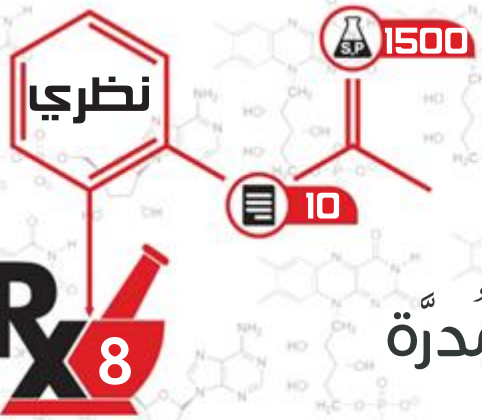


السلفاميدات
(السلفوناميدات) المُدرَّة

د. سمير نقار

08/05/2024

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

RB Pharmac

كيمياء صيدلية 1 | Pharmaceutical chemistry 1

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

أهلا وسهلا بكم زملاءنا الأعزاء في المحاضرة الثامنة من مادة الكيمياء الصيدلية

ونتمنى لكم بداية موفقة ❤ راجين من المولى التوفيق لنا ولكم

01 أسيتازولاميد Acetazolamide

02 مدرات ثنائية السلفوناميد

03 مدرات أحادية السلفوناميد

04 شروط استعمال السلفاميدات المدرة والتأثيرات الثانوية

05 مدرات بول غير سلفاميدية

مقدمة

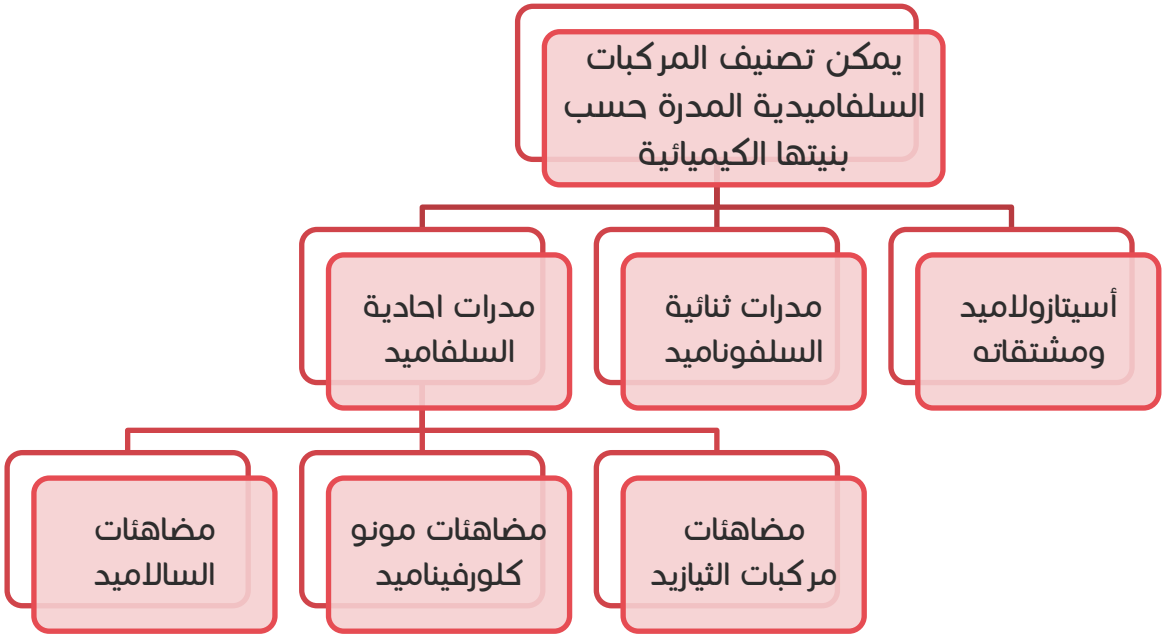
- ☑ بعد اكتشاف التأثير المضاد للجراثيم في السلفاميدات لوحظ زوال الوذمة القلبية الوعائية عند المصابين بها عند معالجتهم بالسلفاميدات.
- ☑ الدراسة الأولية لخواص السلفاميدات كمدرات بينت عدم تأثيرها إلا باستعمال مقادير سامة.
- ☑ تبين بعد ذلك أن الفعالية المدرة تنجم عن تثبيط أنزيم الأنهيدراز الكربونية والذي ينزع CO2 من حمض الكربونيك

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

فكرة:

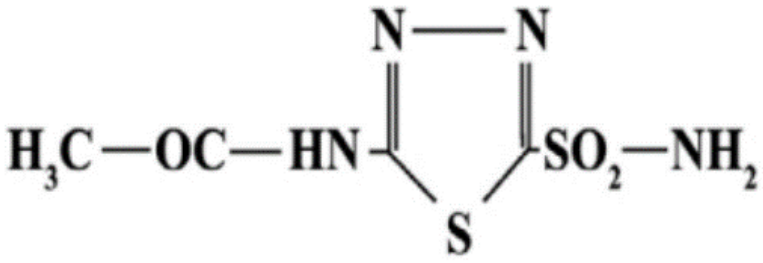
- ↙ يتحقق هذا التفاعل في العضوية الحية كما يلي:
  1. من اليمين إلى اليسار في مستوى الرئة.
  2. من اليسار الى اليمين في مستوى الكلية.

- ☑ في الحالة الطبيعية يحصل تبادل أيوني في مستوى الأنابيب الكلوية بين أيونات الصوديوم الموجودة في الرشاحة الكبيبية وبين أيونات الهيدروجين التي تنتج عن عمل أنزيم الأنهيدراز الكربونية فيصبح البول حمضياً ويستعيد الدم أيون الصوديوم للمحافظة على مخزونه القلوي.
- ☑ السلفاميدات الحاوية على مجموعة **سلفاموئيل حرة** (غير متبادلة) تثبيط أنزيم الأنهيدراز لذلك تستخدم كمدرات تؤدي إلى إدرار البول وتنشيط انطراح الصوديوم وبيكربونات البوتاسيوم والماء لذلك تكون السبب في قلونة البول وحماض العضوية.
- ☑ تستخدم أيضاً السلفاميدات **كخافضة للضغط بخاصة في مستوى العين**.



أسيتازولاميد Acetazolamide

صيغته:



Acetazolamide

صفاته:

- C4H6N4O3S2
- مسحوق مبلور عديم الرائحة والطعم قليل الإنحلال جداً في الماء والايتانول ولا ينحل في الإيثير ولا في الكلوروفورم، ينحل بسهولة في الدي ميتيل فورماميد وفي المحاليل القلوية.
- يتمتع بخاصية حمضية لوجود مجموعة السلفاموئيل.

يعاير في وسط لا مائي حيث يذاب في محلول الدي ميتيل فوماميد ويعاير بواسطة ميتيلات الصوديوم بوجود أصفر الايزارين كمشعر.

الاستعمال:

- مدراً في الآفات القلبية الناتجة عن قصور البطين الأيمن علماً أن الإحمضاض الناتج عن المدرات الأخرى يعطل عمله.
- يستعمل أيضاً في أمراض العين للمحافظة على الضغط داخل العين.
- مسكن خفيف للآلام الناتجة عن الصدمة الكهربائية
- له أعراض ثانوي يمكن احتمالها ويخشى في بعض الحالات من احمضاض الدم بشكل قوي أوانخفاض محتوى الدم من البوتاسيوم وهذا يؤدي إلى أعراض دوخة _ ألم رأس_ نعاس _ فقد شهية.

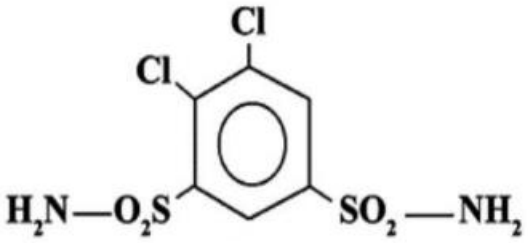
فاضي شوية نشرب قهوة بحتة بعيدة
اعزمني على نكتة جديدة
وخلي حساب الضحكة عليا

مدرات ثنائية السلفوناميد

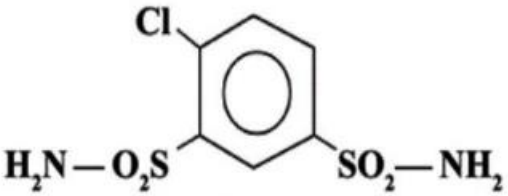
↙ علاقة البنية_التأثير:

- ✓ بإدخال مجموعة السلفاموئيل على نواة غير متجانسة (تيادي أزول) تم الحصول على الأسيتازولاميد.
- ✓ إدخال مجموعة السلفاموئيل على حلقة البنزن أدت لمركبات ليس لها فعالية.
- ✓ تم بعد ذلك اكتشاف الدي فينيل ميتان_دي سلفوناميد والذي يتمتع بخواص مثبطة لأنزيم الأنهيدراز الكربونية.
- ✓ لم يستعمل الدي فيتيل ميتان_ دي سلفوناميد في المداواة مع أنه أقوى بالفعالية من السلفوناميد، **تم التوجه لاستعمال مشتقاته**:

- مونو كلورفيناميد
- دي كلور فيناميد



دي كلور فيناميد



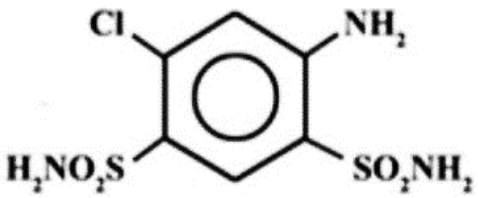
مونو كلور فيناميد

- ✓ تتميز بنيتها بوجود ذرة كلور بوضع أورتو بالنسبة لإحدى مجموعتي السلفوموئيل.
- ✓ هذا التوضع على حلقة البنزين يؤدي لظهور ميزة فيزيولوجية هامة بحيث تساعد هذه المركبات بطرح أيون الكلور عن طريق البول
- ✓ هذه المركبات تثبط عمل أنزيم الأنهيدراز الكربونية وتؤثر بطريقة مباشرة بتثبيط إعادة الامتصاص الإنبوبي للكلور والصوديوم لذلك تدعى بالمدرات الملحية.
- ✓ من المدرات ثنائية السلفوناميد مركب السالاميد.

السالاميد salamide

وهو مشتق أميني للمونو كلور فيناميد ويعد المادة الأولية في استحصال المدرات السلفاميدية (مجموعة التيازيد).

↙ صيغته:



سالاميد

مجموعة الثيازيد Thiazides:

البنية العامة:

☒ تحتوي بنية مركباتها بشكل رئيسي على:

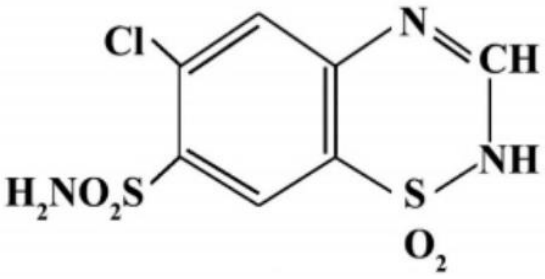
1. مجموعة سلفاموئيل غير متبادلة
2. ذرة كلور

☒ حيث نجد في بنيتها الوظائف الرئيسية الموجودة في المونو كلور فينواميد والسالاميد

☒ مجموعة الثيازيد: كلوروتيازيد _ هيدروكلوروثيازيد_ هيدروفلو ميتيازيد _بوتيزيد _بنز هيدرو فلو ميتيازيد – سيكلو بنتيازيد – ميتيكلو تيازيد - بولي تيازيد.

الكلوروتيازيد $C_7H_6ClN_3O_4S_2$

صيغته:



صفاته:

- يستحصل عليه من تفاعل حمض الفورميك مع السالاميد.
- مسحوق مبلور أبيض عديم اللون والرائحة، لا ينحل في الماء وقليل الانحلال جداً في الكحول ينحل بقوة في الدي ميتيل فورماميد.
- إن وجود وظيفتي السلفاموئيل يعطيه خواص حمضية لذلك فهو ينحل في المحاليل القلوية (تتخرب عند الحفظ وبالحرارة)

المقايسة: يسلك سلوك الكلوروتيازيد سلوك الحموض الضعيفة ثنائية التكافؤ ويعاير بوسط لا مائي

الاستعمال:

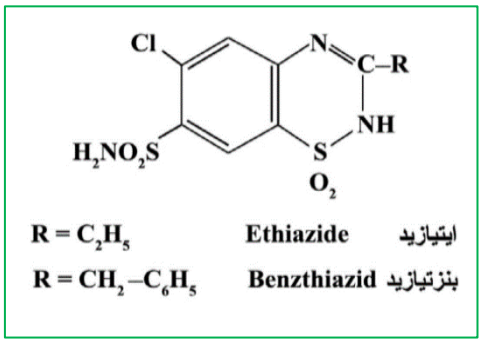
- يقوم الكلوروثيازيد بتثبيط إعادة الامتصاص الانبوبي لبعض الكهارل والماء المرافق لها.
- يثبط أنزيم الأنهيدراز الكربونية ويعتبر من زمرة المدرات الملحية.
- يحدث إدرار شديد للكلور والصوديوم وبدرجة أقل للبوتاسيوم والبيكربونات ولا يسبب احمضاض الدم، لذلك فعاليته المدرة تدوم فترة طويلة وهذا ما يميزه عن الأسيتازولاميد الذي تنعدم فعاليته نتيجة احمضاض الدم.
- يستعمل مدراً في الأمراض القلبية والوذمات والتشمعات الكبدية ويستعمل أيضاً خافض للضغط بالمشاركة مع خافضات أخرى
- يستحسن عند المعالجة الإقلال من تناول الأملاح الصودية وتعويض أيون البوتاسيوم بتناول 1-3 غرام من kCl.

مشتقات الكلوروثيازيد (تابعة للكلوروثيازيد)

↙ علاقة البنية _ التأثير:

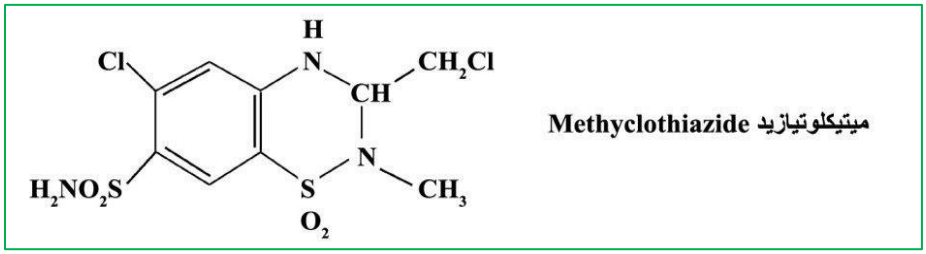
1. إشباع الرابطة المضاعفة بين ذرة الكربون ٣والآزوت ٤ (هيدروثيازيد) يؤدي إلى:
   - تقوية الفعالية بمقدار ١٠ مرات.
   - زيادة مدة الفعالية وينتج عن ذلك إنقاص عدد الجرعات اليومية.
2. ادخال متبادلات على الكربون ٣على مشتق ثيازيد:

صيغته



3. ادخال متبادلات على ذرة الكربون ٣ والآزوت ٤ معاً:
   - يؤدي إلى تقوية الفعالية وزيادة مدة تأثير هذه المركبات، من هذه المركبات ميتيكلوثيازيد وبولي ثيازيد.

صيغته



↙ الاستعمال:

تستعمل مشتقات الكلوروثيازيد في مواضع استعمال الكلوروثيازيد ولكن بمقادير وجرعات أقل، و من مساوئ استعمالها زيادة انطراح البوتاسيوم مع البول.

No pain no gain
And don't forget every day is day one...

مدرات أحادية السلفوناميد

↙ علاقة البنية بالتأثير:

- تتشابه مجموعتا **السلفو** (-SO3H) و**الكربوكسيل** (-COOH) في بعض خواصهما الكيميائية وهذا التشابه موجود في بعض مشتقاتهما.
- مجموعة **السلفاموئيل** (_SO2_NH2) ومجموعة **الكارباموئيل** (_CO_NH2) تؤدي هذه المشابهة الكيميائية أحياناً إلى مشابهة في التأثير الفارماكولوجي حيث أن الفعالية الفارماكولوجية لا تتغير عند استبدال إحدى المجموعتين بالأخرى المشابهة لها.
- تشكل المجموعات المتشابهة بنيوياً وفارماكولوجياً فيما بينها ما يعرف **بالايزوسيترات** (المتماثلات التجسمية).

- SO_2_OH مع _CO_OH
- SO_2_NH_2 مع _CO_NH_2
- _SO_2_ مع _CO_

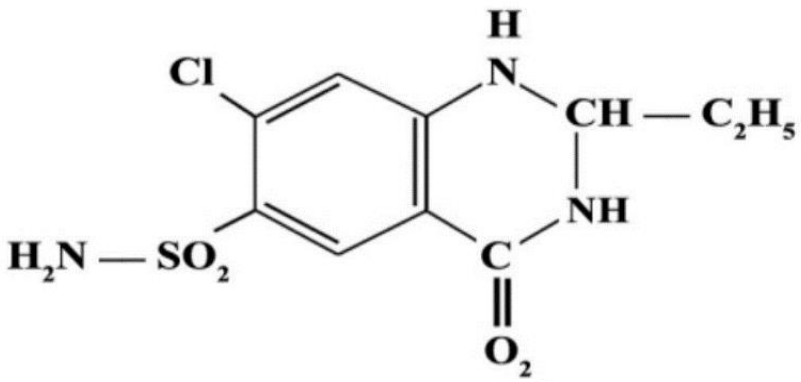
- التشابه في البنية الكيميائية لا يؤدي بالضرورة إلى تشابه فارماكولوجي إيجابي فقد يحدث تأثير فارماكولوجي **عكسي** كما في السلفاميدات المضادة للجراثيم وحمض بارا أمينو بنزوئيك.
- أكدت التجارب على المركبات ثنائية السلفوناميد (مجموعة الثيازيد) أن الاحتفاظ بمجموعة سلفاموئيل مرة واستبدال مجموعة كربوكسيل أو كاربامويل (متبادلة أو غير متبادلة) بالمجموعة الأخرى يؤدي إلى مركبات جديدة لها الفعالية المدرة نفسها.

مضاهئات مركبات الثيازيد

كينيتازون Quinethazone :

- مدر ملحي له تأثير خفيف على إطراح البوتاسيوم وقد يؤدي إلى ظهور أعراض تحسسية.

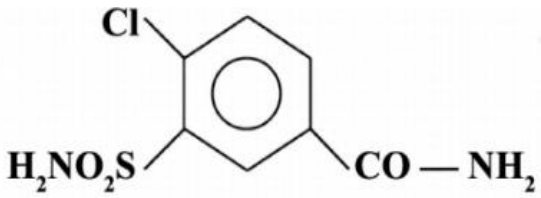
↙ صيغته:



مضاهئات مونوكلورفينامید

استبدال مجموعة كاربامويل (متبادلة أو غير متيادلة) بمجموعة السلفاموئيل SO2NH2 المتوضعة في الموقع بارا بالنسبة لذرة الكلور في بنية المونوكلورفينامید إلى مركبات مدرة جديدة ومنها سولكلاميد Sulclamide _كلوباميد Clopamide_ كلورتاليدون_إندابامید

↙ صيغته:



سولكلاميد Sulclamide

إندابامید Indamide:

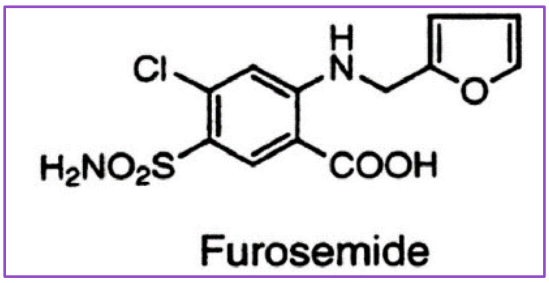
- يعد مشابهاً من مشابهات المونو كلور فينامید وكذلك يعد إيزوستير المونوكلورفيامید.
- يعد الإندابامید أحد مشتقات الكلوروبنزامید الذي يحمل جزء ذواب في الشحميات هو الميتيل أندوليل.
- مدر للملح والسوائل وخافض للضغط الدموي ويمكن اعطاؤه بمشاركة أدوية إخرى خافضة للضغط.
- له نفس التأثيرات الثانوية التي تسببها السلفاميدات المدرة من مجموعة الثيازيد.

مضاهئات السالاميد

الفوروسيميد Furosemide:

↙ صفاته:

- يتميز مركب الفوروسيميد عن المدرات السلفاميدية السابقة **بسرعة تأثيره وقوته**.
- يكون تأثير السلفاميدات المدرة في مستوى الأنبوب الكلوي الداني والفوروسيميد يؤثر بشكل خفيف في هذا المستوى ولكن بالإضافة إلى ذلك فهو:
  - 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.



Furosemide

- سرعة تأثيره تجعله ذات أهمية في معالجة الوذمات الرئوية **في حالة القصور القلبي الحاد**.
- يسبب استعماله **تأثيرات سامة للأذن** (فقد سمع مؤقت أو دائم) ويجب إنقاص المقدار والمعالجة بحذر عند مرضى القصور الكلوي.

بوميتانيد:

- ينتسب إلى المدرات المشابهة للفوروسيميد إذا استبدل بمجموعة الكلور في بنية الفوروسيميد (الموقع 4) مجموعة الفينوكسي وتحولت مجموعة الأمين في الموقع 6 إلى الموقع 5 أدت هذه التعديلات إلى جعل تأثير البوميتانيد كمدر أقوى ب 50 مرة من الفوروسيميد.

↙ الاستعمال:

- يستعمل كمدر في حال الوذمات الكلوية أو الكبدية أو القلبية المنشأ.
- لا يعطى في حالة الإعتلال الدماغي والكبدي وفي حالة انسداد المسالك البولية.
- له تأثيرات جانبية مثل التجفاف_هبوط الضغط_وهبوط محتوى الدم من الصوديوم.
- يسبب ارتفاعاً في سكر الدم ونقصاناً في بوتاسيوم الدم وتفاعلات تحسسية جلدية.

شروط استعمال السلفاميدات المدرة والتأثيرات الثانوية

تختلف المقادير المستعملة من مركب إلى آخر لذلك من الضروري مراجعة الوثائق الخاصة بمقادير الاستطباب لكل مركب.

↙ استطباب هذه المركبات في:

- الوذمات بكل أنواعها
- السمنة
- ارتفاع الضغط
- تشمع الكبد (مع بعض الاستثناءات)

ميزة هامة في استعمال هذه المركبات هي قدرتها على خفض الضغط بمقادير أقل من المستعملة بشكل اعتيادي في الادرار.

التأثيرات الجانبية

- زيادة انطراح البوتاسيوم مع البول
- خلل في توازن بعض مكونات الدم الأخرى مثل حمض اليوريك وهذا الاحتمال يستدعي توخي الحذر عند استعمال هذه السلفاميدات من قبل مرضى النقرس لأن هذه المركبات تزيد من مقداره في الدم.
- عند استعمال المدرات في معالجة ارتفاع الضغط يجب القيام بحمية شديدة عن الأملاح الصودية خاصةً الموجودة في الأطعمة وبهذه الحالة ينصح بتناول الأملاح البوتاسية.

مدرات بول غير سلفاميدية

↙ توجد العديد من المركبات غير السلفاميدية تتمتع بتأثير مدر للبول مثل:

- البولة(يوريا)
- والمدرات المشتقة من: (نواة الكسانتين المدرات الزئبقية المدرات المضادة لتأثير الألدوستيرون)

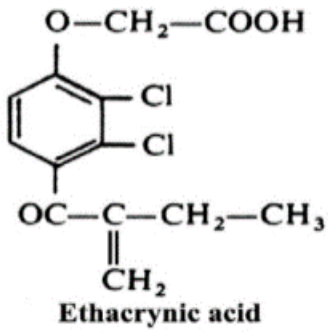
↙ من مدرات البول غير السلفاميدية:

- حمض الإيثاكرينيك_تريامتيرين_أميلوريد_المانيتول_مناهضات الألدوسيترون.

حمض الإيثاكرينيك

↙ الاستعمال:

صيغته



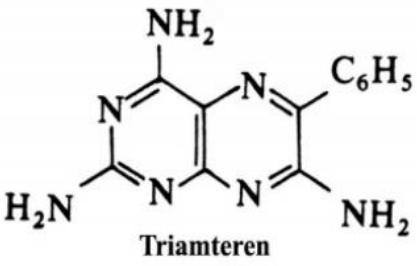
Ethacrynic acid

- يعد من المدرات القوية ويشابه تأثيره مركب الفورسيميد حيث يقوم بتثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي بشكل رئيسي للصوديوم وبدرجة أقل للبوتاسيوم والبيكربونات ويصل الإدرار إلى حدود 25٪ من حجم الرشاحة الكبيبية ويتميز بتأثيره السريع.
- يمكن أن يستعمل عوضاً عن الفوروسيميد عند المرضى مفرطي التحسس للمشتقات السلفاميدية.

التريامتيرين

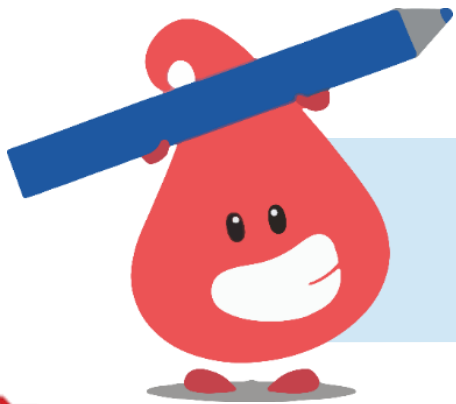
↙ الاستعمال:

صيغته



Triamteren

- ✪ يعتبر من المدرات المعتدلة يؤثر بشكل رئيسي في مستوى الأنبوب القاصي وليس له تأثير على أنزيم الأنهيدراز الكربونية.
- ✪ خصوصية هذا المركب تتمثل بإنقاص إطراح البوتاسيوم وزيادة إطراح الصوديوم والكلور وبالتالي زيادة في حجم إدرار البول.
- ✪ يجب ألا يعطى التريامتين للذين لديهم ارتفاع في تركيز بوتاسيوم الدم وألا يعطى مع أملاح البوتسيوم.



انتهت المحاضرة
نلقاكم في المحاضرة القادمة
لا تنسونا من صالح دعائكم