



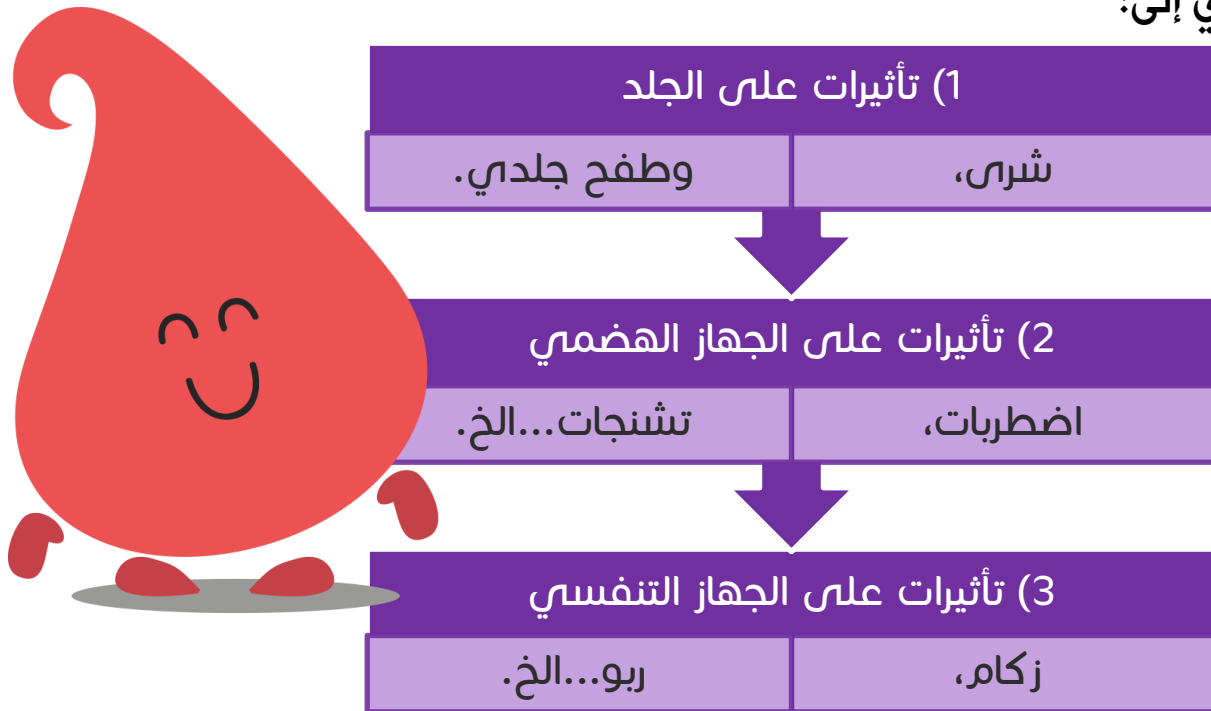


## الأدوية المؤثرة على الهستامين ومضادات الهستامين

## Histamine and Antihistaminic Agents

## المقدمة:

➤ تشمل مضادات الهستامين المركبات التي تعاكس تأثير الهستامين، فالهستامين يؤدي إلى:



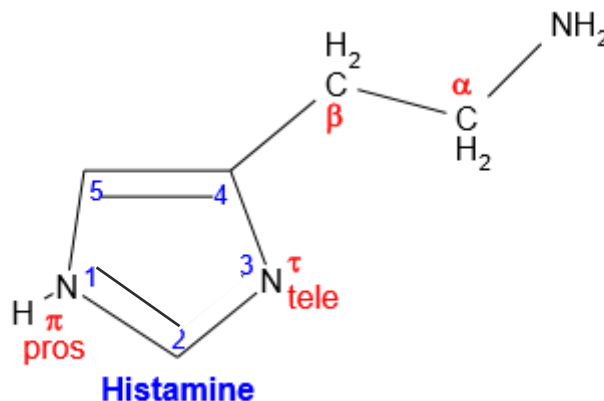
➤ تعزى فعالية الهستامين الى تأثيره المنشط لنوعين من المستقبلات (H1-H2):





➤ يعد الهيستامين من مشتقات البيتا إيميدازول إيتيل أمين  $\beta$ -imidazolyl ethylamine التي تتواجد في أنسجة الثدييات، تتركز التأثيرات الفيزيولوجية الرئيسية للهيستامين على <sup>(1)</sup> الجهاز القلبي و <sup>(2)</sup> العضلات غير الوعائية و <sup>(3)</sup> الغدد خارج الصم و <sup>(4)</sup> لب الكظر، وفي جميع الاحوال يلعب الهيستامين دور هام <sup>(1)</sup> كمرسال كيميائي مكون من مجموعة مختلفة من السبل المتواجدة في المتعضيات متعددة الخلايا مما يسمح له بنقل التفعيل إليها كما ان تدخل الهيستامين <sup>(2)</sup> كوسيط في التفاعلات التأقية وفرط الحساسية وتنظيم الإفراز الحمضي، قاد إلى إيجاد صفوف جديدة من الأدوية المستخدمة في معالجة الإضطرابات التأقية والهضمية وفرط الإفراز الهضمي.

### الهيستامين Histamine:



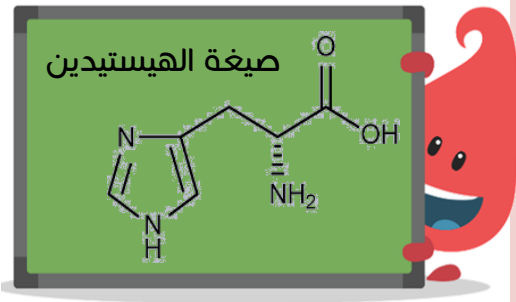
عرف الهيستامين عادة 4(5)-(2-aminoethyl)imidazole وتتكون بنيته من مركب إيميدازولي حلقي غير متجانس و سلسلة جانبية للإيتيل أمين، تصنف مجموعات الميثيلين المكونة لسلسلة أمينو إيتيل الجانبية إلى  $\alpha$  و  $\beta$  ترتبط السلسلة الجانبية بواسطة  $\beta$ -CH<sub>2</sub> بالموضع (4) من حلقة الإيميدازول

يشار إلى N الموجودة في الموضع (1) من الإيميدازول القسم الأمامي Pros ( $\pi$ ) و N في الموضع 3 والقسم النهائي هو Tele ( $\tau$ ) وتميز N في السلسلة الجانبية بالرمز N<sup>a</sup>.





نواة الإيميدازول "Ar"، فصيغة الهيستامين  
بشكل عام  $Ar-CH_2-CH_2-NH_2$ .  
يمكن استبدال الهيدروجينات بجذور أخرى، ومن  
خلال صيغة أي مركب يمكننا معرفة فيما إذا كان  
يسبب حساسية أم لا، فعندما يملك صيغة مشابهة  
لصيغة الهيستامين ← تأثيرات تحسسية.



### من أين ينشأ الهيستامين؟

يتشكل انطلاقاً من الحمض الأميني "الهيستيدين"،  
حيث يتم حذف (خسف) "المجموعة (الهيدروكسيلية  
بواسطة أنزيمات نوعية تقوم بعملية  
Decarboxylation ← نحصل على هيستامين.

## التشرد والصنوانية (التماكب النزوح) : Ionization and Tautomerism

- إن الهيستامين مركب عضوي قلوي قادر على التواجد على شكل مزيج من عدة أنواع من الصنوان Tautomeric Specices المختلفة المتشردة وغير المشحونة

$$N^{\pi}.pK_{a1}=5.80. \quad N^{\pi}.pK_{a2}=9.40. \quad N^{\tau}.pK_{a3}=14.0$$

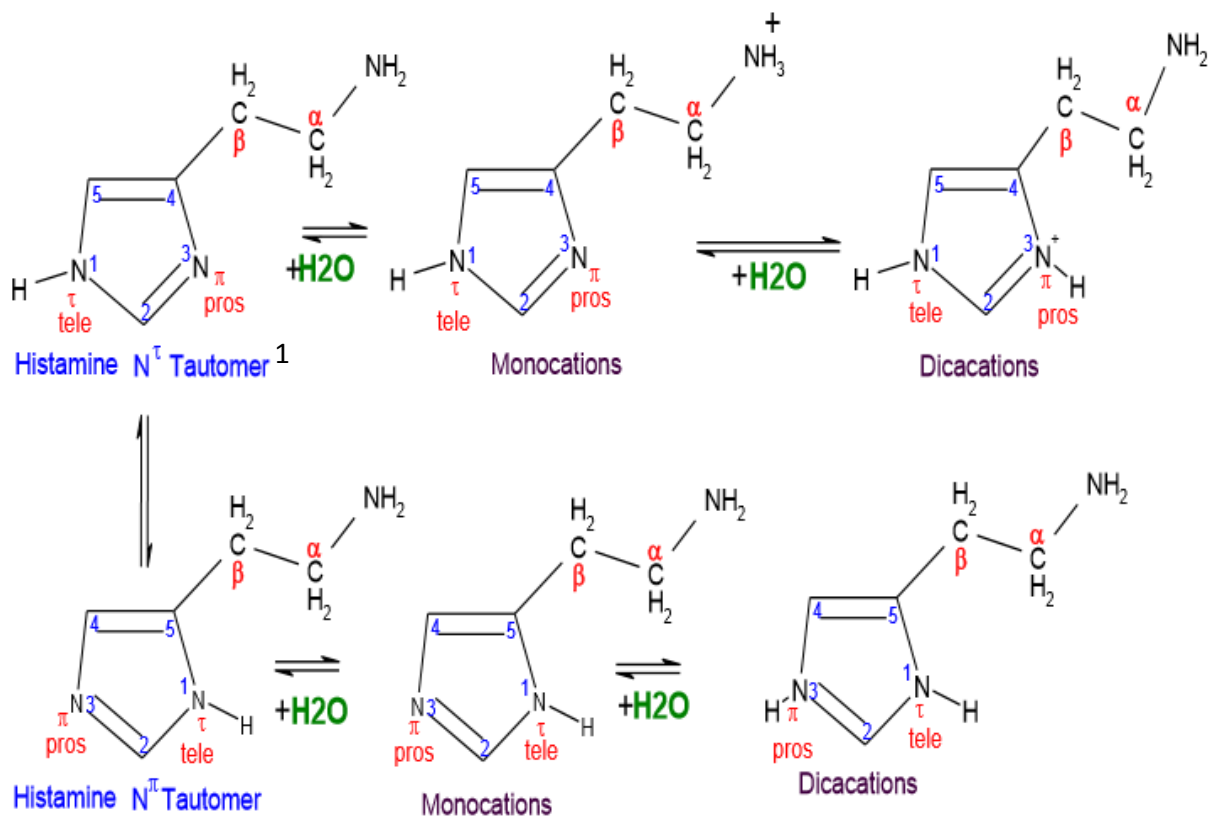
- الهيدروجين الموجود على الحلقة العطرية ممكن أن يكون حركي، لذلك سيتشكل عدة مصاوغات، فيتشكل عدة قيم لل  $pK_a$  "فهو مركب مذبذب".
- يتواجد تقريباً الهيستامين حصرياً بنسبة (96.6%) كأنواع مقترنة أحادية لشحنة الأيجابية بشكل  $(\alpha NH_3^+)$  في  $PH=7.4$  الفيزيولوجية وقد حسبت نسبة تراكيز



الصنوان (Tautomer  $N^t-H \setminus N^\pi-H$ ) فكانت 2.4 وهذا بدوره يشير بأنه في المحاليل المائية يتواجد 80% من الهيستامين كأحادي الشحنة الإيجابية (Monocation) على شكل  $N^\pi-H$  و 20% منه على شكل  $N^t-H$ .

• توحى دراسات علاقة البنية بالتأثير بأن  $(\alpha NH_3^+)$  أحادي الكاتيون للهيستامين هام في تعزيز الفعالية عند مستقبلات الهيستامين والتواجد العابر لأكثر أنواع الهيستامين غير المشحونة المحبة للدسم وبالتالي يمكن أن يتوضع مؤقتاً في أغشية الخلية.

• وتدعم دراسات أخرى الاقتراح أن الصنوان  $N^\pi-H$  أحادي الكاتيون الهيستامين يعتبر نوعياً فارماكولوجياً على مستقبلات  $H_1$  بينما تعتبر الصنوان 1,3 هامة وانتقائية في تنبيه مستقبلات  $H_2$  كما هو موضح في الصيغ التالية:



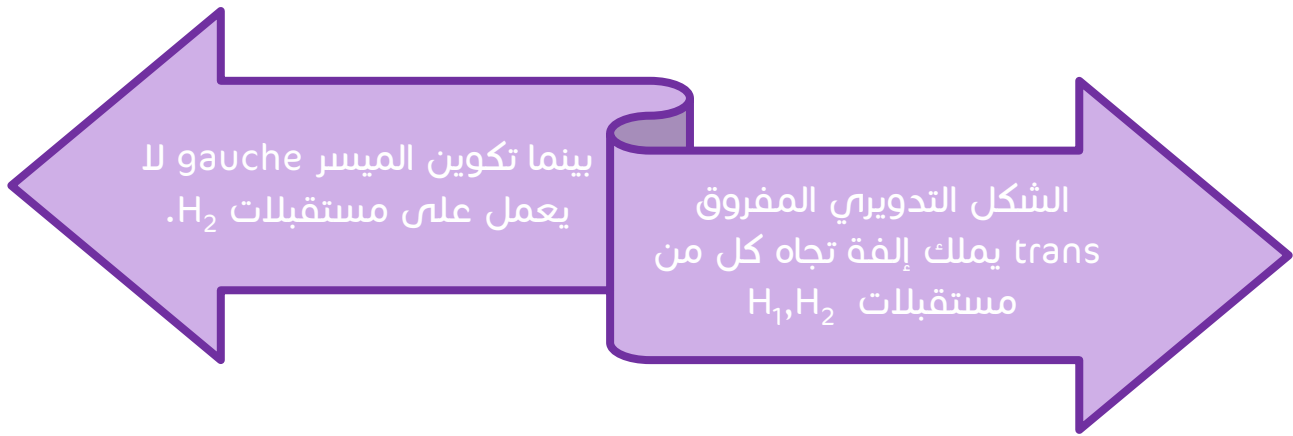
نلاحظ أن الهيستامين يأخذ عدة وضعيات (يملك عدة مصاوغات) وكل منها يملك تأثير معين.

<sup>1</sup> نلاحظ أن الرباط المضاعف في بنية الهيستامين ممكن ان يكون بين الذرة رقم 1-2 أو 2-3.



## الكيمياء الفراغية Stereochemistry

- يعتبر الهيستامين جزيئة عديمة التناظر المرآتي achiral molecule وعادة تعرف مستقبلات الهيستامين بأنها تملك انتقائية فراغية تجاه الروابط عديمة التناظر المرآتي.
- إن دراسات نماذج الجزيئة وعلاقة البنية بالتأثير في تأثير التصاوغ التكويني على فعالية الهيستامين تدل على قوة البنى التدويرية trans-gauche في تفعيل مستقبلات هذه المادة، كما أن الدراسات المتعلقة بنظائر الهيستامين التكوينية تدل بأن:



## الإصطناع الحيوي والتوزع للهيستامين Biosynthesis and Distribution:

يتم اصطناع الهيستامين إعتباراً من الحبيبات (السيتوبلاسمية في الخلايا المخزنة الرئيسية) (الخلايا البدينة والأسكات).

- يتشكل الهيستامين عادة اعتباراً من الحمض الأميني S- Histidine بتحفيز إما Pyridoxal Phosphate المعتمدة على أنزيم Histidine decarboxylase (HDS) أو Aromatic amino Acid decarboxylase (AADC) لكن الركازة الخاصة تملك إلفة أكبر اتجاه HDS، تتضمن مثبطات HDS Fluoromethyl Histidine ( $\alpha$ -FMH) وفلافونيدات معينة وبالرغم من ذلك لم يثبت بأن HDSIs مفيدة سريريا.



يتواجد الهيستامين غالباً في كل أنسجة الثدييات بتركيز تتراوح من 1 إلى أكثر من 100 مكغ/غ، تتواجد هذه الركازة بتركيز عالية خاصة في الجلد ومخاطية القصبات ومخاطية الامعاء وتتواجد بتركيز أعلى في السائل الدماغي الشوكي للثدييات أكثر منه في البلازما وسوائل البدن الأخرى.

## التخزين والتحرر Storage and Release

يتم اصطناع معظم الهيستامين وتخزينه في الخلايا البدينة والخلايا المنتجة للحبيبات المحبة للأسس

ثم يتم تخزين معقد بروتين هيستامين في الحويصلات المفرزة وتحرر بإفراز محتواها الخلوي Eocytosis باستجابة لمجال واسع من المحرضات المناعية (ضد-مستضد) وغير مناعية (منتجات الجراثيم والتأثيرات الفيزيائية والتأثيرات الكولينرجية).

يبدأ تحرر الهيستامين (بدوره وسيط في تفاعلات فرط الحساسية) بتفاعل معقد مستضد IgE مع غشاء الخلايا المخزنة للهيستامين.

يقود هذا التفاعل إلى تفعيل الفوسفوكيناز داخل الخلوي intracellular-p hosphookinase مما يؤدي إلى تراكم inositol phosphates diacylglycerols و  $Ca^{+2}$  ينتج تحرر الهيستامين بالإفراز الخلوي التسريبي بعد فك حوصلة الهيستامين من الخلايا المخزنة، ويتم تحرر الهيستامين ن الخلايا البدينة في مخاطية المعدة بواسطة الغاسترين والأسيتيل كولين.

و تدل الدراسات الكيميائية العصبية بأن الهيستامين يتم تخزينه في أماكن عصبية انتقائية في الجملة العصبية المركزية (CNS).



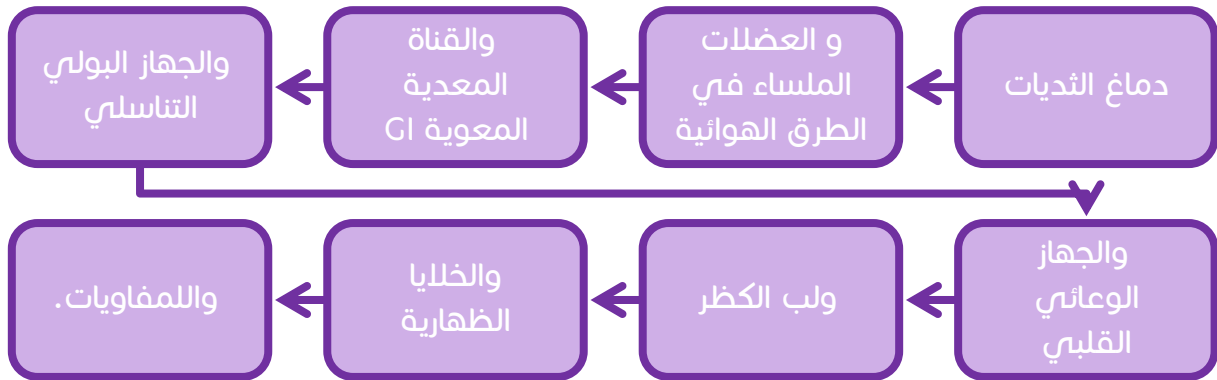
## المستقبلات Receptors

➤ عندما يتحرر الهستامين تحدث التأثيرات الفارماكولوجية بتوسط مستقبلات سطح الخلية النوعية.

➤ يقترح التحليل الفارماكولوجي الشامل وجود ثلاث أنواع على الأقل من مستقبلات الهستامين المختلفة H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>:

➤ مستقبلات الهستامين H<sub>1</sub>:

▲ لقد تم كشف مستقبلات الهستامين H<sub>1</sub> في أنسجة مختلفة واسعة:



▲ ولقد حددت بنية مستقبلات الهستامين H<sub>1</sub> وتبين أنها تملك ملامح مختلفة هامة تميزها عن مستقبلات الهستامين H<sub>2</sub> يملك بروتين المستقبل H<sub>1</sub> كتلة جزيئية 56KDa.

▲ يمثل التعاقب الناتج في بروتين المستقبل H<sub>1</sub> البقري بسلسلة من 491 حمض أميني.

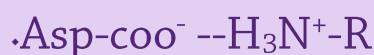
▲ يتكون هذا المستقبل بنيوياً من سبعة حقول غشائية كارهة للماء Transmembrane (TMs) مميزة لمعظم مستقبلات البروتين G.

▲ إن العروة الثالثة داخل خلوية للمستقبل كبيرة جداً وتبلغ 212 حمض أميني وذيل النهاية C داخل خلوية قصير نسبياً (17 حمض أميني)، ولقد زودت دراسات موقع الطفرات المباشرة ببرهان على ارتباط حقول منبهات الهستامين H<sub>1</sub> وحاجباته أن:



العروة الثالثة (TM3) والعروة الخامسة (TM5) من الحقول الغشائية لبروتين المستقبل مسؤولتان عن ارتباط الهيستامين.

كما أن الأسبارتات (107) الموجودة في المستقبل تعتبر المسؤولة الأساسية لإرتباط الهيستامين ومناهضات H<sub>1</sub> بالمستقبل وقد يكون ذلك نتيجة التفاعل

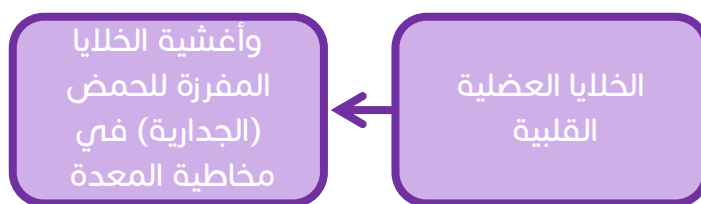


يعرف الأسبارجين (207) الموجود في حقل (TM5) بتفاعله مع نتروجين N<sup>τ</sup> الموجودة في حلقة الإيميدازول للهيستامين.

بينما تبين بأن الليزين (200) يتفاعل مع N<sup>π</sup> النيوكليوفيلية ذات الرباط العادي يتضمن تمرير الإشارة (التفعيل) في مستقبلات الهيستامين H<sub>1</sub> تفعيل الفوسفوليپاز C (PLC) مما ينجم عنه تراكم inositol phosphate وزيادة حركة ال Ca<sup>+2</sup> في معظم النسج.

✌ مستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub>:

✦ وقد تم كشف مستقبلات الهيستامين H<sub>2</sub> في عدد واسع من الأنسجة بشكل واضح في الحالات العلاجية:



وتتوسط هذه المستقبلات تأثيرات الهيستامين المفرزة للحمض.

✦ تتميز مستقبلات H<sub>2</sub> بميزات عامة تتجلى بوجود البروتين G المقترن بالمستقبل ذو الكتلة الجزيئية 59KD و مواقع N-Glycosylation غير الأساسية في مكان محدد من النهاية C، يتجلى الاختلاف الواضح بين بنى نساءل مستقبلات H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> بأن العروة الحويصلية الثالثة أقصر و عروة النهاية C أطول في بروتين المستقبل H<sub>2</sub>,



كما أن الاسبارتات الموجودة على طول TM3 مع الاسبارتات وبقية التيروسين الموجودة في TM5 تعتبر مسؤولة كما يبدو على ارتباط الهيستامين. يتم حدوث التأثيرات الفيزيولوجية والفارماكولوجية لروابط مستقبلات  $H_2$  بواسطة تنبيه البروتين G المقترن بالمستقبل والذي بدوره يفعل أدينيلات سيكلاز والأدينوزين أحادي فوسفات الحلقي المرسال الغشائي الثاني.

#### 👉 مستقبلات الهيستامين $H_3$ :

- ★ اكتشفت نساءل مستقبلات الهيستامين البشرية  $H_3$  عام 1999 وكانت فكرة مثيرة للاهتمام جديدة معتبرة في حقل مستقبلات الهيستامين.
- ★ يعتقد بأن مستقبل  $H_3$  يقوم بدور مستقبل ذاتي عصبي ينظم اصطناع الهيستامين وتحرره من CNS، وقد ركزت الدراسات اللاحقة على موقع الهيستامين في النسيج المحيطية بما فيها مخاطية المعدة حيث يمكن أن تتحكم هذه المستقبلات سلباً في <sup>(1)</sup>إفراز الحمض المعدي و <sup>(2)</sup>في النهايات الودية القلبية في العضلة القلبية.
- ★ على الرغم من أن آليات الإشارة في مستقبلات  $H_3$  لم تتوضح بشكل كامل فإن ذلك يدعم الدليل بكون هذه المستقبلات تنتمي إلى عائلة المستقبلات المقترنة بالبروتين G.

#### ④ مستقبلات الهيستامين $H_4$ :

- ★ وقد تم تقرير مستقبل هيستامين جديد نوع  $H_4$  أول مرة في عام 2000، يتميز بوجود 390 حمض أميني وبروتين G المقترن ب 40% من المستقبل المطابقة للمستقبل  $H_3$ .
- ★ يتواجد هذا المستقبل في مواضع محددة جداً، أولاً في <sup>(1)</sup>أنسجة الامعاء و <sup>(2)</sup>الطحال و <sup>(3)</sup>الغدة التوتية و <sup>(4)</sup>الخلايا المناعية الفعالة مثل T والعدلات والحمضات، وهذا بدوره يدل على الدور الهام لمستقبلات  $H_4$  في تنظيم الوظيفة المناعية.



## إنهاء فعل الهيستامين Termination Of Histamine Action

يوجد ثلاث طرق لإنهاء فعل الهيستامين:



### 1. الإلتقاط الخلوي Cellular Uptake:

أظهرت الدراسات المجرة على الحيوانات بأن التقاط الهيستامين يتم بوجود خلايا عديدة وخاصة، وبأن الإلتقاط عملية جزئية معتمدة على  $\text{Na}^+$  الموجود في الفُدد المعدية عند الأرنب ومن ثم يستقلب الهيستامين بوحدة من هذه الخلايا.

### 2. تخميد الحساسية للخلايا<sup>1</sup> Desensitization of Cells:

إن بعض مستقبلات  $\text{H}_1$  تحوي أنسجة يوجد فيها فقد متجانس في الحساسية لتأثيرات الهيستامين ربما يكون ناجم عن تعديل أو تطفير المستقبل.

<sup>1</sup>أي تخفيف حساسية النسيج تجاه Reaction مع الهيستامين.



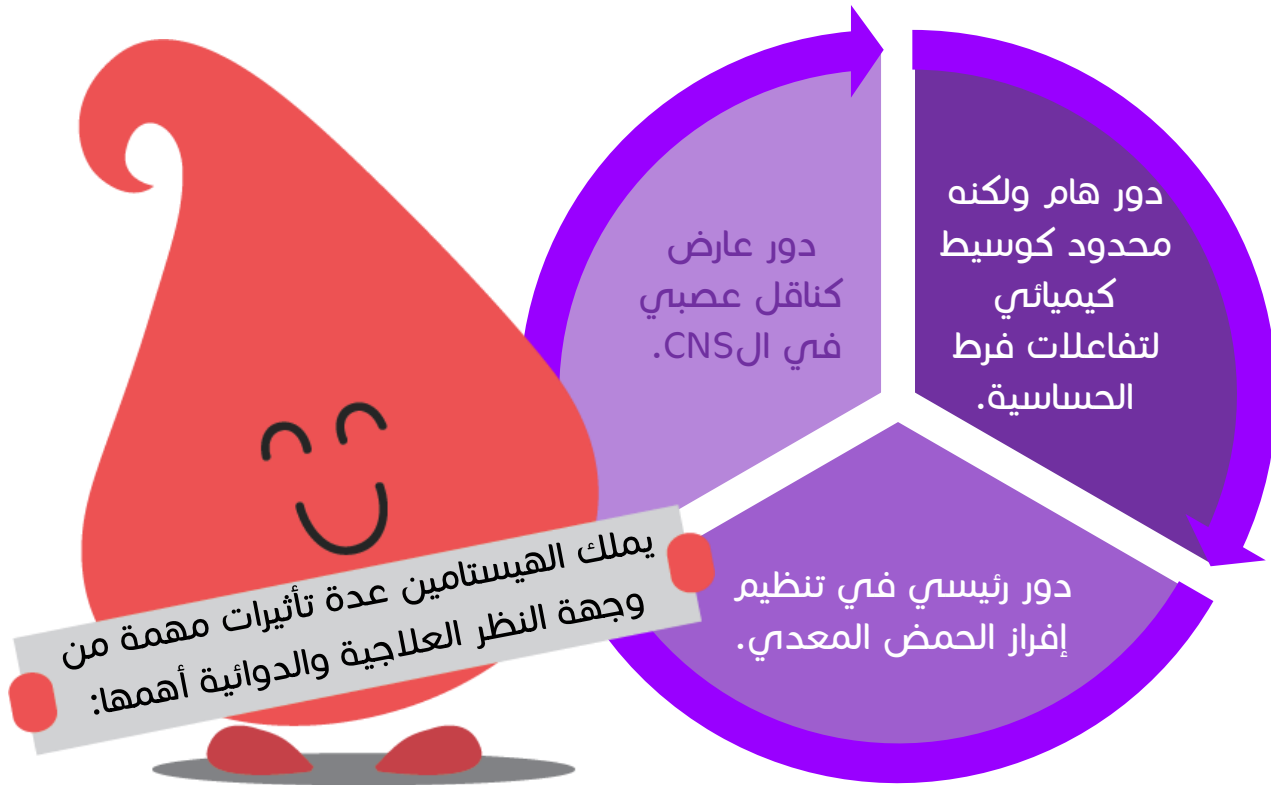
## 3. الاستقلاب Metabolism:

إن الطريق الأكثر شيوعاً لإنهاء فعل الهستامين يتجلى بـ:

## التعطيل الأنزيمي Enzymatic inactivation

يتوزع الأنزيم الهستاميني (HMT) N-Methyl Transferase بشكل واسع في الأنسجة الثديية ويحفز نقل مجموعة الميثيل من S-adenosyl-L-methionine (SAM) إلى الآزوت الحلقى في الهستامين فينتج: N<sup>t</sup>-Methylhistamine و S-adenosyl-L-homocysteine تتعرض مادة الهستامين لعملية نزع أمين تأكسدي بواسطة أنزيم Diamine oxidase (DAO)، فينتج Imidazole acetic acid وهو مركب غير فعال فيزيولوجياً ينطرح في البول وبشكل مشابه يتحول N<sup>t</sup>-Methylhistamine بواسطة أنزيم DAO ومونوأمينو أوكسيداز MAO إلى N-Methyl Imidazole acid.

وظائف الهستامين داخلي المنشأ فيما يتعلق بالتدخل الفارماكولوجي:





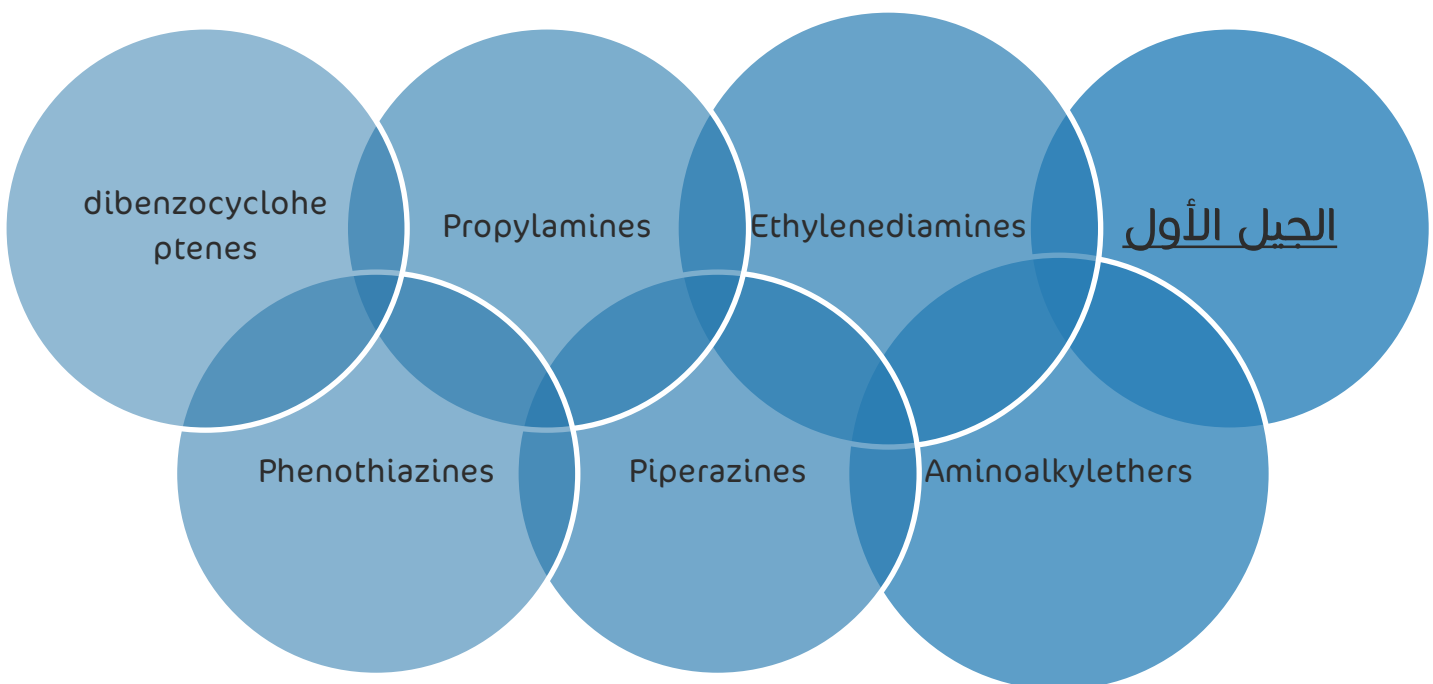
## مضادات الهيستامين $H_1$ :

يشير مصطلح العوامل المضادة للهيستامين تاريخياً إلى الأدوية التي تحجب تأثيرات الهيستامين على مستقبلات  $H_1$  أكثر من مستقبلات  $H_2$ .

بدأ تطور الأدوية المضادة للهيستامين في أكثر من خمسة عقود مضت مع اكتشاف بأن **Piperoxan** يمكن أن يقي الحيوانات من التشنج القصبي المحدث بسبب الهيستامين، أتبعته هذه النتيجة بإصطناع عدد من مركبات **N-Phenylethylenediamines** بفعاليات مضادة للهيستامين أعلى من تلك العائدة لل **Piperoxan**.

قادت دراسات علاقة البنية بالتأثير التقليدية البعيدة في هذه السلسلة المعتمدة بشكل كبير على اسس isosterism وتعديل في المجموعة الوظيفية إلى تقديم عدد من مضادات  $H_1$  المحتوية على زمرة **Diarylalkylamine** في عام 1940 إلى عام 1970.

يشار إلى مضادات الهيستامين  $H_1$  حالياً بالجيل الأول أو مضادات الهيستامين التقليدية وهي مرتبطة بنيوياً وتضم:





تشكل هذه المركبات الأساس للفعاليات الفارماكولوجية والتي تساهم بدورها في الاستخدامات العلاجية والتأثيرات الجانبية.

وقد طورت وقدمت عدد من المركبات الأكثر حداثة من الجيل الثاني أو مضادات الهيستامين غير المنومة "nonsedating antihistamines"، تُظهر أدوية الجيل الثاني بعض التشابه البنوي بأدوية الجيل الأول ولكنها قد عدلت لتكون أكثر نوعية في تأثيرها ومحددة أكثر في توزيعها.

### آلية التأثير Mechanism of Action

يمكن أن تعرف مضادات H1 بأنها:

الأدوية التي تثبط تنافسيا تأثير الهيستامين على الأنسجة المحتوية على مستقبلات H1

وقد تم تقييم مضادات الهيستامين H1 في الزجاج من خلال قدرتها على تثبيط تأثير الهيستامين المحفز لتشنجات قطعة طويلة معزولة من معي خنزير غنيا كما قد تم تقييم مضادات H1 في العضوية الحية من خلال قدرتها على حماية الحيوانات من التأثيرات القاتلة الناجمة عن إعطاء الهيستامين وريديا أو aerosol إيرزول لتمييز مضادات الهيستامين التنافسية عن الأنماط الأخرى في تأثيرها .  
تم إضافة القرينة PA إلى المعايير في الزجاج وتعرف القرينة PA<sub>2</sub> بأنها اللوغاريتم العكسي للتركيز المولي من المضاد الذي يخفض الإستجابة الناجمة عن تناول جرعة مضاعفة من المنبه إلى تلك الناجمة عن تناول جرعة واحدة.

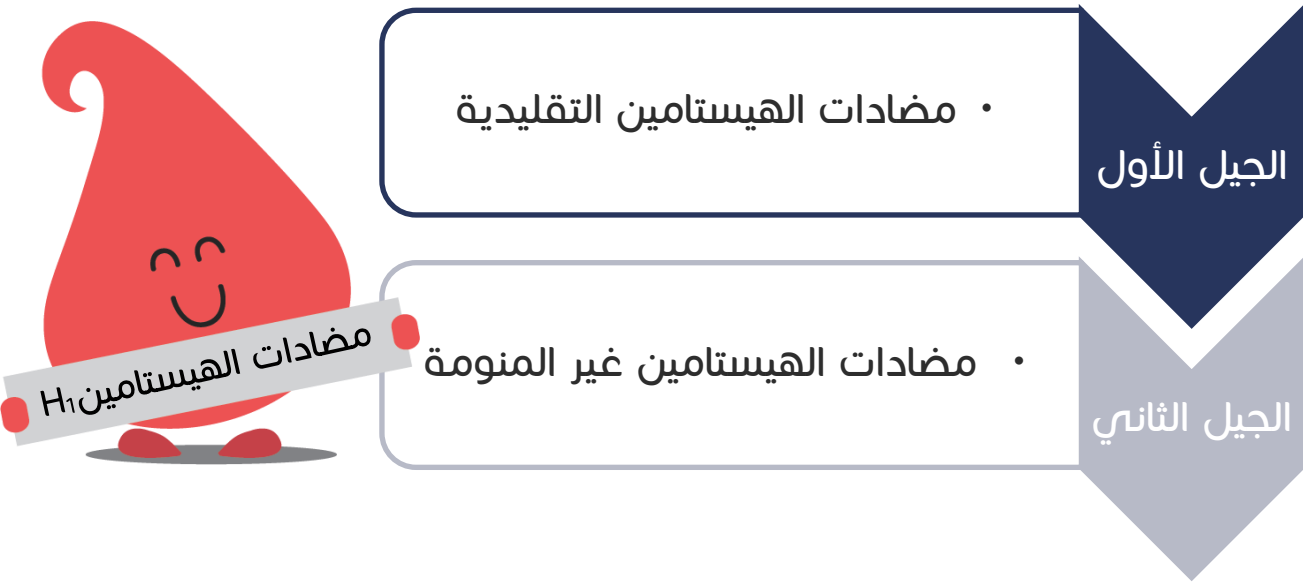
تبدي مضادات H<sub>1</sub> الأكثر فعالية قيم PA متميزة أكبر من ستة على الرغم من وجود العديد من المخاطر لمنع التدخل في دراسات علاقة البنية بالتأثير المستخدمة لقيم PA<sub>2</sub>



يصور المثال التالي قيم  $PA_2$  التي تميز المضادات التنافسية، يبلغ مجال هذه القيم بالنسبة Pyrilamine(mepramine) كمضاد من 9.1 إلى 9.4 في القصبات الهوائية و معي خنزير غينيا، بالمقارنة مع قيمة  $PA_2$  في أذينة خنزير غينيا (حيث توجد مستقبلات  $H_2$ ) وهي 5.3، و نستنتج من ذلك بأن Pyrilamine مثبت غير تنافسي ضعيف على المستقبلات الأذينية ومثبط تنافسي على مستقبلات  $H_1$ ، ويوجد بعض الملامح البنيوية المتطلبة للتدخل الفعال في هذه المستقبلات ستناقش لاحقا. تحجب بعض مضادا  $H_1$  أيضا تحرر الهيستامين لكن التراكيز المتطلبة لذلك أعلى من تلك اللازمة للحصول على حجب لمستقبلات الهيستامين مميز، لا تحجب مضادات  $H_1$  إنتاج الأضداد أو تفاعلات ضد مستضد.

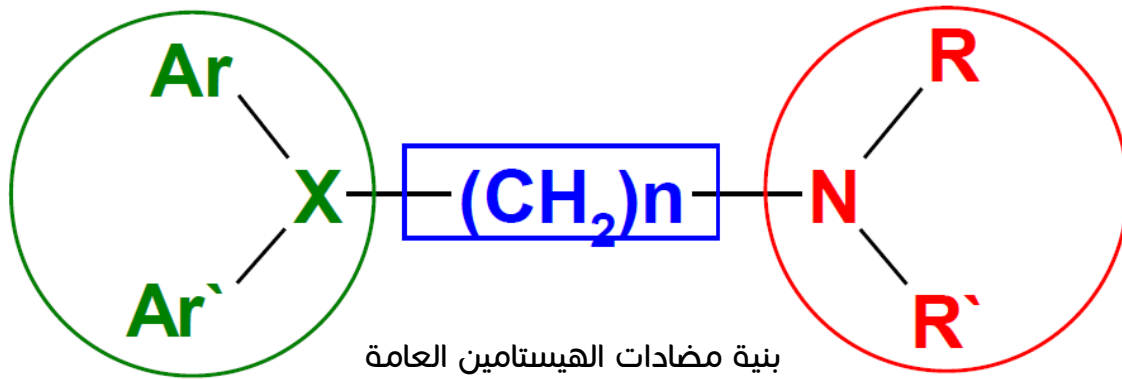
### علاقة البنية بالتأثير Structure-Activity Relationships

تقسم مضادات الهيستامين  $H_1$  عادة إلى مجموعتين واسعتين استنادا إلى تأثيراتها الفارماكولوجية العامة إن الفرق بين هاتين المجموعتين سيناقش بتفصيل أكبر في الأقسام اللاحقة.





😊 تتركز تحاليل علاقة البنية بالتأثير لمضادات الهستامين المدونة والأكثر تفصيلاً على الأسس البنيوية لعوامل الجيل الأول، من هذه الدراسات نجد أن الأسس الرئيسية البنيوية لحاجبات مستقبلات  $H_1$  موضحة في الصيغة التالية:



في هذه البنية<sup>2</sup> نجد أن:

• هو جذر أريلي بما فيها ( الفيل ومجموعة الفيل المتبادلة ومجموعات الأريل غير المتجانسة مثل 2- بيريديل )

Ar

• هو جذر أريل ثانوي أو مجموعة أريل متيل،

Ar'

• هو الذرة الواصلة و قد تكون N أو C أو O

X

• سلسلة كربون وعادة مايكون جذر إيتيلي

$(CH_2)_n$

• الوظيفة الأمينية القلوية النهائية

NRR'

وقد استخدمت طبيعة الذرة الواصلة بين ثنائي الأريل المتبادلة والمجموعة الأمينية لتصنيف الجيل الأول من مضادات الهستامين كما سيشار في المقاطع لاحقاً.

Ar<sup>2</sup> ممكن أن تكون متجانسة أو غير متجانسة.



- 😊 يتواجد نموذج ثنائي الأريل المتبادلة في مضادات الهيستامين الجيل الأول والثاني كما أنها تعتبر المسؤولة عن الإلفة المميزة لمستقبلات  $H_1$
- 😊 توحى دراسات علاقة البنية بالتأثير بأن مجموعة جذري الأريل قادرة على إعطاء تكوين فراغي نسبي قادر على التفاعل ضوئيا مع المستقبل و قد تكون الحلقتان العطريتان متصلتان كما في مضادات الهيستامين ثلاثية الحلقة كما في (phenothiazines, dibenzocycloheptanes, heptenes.) ولكن يجب أن يكون ذو تكوين فراغي حتى يستطيع التفاعل الفعال مع المستقبل.
- 😊 تحتوي معظم مضادات  $H_1$  على متبادلات على إحدى الحلقات العطرية وعادة ماتكون البنزن، وتلك بدورها تؤثر على الفعالية المضادة للهيستامين وكذلك على التوضع الحيوي وسيتم نقاش ذلك للصفوف الفردية لهذه المركبات في المقاطع لاحقا.
- 😊 في معظم مركبات الجيل الأول أو مضادات الهيستامين التقليدية تكون ذرة الآزوت النهائية بسيطة جذر دي متيل أمينو وقد يكون الأمين جزء من الحلقة الغير متجانسة كما في البيرازين وبعض مركبات البروبيل أمين،(pyrrolidines and piperidines) وبعض الفنيوتيازينات وبعض بنزو سيكلو هبتادينات والجيل الثاني من مضادات الهيستامين.
- 😊 في جميع الحالات تكون جزيئة الأمين قلوية ذات pKa تتراوح من 8.5 إلى 10 ومن المفترض أن تكون متشردة عندما ترتبط بالمستقبل، وهذه الجزيئة هامة لتطوير أشكال جرعية صلبة ثابتة عبر تركيبات ملحية.
- 😊 تتألف السلسلة الكربونية لمضادات الهيستامين  $H_1$  التقليدية من ذرتين أو ثلاث ذرات ونتيجة لذلك تكون المسافة بين الذرة المركزية الواصلة بين جذري ثنائي أريل وذرة الآزوت النهائية الموافقة لهذه المركبات تتراوح من 3 إلى 9 انغستروم، و نلاحظ مسافة مشابهة بين هذه الجزيئات في مضادات الهيستامين ذات التركيبية الأقل طلاقة.



😊 في بعض السلاسل ينجم عن التفرع في سلسلة الكربون تناقص في الفعالية المضادة للهستامين باستثناء بعض الحالات كما في البروميتازين حيث تكون الفعالية أكبر عندما تكون سلسلة الكربون متفرعة أكثر منه عندما تكون غير متفرعة.

😊 عندما تكون ذرة الكربون المتصلة بذرة الآزوت النهائية متفرعة فمن المحتمل أن يكون هناك تناظر وبالتالي لانشاهد عملياً مضادات  $H_1$  ذات انتقائية فراغية، ولكن عندما توجد صفة اليدوية chirality في هذا الموقع أيضاً في المركبات ذات سلاسل الكربون غير المشبعة المتناظرة (pyrrobutarnine and triprolidine) يملك أحد المتصاوغات المتشابهة هندسياً إلفة أكبر تجاه المستقبل من المتصاوغ الآخر.

😊 إن جزيئة X المرتبطة في مضادات الهستامين النمطية قد تكون جزيئة كربون أو أكسجين مشبعة أو ذرة كربون أو آزوت بسيطة إن هذه المجموعة على ما يبدو مع سلسلة الكربون تشكل مجموعة فراغية تعتبر مفتاح للجزيئات الدوائية.

😊 إن العديد من مضادات الهستامين الحاوية على ذرة الكربون في الجزيئة الواسلة تكون متناظرة وتبدي انتقائية فراغية للإرتباط مع المستقبل، على سبيل المثال في سلاسل الفنيرامين والكاربنوكسامين (pheniramine series and carbinoxamine) يملك إلفة أكبر تجاه مستقبلات الهستامين، s تكون الذرة المتناظرة وتشير التحاليل في الزجاج بأن المتصاوغ من النمط  $H_1$  وعموماً يكون الجيل الأول والثاني من مضادات الهستامين أكثر محبة للدم من منبهات الهستامين داخلية المنشأ، ينتج الاختلاف في المحبة للدم أولاً عن وجود جذري أريل وجزيئة أمينية وهذا يعكس ببساطة الأسس البنيوية للمضادات مقابل فعل المنبهات على مستقبلات  $H_1$  وقد استخدمت طبيعة الجزيئة الواسلة والطبيعة البنيوية لجذري أريل في تصنيف مضادات الهستامين كما سيشار في المقاطع لاحقاً.

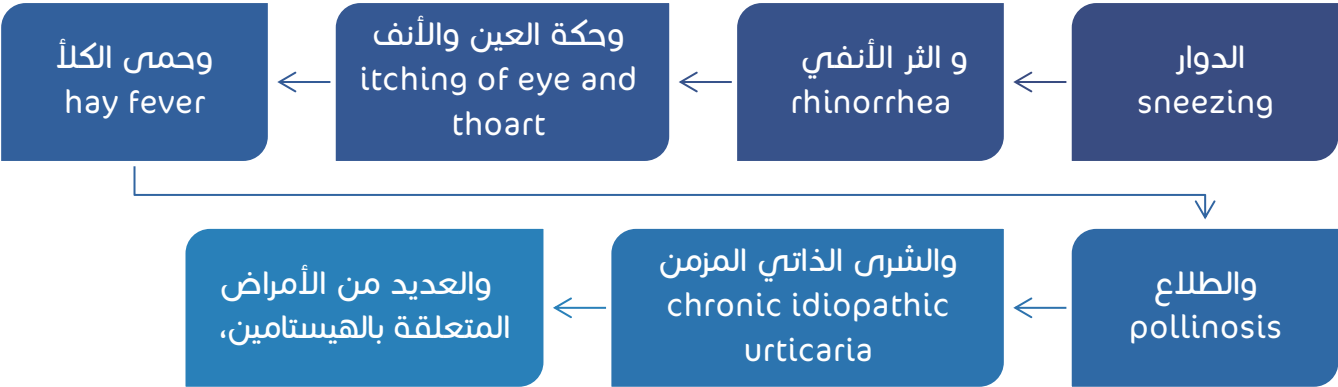


😊 لأبعد من ذلك فإن الإختلاف في جذري ثنائي أريل والجزيئة الواصلة X وطبيعة المتبادلات على سلسلة الألكيل الجانبية وذرة الآزوت النهائية في أدوية عديدة يعد مسؤولا عن الإختلاف المشاهد في الفعالية المضادة للهستامين والتأثير الفارماكولوجي والتأثيرات الجانبية.

😊 إن قدرة هذه المركبات بأن تلعب دور منظم للفعاليات الفارماكولوجية كبير لأنها تحتوي على الجزيئات الدوائية الأساسية للإرتباط بالمستقبلات الموسكارينية والأدرينية وقد تم تحليل علاقات بنى مضادات الهيستامين مع هذه الأفعال المتداخلة (مضاد H<sub>1</sub> و مضاد كولونيروجي ومخدر موضعي)

## المتطلبات الدوائية العامة General Pharmacological Considerations

استخدمت مضادات الهيستامين التقليدية لمدة طويلة في معالجة الأعراض مثل:



تنتج هذه الإستخدامات عن حجب مستقبلات الهيستامين H<sub>1</sub> المحيطية.

تعتبر هذه الأدوية الخلاص الأفضل من أعراض الأمراض التأقية في بداية الفصل عندما تكون حبات الطلع قليلة على الرغم من أن مضادات الهيستامين تعدل من أعراض أمراض البرد الشائعة لكن هذه الأدوية لاتمنع أو تشفي من أمراض البرد ولاتقصر من زمن المرض.





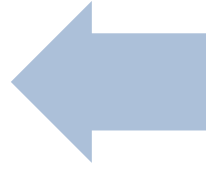
تدل معظم الملفات الفارماكولوجية العامة السابقة بأن معظم مضادات الهيستامين يمكن أن تتفاعل مع العديد من مستقبلات النواقل العصبية والجزيئات الضخمة الهدف وهذا يمثل البرهان الأغلب بأن هناك العديد من مركبات الجيل الأول وظيفتها:

حجب المستقبلات الموسكارينية وحجب أقل للمستقبلات الأدرينرجية والسيروتونية والدوبامينية

على الرغم من حدوث بعض التفاعلات مع المستقبلات غير الهدف، إلا أنها تملك بعض الفوائد العلاجية والتي عادة ما تظهر كتفاعلات جانبية نتيجة استخدام دواء محدد، وذلك صحيحا خاصة مع التأثيرات المضادة للكولينرجية الناجمة عن هذه الأدوية و التفاعلات مع عدد من أجهزة النواقل العصبية في ال CNS مما ينجم عنه تركين وتعب ودوخة. لقد تركز الهدف الأولي لبحث مضادات الهيستامين خلال ال 10-15 الماضية على تطوير أدوية جديدة ذات انتقائية أعلى لمستقبلات  $H_1$  وانقاص التأثيرات الغير مرغوبة على CNS .



قدرتها على اجتياز الحاجز الدماغي الشوكي وذلك بسبب طبيعتها المحبة للدهن وحجب مستقبلات  $H_1$  الدماغية ومستقبلات أخرى ممكنة .



تعود التأثيرات المركنة لبعض مركبات الجيل الأول إلى

بدأت جهود البحث بتصميم Novel لمضادات الهيستامين بإنقاص قدرتها على عبور الـ CNS وزيادة إلفتها تجاه مستقبلات الهيستامين المركزية وقد قادت هذه الجهود إلى تقديم مضادات الهيستامين الجيل الثاني التي لا تملك أي فعالية مركنة وفعالية حاجبة قليلة على مستقبلات النواقل العصبية الأخرى بالتركيز العلاجية.

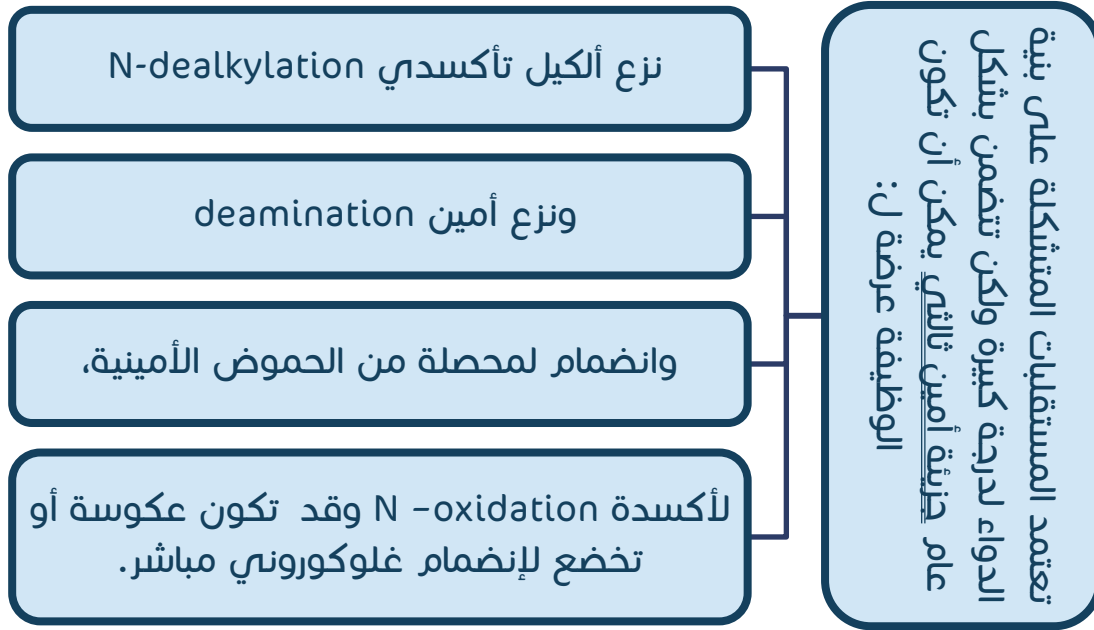
وسيتم نقاش الخصائص الفارماكولوجية لهذه الأدوية بتفصيل أكبر لاحقاً من المثير للدهشة بأن هناك معلومات قليلة متوفرة حول الحركية الدوائية والتوضع الحيوي للجيل الأول لمضادات الهيستامين.

تعتبر هذه المركبات بشكل عام فعالة فمويًا و جيدة الامتصاص ولكن قد يحدد التوافر الحيوي نتيجة المرور الكبدي الأول.

ملاحظة:



## ~ الاستقلاب:



~ يمكن أن تخضع مركبات الجيل الأول ذات الحلقات العطرية الفعالة والغير متبادل (كما في الفينوتيازينات) إلى هدركسلة عطرية بمجموعة الفينولات حيث تطرح على شكل منضعات.

تتوفر بيانات أكثر تفصيلا عن الحركية الدوائية عن أدوية الجيل الثاني في المقاطع القادمة.

## ➤ التداخلات الدوائية:

تلعب مضادات الهيستامين دور في العديد من التداخلات الدوائية المميزة عندما تقدم مع أدوية علاجية أخرى على سبيل المثال :

تملك مثبطات MAO تأثيرات مضادة للكولينرجية الناجمة عن مضادات الهيستامين .

يمكن أن تزيد التأثيرات المركبة لهذه الأدوية الفعالية المثبطة للباريتورات والكحول والمخدرات وغيرها من المثبطات.

لقد اكتشف بأن العديد من أدوية الجيل الثاني من مضادات الهيستامين يمكن أن ينتج عنها اضطرابات مهددة للحياة عندما تشارك مع أدوية تثبط استقلالها



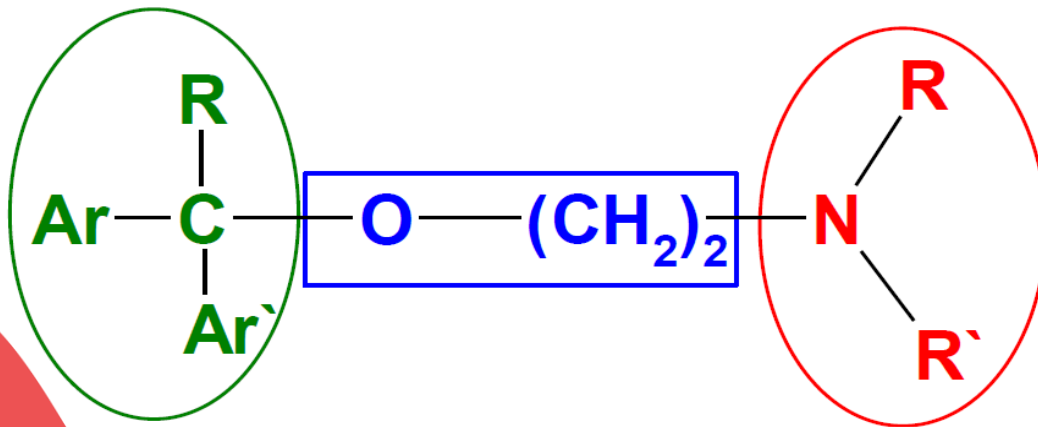
## مضادات الهيستامين الجيل الأول نمط H1

### First Generation- Antagonist Drug

تضم هذه المجموعة المركبات التالية:

مشتقات إيترات ألكيل أمين (إيتانول أمينات)

AMINOALKYL ETHERS (ETHANOLAMINES)



تتميز مضادات الهيستامين من زمرة أمينو ألكيل إيترات بوجود CHO المتصلة بجزئية X و سلسلة تتألف من ذرتين أو ثلاث ذرات كربون تشكل الجزئية الواصلة بين جذري دي أريل ومجموعات الأمين الثلاثي.

إن معظم المركبات في هذه السلسلة هي مشتقات N,N- dimethylethanolamine و ستصنف أيضاً في عدة نصوص يختلف Clemastine و Diphenylhydramine عن نموذج البنية الأساسية بأن ذرة الآزوت الأساسية وجزء واحد على الأقل من سلسلة الكربون تشكل جزء من نموذج الحلقة غير المتجانسة ويوجد ثلاث ذرات كربون بين ذرات الأوكسجين والآزوت.

لقد كان مشتق الدي فينيل البسيط (diphenhydramine) العنصر الأكثر نفعاً سريرياً من مجموعة الإيتانول أمين كما أنه يلعب دور بأنه أول نوع، وقد



تم الحصول على المشتقات الأكثر نفعا علاجيا من خلال إدخال متبادلات في الموضع بارا مثل المثيل كما في (methyldiphenhydramine) و الميتوكسي كما في (medrylamine) والكلور كما في (bromodiphenhydramine) أو chlorodiphenhydarnine) على إحدى حلقات الفنيل وقد تبين أن هذه المشتقات أكثر فائدة علاجيا من diphenhydarnine لأن تأثيراتها الجانبية أقل.

٥ إن استبدال إحدى حلقات الفنيل في diphenhydarnine بمجموعة 2-pyridyl كما في carbinoxamine و doxylamine يزيد الفعالية المضادة للهستامين 40 مرة ويستمر ضعف المدة أكثر من ال diphenhydarnine كما هو متوقع في الحيوانات ونتيجة لكون كربون البنزيل المتبادل متناظر فإن معظم مركبات أمينو ألكيل إيترات فعالة ضوئيا.

تشير معظم الدراسات بأن المتصاوغات الفردية تختلف عن بعضها في (الفعالية المضادة للهستامين مع بقاء الفعالية الترياقية في المتصاوغ S).

٥ تتميز بنى ثنائية الأريل ثلاثية أمينو ألكيل إيترات بأن هذه المركبات تلعب أيضا دور العنصر الفعال فارماكولوجيا على المستقبلات الموسكارينية و نتيجة لذلك تمتلك الأدوية في هذه المجموعة فعالية مضادة للكولينرجية مميزة مما يعزز الفعل الحاجب لل  $H_1$  على إفرازات الغدد خارج الصم.

٥ يعتبر النعاس تأثير جانبي شائع في مركبات ثلاثية أمينو ألكيل إيترات نتيجة لقدرة هذه المركبات على اجتياز الحاجز الدماغي الشوكي وتأثيراتها على مستقبلات  $H_1$  المركزية، على الرغم من استغلال هذا التأثير الجانبي لهذه المركبات نظائر لكونها مركبات تعطى دون وصفة طبية OTC كعوامل مساعدة للنوم لكنها يمكن أن تتدخل في أداء المهام التي تتطلب اليقظة العقلية.

٥ إن تواتر التأثيرات على القناة الهضمية GI قليلة نسبيا مقارنة مع مضادات الهستامين من زمرة ethylenediamine



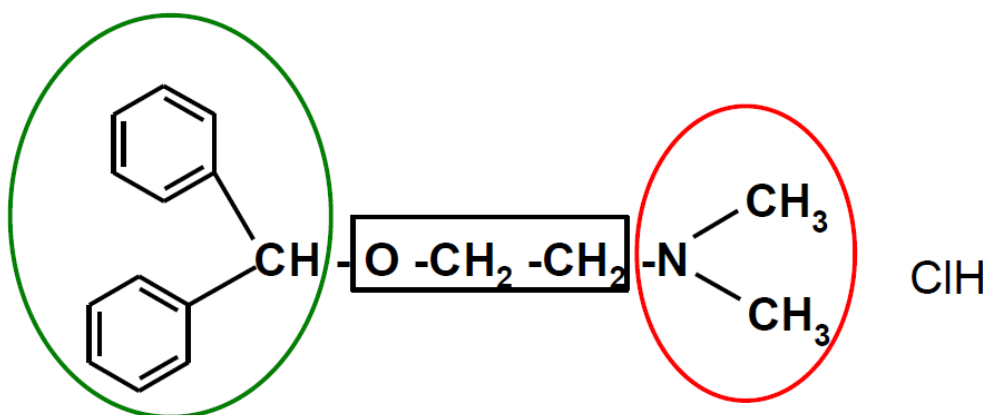
😞 بالرغم من الإستخدام الزائد لهذه المركبات لكن البيانات الفارماكولوجية عن هذه المجموعة من المركبات محددة نسبيا.

~ الاستقلاب:

~ تستقلب معظم عناصر هذه المجموعة على ما يبدو بشكل كبير بطرق أهمها أكسدة N-oxidation و نزع ألكيل تأكسدي ناجح N-dealkylation Oxidative ثم يليه ضم مجموعة أمينية إلى بقايا الحموض المستقلبة.

فيما يلي أهم  
المركبات المشتقة:

Diphenhydramine Hydrochloride  
دي فينيل هيدرامين هيدروكلورايد



2-(diphenylmethoxy)-N,N-dimethylethanamine hydrochloride (Benadryl)



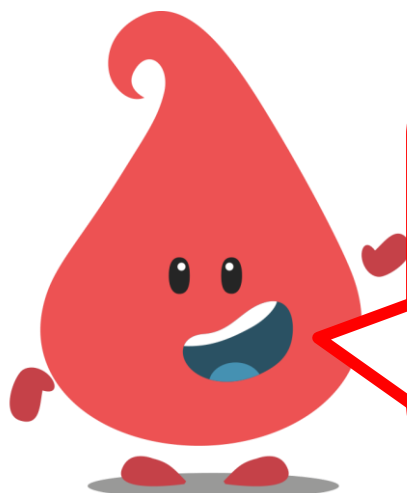
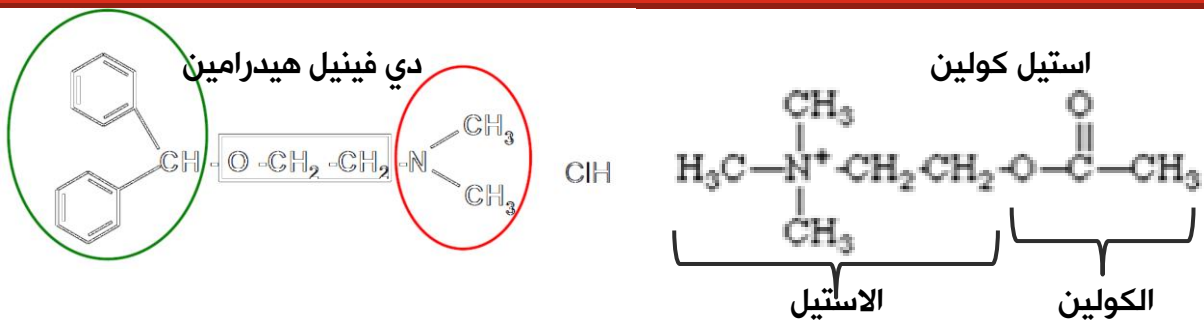
<p><u>الوصف العياني:</u> يلاحظ من الصيغة أنه مركب صلب، ملون، محب للدسم انحلالية بالماء ضعيفة "ينحل بالمحلات العضوية"، له خصائص قلوية، ينحل بالمحلات القلوية، يمتص UV، لا يحرف الضوء المستقطب.</p>	<p><b>الخصائص الفيزيائية:</b></p>
<p>1-امتصاص UV. 2-تفاعلات الاستبدال. 3-تفاعلات الأمين الثلاثي: مع كاشف ماير ← لون. مع دراجندروف ← لون. مع بوشاردا ← لون.</p>	<p><b>الذاتية:</b></p>  <p><b>الخصائص الكيميائية:</b></p>
<p>1-مقياس اليود. 2-UV. 3-حمض - اساس بوسط لا مائي. 4-نحطم الرابط الايتري فنحصل على مشتق يحمل OH ← تفاعلات المجموعة الفينولية.</p>	<p><b>المعايرة:</b></p>
<p>~ بالإضافة للفعل<sup>(1)</sup> المضاد للهستامين يبدي diphenhydramine<sup>(2)</sup> خواص مركنة و<sup>(3)</sup> مضادة للسعال و<sup>(4)</sup> للقيء و<sup>(5)</sup> لضعف الحركة، <u>ويتراوح المجال الجرعي العادي بين 25 و 400 ملغ.</u> ~ لايعتبر diphenhydramine مضاد هيستامين H1 فعال بشكل كبير ولكنه يملك خواص مركنة ومضادة للكولينرجية وان تحويلها إلى أملاح أمونيوم رباعية لايعدل كثيرا في الفعل المضاد للهيستامين ولكنه يزيد من التأثير المضاد للكولينرجي. ~ ينصح باستخدام مضاد الهستامين diphenhydramine في الحالات التحسسية وبدرجة أقل كمضاد تشنج ويقدم إما</p>	<p><b>الخصائص الفارماكولوجية:</b></p>



فمويا أو حقنا في معالجة الشرى و الأرجية الفصلية (حمى الكلاً) والعديد من الجلادات dermatoses.  
 ~ إن التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو النعاس لذلك يجب أن يمنع الإستخدام المتواقت مع المشروبات الكحولية الروحية وغيرها من مثبطات الـ CNS

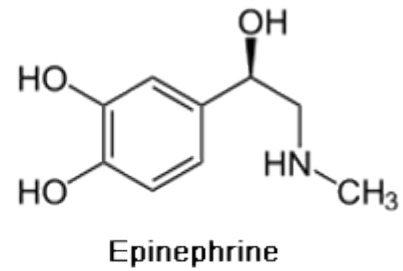
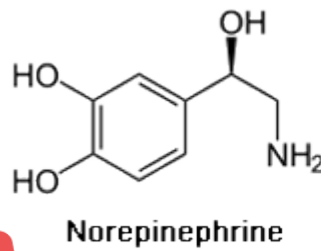
-لا ننسى أنه يملك تأثيرات Anti Histamine، الامتصاص جيد "يمتص بشكل جيد في الامعاء ← الجرعة لن تكون مرتفعة كثيراً، يتخرب قليلاً بالمعدة.  
 -يستقلب في الكبد.  
 -تخترق الحاجز الدماغي الدموي BBB ← يملك تأثيرات مركنة.  
 -يملك تأثيرات تعاكس الاستيل كولين، ولكن ليست بدرجة مناهضات الاستيل كولين الأنثوائية.

### ملاحظة

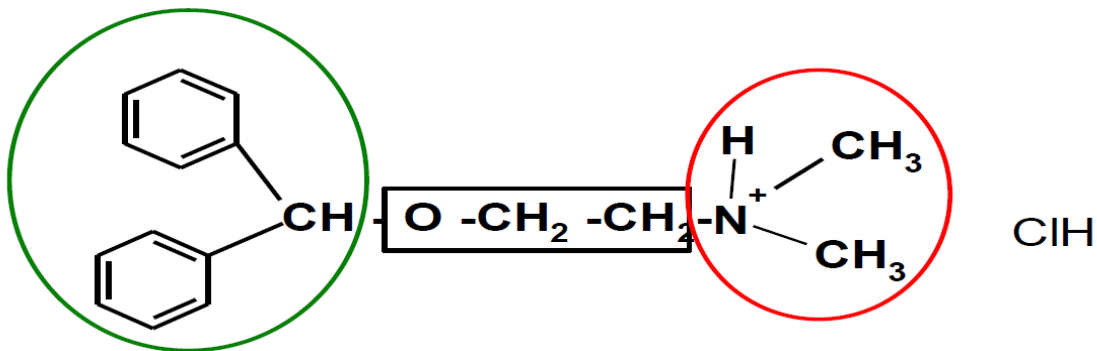


نلاحظ وجود تشابه، لذلك يسبب دي فينيل هيدرامين ارتخاء العضلات الملساء "تخفف التشنجات" (مركن).





### دي مين هيدرينات Dimenhydrinate.



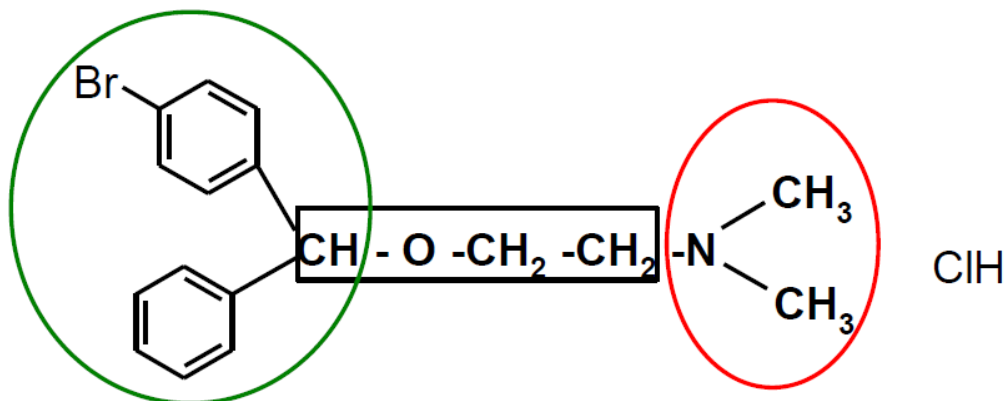
8-chlorotheophyllinate(theoclate) salt of diphenhydramine (Dramamine)

ينصح باستخدام الـ ديمينهيدرينات لمعالجة الغثيان الناجم عن دوار السفر والقيء  
المفرط الحملي ( غثيان الحمل ) لمنع دوار السفر.

يجب أن تأخذ الجرعة قبل نصف ساعة من بداية الرحلة كما يجب أن تؤخذ الإحتياطات  
الموجودة في قائمة الـ diphenhydramine بعين الإعتبار الجرعة الدوائية فمويا  
100-50 ملغ كل 4 ساعات IV أو 50 ملغ/ كل 4 ساعات , شرجيا 100 ملغ.



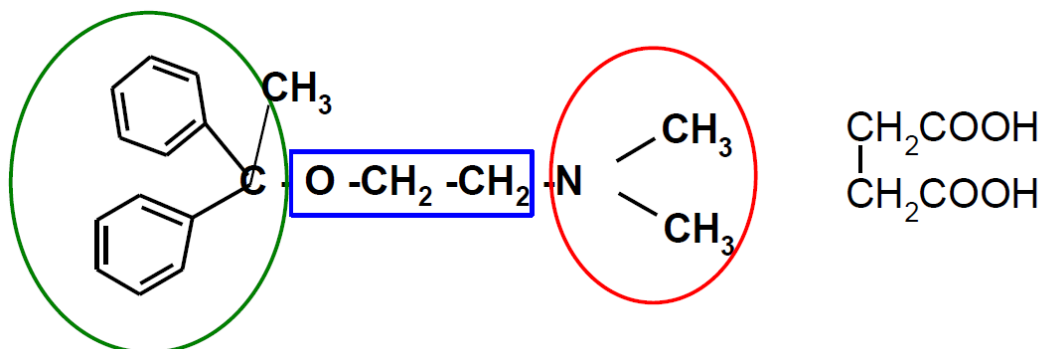
## بروم ديفين هيدرامين هيدروكلوريد<sup>3</sup> Bromodiphenhydramine Hydrochloride



2-[(4-bromophenyl)-phenylmethoxyl-N,N- dimethylethanamine hydrochloride

جرعة البالغين الإعتيادية: فمويا 25 ملغ/ كل 4-6 ساعات

## Doxylamine Succinate سوكينات دوكسيلامين



2-[a-[2-(dimethylamino)ethoxyl -a-methylbenzyl]pyridine bisuccinate

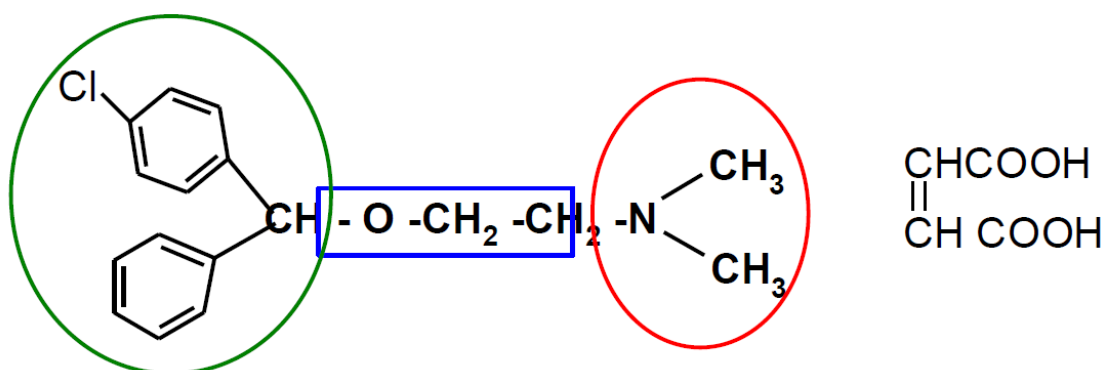
يملك قدرة منومة جيدة في الليل مقارنة بـ secobarbital لذلك يجب أن يمنع الإستخدام المتواقت للدواء مع الكحول ومثبطات CNS

الجرعة الدوائية فمويا 12,5-25 ملغ/ كل 4-6 ساعات

<sup>3</sup>نلاحظ أنه يملك Br ← الامتصاص والاستقلاب جيد، والتأثير المنوم كذلك.  
كما أنه يملك فحم غير متناظر ← يحرف الضوء المستقطب.



## Carbinoxamine Maleate, كارينوكزامين



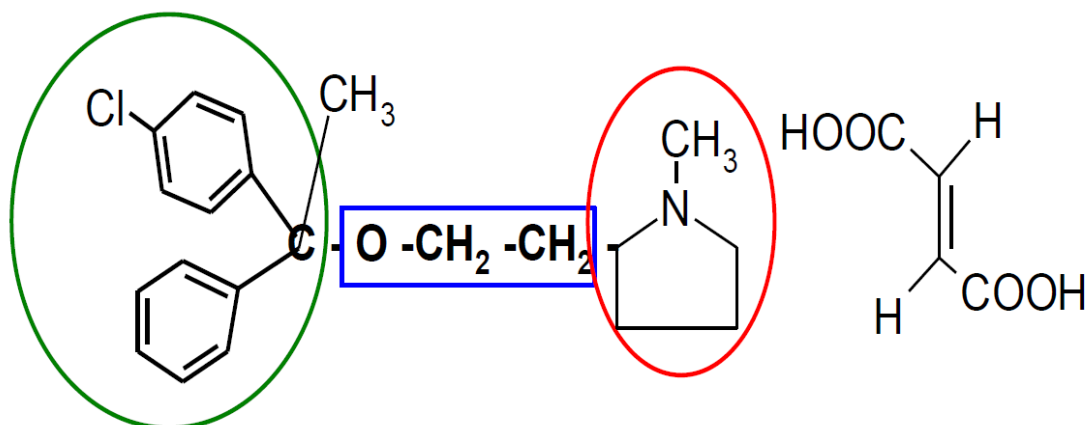
(d, 1)-2-[p-chloro-a-[2-(dimethylamino)ethoxy benzyl]pyridine bimalate

يوجد Carbinoxamine على شكل مزيج راسيمي كما أنه مضاد للهستامين فعال.

جرعة البالغين الإعتيادية: الفموية 4-8 ملغ

## Clemastine Fumarate كلماستين

عبارة عن Clemastine ميمن الدوران له الصيغة التالية :



2-[2-[1-(4-chlorophenyl)-1-phenylethoxy]ethyl]-1-methylpyrrolidine hydrogen fumarate (1 : 1)

يملك مركبين يدوين كل واحد منهما له تهاؤ R المطلق.

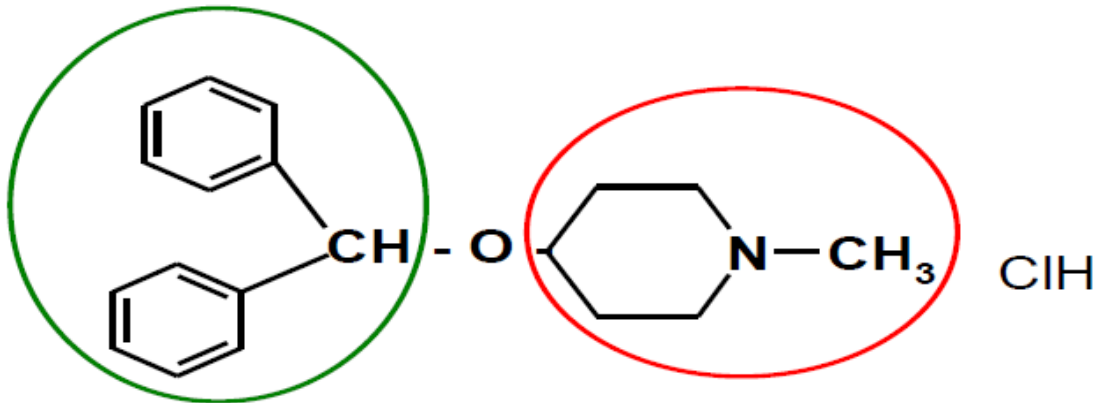
بالمقارنة إلى ماتشير إليه فعاليات عكس التقاطب antipodes نجد بأن ذرة الكربون المتناظرة الأقرب إلى سلسلة الآزوت الجانبية أقل أهمية في الفعالية المضادة للهستامين.



يتميز هذا العنصر من سلاسل الإتانول أمين بطول مدة التأثير مع وجود فعالية تصل إلى الحد الأعظمي ب 5-7 ساعات وتستمر إلى 10-12 ساعة وتمتص بشكل جيد عندما تعطى عن طريق الفم وتنطرح بشكل بدئي في البول كما أن التأثيرات الجانبية مصادفة عادة في مجموعة مضادات الهيستامين ولذلك لا يستغرب بأن Clemastine يملك فعالية مضادة للمسكارينية مميزة.

جرعة البالغين الإعتيادية : الفموية 1.34 ملغ أو 2.68ملغ

### دي فينيل بيرولين هيدروكلوريد Diphenylpyraline Hydrochloride



. 4-(diphenylmethoxy)-1 - methylpiperidine hydrochloride  
وتبلغ الجرعة الإعتيادية الفموية 5 ملغ كل 12 ساعة





## ملاحظة هامة 😊

نعلمكم أن المحاضرات تتضمن نوبة الدكتور بالإضافة إلى شرحه بالمحاضرة...  
المعلومات الموجودة واضحة جداً و عرضها الدكتور بطريقة سلسلة ...

## أضف ملاحظتك : 📝

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

لتحميل محاضراتنا:

[www.Rbcsteam.org/lectures](http://www.Rbcsteam.org/lectures)

لإرسال ملاحظاتكم:

[goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZvySq92](https://goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZvySq92)

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:

RBCs Pharmacy 2019 [www.facebook.com/groups/rbcs2019](https://www.facebook.com/groups/rbcs2019)