

Syrian Private University

الجامعة الخاصة
السورية

Faculty of Pharmacy

كلية الصيدلة

الفصل الثامن

الأدوية المُدرّة **DIURETICS**

السلفاميدات (السلفوناميدات) المُدرّة

SULFAMIDES (SULFONAMIDES) DIURETIC

2020-2021

أ . د عادل نوفل

حقوق الطبع محفوظة ©

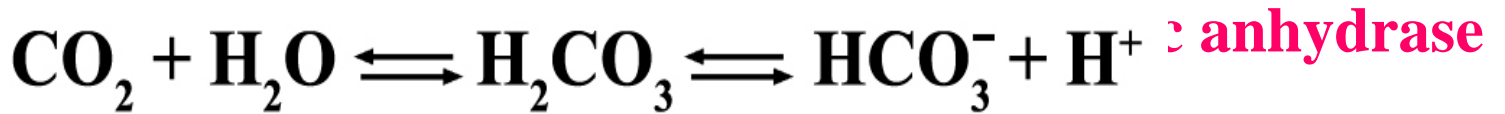
السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

لمحة عامة

■ بعد اكتشاف التأثير المضاد للجراثيم في السلفاميدات, لوحظ عند المرضى المصابين بالوذمة القلبية الوعائية والمعالجين بالسلفاميدات إثر إصابة عدوائية (عدوى بالجراثيم) زوال هذه الوذمة.

■ كان لهذه الملاحظة السريرية الفضل الأول في توجيه الانتباه نحو الخواص المدرة للسلفاميدات. ففي عام 1940 قام بعض العلماء بدراسة التأثير المدر للسلفانيلاميد فوجدوا أن هذا التأثير لا يتحقق إلا بمقادير سامة.

■ ثم تبين فيما بعد أن الفعالية المدرة تنجم عن تثبيط إنزيم ينزع الـ CO_2 من حمض الكربونيك الذي يدعى إنزيم نازع غاز ثنائي أوكسيد الكربون أو **الأنهيدراز الكربونية**



السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**



يتحقق هذا التفاعل في العضوية الحية كما يلي:

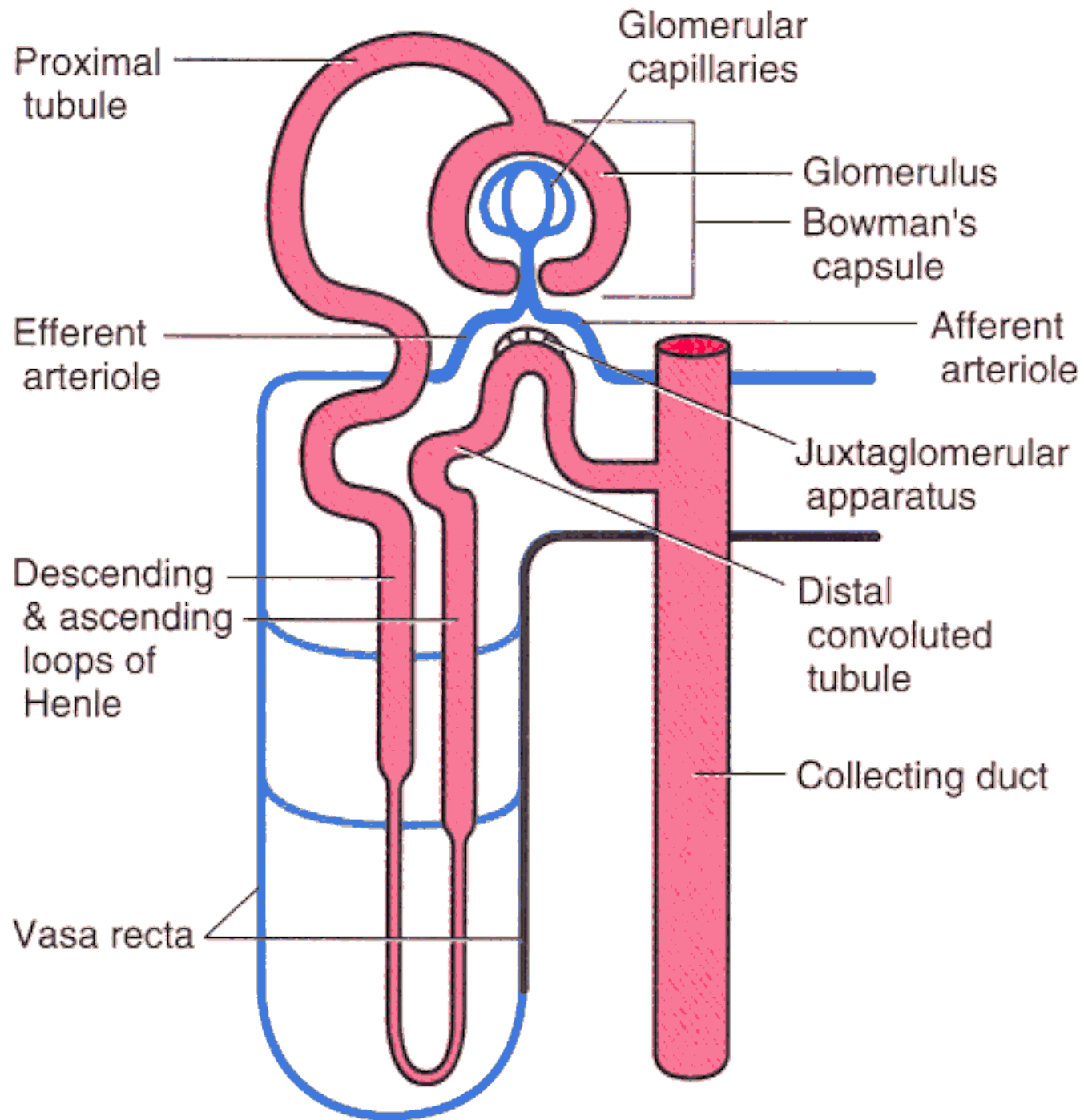
□ - من اليمين إلى اليسار في مستوى الرئة.

□ - من اليسار إلى اليمين في مستوى الكلية, أي تشكيل أيون بيكربونات وأيون الهيدروجين اعتباراً من غاز ثنائي أوكسيد الكربون والماء.

□ ففي الحالات الطبيعية يجري تبادل أيوني في مستوى الأنابيب الكلوية بين أيونات الصوديوم الموجودة في الرشاحة الكبيبية وبين أيونات الهيدروجين التي تنتج عن عمل إنزيم الأنهيدراز الكربونية, فيصبح البول حمضياً ويستعيد الدم أيون الصوديوم للمحافظة على مخزونة القلوي

إن السلفاميدات الحاوية على مجموعة سلفامونيل حرة (غير متبادلة) تقوم بتثبيط إنزيم الأنهيدراز الكربونية.

Nephron Structure



السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

تقوم السلفاميدات الحاوية على مجموعة سلفامويل حرة (غير متبادلة) بتنشيط إنزيم الأنهيدراز الكربونية .

ولهذا, تستخدم كمدرات حيث تؤدي إلى إدرار البول **Diuresis**: تنشيط انطراح الصوديوم, وبيكربونات البوتاسيوم والماء, لذلك تكون سبباً في قلونة **alkalinization** البول, وحمض **Acidosis** العضوية.

تستخدم أيضاً هذه السلفاميدات خافضة للضغط **hypotensor** بخاصة في مستوى العين.

يمكن تصنيف المركبات السلفاميدية المدرة حسب بنيتها الكيميائية على الشكل التالي:

1. الأستيازولاميد ومشتقاته.
2. مدرات ثنائية السلفوناميد.
3. مدرات أحادية السلفوناميد وتقسم هذه الزمرة إلى:
 - A. مُضاهئات مركبات الثيازيد. **Thiazide Analogs.**
 - B. مُضاهئات مونو كلورفيناميد **Monochlorphenamid analogous**
 - C. مُضاهئات السالاميد. **Salamide analogous.**
- 4- مدرات بول غير سلفاميدية

التصنيف الفارماكولوجي للسلفوناميدات المدرة Pharmacological classification of diuretic sulfonamides

■ **مثبطات الأنهيداز الكربونية Carbonic anhydrase inhibitors**: المقر 1 (site1)

■ **مدرات العروة loop Diuretics**: المقر 2 (site2)

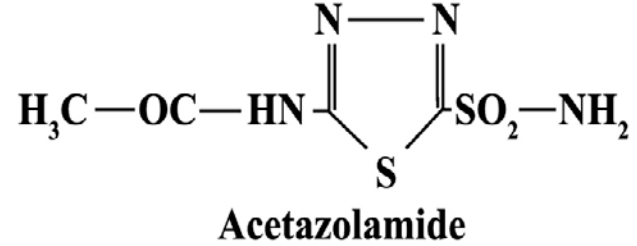
■ **مدرات مجموعة الثيازيد ومضاهئاتها Thiazide and thiazide**: المقر 3 (3 site)

■ **مدرات مُستبقية للبوتاسيوم Potassium-sparing diuretics**: المقر 4 (site4).

السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

1. أسيتازولاميد **Acetazolamide**

المقايضة:



يتمتع الأسيتازولاميد بخاصة حمضية وذلك لوجود

مجموعة السلفاموئيل في

بنيته. يعاير في وسط لا

مائي حيث يذاب في محلول

الذي ميثل فورماميد،

ويعاير بواسطة ميتيلات

الصوديوم بوجود أصفر

الأليزارين كمشعر أو

باستخدام مقياس الجهد

potentiometere

البنية: أسيتيل أمينو -2 سلفاموئيل -5 تيادي آزول -1, 3, 4.

مسحوق مبلور بلون أبيض ضارب إلى الأصفر،

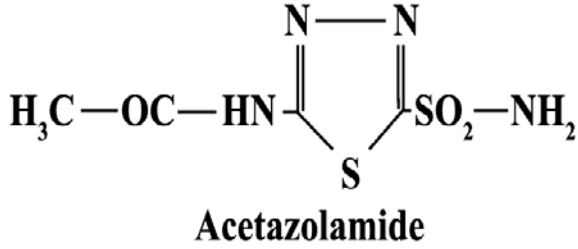
عديم الرائحة والطعم، قليل الانحلال جداً في

الماء والإيثانول. لا ينحل في الأثير ولا في

الكلوروفورم. ينحل بسهولة في الذي ميثل

فورماميد وفي المحاليل القلوية.

السلفاميدات المدررة DIURETIC SULFAMIDES

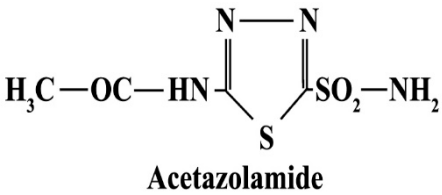


1. أسيتازولاميد Acetazolamide

الاستعمال:

- **مدرراً في الآفات القلبية الناتجة عن قصور البطين الأيمن**, ويعطى بمقدار (0.5) غ دفعة واحدة كل يومين أو ثلاثة. (إن أحماض acidemia الناتج عن تناول المدرات الأخرى يعطل عمله).
- يستعمل الأسيتازولاميد أيضاً في أمراض العين (Glaucome) في سبيل المحافظة على الضغط داخل العين.
- يؤثر الأسيتازولاميد أيضاً مسكناً في بعض الآلام الناتجة عن الصدمة الكهربائية Electro-choc. ويعطى بمقدار خفيف (0.25) غ/يوم.
- يحدث الأسيتازولاميد أعراضاً ثانوية يمكن احتمالها, إلا أنه يخشى في بعض الأحيان من حصول **احماض الدم acidemaia بشكل قوي أو انخفاض محتوى الدم من البوتاسيوم** ويؤدي ذلك إلى ظهور أعراض مثل الدوخة Vertige⁸, ألم الرأس, نعاس وفقد شهية.

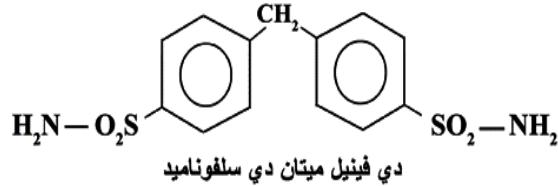
السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**



2. مدرات ثنائية السلفوناميد

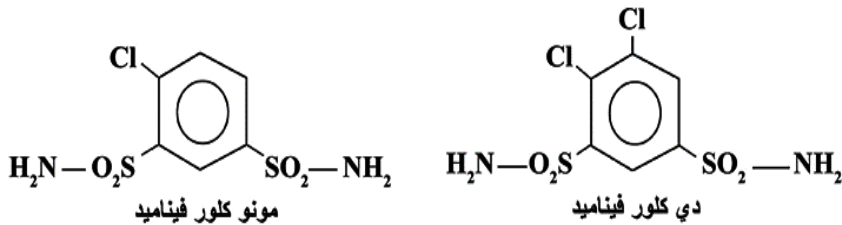
علاقة البنية – التأثير:

- كان الأسيتازولاميد حصيلة البحوث الناجمة عن محاولة ادخال مجموعة السلفاموئيل على نواة غير متجانسة (تيادي ازول)
- أما المركبات الناتجة عن ادخال مجموعة السلفاموئيل على حلقة البنزين فلم تبدا أية فعالية إلى أن كان اكتشاف **الدي فينيل ميتان-دي سلفوناميد** الذي كان يتمتع بخواص مثبطة لإنزيم الأنهيدراز الكربونية.
- على الرغم من أن فعالية هذا المركب هي أقوى من فعالية الأسيتازولاميد، إلا أنه لم يستعمل في المداواة، ومع ذلك فلقد وجّه الانتباه نحو المشتقات البنزينية التي تتكون من مجموعة سلفاموئيل بوضع ميتا بالنسبة لبعضهما بعضاً.



1. مونو كلور فيناميد **Monochlorphenamide**

2. دي كلور فيناميد **Dichlorophénamide**



السلفاميدات المدرة DIURETIC SULFAMIDES

2. مدرات ثنائية السلفوناميد DI-SULFONAMIDES

DIURETICS

علاقة البنية – التأثير:

تتميز بنية هذه المركبات بوجود

- ذرة كلور بوضع اورتو بالنسبة لإحدى السلفاموئيل.

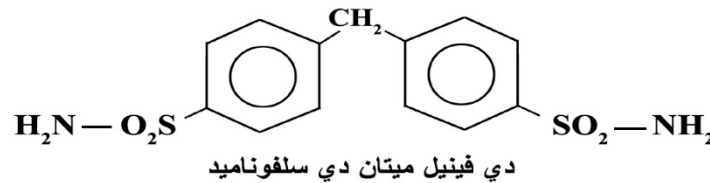
إن هذا التوضع على حلقة البنزين يؤدي إلى ظهور ميزة فيزيولوجية

هامية, وهي أن هذه المركبات تساعد على اطراح أيون الكلور عن

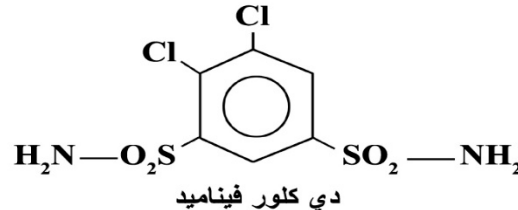
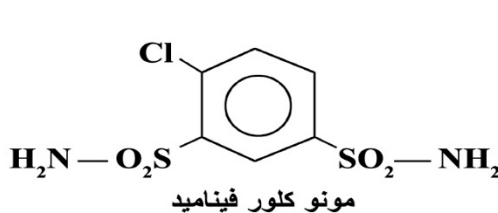
طريق البول.

- تقوم هذه المركبات بتنشيط عمل إنزيم الأنهيدراز الكربونية, وتؤثر أيضاً بطريقة مباشرة

مدرات الملح



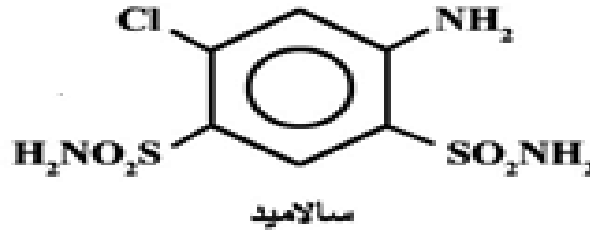
Saluretics



السلفاميدات المدرة
DIURETIC SULFAMIDES
2. مدرات ثنائية السلفوناميد
DI-SULFONAMIDES
DIURETICS

من هذه المدرات مركب السالاميد

• **السالاميد Salamide:**



وهو المشتق الأميني للمونو كلور فيناميد, ويعد الآن المادة الأولية في استحصال المدرات السلفاميدية (مجموعة الثيازيد).

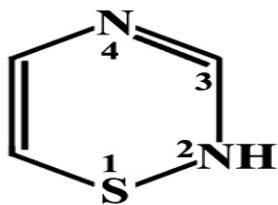
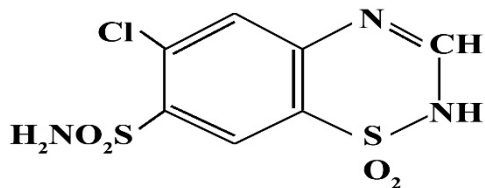
السلفاميدات المدرة
2. مدرات ثنائية السلفوناميد
DI-SULFONAMIDES

DIURETICS

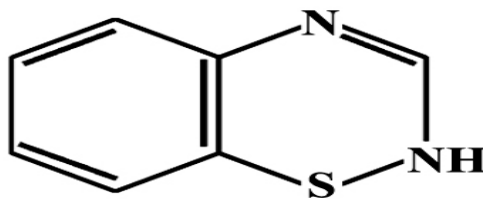
مجموعة الثيازيد
Thiazides

البنية العامة:

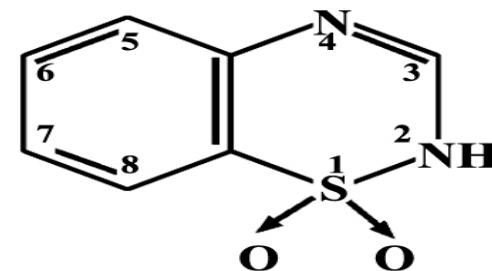
هي من مشتقات البنزوثيادي ازين -1, 2, 4 دي أوكسيد -1.



thiazadiazine-1, 2, 4



benzothiazadiazine-1, 2, 4



benzothiazadiazine-1, 2, 4
dioxido-1,1

تحتوي بنية هذه المركبات بشكل رئيسي على:

1. مجموعة سلفامونيل غير متبادلة في الموضع (7).

2. ذرة كلور (أو ما يعادلها فارماكولوجياً: مجموعة ثلاثي فلورو ميثيل CF₃) في الموضع (6).

أذن نجد في هذه البنية الوظائف الرئيسية الموجودة في المونو كلورفيناميد والسالاميد

Products

Thiazide or hydrothiazide

Chlorothiazide

Benzthiazide

Hydrochlorothiazide

Hydroflumethiazide

Trichlormethiazide

Bendroflumethiazide

Methylclothiazide

Polythiazide

Cyclothiazide

Thiazide-Like diuretic

Mefruside

Xipamide

Clopamide

Indapamide

Quinethazone

Metolazone

Clorexolone

Chlorthalidone

2. مدرّات ثنائيّة السلفوناميد DI-SULFONAMIDES

DIURETICS

مجموعة الثيازيد Thiazides

بنز هيدرو فلو ميتيازيد

سيكلو بنتيازيد

ميتيكلو تيازيد

بولي تيازيد

كلورو ثيازيد

هيدروكلورو ثيازيد

هيدرو فلو ميتيازيد

بوتيزيد

2. مدرات ثنائية السلفوناميد **DI-SULFONAMIDES**

DIURETICS **Thiazides** مجموعة الثيازيد

(1) الكلوروثيازيد **Chlorothiazide**

يستحصل عليه من معالجة السالاميد مع حمض الفورميك **Formic acid**

الصفات: مسحوق مبلور أبيض، عديم الرائحة، طعمه مر قليلاً، لا ينحل في الماء، وهو قليل الانحلال جداً في الكحول، ينحل بكثرة في الـدي ميثيل فورماميد. إن وجود وظيفتي السلفاموئيل **sulfamoyls** يضيف عليه خواص حمضية لهذا فهو ينحل بالمحاليل القلوية (تتخرب عند الحفظ أو بالحرارة).

المقايضة: يسلك الكلوروثيازيد سلوك الحموض الضعيفة ثنائية التكافؤ **divalent** ويعاير في وسط لا

مائي Non aqueous titration بإذابة أحيذة معينة في الـدي ميثيل فورماميد

dimethylformamide ومعابرتها بهيدروكسيد تترابوتيل أمونيوم
tetra butyl ammonium hydroxide أو ميثيلات الصوديوم بوجود أصفر الاليزارين
كمشعر أو باستخدام مقياس الجهد potentiometer لتحديد نقطة نهاية تفاعل المعايرة.

يحتاج كل جزيء من الكلوروثيازيد لتعديله إلى جزيئين اثنين من ميثيلات الصوديوم؛ أي أن المكافئ **equivalent** من الكلوروثيازيد هو نصف الوزن الجزيئي.

السلفاميدات المدرة DIURETIC SULFAMIDES

2مدرات ثنائية السلفوناميد

مجموعة الثيازيد **Thiazides**

(1) الكلوروثيازيد Chlorothiazide

الاستعمال:

يقوم الكلوروثيازيد بتثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي لبعض الكهارل **Electrolytes**

وللماء الذي يرافقها, وأن قدرته على تثبيط إنزيم الأنهيدراز الكربونية ليست هي

الظاهرة الوحيدة في تفسير آلية تأثيره, فهو من زمرة **المدرات الملحية**: يحدث

ادراراً شديداً للكلور والصوديوم

وبدرجة أقل للبوتاسيوم والبيكربونات, **ولا يسبب** **احمضاض الدم acidosis** ولهذا فإن

فعاليتها المدرة تدوم فترة طويلة, وهذا ما يميزه عن الأسيزازولاميد الذي تنعدم فعاليتها

نتيجة **احمضاض الدم acidemaia**.

يستعمل **مدرراً في الأمراض القلبية والوذمات والتشمعات الكبدية وداء الحبن**

Ascite بمقدار (1-2) غ باليوم مجزأة على دفعات عديدة.

يستعمل أيضاً **خافضاً للضغط بالمشاركة** مع خافضات أخرى للضغط. يستحسن عند المعالجة

الاقبال من تناول الأملاح الصودية وتعويض أيون البوتاسيوم بتناول (1-3) غ من

KCl باليوم .

السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

2مدرات ثنائية السلفوناميد

مجموعة **Thiazides** الثيازيد

• مشتقات الكلوروثيازيد

علاقة البنية- التأثير

1 - إشباع الرابط المضاعف بين ذرة الكربون (3) والآزوت (4)
(هيدروثيازيد Hydrothiazide)

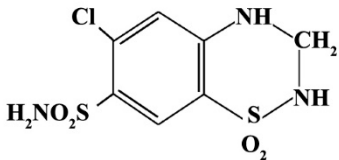
إن إشباع الرابط المضاعف بين ذرة الكربون (3) والآزوت (4) يؤدي إلى:

1- تقوية الفعالية بمقدار (10) مرات.

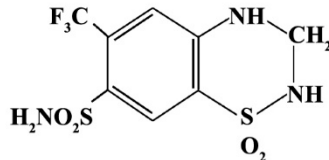
2- زيادة مدة الفعالية وهذا مما يقود إلى انقاص عدد الجرعات المتناولة

يوميًا (جرعتين باليوم).

أما المركبات المستعملة فهي:



هيدرو كلورو ثيازيد



هيدرو فلو ميتيازيد

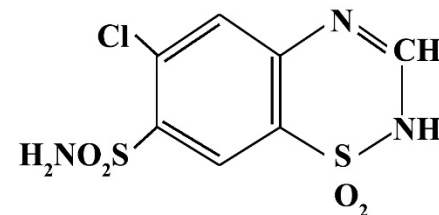
• هيدروكلوروثيازيد Hydrochlorothiazide

• هيدروفلوميثيازيد Hydroflumethiazide

السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

2مدرات ثنائية السلفوناميد

مجموعة الثيازيد **Thiazides**



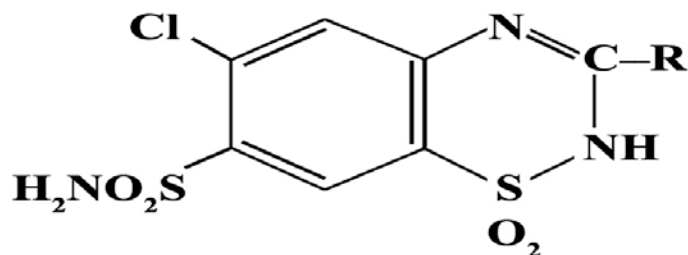
• مشتقات الكلوروثيازيد

علاقة البنية- التأثير

2 - ادخال متبادلات على الكربون (3): يتم ذلك

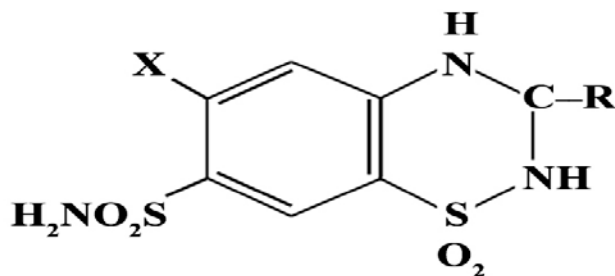
إما:

– على مشتق ثيازيد



$R = C_2H_5$ Ethiazide ايتيازيد

$R = CH_2-C_6H_5$ Benzthiazid بنزثيازيد



– أو على مشتق هيدروثيازيد:

$X = Cl$ $R = -CH_2-CH(CH_3)_2$ Butizide بورتيزيد

$X = Cl$ $R = -CH_2-$ (cyclopentane ring) Cyclopenthiazide سيكلوبنتيازيد

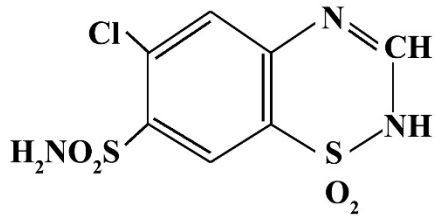
$X = CF_3$ $R = -CH_2-C_6H_5$ بنز هيدروفلوميثيازيد
Benzhydro-Flumethiazide

السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

2مدرات ثنائية السلفوناميد

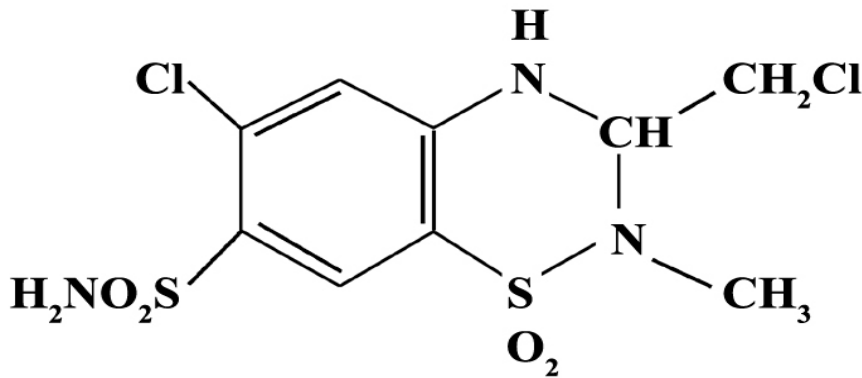
مجموعة الثيازيد **Thiazides**

• مشتقات الكلوروثيازيد
علاقة البنية- التأثير

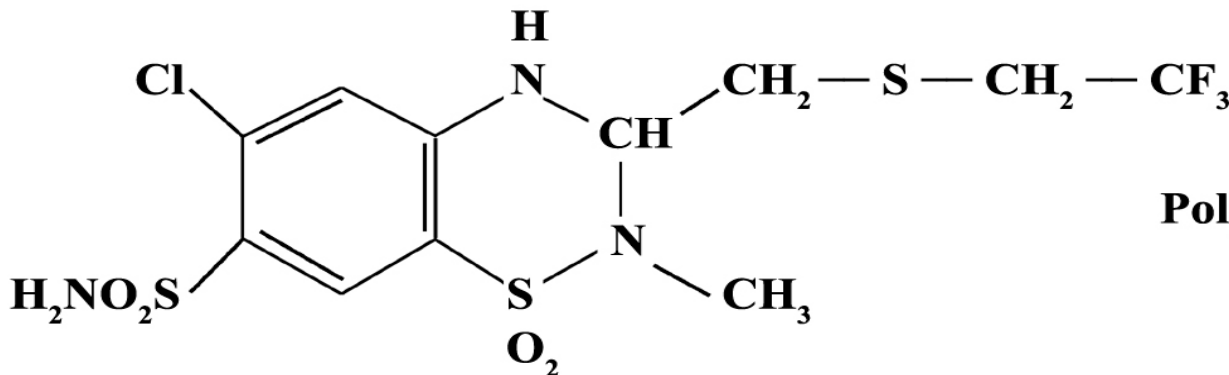


3. إدخال متبادلات على ذرة الكربون 3, والازوت 2 معاً:

يؤدي إلى تقوية الفعالية وزيادة مدة التأثير. من هذه المركبات:

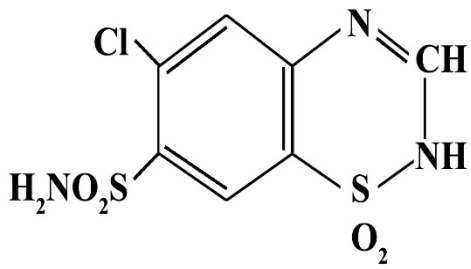


ميثيلكلوثيازيد **Methyclothiazide**



Polythiazide

بولي تيازيد



السلفاميدات المدرة **DIURETIC SULFAMIDES**

2مدرات ثنائية السلفوناميد

مجموعة الثيازيد **Thiazides**

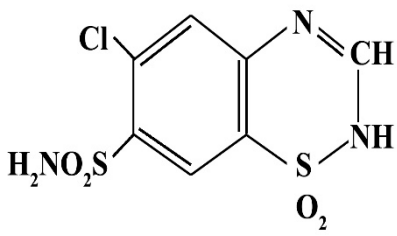
• مشتقات الكلوروثيازيد

الاستعمال:

تستعمل مشتقات الكلوروثيازيد السابقة في مواضع استعمال الكلوروثيازيد نفسها, ولكن بمقادير وجرعات أقل كما هو موضح بالجدول التالي:

عدد الجرعات اليومية	المقدار	المركب
3-4	1000-2000 ملغ	كلورو ثيازيد
2	100 ملغ	هيدروكلوروثيازيد
2	100-200 ملغ	هيدرو فلو ميتيازيد
1	5-10 ملغ	بوتيزيد
1	10-20 ملغ	بنز هيدرو فلو ميتيازيد
1	0.5-1 ملغ	سيكلو بنتيازيد
1	10 ملغ	ميتيكلو تيازيد
1	1-2 ملغ	بوتلي تيازيد

إن مساوي استعمال هذه المركبات هو زيادة انطراح البوتاسيوم مع البول.



السلفاميدات المدرة DIURETIC SULFAMIDES

3- مدرات أحادية السلفوناميد

علاقة البنية - التأثير:

- تتشابه مجموعتا **السلفو (-SO₃H)** و**الكربوكسيل (-COOH)** في بعض خواصهما الكيميائية. ونجد هذا التشابه أيضاً في بعض مشتقاتهما: مجموعة **السلفاموئيل (-SO₂ - NH₂)** ومجموعة **الكارباموئيل (-CO - NH₂)**. تؤدي هذه المشابهة الكيميائية أحياناً إلى مشابهة في التأثير الفارماكولوجي. وبالفعل إن **الفعالية الفارماكولوجية لا تتبدل عندما نستبدل إحدى هاتين المجموعتين بالأخرى التي تتشابه معها.** تُكوّن المجموعات المتشابهة بنيوياً وفارماكولوجياً فيما بينها ما يعرف باسم **البيو إيزوستيرات (المتماثلات التجسّمية) Bioisosteres**.

- CO - OH	مع	- SO ₂ - OH
- CO - NH ₂	مع	- SO ₂ - NH ₂
- CO -	مع	- SO ₂ -

- التشابه في البنية الكيميائية لا يؤدي بالضرورة إلى تشابه فارماكولوجي ايجابي, فقد يحدث أحياناً تأثير فارماكولوجي عكسي, كما هو الحال في **السلفاميدات المضادة للجراثيم** وحمض بارا أمينو بنزويك.

- ففي المدرات ثنائية السلفوناميد (مجموعة الثيازيد) أكدت التجارب أن الاحتفاظ بمجموعة **سلفاموئيل حرة واستبدال مجموعة كربوكسيل أو كارباموئيل (متبادلة أو غير متبادلة) بالمجموعة الأخرى يؤدي إلى مركبات جديدة لها الفعالية المدرة نفسها.**

3- مدرات أحادية السلفوناميد

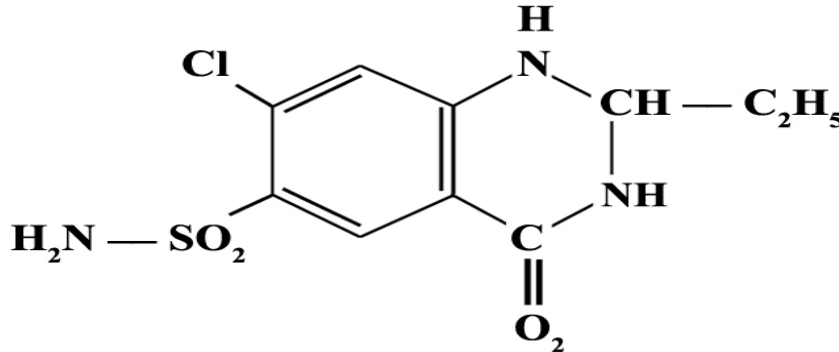
A -مُضاهئات مركبات الثيازيد

علاقة البنية - التأثير:

إن استبدال مجموعة $C=O$ بالمجموعة SO_2 في البنز ثيادي أزين -1, 3, 4 دي أوكسيد يؤدي إلى تشكل الكينازولون.

يستعمل حالياً أحد مشتقات الكينازولون المدرة تحت اسم:

• كينيثازون Quinethazone



وهو مدر ملحي بمقدار (50 - 100) ملغ, وله تأثير خفيف على اطراح البوتاسيوم, ولكنه يؤدي أحياناً إلى ظهور أعراض تحسسية

B - مُضاهئات مونو كلورفيناميد Monochlorphenamid analogous

علاقة البنية - التأثير:

قاد استبدال مجموعة **كاربامويل** (متبادلة أو غير متبادلة) بمجموعة **السلفامويل** SO_2NH_2 , المتوضعة في بارا بالنسبة لذرة الكلور في بنية المونو كلور فيناميد, إلى مركبات عديدة مدرة أهمها:

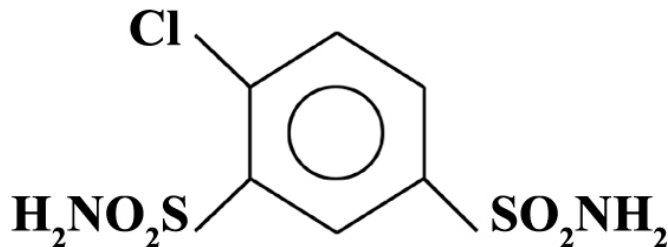
- سولكلاميد **Sulclamide**

- كلوباميد **Clopamide**

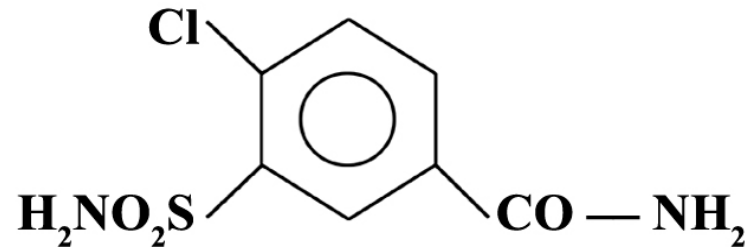
- كلور تاليدون **Chlorthalidone**

- كلوريكسولون **Clorexolone**

- إنداباميد



مونو كلورفيناميد



سولكلاميد **Sulclamide**

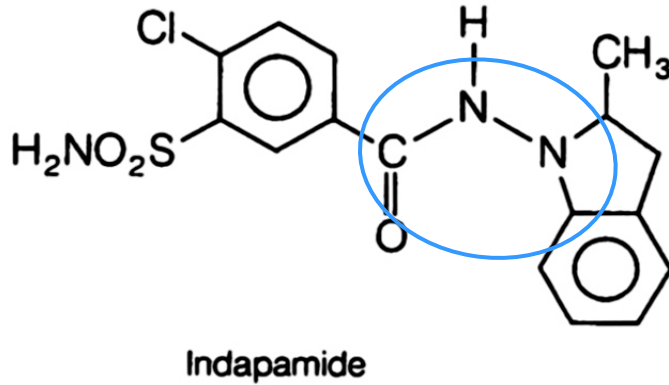
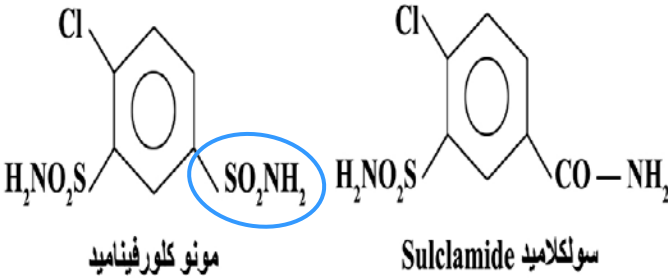
السلفاميدات المدرة DIURETIC SULFAMIDES

3- مدرات أحادية السلفوناميد

B - مُضَاهَات مُونُو

كلورفيناميد

• إنداباميد Indapamide



علاقة البنية - التأثير: يعد الإنداباميد من مشابهاً

المونوكلورفيناميد (ثنائية السلفوناميد) المشتقة من

البنزهيدرازيدات, إذ حلت مجموعة هيدرازيد (متبادلة)

محل إحدى مجموعتي السلفامويل في بنية المونوكلور

فيناميد, فيعد إيزوستيراً لهذا الأخير. إضافة لذلك يمكن أن

يُعد الإنداباميد كأحد مشتقات الكلوروبنزاميد الذي يحمل

جزءاً ذوياً في الشحميات هو الميثيل أندويل

يستعمل الإنداباميد مدرّاً للملح والسوائل وخافضاً للضغط الدموي, ويعطى بمقدار

1.25 إلى 5 ملغ/يوم عن طريق الفم (يتم البدء بجرعة صغيرة ثم يزداد المقدار

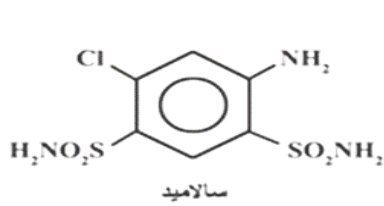
بحسب الحالة المرضية). يمكن أن يعطى الإنداباميد بالمشاركة مع أدوية أخرى

خافضة للضغط الدموي.

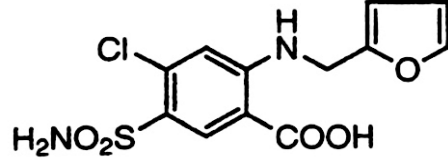
يسبب التأثيرات الثانوية التي تسببها السلفاميدات المدرة من مجموعة الثيازيد

3- مدرات أحادية السلفوناميد

C – مُضاهئات السالاميد Salamide analogous



سالاميد



Furosemide

(1) الفوروسيميد (Lasix) Furosemide

يتميز مركب الفوروسيميد عن المدرات السلفاميدية السابقة بسرعة تأثيره وقوته

ففي حين يكون تأثير السلفاميدات المدرة في مستوى الأنبوب الكلوي الداني، فإن الفوروسيميد يؤثر بشكل خفيف في هذا المستوى ولكنه بالإضافة إلى ذلك **يؤثر بما يلي:**

■ يزيد حجم الرشاحة الكبيبية (وهو الوحيد في هذه السلسلة)-

■ يؤثر في مستوى الأنبوب الكلوي القاصي Distal tubule

■ يؤثر بشكل خاص في مستوى عروة Henle

■ يعاكس تأثير الهرمون المضاد للإدرار Antidiuretic

يعطى بمقدار (40 – 200) ملغ باليوم عن طريق الفم وبـ (1) ملغ/كغ حقناً بالعضل أو بالوريد.

إن سرعة تأثيره تجعله ذا أهمية خاصة في معالجة الوذمات الرئوية وفي حالة القصور القلبي الحاد.

قد يسبب استعمال الفوروسيميد تأثيرات سامة للأذن (فقد سمع مؤقت أو دائم)، ويجب انقاص

المقدار أو المعالجة بحذر عند مرضى القصور الكلوي

3- مدرات أحادية السلفوناميد

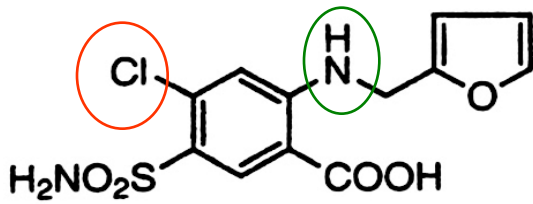
C – مُضاهئات السالاميد Salamide analogous

(2) بوميتانيد Bumetanide (Bumex)

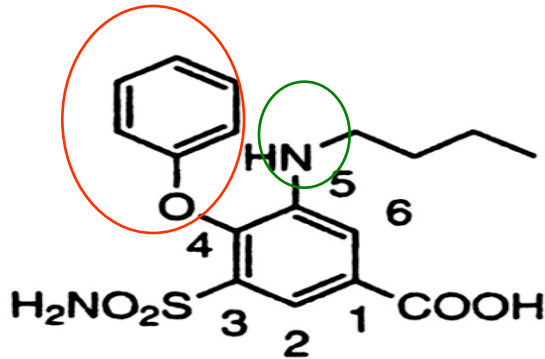
علاقة البنية – التأثير:

ينتسب البوميتانيد إلى المدرات المشابهة للفوروسيميد إذ استُبدل **بمجموعة الكلور** [أو ثلاثي فلور الميثيل] في بنية الفوروسيميد (الموقع 4) **مجموعة متعادلة** **فارماكولوجيا** هي **مجموعة الفينوكسي**. وقد تحولت **مجموعة الأمين** في الموقع 6 إلى الموقع 5.

وقد أدت هذه التعديلات إلى البوميتانيد الذي له تأثيرات مدره كالفوروسيميد لكن بقوة أكبر (أقوى بـ 50 مرة من الفوروسيميد).



Furosemide



Bumetanide

3- مدرّات أحادية السلفوناميد

C – مُضاهئات السالاميد Salamide analogous

(2) بوميتانيد (Bumex) Bumetanide)

الاستعمال:

يستعمل البوميتانيد مدرّاً في حالة الوذمات كلوية أو كبدية أو قلبية المنشأ

يعطى بمقدار 0.5 – 2 ملغ/يوم عن طريق الفم أو حقناً. ويعطى بمقدار 5 ملغ/يوم عن طريق الفم أو حقناً في حالة القصور الكلوي الحاد والمزمن والقصور القلبي وارتفاع الضغط وفي حالة احتباس الصوديوم بسبب مرض قلبي أو كلوي أو تشمع الكبد. لا يعطى في حالة الاعتلال الدماغي والكبدية وفي حالة انسداد المسالك البولية. يسبب استعمال البوميتانيد تأثيرات ثانوية مثل التجفاف وهبوط الضغط وهبوط محتوى الدم من الصوديوم قد تؤدي إلى إيقاف استعماله. وكذلك يسبب ارتفاعاً في سكر الدم ونقصاناً في بوتاسيوم الدم وتفاعلات تحسسية جلدية.

السلفاميدات المدرة السلفاميدات DIURETIC SULFAMIDES

3- مدرات أحادية السلفوناميد

C – مُضاهئات السالاميد Salamide analogous

(3) تورسيميد Torsemide (Demadex)

علاقة البنية – التأثير

قادت بحوث معمقة انطلاقاً من بنية مركبات مشابهة للفوروسيميد إلى الحصول على التورسيميد.

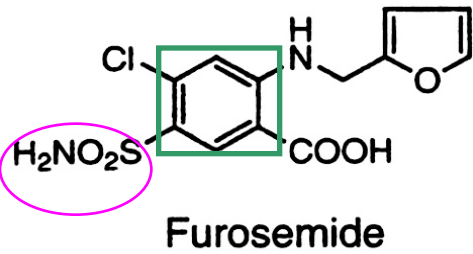
فبدلاً من مجموعة **السلفوناميد** في بنية

الفوروسيميد يحتوي التورسيميد على جزء

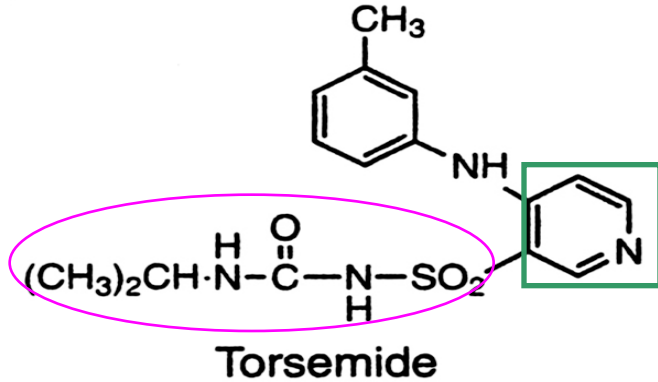
سلفونيل اليوريا Sulfanylurea متبادلاً

على حلقة **بيريميدين** التي تعد **ايزوستيراً**

لحلقة البنزين.



Furosemide

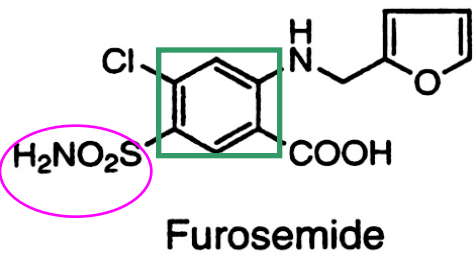


Torsemide

البنية:

1- إيزوبروبيل-3-}4- (ميثيل فينيل

أمينو) بيريميدين [3- سلفونيل] اليوريا



C – مُضاهئات السالاميد Salamide analogous

(3) تورسيميد Torsemide (Demadex)

الاستعمال:

يستعمل التورسيميد مدرّاً في معالجة ارتفاع الضغط الدموي الخفيف والمتوسط الشدة

ويعطى بمقدار 2.5 إلى 5 ملغ مرة واحدة يومياً. وهذه المقادير تخفض الضغط الدموي بما يعادل

التخفيض الناجم عن 25 ملغ من الكلوروثيازيد لكن

دون احداث الادرار. يستعمل أيضاً بمقدار 10 إلى

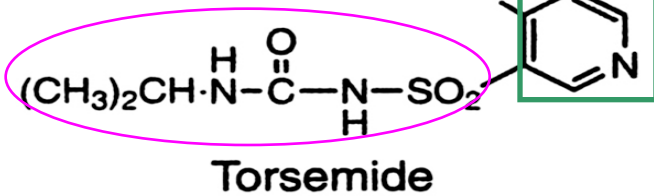
20 ملغ مدرّاً في حالة الوذمات المرتبطة بمرض

فشل القلب الاحتقاني وتشمع الكبد

بسبب استعماله تأثيرات ثانوية مثل التعب، تشنج عضلي، غثيان، وهبوط ضغط انتصابي
Orthostatic، وقد يسبب سمية للأذن Ototoxicity كالفوروسيميد، إضافة إلى
التأثيرات الثانوية التي تسببها المدرات السلفاميدية على نحو عام.

البنية:

- 1- إيزوبروبيل-3-}4- (ميثيل فينيل
- أمينو) بيريدين [3- سلفونيل] اليوريا



شروط استعمال السلفاميدات المدرة، التأثيرات الثانوية

تختلف المقادير المستعملة من السلفاميدات المدرة من مركب إلى آخر، فهي تتراوح بين (1-400) ملغ. فمن الضروري الرجوع إلى الوثائق الخاصة بكل مركب عند الاستطباب. أما استطباب هذه المدرات فهي: **الوذمات Oedema بكل أنواعها،**

السمنة Obesity،

ارتفاع الضغط Hypertension

وتشمع الكبد (هناك بعض الاستثناءات).

لقد أظهر استعمال هذه المدرات **ميزة هامة جداً، وهي قدرتها على خفض الضغط حتى بمقادير أقل من تلك المستعملة بشكل اعتيادي في الأدارار**

شروط استعمال السلفاميدات المدرة، التأثيرات الثانوية

التأثيرات الجانبية:

- **زيادة انطراح البوتاسيوم مع البول** الذي يترافق بظهور أعراض عديدة:
 تقلص عضلي (يمكن أن يكون شديداً), قئ, اضطرابات قلبية قد تكون
 خطيرة عند المشاركة مع أدوية الديجيتال.

- **خلل في توازن بعض مكونات الدم الأخرى** مثل **حمض اليوريك Uric acid** وهذا الاحتمال يستدعي أخذ الحذر عند استعمال هذه السلفاميدات من قبل
 مرضى **النقرس Gout** لأن هذه المركبات تزيد من مقداره في الدم. في هذه
 الحالة تستعمل الأدوية المضادة للنقرس (كولشيسين Colchicine) او
 خافضات حمض اليوريك الدموي بحسب الحالة المرصية.

عند استعمال المدرات في معالجة ارتفاع الضغط يجب القيام بحمية شديدة عن
 الأملاح الصودية خاصة الأملاح الموجودة بالطعمة وبهذه الحالة ينصح بتناول
 الأملاح البوتاسية (2-3 غ من بروميد البوتاسيوم في اليوم)

مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides

هناك العديد من المركبات والمجموعات الكيميائية غير سلفاميدية تتمتع بتأثير مدر للبول مثل:

- البولة (اليوريا) Urea والمدرات المشتقة من

- نواة الكسانتين،

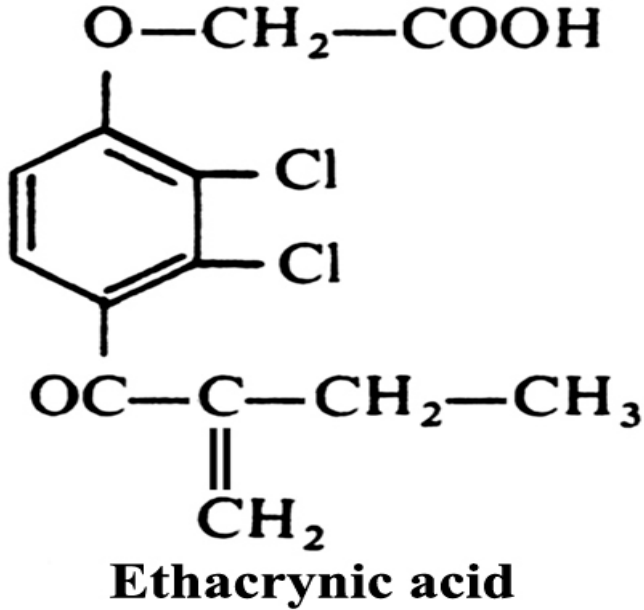
- المدرات الزئبقية،

-المدرات المضادة لتأثير الألدوستيرون.

سنهتم هنا بذكر بعض المركبات غير المصنفة في زمر كيميائية محددة

مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides



Ethacrynic acid

البنية

حمض [ثنائي كلورو-2،3] (إيثيل)

2- (أكريلونيل)-4-

فينوكسي] أسيتيك يستعمل

بشكل إيثاكريينات الصوديوم

(1) حمض الإيثاكرينيك Ethacrynic acid

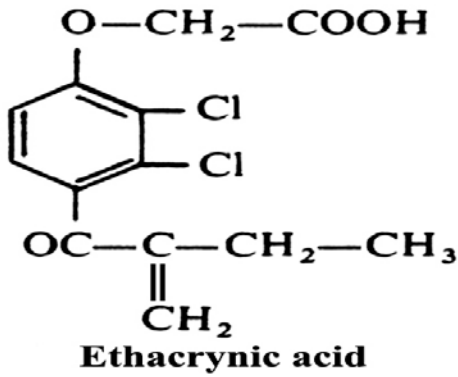
الصفات:

إيثاكريينات الصوديوم، مسحوق بلوري
أبيض اللون، ينحل بسهولة في الماء،
ينحل في المذيبات العضوية. محاليله
المائية ثابتة بدرجة حموضة معتدلة
pH=7، وتتخرب بدرجة حموضة أعلى

مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides

(1) حمض الإيثاكرينيك Ethacrynic acid

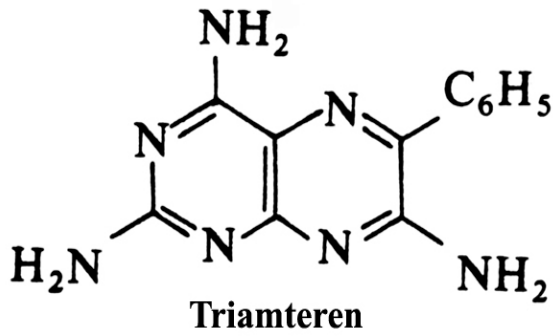


الاستعمال:

- يعد حمض الإيثاكرينيك من **المدرات القوية** وتأثيره يشابه تأثير مركب الفوروسيميد، حيث يقوم **بتثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي** بشكل رئيسي للصوديوم وبدرجة أقل للبوتاسيوم والبيكربونات. ويصل الإدرار إلى حدود **25% – 30 من حجم الرشاحة الكبية**، ويتميز **بتأثيره السريع**.
- يستعمل حمض الإيثاكرينيك (إيثاكرينات الصوديوم) **مدرأً في حالات احتباس الماء كما هو في الوذمات الرئوية والقلبية والكلوية**. ويستعمل في حالة تشمع الكبد المترافق مع سائل **الحنين Ascites**.
- يعطى بمقدار **50 – 100 ملغ** عن طريق الفم أو حقناً مع المصل الفيزيولوجي. يسبب
- استعماله بعض **التأثيرات الجانبية** مثل ارتفاع تركيز سكر الدم وحمض اليوريك ويسبب **الغثيان، القيء والإسهال**. ويجب مراقبة تركيز البوتاسيوم في الدم في أثناء الاستعمال.
- يمكن أن يستعمل حمض الإيثاكرينيك عوضاً عن الفوروسيميد عند المرضى مُفرطي التحسس للمشتقات السلفاميدية.

مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides



(2) تريامتيرين (Triamteren) (Dyrenium)

البنية:

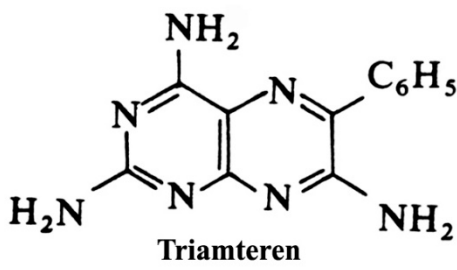
ثلاثي أمينو -2، 4، 7 فينيل
-6 بتيريدين.

الاستعمال:

- يعد التريامتيرين من المدرات المعتدلة التي تؤثر بشكل رئيسي في مستوى الأنبوب القاصي وليس له تأثير على إنزيم الأنهيدراز الكربونية. ويبدأ تأثيره بعد 2-4 ساعات من تناوله عن طريق الفم ويستمر مدة 6 ساعات. إن خصوصية هذا المركب تتمثل بانخفاض إطراح البوتاسيوم وبزيادة إطراح الصوديوم والكلور وبالتالي بزيادة حجم الإدرار للبول.
- يستعمل مدرأ في حالة الوذمات المترافقة مع تشمع الكبد وفي المتلازمة الكلائية Syndrome nephrotic، ويستعمل بالمشاركة مع خافضات التوتر الشرياني ويعطى بمقدار 0.2 – 0.6 غ عن طريق الفم.
- يسبب استعمال التريامتيرين بعض التأثيرات الجانبية مثل الغثيان والقيء وبعض التفاعلات التحسسية ويمكن أن يسبب بعض أنواع فقر الدم.
- يجب أن لا يعطى التريامتيرين للذين لديهم ارتفاع في تركيز بوتاسيوم الدم وأن لا يعطى مع أملاح البوتاسيوم.

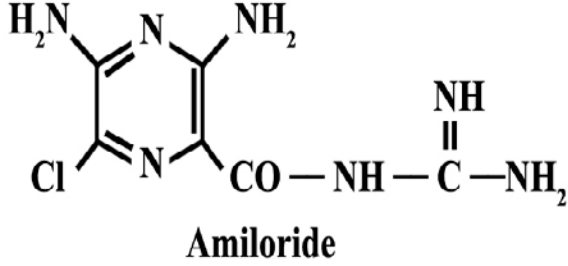
مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides



(3) أميلوريد (Midamor) Amiloride

الاستعمال:



البنية:

يعد هذا المركب من مشتقات الغوانيديين التي يعزى إليه التأثير الخافض للضغط الشرياني، ويمكن عده أيضاً من المشابهات الجزيئية للمركب السابق (تريامتيرين) حيث يحتوي على نواة البيرازين

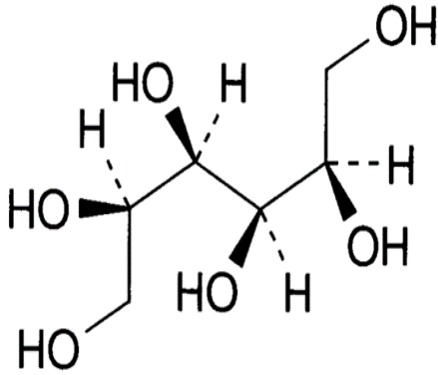
الأميلوريد من المدرات المعتدلة التي تؤثر بشكل رئيسي في مستوى الأنبوب القاصي. يبدأ تأثيره بعد ساعة من تناوله عن طريق الفم ويستمر مدة 24 ساعة. يتميز الأميلوريد أيضاً بانقاص إطراح البوتاسيوم وبزيادة إطراح الكلور والصوديوم وليس له تأثير على إنزيم الانهيدراز الكربونية. يستعمل الأميلوريد مدرأً وخافضاً للضغط الشرياني في حالة القصور القلبي وارتفاع الضغط والوذمات وتشمع الكبد ويعطى بمقدار 5 – 10 ملغ في اليوم عن طريق الفم ويمكن زيادة المقدار حتى 20 ملغ كحد أقصى في اليوم ويمكن أن يعطى بالمشاركة مع مدرات الثيازيد.

يسبب التأثيرات الجانبية نفسها للمركب السابق، وينصح بعدم تناول أملاح البوتاسيوم في أثناء الاستعمال

مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides

(4) المانيتول Mannitol



Mannitol

البنية:

كحول هكزاهيدروكسي. لا يعد ذوا با في الشحم , ولهذا لا ينتشر عبر الجهاز الهضمي فيعطى حقنا.

الاستعمال:

يستعمل في المستشفيات لتجنب الفشل الكلوي renal failure لدى بعض المرضى. يعطى بالتسريب Infusion بمقدار 1.5-2 غرام/ كلغ حسب الوزن وطبيعة المرض.

مدرات بول غير سلفاميدية

Diuretics non-sulfamides

- **مُناهضات الألدوستيرون Aldosterone Antagonists**
- ستتم دراسة مُناهضات الألدوستيرون المُدرة (السبيرانولاكتون) في بحث الهرمونات الستيروئيدية (راجعها).

انتهى الفصل