Diuretic agents المدرات البولية

I. المدرات البولية Diuretic agents

المدرات البولية عبارة عن الأدوية التي تزيد من طرح الماء و الشوارد (بشكل خاص الصوديوم) مع البول. تهدف المعالجة بالمدرات البولية الى تخفيض حجم السوائل من الجسم و لتحقيق توازن في الكهاريت. تستخدم المدرات عادة لتدبير بعض الاضطرابات و الامراض مثل الوذمة, قصور القلب الاحتقاني, الزرق, بعض الاضطربات الكلوية و ارتفاع الضغط الشرياني. هناك العديد من الزمر الدوائية المستخدمة طبياً كمدرات بولية بهدف خفض الضغط, يمكن تصنيفها على النحو التالي :

- **مثبطات الأنزيم الكربونيك انهيدراز (Carbonic anhydrase inhibitors CAI).**

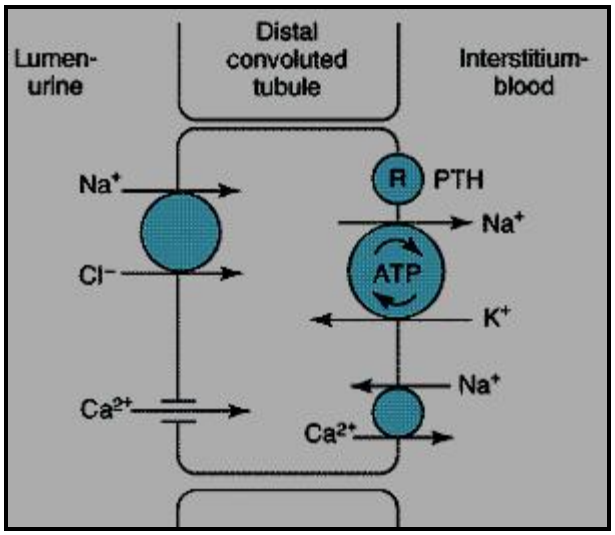
هي المدرات التي تمارس دورها عن طريق تثبيط الأنزيم المنظم لطرح شوارد البروتون و البيكربونات و إعادة امتصاص الصوديوم (الاسيتازولاميد و مشتقاته). تمارس هذه المدرات عملها بشكل أساسي في المنطقة أو الانبوب القريب من النفرون, بشكل عام تعتبر الفعالية المدرة لتلك المركبات متوسطة الى خفيفة و ذلك بسبب إعادة امتصاص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

- **المدرات الحلولية (Osmotic diuretics).**

عبارة عن مركبات تقوم بدورها عبر تشكيل ضغط حلولي حولها يجزب جزيئات الماء و بالتالي يكون تأثيرها الأساسي في المواقع النفوذة لجزيئات الماء (عروة هانل و الأنبوب القريب). فهي مواد لا يتم إعادة امتصاصها و بالتالي فهي ستجذب جزيئات الماء اليها, من هذه المركبات نذكر اليوريا, المانيتول, الغليسيرول, ايزوسوربيد و غيرها.

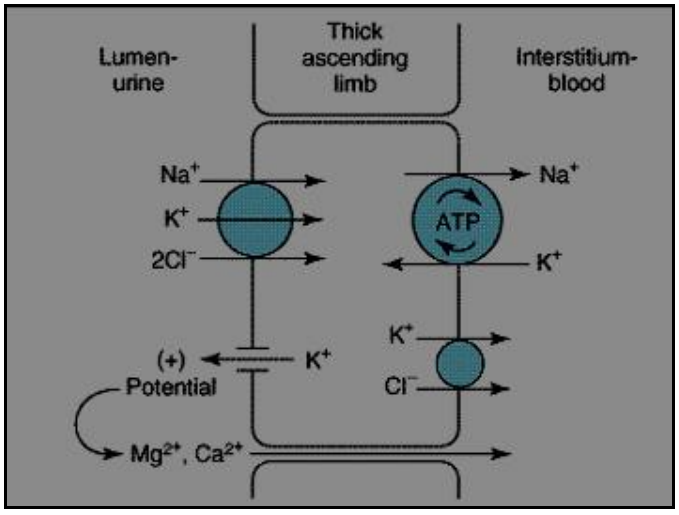
- **المدرات التيازيدية (Thiazides diurectics).**

تقوم تلك المدرات بعملها عن طريق تثبيط عودة امتصاص **NaCl** في الانبوب البعيد بشكل اساسي (تأثير خفيف في الأنبوب الداني). تعتبر تلك المركبات (**Benzothiazide**) إيضاً مشتقات سلفونامیدية و التي تتمتع باحتواءها على وظيفة السلفوناميد الحر.



مدرات العروة (Loop diuretics).

تتمتع تلك المدرات بتأثير قوي ناجم عن تعدد مناطق و طرق تأثيرها, فهي تثبط بشكل أساسي عودة امتصاص NaCl عن طريق تثبيط مضخة Na, K و Cl في الجزء الصاعد من عروة هانل Henle Loop و التي تعد مسؤولة عن عودة امتصاص 35 % من شوارد الصوديوم. الآلية الدقيقة لعمل تلك المدرات غير واضحة و لكن يتوقع أنها تتمتع بتثبيط تنافسي للشوارد السالبة حيث أن أغلب تلك المدرات عبارة عن مواد قلوية. تتمتع تلك المدرات إيضاً بالقدرة على التأثير في مواقع أخرى و مختلفة مثل تمتعها بتأثير خفيف مثبط لانزيم CA و بعض مضخات الشوارد المعتمدة على ATP. كيميائياً يمكن تمييز الفورسيميد و مشابهاته (التي تعتبر مشتقات سلفوناميدية) كمدرات عروة بالإضافة لزمر أخرى مثل حمض الايتاكرينيك.



المدرات الحافظة للبوتاسيوم (Potassium sparing diuretics).

تعد إغلب المدرات السابقة (مدرات العروة و المدرات التيازيدية) مدرات خافضة لبوتاسيوم الدم, مما يستدعى الحذر من هبوط في بوتاسيوم الدم و الحاجة لتناول أملاح البوتاسيوم للتعويض. يتمثل الحل الاخر في المدرات الحافظة لبوتاسيوم الدم, تقوم تلك المدرات بعملها بمعاكسة تأثير الالدوستيرون. و ذلك إما بتثبيط مستقبلات الالدوستيرون بشكل مباشر

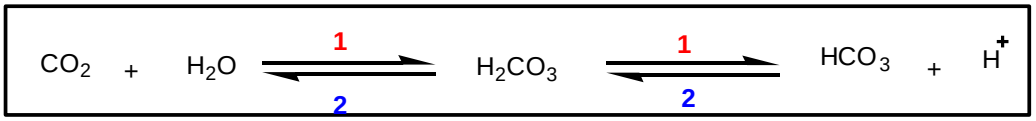
(**Spironolactone**) او بتثبيط قنوات الصوديوم (**Amiloride & triamterene**), تلك القنوات التي تقوم بإعادة امتصاص الصوديوم على حساب البوتاسيوم (اي محصلة التثبيط هو طرح للصوديوم مع عودة امتصاص البوتاسيوم).

من الناحية الكيميائية يمكن تصنيف المدرات بشكل عام الى ما يلي :

- **المدرات السلفوناميدية**
  - الاسيتازولاميد و مشتقاته,
  - مدرات ثنائية السلفونامید
  - مدرات أحادية السلفونامید و هنا يمكن تمييز المدرات التيازيدية, مشابهات الكلورفينامید و غيرها..
- **المدرات الغير سلفوناميدية**

II. السلفاميدات المدرة للبول

تعد السلفاميدات المدرة من أشهر المدرات البولية, فبعد اكتشاف التأثير المضاد للجراثيم للسلفاميدات لوحظ عند المصابين بالوذمة القلبية الوعائية و المعالجين بالسلفاميدات كصادات الحيوية زوال الوذمة لديهم خلال فترة العلاج. حيث ترافق استخدام السلفاميدات بفعل مدر مع بول قلوي و حماض للعضوية. من تلك الملاحظة أتت فكرة استخدام السلفاميدات كمدرات بولية, ثم تبين فيما بعد أن هذا التأثير ناجم عن تثبيط إنزيم **Carbonic anhydrase** الذي ينزع غاز ثاني أوكسيد الكربون من حمض الكربونيك.



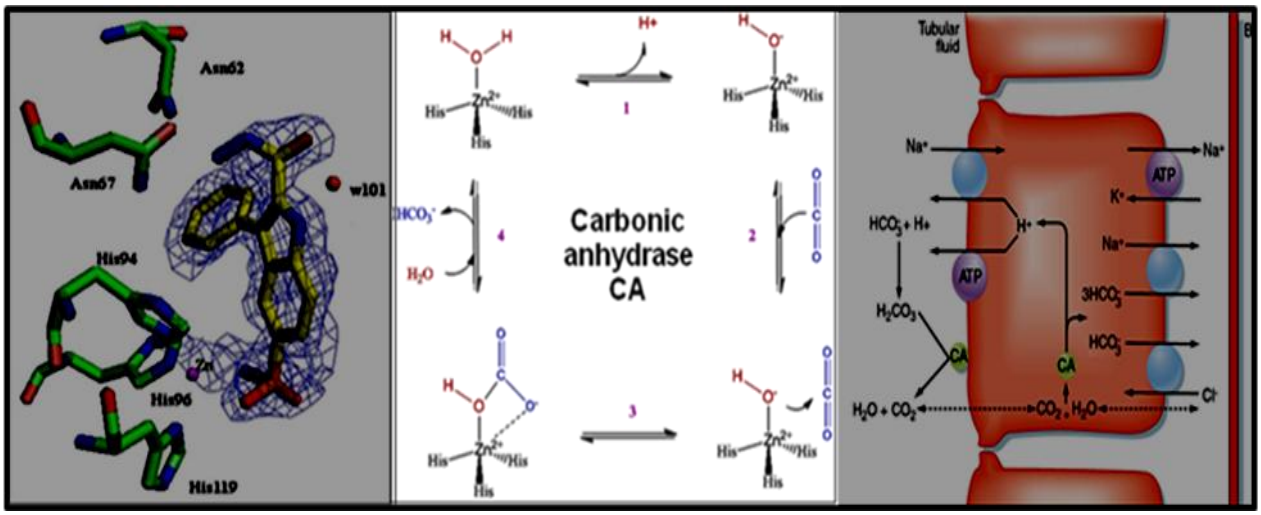
يمكن للتفاعل أن يتم باتجاهين فمثلا :

- **في الرئة :** عندما يتم التفاعل من اليمين الى اليسار (رقم 1) هذا بدوره يحرض نزع غاز ثاني أوكسيد الكربون و طرحه عن طريق الرئة.
- **في الكلية** : عندما يتم التفاعل من اليسار الى اليمين (رقم 2), هذا يساعد بدوره إطراح شوارد البروتون و التي يتم تبدلها مع شوارد الصوديوم المتواجدة في الرشاحة الكبيبية. ينتج عن عمل الانزيم في الكلية تعزيز إطراح البروتون (مما يجعل البول حامضياً) و إعادة امتصاص شوارد الصوديوم مما يؤمن التوازن القلوي للعضوية.

تمارس هذه المدرات دورها على أغشية و سيتوبلاسما الخلايا الجدارية مسببة تثبيط عمل الانزيم, هذا التثبيط الذي يسبب تحفيز اطراح الصوديوم و الماء مع البول. يؤدي استخدام المدارت السلفاميدية الى انخفاض في ضغط الدم و كذلك انخفاض الضغط في مستوى العين.

2.1. آلية تأثير المدرت السلفاميدية

يحتوي الموقع الفعال لانزيم الكاربونيك انهيدراز على معدن الزنك الذي يقوم بتنشيط تفاعل تحويل غاز ثاني اوكسيد الكربون و الماء الى الشوارد الموافقة كما في الشكل التالي, يحتوي الموقع الفعال إيضا ثلاث ثمالات هيستيدين التي تساهم في ثبات معدن الزنك (مصدر الآزوت في الشكل)



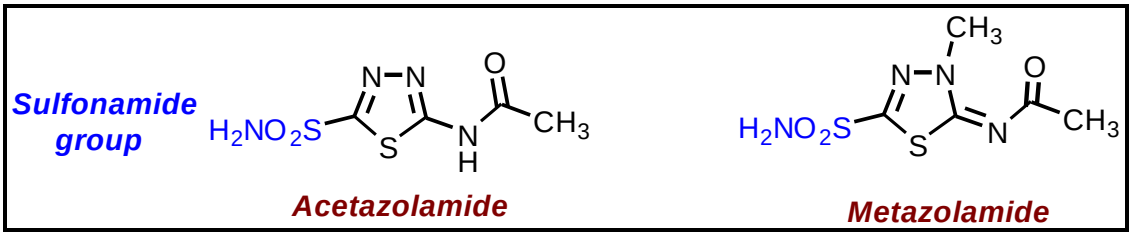
في عام 1940 قام بعض العلماء بدراسة التأثير المدر للسلفانيلاميد فوجدوا أن هذا التأثير لا يتحقق الإ بمقادير سامة. استغرق الامر عشرة سنوات (**عام 1950**) حتى توصل العلماء الى مركب الاسيتازولاميد ذو تأثير مثبط جيد للأنزيم و منه فعل مدر و خافض للضغط جيد.

2.2. المدرات السلفاميدية

8.2.1. الاسيتازولاميد و مشابهاته

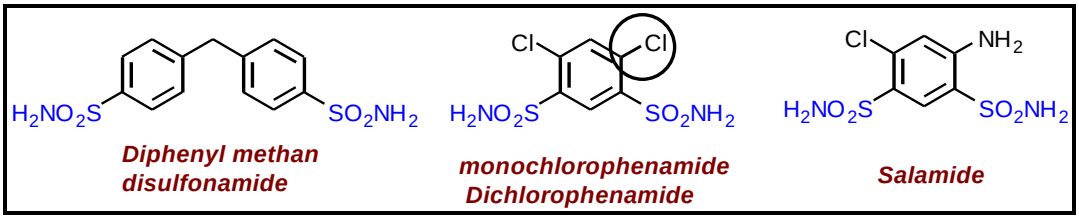
- **الاسيتازولاميد (Acetazolamide)** : يتمتع الدواء تأثير مثبط جيد للأنزيم و منه فعل مدر و خافض للضغط جيد يستعمل الدواء مدر في بعض الأفات القلبية مثل قصور القلب و في علاج حالات ارتفاع ضغط العين (glaucoma). يستخدم بجرعة 250 مغ /يوم (أو 500 مغ كل 2-3 يوم) و هو يطرح دون تبدل بالبول خلال 8-12 ساعة. يعد الدواء حالياً قليل الأستعمال بسبب تأثيراته الجانبية الخطيرة مثل حماض العضوية و انخفاض في مستوى يوتاسيوم الدم.
- **ميتازولاميد (Metazolamide)** :

مشابه لمركب الاسيتازولاميد مع فعالية مقاربة لكنه اطول في مدة التأثير (14 ساعة). يستعمل الدواء في معالجة الزرق و هو يعطى بمقدار 100 – 250 مغ يومياً.



8.2.2. المدرت ثنائية السلفوناميد

اتى 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 سلفونامید المثبط لـCA enzyme. لم تستخدم تلك المركبات سريرياً و لكنها فتحت الطريق تجاه المشتقات الفينيلية الحاوية على مجموعتي سلفونامید و منها مشتقات الكلورفينامید. تحتوي تلك المركبات على مجموعة كلور في الموقع اورتو بالنسبة لمجموعة سلفونامید بالإضافة لوجود مجموعة سلفونامید أخرى. يمكن لهذه المركبات احتواء مجموعة أمين إضافية في الموقع اورتو بالنسبة لإحدى مجموعات السلفونامید (مركبات السالاميد). فمثلا يتمتع مركب دي كلوروفينامید بفعالية تعادل 30 ضعف فعالية الاسيتازولاميد.



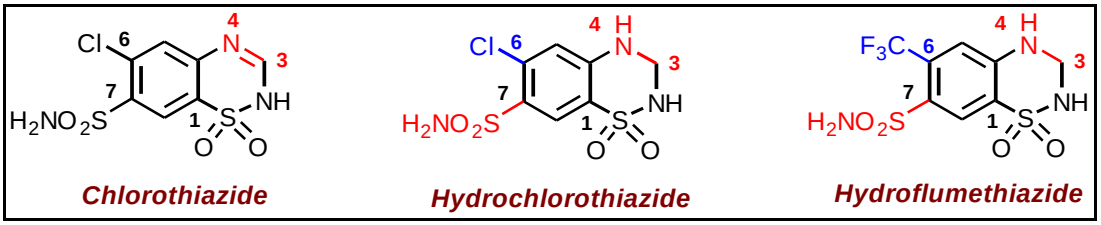
المدرات التيازيدية (بنزوتياديزيد) :

تختلف تلك المركبات عن المدرات ثنائية السلفونامید بأن إحدى مجموعات السلفونامید تدخل ضمن نظام حلقي داخلي كما سنرى لاحقاً. من هذه المركبات نذكر الكلورتيازيد

- **الكلورتيازيد** : مدر شديد الفعالية يستخدم لمعالجة ارتفاع الضغط (ملح هيدروكلورات), كما يستخدم بالمشافي لمعالجة فرط السوائل المترافق مع قصور القلب الاحتقاني. في الوذمات, الحبن. يستخدم الدواء بجرعة 0,5 – 2 غ يومياً, لكن عمره النصفي قصير 1- 2 H.

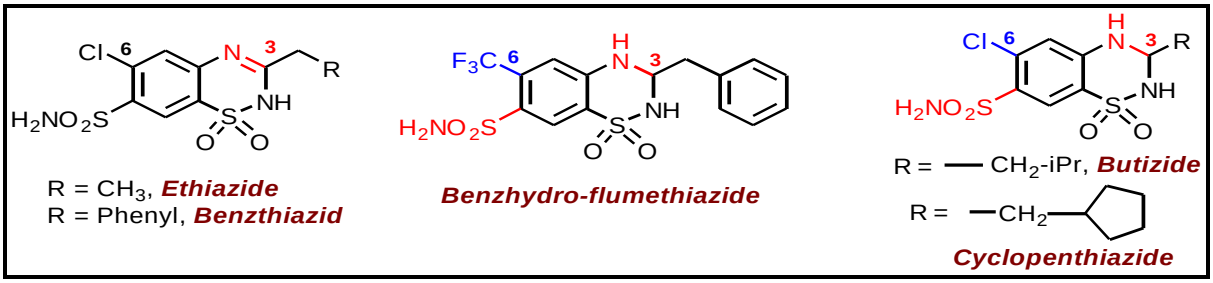
يمتاز الدواء عن الاسيتازولاميد بإنه أقل احداثاً لانخفاض في شوارد البوتاسيوم و كذلك لحماض في العضوية, مع ذلك ينصح بتعوض شوارد البوتاسيوم لدى استعماله (1 – 3 غ من KCl). يؤدي ارجاع الرابطة ما بين الكربون 3 – 4 الى زيادة الفعالية المدرة مع إطالة العمر النصفي (تقليل عدد الجراعات اليومية).

- **هيدروكلورتيازيد** : من المدرات التيازيدة الواسعة الاستخدام سريرياً, يتمتع الهيدروكلورتيازيد بفعالية أشد من فعالية الكلورتيازيد. تستخدم عادة بالمشاركة مع الادوية المؤثرة على نظام الرينين – انجيوتنسين (مثبطات الأنزيم المحول للانجيوتنسين و مثبطات مستقبلات الانجيوتنسين). يستخدم بجرعة 12,5- 100 مغ/يوم.
- **هيدروفلوميتيازيد :** من المدرات التيازيدة المستخدمة بجرعة 100 – 200 مغ يومياً على دفعتين.

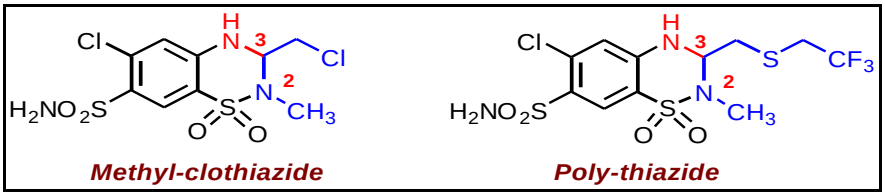


من ناحية أخرى : إضافة متبادلات في الموقع 3 أو 2 و 3 الى زيادة في الفعالية و إطالة في العمر النصفي.

و من تلك المركبات نذكر كل من الايتيازيد, البنزالتيازيد, البنزهيدروفلوميتيازيد, البوتيزيد و السيكلوبنتيازيد.



أما بالنسبة للمتبادلات على ذرتي الكربون نذكر كل من البوليتيازيد و الميتيل كلورتيازيد.



سنعرض في الجدول التالي المقارنة ما بين هذه المركبات و الجرعة المعطاة يومياً بالإضافة لعدد الجرعات اليومية.

المركب	الجرعة المعطاة	عدد الجرعات اليومية
كلورتيازيد	0,5 – 2 غ	3 – 4
هيدروكلورتيازيد	100 مغ	2
هيدروفلوميتيازيد	100 – 200 مغ	2
بنزهيدروفلوميتيازيد	10 – 20 مغ	1
بوتيزيد	5 – 10 مغ	1
ميتكلوتيازيد	10 مغ	1
سيكلوبنتيازيد	0,5 – 1 مغ	1
بولي تيازيد	1 – 2 مغ	1

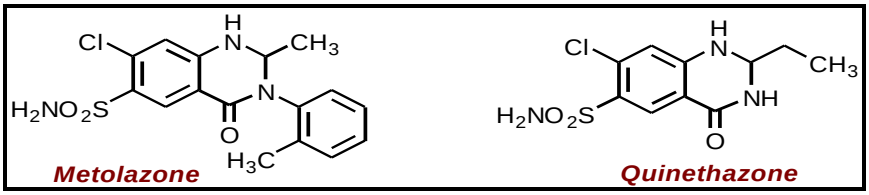
8.2.3. *المدرات أحادية السلفوناميد*

- يؤدي استبدال مجموعة كاربونيل (CO) بمجموعة سلفونيل (SO2) الى الحصول على مركبات مشابهة في الفعالية, هذا ما يدعى بالبيوايزوستير (Bioisosteres). من بين هذه المركبات نذكر

مشابهات مركبات الثيازيد

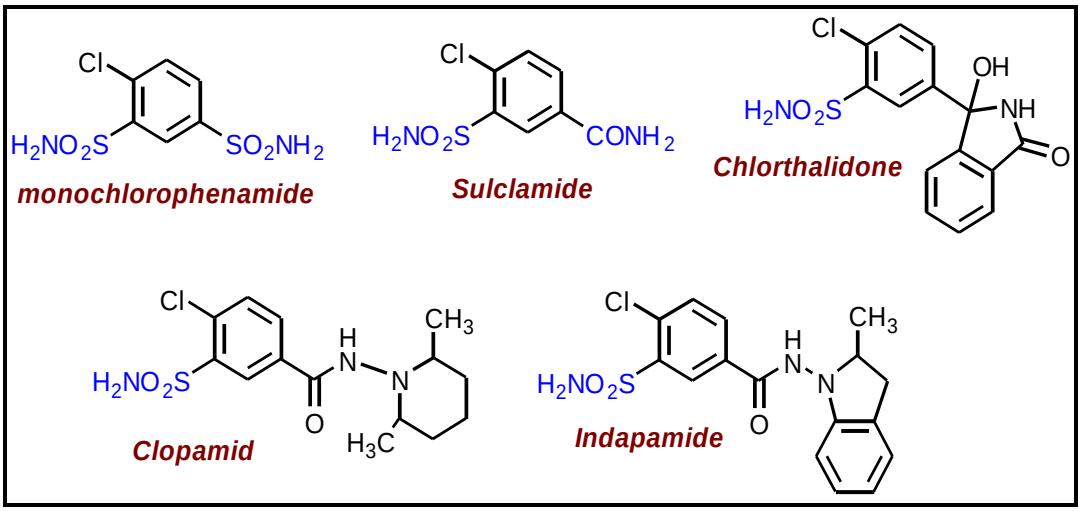
- تشبه التيازيدات و لكن وضع الكاربونيل مكان السلفونيل و منها نذكر التالي :

- **ميتولازون (Metolazone)** : **يعد هذا المركب أكثر فعالية بـ 10 مرات من الهيدروكلوريتيازيد**, يستخدم لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني و قصور القلب الاحتقاني. يستخدم بجرعة 2,5 مغ و ذو عمر نصفي طويل نسبياً (14 ساعة).
- **كينيتازون (Quinethazone) :** يستخدم بجرعة 50 – 100 مغ يومياً, تأثيره خفيف على شوارد البوتاسيوم.



مشابهات المونوكلورفيناميد

تشبه هذه المركبات بنية المونوكلورفيناميد من حيث وجود مجموعة كلور بالموقع بارا من مجموعة السلفوناميد, و لكن هنا يتم استبدال مجموعة السلفوناميد لنضع مكانها مجموعة كاربونيل.

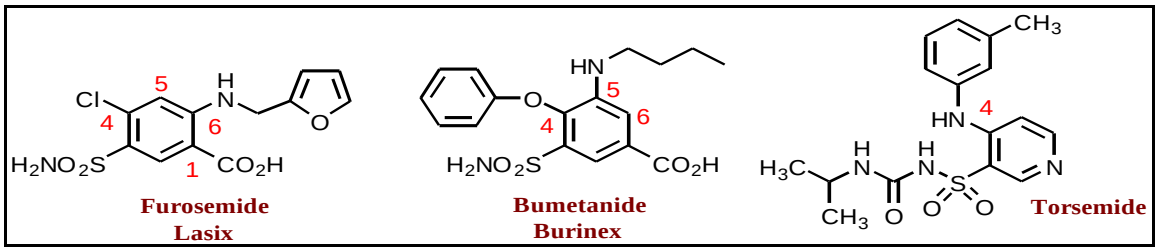


من أشهر تلك المركبات هو مركب الانداباميد.

- **الانداباميد (Indapamide) :** يعد هذا المركب من مشتقات الكلوروبنزاميد الحاوية على جزء محب للدسم, يستخدم كمدر للبول و خافض للضغط. يعطى بجرعة 1,25 – 5 مغ (نبدأ بجرعة صغيرة). يسبب الدواء التأثيرات الجانبية للمدرات التيازيدية.

مشابهات السالاميد

و منها نذكر الفورسيميد Furosemide, البوميتاميد Bumetanide و التورسيميد Torsemide. تعود تلك المركبات بشكل أساسي لزمرة مركبات مدرات العروة. سيتم في هذه المركبات استبدال إحدى مجموعات السلفوناميد بحمض كربوكسيلي.

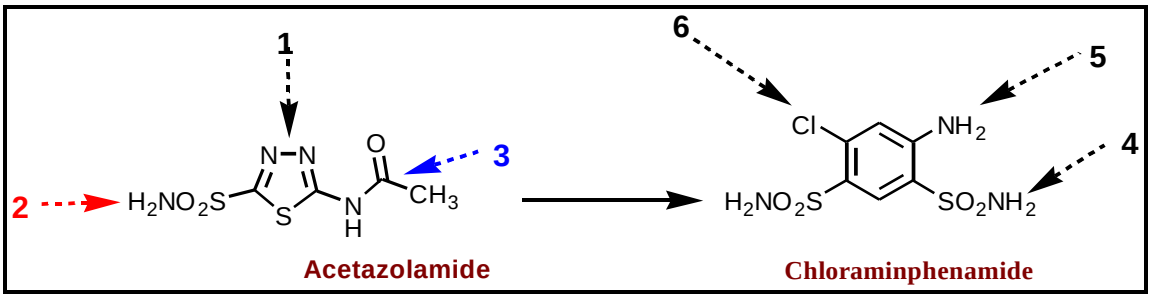


- **Furosemide** : يمتاز هذا المركب عن المدرات السابقة بسرعة تأثيره و قوته (3- 5 دقائق بعد الحقن الوريدي و حتى 1 يعد اعطائه الفموي), فهو يؤثرفي عدة مواقع يتمتع المركب بأهمية خاصة في معالجة الوذمات الرئوي و قصور القلبي الحاد و ذلك بسبب سرعة تأثيره. يستخدم الدواء عادة بجرعة 20 – 40 مغ/يوم. تأثيراته السمية للأذن تستدعي الحذر عند مرضى القصور الكلوي.
- **Bumetanide** : يختلف المركب في بنته عن الفورسيميد بشكل خفيف و لكنه هذه التعديلات كفيلة بجعل المركب يتمتع بفعالية تفوق فعالية الفورسيميد بحوالي 50 مرة. يستخدم الدواء في حالة الوذمات, ارتفاع الضغط, القصور الكلوي بجرعة 5 مغ/يوم. قد يسبب استعماله الى تخفاف, هبوط ضغط و نقص صوديوم الدم مما يؤدي الى ايقاف استخدامه. كذلك بسبب انخفاض في بوتاسيوم الدم و ارتفاع في سكر الدم.
- **Torsemide** : يتمثل الاختلاف الاساسي في هذا المركب بوجود نواة البيريدين مكان نواة الفينيل (ايزوستير للأول) من جهة و سلفونيل يوريا من جهة أخرى (Bioisostere). يستخدم الدواء كمدر بولي لمعالجة ارتفاع ضغط الدم بجرعة 2,5 – 5 مغ مراة واحدة يومياً, بينما يمكن أن يسنخدم بجرعة 10 – 20 مغ في حالات فشل القلب الاحتقاني. يمكن للدواء احداث تأثيرات جانبية سامة للاذن بشكل مشابه للفورسيميد.

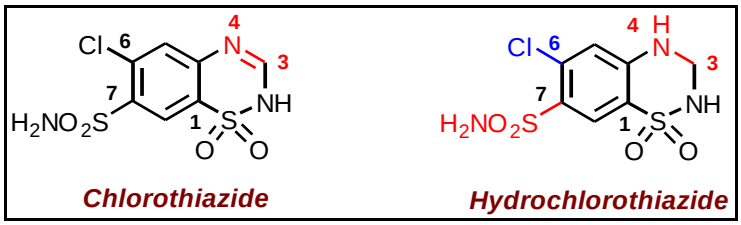
2.3. علاقة البنية بالتأثير للمدرات السلفاميدية

يتضح لدينا من آلية تأثير الاسيتازولاميد أهمية مجموعة السلفاميد الحرة للفعالية المدرة, بشكل عام يمكن تلخيص علاق البنية بالتأثير للمدرات السلفونياميدية الى التالي.

1. تعتبر المركبات الحاوية على حلقات عطرية أكثر فعالية من المركبات الاليفاتية, يمكن لهذه الحلقات أن تكون متجانسة (فينيل في مشابهات الكلورفينياميد) أو غير متجانسة (الاسيتازولاميد و التوريسميد)
2. إضافة متبادلات على آزوت مجموعة السلفونامايد يفقد المركب فعاليته.
3. تعد مجموعة الاميد ضمن الاسيتازولاميد هامة للفعالية و لكن زيادة عدد ذرات كربون مجموعة الاسيتيل لا تترافق مع انخفاض في الفعالية و لكنها تترافق مع زيادة في التأثيرات الجانبية. من ناحية أخرى يؤدي حذف هذه المجموعة الى فقدان للفعالية.
4. تسمح إضافة مجموعة سلفونامايد ثانية في الموقع ميتا بالنسبة للاولى (المدرات ثنائية السلفونامايد) بزيادة في الفعالية.
5. تؤدي إضافة مجموعة أمين في الموقع ارتو بالنسبة للسلفاميد الى زيادة الفعالية.كذلك الامر يمكن إضافة مجموعات ألكيلية صغيرة على مجموعة الأمين (لا تتجاوز 6 ذرات كربون).
6. بالنسبة لمركب الكلورفينامايد فإن استبدال مجموعة الكلور بـ Br, OTf. NO_2 لا يؤثر على الفعالية بينما تترافق استبدال تلك المجموعة (الكلور) بالمجموعات التالية F, NH_2, CH_3, OMe الى انخفاض في الفعالية.



7. من ناحية أخرى بالنسبة لمركب الكلورتيازيد فهو جيد الفعالية (يحوي أمين أولي, كلور و مجموعة سلفوناميد و مجموعة سلفوناميد أخرى داخل حلقية). يؤدي ارجاع الرابطة ما بين الذرة 3- 4 الى ارتفاع في الفعالية المدرة (حوالي 10 أضعاف) مع إطالة للعمر النصفي.



8. يترافق إدخال مجموعات الكيلية ليبوفيليلة في الموقع 3 و 2 من المدرات التيازيدية (**Alkyl, cycloalkyl, haloalkyl & Haloaryl**) مع زيادة في الفعالية المدرة و إطالة في العمر النصفي.
9. يمكن استبدال مجموعة الكلور ضمن الكلورتيازيد بـ **Br, CF_3**. أي ان وجود مجموعات ساحبة للالكترونات في الموقع 6 يساعد في تحسين الفعالية على عكس المجموعات المانحة.
10. تحويل إحدى المجموعات السلفونميدية الى مجموعات كاربونيل أو جمض كربوكسيلي يترافق مع تحسين الفعالية.

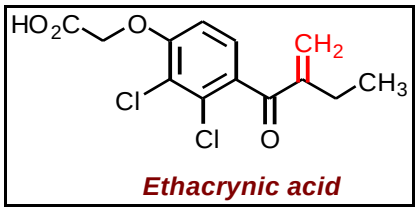
III. المدرات البولية غير السلفاميدية

سنذكر في هذا القسم بقية زمر المدرات البولية المشروحة سابقاً, منها حمض الايتاكرينيك, المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم و المدرات الحلولية.

8.1. حمض الإيتاكرينيك Ethacrynic acid :

هو مشتق غير سلفونميدي (مشتق فينوكسي حمض الخل), يتمتع المركب بتأثير مشابه للفورسيميد (مدرات العروة) من حيث تأثيره الأساسي على شوارد الصوديوم. يحتوي المركب مجموعة ميتيلين ($=CH_2$) مجاورة لمجموعة كاربونيل.

يعد حمض الايتاكرينيك من بين المدرات القوية السريعة التأثير المستخدمة في ارتفاع الضغط و معالجة الوذمة في قصور القلب الاحتقاني, قصور الكلية. يمكن استعمال الدواء عوضاً عن الفورسيميد عند مفرطي الحساسية للمشتقات السلفاميدية. يستخدم بجرعة 50 – 200 مغ يومياً. لا بد من التنويه الى ضرورة الحذر الى مستوى البوتاسيوم الدم بشكل دوري و الى السمية للأذن (فقدان سمع مؤقت او دائم).



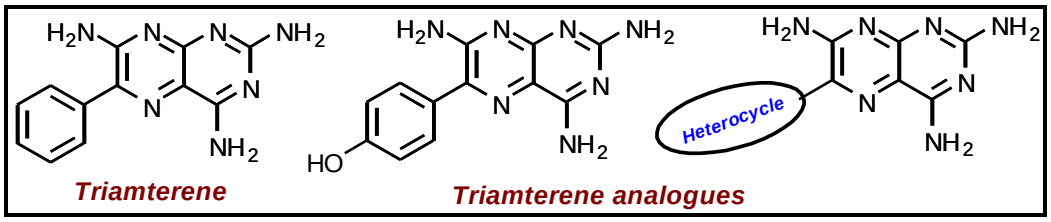
8.2. المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم

كما ذكرنا سابقاً انه يمكن التمييز بين هذه المدرات : مثبطات قنوات الصوديوم و مثبطات مستقبلات الالدوستيرون. تستخدم مثبطات قنوات الصوديوم بشكل عام بالمشاركة مع المدرات الأخرى (المدرات التيازيدية او مدرات العروة) لتعزيز طرح شوارد الصوديوم. يمكن من بين مثبطات قنوات الصوديوم تمييز كل من التريامترين و الاميلوريد.

- **التريامترين Triamterene :**

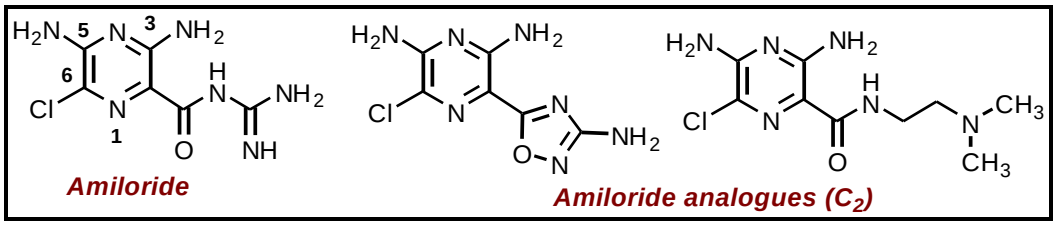
يستخدم في حالات الوذمات المترافقة مع تشمع الكبد كما يستخدم بالمشاركة مع الأدوية الخافضة لضغط الدم. يتمتع الدواء بعمر نصفي قصير (حوالي 4 ساعات) مما يتطلب إعطاء متكرر له بحدود 4 مرات يومياً. بشكل عام يعطى بجرعة 0,2 – 0,6 غ يومياً.

بالنسبة لبنية المركب نلاحظ تعدد وظائف الأمين الاولي على الحلقة العطرية الأساسية. استبدال أحدى 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 الفينيلة, يمكن إدخال مجموعات صغيرة الحجم عليها فقط أي ان ادخال مجموعت كبيرة الحجم كـ CH_2-Ph 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 حباً للماء (البيريدين او التيازول) يخفض من الفعالية.



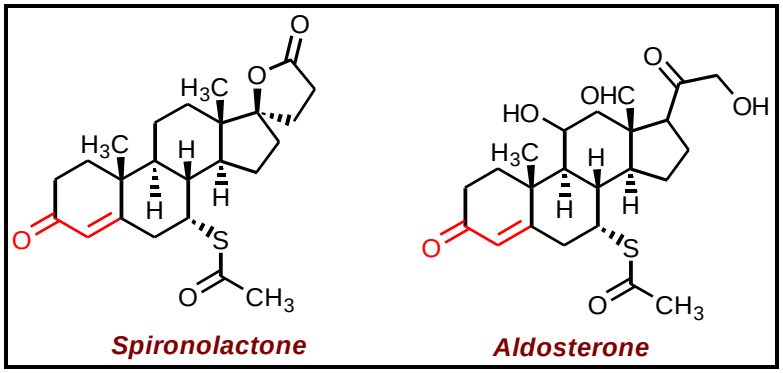
- **أميلوريد Amiloride :**

يحوي المركب على وظيفة الغوانيدين 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 (الوذمات). يشارك مع هيدروكلورتيازيد (المدرات التيازيدية) بجرعة فموية من 5 الى 10 مغ يومياً. يتمتع الدواء بعمر نصفي طويل (21 ساعة) بالمقارنة مع المركب السابق. تعد مجموعة الأمين في الموقع 5 مهمة للفعالية حيث ان حذفها يخفض بشكل كبير الفعالية المدرة للمركب, كذلك الأمر فيما يتعلق بمجموعة الكلور المهمة للفعل المدر الحافظ لشوراد البوتاسيوم. من ناحية أخرى تعد مجموعة الاميد الطرفية (الموقع 2) قابلة للتغيير الكيميائي, و من تلك المشتقات نذكر كل من المركبين في الأسفل.



❑ **السبيرانولاكتون Spironolactone :**

و هو مثبط تنافسي لهرمون الالدوستيرون على مستقبلاته الغشائية في الخلايا البطانية للانبوب 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 3 و الرابطة المضاعفة في الموضع 4 أساسيتين للفعالية المدرة. 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, عادة ما يستخدم بجرعة 25 – 200 مغ يومياً.



.....