرينية -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS

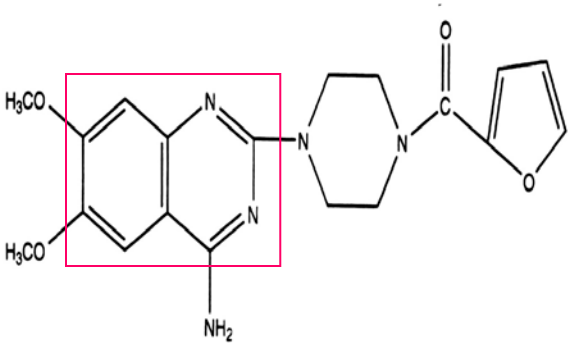
1 - هيدروكلوريد البرازوسين Prazosin Hydrochloride

5) يمكن ان تسبب الجرعات المفرطة نَقْصُ ضَغْطِ الدَّمِ الاِنْتِصابِيّ الوخيم severe orthostatic hypotension.

6) يمكن ان يستعمل بالمشاركة مع المدرات الثيازيدية thiazide diuretic .

المقدار اليومي Daily dose : معالجة ارتفاع الضغط (بالمشاركة مع المدرات الثيازيدية أو محصرات بيتا) للبالغين , عن طريق الفم 0.5 ميليغرام يكرر 2 – 3 مرات (تُؤخذ الجرعة الأولى قبل النوم لتجنب الإصابة بالهُبُوط ؛ الوَهَط collapse) ويزداد المقدار حتى 1 ملغ 2 – 3 مرات .

الأّثار الضائرة Adverse effects:. نَقْصُ ضَغْطِ الدَّمِ الوَضْعِيّ (نَقْصُ ضَغْطِ الدَّمِ الاِنْتِصابِيّ) postural hypotension , غثيان, قياء, إسهال , إمساك , صداع



Prazosin
(Minipress)

1-(4- amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furoyl)piperazine monohydrochloride (Minipress),

III. خافِضات ضَغطِ الدّم

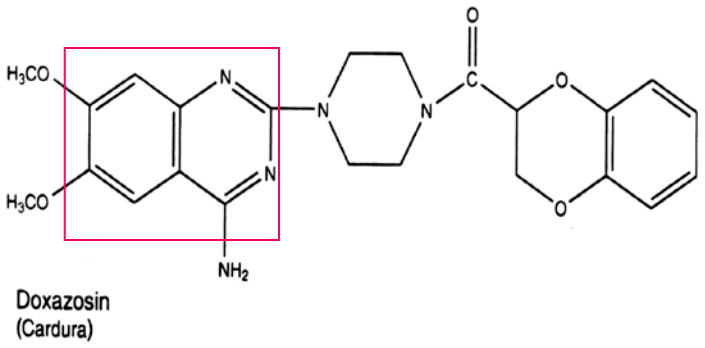
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الادرينية -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS

2- دوكسازوسين Doxazosin

1. من مشتقات نواة الكينازولين quinazolin الذي يثبط انتقائيا المُستقبلات الادرينية -الألفا 1 للعصب الادريني .
2. يُعد هذا الدواء مفيدا في معالجة ارتفاع الضغط المترافق مع وَرَمُ القَواتِم pheochromocytoma .
3. يفيد أيضا في معالجة فَرْطُ تَنَسُّج البروستات الحميد Benign Prostatic (BPH) Hyperplasia .



Doxazosin
(Cardura)

I-(4-amino-6.7-dimethox-2-quinazolinyl)-4-(1,4-benzodioxan-2-ylcarbonyl)piperazine (Cardura),

المقدار اليومي Daily dose : معالجة ارتفاع الضغط و معالجة فَرْطُ تَنَسُّج البروستات الحميد 1 ميليغرام يزداد بالتدريج حتى 4 ميليغرام .

يسبب نَقْصُ ضَغْطِ الدَّمِ الإِنْتِصابِيّ

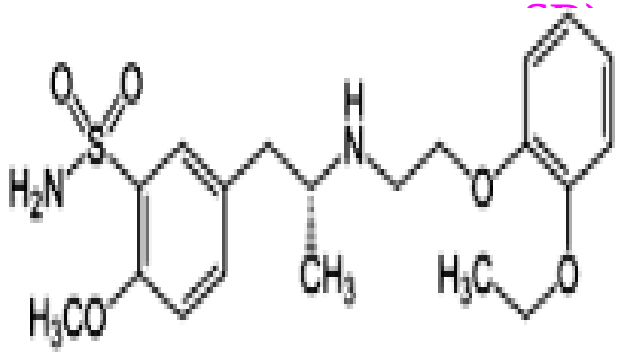
III. خافِضَات ضَغطِ الدّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

2- مُناهضات المُستقبلات الادرينية -الألفا 1 الانتقائية SELECTIVE α- ADRENERGIC ANTAGONISTS

3- تامسولوزين Tamsulosin (*Tamsumax*



الاستعمال: هو الدواء الأول من المحصرات الأكثر الانتقائية للنميط α1A الموجودَة في العَضلات وفي غدَّة البروستات؛ حيث يؤدِّي إحصارُ هذه المستَقبلات الموجودَة في غدَّة البروستات إلى إرخاء عَضَلات البروستات، وهذا ما يسمح بتدفُّق البول بحرِّية، ويخفِّف من الأعراض البوليَّة.

يعطى بمقدار 0.4 ملغ بشكل كبسولات مرة واحدة في اليوم في معالجة فَرْطُ تَنَسُّج البروستات الحميد benign prostatic hyperplasia مع قليل من التأثير على ضغط الدم (لا يسبب هبوط ضغط كبير).

يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية العصبية والهضمية وقلة الشهوة الجنسيةdecreased sex drive.

البنية: 5-[(2R)-2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino] propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide. هو من مشتقات البنزسلفوناميد وليس من الكينازولين nonquinazoline benzsulfoamide، يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الأدوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

- تمثل الادوية التي تؤثر مباشرة على مكونات الجهاز العصبي الودي المحيطي peripheral component of the sympathetic nervous system أسلوبا هاما لمعالجة ارتفاع الضغط الدموي .

- ثمة أسلوب آخر لمعالجة ارتفاع الضغط الدموي يرتكز على تعديل التاثير الودي sympathetic influence على الجهاز القلبي الوعائي cardiovascular system من خلال تثبيط أو إنقاص تحكم الجهاز العصبي المركزي CNS control بارتفاع الضغط,

- إذ أن هناك ادوية تستعمل على نحو واسع تعمل بتنبه المُستقبلات الادرينية -الألفا 2 stimulating α_2 receptors , التي هي في الجهاز العصبي المركزي تخفض التدفق الودي sympathetic outflow نحو الجهاز القلبي الوعائي cardiovascular system وتنتج التأثير الخافض للضغط .

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الادوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

الأدوية Drugs

هيدروكلوريد الميثيل دوبا Methyldopate Hydrochloride

هيدروكلوريد الكلونيدين Clonidine Hydrochloride

هيدروكلوريد الغوانفاسين Guanfacine Hydrochloride

أسيتات الغوانابنز Guanabenz Acetate

III. خافِضَات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الادوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

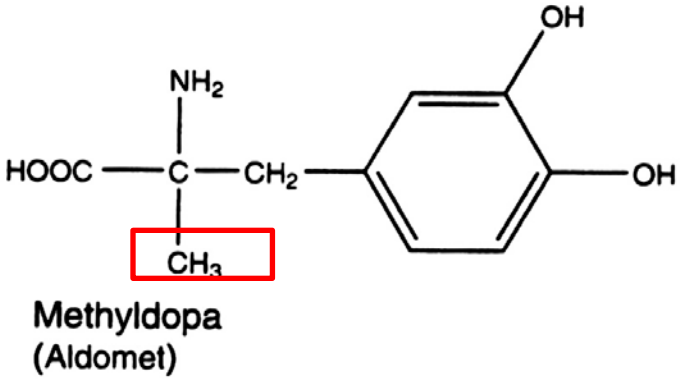
1 - هيدروكلوريد الميثيل دوبا Methyldopate Hydrochloride

الصفات CHARACTERS : مسحوق بلوري ابيض مشوب, ذواب بالماء ,والغول , غير ذواب في الايثير .

الاستعراف IENTIFICATION:

1. يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسجية UV .
2. يعطي طيف امتصاص وصفي في الأشعة تحت الحمراء IR .
3. يعطي تفاعل أيون الكلوريد.

المقايسة ASSAY: في وسط لامائي Non aqueous titration وتحدد نقطة نهاية التفاعل بمقياسِ الجُهْد potentiometrically , المكافئ وزن جُزيئي واحد .



Methyldopa
(Aldomet)

$C_{12}H_{17}NO_4,HCl$ 275.7

L-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine ethyl ester hydrochloride (Aldomet ester hydrochloride), αmethyldopa,

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

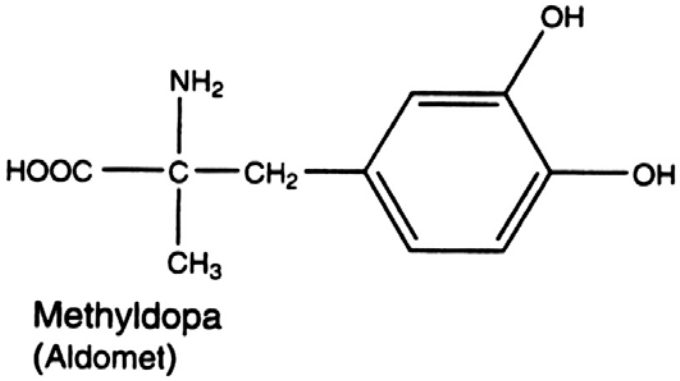
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الادوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

1 - هيدروكلوريد الميثيل دوبا Methyldopate Hydrochloride

1. يخفض الضغط من خلال التثبيط المركزي (من الدماغ) لسيالة التدفق الوُدي sympathetic vasoconstrictor impulses المُقلص للأوعية.
2. التفسير الراهن للتأثير الخافض للضغط لهيدروكلوريد الميثيل دوبا يفترض أن المقر الفعلي للتأثير هو الدماغ .
3. يُؤثر هيدروكلوريد الميثيل دوبا , بعد أن يُستقلب الى ألفا ميثيل نور ايبي نفرين α- methylnorepinephrine, على المُستقبلات الادرينية الألفا -2 فيثبط تحرر النورايبي نفرين norepinephrine.



Methyldopa
(Aldomet)

L-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine ethyl ester hydrochloride (Aldomet ester hydrochloride), αmethyldopa,

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

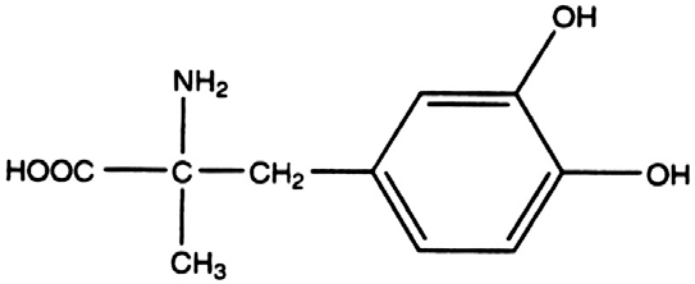
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الادوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

1 - هيدروكلوريد الميثيل دوبا Methyldopate Hydrochloride

4. يستعمل كدواء خافض للضغط في المرحلة الثانية ويوصف للمرضى ذوي الضغط العالي الذين لايستجيبون للمدرات لوحدها.
5. يستعمل فمويا , إذ أنه كَهْرَلٌ مُذَبْذَب zwitterion ولا ينحل بشكل كاف لكي يعطى حقنا .



Methyldopa
(Aldomet)

المقدار اليومي Daily dose : معالجة ارتفاع الضغط , عن طريق الفم , للبالغ : البدء ب 250 ميليغرام يوميا ثم يزداد المقدار تدريجيا حتى 2 – 3 غرام يوميا.

L-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine ethyl ester hydrochloride (Aldomet ester hydrochloride), αmethyldopa,

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

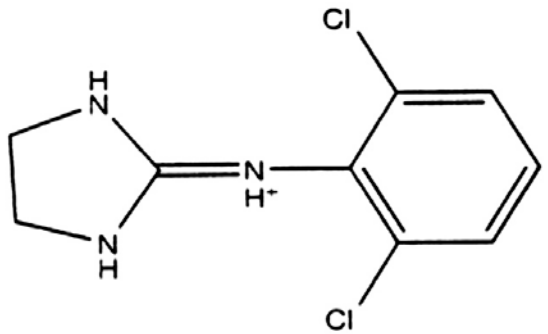
2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الادوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

2 - هيدروكلوريد الكلونيدين Clonidine Hydrochloride

1) هو اول دواء خافض للضغط يؤثر مركزيا في الجهاز العصبي المركزي CNS .

2) وكذلك يؤثر الكلونيدين محيطيا peripheral أي انه يؤثر مركزيا central ومحيطيا في الجسم : حيث ينبه المستقبلات الادرينية المحيطية الالفا peripheral α- adrenergic receptors فيسبب تقبض الأوعية مما يؤدي إلى ارتفاع مؤقت للضغط , ثم يؤثر مركزيا central فيثبط التوتر الودي sympathetic tone ويسبب انخفاضا للضغط ذي مدة أطول بكثير من مدة ارتفاع الضغط البدئية .



Clonidine
(Catapres)

2[(2,6-dichlorophenyl)imino]imidazolidine monohydrochloride(catapres),

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

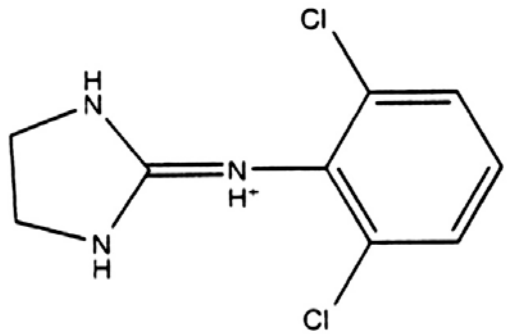
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الادوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

2 - هيدروكلوريد الكلونيدين Clonidine Hydrochloride

3) وهكذا فان إعطاء هيدروكلوريد الكلونيدين يؤدي إلى تبدل ثنائي الطور biphasic في الضغط يبدأ بتأثير رافع للضغط قصير المدة يتبع ذلك انخفاض في الضغط يستمر persists مدة 4 ساعات . هذه الاستجابة response ثنائية الطور ترتبط بمقدار الجرعة فقط : فالجرعة الكبيرة نسبيا تسبب تأثيرا رافعا للضغط اكبر وتؤخر مدة بدء التأثيرonset الخافض للضغط .



Clonidine
(Catapres)

2[(2,6-dichlorophenyl)imino]imidazolidine monohydrochloride(catapres),

4) يؤثر هيدروكلوريد الكلونيدين في المُسْتَقْبِلَاتٌ الأَدْرِيْنِيَّة الفا 2 α_2 adrenoreceptors الموجودة في الدماغ hindbrain لكي يخفض الضغط .

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّة ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

3- الأدوية الفاعلة مركزيا على الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ CENTRALLY ACTING ADRENERGIC DRUGS (الألفا 2)

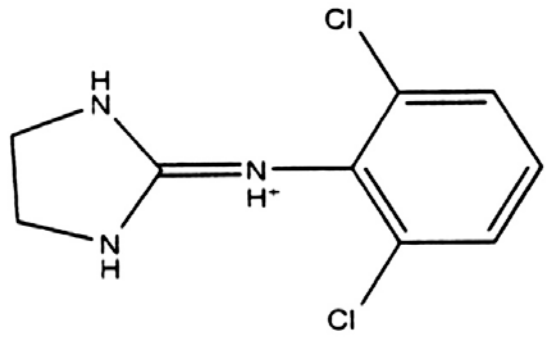
2 - هيدروكلوريد الكلونيدين Clonidine Hydrochloride

5) يؤثر الكلونيدين مركزيا فيسبب بُطْءُ القَلْب bradycardia ويخفض مستويات الرينين renin. في البلازما.

6) يتميز الكلونيدين عن خافضات الضغط الأخرى مثل غوانيثيدين مونوسُلفات والبرازوسين حيث نادرا ما يسبب نَقْصُ ضَغْطِ الدَّمِ الإِنْتِصابِيّ orthostatic hypotensive كتأثير جانبي .

7) يسبب الكلونيدين تاثيرات جانبية مثل التهدئة , إمساك وجفاف فم .

المقدار اليومي Daily dose : معالجة ارتفاع الضغط , عن طريق الفم , للبالغ: 0.1 – 1ميليغرام يوميا مقسمة إلى عدة جرعات . يمكن أن يعطى حقنا بالوريد IV .



Clonidine
(Catapres)

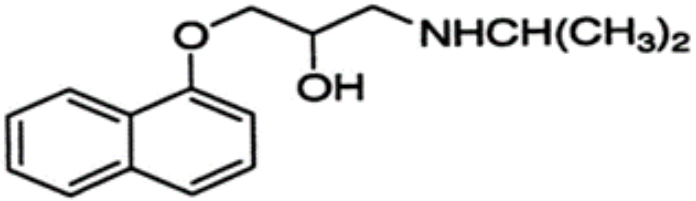
2[(2,6-dichlorophenyl)imino]imidazolidine monohydrochloride(catapres),

III. خافِضَات ضَغْطِ الدَّم
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS
الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

- **تعد مُحصرات البيتا β blocke glaucomars من بين أكثر الأدوية استعمالاً بوصفها خافضة للضغط وتعد كذلك الخط الأول لمعالجة الزَرَق glaucoma. وان معظم مُحصرات البيتا هي من سلسلة أريل أوكسي بروبانول أمين aryloxypropanolamines.**
- **يعد البروبرانولول حالياً المناهض المرجعي standard against للمستقبلات β حيث تقارن به الأدوية الأخرى.**



Propranolol

- **يعد بعضها من أدوية الصنف الثاني من مضادات اضطراب النظم class ii antiarrhythmics**

وتصنف محصرات المستقبلات البيتا حسب انتقائية تأثيرها على النحو الآتي:

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

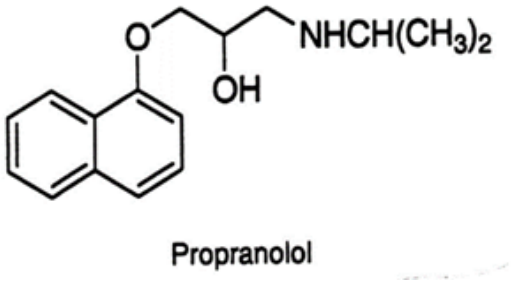
2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّة ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

A. مُحصرات البيتا غير الانتقائية Nonselective β Blockers

(1)بروبرانولول PropranoloL (Inderal)



Propranolol

البنية: naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino) propan-2-ol-1

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال: يعد البروبرانولول المركب النمطي (الأنموذج) prototypical لمناهضات المستقبلات البيتا β-adrenergic receptor antagonist.

وهو غير انتقائي , فهو يحصر المستقبلات β1وβ2بنسبة متساوية. وكما هي الحال مع كل مناهضات المستقبلات البيتا، يؤثر كمناهض تنافسي competitive antagonistحيث يمكن أن يُعاكس تأثيره بإعطاء ناهضات البيتا .β agonists

يستعمل لمعالجة 1-ارتفاع الضغط hypertensionو2-اضطرابات نظم القلب cardiac arrhythmiasو3-الذبحة الصدرية angina pectoris وما بعد احتشاء العضلة القلبية post myocardial infarctionوَرَمُ القَواتِم pheochromocytomaو4-الوقاية من الشقيقة migraine prophylaxis، و5-الرُعاش الأساسي essential tremor

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

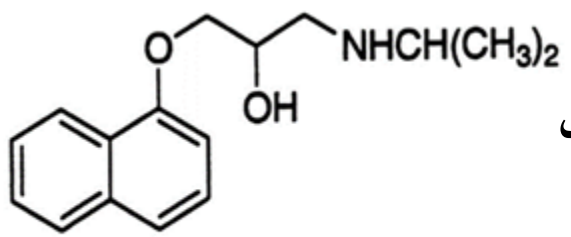
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأدْرِيْنِيَّة ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

A. مُحصرات البيتا غير الانتقائية Nonselective β Blockers



Propranolol

(1)بروبرانولول PropranoloL (Inderal)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال: يعد البروبرانولول المركب النمطي (الأنموذج) prototypicalلمناهضات المستقبلات البيتا .β-adrenergic receptor antagonist.

وبسبب انه غير انتقائي للمستقبلات β1، فلا يعطى في حالة الربو asthmaأو التهاب القصبات.bronchitis.

يعطى البروبرانولول بمقدار من 20 إلى 240 ملغ يومياً فموياً حسب الحالة المرضية، ويمكن أن يتوافر بأشكال صيدلانية مديدة التأثير. ويجب عدم قطع المعالجة بشكل مفاجئ، إذ يمكن أن تتفاقم الذبحة الصدرية أو يحدث احتشاء عضلة القلب. وفي حال قطع المعالة فيجب أن يجري ذلك بانقاص المقدار تدريجياً خلال 2 - 1 أسبوع.

التاثيرات الثانوية: بسبب أن البروبرانولول، ومعظم محصرات البيتا، أليفة للشحم lipophilicفأنها تعبر الحائل الدمي الدماغي ((BBBوتسبب اضطرابات في النوم مثل الأرق insomniaوالكوابيس .nightmaresوتسبب اضطرابات هضمية (غثيان، الم بطني، وإمساك).

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS
الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

A. مُحصرات البيتا غير الانتقائية Nonselective β Blockers

(2) نادولول Nadolol, (Corgard)

يستعمل في معالجة طويلة الأمد للذبحة الصدرية angina pectoris، وارتفاع الضغط واضطرابات النظم ويعطى بمقدار من 40 إلى 80 ملغ يومياً فموياً مرة واحدة ويمكن أن يصل إلى 240 ملغ يومياً.

(3) تيمولول timolol

يستعمل في الوقاية من صداع الشقيقة migraine headaches وما بعد احتشاء عضلة القلب myocardial infarction وفي معالجة ارتفاع الضغط. ويعطى بمقدار من 10 إلى 30 ملغ يومياً فموياً.

(4) سوتالول Sotalol

يستعمل في معالجة اضطرابات النظم البطيني ventricular arrhythmias بسبب انه يحصر قنوات البوتاسيوم (راجع الأدوية المُضادَّة لاضْطِرابِ النَّظْم أعلاه).

يعطى بمقدار يومي من 80 الى 320 ملغ بالفم

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّة ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers

تملك مناهضات المستقبلات البيتا القلبية الانتقائية Cardioselective β antagonists ألفة تجاه المستقبلات β1 في القلب أكبر مما هو تجاه المستقبلات β2 في النسج الأخرى.

وإن مثل هذه الأدوية القلبية الانتقائية تقدم ميزتين علاجيتين هامتين.

الميزة الأولى أنها تفتقر للتأثير المناهض للمستقبلات β2 في القصبات. وهذا يعني أن مُحصرات β1 الانتقائية مأمونة للاستعمال كخافضة للضغط عند المرضى المصابين بالربو القصبي bronchial asthma.

والميزة الثانية عدم حصرها للمستقبلات β2 الوعائية vascular β2 receptors التي تتواسط توسع الأوعية.

وهذا يعني خفض أو إلغاء الزيادة في المقاومة المحيطية peripheral resistance التي قد تحدث بعد إعطاء المناهضات البيتا غير الانتقائية nonselective β antagonists.

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS
الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers

ولسوء الحظ، تلاحظ الانتقائية القلبية مع مُحصرات β1فقط مع المقادير المنخفضة. ففي المقدار العلاجي تخسر الكثير من هذه الانتقائية.

وحالياً فإن مُحصرات β1المستعملة في المعالجة هي التالية: أسيبوتولول acebutolol (Sectral)، أتينولول atenolol (Hypoten, Tenormin)، بيتاكسولول betaxolol (Kerlone, Betoptic), بيزوبرولول bisoprolol (Zebeta)، ايزمولول esmolol (Brevibloc)، ميتوبرولول metoprolol (Lopressor، ونيبيفولول Nebivolol (Nebilet) .

تستعمل كل هذه الأدوية في معالجة ارتفاع الضغط باستثناء ايزمولول. ويستعمل أتينولول وميتوبرولول أيضا في معالجة الذبحة الصدرية. ويستعمل بيتاكسولول أيضاً في معالجة الزرق glaucoma.ويستعمل أسيبوتولول أيضاً في معالجة اضطراب النظم القلبي cardiac arrhythmias.تبرز اللوحة (5.17) مُحصرات β1الانتقائية.

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

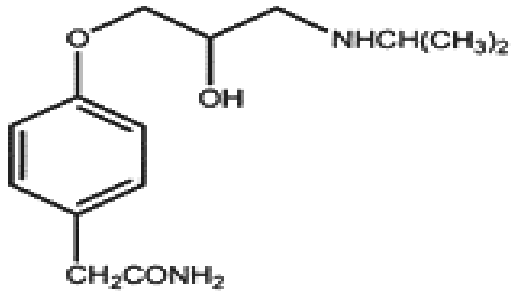
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers



Atenolol: antihypertensive

(1) أتينولول Atenolol (Hypoten)

البنية: انظر اللوحة (5.17) 2-[4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phenyl]acetamide.

الاستعمال:

هو من مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- selective blockers ويُعتقَد الآن بأنَّه يَعمل عن طَريق خفض إِنتاج البروستاغلاندين من الدِّماغ والحبل الشوكي (النُّخاع الشَّوكي).

يُعطى الأتينولول في البداية بمقدار 50 ملغ عن طَريق الفَم مرَّةً باليوم. ويظهر التَّأثيرُ الكامِل في غضون أسبوع إلى أسبوعين. وإذا لم تَتَحقَّق الاستِجابةُ المثاليَّة، ينبغي أن تُزادَ الجرعةُ إلى 100 ملغ عن طَريق الفَم مرَّةً باليوم.

III. خافِضات ضَغْطِ الدَّم

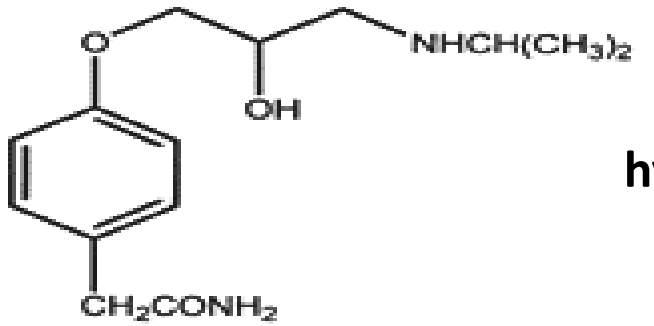
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers



Atenolol: antihypertensive

(1) أتينولول Atenolol (Hypoten)

البنية: انظر اللوحة (5.17) 2-[4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phenyl]acetamide.

الاستعمال:

كما يمكن إعطاءُ الدَّواءُ في احتِشاء العضلة القلبيَّة عن طَريق الوَريد بمقدار 5 ملغ تسريباً وَريدياً خِلال عشر دقائق. ويُعطى في حالاتٍ أخرى، مثل الشقِّيقة والوقاية من نَزف الدَّوالي المريئيَّة وحالات القلق بمقدار 50 ملغ عن طَريق الفَم مرَّةً باليوم.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

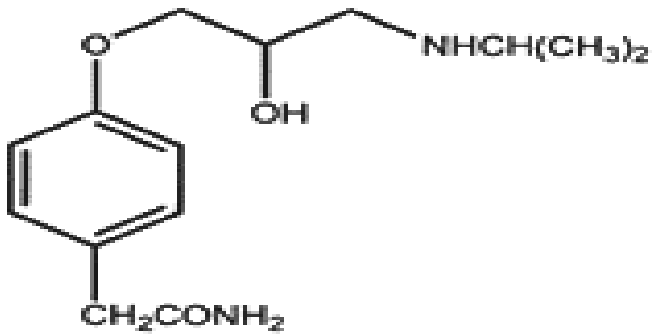
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers



Atenolol: antihypertensive

(1) أتينولول Atenolol (Hypoten)

البنية: انظر اللوحة (5.17) 2-[4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phenyl]acetamide.

الاستعمال:

أما التأثيرات الثانوية فهي الشُّعور بالدُّوار أو الدوخة، أو النُّعاس، أو تَشوُّش أو تغيُّم الرؤية، أو تغيُّر في طريقة التفكير. لذلك، يجب تجنُّبُ القيادة، الإحساس بدُوار أو دوخة عند القيام من وضعيَّة الجلوس أو الرُّقاد، لذلك ينبغي النهوضُ ببطء، مع الحذر عندَ الصُّعود.

يستعمل أتينولول Atenolol (Hypoten) بالمشاركة مع كلورثايدون Chlorthalidone (من مدرات الثيازيد) كما في الشكل الصيدلاني (hyporetic) لمعالجة فرط ضغط الدم.

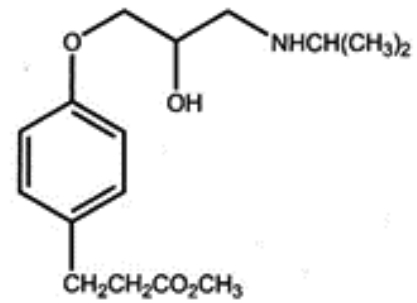
2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers

(2) ايزمولول Esmolol



Esmolol: short-acting antihypertensive

البنية: انظر اللوحة (5.17) methyl(RS)-3-{4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino) propoxy] phenyl} propanoate

الاستعمال:

إيزمولول Esmolol هو من محصرات المستقبلات بيتا1 القلبية الانتقائية ومضاد لاضطراب نظم القلب من الصنف II .

جرى تصميم ايزمولول خصوصاً لكي يملك زمن بدء تأثير onset سريع ومدة تأثير duration قصيرة جداً؛ له عمر نصفي 9 ثوان.

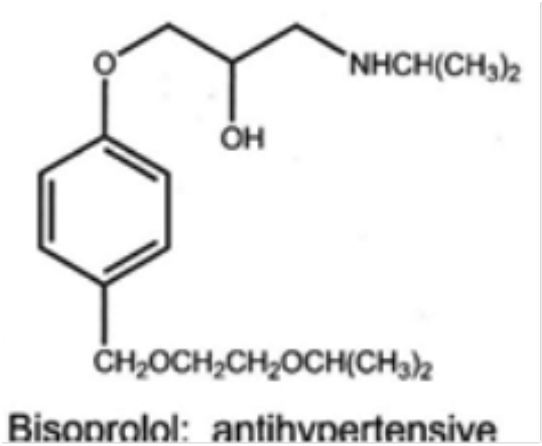
يعطى ايزمولول بالتسريب الوريدي المستمر continuous intravenous infusion للتحكم بسرعة البطين ventricular rate عند المرضى برجَفانٌ أُذَيني atrial fibrillation وتَسَرُّعُ القَلْبِ الجَيبي sinus tachycardia، أثناء وبعد العمليات الجراحية، ويتلاشى تأثيره بعد قطع التسريب خلال 30 - 20 دقيقة.

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers



Bisoprolol: antihypertensive

(3) بيزوبرولول Bisoprolol (Concor)

البنية: 1-(2-propan-2-)-4-[3-(propan-2-ylamino)-2-انظر yloxyethoxymethyl)phenoxy]propan-2-ol: اللوحة (5.17).

الاستعمال:

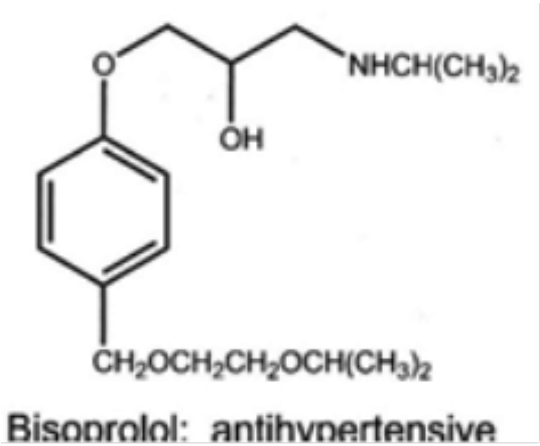
بيزوبرولول من مثبطات المستقبلات بيتا1 الانتقائية (اكتشف عام 1992)، يعمل بآلية تنافسية، مما يؤدي إلى انخفاض في معدل ضربات القلب، انقباض عضلة القلب، ضغط الدم والطلب الحاصل من عضلة القلب على الأوكسجين.

ويستعمل لمعالجة الذبحة الصدرية Angina Pectoris وارتفاع ضغط الدم.

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS
الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers



Bisoprolol: antihypertensive

(3) بيزوبرولول Bisoprolol (Concor)

البنية: 1-(2-propan-2-)-propan-2-ylamino)-3-[4-(2-propan-2-انظر yloxyethoxymethyl)phenoxy]propan-2-ol: اللوحة (5.17).

الاستعمال:

خلافا لغيره من حاصرات بيتا التـي تعمل على القلب والرئتين، يعد بيزوبرولول مادة قلبية الانتقاء .

يجب عدم استعمال هذا الدواء في الحالات التالية: صدمة قلبية Cardiac Shock، بطء القلب Bradycardia، إحصار القلب Heart Block.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

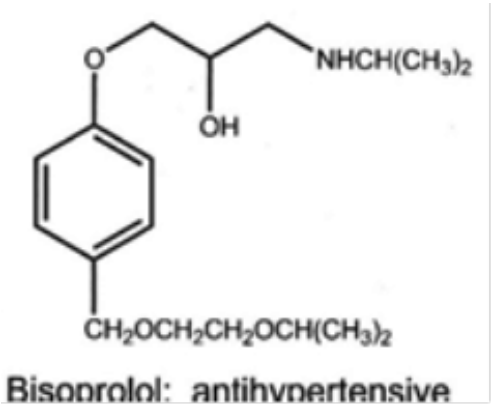
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

B. مُحصرات البيتا 1 الانتقائية β1- Selective Blockers



Bisoprolol: antihypertensive

(3) بيزوبرولول Bisoprolol (Concor)

البنية: 1-(2-propan-2-)-3-[4-propan-2-ylamino)-2-انظرyloxyethoxymethyl)phenoxy]propan-2-ol: اللوحة (5.17).

الاستعمال:

يعطى بيزوبرولول بمقدار 10 - 5 ملغ في اليوم مرة واحدة في اليوم.

لا يعطى لذوي الأعمار أقل من 18 سنة.

يسبب الاستعمال تأثيرات ثانوية مثل الاكتئاب، واضطرابات النوم، والصداع، والدوخة، والهلوسة، بطء القلب، انخفاض ضغط الدم الانتصابي، ألم في البطن والقيء والغثيان والإمساك والإسهال وارتفاع إنزيمات الكبد في الدم.

2 – مُثبطات الجُمْلَةُ الأَدْرِيْنِيَّةُ ADRENERGIC SYSTEM INHIBITORS

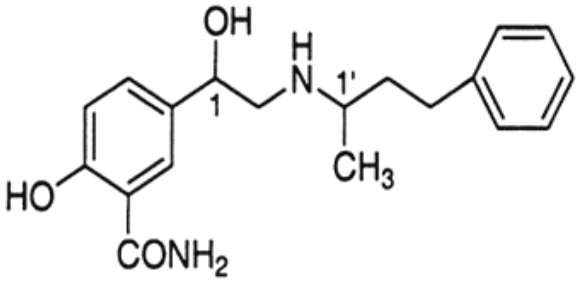
4- مُناهضات المستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا β-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

الأدوية الحاصرة للمستقبلات أدرينالية الفِعْل البيتا Beta Blockers , مُحصرات البيتا

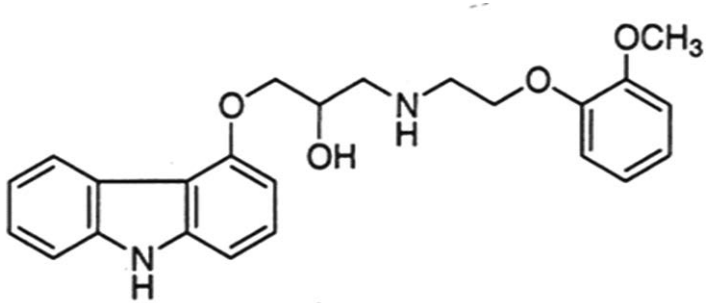
C. مُحصرات البيتا مع فعالية مناهضة للألفا 1

الجيل الثالث third generation

جرى تطوير بعض الأدوية التـي تملك التأثير الحاصر للمستقبلات α و β معا ضمن نفس الجزيء مثل لابيتالول وكارفيدولول:



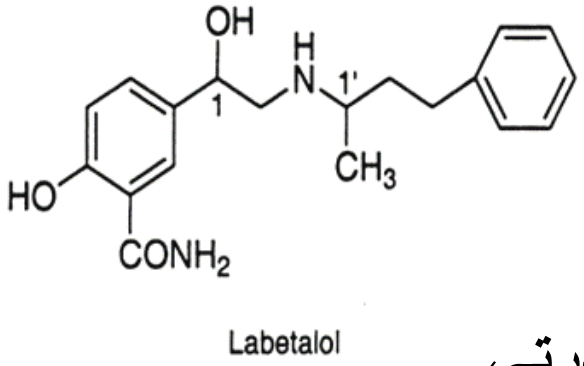
Labetalol



Carvedilol

C. مُحصرات البيتا مع فعالية مناهضة للألفا 1

الجيل الثالث third generation



Labetalol

لابيتالول Labetalol:

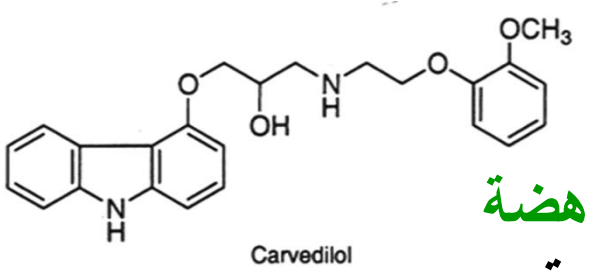
يعد لابيتالول من مشتقات فينيل ايثانول امين phenylethanolamine وهو مثبط تنافسي لكلا المستقبلات β_1 و β_2 وα_1الأدرينالية. وبسبب انه يملك ذرتي كربون غير متناظرتين، فيوجد بشكل مزيج من 4 مصاوغات isomers.

يستعمل هذا المزيج في معالجة ارتفاع الضغط، رغم أن كل مصاوغ يملك فعاليات مناهضة مختلفة على المستقبلات α وβ[18].

يعطى بمقدار من 400إلى 800 ملغ فموياً يومياً ولا يزيد عن 2400في اليوم في معالجة ارتفاع الضغط

C. مُحصرات البيتا مع فعالية مناهضة للألفا 1

الجيل الثالث third generation



Carvedilol

كارفيدولول Carvedilol

هو مثل لابيتالول، محصر β يملك أيضاً فعالية حصر مناهضة للمستقبلات α_1. فقط المصاوغ (S) يملك الفعالية الحاصرة للمستقبلات β، بينما كلا المصاوغان مناهضان للمستقبلات α_1 الأدرينالية.

وهذا الدواء هو الوحيد الذي يملك خواصا مضادة للأكسدة antioxidant وتأثيراً مضاداً للتكاثر antiproliferative على خلايا العضلات الملساء الوعائية vascular smooth muscle cells. وهكذا، فهو يملك خواصاً حامية عصبياً neuroprotective والمقدرة على توفير حماية كبيرة للأوعية القلبية.

يعطى بمقدار من 3 الى 6 ملغ حسب الحاجة 3.125 mg twice daily for 2 weeks.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

- تقسم الأدوية الخافضة للضغط التي تسبب توسع في العضلات الملساء produce vasodilation of smooth muscle للأوعية إلى قسمين : ذات تأثير مباشر direct acting: أو تأثير غير مباشر Indirect-acting vasoilators.
- تتميز الموسعات غير المباشرة عن المباشرة بكونها تنتج تأثيرها من خلال تداخلها مع المنبهات المقبضة للأوعية vasoconstrictor stimuli وان مقر تأثيرها ليس بالضرورة على عضلات الأوعية الملساء vascular smooth muscle نفسها .

- **Indirect-acting vasodilators include تاثيرغير مباشر:**
  - sympatholytic drugs, such as reserpine ;
  - α-adrenergic antagonists, such as prazosin hydrochloride;
  - ACE inhibitors; and
  - angiotensin II receptor antagonists, such as saralysin.
- **Direct-acting vasodilators include تاثير مباشر:**
  - hydralazine hydrochloride,
  - sodium nitroprusside,
  - potassium channel openers, and
  - calcium channel -blocking agents.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

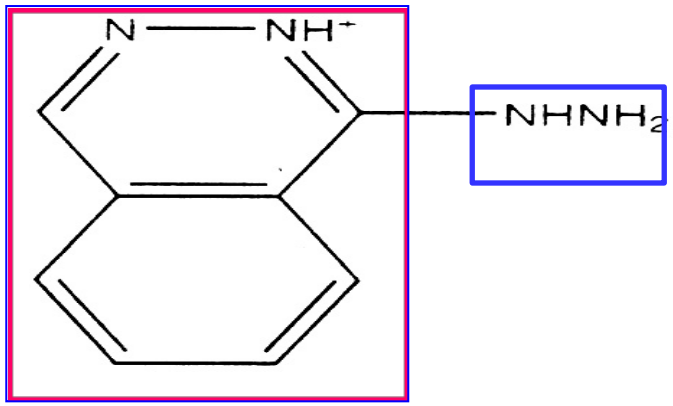
Drugs الأدوية

1 – هيدروكلوريد الهيدرالازين Hydralazine Hydrochloride .

1) يفيد في معالجة ارتفاع الضغط المتوسط والوخيم moderate-to-severe hypertension .

2) يستعمل بالتزامن مع أدوية خافضة للضغط اقل قوة ,إذ تحدث التأثيرات الثانوية إذا استعمل بمفرده .

3) يسبب ارتخاء في عضلات الأوعية الملساء.



Hydralazine
(Apresoline)

المقدار اليومي Daily dose : في معالجة ارتفاع الضغط وفشل القلب , للبالغ عن طريق الفم : 50 إلى 100 ميلي غرام . يمكن أن يعطى حقنا بالوريد IV (5- 10 ميلي غرام) .

1-hydrazinophthalazine monohydrochloride (Apresoline hydrochloride),

3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

2- نتروبروسيد الصوديوم Sodium Nitroprusside

1. يُعد نتروبروسيد الصوديوم اقوى الأدوية الخافضة للضغط الدموي .
2. إن استعماله محدود ومخصص لمعالجة الحالات الاسعافية لفرط ضغط الدم بسبب قصر مدة تأثيره .
3. يختلف نتروبروسيد الصوديوم عن غيره من خافضات الضغط بكونه يُحدث التأثير الموسع للأوعية في كل من الشرايين arterial vascular والأوردة venous .
4. يعود التاثير الخافض للضغط إلى استقلابه في الجسم إلى أُكْسيدُ النِيتروز nitrous oxide NO .

$Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$

Sodium Nitroprusside
(Nipride)
(Nitropress)

sodium nitroferricyanide , disodium pentacyanonitro sylferrate(2)

تقدير الجرعة Dosage : نوبة ارتفاع شديد للضغط بالحقن بالتسريب by IV infusion , للبالغ : 0.3 micrograms/kg/minute

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

3 - ناهضات قنوات البوتاسيوم POTASSIUM CHANNEL AGONISTS

- الدواءان اللذان يمكن أن يصنفا تحت هذه المجموعة هما : الديازوكسيد diazoxide والمينوكسيديل minoxidil .
- يمكن أن يطلق على هذا الصنف من أدوية ارتفاع الضغط بفاتحات قنوات البوتاسيوم potassium channel openers .
- يؤثر هذا الصنف من أدوية ارتفاع الضغط بإنقاص اسْتِثارِيَّة excitability العضلات الملساء smooth muscle .
- التأثير الرئيسي لهذين الدوائين هو فتح قنوات البوتاسيوم في غشاء البلازما plasma membrane لعضلات الأوعية الملساء vascular smooth muscle.

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

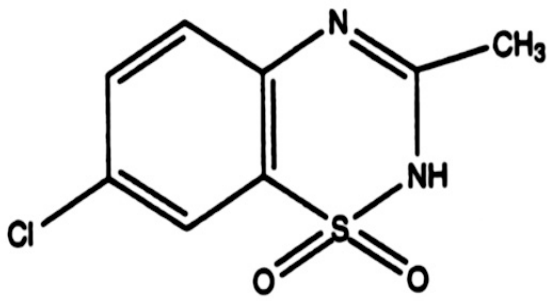
3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

3 - ناهضات قنوات البوتاسيوم POTASSIUM CHANNEL AGONISTS

1- ديازوكسيد Diazoxide

1) يخفض الديازوكسيد مقاومة الأوعية المحيطية peripheral vascular resistance ويزيد نتاج القلب cardiac outputولا يعدل تيار الدم للكليتين .

2) يُعد الد يازوكسيد مُضاهئاanalogue للمدر البنزوثياديازين benzothiadiazine diuretics منزوع السولفاموئيل des-sulfamoyl وله بنية كيميائية مشابهة للكلوروثيازيد chlorothiazide . وقد طُورت بنيته أساسا لأجل زيادة التأثير الخافض للضغط الذي تتمتع به الثيازيدات Thiazids ولإنقاص minimizeالتأثير المدرDiuretic .



Diazoxide
(Hyperstat)

is used as the sodium salt of 7-chloro-3-methyl-2H-1,2,4benzothiadiazine 1,1-dioxide (Hyperstat IV).

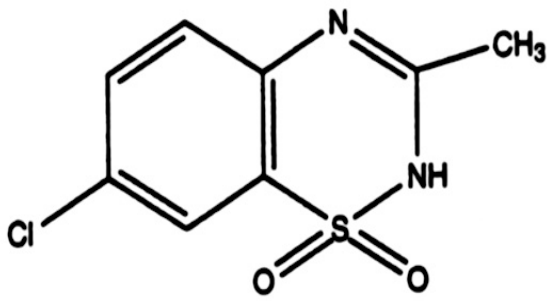
3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

3 - ناهضات قنوات البوتاسيوم POTASSIUM CHANNEL AGONISTS

1- ديازوكسيد Diazoxide

3) يستعمل حقنا بالوريد بوصفه دواء خاقضا للضغط سريع المفعول في الحالات الاسعافية في المستشفى للمرضى المصابين بارتفاع ضغط متسارع او خبيث .

4) تعطى الجرعة البدئية بمقدار 1 ملغ لكل ا كلغ من وزن الجسم , واذا لم يستجب المريض تعطى جرعة ثانية بعد 30 دقيقة . وتعطى جرعات اخرى بعد 4 الى 24 ساعة اذا لزم الامر . ثم يعالج المريض بخافضات الضغط الفموية الاخرى.



Diazoxide
(Hyperstat)

is used as the sodium salt of 7-chloro-3-methyl-2H-1,2,4benzothiadiazine 1,1-dioxide (Hyperstat IV).

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

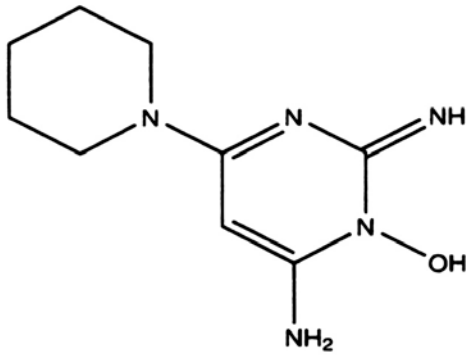
III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

3 - ناهضات قنوات البوتاسيوم POTASSIUM CHANNEL AGONISTS

2 – مينوكسيديل Minoxidil

1. المينوكسيديل هو الدواء الوحيد الموسع للأوعية ذي المفعول المباشر الذي يتطلب تنشيطا استقلابيا metabolic activation لكي يعطي التأثير الخافض للضغط حيث يتحول إلى سُلفات المينوكسيديل minoxidil sulfate في الكبد بإنزيم سولفونيل ترانسفيراز حسب الشكل التالي :



Minoxidil
(Loniten)

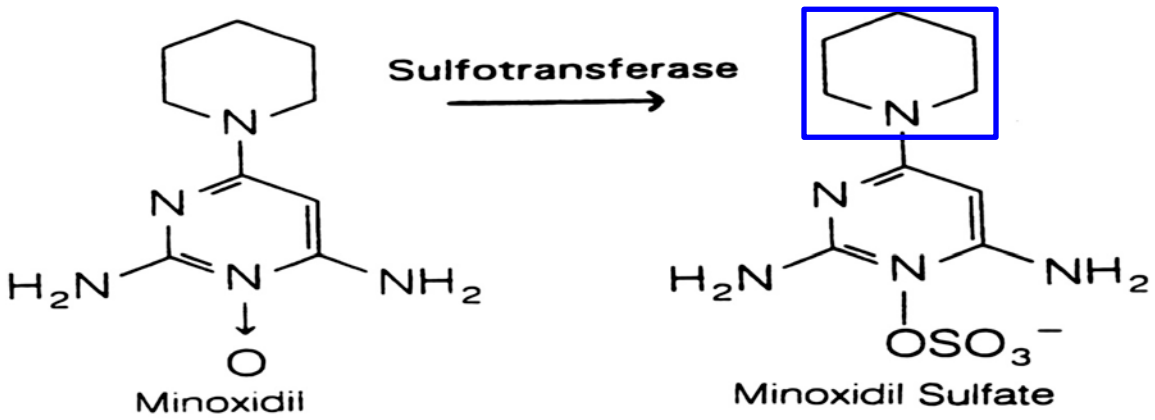


Figure 19–22 ■ Activation of minoxidil.

2,4-diamino-6-piperidinopyrimidine-3-oxide (Loniten),

III. خافِضُات ضَغْطِ الدَّم

III. ANTI HYPERTENSIVE AGENTS

3- أدوية موسعة للأوعية فاعلة على العضلات الملساء VASODILATORY DRUGS ACTING ON SMOOTH MUSCLE

3 - ناهضات قنوات البوتاسيوم POTASSIUM CHANNEL AGONISTS

2 – مينوكسيديل Minoxidil

2. يستعمل المينوكسيديل في معالجة ارتفاع الضغط الوخيم severe hypertension الذي من الصعب أن يُضبّط control بأدوية أخرى .
3. يسبب استعماله احتباس الماء والصوديوم ولهذا يجب أن يعطى معه بالمشاركة دواء مدرا .
4. يسبب استعمال المينوكسيديل تَسَرُّعُ القَلْب tachycardia, يمكن آن يُضبّط باستعمال دواء محصرا للمستقبلات بيتا a β-adrenergic blocking agent. .
5. يمكن استعمال المينوكسيديل بشكل محلول موضعي topical solution لمعالجة الثَعْلَبَة (فَقْدُ الشَّعْرِ المُوضَّع) alopecia androgenitica (طراز ذكوري للصلع) . على الرغم من أن هذه الظاهرة غير مفسرة, إنما يعتقد أن المينوكسيديل يسبب زيادة في إرواء الجلد بالدم وبالتالي زيادة نمو الشعر .

Cardiovascular Agents أدوية قلبية وعائية

POSITIVE INOTROPIC AGENTS أدوية تؤثر إيجابيا في التقلص العضلي

هناك أدوية تزيد قوة تقلص عضلة القلب قد تكون مفيدة في معالجة فَشَلُ القَلْبِ الاحْتقانِيّ .congestive heart failure (CHF) . ففي هذا المرض لا يحافظ القلب على إيصال دم غني بالاوكسيجين كاف إلى أنحاء الجسم . وهذه الادوية تحسن نتاج القلب وتخفف الأعراض المرضية المترابطة مع فَشَلُ القَلْبِ الاحْتِقانِيّ .

غليكوزيدات الديجيتال Digitalis glycosides :

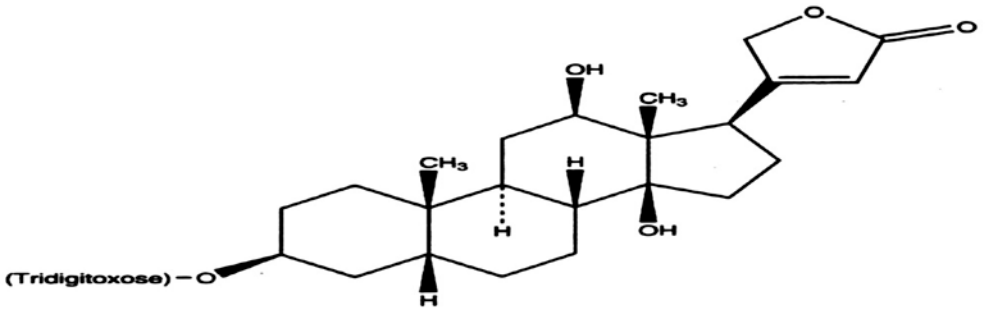
- هي مزيج من منتجات عُزلت من الديجيتال foxglove. *Digitalis spp.*, كانت قد استُعملت لأول مرة عام 1500 قبل الميلاد "كدواء" للقلب حيث ورد ذلك في أوراق البردي *Ebers Papyrus* المصرية . وقد استعملت خلاصة هذا النبات في سم الأقواس arrow poisons وكمقيئةemetics و كمدرة diuretics.
- يطلق على منتجات الديجيتال حاليا بالغليكوزيدات القلبية Cardiac glycosides التي لم تزل تستعمل في فَشَلُ القَلْبِ ألاحتقاني CHF وفي الرَجَفان (في عضو القلب) الأذيني atrial fibrillation, مع ضرورة مراقبة سمية هذة المنتجات .

POSITIVE INOTROPIC AGENTS أدوية تؤثر إيجابيا في التقلص العضلي

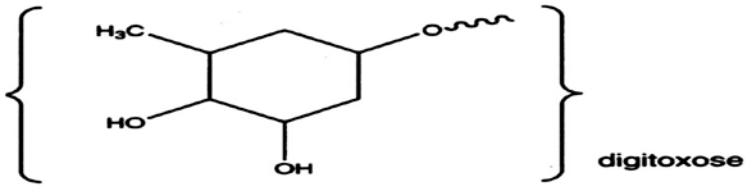
غليكوزيدات الديجيتال Digitalis glycosides :

الاستعمال العلاجي لهذه الغليكوزيدات يرتبط بشكل كبير على :

- الذوبانية المختلفة لبنية كل ستيرويد منها .
- نمط type وعدد وحدات السكر sugar units المرتبطة بالستيرويد.

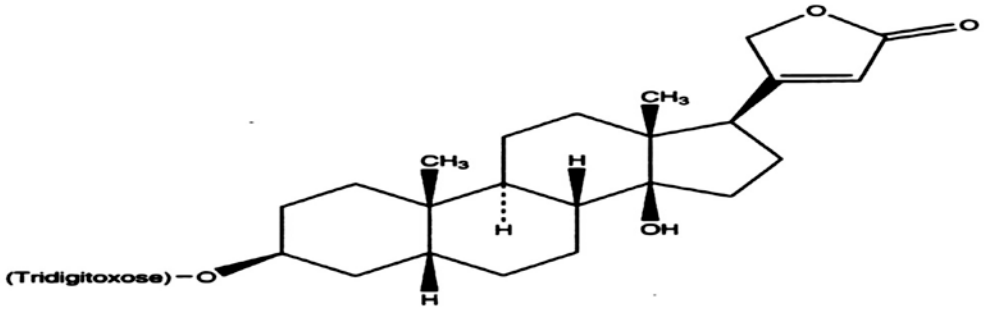


Digoxin
(Lanoxin)

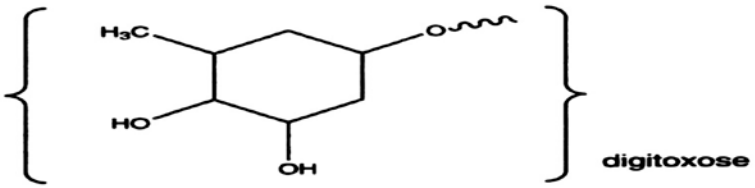


digitoxose

رغم ان الخاصة الفارمكولوجية لغليكوزيدات الديجيتال تبقى مرتبطة بالبنية الستيرويدية , إلا ان السكر يلعب دورا حاسما في التاثيرات البيولوجية



Digitalis
(Crystodigin)



digitoxose

POSITIVE INOTROPIC AGENTS أدوية تؤثر إيجابيا في التقلص العضلي

غليكوزيدات الديجيتال Digitalis glycosides :

الديجوكسين ***Digoxin*** .

1. يُعد الديجوكسين من المستحضرات النقية للديجيتال من نوع ***Digitalis lanata*** وهو الاكثراستعمالا .
2. يُعزى هذا الاستعمال الواسع إلى سرعة بدء التأثير **fast onset** وقصر عمره النصفي **short half-life.** نسبيا .
   1. تتبادل بنية الستيرويد في الموقع 3 مع ثلاث ثُمالات ديجيتوكسوز **three digitoxose residues** التي عندما تُحذف تعطي الجزء الذي يطلق عليه الجينين **genin** او الاغليكون **aglycone** الذي يبقى قادرا على الارتباط مع المستقبلات لكن مع تعديل في الحرائك الدوائية..**pharmacokinetics** .
3. يعطى بمقدار 1 الى 1.5 ميلي غرام مقسمة إلى عدة جرعات يوميا في معالجة فَشَلُ القَلْبِ الاحْتِقانِيّ.**(CHF) congestive heart failure** واضطراب النظم **arrhythmias** مع إيقاف إعطاءه يوم أو يومين في الأسبوع بغية تلافي تراكمه. يجب الحذر من استعماله لدى بعض مرضى القلب والرئة والكبد (انقاص الجرعة) .

POSITIVE INOTROPIC AGENTS أدوية تؤثر إيجابيا في التقلص العضلي

غليكوزيدات الديجيتال Digitalis glycosides :

الديجوكسين *Digoxin* .

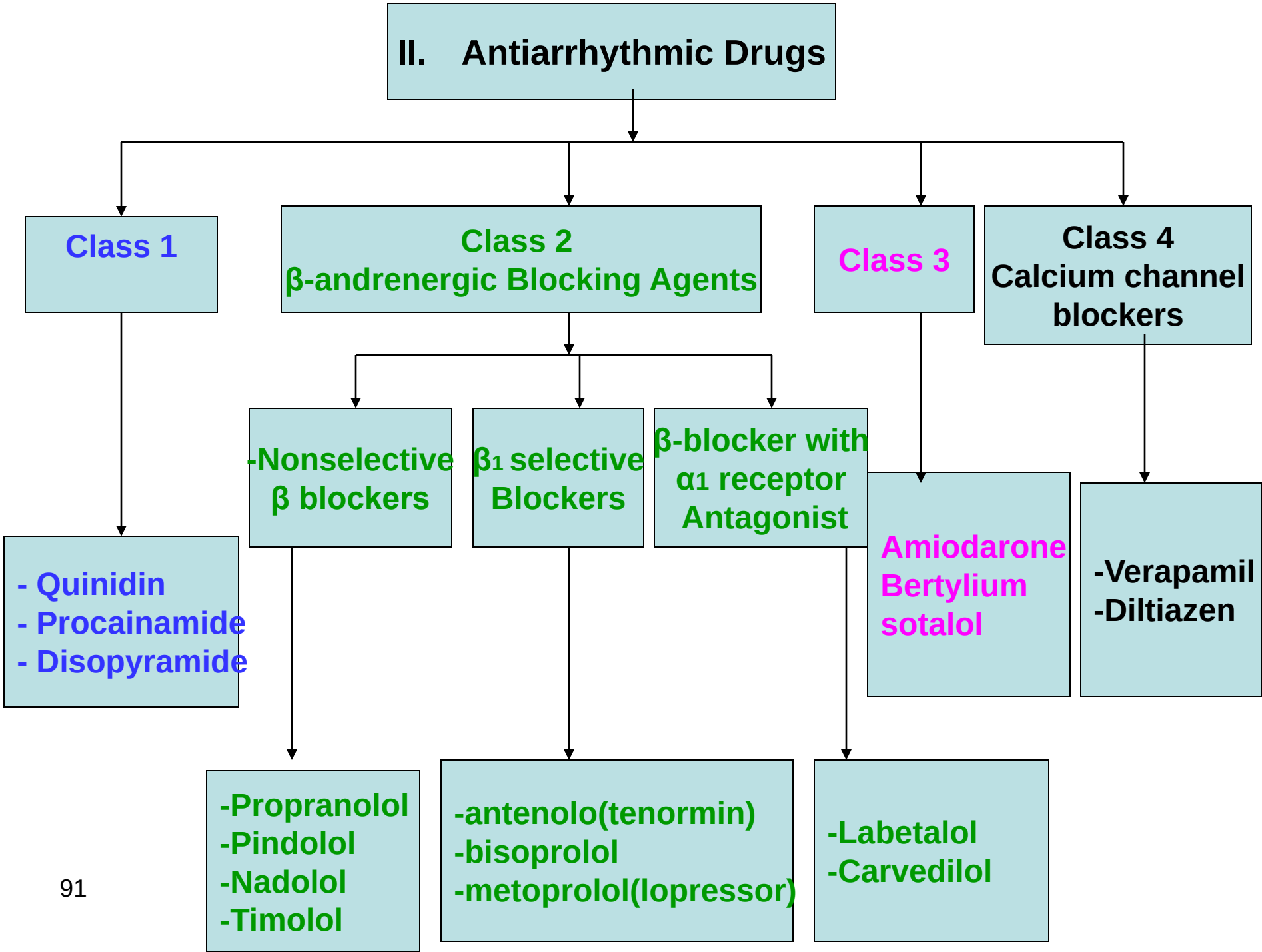
الاستعمال Uses: في حالة فشل القلب الاحتقاني **heart failure** وفي **اضطرابات النظم arrhythmias**

موانع الاستعمال Contraidications: اعتلال قلبي انسدادي

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy…

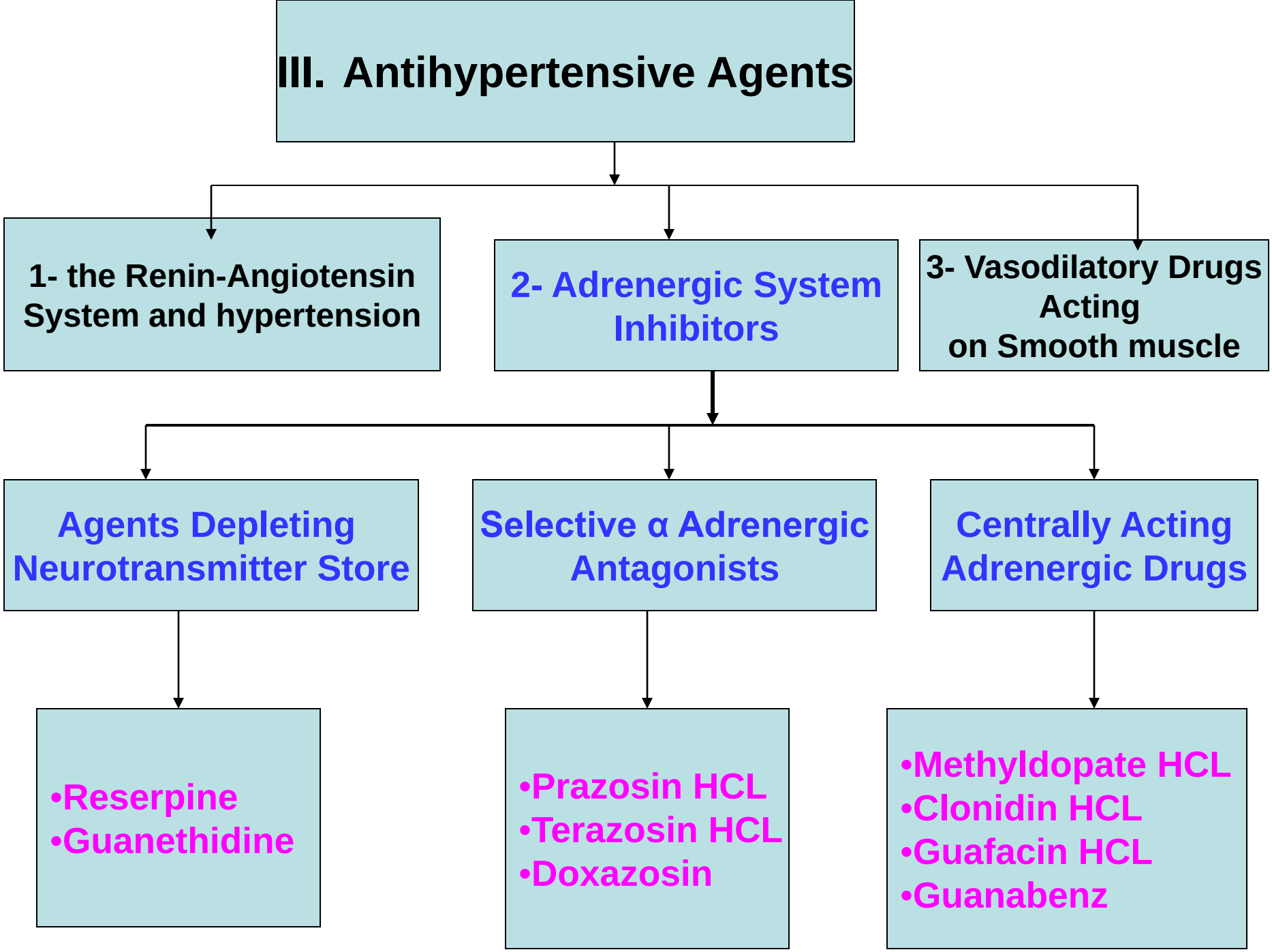
احتياطات الاستعمال Precautions: احتشاء قلبي حديث recent myocardial infarction , مرض رئوي وخيم sever pulmonary disease,تخفيض الجرعة لدى المسنين

الجرعة اليومية Daily dose : 1 – 1.5 ملغ مقسمة الى عدة جرعات او 250 مكغ يوميا مع يوم او 2 يوم استراحة في الاسبوع .


II. Antiarrhythmic Drugs
Class 1
Class 2
β-andrenergic Blocking Agents
Class 3
Class 4
Calcium channel
blockers
- Quinidin
- Procainamide
- Disopyramide
-Nonselective
β blockers
β1 selective
Blockers
β-blocker with
α1 receptor
Antagonist
Amiodarone
Bertylium
sotalol
-Verapamil
-Diltiazen
-Propranolol
-Pindolol
-Nadolol
-Timolol
-antenolo(tenormin)
-bisoprolol
-metoprolol(lopressor)
-Labetalol
-Carvedilol

III. Antihypertensive Agents

- 1- the Renin-Angiotensin System and hypertension
  - 1- the Renin-Angiotensin System inhibitors (ACEIs) Drugs
    - •Captopril
    - •Lisinopril
  - 2- ACE Inhibitor prodrugs
    - Enalapril
    - Quinapril
    - Fosinopril
    - Benzapril
    - Ramipril
    - Trandolapril
  - 3- Angiotensin Antagonists (Angiotensin 2 blocker)
    - •Losartan
    - •Candesartan
    - •Telmisartan
    - •Valsartan
    - •Irbesartan
- Adrenergic System Inhibitors
- Vasodilators Drugs Acting on Smooth Muscle


III. Antihypertensive Agents
1- the Renin-Angiotensin System and hypertension
2- Adrenergic System Inhibitors
3- Vasodilatory Drugs Acting on Smooth muscle
Agents Depleting Neurotransmitter Store
Selective α Adrenergic Antagonists
Centrally Acting Adrenergic Drugs
•Reserpine
•Guanethidine
•Prazosin HCL
•Terazosin HCL
•Doxazosin
•Methyldopate HCL
•Clonidin HCL
•Guafacin HCL
•Guanabenz

III. Antihypertensive Agents

1- the Renin-Angiotensin System and hypertension

2 -Adrenergic System Inhibitors

3-Vasodilatory Drugs Acting on Smooth muscle

- **Hydralazine**
- **Sodium Nitroprosside**

•Potassium Channel Agonists

Diazoxide
Minoxidil

Positive Inotropic Agents

Digoxin
Digitalis glycoside