

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري

علم الأدوية 2

الفصل الثاني 2017 / 2018

د. وائل الأغواني

المحاضرة العاشرة:

المدرات الحافظة للبوتاسيوم Diuretics

Potassium-Sparing Diuretics

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

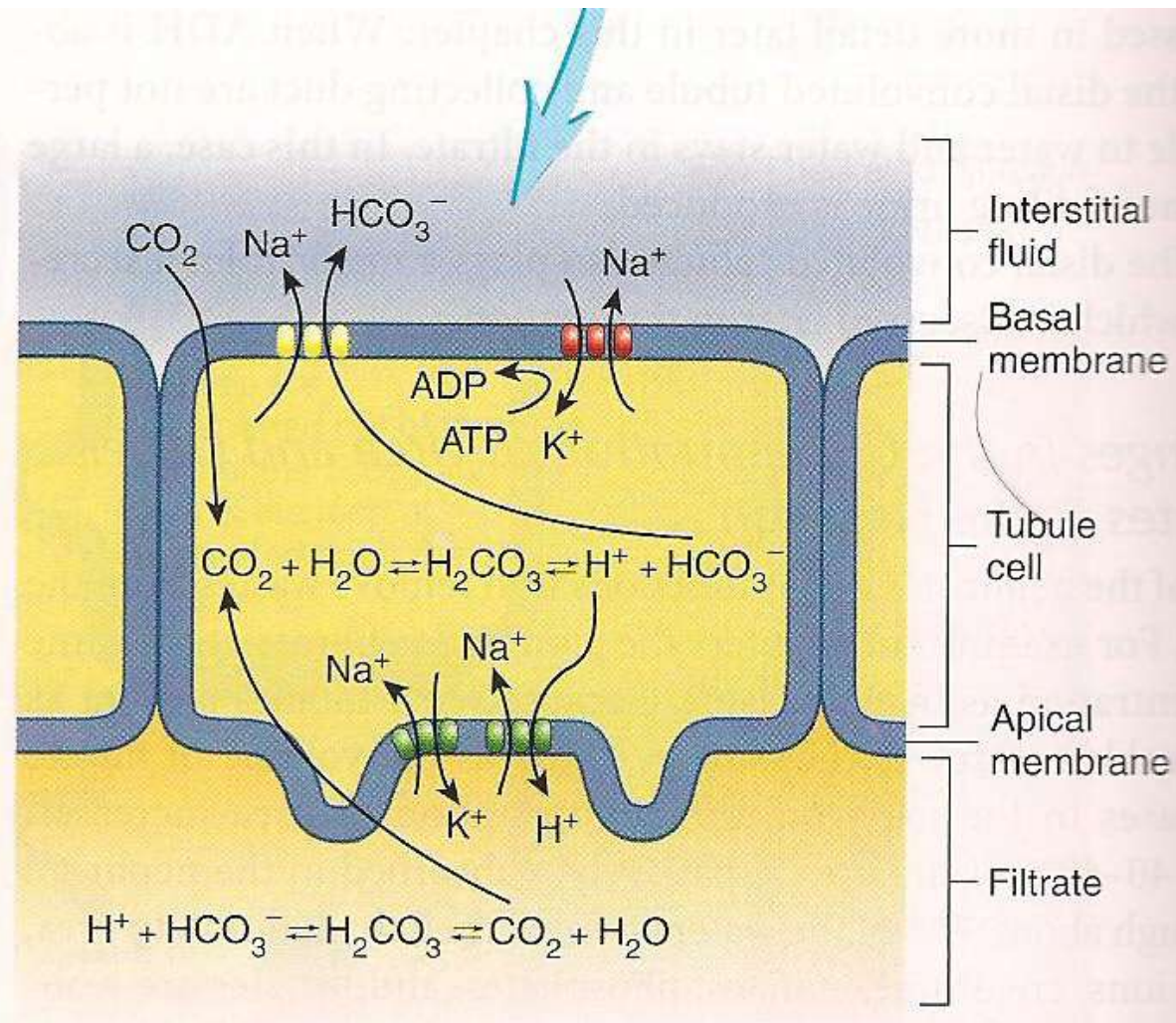
تعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم في الأنبوب الجامع *collecting tubule* حيث تثبط إعادة امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسيوم، الشكل 1.

تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم لوحدها بشكل رئيسي عندما يكون هناك فرط في الألدوستيرون *aldosterone*.

استعمالها الرئيسي يكون في معالجة الضغط الدموي المرتفع، وغالباً بمشاركتها مع التيازيدات.

ومن الأهمية البالغة لدى أي شخص يتعالج بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم أن يقوم بمعايرة مستوياته في الدوران.

الشكل 1: تبادل البوتاسيوم مع الصوديوم في الأنبوب الجامع.



A. Aldosterone antagonists: Spironolactone

معاكسات الألدوستيرون: السبيرانولاكتون

1- آلية التأثير: إن السبيرانولاكتون **Spironolactone** هو مركب صناعي معد حتى يعاكس تأثير الألدوستيرون في مواقع مستقبلاته داخل السيتوبلازما الخلية. إن معقد السبيرانولاكتون مع المستقبل غير فعال، وبالتالي لن يحدث دخول لمعقد المستقبل إلى داخل النواة في الخلية الهدف ولن يحدث ارتباط بالـ DNA. وهذا ينتج عنه فشل بإنتاج البروتينات التي تنتج بشكل طبيعي كاستجابة للألدوستيرون. وهذا البروتين الوسيط ينبه مواقع وجود مضخة Na^+/K^+ في الأنبوب الجامع، وبالتالي فإن نقص هذا البروتين الوسيط يمنع إعادة امتصاص الصوديوم ويمنع إفراز البوتاسيوم في الرشاحة الكلوية.

2- الأفعال الدوائية: في معظم الحالات الودية فإن مستويات الألدوستيرون تكون مرتفعة وبالتالي يحدث احتباس للصوديوم.

عندما يعطى **spironolactone** لمريض لديه مستويات مرتفعة من **aldosterone** ، فإن الدواء يعاكس فعالية الهرمون، وينتج عن ذلك احتباس للبوتاسيوم وزيادة إطراح الصوديوم.

أما عند المرضى الذين لا توجد لديهم مستويات مرتفعة من الألدوستيرون، كما هو الحال مع مرضى داء أديسون **Addison's disease** (قصور قشر الكظر الأولي)، فإنه لا يوجد فعل مدر للسبيرانولاكتون.

الاستعمالات العلاجية

أ- **مدر للبول**: رغم أن السبيرانولاكتون له كفاءة منخفضة في إزاحة الصوديوم من الجسم بالمقارنة مع المدرات الأخرى، إلا أن له خاصية مفيدة بسبب حبسه للبتاسيوم. وبسبب هذا التأثير الأخير فإن السبيرانولاكتون يعطى غالباً مشاركة مع التيازيدات أو المدرات العروية لمنع زيادة إطراح البوتاسيوم التي ستحدث مع هذه الأدوية.

وهو الدواء المختار لمعالجة الوذمة الناتجة عن تشمع الكبد **hepatic cirrhosis**.

ب- **فرط الألدوستيرون الثانوي Secondary hyperaldosteronism**:
السبيرانولاكتون هو المدر الحافظ للبتاسيوم الوحيد والذي يستخدم عادة لمعالجة أعراض فرط الألدوستيرون الثانوي.

ج- **الفشل القلبي Heart failure**: يمنع السبيرانولاكتون تغير شكل القلب remodeling والذي يحدث كآلية تعويضية لتقدم الفشل القلبي.

الحركية الدوائية

يتم امتصاص السبيرانولاكتون فموياً ويرتبط بقوة إلى بروتينات المصل. ويتحول بسرعة إلى مستقلبه الفعال **canrenone**. إن فعل السبيرانولاكتون الدوائي يعود إلى تأثير هذا المستقلب الفعال. والسبيرانولاكتون محرض أنزيمي لأنزيمات **cytochrome P450**.

التأثيرات الجانبية

يسبب السبيرانولاكتون اضطرابات هضمية يمكن أن تتطور إلى قرحة هضمية. ولأنه كيميائياً يتشابه مع بعض الهرمونات الجنسية فيمكن له أن يؤثر على بعض المستقبلات في الأعضاء الأخرى لإحداث اضطرابات بالدورة الشهرية عند الإناث، لذا يجب عدم استعمال هذا الدواء بجرعات كبيرة لفترة طويلة.

وتشمل تأثيراته الجانبية الأخرى: فرط بوتاسيوم الدم **Hyperkalemia**، غثيان **nausea**، الخمود **lethargy**، تشوش عقلي **mental confusion**.

Triamterene and amiloride

الترياميترين والأميلورايد

إن كلاً من هذين الدوائين يحجبان قنوات الصوديوم بما ينتج عنه نقص في تبادل الصوديوم مع البوتاسيوم Na^+/K^+ exchange. ورغم أن لهما فعل مدر شبيه بالسبيرانولاكتون، إلا أن قدرتهما الحاجبة لتبادل الصوديوم مع البوتاسيوم Na^+/K^+ -exchange لا تعتمد على وجود الالدوستيرون، وهكذا فإن لهما فعل مدر حتى لدى الأشخاص الذين لديهم داء أديسون (قصور قشر الكظر الأولي).

ومثل السبيرانولاكتون، فهذان المدران لا يملكان فعالية مدرة قوية، ويستعملان غالباً مع المدرات القوية بسبب خواصهما الحافظة للبوتاسيوم.

Carbonic Anhydrase Inhibitors

مثبطات خميرة الكربونيك انهيدراز

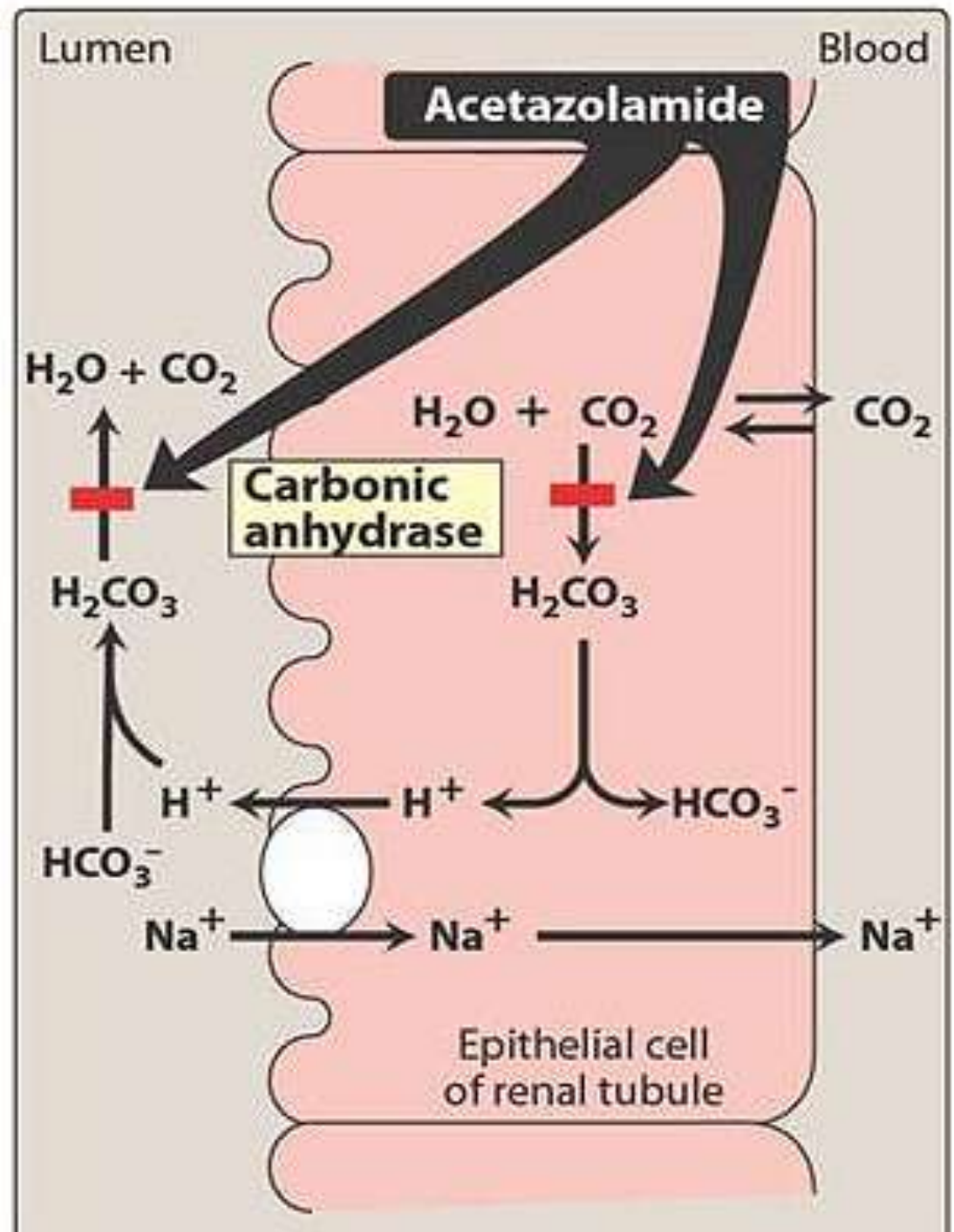
الأسيتازولاميد **Acetazolamide** يثبط خميرة الكربونيك اسيتازولاميد في الأنبوب الكلوي البعيد. وتستعمل لخواص دوائية اخرى أكثر من الخواص المدرة نفسها، وذلك لأنها أقل فاعلية من التيازيدات والمدرات العروية.

A. Acetazolamide

1- آلية التأثير: يقوم الأسيتازولاميد بتثبيط خميرة **carbonic anhydrase** المتموضعة داخل السيتوبلازما وعلى الغشاء الخارجي للخلايا الأنبوبية القريبة، الشكل 2. (هذه الخميرة تقوم بتحفيز تفاعل CO_2 مع H_2O بما يقود إلى تشكل مركب H_2CO_3 ، والذي يتأين فوراً إلى H^+ و HCO_3^-).

إن نقص القدرة على تبادل Na^+ مع H^+ والنتيجة عن فعل الأسيتازولاميد ينتج عنه فعل مدر خفيف. وإضافة لما سبق فإن البيكربونات HCO_3^- يتم احتباسها في لمعة الأنبوب الكلوي بما يؤدي إلى ارتفاع ملحوظ في درجة pH البول. ويسبب فقدان المستمر لـ HCO_3^- حمض استقلابي ونقص الكفاءة المدرة بعد عدة الأيام من بدء المعالجة.

الشكل 2: دور خميرة الكربونيك انهيدراز في إعادة احتباس الصوديوم في الأنبوب الكلوي.



الاستعمالات العلاجية

أ- معالجة الغلوكوما **glaucoma**: إن استخدام الأسيتازولاميد العلاجية الأكبر هو في معالجة الغلوكوما، حيث ينقص الضغط داخل العين. وينقص هذا الدواء إنتاج الخلط المائي ربما عبر تثبيط خميرة carbonic anhydrase في الجسم الهدبي بالعين. وهو مفيد في المعالجة المزمنة للغلوكوما، ولكن يجب عدم استعماله للغلوكوما الحادة، ويفضل عنه في هذا المجال دواء pilocarpine بسبب فعله السريع.

- الحركية: يعطى الأسيتازولاميد فمويّاً أربع مرات يومياً، ويتم إفرازه بالأنبوب الكلوي القريب.
- التأثيرات الجانبية: حماض استقلابي خفيف، استنزاف بوتاسيوم الدم، تشكل حصيات كلوية، حمول ودوخة.