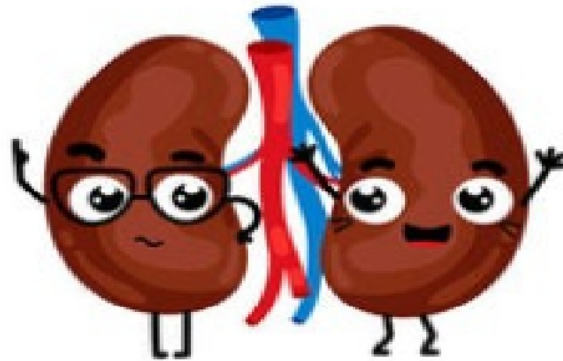


المدرات البولية ومضادات الإدرار

Diuretics and antidiuretics

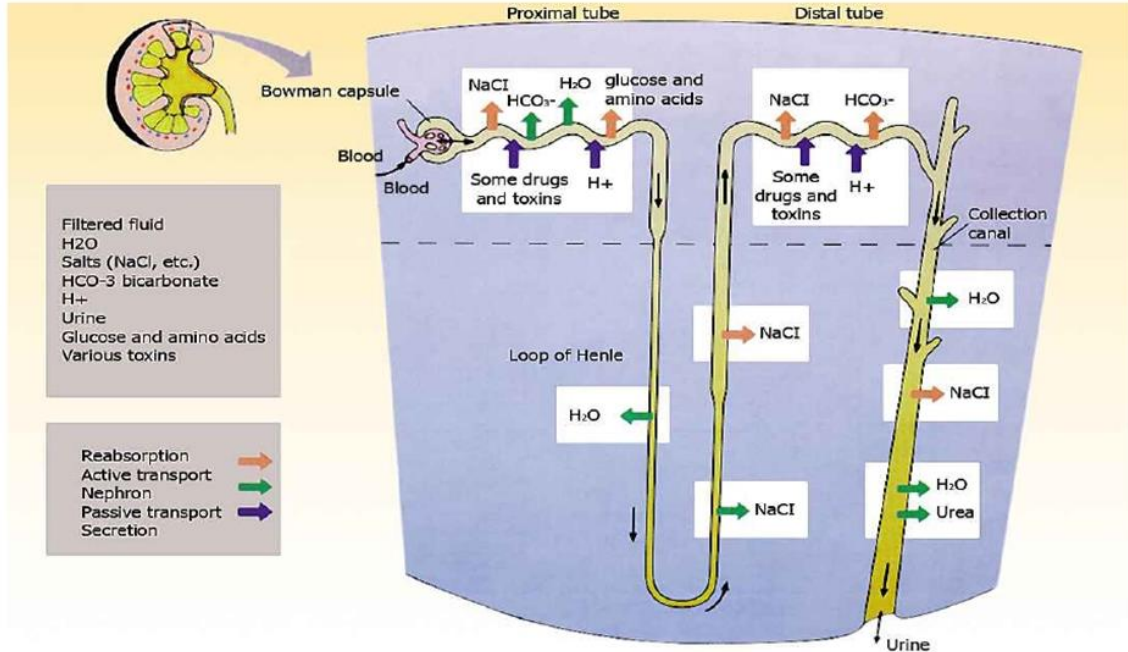
كيمياء صيدلانية 1



المدرات البولية

تزيد المدرات من معدل تشكل البول ومن معدل تدفق البول وبالتالي زيادة إخراج الماء والكهارل (خاصة شوارد الصوديوم والكلور) بدون التأثير على إعادة امتصاص البروتينات والغلوكوز والأحماض الأمينية والفيتامينات. تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم Hypertension و في علاج الوذمات الناجمة عن قصور القلب الاحتقاني Congestive heart failure وأمراض الكبد المزمنة والمتلازمة الكلوية. كما تستخدم في فرط كالسيوم الدم hypercalcaemia والسكري الكاذب (الكلوي) diabetes insipidus وفرط الألدوستيرون الأولي primary hyperaldosteronism و وداء المرتفعات الحاد acute mountain sickness والغلوكوما.

باستثناء مناهضات مستقبلات فاسوبريسين Vasopressin receptor antagonists فإن كل المدرات البولية تعمل على حصر إعادة امتصاص الصوديوم في مواقع مختلفة داخل الأنابيب الكلوية. إذا الهدف الذي تعمل عليه المدرات هو الكليتين، والوحدة الوظيفية الأساسية في الكلى هو النفران.



الفيزيولوجيا الطبيعية لتشكيل البول

للكلية وظيفتين رئيسيتين هما: - الحفاظ على توازن واستتباب الماء والشوارد
- وطرح المواد النهائية المنحلة بالماء والناجمة عن الاستقلاب.

تؤدي الكلية هذه الوظائف من خلال تشكيل البول في النفرون. تحتوي كل كلية على ما يقارب المليون نفرون وهي قادرة، على تشكيل البول بشكل مستقل.

تتكون النفرونات من سرير شعري Capillary Bed متخصص يسمى الكبيبة Glomerulus وأنبوب طويل مقسم تشرحيا ووظيفيا إلى أنبوب قريب Proximal Tubule، وعروة هانله Loop Of Henle وأنبوب بعيد Distal Tubule. يساهم كل مكون من مكونات النفرون في وظائف الكلى الطبيعية بطريقة مختلفة وبالتالي تعتبر جميعها أهدافا لأصناف مختلفة من العوامل المدرة للبول.

يبدأ تشكيل البول بترشيح الدم في الكبيبة. يتدفق ما يقارب 1200 مل من الدم في الدقيقة الواحدة عبر الكليتين ويصل إلى النفرون عن طريق الشرايين الواردة. يتم ترشيح ما يقارب 20% من الدم الداخل للكبيبة في محفظة بومان Bowman's capsule لتكوين الرشاحة الكبيبية.

تغادر الرشاحة الكبيبية محفظة بومان وتدخل النبيبات القريبة الملتفة، حيث يتم إعادة امتصاص غالبية الصوديوم (50% إلى 60%) المرشح بشكل تناضحي Osmotically.

تقترن إعادة امتصاص شوارد الصوديوم مع إعادة امتصاص الجلوكوز والفوسفات والحموض الأمينية، كما يحدث هنا إعادة امتصاص البيكربونات.

يعاد امتصاص الجلوكوز والحموض الأمينية بشكل كامل في هذا الجزء من النفرون، بينما تكون إعادة امتصاص الفوسفات ما بين 80% و90%.

القسم الأول من الأنبوب الملتف القريب هو الموقع الرئيسي أيضا لإعادة امتصاص البيكربونات 80% إلى 90%، وتعتمد هذه العملية بشكل أساسي على الصوديوم وتقترن بإفراز شاردة الهيدروجين.

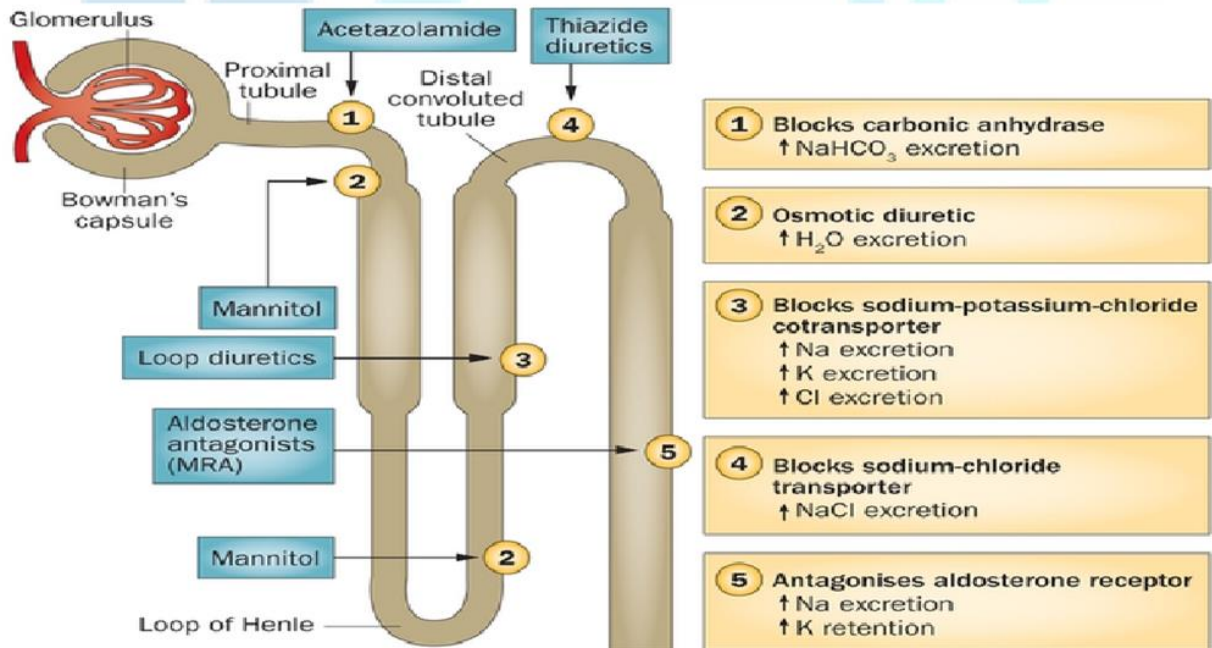
يتم تسهيل إعادة امتصاص الصوديوم والبيكربونات بواسطة أنزيم الكربونيك أنهيدراز Carbonic Anhydrase، الموجود في خلايا الأنبوب القريب والذي يحفز تشكيل حمض الكربونيك H_2CO_3 من الماء وثاني أكسيد الكربون. يوفر حمض الكربونيك شاردة الهيدروجين، الذي يدفع إلى إعادة امتصاص بيكربونات الصوديوم $NaHCO_3$.

يتم إعادة امتصاص شوارد الكلور بشكل سلبي Passively في الأنبوب القريب، حيث تتبعها شوارد الصوديوم التي تنقل بشكل فعال في الخلايا الأنبوبية. يحدث امتصاص الشوارد والماء أيضا بشكل متساو في الأنبوب القريب أو المستقيم (الجزء S3)

يعاد امتصاص ما بين 65% و75% من الماء و شوارد الصوديوم والكلور والكالسيوم من الرشاحة الكبيبية في نهاية الجزء المستقيم، و 80% إلى 90% من البيكربونات والفوسفات. يعاد امتصاص 100% من الجلوكوز والأحماض الأمينية والفيتامينات والبروتينات. كما أن الأنبوب القريب هو موقع الإفراز الفعال للمركبات العضوية الحمضية والقلوية

الضعيفة، وبالتالي فإن العديد من المدرات البولية يمكن أن تدخل في سائل اللمعة، ليس فقط عن طريق الترشيح الكبيبي وإنما عن طريق الإفراز الفعال أيضا.
يعتبر الأنبوب النازل من عروة هانله غير نفوذ للشوارد، لكن يمكن للماء أن يتحرك بسهولة من سائل اللمعة إلى النسيج الخلالي المحيط بلمعة الأنبوب، حيث تقوم الحلولية العالية بسحب الماء إلى الفراغ الخلالي فتزيد تركيز سائل اللمعة، وتستمر زيادة تركيز سائل اللمعة بينما ينحدر إلى أعرق جزء من عروة Henle، حيث يصبح السائل بأعلى تركيز. يدخل سائل اللمعة ذو التركيز المرتفع إلى الطرف الصاعد السميك غير النفوذ للماء من عروة هانله، يعاد امتصاص ما يقارب من 20٪ إلى 25٪ من أيونات الصوديوم والكلور المرتشح في هذا الجزء من النفرون عبر نظام مبادلة الشوارد (-Na⁺/K⁺/2Cl⁻) في غشاء اللمعة.

يعد إعادة امتصاص الصوديوم والكلور في غشاء اللمعة من الطرف الصاعد السميك مهم للحفاظ على تدرج التركيز الخلالي للمعي. تساهم إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم بالقسم القشري من الأنبوب النازل من عروة هانله والقسم الأول من الأنبوب البعيد الملتف في تمديد البول، لهذا يطلق على هذين القسمين من النفرون أحيانا القسم القشري الممدد من النفرون.



Nature Reviews | Cardiology

تصنيف المدرات البولية

تصنف المدرات البولية حسب الفئة الكيميائية (المدرات الثيازيدية (Thiazides)، أو آلية التأثير (مثبطات الأنهيدراز كربونيك Carbonic Anhydrase Inhibitors والمدرات الحلولية Osmotics)، أو موقع التأثير (مدرات العروة Loop Diuretics، أو التأثيرات على محتويات البول (المدرات الحافظة للبوتاسيوم Potassium-Sparing Diuretics).

- تختلف هذه الأدوية بشكل كبير في فعاليتها (أي قدرتها على زيادة معدل إدرار البول) وموقع تأثيرها داخل النيفرون.
- ✓ غالبا ما يتم قياس فعالية المدر بناء على قدرته على زيادة كمية الصوديوم المرشحة في الكبيبات.
 - ✓ تحدد الفعالية من جهة أخرى من خلال موقع تأثير المدر البولي فالأدوية مثل مثبطات الأنهيدراز الكربونية التي تؤثر بشكل أساسي على الأنابيب القريبة الملتفة للحث على إدرار البول هي مدرات بولية ضعيفة بسبب قدرة النفرون على إعادة امتصاص جزء لا يستهان به من المحتويات للمعية في الأجزاء الأخيرة من النيفرون.
 - ✓ إن المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم والتي تؤثر على الأجزاء البعيدة من النيفرون هي مدرات بولية ضعيفة، لأن معظم الرشاحة الكبيبية قد يتم إعادة امتصاصها بالفعل في الأنابيب القريبة والأطراف الصاعدة من عروة هانلة قبل الوصول إلى الأنبوب البعيد.

المدرات البولية: مواقع وآليات العمل		
تصنيف المدرات	موقع التأثير	آلية التأثير
Osmotics المدرات الحلولية	الأنبوب القريب	تقلل التأثيرات الحلولية من إعادة امتصاص الصوديوم والماء
	عروة Henle	تزيد من تدفق الدم في اللب الكلوي Medullary blood flow لتقليل تركيزه من الأملاح وتقليل إعادة امتصاص الماء والصوديوم
	القناة الجامعة	انخفاض امتصاص الصوديوم والماء بسبب انخفاض فرط النشاط اللبي الكلوي وارتفاع معدل تدفق البول
مثبطات الأنهيدراز الكربونية	الأنبوب القريب الملتف	تثبيط الأنهيدراز الكربوني الكلوي يقلل من إعادة امتصاص بيكربونات الصوديوم
التيازيدات أو مشابهاة التيازيد Thiazide-Like	الجزء القشري من الطرف الصاعد السميك من عروة هانلة والأنبوب البعيد	تثبيط مضخة Na^+ / Cl^-
العروة أو عالية السقف Loop or High-Ceiling	الطرف الصاعد السميك من عروة Henle	تثبيط مبادلة الشوارد $Na^+ / K^+ / 2Cl^-$
حافظات البوتاسيوم Potassium-sparing	الأنبوب البعيد والقناة الجامعة	تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم والماء عن طريق تثبيط تنافسي للألدوستيرون (سبيرونولاكتون) وحصر قناة الصوديوم في الغشاء اللمعي (تريامتين وأميلورايد (Amiloride))

تعطى الأدوية المدرّة للبول (المدرات البولية التيازيدية ومدرات العروة) فمويا للمساعدة في السيطرة على ارتفاع ضغط الدم. غالبا ما تكون مدرات البول هي أول الأدوية المستخدمة لعلاج ارتفاع ضغط الدم، كما يمكن إضافتها إلى أدوية أخرى لإعطاء نتائج جيدة في التحكم بضغط الدم.

كما تم استخدام المدرات البولية بشكل غير قانوني، من قبل بعض الرياضيين "المنشطات الرياضية" نتيجة لقدرة المدرات على إنقاص الوزن بسرعة عن طريق زيادة إطراح الماء وإخفاء محتويات البول عن طريق التخفيف من الأدوية الأخرى أو المستقبلات التي قد تكون موجودة في البول (الفوروسيميد Furosemide ، التريامتين Triamterene ، والهيدروكلوروثيازيد Hydrochlorothiazide) هي المدرات البولية الأكثر شيوعا لدى الرياضيين الذين يتعاطون المنشطات حيث يتم إطراحها بسرعة وبالتالي يصعب اكتشافها بعد تناولها في عينات البول المأخوذة في نقاط زمنية لاحقة.

تصنف المدرات من الناحية الكيميائية إلى:

1. المدرات السلفوناميدية: وتشمل:

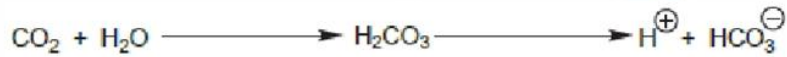
- ✓ الأستيزولاميد ومشتقاته
- ✓ والمدرات ثنائية السلفوناميد
- ✓ والمدرات أحادية السلفوناميد

2. المدرات الغير سلفوناميدية

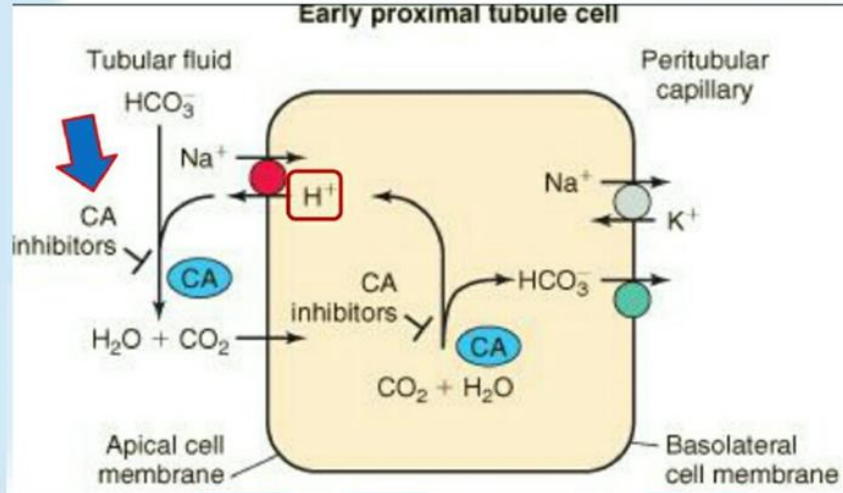
1- المدرات السلفوناميدية

A. مثبطات الأنهيدراز الكربوني Carbonic anhydrase inhibitors

الحموضة الطبيعية للبول تعود إلى إفراز شوارد الهيدروجين بواسطة الخلايا الأنبوبية في الكلية. تؤمن هذه الشوارد من خلال عمل أنزيم الكربونيك أنهيدراز، الذي يحفز تشكيل حمض الكربونيك H_2CO_3 من ثاني أكسيد الكربون والماء.



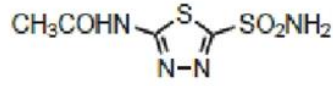
جامعة
المنارة



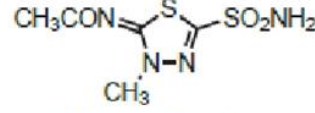
تمارس مثبطات الأنهيدراز الكربونية دورها عن طريق تثبيط الأنزيم المنظم لطرح شوارد البروتون و البيكربونات و إعادة امتصاص الصوديوم (الاسيتازولاميد و مشتقاته). تمارس هذه المدرات عملها بشكل أساسي في المنطقة أو الأنبوب القريب من النفرون، بشكل عام تعتبر الفعالية المدرة لتلك المركبات متوسطة الى خفيفة و ذلك بسبب إعادة امتصاص تلك الشوارد في الأجزاء البعيدة من النفرون.

مع الاستخدام المطول للمدرات البولية المثبطة للأنهيدراز الكربوني، يصبح البول أكثر قلوية، ويصبح الدم أكثر حمضية. عند حدوث الحماض، تفقد مثبطات الأنهيدراز الكربونية فعاليتها المدرة للبول. تظل غير فعالة حتى يتم استعادة التوازن الحمضي الأساسي الطبيعي في الجسم. لهذا السبب، فإن هذه الفئة من المركبات محدودة الاستخدام كمدرات للبول. يتم استخدامها بشكل شائع في علاج الغلوكوما، حيث تثبط الأنهيدراز الكربوني في العين، وتقلل من معدل تكوين الخلط المائي، وبالتالي تقلل من الضغط داخل العين. وقد وجدت هذه المركبات أيضا بعض الاستخدام المحدود في علاج نوبات الصرع المصحوبة بفقدان الوعي، وقلونة البول، وللتقليل والوقاية من القلاء الاستقلابي Metabolic Alkalosis، وللحد من داء المرتفعات الحاد.

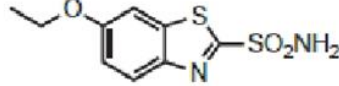
جامعة
المنارة



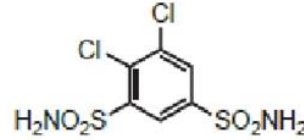
Acetazolamide



Methazolamide



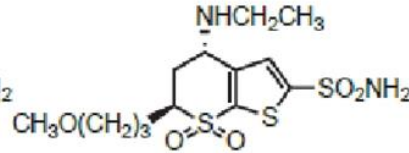
Ethoxzolamide



Dichlorophenamide



Dorzolamide



Brinzolamide

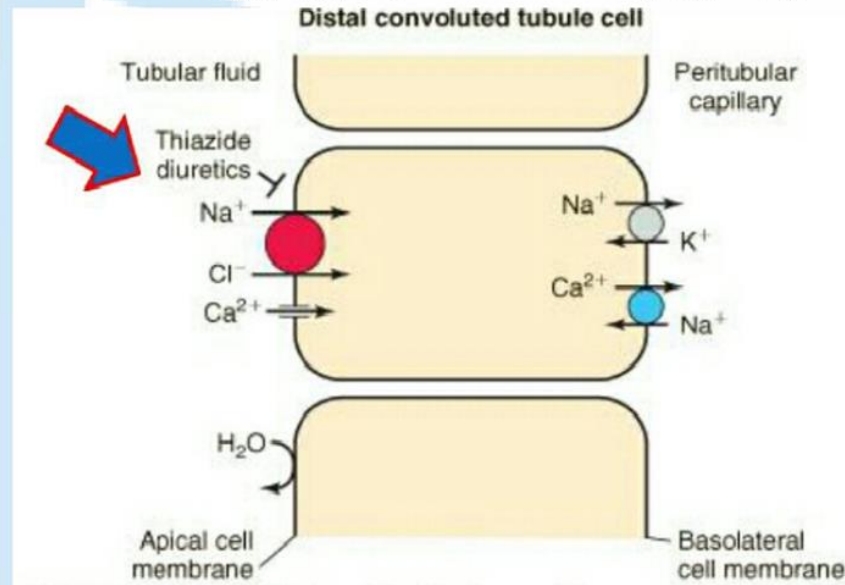
- ✓ يعتبر الأستيازولاميد (له صفة حمضية لوجود زمرة Sulfamoyl في تركيبه) ، وهو مشتق من الثياديازول Thiadiazole من أوائل مثبطات الأنهيدراز الكربونية التي تم إعطاؤها كمدرة للبول فمؤيا مع مدة تأثيره علاجي يدوم حوالي 8 إلى 12 ساعة تقريبا. إن فعله المدر للبول محدود بسبب الحمض الجهازى Systemic Acidosis الذي يسببه. يستعمل مدرء في الآفات القلبية الناتجة عن قصور البطين الأيمن. من الآثار الجانبية احمضاض الدم أو انخفاض محتوى الدم من البوتاسيوم
- ✓ الميثازولاميد هو نظير بنوي يقربه من الأستيازولاميد، حيث تم استبدال أحد الهيدروجينات النشطة في حلقة الثياديازول بمجموعة ميثيل. هذا يقلل من قطبية المركب ويسمح بالتغلغل في السائل داخل العين بشكل أكبر. مدة تأثيره أطول.
- ✓ يحوي البرينزولاميد و الدورزولاميد مجموعات أمينية قابلة للتأين و كان اكتشاف هذين المركبين نتيجة للجهود لإنتاج مثبطات كربونيك أنهيدراز ذوابة في الماء و تحافظ على إلفة كافية للدم لتنفذ إلى القرنية. توصف فقط للإعطاء العيني الموضعي لدى مرضى الزرق. ولكن يمكن أن يمتص كلاهما من الدوائين من سائل العين إلى الدم. مما يؤدي لنصف عمر طويل (111 يوم بحالة برينزولاميد) لأن هذه الأدوية ترتبط بالكربونيك أنهيدراز، خاصة في كريات الدم الحمر.

B. المدرات ثنائية السلفوناميد

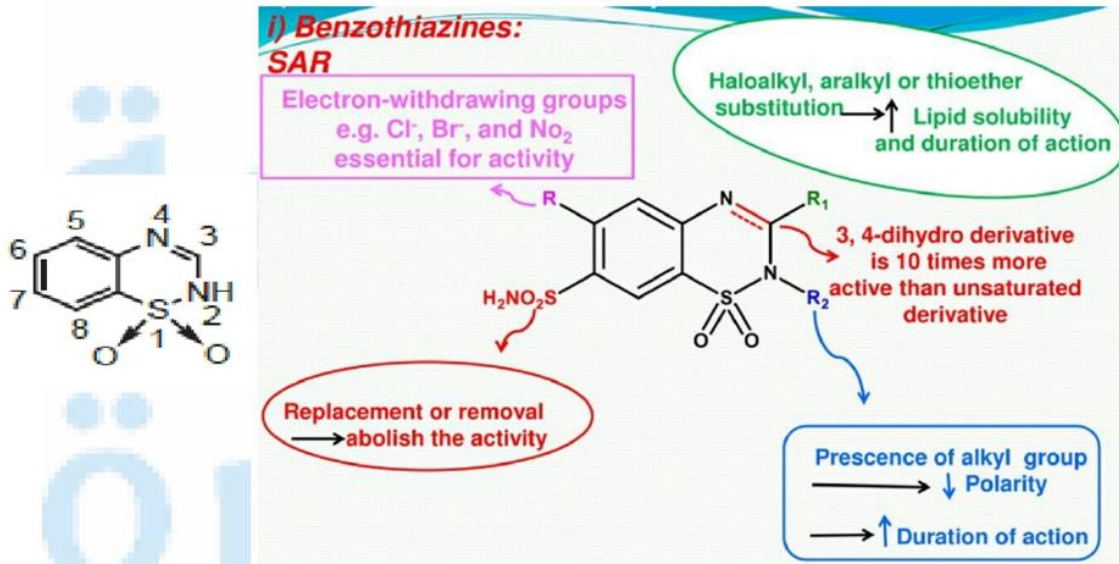
جاء تطوير هذه المجموعة لدى محاولة استبدال حلقة التياديازول ضمن الاسيتازولاميد بحلقة عطرية متجانسة مثل الفينيل، لم تبدي تلك المركبات أي فعالية الى أن تم اكتشاف دي فينيل ميتان دي سلفوناميد المثبط لـ CA enzyme. لم تستخدم تلك المركبات سريريلا ولكنها فتحت الطريق تجاه المشتقات الفينيلية الحاوية على مجموعتي سلفوناميد و منها مشتقات الكلورفيناميد. تحتوي تلك المركبات على مجموعة كلور في الموقع اورتو بالنسبة لمجموعة سلفوناميد بالإضافة لوجود مجموعة سلفوناميد أخرى. يمكن لهذه المركبات احتواء مجموعة أمين إضافية في الموقع اورتو بالنسبة لإحدى مجموعات السلفوناميد (مركبات السالاميد). فمثلا يتمتع مركب دي كلوروفيناميد بفعالية تعادل 51 ضعف فعالية الاسيتازولاميد.



❖ المدرات البولية التيازيدية Thiazide diuretics أو البنزوتياذازين Benzothiadiazines



المكان الرئيسي لتأثير هذه المركبات هو النيبب الملتف القاصي، حيث تتنافس هذه العقاقير مع الموقع الرابط للكلور من البروتين الناقل Na^+/Cl^- وتثبط إعادة امتصاص شوارد الصوديوم والكلور. لهذا السبب، يشار إليها بأنها مدرة للملح Saluretics كما أنها تثبط إعادة امتصاص شوارد البوتاسيوم والبيكربونات ولكن بدرجة قليلة. علاقة البنية بالتأثير



المدرات التيازيدية قليلة الحموضة، تمتلك أنوية Benzothiadiazine 1,1-dioxide يعتبر الكلوروتيازيد Chlorothiazide المركب الأبسط لهذه المجموعة. يستعمل لعلاج الوذمات المترافقة مع فشل القلب الاحتقاني وارتفاع الضغط والتشمعات الكبدية وداء الحبن Ascites .

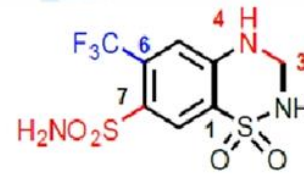
- ✓ ذرة الهيدروجين في الموقع N-4 هي الأكثر حمضية بسبب التأثيرات الساحبة للالكترونات لمجموعة السلفون Sulfone المجاورة.
- ✓ تؤمن مجموعة السلفوناميد المستبدلة في الموقع C-7 حموضة إضافية في الجزيء ولكنها أقل حمضية من البروتون N-2 . تسمح هذه البروتونات الحمضية بتشكيل ملح صوديوم ذواب في الماء والذي يمكن استخدامه في الإعطاء بالحقن الوريدي لهذه المدرات.
- ✓ تعتبر المجموعة الساحبة للالكترونات في الموقع 6 ضرورية للفعالية المدرة للبول. يكون التأثير المدر للبول ضعيفاً عند وجود ذرة هيدروجين في الموقع 6 ، بينما تكون المركبات التي تملك بدائل كلور أو ثلاثي فلور ميتيل فعالة بشدة. تكون المدرات الحاوية ثلاثي فلور ميتيل أكثر ذوباناً في الدسم وتملك مدة تأثير أطول من مثيلاتها الحاوية الكلور.
- ✓ عندما تتوضع المجموعات المانحة للالكترونات في الموقع 6 ، كالميتيل والميتوكسيل Methoxy ينخفض التأثير المدر للبول بشكل ملحوظ.
- ✓ ينتج عن استبدال أو إزالة مجموعة السلفوناميد في الموقع 7 مركبات عديمة أو قليلة التأثير كمدرات للبول.
- ✓ ينتج إشباع الرابطة المزدوجة لإعطاء مشتقات 3,4-dihydro مدرات فعالة أكثر بعشر أضعاف من المشتقات غير المشبعة كما يسبب زيادة مدة الفعالية وبالتالي إنقاص عدد الجرعات المتناولة يوميًا. المركبات الثلاثة التالية تعطي مرتين يوميًا.



Chlorothiazide



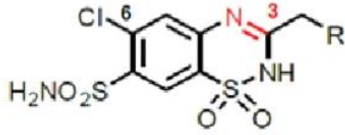
Hydrochlorothiazide



Hydroflumethiazide

- ✓ تملك المركبات الحاوية مجموعة محبة للدسم في الموقع 3 زيادة ملحوظة في الفعالية المدرة للبول. تزيد بدائل الهالوالكيل Haloalkyl ، والأرألكيل Arylalkyl ، والايثر الكبريتي Thioether من الانحلال في الدسم لهذه المركبات وتنتج مركبات ذات أمد تأثير أطول.
- ✓ تخفض بدائل الألكيل في الموقع N-2 القطبية وتزيد مدة التأثير المدر للبول.
- ✓ على الرغم من امتلاك هذه المركبات للفعالية تجاه الكربونيك أنهيدراز، لكن لا يوجد صلة لهذا التأثير مع تأثيرها المدر للملح (إفراز شوارد الصوديوم و الكلوريد).

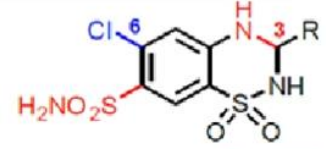
المركبات التالية تعطى مرة واحدة في اليوم.



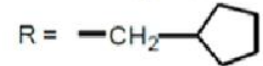
R = CH₃, **Ethiazide**
R = Phenyl, **Benzthiazid**



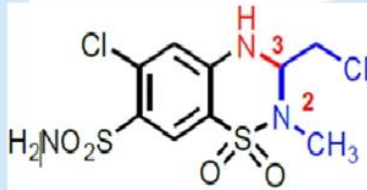
Benzhydro-flumethiazide



R = —CH₂-iPr, **Butizide**



Cyclopenthiazide



Methyl-clothiazide



Poly-thiazide

C. المدرات أحادية السلفوناميد

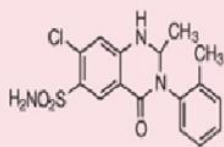
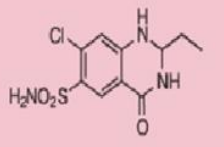
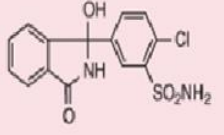
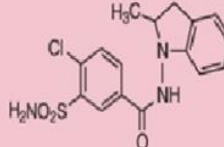
يؤدي استبدال مجموعة كاربونيل بمجموعة سلفونيل إلى الحصول على مركبات مشابهة في الفعالية (Bioisosteres).

✓ مشابهات مركبات الثيازيد

هي مجموعة متنوعة البنية من مشتقات السلفوناميدات والتي لا تحوي حلقة بنزوتيازيدين. على الرغم من ذلك، تملك نفس آلية التأثير والتأثيرات العلاجية والتأثيرات الجانبية للمدرات التيازيدية. مدة تأثيرها طويلة بسبب ارتباطها مع الكربونيك أنهيدراز في الكريات الحمراء.

جامعة
المنارة

Pharmacokinetic Properties for the Thiazide-Like Diuretics

Generic name	Trade name	Structure	Bioavailability	Peak Plasma	Half-life (hours)	Duration (hours)	Route of Elimination
Metolazone	Zaroxylon		<65%	8-12 h	14	12-24	Urine/feces (8:2), as parent drug (>70%)
Quinethazone	Hydromox		NA	6 h	6-15	18-24	Urine as parent drug
Chlorthalidone	Hygroton Thalitone [†]		Inc/var. >90%	4 h 2 h	35-50*	48-72	Urine, as parent drug (50-65%)
Indapamide	Lozol		>90%	2-3 h	14-18	8 wks	Urine/feces (6:2), as parent drug (<10%) and metabolites

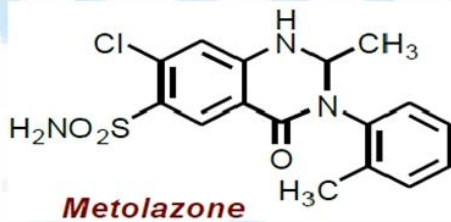
Quinazolinone

Derivatives

Phthalimidine Derivatives

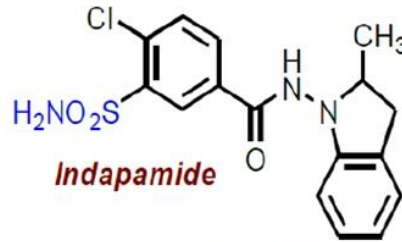
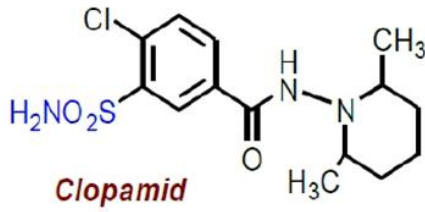
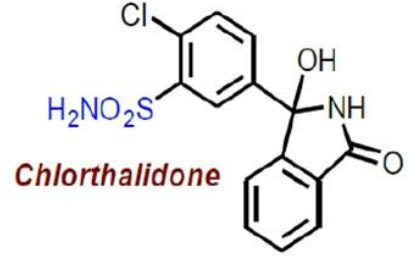
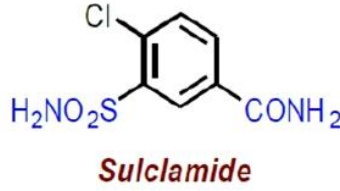
Indolines

- ميتولازون Metolazone: يعد هذا المركب أكثر فعالية ب 21 مرات من الهيدروكلوريتيازيد. يستخدم لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني و قصور القلب الاحتقاني. و ذو عمر نصفي طويل نسبيا.
- كينيتازون Quinethazone: تأثيره خفيف على شوارد البوتاسيوم.



✓ مشابهاً المونوكلورفيناميد

تشبه هذه المركبات بنية المونوكلورفيناميد من حيث وجود مجموعة كلور بالموقع بارا من مجموعة السلفوناميد، ولكن من يتم استبدال مجموعة السلفوناميد لنضع مكانها مجموعة كربونيل.

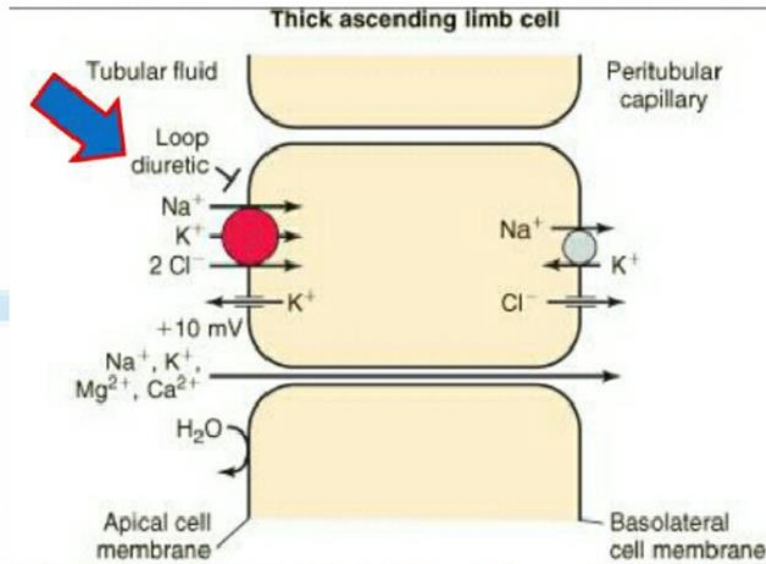


انداباميد **Indapamide**:

يعد هذا المركب من مشتقات الكلوروبنزاميد الحاوية على جزء محب للدسم . يستخدم كمدر للبول و خافض للضغط .
يسبب التأثيرات الجانبية للمدرات للتيازيدية.

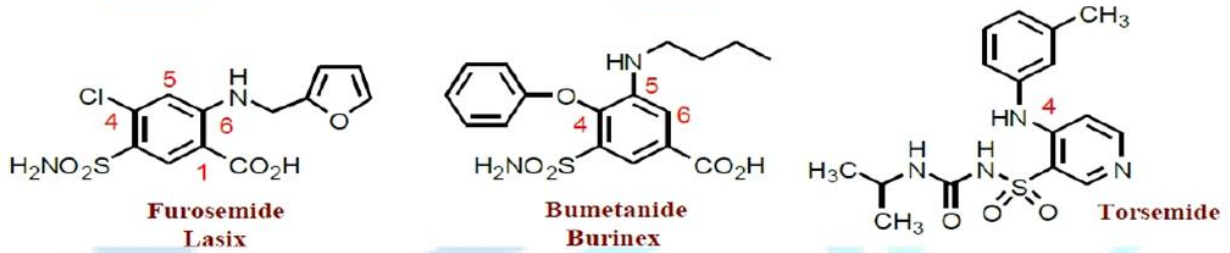
✓ مشابهات السالاميد

Torsemid , Bumetanide , Furosemide



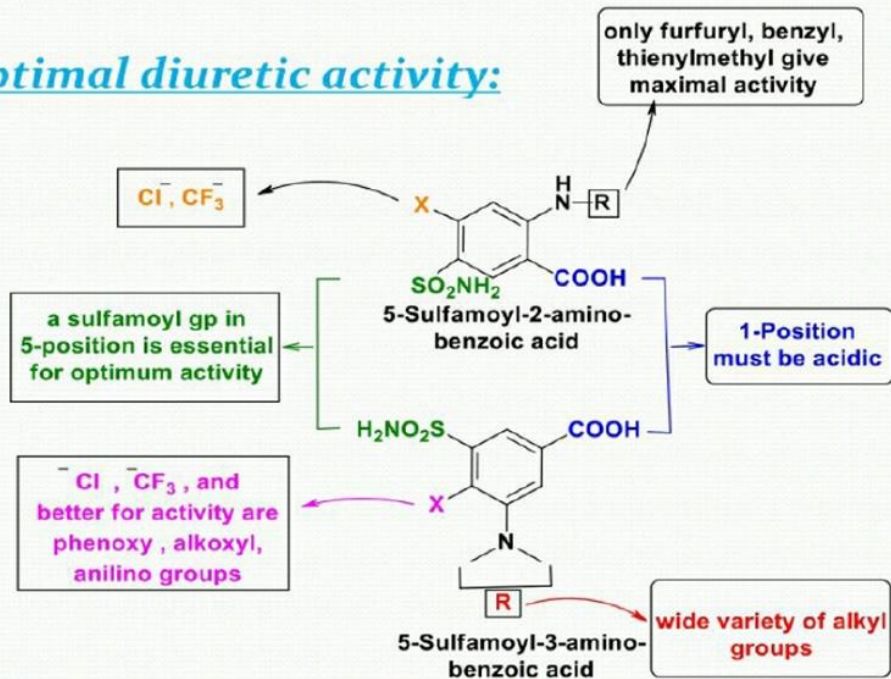
تعطي هذه العقاقير ذروة إدرار بولي أكبر بكثير من تلك الملاحظة مع المدرات البولية الشائعة الأخرى، فتسمى بذلك المدرات البولية عالية السقف High ceiling. يعتقد أن مكان تأثيرها الرئيسي هو الفرع الصاعد الثخين لعروة هانلة، حيث تقوم بتثبيط مضخة صوديوم بوتاسيوم كلور. يشار إلى هذه المدرات البولية باسم مدرات العروة. من الممكن

وجود تأثيرات إضافية على النبيب القاصي والداني. تتميز مدرات السقف ببداية سريعة ومدة تأثير قصيرة. يظهر تأثيرها المدر للبول خلال 30 دقيقة تقريبا و يستمر تقريبا لحوالي 6 ساعات. (ينتمي حمض الإيتاكرينيك لمدرات العروة ولكن كيميائيا ليس من مشابهات السالاميد) سيتم في هذه المركبات استبدال إحدى مجموعات السلفوناميد بـ حمض كربوكسيل.



علاقة البنية بالتأثير

SAR for optimal diuretic activity:



Furosemide: يمتاز هذا المركب عن المدرات السابقة بسرعة تأثيره و قوته بعد حقنه الوريدي وحتى فمويلا فهو يؤثر في عدة مواقع يتمتع المركب بأهمية خاصة في معالجة الوذمات الرئوية و قصور القلب الحاد و ذلك بسبب سرعة تأثيره. تأثيراته السمية للأذن تستدعي الحذر عند مرضى القصور الكلوي.

Bumetanide: يختلف المركب في بنيته عن الفورسيميد بشكل خفيف و لكنه هذه التعديلات كفيلا تجعل المركب يتمتع بفعالية تفوق فعالية الفورسيميد بحوالي 31 مرة. يستخدم الدواء في حالة الوذمات، ارتفاع الضغط، القصور

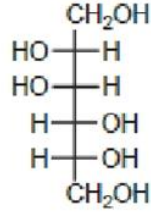
الكلوي . قد يسبب استعماله الى تجفاف، هبوط ضغط و نقص صوديوم الدم مما يؤدي الى ايقاف استخدامه. كذلك بسبب انخفاض في بوتاسيوم الدم و ارتفاع في سكر الدم.
Torse mide: يتمثل الاختلاف الاساسي في هذا المركب بوجود نواة البيريدين مكان نواة الفينيل (ايزوستير) من جهة و سلفونيل يوريا من جهة أخرى .
يستخدم الدواء كمدر بولي لمعالجة ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب الاحتقاني. يمكن للدواء احداث تأثيرات جانبية سامة للاذن بشكل مشابه للفورسيميد.
في حال القلق بشأن تطور نقص بوتاسيوم الدم Hypokalemia الناجم عن مدر البول، فيمكن إضافة مكمل للبوتاسيوم أو مدر حافظ للبوتاسيوم إلى النظام العلاجي. يكون تطور نقص بوتاسيوم الدم مهما بشكل خاص للمرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني والذين يتناولون أيضا الغليكوزيدات المقوية للقلب، مثل الديجيتال ، ويمكن لتطور نقص بوتاسيوم الدم أن يحفز تأثيرات القلب التي يسببها الديجيتال وقد يسبب الموت.

2- المدرات البولية غير السلفاميدية:

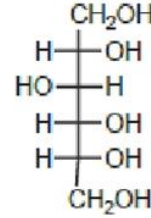
المدرات الحلولية، حمض الإيثاكرينيك، المدرات الحافظة للبوتاسيوم

1-2- المدرات البولية الحلولية

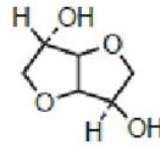
هي عبارة عن مركبات منخفضة الوزن الجزيئي والتي يتم ترشيحها بسهولة من خلال محفظة بومان إلى الأنابيب الكلوية، وهي محاليل لا يتم إعادة امتصاصها، ولا يتم استقلالها على نطاق واسع باستثناء الغليسرين واليوريا. يعاد امتصاص المدرات البولية الحلولية بشكل محدود في الأنابيب الكلوية بسبب ارتفاع ذوبانها في الماء. تزيد هذه العوامل عند إعطائها كمحلول مفرط التوتر hyperosmolar من الضغط الحلولي داخل اللمعة، مما يؤدي إلى انتقال الماء من الجسم إلى الأنابيب. بما أنه لا يتم امتصاص العامل التناضحي Osmotic Agent والماء المرتبط به في النيفرون، يلاحظ وجود تأثير مدر للبول. تزيد المدرات الحلولية من حجم البول وإفراز الماء وتقريبا كل الشوارد.
تقدم الكحولات عديدة الهيدروكسيل Polyols مثل: المانيتول Mannitol ، السوربيتول Sorbitol ، والإيزوسوربيد Isosorbide هذا التأثير. يمكن أن يكون للسكريات أيضا مثل الجلوكوز والسكروز، تأثير مدر للبول من خلال هذه الآلية. على الرغم من أن اليوريا ليست كحولا عديدة هيدروكسيل، إلا أن لها تأثيرا حلوليا مماثلا وقد استخدمت في الماضي كمدر حلولي.



Mannitol



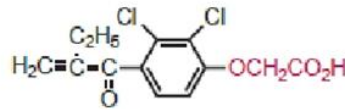
Sorbitol



Isosorbide

تستخدم مدرات البول الحلولية في الوقاية من الفشل الكلوي الحاد، حيث تمنع هذه الأدوية إعادة امتصاص الماء وتحافظ على تدفق البول. كما أنها قد تكون مفيدة في الحفاظ على تدفق البول في الحالات التي يتناقص فيها الإطارح البولي. بسبب النزيف الحاد أو التجارب الجراحية المؤلمة. كما تم استخدام مدرات البول الحلولية لتقليل الضغط داخل الجمجمة أو داخل العين الحاد. المانيتول هو العامل الأكثر استخداما كمدر تناضحي للبول. ويمكن أن يستخدم السوربيتول أيضا لأسباب مماثلة. لا يذوب في الدم لهذا لا يعطى فمويا وإنما تسريبا وريديا الإيزوسوربيد هو شكل ثنائي الحلقة من السوربيتول، ويستخدم فمويا من أجل تقليل الضغط داخل العين في حالات الغلوكوما.

2-2- حمض الإيتاكرينيك Ethacrynic acid



Ethacrynic acid

هو مشتق غير سلفوناميدي (مشتق فينوكسي حمض الخل)، يتمتع المركب بتأثير مشابه للفلورسيميد (مدرات العروة) من حيث تأثيره الأساسي على شوارد الصوديوم. يثبط حمض الإيتاكرينيك من النقل $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ في الجزء الصاعد من عروة مانله وبذلك يحفز إدرارا شديدا للبول. يزداد إفراز الصوديوم، والكلور، والبوتاسيوم، والكالسيوم بعد الإدخال الفموي أو الوريدي للدواء.

يحتوي على مجموعة ميتيلين =CH₂ مجاورة لمجموعة كربونيل. يعد حمض الايتاكرينيك من بين المدرات القوية السريعة التأثير المستخدمة في ارتفاع الضغط و معالجة الودمة في قصور القلب الاحتقاني و قصور الكلية. يمكن استعمال الدواء عوضا عن الفورسيميد عند مفرطي الحساسية للمشتقات السلفاميدية. لا بد من التنويه الى ضرورة الحذر الى مستوى البوتاسيوم الدم بشكل دوري و الى السمية للأذن (فقدان سمع مؤقت او دائم).

2-3- المدرات الحافظة للبوتاسيوم

يمكن التمييز بين هذه المدرات : مثبطات قنوات الصوديوم و مثبطات مستقبلات الالدوستيرون.

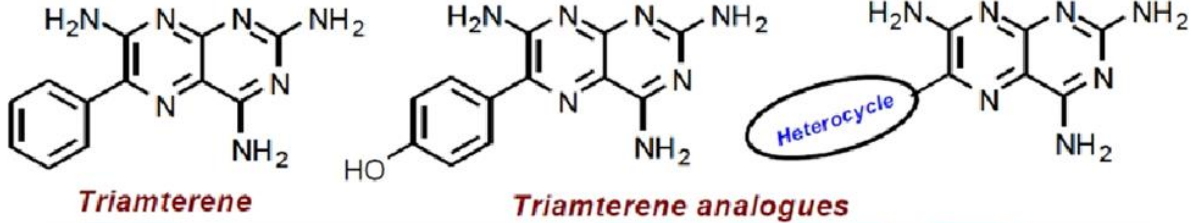
✓ مثبطات قنوات الصوديوم

تضم مثبطات قنوات الصوديوم دوائين مدرين للبول هما التريامتين Triamterene والأميلوريد Amiloride يبدي كل منهما أثر معتدلا، مدر للبول بمفردهما، ويستعملان عادة كمزيج مع التيازيدات أو مدرات العروة. أظهرت التجارب في الزجاج أنهما يؤثران عبر حصر قناة صوديوم ظهارية ENaC في الخلايا الرئيسية في النبيب الملتف البعيد المتأخر والقناة الجامعة. كل من الدوائين أسس عضوية ضعيفة، وتثبطان ENaC بآليات معتمدة على درجة الحموضة pH والفولتاج. يحدث التثبيط بسبب ارتباط التريامتين والأميلوريد للمناطق المشحونة سلبا من قناة الصوديوم في ENaC. تعود الفعالية الأكبر للأميلوريد (تبلغ 100 ضعف تقريبا في الزجاج) إلى حقيقة أنه أساس أقوى (pKa=8.7) وبذلك يمكن برنتته بشكل أكبر في درجة الحموضة الفيزيولوجية من التريامتين ذو pKa=6.2. تمنع مثبطات قناة الصوديوم إعادة امتصاص شاردة الصوديوم وتثبط إفراز شاردة البوتاسيوم. تكمن النتيجة النهائية في زيادة إفراز شوارد الصوديوم والكلور في البول وعدم إفراز البوتاسيوم تقريبا. بالتالي، يمكن استعمال الأميلوريد والتريامتين لموازنة تأثيرات المدرات الأخرى التي تؤدي إلى خسارة البوتاسيوم.

• Triamterene :

يستخدم في حالات الودمات المترافقة مع تشمع الكبد كما يستخدم بالمشاركة مع الأدوية الخافضة لضغط الدم. بالنسبة لبنية المركب نلاحظ تعدد وظائف الأمين الاولي على الحلقة العطرية الأساسية. استبدال إحدى المجموعات الامينية الأولية بمجموعة أمينية أقل قلوية يعطي مركبات ذات تأثير مدر مشابه للمركب الأصلي لكن إحداث تغيرات كيميائية أكثر مثل مجموعات أخرى تقلل من قلوية الحلقة يترافق عادة مع انخفاض في الفعالية. بالنسبة للحلقة الفينيلية يمكن إدخال مجموعات صغيرة الحجم عليها فقط أي ان ادخال مجموعات كبيرة الحجم ك-Ph₂-CH₂ في الموقع بارا يخفض بشكل كبير الفعالية. بشكل عام يعد الموقع اورتو الاكثر قابلية للتعديل أو لإدخال المجموعات الوظيفية بالمقارنة مع بقية المواقع. إدخال مجموعة هيدروكسي في الموقع بارا يلغي الفعالية (مستقلب اساسي للمركب) كما أن استبدال الحلقة الفينيلية بحلقة

غير متجانسة أكثر حبا للماء (البيريدين او التيازول) يخفض من الفعالية.



• Amiloride

يحوي المركب على وظيفة الغوانيديين المسؤولة عن التأثير الخافض للضغط الشرياني. يحفز إطراح الماء و شوارد الصوديوم من الجسم دون التأثير على شوارد البوتاسيوم. يستخدم لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني، في قصور القلب الاحتقاني، الوذمات و تليف الكبد. يشارك مع ميدروكلورتيازيد (المدرات التيازيدية). يتمتع الدواء بعمر نصفي طويل (21 ساعة) بالمقارنة مع المركب السابق. تعد مجموعة الأمين في الموقع 3 مهمة للفعالية حيث ان حذفها يخفض بشكل كبير الفعالية المدرة للمركب، كذلك الأمر فيما يتعلق بمجموعة الكلور المهمة للفعل المدر الحافظ لشوارد البوتاسيوم. من ناحية أخرى تعد مجموعة الاميد الطرفية (الموقع 2) قابلة للتغيير الكيميائي، و من تلك المشتقات نذكر كل من المركبين في الأسفل.

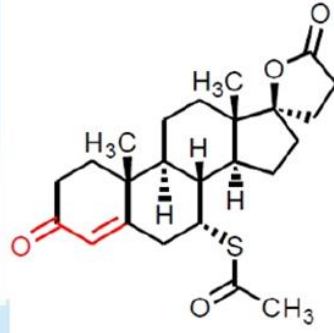


✓ حاصرات مستقبلات الستيروئيدات المعدنية Mineralcorticoids receptor antagonists

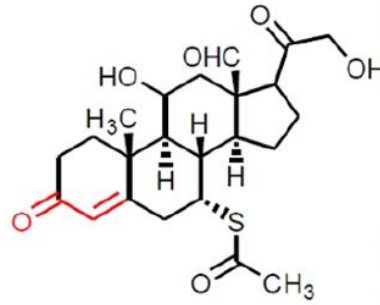
يفرز قشر الكظر ستيروئيدا معدنيا فعالا يدعى ألدوستيرون، يحفز احتباس الماء والصوديوم وإفراز شوارد الهيدروجين والبوتاسيوم. يبدي تأثيراته الحيوية من خلال ارتباطه مع مستقبل الستيروئيدات المعدنية MR وهو عامل انتساخ نووي Nuclear transcription factor.

تمتلك الستيروئيدات المعدنية الأخرى تأثيرا على التوازن الشاردي الكهربائي في الجسم، ولكن أكثرها فعالية هو الألدوستيرون. تبلغ قدرته على إحداث زياد في إعادة امتصاص شوارد الصوديوم والكلور وزيادة إفراز شوارد البوتاسيوم قرابة 3000 ضعف فعالية الهيدروكورتيزون. إذا، فإن المواد التي تمتلك القدرة على حصر تأثيرات الألدوستيرون يمكن أن تكون مدرابوليا جيدا. من الأمثلة على هذه الأدوية هو السبيرونولاكوتون Spironolactone والإبليرينون Eplerenone تصنف هذه الأدوية على أنها مدرات، حافظة للبوتاسيوم.

- **Spironolactone**: هو مثبط تنافسي لهرمون الالدوستيرون على مستقبلاته الغشائية في الخلايا البطانية للأنبوب الجامع، يؤدي تثبيط تلك المستقبلات الى الغاء دور الهرمون في اعادة امتصاص الصوديوم و الماء مما يعطي بذلك التأثير المدر. تعد كل من مجموعة الكيتون في الموقع 5 و الرابطة المضاعفة في الموقع 9 أساسيتين للفعالية المدرّة. يستخدم الدواء لعلاج الوذمات في حالة تشمع الكبد و قصور القلب الاحتقاني، ارتفاع الضغط و انخفاض بوتاسيوم الدم . بطيء التأثير حيث يتطلب وقت طويل للحصول على الفعالية القصوى.



Spironolactone



Aldosterone

Special Diuretics

مناهضات مستقبلات فازوبريسين Vasopressin receptor antagonists

الهرمون المضاد لإدرار البول **Vasopressin** (ADH) (antidiuretic hormone) (قابض الأوعية الدموية) هو هرمون بيتيدي يتم تركيبه في الوطاء ويخزن في النخامية الخلفية ويفرز منها. العمل الرئيسي لهذا الهرمون هو إعادة امتصاص الماء في الكلية. فهو يعمل على زيادة نفاذية النفرون، مما يؤدي إلى زيادة إعادة امتصاص الماء، وبذلك يمنع من فقد كمية زائدة من الماء. فاسوبريسين يعمل على الكلى والأوعية الدموية حيث يساعد على منع فقدان الماء من الجسم عن طريق خفض إنتاج البول ومساعدة الكلى على إعادة امتصاص الماء في الجسم ويرفع ضغط الدم عن طريق تضيق الأوعية الدموية. مناهضات مستقبلات أرجنين فازوبريسين وعلى عكس المدرات الأخرى تعزز إفراز الماء

الخالي من الكهارل. تستخدم لعلاج نقص صوديوم الدم Hyponatremia كما في فشل القلب، ومتلازمة فرط إنتاج ADH وتشمع الكبد وداء الكلى متعددة الكيسات السائد.

- **Conivaptan**: يمتلك دواء الكونيفابتان ارتباطية عالية بمستقبلات الفازوبريسين من النوع (V1A) الموجودة في الأوعية الدموية، والنوع V2 الموجودة في الكلى، حيث يؤدي ارتباط الكونيفابتان بمستقبلات الفازوبريسين (V2) إلى تثبيط تأثير هرمون أرجينين الفازوبريسين على هذه المستقبلات، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث حالة تعرف باسم إدرار الماء Aquareisis، حيث يتم خروج الماء فقط في البول دون طرح الكهارل في البول، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كمية البول، واستعادة تدريجية لمستويات الصوديوم في الدم. يمكن أيضاً أن يصنف دواء الكونيفابتان ضمن فئة من الأدوية التي تعرف باسم مدرات الماء Aquaretics نتيجة الآلية التي يعمل بها.

يستعمل دواء الكونيفابتان لعلاج مرضى المستشفيات الذين يعانون من نقص الصوديوم في الدم Hyponatremia، سواء في حالات زيادة حجم السوائل في الدم Hypervolemic، أو في الحالات التي يكون فيها حجم سائل الدم طبيعياً Euvolemic. يعطى حقناً وريدياً.

- **lixivaptan, satavaptan, tolvaptan**: انتقائية على V2 تعطى فمويلاً.

VAPTANS

	<i>Lixivaptan</i>	<i>Tolvaptan</i>	<i>Conivaptan</i>	<i>Satavaptan</i>
V1a:V2 affinity	1:100	1:29	10:1	1:112
Route of administration	oral	oral	intravenous	oral
Dosage	twice a day	once a day	continuous infusion	once a day
Na⁺ excretion/24 h	↔ (small dose) ↑ (bigger dose)	↔	↔	↔
Aquaresis effect	+	+	+	+
Administration	SIADH, CHF, cirrhosis	SIADH, CHF, cirrhosis	SIADH, CHF, cirrhosis	SIADH

❖ مضادات الإدرار

مضادات الإدرار: تقلل حجم البول تستخدم في السكري الكاذب،

❖ من مضادات الإدرار الهرمونية , vasopressin (ADH), argipressin, desmopressin, lypressin, ornipressin, oxytocin, and terlipressin .

Desmopressin هو مضاهئ صناعي لـADH ، ببتيد مضاد للإدرار، رخص في 2018 من قبل FDA لعلاج التبول الليلي Nocturnal polyuria عند البالغين، متوفر بشكل مضغوطات تحت اللسان. يستخدم في السكري الكاذب، هيموفيليا، مرض von Willebrand للعمليات الجراحية الصغرى.

❖ وفئة أخرى من الأدوية تشمل chlorpropamide وهو سلفونيل يوريا يستخدم في علاج السكري النمط الثاني ويزيد من تأثير ADH فيستخدم في السكري الكاذب المركزي و carbamazepine يسبب الكاربامازيبين زيادة في الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) مما يؤدي إلى حساسية غير طبيعية للنبيبات الكلوية لنشاط الهرمون المضاد لإدرار البول.

جامعة
المنارة