

# اکسیر ۹۲

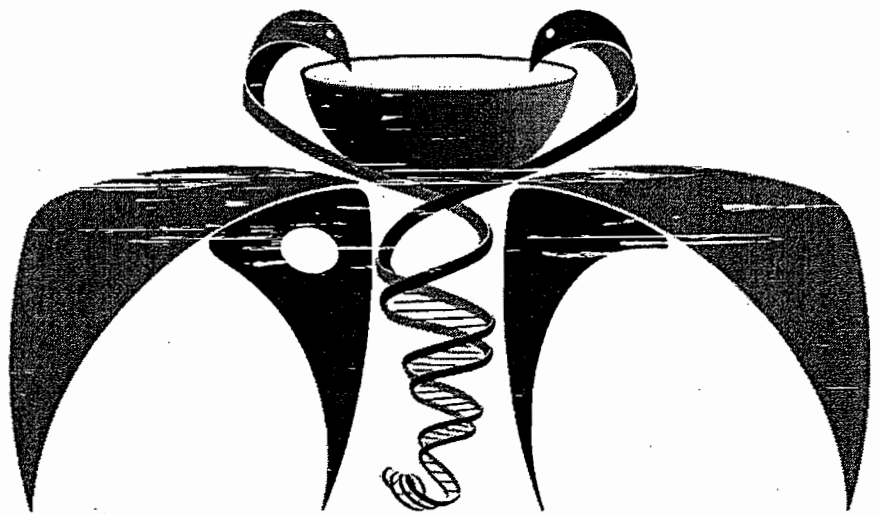
شیمی دارویی 1

داروهای ضد فشارخون

دکتر امانلو

جلسه ۲۳

نیلوفر کریمی



Exir92.ir



tums.ac.ir

تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲

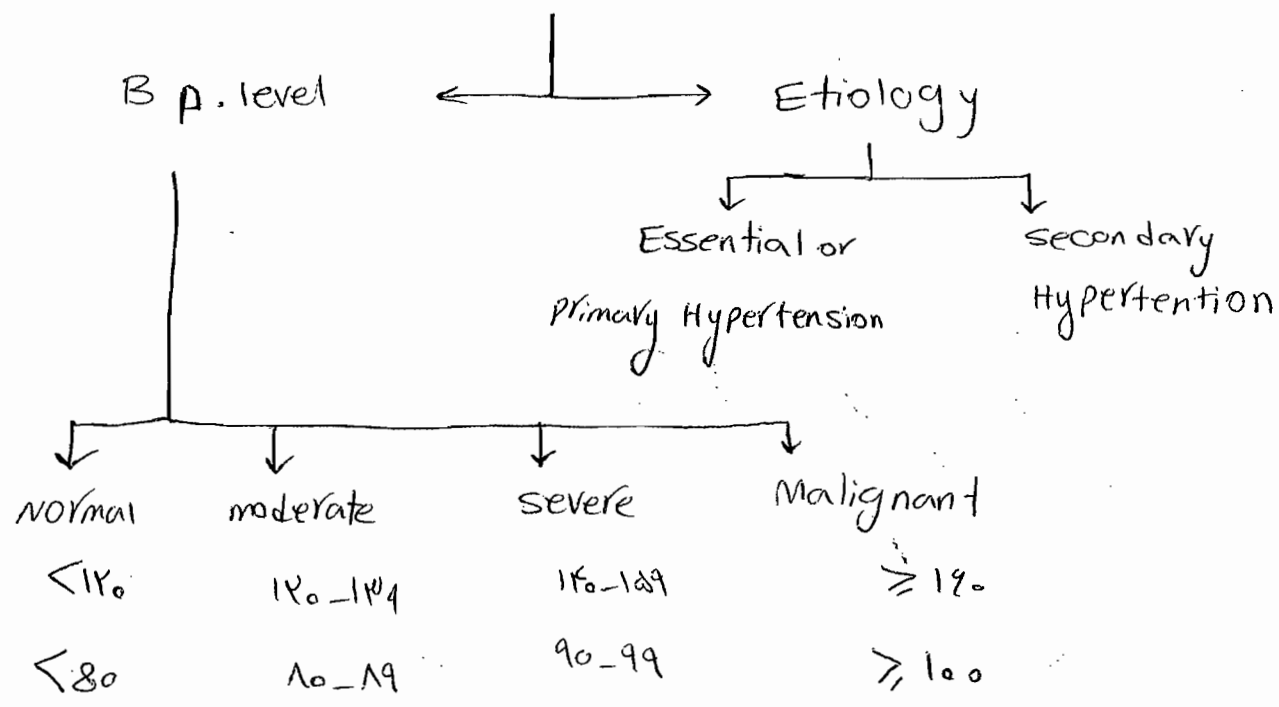


\* داروهای ضد فشار خون:

- ۶۹٪ مردم رنج می برند

فشار خون ۲ حالت دارد

اسلاط: (classification of blood pressure)

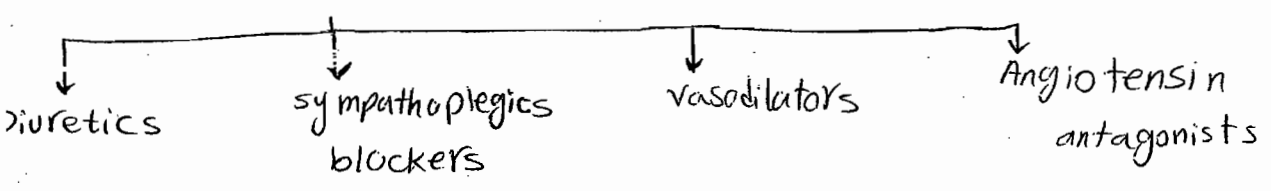


\* صرفاً حیاتی یعنی K<sup>+</sup> را ← اثر بیرونی کاهش فشار خون

\* مراقب باشیم! بیایم آوردن ناگهانی فشار خون خطر بزرگ و سریع را بپردازد دارد

\* مهم ترین ارگان در فشار خون ← کلیه (مسئول دفع Na<sup>+</sup>)

Drugs for hypertension



کبت امروز ← بهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین:

\* در بدن یعنی بیام آنژیوتانسینوزن تشویق می شود ← توسط آنزیمی بیام رنین، کاتالیزورها

این ترکیب جدا می شود ← آنژیوتانسین I تولید (دکاپپتید است - قدرت معضی در انقباض

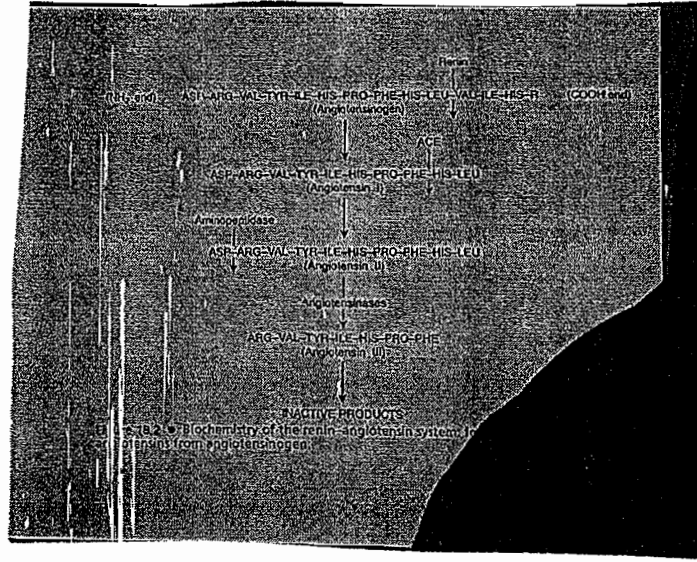
عروق دارد) - آنتی بادی دارد که ACEF (آنتی بادی آنژیوتانسین) ←

کہ آکٹوٹاسینس I راہ II تبدیل میں لگند۔

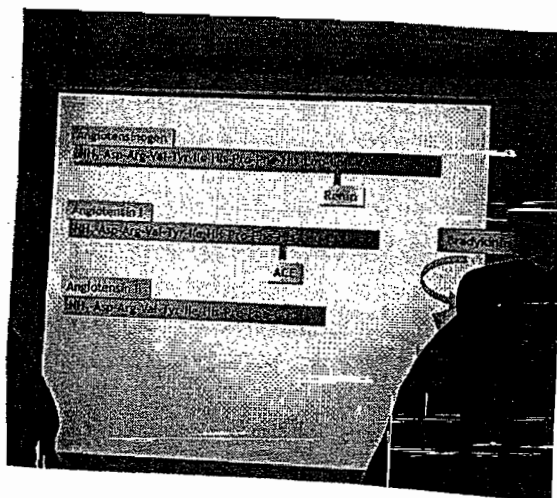
$AT_{II}$  ← قوی ترین منتقبہ کنندہ عروقتہ رہناست۔ کہ روی غشای عروق، مغز، کلیت، گوارش... اثر ملند۔  
 خوبی آن این است کہ پیپیدی است و زود در بدن میں شکند و زیاد باقی نہی مانند ←  
 نہی نسبتاً پائین است۔

ا ہاتھ رکھ گفتم شد ← زین پیپید ۱۴ تا ۱۵ را شکند و ۱۴ تا ۱۵ پیپید باقی میں گزارد

Figure 18-2



مہم ترین جینس ← ہمار قوی  $AT_{II}$  سمندر لاکھش متار خون است کہ یا رتن یا ACE جابر  
 ہمار کردہ۔ راہ دیگر انہ اجازہ نہہیم  $AT_{II}$  روی گیر نہہ بنشیند۔

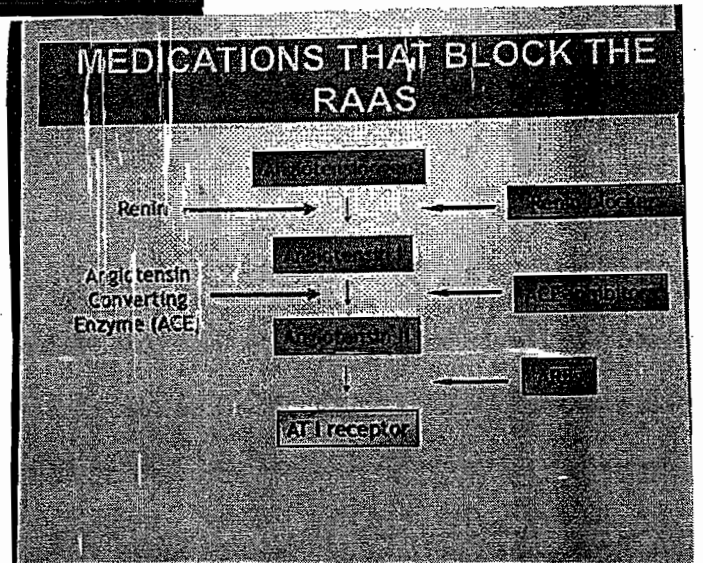
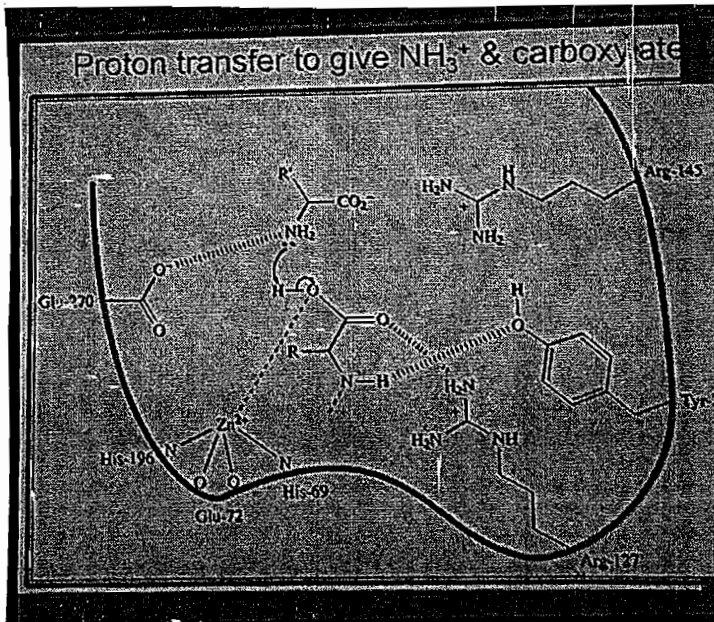


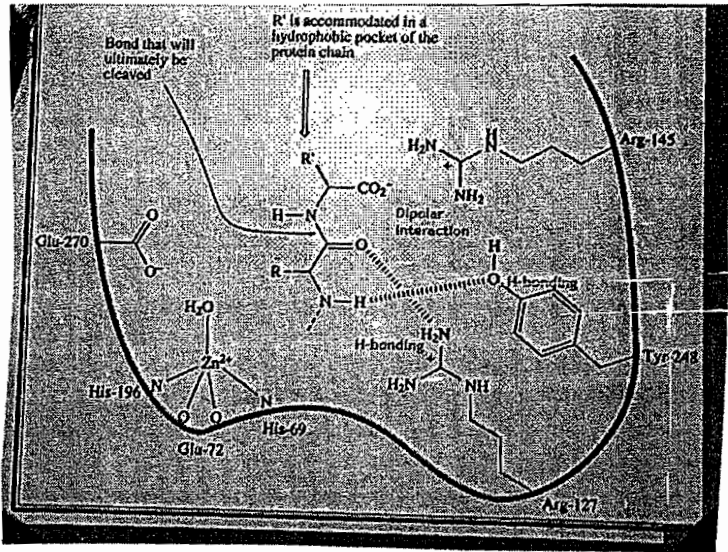
مکالمہ ACE : جسم تکلیف ما جسم آتھم ، ہر لا پتیدی اند - در محو active site

آتھم ، یک یون  $Zn^{2+}$  وجود دارد - یک قاعدہ صریحی صی پتیدی کہ بالای آن یک  $H_2O$  ، دیرہ صی شود .

یک گلوٹامات ۲۷۰ صی پتیدی کہ کربوکسیل انہر پتیشن آزاد است - این گندہ بہ آب جہ کہرہ و  $H_2O$  رابہ  $(OH^-)$  تبدیل صی کند -  $OH^-$  بہ پتیدی کہ صی خواہد بشنہد جہ صی کند - اگا پتیدی با یور در محل active سمایت یا یور شدہ باشہد ← بنا بر این انواع پیوند جہ اظہاف تشکیل صی دہد جہانظور کہ تقسیم ←  $OH$  مربوطہ در ائہ جہہ ← ماضا ، تترا ہیرال تشکیل صی دہد ← جہ تقویف  $H$  و تیرین کربوکسیلیک اسید بہ فرض یون ← پیوند صی تشکیلند و ۲۲ fragment کربوکسیلیک اسید دار و آمین دار را سہر اما ایجا صی کند -

سہ ہر عامل رضیل ← صی توان ہوا رکنندہ ACE باشہ





۲ نوع مهار کننده ACE داریم :

جکنت فزیه      برگشت ناپذیره

للا مهار کننده ها :

در حد اتم ، جا substrate رقابت می کند

حالت هست P ① رنین را مهار

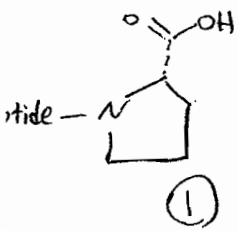
ACE را مهار ②

③ مهار کننده گیرنده آنژیوتانسین

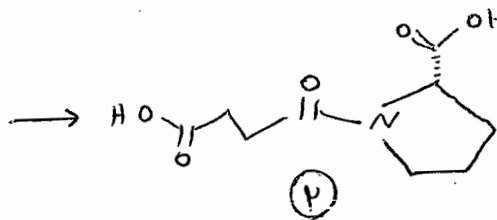
★ ACELs

Teprotide : بسیار قوی - بسیار سعی - بیبیدی - کمی توانمند ضدجوری به مرفق داریم

تجربه کردن تا به سمت فعال آن برسند



teprotide  
ACE inhibitor

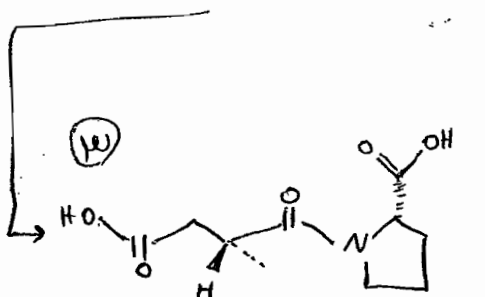


succinyl-L-proline  
specific ACE inhibitors

very weak

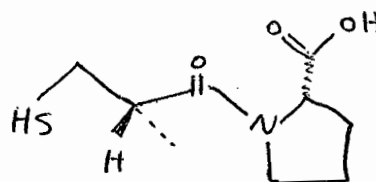
× برعکس teprotide می توان خوردنی

تجویز کرد



D-methylsuccinyl-proline

نسبت به سولستینیل ۸ تا ۲۰ بار قویتر شد



captopril

جای کربن کلسیک HS

قرار دادند



بعد Captopril ← گفتند SH را به دست و جایش COOH قرار دهیم البته عوارضی

کاهشش باید ← اینگونه شد که Enalapril را ساختند ← هم COOH هم حلقه پیرولیدینی دارد

این دارو، بنام D, carboxy acids

ساخته میشود ولی چرا یک COO<sup>-</sup> دارد؟

چون گروه (کربوکسی) در بدن تجزیه میشود و

به COO<sup>-</sup> تبدیل می شود.

اسم ترکیب از انالاپریل به انالاپریلات

تغییر می کند.

چرا این ترکیب رو جای انالاپریل استفاده نمی کنند؟

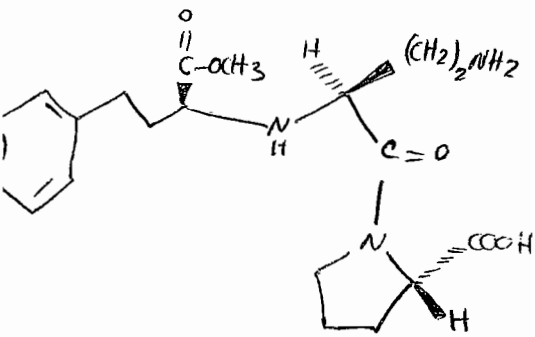
چون بار - مثبت به استر جذاب خیلی کمتری ایجاد می کند

! گروه کربوکسیل بالای Zn واکنش می دهد.

پس، در بدن انالاپریل به انالاپریلات تبدیل می شود.

Lisinopril ← این هم به لیزینوپریلات تبدیل

می گردد



\* نکته ای که باید بدانیم این است که کدام COOH با آنتریم در تماس است.

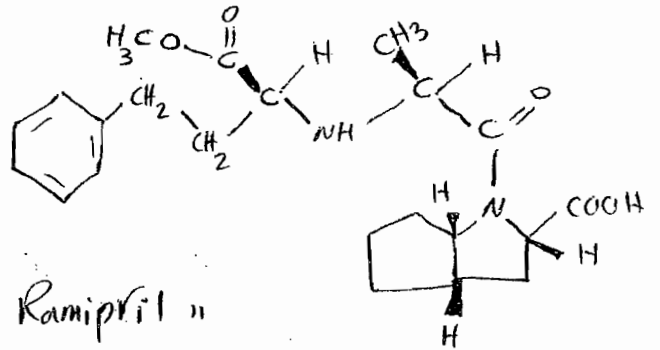
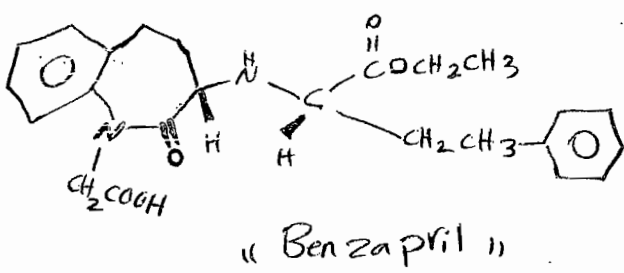
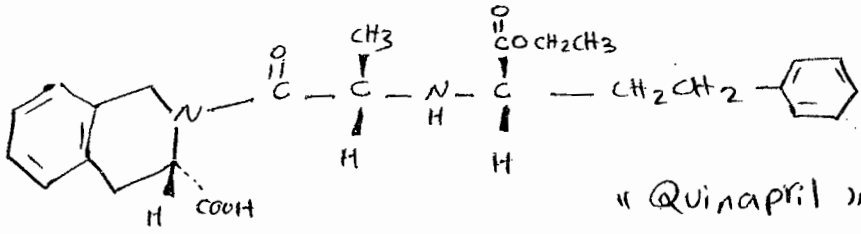
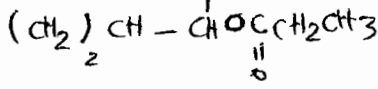
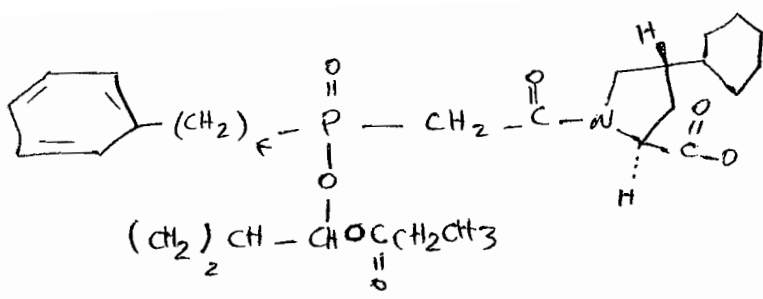
\* اولین که حقت در COOH ای است که با آرژنین برضردهی کند و به حلقه پیرولیدینی وصل است - پس COOH ای که باقی بماند، یا بخشی کاتیونی آنتریم (Zn<sup>++</sup>) وارد واکنش می نشد

\* هرچه اتصال به آنتریم از طریق جنبته های مختلف دارو بسته، ایستاده ← دور جابین نه

\* تنها عضو این خانواده که COOH ندارد ← Fosnopril

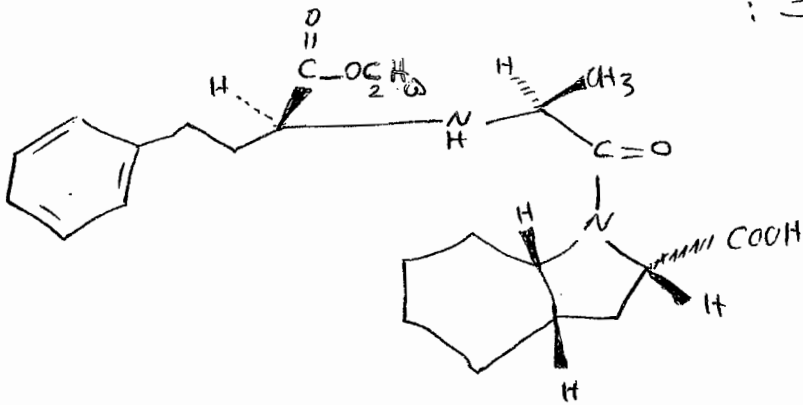
توضیحات: ه آن C=O حلقه پیرولیدینی که به آرژنین وصل می شود - گروه منفی با ترکیب متصل تجزیه می شود و O است که به Zn<sup>++</sup> وصل می شود.





شما زحمت کشیدید داروهای جدید را مطالعه می کنید! نفعی در این حرفها هم نداریم!

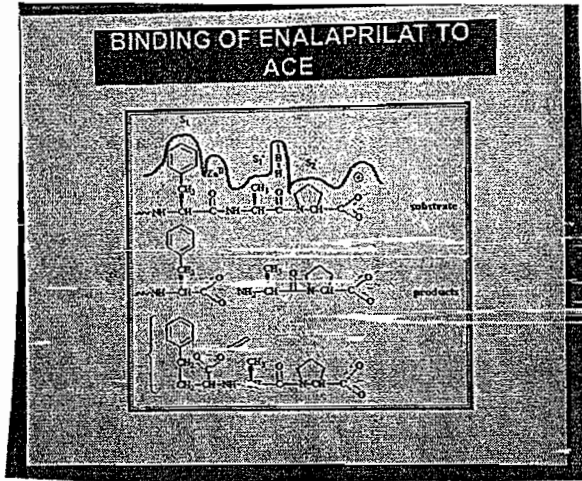
به ترکیب جدیدتر Trandolapril هست:



حلقه بسکلو غلزان مجاور پیرو لیدرینی  
 ← افزایش افعال

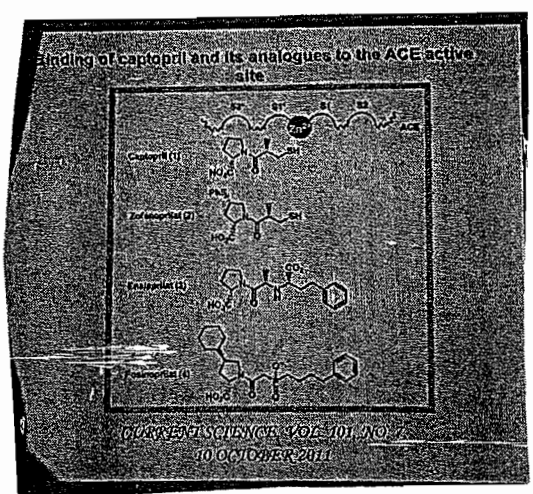
کاتیون دوچارک : ۲ کاتیون  $Ca^{2+}$  (۱) کربوکسیل حلقه پیمولیدرینی  
 (۲) کربوکسیل اتصال هستند  
 یا  $Zn^{2+}$

عکس صفحه بعد ← به علامتی مثل  $K_1$  یا  $K_2$  هست که به آنها چاکت میزنند  
 گویند. مثلاً درست می بینیم، روی روی روی  $COO^-$  هم اگر گفته میوند  
 می دهند.



ما برای مهار انجمن ACE، کانه گروه SH احتیاج داریم یا گروه COOH یا هسفوئات  
 \* در تمام شکل های شکل زیر، از سی بی که گروه کربوکسیل آنها بشو حلقه ای است (پیرولیدینی)  
 \* های اقل روی هم جای وجود داشته باشند. آن کربوکسیلیک باشد چه نه، نیابند استر که  
 که بتواند بشوند خوب است.

✓



شکل زیر، قدرت مهارکنندگی دارو مقابل  $K_m$  مطرح می‌کند  
 حال می‌خواهیم اثرات تغییر ساختاری را بررسی کنیم.

اول: کربوکسیلیک اسید حلقه پیرولیدینی را حذف می‌کنیم - فعالیت را می‌سنجیم: ۱۲۵۰۰ جابجایی  
 خراب شده است -

دوم: متیل روی زنجیره را حذف می‌کنیم - اثر ۱۰ برابر کاهش می‌یابد - نتیجه اینکه جریب دوستی لازم است

سوم: فاصله اتیم را تغییر می‌دهیم و از ۲ به ۳ کنیم می‌سنجیم - ۱۳۰۰۰ جابجایی تر می‌شود

چهارم: جاز کردن حلقه پیرولیدینی - عدد ۱۱۰ می‌شود

اگر جای SH و COOH جازیم ← ۱۱۰۰۰ جابجایی تر می‌شود

(۸)

Analog	Relative to ACE	Remarks
<chem>CN1CC[C@H]1C(=O)O</chem>	1.0	Captopril (standard) $K_{ACE} = 1.7 \times 10^{-6} M$
<chem>CN1CC[C@H]1C(=O)OC</chem>	12,000	Docking carbonyl essential
<chem>CN1CC[C@H]1C(=O)OC</chem>	10	"Gross" methyl is helpful
<chem>CN1CC[C@H]1C(=O)OCC</chem>	12,000	Distance between amino carbonyl and the zinc ligand is important
<chem>CN1CC[C@H]1C(=O)O</chem>	120	The pyrrolidine ring is flexible

شکل صفحه قبل، فعالیت یابین:

$S_p$  - جایی که حلقه وصل می‌شود

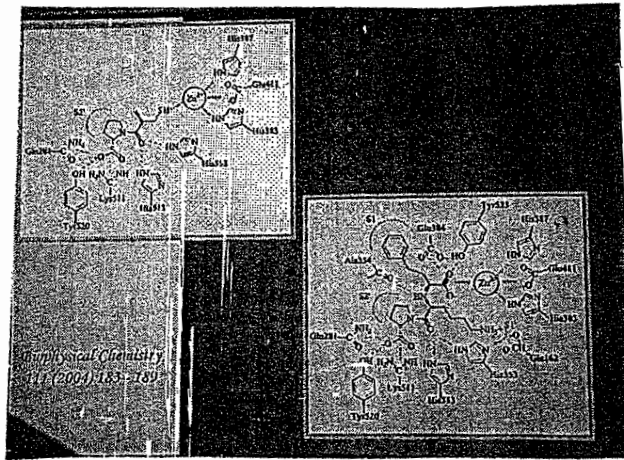
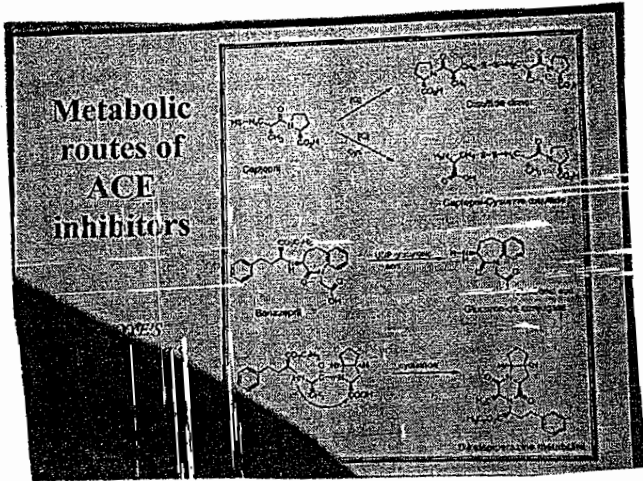
$S_p$  - جایی که متیل وصل می‌شود

$Zn^{++}$  - هم که یا به SH یا COOH یا استروئات وصل می‌شود

نقد فعالیت هاء فعالیت های اضافی اتصال اند.

\* مقایسه کنیم خیلی مهمه ۵۵  
 گاهی وقت ها وقت موضوع مهمه - به اینها فکر می‌کنیم  
 کیفیت هسته ای | عدد سفید | تخم مرغ آب | تخم مرغ  
 چون مقدار زیادی aa دارد و SH لازم  
 برای فعالیت را تأمین می‌کند

# Binding of Enalaprilat to ACE :



Captopril حاوی ۲SH است و ممکن است روی سولفیدرایی دیگر در بدن نیز اثری که تقریباً مناسب ندارند، Captopril میسر است چون ماده‌ای نیست که دفع کند آن را.

این ترکیب رو نگاه کنید : نازنین است چون Bis است ۲۰

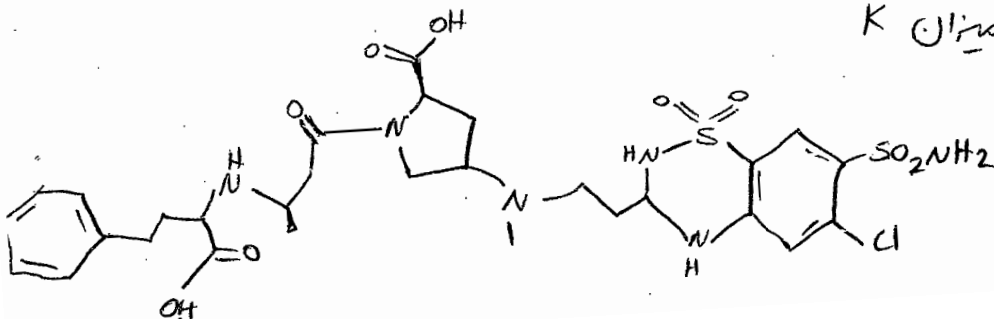
یک طرف این ترکیب یک ACEI هست و طرف دیگر یک دیورتیک از خانواده سولفانامید است

یعنی یک طرف باعث دفع آب و K و طرف دیگر فنت خون را پایین می‌کند

و در عبارتهای دیگر فوق العاده نازنین!

راضی بود پاک - SO<sub>2</sub> ← تقابل در میزان K

ایجاد می‌گردد.

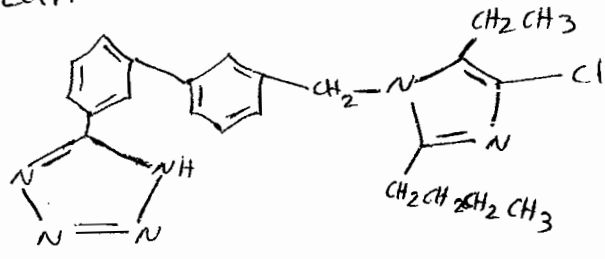


AT<sub>II</sub> مهارت روکیرنده بسفید سے انقباض ایجاد

آگہ داروہی برہم کہ جای گیرنده بسفید ← AT<sub>II</sub> سرگردان ہی نشود  
 میں بلاک کنندگان گیرنده ہی توانند جای ہر اگرتہ جای آتہ ہم استفادہ نشوند

داروہای این بسفید:

1) losartan



- جر 200 داروی ہر تہ

- گران معصم نیست!

- زنجیرہ جانبی ← بوتیل (استعم اندازہ)

! حالت کلی این داروہا:

۱) فنیل

۲) روی فنیل بالای یک گروہ قترابط یا COOH وجود دارد

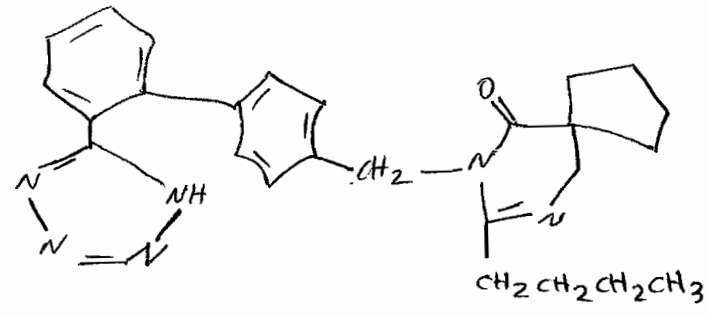
۳) جاپوانہ واسطہ COOH وی عرض کواریشی مکتوب

۴) sartan کا نام دارند

\* حالتی جای ہر ۲، ۳، ۴ مسئول نیست اتصال دوسر و تقیید در علفست معرض اند

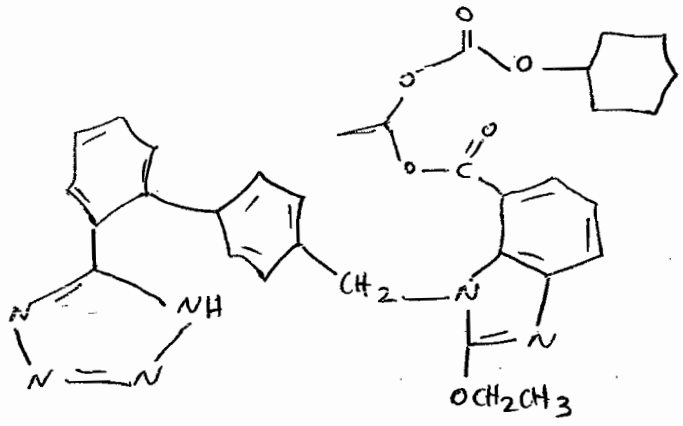
\* ہر جہ سفتہ دوسر ترکیب ہر گرتہ سے اتصال بہتہ و اہتصاصی تر ← دوز معرضی یا بسفید سے گران تر

۲) Irbesartan

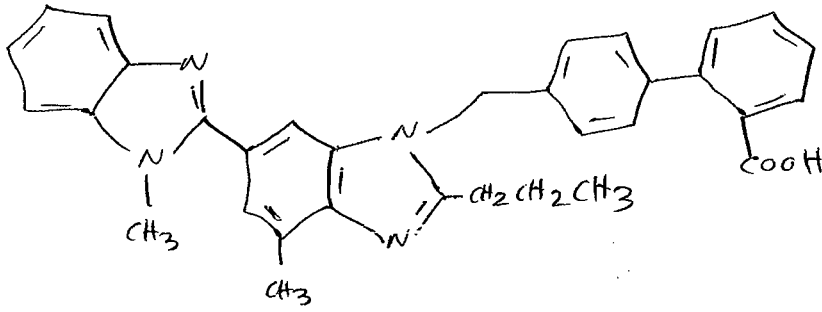


کہ ایربجا یک حلقہ و یک کتون با نوز اچان تفاوت دارد.

۳) Candesartan



٣) Telmisartan



صوفى وسريه باسمه

# اکسیر ۹۲

شیمی دارویی 1

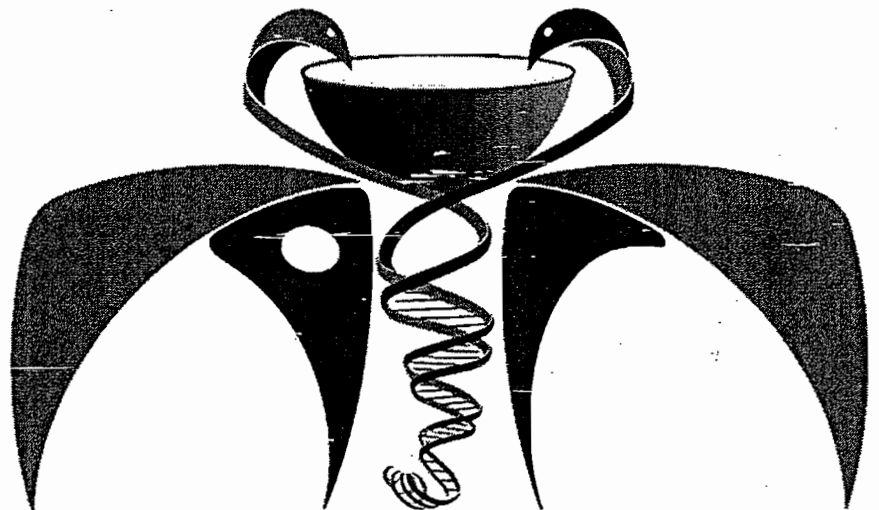
آنژین صدری

دکتر امانلو

جلسه ۲۴

• مهدیه سادات

• ستوده قاسمی



تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲



Exir92.ir



tums.ac.ir

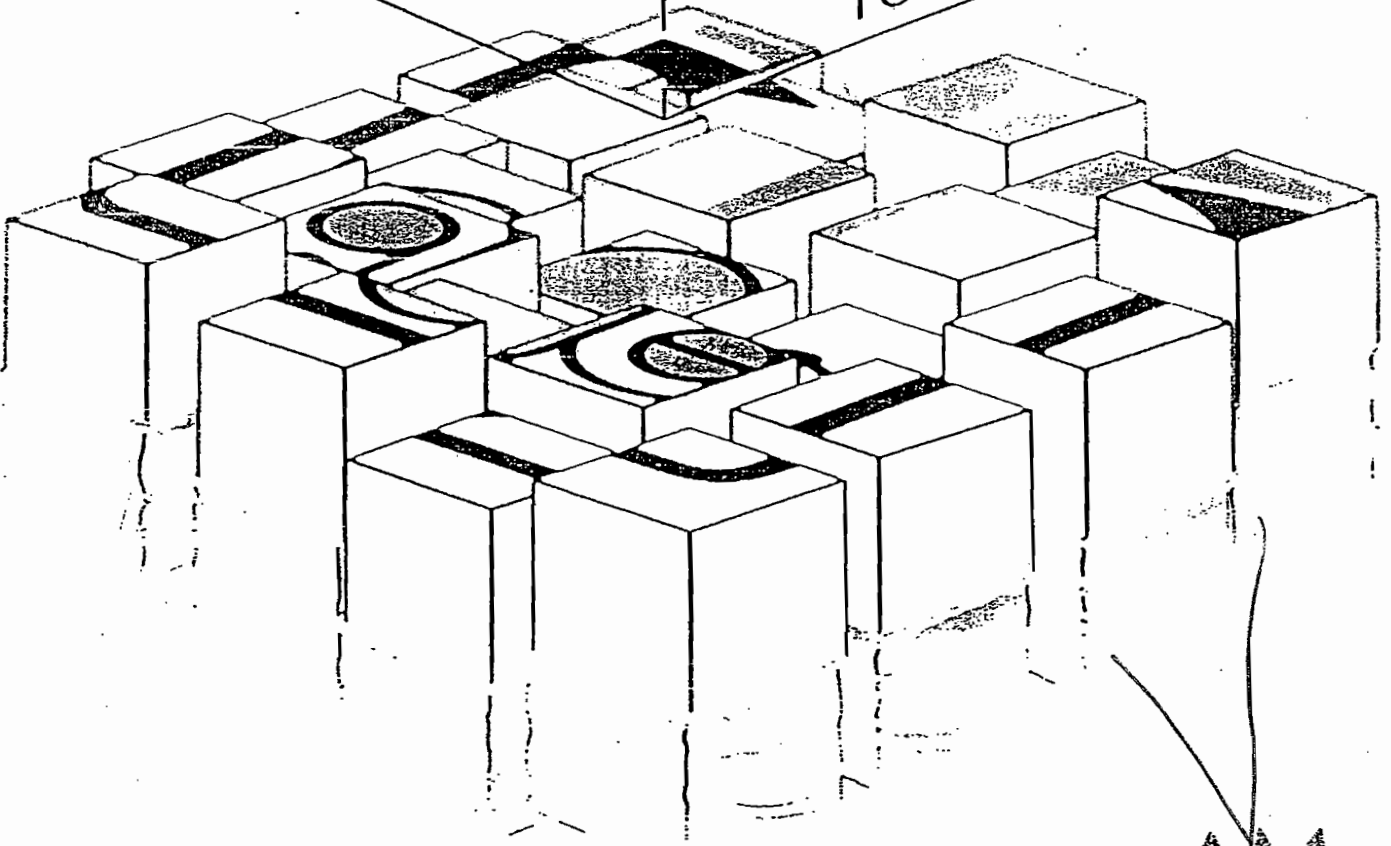




بنام و سید بنیادین

شپه داروچی

TOGETHER



دکتر امانلو  
داروهای ضد عفونی و آنتی بیوتیک

نیلوفر خشک ناز

SEMESTER 5  
the entrance of 90

**آنژین صدری (Angina pectoris)**

کلیه رگها به پایدار، طولانی مدت، در افراد سن و بیشتر از ۵۰ سالگی عروق ایجابی بروز می کنند  
 Unstable ← بر اثر ناهارها و آنزیم ها به طور مکرر و کوتاه مدت است

آنژین به علت عدم تعادل تقاضای اکسیژن و اکسیژن موجود در میوکارد اتفاق می افتد.

در این وضعیت چون متابولیسم گلوکز بی هوازی می شود، اسیدهای آلی چون اسید لاکتیک تولید شده و احساس خستگی و درد خواهیم داشت.

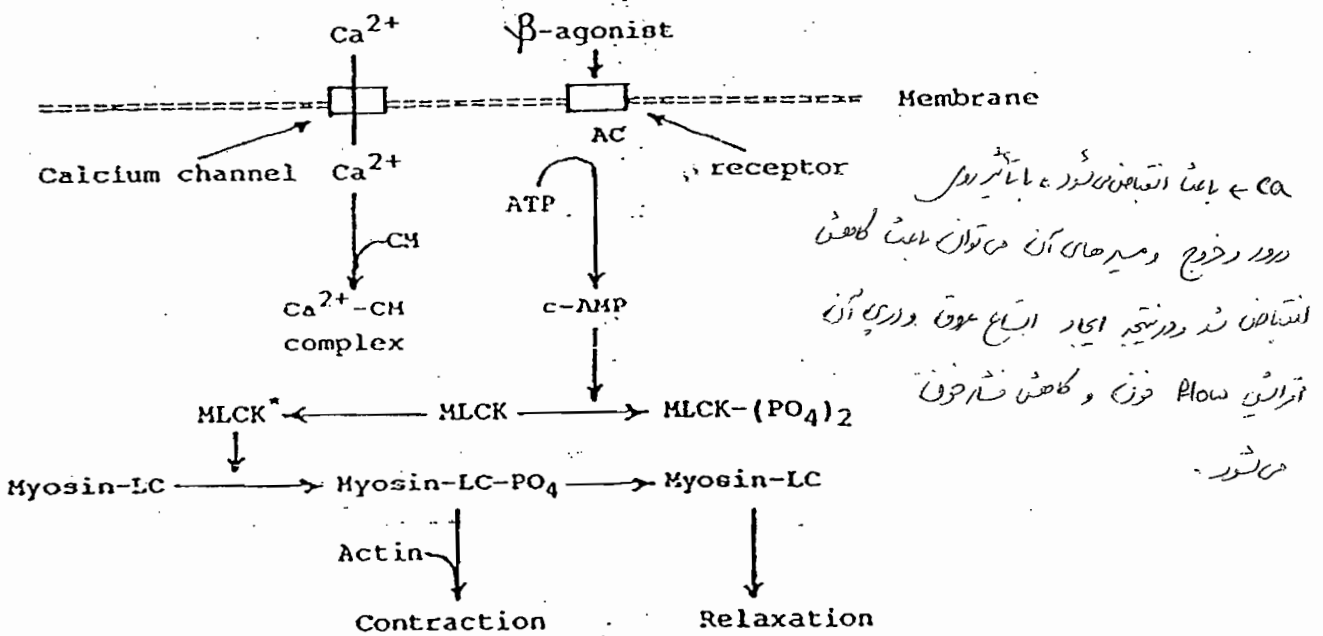
در افراد مسن، عروق توانایی انقباض و انساط ندارند (یعنی ارتجاعی نیستند) پس نمی توانند خون را زیاد وارد ارگان های اساسی کنند.

درد قلب مبهم نیست. لای دنده ها ماهیچه داریم که زود درد می گیرند اما این درد قلبی نیست.

به طور کلی برای غلبه به این حالت باید یا خون رسانی را افزایش دهیم. (supply ↑) یا مصرف را کاهش دهیم. (demand ↓)

با افزایش سن ممکن است در عروق رسوب چربی داشته باشیم که ارتجاع را کم می کنند.

در آنژیوپلاستی بالن و لوله می گذارند تا مسیر تنگ از بین برود. این روش بهنجاری است. روش غیرتهاجمی دارو درمانی است.



Foye  
 در مورد

بوصیح شکل: تنظیم انقباض عضله صاف: پروسه انقباض یا ورود یون کلسیم شروع شده افزایش  $Ca^{2+}$ . باعث اتصال کلسیم به کالمودولین می شود. کمپلکس کلسیم- کالمودولین به MLCK متصل شده و باعث فعال شدن آن می شود.  $MLCK^*$  باعث فسفریله شدن میوزین شده و میوزین فسفریله شده به همراه اکتین باعث ایجاد انقباض می شود. میوزین در حضور میوزین فسفاتاز دفسفریله شده و باعث شل شدن عضله می شود.

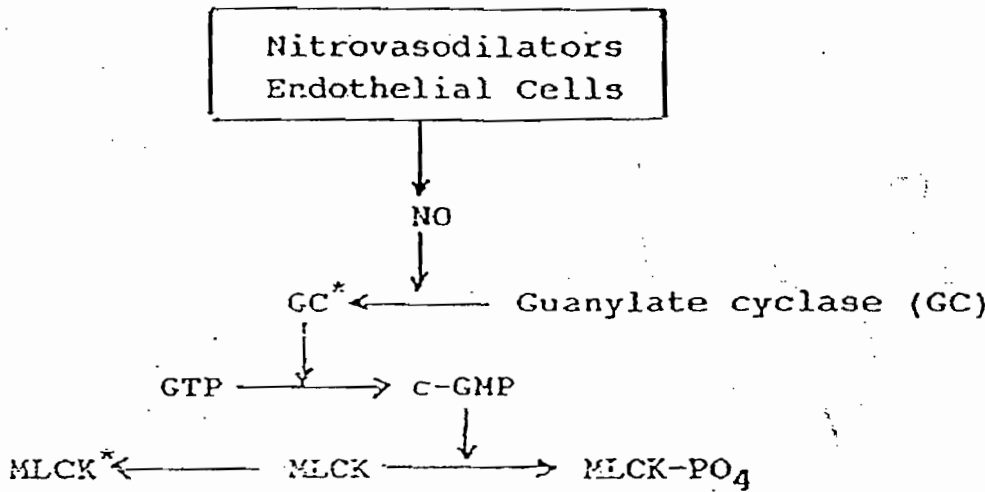
قدرت انقباضی همه انواع عضلات به وسیله فسفریله شدن میوزین تنظیم می شود.

ترکیبات  $\beta$  آگونیست باعث فعال شدن آدنیل سیکلاز می شوند و سطح CAMP را افزایش می دهند و در واقع باعث فسفریله شدن MLCK (کیناز زنجیره سبک میوزین) و در نتیجه باعث جلوگیری از انقباض عضله صاف می شود.

نوکلئوتیدهای حلقوی، cAMP و cGMP در تنظیم قدرت عضله صاف دارند. داروهای آگونیست  $\beta$  از طریق cAMP باعث شل شدن عضله صاف می شوند. cAMP باعث فعال شدن پروتئین کینازی می شود که باعث فسفریله شدن MLCK می شود.

\* فعالیت cAMP در شل کردن عضله صاف تحت تاثیر مواد داخلی و خارجی فرار می گیرد. به نظر می رسد که نیترو وازودیلاتورها در اثر متابولیسم در عروق عضلات صاف، بنتریک، اکساید ایجاد می کنند. NO از طریق فعال کردن گوانیل سیکلاز و افزایش cGMP داخل سلول باعث شل شدن عضله صاف می شود.

NO در سلول های اندوتلیوم عروق ستر شده و به سلول های عضله صاف نفوذ می کند. در آنجا آنزیم گوانیل سیکلاز را فعال می کند. پس cGMP و فسفریله شدن MLCK و به دنبال آن شل شدن عضله صاف را خواهیم داشت.



هرف درمان: رگبارتارک بین عروق رگها (تولین ۰۲ رین دکافن هرف ۰۲)

یا توجه به مکانیسم داروهای مورد استفاده در درمان آنزیم موارد زیر را شامل می شود:

۱. نیترات های ارگانیک (نیران ها و نیریت ها) - به بسیار خوب و عالی و من با هردو هرف
۲. بلاک های کانال کلسیم CCB - در انقباض هم هست
۳. بتا بلاک های آدرنرژیک - دران کس طلب را کاهش می دهد

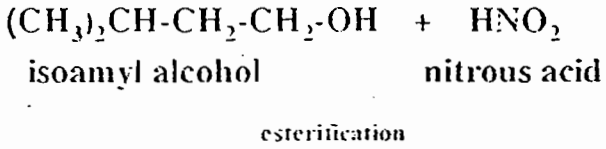
**نیترو وازودیلاتورها**

بخش عمده ای از فعالیت فارماکولوژیک نیترات های آلی، نیتريت ها و ترکیبات نیترووزو و ... در اثر تولید و آزادسازی NO در بدن می باشد.

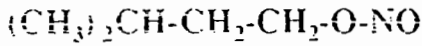
نیران نیران هرف نیران هرف نیران نیران هرف نیران

به طور کلی در دسته نیترات های آلی دو گروه داریم:

۱. استر های نیترات  $R-O-NO_2$
۲. استر های نیتريت  $R-O-NO$

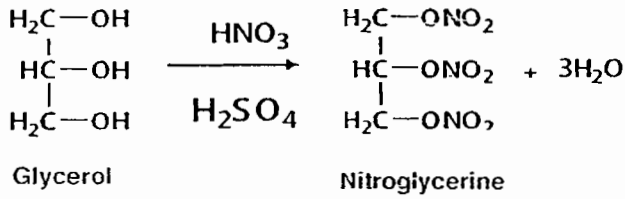


۱. آمیل نیتريت: از واکنش ایزوآمیل الکل و نیتريت سدیم به دست می آید به صورت خوراکی و استنشاقی مورد استفاده قرار می گیرد.



در جنگ های شیمیایی کمک کننده است. چون نقطه جوش کمی دارد. فرد روی دستمال آن را بو می کند.

از طریق مخاط بینی وارد شده و عروق را گشاد می کند. البته دوز تنظیم نمی شود. این ترکیب فرار است. سریع الاثر است. اثر آن بسیار روی مومکولین حلوبری را کند.



۲. نیتروگلیسرین: استر تری نیترات گلیسرول می باشد.

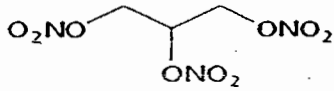
از واکنش گلیسرین با اسید نیتريك و اسید سولفوریک به دست می آید. (بیلارپروفن)

یک واژودیلاتور قوی است. این ماده انفجاری است.

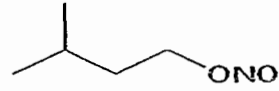
سنتر ساده ای دارد. فرار است پس به دلیل تبخیر شدن مقدار آن کاهش میابد. سریع الاثر است.

نقطه جوش بالایی دارد.

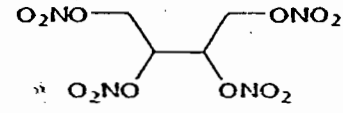
در تمام ۳ رسته  
 آمپول ۵mg در یک بایرینگ  
 نیترون (دایوکس) + فانون در حلالها  
 بسیار



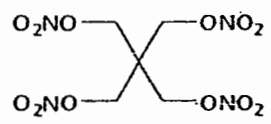
Glyceryl Trinitrate



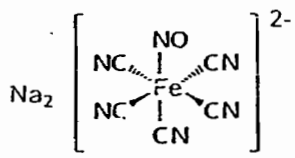
Amyl Nitrate



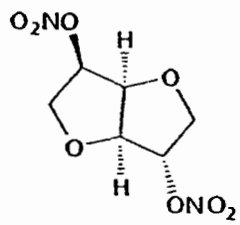
Erythrityl Tetranitrate



Pentaerythritol Tetranitrate



Sodium Nitroprusside



Isosorbide Dinitrate

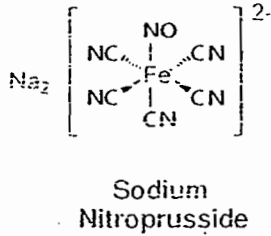
در مورد زیر را استار فقط تابع بپوشید.

Foye

۲. اریتریتیل تترا نیترات: استر تترا نیترات و نیتريك اسید می باشد. شروع اثر آن از نیتروگلیسرین بیشتر است.

هنگامی که واژودیلاتوری متوسط، تدریجی و طولانی مورد نظر باشد. استفاده می شود.

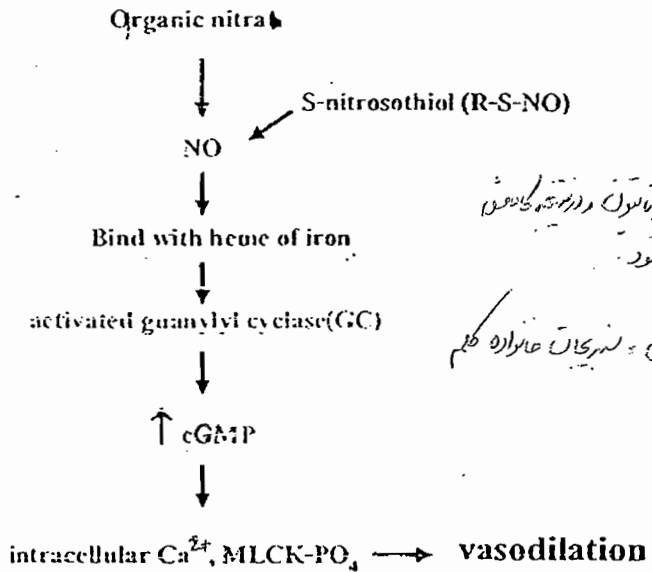
۴. پنتا ایزوتیول تترا نیترات: استر اسید نیتریک و الکل پنتا ایزوتیول تترا هیدرات می باشد. یک ترکیب به شدت منفجر شونده است و به همین جهت باید آن را با مواد رقیق کننده مخلوط کرد.  
این دارو دارای اثر وازودیلاتوری بر شریانهای کوچک کرونر است.
۵. ایزوسورباید دی نیترات: به صورت زیربانی و جویدنی مصرف دارد. جامد و طویل الاثر است. ترکیب میزید نیتراته بیشتر است. *اثر آن کند و صرفاً اثر همگستر است.*



Nitric Oxide

۶. سدیم نیتروپروساید: در ایجاب عمل و مواد حاد استفاده می شود. به عنوان کاتالیزور در آزمایشگاه هم کاربرد دارد.

توضیح شکل مقابل:  $\text{thiol} \leftarrow \text{NO}_2 \leftarrow \text{NO} \leftarrow \text{Nitrate} \leftarrow \text{Nitrite} \leftarrow \text{Nitric Oxide}$



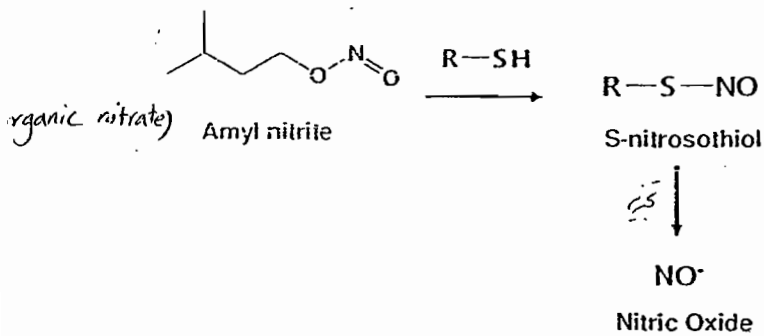
در مصرف نیترووازدیلاتورها بعد از مدتی مقاومت دیده می شود. چون گروه های تیول مصرف می شوند. با توجه به شکل رو به رو در صورت نبود تیول دیگر افزایش cGMP را نداریم. *لازمه افزایش cGMP کاهش مستقیم رگهاست که منجر به گشایش رگها می شود.*

پیشنهاد می شود که مواد حاوی متیونین که گروه تیول دارد، مثل سفید تخم مرغ مصرف شود. *این سفید تخم مرغ حاوی متیونین است.*

می توان دوزهای دارو با زمان های غیر معمول، یعنی زمان احتیاج مصرف کرد.

قرص های آهسته رهش زیربانی وارد بازار شده اند.

به طور کلی ۹۹ درصد دارو در First pass metabolism از بین می رود. و فقط یک درصد باقی می ماند. آن یک درصد هم زمان می خواهد تا عمل کند.



این ترکیبات باید دور از نور نگهداری شوند.

وجود تیول برای آزادسازی NO ضروریست.

*نیترو سولفید در نیترات به دلیل جری دوزهای بالا و اثر کمتری دارد. در نتیجه هیچ دارو نترن ندارد. در حالی که ایزوسورباید و نیتروگلیسرین اثر کمتری دارند. در نتیجه کمتر دارو نترن دارد و عوارض کمتری دارد.*

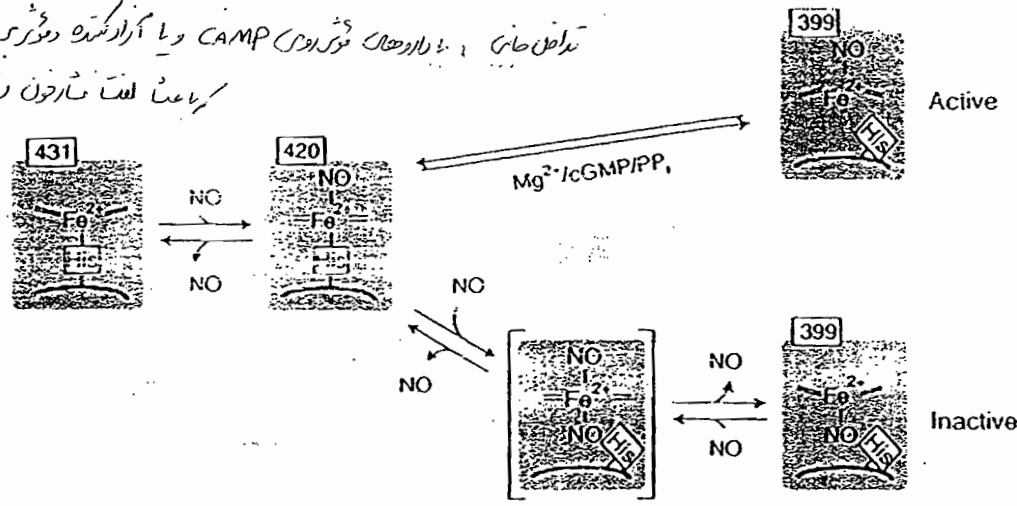
مواد معروفه در زمان حالات حاد، شغری از روز جفاف (در افراد کم فصل اول را پال کرده اند)

منع معروفه: هلدولیم بارون، سده، گندمی شتر

عوارض جانبی: آنگ کلاویر (مهم ترین)، هایدروکورتیزون، متیپروپولین، ایتناکات، دوار

تداخل جانبی: با داروهای قوتورونی CAMP و یا آزادکننده رگشیر NO مثل Sildenafil

کرمات لغت فارسی شده در مورد



شکلنی که در اسلاید استوار بود رو پیدا نکردم. فکر کنم تصویر بالا هم کویا باشه.

در مولکول جیم در حالت غیرفعال 4 تا N از اسیدآمینها به آهن متصل شده اند و از یک طرف هم به هیستیدین 105 متصل است. در حضور NO که پادزهر گازهای شیمیایی است. NO نیز به آهن متصل می شود. و مولکول فعال می شود.

در سیانور که به علت وجود CO یا CO<sub>2</sub> بالا ایجاد شود. ترکیبات آزادکننده NO می توانند موثر باشند.

در مصرف زیرزبانی این داروها، چربی دوستی بالاست. در گردش عمومی به کبد نمی رود. مستقیماً به آنورت و کرونر می رود. پس بیشتر از یک درصد از دارو در دسترس خواهد بود.

متیپروپولین به بلافاصله تغییر در رگها خون می شود  
کرمات حفاظت از استروکرمها در برابر اتصال سیانور (CN) که مضر

اسپیری و فرم تزریقی هم در بازار دارویی موجود است.

قابل گشت است (در زمان معدومیت با سیانور)

فرم نرسد مال به دلیل عدم تنظیم دوز قابل اعتماد نیست.

متیپروپولین با اندام 0 بزرگتر

طول عمر این داروها اغلب کم است. اینزوسور باید طول عمر بیشتری دارد.

اثر فارماکولوژیک نترات ها: اتساع عضلات صاف عروق، اتساع چشم و شبکه، تحریک واکنش بارور میتوگن (تاکی کاردی). ایجاد مت هموگلوبین (Fe<sup>3+</sup>)، اتساع عروق (متر) باعث می شود که هم این عارضه نترات ها است. اتساع عضلات صاف عروق

من گوارش است  
عضلات

نیمه عمر کوتاه، متابولیسم سریع در عبور اول کبدی (انزیم فعال ردوکتاز). Bioavailability خیلی کم.

Tolerance (که باعث نترات خون می شود). وابستگی به اندام صبح فوخته باشه کم تر در در دارد. 5-10

CCB ← اثر در رگها بر رگها و رگها، رگها L-Type (آهسته) در حالت غیر فعال

داروهای قوتورونیست کلسیم، روی کانال های لایتر می کنند.

کانون 2 صفت دارد: در قسمت بالایی ترکیبات اثر

1 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger این کانال به ازای خروج 3 یون سدیم، یک یون سدیم وارد می کند.

پروپولین اثر می کند

2 Voltage dependant Ca<sup>2+</sup> channel

در قسمت پایینی ترکیبات متصل آلکیل آمین

انار کلسیم بلاکرها:

اتساع در عروق شریک از عضلات غیر سردی و در شریان ها شریک از روبرها است

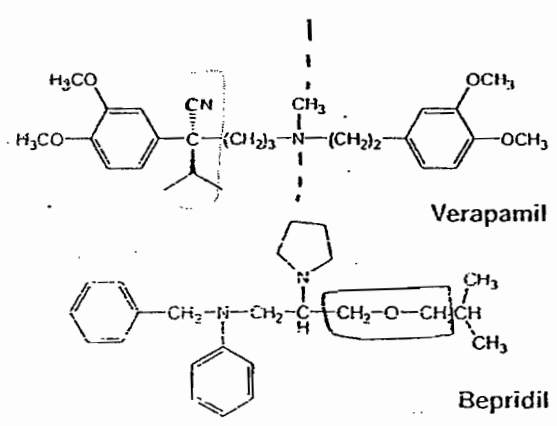
1. اتساع عروقی
  2. کاهش هدایت ایمنالی از گروه SA (به جز گروه دی هیدروپیریدین) ، حواس AV
  3. اثر اینوتروپیسیم منفی -> انقباض بر روی قلب
- خون کمتر باعث درد بیشتر می شود. تعداد ضربان کم و حین کمتری بیرون می رود. ولی مصرف اکسیژن و کار قلب کاهش می یابد.
- کاهش Output قلبی را داریم.
- انواع CCB

1. Phenylalkylamine: verapamil, Anipamil, Bepridil
2. Benzothiazepine: diltiazem
3. Dihydropyridine: Nifedipine, Amlodipine, Felodipine, Nimodipine, Nicardipine

آه آه روزی کمتر معروف می شود چون فشار را سریع کم نمی کند و در نتیجه دگ در ریه ها است. پاسخ به صورت قلبی آهسته آهسته می آید

تاثیر الکل امین ها

دارو هیچ روی کربنده می نشاند و زنده می ماند. تا بولسم ندارد. HCO تبدیل به H2O شود.



ساختار Verapamil: ساختار شیمی آن با سایر استرها در ریه ها است (کلسیم امین) استهانه نشاند

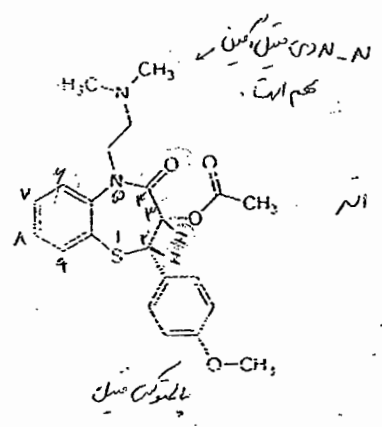
این ساختارها رو حفظ کنید SAR.

ساختار ویژه است و تقریبا جای دیگری تکرار نشده است. در حدی قرینه است. گروه CN- برای اتصال به کانال کلسیمی مهم است. ایزوپروپیل و متوکسی و N ترشیلاری و فواصل اهمیت دارد.

حلقه بنزن می تواند با ایزواسترش مثلا پریدین معاوضه شود اما فعالیت کاهش می یابد.

بنزوتیازپین ها

بلاک عروقی -> مهم لا ملر با نورون N ، حلقه بنزن



Diltiazem

4 تا کربن کایرال داریم.

فعالیت 2,3L-cis کمتر از 2,3d-cis است. تمایل واترین برآورد صورت زن در آن است. این گروه SAR مشخصی ندارند.

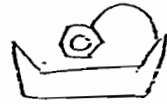
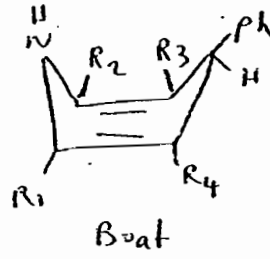
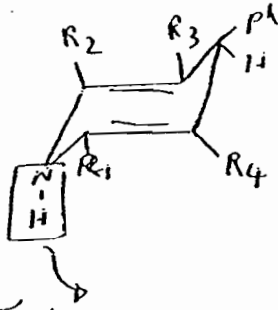
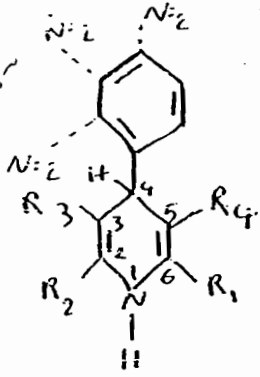
N ترشیلاری را در ترکیب بالا حذفی کردند. یک حلقه د ضلعی طول اثر افزایش یافت.

این ترکیب اگر چه اناتیومر دارد ولی به صورت Mixed استفاده می شود. چون فقط اثر کمتر داریم نه سمیت.

دی هیدروپیریدین

حلقه در ناحیه 1 و 4 احیا می باشد. پس او 4 دی هیدروپیریدین داریم. زیرا برای بروز اثر. حلقه باید به صورت غیر مسطح باشد. اگر حلقه ی پریدین داشتیم که آروماتیک است. مسطح می شد و خاصیتش را از دست می داد.

ساختار شیمیایی هم اینها



ساخت

برای ایجاد اثر آنتی آریتمی

در ناحیه ۲ باید گروه های آلکیل باشد. وجود یک متیل الزامی است. چون پاکت هیدروفوب کوچک است. به اندازه یک متیل

در ناحیه ۳ باید استر قرار گیرد. بر اساس این که چه نوع استری داشته باشیم دارو در قسمت های مختلف بدن نفوذ می کند. استرها

می توانند شبیه هم باشند یا نباشند. چربی در استر دارو بسیار این اکسیدها بسیار مهم است. اثر آنها اثر کمتری دارند و عموماً خون را کمتر کاهش می دهند.

در ناحیه ۴ باید حلقه آروماتیک داشته باشیم که دارای گروه الکترون کشنده باشد. مثل NO<sub>2</sub> اگر آروماتیک PGP استری دارند.

اگر گروه الکترون کشنده در موقعیت ارتو باشد اثر وازودیلاتوری در محیط است.

اگر گروه الکترون کشنده در موقعیت متا باشد اثر وازودیلاتوری مرکزی است.

اگر گروه الکترون کشنده در موقعیت پارا باشد فاقد فعالیت است.

همی توان حلقه ی فنیل با سایر هتروسیکلهای جایگزین کرد.

گلیکوپروتئین P (PGP) در سلول. ترکیبات چربی دوست را بیرون می اندازد. در سلول های سرطانی بد است چون غلظت دارو در بیرون

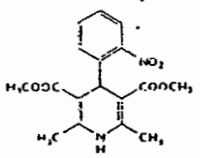
سلول افزایش می یابد و در داخل سلول کم. PGP را مهار می کنیم که اثر ضد سرطانی بهتر شود.

Dihydropyridine ها این گلیکوپروتئین را مهار می کند. البته

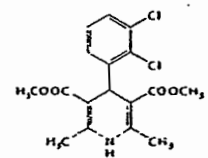
این مهار کننده ها به جای استرها کتون دارند.

این ترکیبات به نور معمولی حساس هستند. در نور زرد رنگ لامپ زرد سدیم نگهداری می شوند.

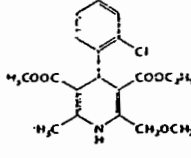
بر ترکیب های آنتی آریتمی ضرور بریدن می روند



Nifedipine



Felodipine



Amlodipine

از آنجا که اثر آنتی آریتمی دارد (خود آنتی آریتمی)

در کلورین اثر دارد (خود آنتی آریتمی)

از آنجا که اثر آنتی آریتمی دارد (خود آنتی آریتمی)

در کلورین اثر دارد (خود آنتی آریتمی)

در کلورین اثر دارد (خود آنتی آریتمی)

یک ترکیب ایجاد می کنند. (MultiComponent Reaction)

چند جزء

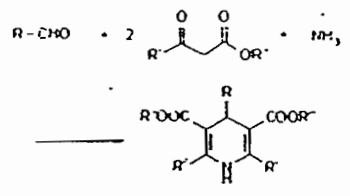
۳ مرحله دارد:

۱. ترکیب ۲ مول از یک کتو استر (اتیل یا متیل استو استات) با یک باز (غیر آمونیاک) و یک آلدئید (فتیل آلدئید) در زمانی ۵ تا ۶۰ دقیقه
۲. ترکیب یک کتو استر با NH<sub>3</sub> که H می گیرد. (حلال معمولاً اتانول)
۳. ترکیب ترکیبات مراحل قبل



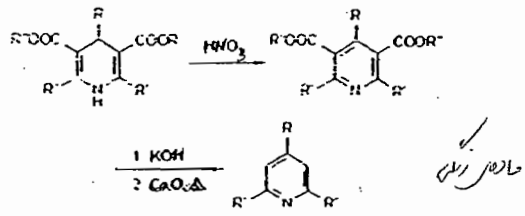
\* زندگی سائنس انجینئرنگ کے لیے اہلکار کے طور پر قبول کرنے کے لیے

Hantzsch Dihydropyridine (Pyridine) Synthesis



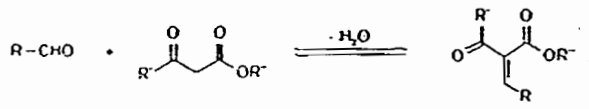
ملکوں مارکیٹ

This reaction allows the preparation of dihydropyridine derivatives by condensation of an aldehyde with two equivalents of  $\beta$ -ketoester in the presence of ammonia. Subsequent oxidation (or dehydrogenation) gives pyridine-3,5,4'-substitutes, which may also be decarboxylated to yield the corresponding pyridines.

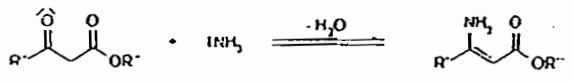


Mechanism of the Hantzsch Dihydropyridine Synthesis

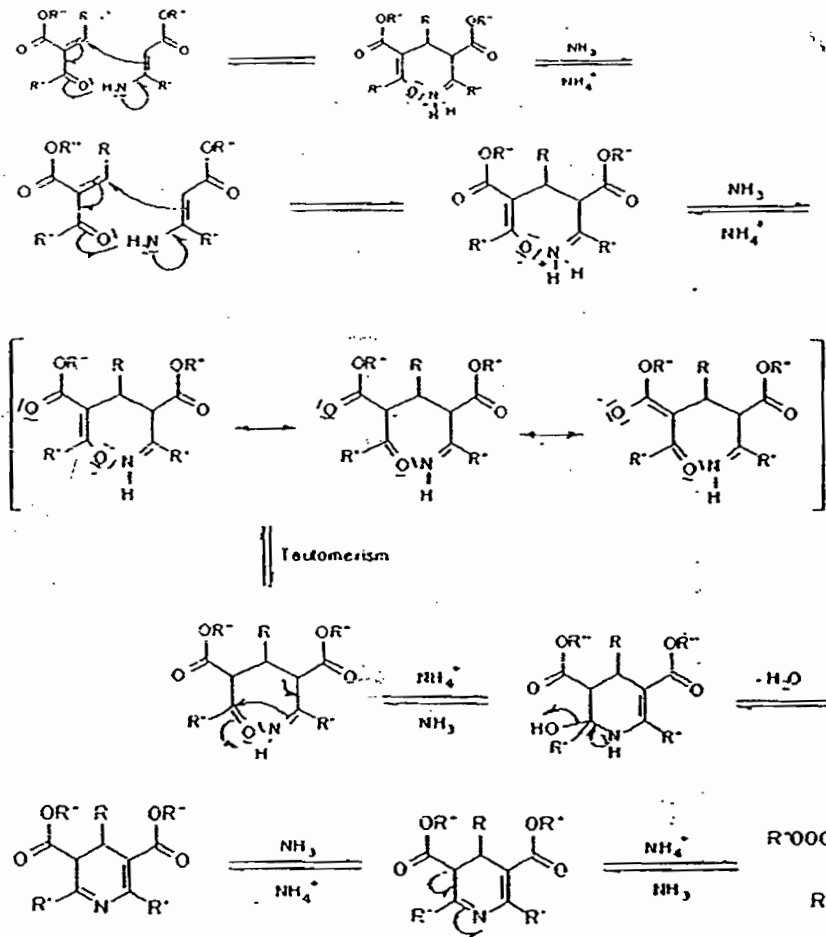
The reaction can be visualized as proceeding through a Knoevenagel Condensation product as a key intermediate



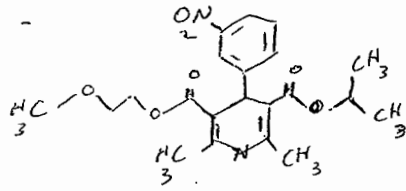
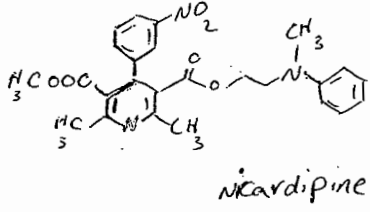
A second key intermediate is an ester enamine, which is produced by condensation of the second equivalent of the  $\beta$ -ketoester with ammonia



Further condensation between these two fragments gives the dihydropyridine derivative



اثر بیشتر از  $NO_2$  است



$NO_2$  است ← اثر بیشتر از اثر  $NO_2$

← دارای اثر = جوی بزرگ تری دار

کار با کولینرژیک :

حذب گواهی مناسب ، عدد اول کمتر = نیم عمر ۶-۳ ساعت - شروع اثر ۳ دقیقه - اثر بیشتر از ۳۱ ساعت

عوارض : آبریزش چشم - هایپر تانسیون - آریتمی - بیهوشی - رینو درمیتیس - در فصل زمستان آنها را آفتاب می شود

عوارض : هایپر تانسیون - زایل کادر - نارسای قلبی و عروسی - میگرن قلب - ادم حلی در ریه - مشکلات گوارشی (تهوع ، استفراغ ، یبوست) - سردرد - سرگیج

تداخلات :  $\beta$  بلاکر - داروهای ضد فشار خون - سلیسیدین (کاهش تأثیر عدد اول کمترین) - داروهای پرو (کاهش سوید پرو و داروهای دیگر) - واریانس

← اعلت داروهای پرو

تسم (کاهش اثر)



حواله‌های .

## ⑤ Cardiac Glycosides

⑤ گلیکوزیدهای قلبی

□ گلیکوزیدهای قلبی ترکیباتی هستند که از ساختاری استروئیدی به اضافه قند هستند که به طور اختصاصی بر عضله

قلب موثرند. مورد مصرف این داروها در درمان نارسایی‌های قلبی به خصوص نارسایی احتقانی قلب

(Congestive heart Failure) وادم ناشی از آن است. نارسایی قلب به طور کلی به معنای عدم توانایی

قلب در انقباض در سطح و کامل است. CHF زمانی اتفاق می‌افتد که عضله قلب شل و قلب به صورت پاتولوژیک\*\*

بزرگ شده است. در این حالت نیروی انقباضی لازم برای خروج حجم خون از قلب حاصل نمی‌شود. در نتیجه

همواره عوداری از خون در ریه‌ها باقی می‌ماند. پس هدف ما در درمان CHF باید افزودن قدرت انقباضی

قلب باشد. این کار به کمک گلیکوزیدهای قلبی با افزایش ورود  $Ca^{2+}$  به درون سلول‌های عضله قلب انجام می‌دهند.

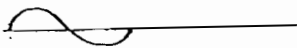
بجهت یادآوری

\* سپریبیماری CHF: کاهش قدرت انقباضی ریه‌ها → کاهش خون در قلب → اختلالات متابولیک بین قلب و ریه  $O_2$   
 → شدت یافتن نارسایی به مرور زمان → ادم این بازگشت وریدی و حجم انقباضی ریه‌ها → کاهش فشارخون سیستمیک

→ ادم این فعالیت سیستم پمپاژ برای جبران کاهش فشارخون → ادم این ضریب قلب، مقاومت عروق و حجم  
 انقباضی ریه‌ها و قدرت انقباضی - تأثیرات نامطلوب بزرگ منجر به ادم می‌شود. در مرحله اولیه و خفیف بیماری  
 ادم ریوی و شل شدن در نتیجه بزرگ شدن قلب مشاهده می‌شود.

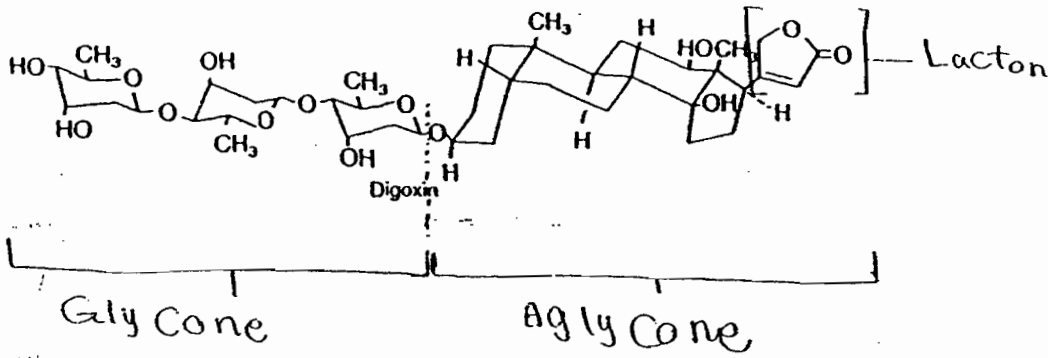
\*\* بزرگ بودن قلب به خودی خود مطلوب است. زیرا در حجم سیستول خون بیشتری خارج می‌شود، در این سول سیستم

به طول می‌انجامد و در کل ضمن این قلب کاهش می‌یابد. پس قلب تعداد انقباضات کمتری را در طول زندگی فرد متحمل می‌شود  
 و در هر فرد مسنوره می‌شود. معمولاً در روزهای سال حسی مشاهده می‌شود.



□ برای گلیکوزیدها هم منابع گیاهی و هم منابع حیوانی مسأله شده است. منبع حیوانی معروف و برخی به نام (poisonous Toad) می باشد که در پوست خود شکر بسیار هم این ترکیبات (Bufadienolide) را دارد است. اما منابع گیاهی برای به دست آوردن فرم دارویی مورد استفاده اند؛ گیاهان از خانواده Scrophulariaceae هستند در ایران دو گیاه گل آفتابان (Digitalis purpurea (Fox gloves) و (Digitalis Lanata) (white flower) استفاده می شوند. علاوه بر این دو گل خزرهمه هم این ترکیبات را دارد است. در گذشته از دم کمره این گیاهان به عنوان معوی. جلب استفاده می شده است. گلیکوزیدهای قلبی به سبب آن که در گیاهان یافت می شود، بسیار قوی هستند. به طوریکه می تواند باعث افزایش سریع قدرت انقباض قلب و ایست قلبی از این افزایش فعالیت ناگهانی نتواند. لانس دارو سازان این است که قدرت این ترکیبات را کاهش دهند تا از میزان سمیت آن ها بکاهند.

□ ساختمان



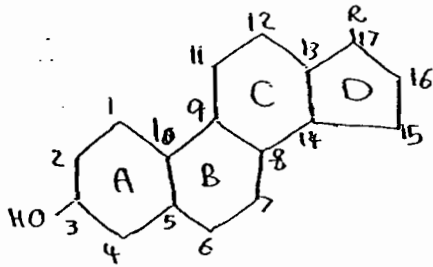
مخاطب قلبی گلیکوزیدهای قلبی به سبب بالاست. نقش استر و تری و چهارمی ناتوانی با هم Agly Cone و سمیت قلبی Gly Cone را می سازند. نقش قلبی برای Transport و partition دارو خانگی اهمیت است و در فعالیت دارو نقش ندارد. نقش Agly Cone اهمیت اصلی در فعالیت و اتصال است.

نصیری صفی قبل مربوط به دیگوکسین (Digoxin) بود که دارای سه قند می باشد. به Aglycone در

Digoxin و Digoxigenin می گویند. (رشته اسم ترکیب + Genin ← قسمت Aglycone این

قانون کلاس است و اشتباه دارد.)

□ ساختار Aglycone : ساختار بخش استروئیدی از دسته ستمیایی (در سیکلوپنتانوپیریدین و حیاتین)



است : (1) حلقه D، سیکلوپنتان  
 (2) پیریدین؛ تمام بازوهای دوگانه آنجا  
 (3) قاناتن A، B و C

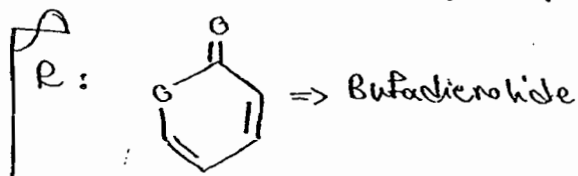
← شماره گذاری رایج است!

ساختار اختصاصی که برای این ترکیبات ساخته شده است به این صورت است : (1) OH در L<sub>3</sub> و L<sub>14</sub>

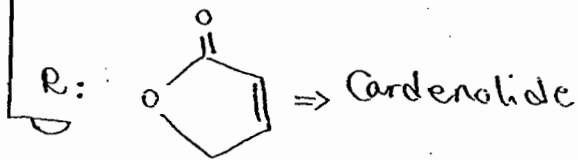
صدها اتصال برقرار می کند. (2) OH در L<sub>14</sub> (3) CH<sub>3</sub> در L<sub>13</sub> (4) گروه ها. لائونین در L<sub>13</sub>

IV که حجم بزرگ قسمت در فعالیت این ترکیبات است. گروه لائونین می تواند هیدروکسی یا اکتیو باشد. آن هیدروکسی

باشد سیکلوپنتانوپیریدین از دسته "Cardenolide" با اثرات درمانی دائم اکتیو باشد از دسته "Bufadienolide"



با اثرات قوی است.

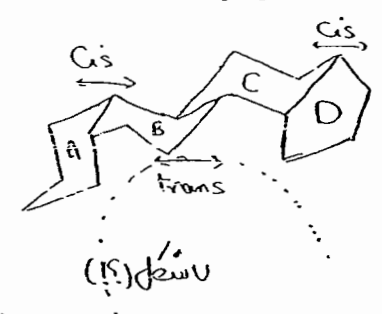


۵۰۰ در ساختار این ترکیبات شیمی فضایی از اهمیت بالایی برخوردار است. حلقه های (A و B) و

(C و D) با این جهت حالت cis نسبت به هم دارند (A نسبت به B و C نسبت به D).

حلقه B نسبت به حلقه C یار در حالت Trans قرار نگیرد به صورتی که ساختارها لاسطه زیر حول محل

active site ایجاد شود به هم خوردن این ساختارها لاسطه ، اتصال به نیم نده را مختل می کند



این ساختار صفاً برای این نوع تفاوت را احسن می کند (همه شده است را)

□ رابطه ساختارها فعالیت (SAR) :

۱) هم تغییر که ساختارها لاسطه را در کم لاون نند ، اتصال به active site را مختل می کند (2) کوهی

اتصال (A,B) و (C,D) به فرم Cis یار حتماً نشود . ام C و D به فرم Trans در بیاید و نباید

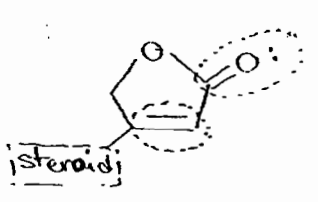
کامل غیر فعال می شود . ام A و B به فرم Trans در آیند ، فعالیت کاهش می یابد (3) OH ل OH 14

قابل تغییر است به شرطی که Cis بین C و D به فرم Trans تبدیل نشود . (تجزیه از پیوند در نیمه ها عاملی انرژی

کل مولکول را تغییر می دهد که غیر به تغییر Configuration می شود) (4) مثل در (5) امکان تبدیل کاتوره

جایه هم را از بین می برد . (5) هم چنین نه : لائون به تمایز فعالیت بیولوژیکی ندارد . حلقه استروئیدی هم

به تمایز فعالیت ندارد ، ساختار لائون دو ویژگی خاصتر هستند : پیوند دوگانه به عنوان بخش غیر اشباع



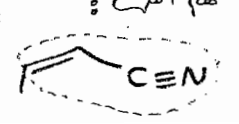
و جهت الیون O در نیمه بونیل به عنوان عامل بر فراری پیوند هیدروژنی

ام لائون اصلاً نشود ، فعالیت به طور قابل ملاحظه ای کاهش می یابد

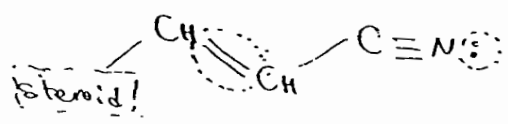
چون ساختارها طولانی ها یا لائون کار نیست که فقط از بیابان به فرم (1) در از ساختارها برای ستم از

شیمی دارویی - دکتر امینلو - صفحه 4

خود حلقه لاکتون ضروری نیست بلکه باند دوگانه آن برای ما مهم است :



بنابراین این ترکیب هم می تواند مثل لاکتون عمل کند :

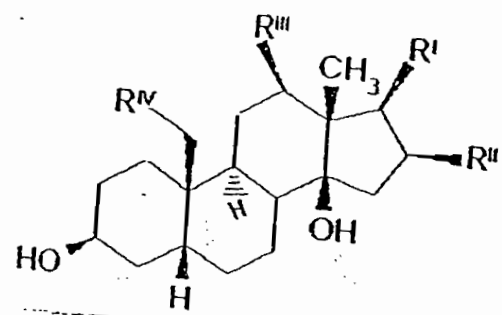


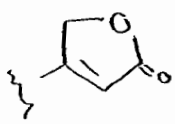
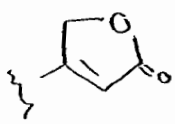
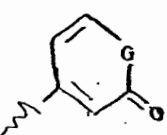
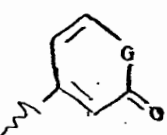
گروه‌های معدود لائون در ساختار استفاده می‌شود:

ساختار با لائون کم اثرکی فعالیت کمتری دارد اما به علت داشتن جهت لائون و جهت غیر انبساط می‌تواند به جای

لائون استفاده شود. به جای  $C \equiv N$  می‌توان از  $\begin{matrix} O \\ || \\ N \end{matrix}$  - هم استفاده کرد

□ لائون L اسامی و ساختار Aglycone به جز Cardiac Glycosides "اسامی ششگانه":



	R <sup>I</sup>	R <sup>II</sup>	R <sup>III</sup>	R <sup>IV</sup>
• Digitoxigenin 		H	H	H
• Digoxigenin	//	H	OH	H
• Gitoxigenin	//	OH	H	H
• Ouabagenin	//	H	H	H
• Strophantidin	//	H	H	$\equiv O$
• Bufalin 		H	H	H

← ساختار لائون در ساختار لائون به این ترتیب است:  $R^I$  به خوبی لائون کم اثرکی است و  $R^II$  به خوبی لائون کم اثرکی است و  $R^III$  به خوبی لائون کم اثرکی است و  $R^IV$  به خوبی لائون کم اثرکی است!



□ فارماکولوتیک: طولوزیدهای قلبی از جهت ویژگی‌های فارماکولوتیک بسیار با هم متفاوتند. هر چه در  
لیپوفیلند و هم جذب خوارش به صورت Passive دارند، به علت تفاوت در تعداد قندها و تعداد Oil حامل  
روی کرده است و در میزان Partition Coefficient متفاوتند. هر چه ترکیب لیپوفیل ریاستد، جذب  
بهتر و duration of action بالاتر خواهد است. زیرا دفع ادراری آن‌ها کمتر است. در همین اساس  
جذب خوارش Digoxin، 90-100% است در حالی که Digoxin تنها یک  
Oil نسبت 75-85% است. Digoxin خیلی در آب محلول‌تر می‌شود و دفع از طریق صفرا برای این  
ترکیب حائل است. بیشتر از میزان دفع این دارو به صورت دست نخورده از طریق ادرار است.  
همه ترکیبات طولوزید قلبی نیم عمر بالادارند. در این میان نیم عمر Digoxin، 5-7 روز است!  
علت وجود شکل بادی - روده‌ای برای این داروست. Digoxin پس از ورود به کبد متابولیزه می‌شود،  
در حالی که 25% آن به صورت دست نخورده وارد صفرا شده و پس از ورود به روده باز جذب می‌شود. این  
شکل صغیر با اثر کم‌تر می‌شود و علت نیم عمر بالای Digoxin است.

نیم عمر بالای این ترکیبات از جهت برای مأمولوب نسبت؛ در صورت صمیمیت با دیلوکین یا دیجیتوکین  
 مدت زیاده طول می‌کشد تا ترکیب کاملاً از بدن دفع و صمیمیت برطرف شود. معمولاً در این مواقع به بیمار  
 اکثراً باری صغیر می‌دهیم که با این داروها یکا در فیلکس‌های حامل دفع می‌کند و: ملین می‌دهیم تا میزان  
 دفع مرفوع افزایش یابد (جدول مقایسه لیفتیک دیلوکین و دیجیتوکین در صفحہ ۱۳)

□ داروی دیلوکین به صورت قرص (0.05 mg) و شلوار\* ( $0.05 \frac{mg}{ml}$ ) موجود است. معمولاً در موز

بوده گیاه دون آب و انگس که پس از چند روز با باره شدن دیواره سلولی  
 محتویات سلول که آن آزاد می‌شود.

دارو را - به علت تفاوت های فردی در سد و پمپ و میزان جذب و دفع - برای هر بیمار باید جداگانه تعیین کرد.

✓ پیلوزیدج قلبی (جای سم های هستند که در قدیم در برخی چند دقیقه فرد را می کشتند!  
 ✓ صفحه ۱۳ جزوه کتاب جامائزه را مطالعه کنید!

✓ مکانیسم عمل: اساسی عملکرد، بالابردن غلظت  $Ca^{2+}$  درون سلولی و در نتیجه افزایش قدرت انقباضی است. داروهای پیلوزیدی میب  $Na^{+}/K^{+}$  ATPase، اعصابی است همان طور که می دانیم، این میب برای تعدیل غلظت یون هادر سلول،  $Na^{+}$  را خارج و برای آن  $K^{+}$  را وارد می کند. همچنین در غشای سلول،  $Na^{+}/Ca^{2+}$  exchanger داریم که یک  $Na^{+}$  را خارج و یک  $Ca^{2+}$  وارد می کند. این میب  $Na^{+}/K^{+}$  ATPase چهار شود، جمع  $Na^{+}$  درون سلول می دهد. چهار  $Na^{+}/Ca^{2+}$  exchanger، چهار  $Na^{+}$  را خارج می دهد. بنابراین تمام  $Ca^{2+}$  که از طریق این دو کانال خارج می شد اکنون  $Ca^{2+}$  exchanger خارج می شود و در نتیجه به جای ورود  $Ca^{2+}$ ،  $K^{+}$  بیشتر وارد سلول می شود. ورود  $Ca^{2+}$  بیشتر یعنی انقباض قوی تر. این بیشتر از حد مصرف شود قلب آن قدر متعین می شود که دیگر نمی تواند انقباض پیدا کند و می ایستد!

① فعال کننده های کانال های پتاسیم

②  $K^{+}$ -channel Openers

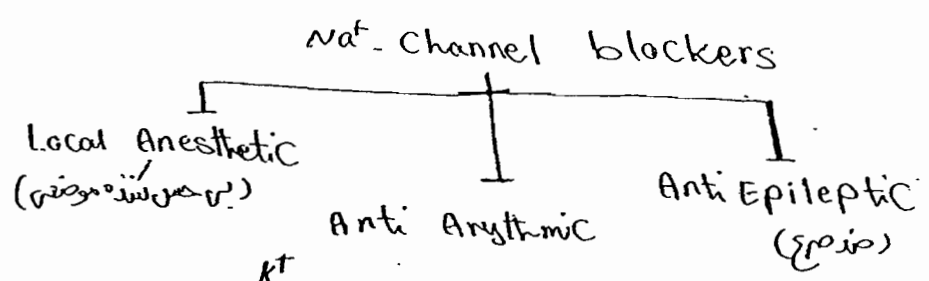
در دیبای داروسازی اغلب با Blocker ها موافق هستیم - تعداد Opener ها محدود است.

به طور کلی دود دارو بر کانال های پتاسیم این می تواند: blockers، openers.

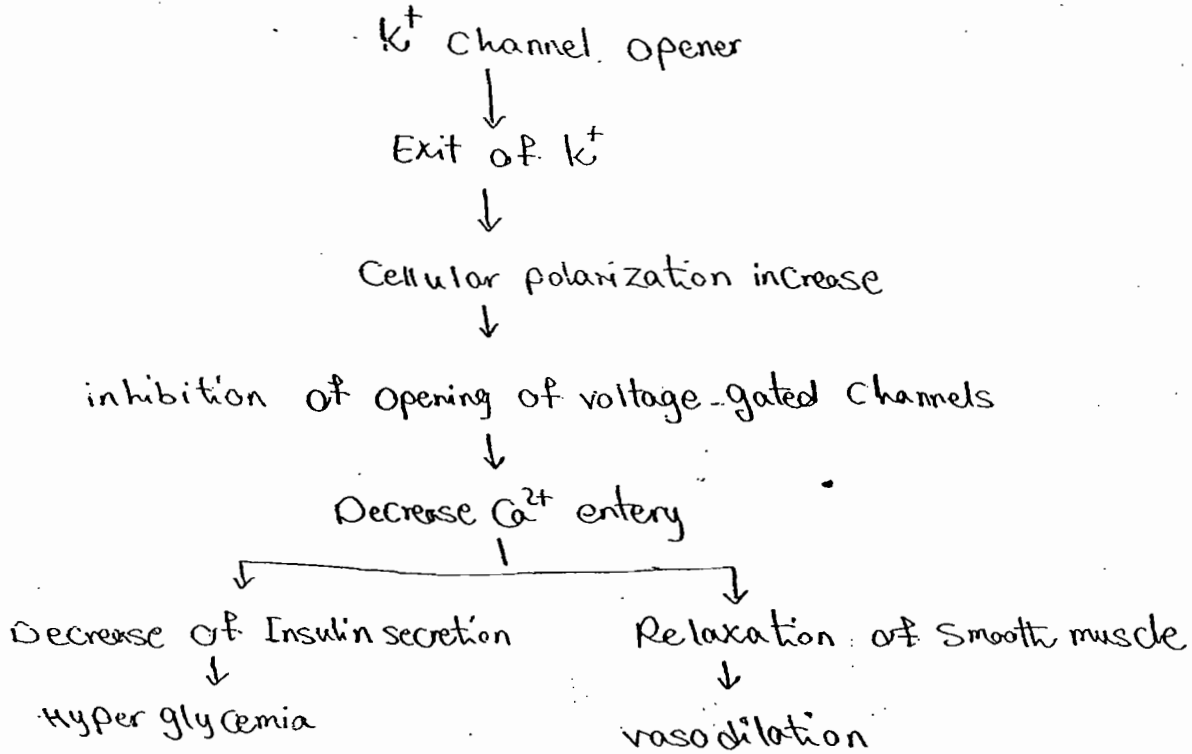
- $K^+$  channel blockers
  - Anti Arrhythmic:  $K^+$  کانال های فعال کننده، مثل sotalol که به تنهایی کار نمی کند.
  - Hypoglycemic:
    - Sulfonyl urea Agents
    - Nonsulfonyl urea Agents (Repaglinide)

- $K^+$  Channel Opener
  - Vaso relaxation
  - Hair growth  $\rightarrow$  minoxidil
    - $\rightarrow$  رشد مو، خوراکی
    - $\rightarrow$  فشار خون = تزریقی
  - Lower blood pressure
  - Hyperglycemic: این اثر اصلی محسوس نیست و استفاده دارویی ندارد، زیرا افزایش قند خون با افزایش انسولین از بین می رود.

□ هرگاه از  $K^+$  صحبت می کنیم باید تغییرات  $Na^+$  را هم در نظر بگیریم. بر این اساس:



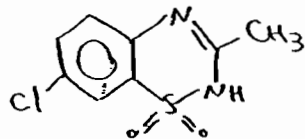
□ مکانیسم عمل فعال کننده های کانال  $K^+$ : این داروها کانال های حساس به ATP را در مایع می صاف می کنند. عروق فعال می کنند. عصب های صاف عا بر بلا از بره می شود. معقاب این عا بر بلا از برن کانال های وابسته به ولتاژ کلسیمی بسته شده و کلسیم درون سلولی کاهش می یابد. کلسیم در درجه اول برای ترکیب شدن با کالکیم دوسین کم می شود که منجر به Relaxation و Vasodilation می شود. سران کانال های کوپد در درجه اول کانال های وابسته به کلسیم



• کانال های پتاسیم کت آنژ کانکورهای رشد و برخی هورمون ها و استیل کولین قرار می گیرند.

□ داروهای  $K^+$ -channel opener :

1) Diazoxide:

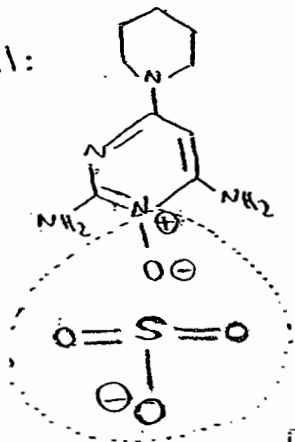


• دیازوکساید، وازو دیلاتور وریزی است که باشل کردن عضلات صاف عروق، فشارخون را کاهش می دهد.

موارد اورژانس در بیمارستان متعاقباً از عمل جراحی برای

کسی که فشارخون بالا دارد استفاده می شود. (تزیه است) با قطع اندروژن اثرش قطع می شود.

2) Minoxidil:



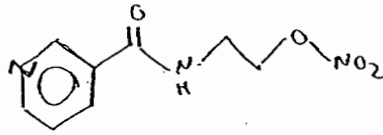
• ماینوکسیدیل در فشارخون بلخیم به صورت خوراکی استفاده می شود.

• به فرم N-oxide اثر وازو دیلاتوری ندارد. بلکه در بدن در تبدیل سولفات می شود و اثر خود را بر عروق می ندارد.

• در خانم های پس از مصرف دارو هم سوتنیم متناهدرشد پس از کیمیائی زیرا قدرت این اثر مربوط به فرم N-oxide است و

فرم سولفات در آن دخیل نیست. پس علت آمایش سرد هوا نسبتاً شدن کم‌وق و خون‌رسانی بهتر به فوالبول  
ها نبود علت همچنان نامعلوم است. از مانیوک بدیل به صورت موضعی برای درمان آن می‌سازند استفاده می‌شود.

3) Miconidil



• نیلوراندیل استر نیمات است.

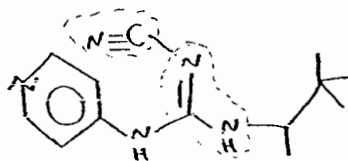
• علاوه بر اثر  $K^+$ -Opener، به علت داشتن

گروه نیترو، اثرات NO-like در عروق کم‌وق [یا آزارسازی NO]

دارد و در درمان Angina pectoris استفاده می‌شود. آنتی‌گوانیدیل سیلان را فعال می‌کند.

4) Pinaclidil

[ترکیب سیانوگوانیدین]

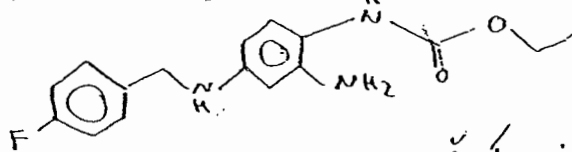


• سیانیدیل در اثر تک‌حلقه است اما CN می‌تواند

ساختاری در حلقه‌ای را تقلید کند.

• در تمام عروق بدن باعث کاهش قارچون می‌شود. کانال  $Ca^{2+}$  پتاسیم وابسته به ATP را باز می‌کند. Flow خون را بهتر می‌کند،  
چون با وازودیلتیشن، مقاومت عروقی  $\downarrow$  می‌یابد. پس در سندرم اینو که خون به اندام انتهای نمی‌رسد یا پای دیابت مفید است.

5) Retigabine



• رتیگابین دارای 3 گروه آمین و یک گروه

کاربامات است. یک خانواده جدید دارد است.

• جزو non-Opiaic Analgesic هاست. و با باز کردن کانال‌های پتاسیم مرکزی اثرات ضد دردی و ضد صرع

بدون اعتیادآوری می‌دارد. معمولاً از این اثر در درمان یاسم‌گان یا مین استفاده می‌شود. چون ترکیباتی مثل

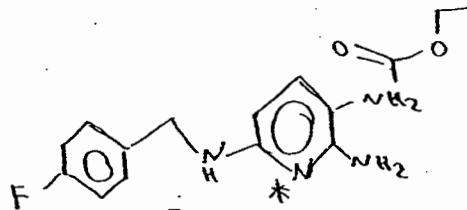
چون نسیم  
ساختار  
مضر نیست.

مورفین بر توار اثر مخرب دارند و همچنین رگ‌زایی تو موهای سرگانی را افزایش می‌دهند. مکانیسم ضد صرع آن با

سایر دارو ضد صرع کاملاً متفاوت است.

• رتیگابین اثرات Anti-Epileptic دارد.

6) Flupirtine



ترکیب نازنین هست!

• فلپیرتین به لحاظ ساختاری فقط

در \* با رتیگابین متفاوت است.

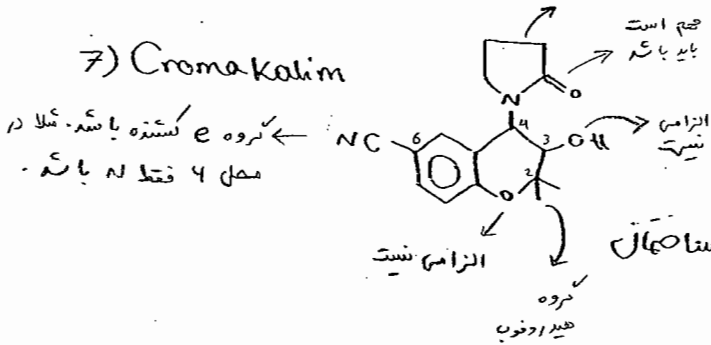
• اثرات ضد دردی مشابه رتیگابین دارد. در دردهای حاد و مزمن استفاده می‌شود. اثرات Antiepileptic ندارد!

• کاربرد در باروری، میزین، اعمال ارتوپدی مثل جابجایی استخوان و ... عوارض تنفسی هم ندارد. حتی اثرات neuroprotective دارد  
شیمی دارویی - دکتر امالو - صفحه 10

\* در دیابت، غلظت گلوکز در خون اندام  $\uparrow$  انتهای افزایش می‌یابد زیرا سرعت خون کم است و بنابراین محیط مناسب  
برای رشد میکروب و تکثیر شدن بافت فراهم می‌آید. هم عملی که خون رسانی در این اندام را بهتر کند [مثلاً قرار دادن یا  
فشار  $O_2$  5 atm] می‌تواند به بهبود این شرایط کمک کند.

۵۰۰ دوز کال بیاسی داریم : ATP-gated و voltage gated . داروهای دیازولساید ، مائونیدیل ، میناسیدیل و متوآسیدیل بر کال ها ATP gated و ریتگین و فلایمن بر کال های voltage gated موثرند .

هم نسبت حلقه بازخنده باز باشد .



ه کم و ماکالیم  $K^+$ -Opener است اما دارو

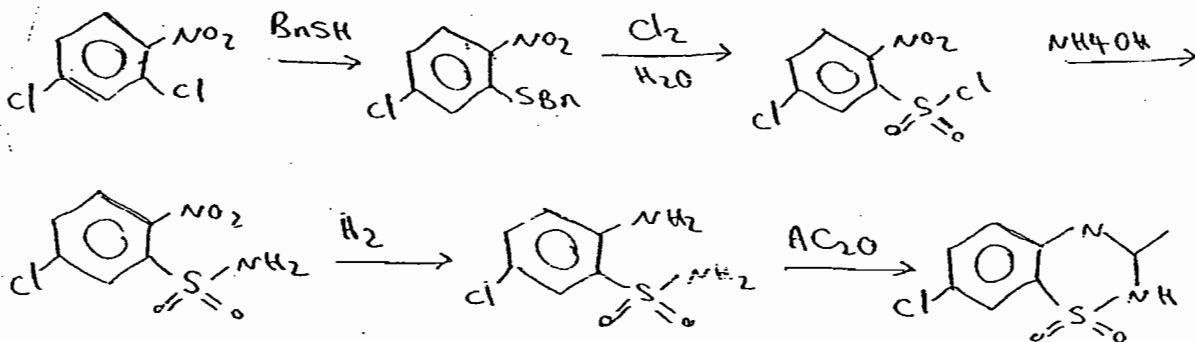
نیست ! این ترکیب به علت سمیت کبدی در فاز ۲

Clinical Trial حذف شد اما به لحاظ رابطه ساختار

فعالیت بسیار مهم است :

- ۱) گها فرم حلقه کم فعال است . ۲) وجود ریل اتری لازم نیست و می تواند با اتم های دیگر جایگزین شود .
- ۳) دو گروه متیل در جای ۴ در لیوولیسید ترکیب همزد : اتم یا ۳ جایگزین شود ، فعالیت از بین می رود و اتم یا گروه جبهه مثل فنیل جایگزین شود ، فعالیت کاهش می یابد . ۴) گروه OH اتم ۵ نیست . ۵) بر روی حلقه فنیل  $C \equiv N$  گروه اتم ۶ کنده دارای جد اتم ۶ است . ۶)  $=O$  اتم ۷ هیپوآدون می تواند و اتم ۸
- است . ۷) N در ساختمان تالان اتم ۸ نیست و می توانیم با هر ضد دیگری جایگزین کنیم . ۸) می توانیم O بگذاریم و حلقه را باز کنیم .

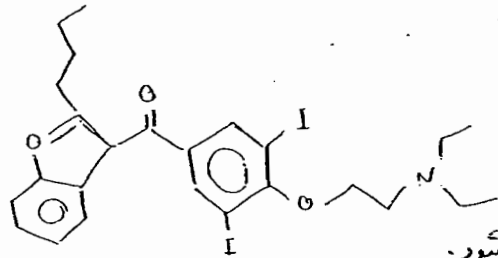
۵۰۰ دوز دیازولساید :



← لازم نیست حتماً کند!

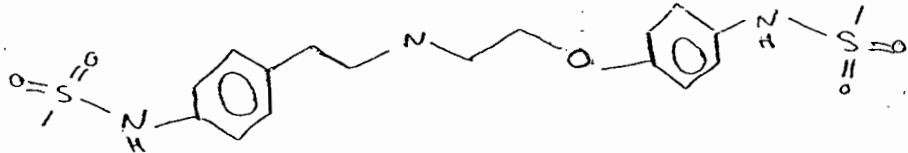
K<sup>+</sup> channel blockers □

1) Amiodarone :  
 ← این دارو عجیب !!



• صد٪ اثرش با عوارض جانبی بالا  
 • باید با دقت بسیار زیادی مصرف شود.

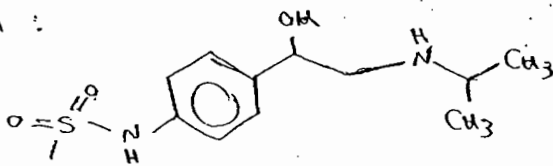
2) Dofetilide :



• ترکیب Bis است. دو قسمت تقریباً مشابه دارد. باعث تحریک ریتم سینوسی قلب می‌شود. در درمان

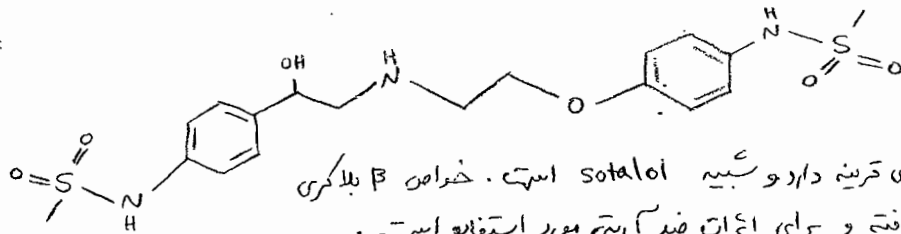
Atrial Fibrillation و Atrial Flutter کاربرد دارد.

3) Sotalol :



• درمان آریتمی و ↓ دهنده فشارخون.  
 • ساختاری شبیه β بلاکرها دارد.

4) Ibutilide :

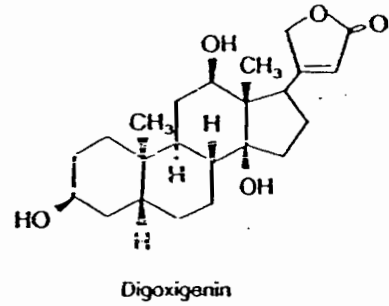
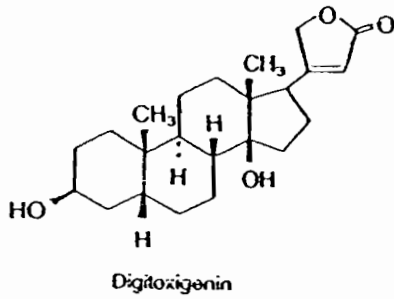


• ساختاری قرینه دارد و شبیه Sotalol است. خواص β بلاکری  
 کاهش یافته و برای اثرات ضد آریتمی مورد استفاده است.

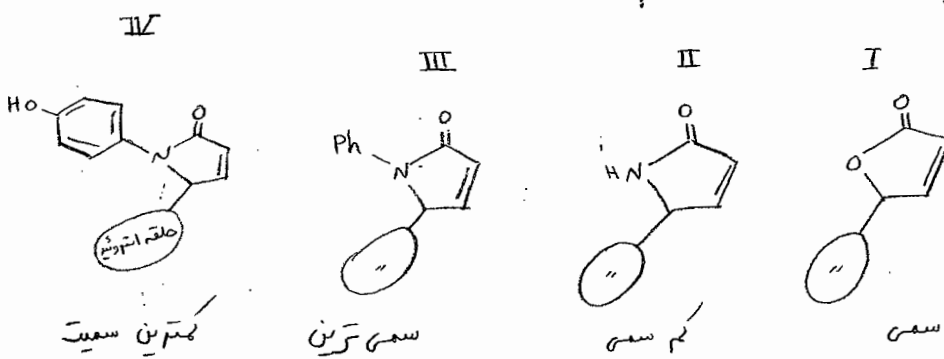
جول معاینه فارماکولوژیک ریگولین و دیسیپروتین رو فراموش کردم تو قسمت  
 خودت مبارم. بست این صحنه آوردن. یوزش.

استاد تاکید فراوان داشتند بر اینکه حتما ساختار دارو جدید (نه ترکیبات در دست تحقیق) را بررسی  
 کنید و به کتب مرجع هم سر بزنید چون از ترکیبات تدریس شده سوال نمی‌دهند. صحت و سقم این  
 مطلب با خودشان !! ضمناً از هم جلسه حروردا سوال در آزمون خواهد آمد.

جا ماندن ! :



	Digoxin	Digitoxin
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gastro Intestinal absorption</li> <li>○ Average half life</li> <li>■ Protein binding</li> <li>○ Entero hepatic cycling</li> <li>■ Excretion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 70-85%</li> <li>○ 1-2 days</li> <li>■ 25-30%</li> <li>○ 5%</li> <li>■ kidney largely unchanged</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 95-100%</li> <li>○ 5-7 days</li> <li>■ 90-95%</li> <li>○ 25%</li> <li>■ liver metabolism</li> </ul>



Q تفاوت ترکیب زیر چیست ؟

(به جای اسم لاکتون) ، چیزهای مختلف قرار داده ایم .

استرهای چربی دوست و آمید آب دوست اند . هر چه آب دوست تر شود نیمه عم و در صد

باز جذب آن در صفرا کاهش می یابد و در نتیجه حظم مسهولیت با آن کاهش خواهد یافت .

در ترکیب III به دلیل حضور Ph که چربی دوست را به شدت بالا برده ، بیشترین سمیت را داریم .

برای آب دوست کردن هم چه سیستم ، می توان OH را به ترکیب افزود یا از N و N ری میبل استفاده کرد که حفت 2 داشته و با آب ایجاد یون کوارتر می کند ، این بهتر است و سیلان کبدی - رونه ای را کاهش می دهد .



# اکسیر

شیمی دارویی 1

داروهای ضد انعقاد خون

دکتر امانلو

جلسه ۲۶

نیلوفر کریمی



Exir92.ir



tums.ac.ir

تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲



درمان دارویی داریم که صورت زیادی نسبت به سایر داروهای مشابهی که در بازار موجود است  
ایجاد نکته و منعقد شدن هستند برای این موارد است که این داروها ضد روی اند.

- وافرین روغن یا روغن کتان که در صورت فرسودگی مفاصل

- مصرفاتی که به صورت تقویت اندوتلیوم ← شروع واکشن ها زخم های انعقادی

-  $Ca^{++}$  ← یک دارو عمل ایجاد نکته و انعقاد ← ۵۰ ← آنتی بیوتیک معقاری EDTA بی متراسیم

←  $Ca$  صورت کلسیمی فاسفورل درسی آید ← فعالست آن از این موارد

« Blood composition »

Plasma 55%

cellular elements 45%

water

erythrocytes (RBC)

electrolytes ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ )

Leukocytes (WBC)

plasma proteins (Fibrinogen)

platelets

transported substances

Coagulation Cascade

Extrinsic pathway

Intrinsic pathway

VIIa

XIIa ← XII

XIa ← XI

IXa ← IX

X → Xa

VIIIa

Va

Common pathway

prothrombin

thrombin

XIII → XIIIa

Fibrinogen

Fibrin

شکل ۱۰۰

• ہوا دی میں زیادہ سے زیادہ گتہ ایجا رشتہ راجل کند سے آنتی ترومبوز

- مائڈرا خون در درجہ گتہ عقی ← دسروع لفظہ ترومبوز سے پہلے فریبند DVT کو سمجھ  
یہ ممکن دینے میں ترومبوز در مسافرت میں کھولا شی صورت ← آب زیاد بخورید سے عقب انداختن ارتفاع

علت گتہ صقلہ شدن (۱) تحریب اندر وقلیم (۲) کاتورهای کو آگوا گتہ

بہا جمع پالستی ۱۴ صیبن فعال

کسی از راه گتہ حیاره : حرکت داشتن زیاد (مثال علت صرب افراد مسکن بحدت کھولای دیجا بستھا)

داروها : یہ ای دساں ترومبوز

۳) Thrombolytic / fibrinolytic drugs

۱۱ ضد پالستی \* Aspirin

(آخر شدن use دارد)

\* clopidogrel

داروها گتہ می توانند گتہ ایجا رشتہ راجل کند

\* dipyridamole

\* Tissue plasminogen activator (t-PA)

\* ticlopidine

\* reteplase

\* Glycoprotein IIb/IIIa

\* Tenecteplase

Inhibitors

\* anistreplase

کدرا گتہ ۲ ← رین گتہ ۱۶۰ دھا ← دل کتہ ایجا رشتہ

\* streptokinase

• معروف ترین دارو بہا رشتہ ای ← Heparin

\* Urokinase

ظہو گتہ ہم بعد ترخیص تزیقی میں روند تا بتواند مریض را کتہ راجل کند

گتہ قسم عمل صیابن : گتہ قسم صقلہ طبیعی دارو

- گتہ صیابن گتہ آسینہ

- ساخت رشتہ دارد

- وزن مولکولی بہ صغیر ← عدم کتہ راجل در وقت روز

- وزن مولکولی بہ زیاد

- آکٹون گتہ اسقا رہ صقلید نسبت بہ وزن کم

- در اخر از صقلہ تا صقلہ صقلہ دارد

- فعالیت آنتی ترومبوتیسی را با گتہ می برد (گتہ میں تواند بہا رشتہ IIa اور Xa سے باشتہ)

- صغیر IV مصرف میں شود



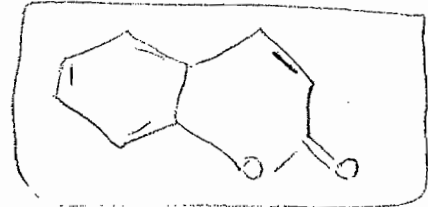
کے ہستون در اصطلاح سے کو مارین می گویند

اثرات کو مارین ← ضد سرطان

← آنتی آکسیدانٹی

← ضد آرتھریٹس

" structure of coumarin "



— اولین بار مینو ان مرگ موش استعمال شد

بعد دیرینہ سنگ صابی کہانی موش کا یا مے خوراند

خوشنیزی می دھند ← میں لفتند انہو آنتی کو آکولا

انہ ۲۰

\* یونچہ زرد مینج طبیعی کربوکلسی کو مارین است لہذا ہم دارو دینہ شدہ P ششہ نشہ

سکا نسیم انی دسہ ازادو مہا در حالت عادی کونوٹامات کی  $O_2$  دیک  $CO_2$  می لیردے گا یا کربوکل

کونوٹامات ایجا دس کتہ ہر جہاں آنتی کب  $COOH$  داشتہ باشد : حاوی ۲ تا  $COOH$  دار می شود ← یا

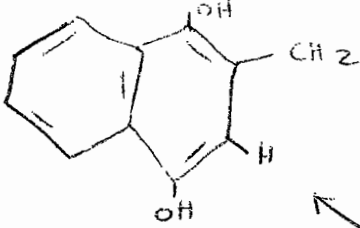
$Ca^{++}$  میوندا ایجا دس کتہ ← شروع ششہ انققاد

پس گایا کربوکلسی کونوٹامات برا شروع انققاد ضروری است

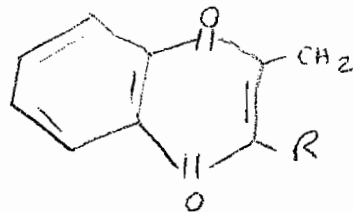
حال برا ایجا دس ترکیب : قسم ایجا شدہ ویٹامین K با یور دسترس باشد ← کہ بہ

اکسیدہ تبدیل شود

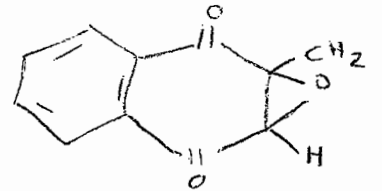
(Vit K<sub>H2</sub>) → (Hydroquinone)



← Vit K Reductase



(vit K Epoxide)



← Vit K Epoxide Reductase

اگر عاقل باعث شود کونوٹامات کربوکلسی کونوٹامات تبدیل شود : ضد انققاد خواهد بود

— بر این فکالت : انققاد است بہ Vit K کویم

— وارفارین هم همین نوع فرایند را انجام می دهد : بنامین می تواند آنتی سم Vit K Reductase را پارکد

با برای برگرداندن اثر ← Vit K تجویز می‌کنیم

\* تنها عنوان داروهای باقی‌مانده : هیچ‌گاه سبزیجات را با بلاستیک در یخچال قرار ندهید ←  
ریسک ایجاد ترومبوزیس فوشارینی اختراشی من ایند مخصوصاً کلم، کاهو، نسبیسی ...

- آنزیم‌ها ← جسم برای کبد !

تجویز داروهای ← خونگی با جراحی

درمان زردی ناشی

- پس ترکیبی جیربی دوست است و

راحت جگر ← می‌شود ← bioavailability

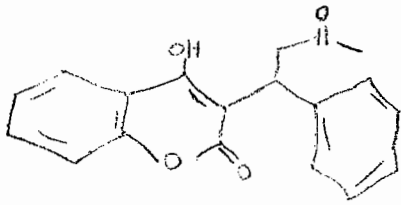
- در اختراع صرف اثر متفاوت دارد

- عموماً بهترین با شکم خاص شود

- ۹۹٪ به alb و وصل است

- ۲-۱۸hr دلال می‌کشد اثر کند

! هر داروی که با alb پیوند بدهد، درصد وارفارین آزاد را بالا می‌برد ← خطر خونریزی را بالا می‌برد



« Warfarin »

- از قیمت جغوری می‌کند

- به صورت شفوی یا تزریقی

- توسط CYP2C9 متابولیزه می‌شود

- نیمه عمر ۲۵-۳۵hr

- تداخلات غذا ← غذا

← دارو

- علم صرف کربن ضرورت با warfarin

- ترکیبی دارویی وجود است که با CYP2C9

- هر تقاضی مساوی کمر و هم را با هم ← با این دارو تداخل

- شروع اثر دارویی فتن آرام است

- کسب اثر دارو با بررسی TDM است

- مشکل دیگر ← فریب دماغی باریک

\* ایرانیا جغوری حساسیت زیاد به وارفارین

دارند

- تست رتینی ← PPT

- ضامن‌ها سینه در معرض خطر وارفارین اند

\* مایک هری بهی دارو هم مخصوصی اند ← کنترل انعقاد ضعیف

\* بسیاری نقطه فعال ندارد

Fondaparinux : اولین بازدارنده انتقادی فاکتور Xa

از مولکول بزرگ هپارین بسیار کوچکتر

از LMWH (Low Molecular Weight Heparin) ۵۵٪ جاذبسی هستی دارد

مقاومت آنتی ترومبین را تقویت می کند

Endraparinix & SSR 126517 : فرم hypermethylated دارای پاکت

معمولاً عدم حساسیت

Rivaroxaban & Apixaban : Xaban یا پیوند Xaban

وزن مولکولی پایین

ترکیبات ساده

این فاکتور Xa را مهار می کنند

دسترس پذیری

دفع راحت

اثر همی گذارید روی مهارت همی

Rivaroxaban      Apixaban

Weight %	436	460
availability %	80%	50%
metabolism %	CYP3A4, CYP2J2 ↳ CYP-ind. mech	CYP3A4, CYP-ind. mech
excretion %	66% kidney	25% kidney
duration	8-9 h	

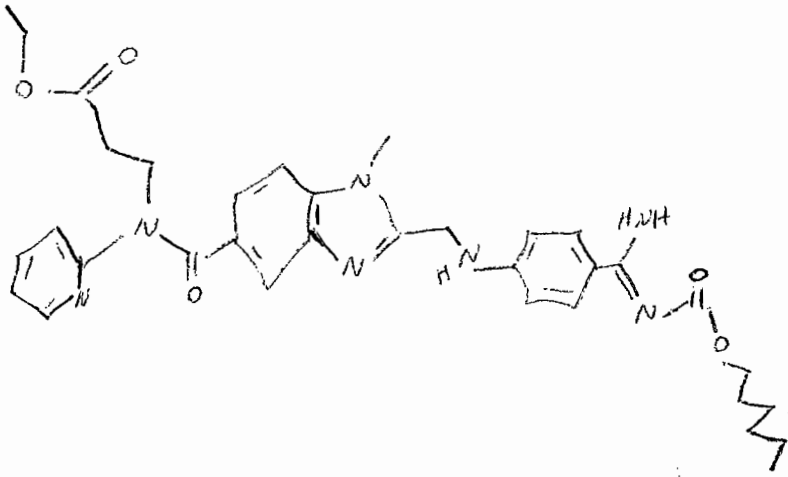
فتو با ریسکات ← ↑ مقاوم شدن این ترکیبات



اگر گفته‌های مستقیم تروپسین

ساختار رقیق‌کننده رگها

Dabigatran etexilate ← حسن فیت - دارو این ← ساختار Therapeutic باز است



ساختار رقیق‌کننده رگها

ساختار رقیق‌کننده رگها

ساختار رقیق‌کننده رگها

ساختار رقیق‌کننده رگها

چیزی که باید یادگلیپین ← ساختار رقیق‌کننده رگها K

در بیماری ضربان قلب نامنظم به خونریزی می‌کند

توجه! اگر استون چیزی نوشته‌اند

\* مقادیر یونیم را کم کنید و در عمل می‌گذارد!

مکانیسم عمل ویتامین K رو یاد

\* داروی که باید خون را رقیق‌کننده ← ویتامین

گلیپین!

وارفارین

Protamine

