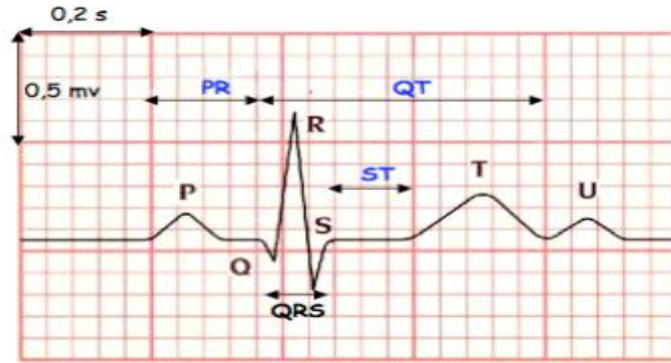


المحاضرة التاسعة

الكيمياء الصيدلانية ١

مضادات اضطرابات النظم

Antiarrhythmic Drugs



د. يوسف الأحمد

مقدمة

- An **inotrope** ([/ˈaɪnətroʊp/](#); from Greek *in-*, meaning fibre or sinew) is an agent that alters the force or energy of [muscular contractions](#).
- **Negatively inotropic** agents weaken the force of [muscular](#) contractions. **Positively inotropic** agents increase the strength of muscular contraction.
 - القلوصية: قوة تقلص العضلة القلبية [myocardial contractility](#).
 - تعتمد على كمية شوارد الكالسيوم التي تدخل للخلية.

[Force contractile](#) : Ionotropie elle dépend de la quantité de Ca²⁺ qui rentre dans la cellule.

Definitions

- **Dromotropic** derives from the Greek word "dromos", meaning running, a course, a race. A dromotropic agent is one which affects the conduction speed in the [AV node](#), and subsequently the rate of electrical impulses in the heart.
- **الناقلية** : سرعة نقل موجة نزع الاستقطاب أي التأثير على سرعة النقل ضمن العقدة الأذينية البطينية وبالتالي معدل النبضات الكهربائية في القلب.

Conduction : Dromotropie : c'est la vitesse de transport de l'onde de dépolarisation.

Definitions

- **Chronotropic** effects (from *chrono-*, meaning time, and *tropos*, "a turn") are those that change the [heart rate](#).
- Chronotropic [drugs](#) may change the [heart](#) rate by affecting the [nerves](#) controlling the heart, or by changing the [rhythm](#) produced by the [sinoatrial node](#). Positive chronotropes increase heart rate; negative chronotropes decrease heart rate.
- **نظم القلب أو معدل ضربات**: إما بالتأثير على الأعصاب التي تتحكم بالقلب أو بالتأثير على النظم الصادر من العقدة الجيبية الأذينية.
- الوقت بين نهاية نزع الاستقطاب و بدء عتبة تنبيه جديدة.

Automatisme : Chronotropie correspond au temps entre la fin de la repolarisation et l'atteinte du nouveau seuil.

Definitions

- **Bathmotropic** (derived from the Greek word "bathmos", meaning step or threshold) refers to modification of the degree of excitability (threshold of excitation), of musculature in general, and of heart musculature specifically. It is used especially to describe the effects of the cardiac nerves on cardiac excitability. Positive bathmotropic effects increase the response of muscle to stimulation, whereas negative bathmotropic effects decrease the response of muscle to stimulation.

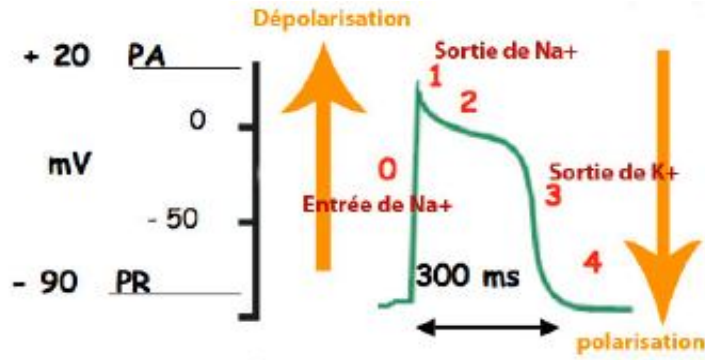
- **قابلية التنبه** : تأثير الأعصاب القلبية على قابلية تنبه وتحريض العضلة القلبية.
- لا يكون الليفقابلاً للتنبه إلا إذا كان منزوع الاستقطاب.

Excitabilité : Bathmotropie, une fibre n'est excitable que si elle est dépolarisée.

تعصيب القلب (ودّي ونظير ودّي)

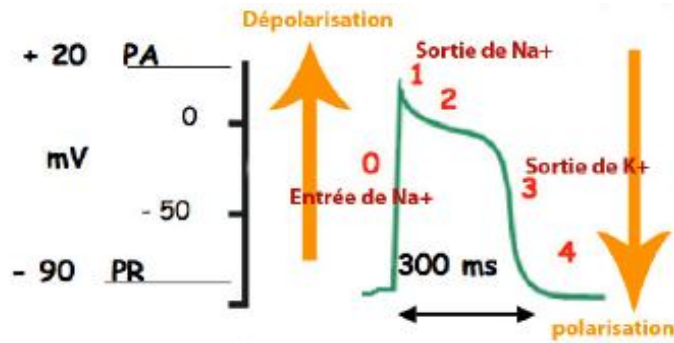
parasympathomimetic	sympathomimetic
Negative Inotropic	Positive Inotropic
Negative Bathmotropic	Positive Bathmotropic
Negative Chronotropic	Positive Chronotropic
Negative Dromotropic	Positive Dromotropic

كمون الفعل في الخلية العصبية المتقلصة

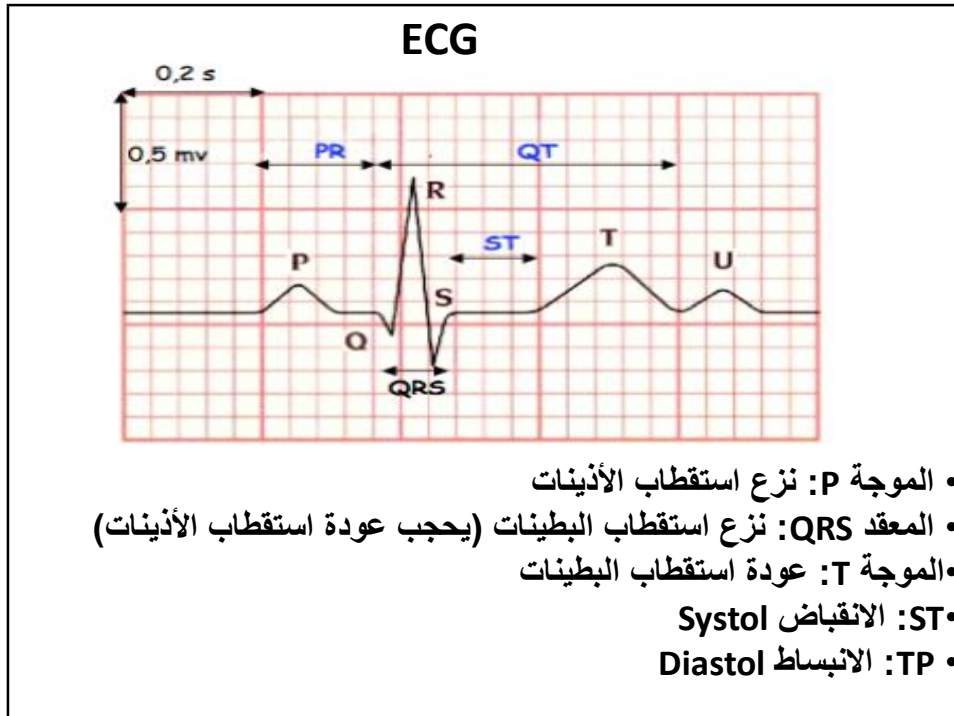
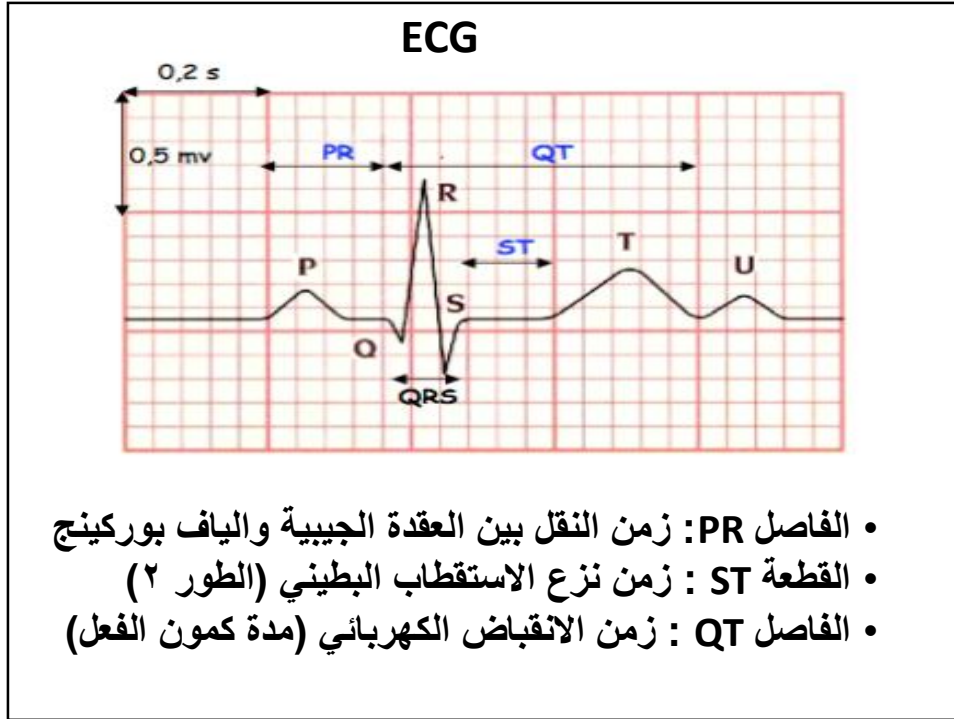


الطور ٠ يتضمن نزع الاستقطاب السريع وعبور الكمون الآني من القيمة -٩٠ وحتى +٣٠ mv. وهنا تدخل شوارد الصوديوم لداخل الخلية بكمية كبيرة.
الطور ١: عودة الاستقطاب البدني ويتضمن دخول طفيف للكلوريد.
الطور ٢: طور التسطح ويتضمن دخول شوارد الكالسيوم (يؤدي للتقلص) و دخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم.

كمون الفعل في الخلية العصبية المتقلصة



الطور ٣: يتضمن عودة الاستقطاب وهنا تخرج شوارد البوتاسيوم خارج الخلية بكمية كبيرة.
الطور ٤: يتضمن إعادة تأسيس الكمون البدني (كمون الراحة) ووضعيات الانقباض.
يتطلب التنشيط الجديد ان يؤدي المنبه إلى رفع كمون الراحة إلى فوق كمون العتبة الذي يطلق نزع الاستقطاب.



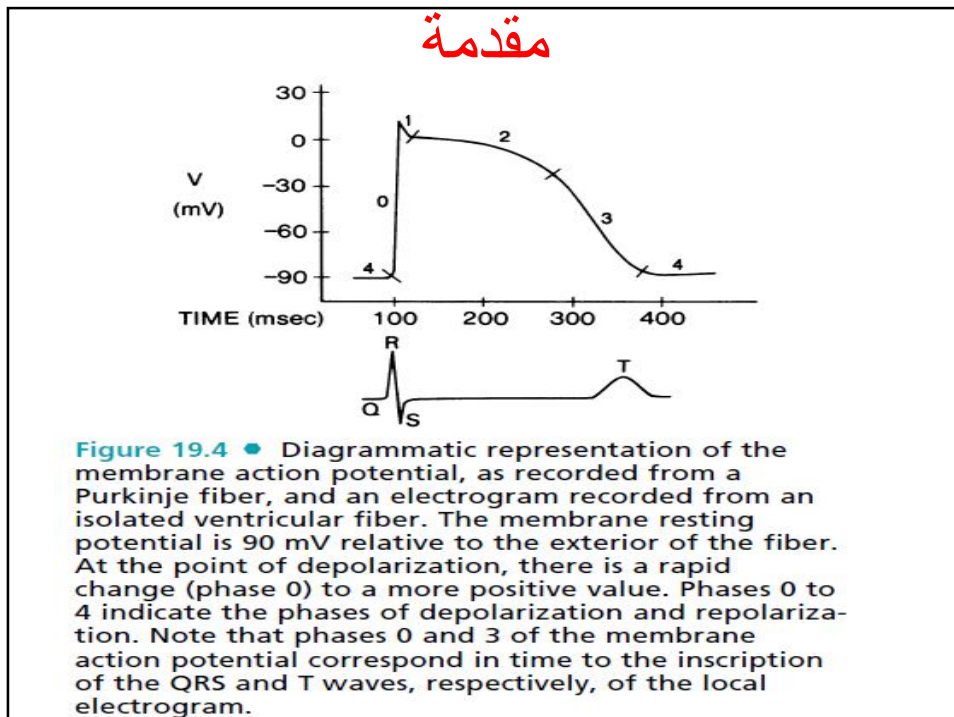
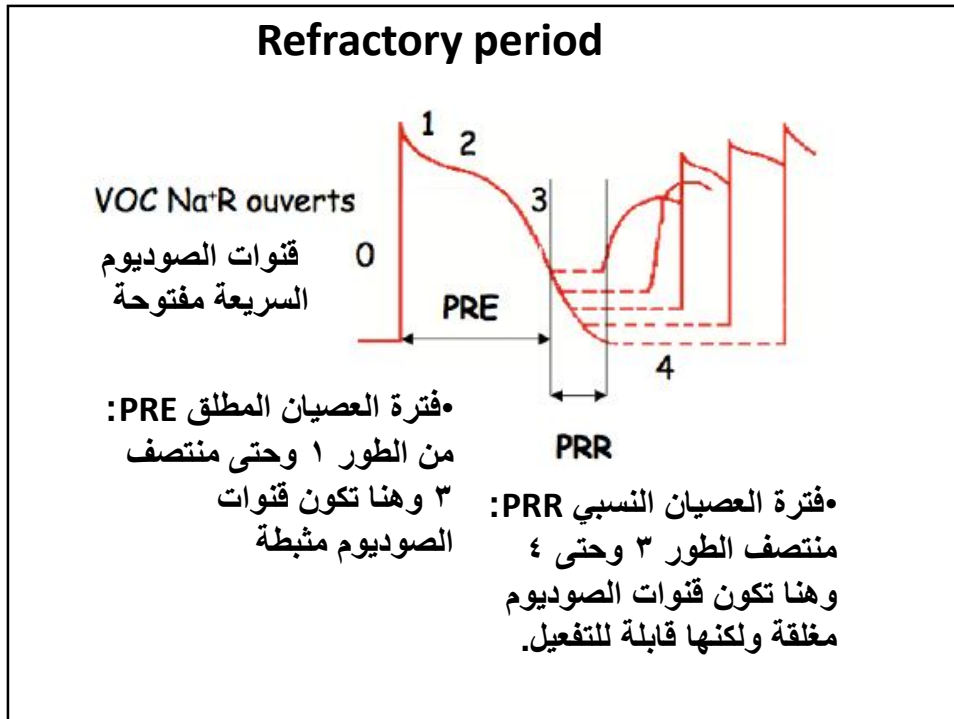


TABLE 19.4 Classes of Antiarrhythmic Drugs

Class	Drugs	Mechanism of Action
IA	Quinidine, procainamide, disopyramide	Lengthens refractory period
IB	Lidocaine, phenytoin, tocainide, mexiletine	Shortens duration of action potential
IC	Encainide, flecainide, lorcaïnide, moricizine, propafenone	Slows conduction
II	β -Adrenergic blockers (e.g., propranolol)	Slows AV conduction time, suppresses automaticity
III	Amiodarone, bretylium, sotalol	Prolongs refractoriness
IV	Calcium channel blockers (e.g., verapamil, diltiazem)	Blocks slow inward Ca^{2+} channel

مثبطات قنوات الصوديوم

المجموعة I

- تقلل من دخول شوارد الصوديوم ضمن الخلايا أثناء الطور ٠.
- إبطاء في سرعة نزع الاستقطاب.
- تخفيض في قيمة كمون الفعل reduction of PA amplitude

تقسم المجموعة I لثلاث تحت مجموعات وفقاً لتأثيرها على كمون الفعل

- Ia: تثبيط كمية قليلة من قنوات الصوديوم.
- Ib: حصار لكافة قنوات الصوديوم ولفترة قصيرة.
- Ic: حصار دائم لحوالي ٤٠% من قنوات الصوديوم.

المجموعة I مثبطات قنوات الصوديوم

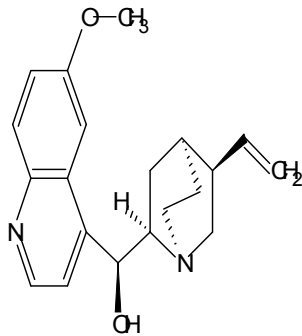
وبالتالي فإن هناك ثلاثة أنماط من التفاعل

	rapide :classe Ib	interm :classe Ia	lente : classe Ic
produits	Lidocaïne (voie IV) Xylocaïne (voie IV) Mexilétine (PO, IV) Phénytoïne	Quinidine (PO) Disopyramide (PO,IV) Aprindine (anticholinergiques)	Lorcaïnide Flécaïnide Encaïnide Propafénone (Ic+II)

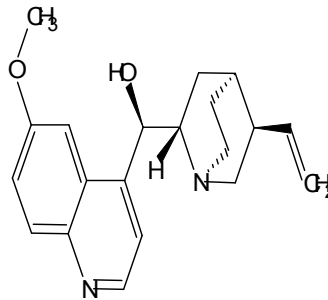
- Ia : متوسطة التأثير، تطيل من فترة العصيان.
- Ionotrope négatif, bathmotrope négatif, chronotrope négatif, dromotrope négatif
- Ib : سريعة التأثير، تقلل من مدة كمون الفعل.
- Ionotrope négatif, bathmotrope négatif, chronotrope négatif
- Ic : بطيئة التأثير، تبطئ النقل الكهربائي.
- Ionotrope négatif, chronotrope négatif, dromotrope négatif

الكينيدين

المجموعة IA



Quinidine



Quinine

- سلفات الكينيدين: مماكب ضوئي ميمن للكينين.
- حلقتي كينولين و كينوكليدين (ازوتها أكثر أساسية $pKa=10$).
- يستحصل عليه من لحاء الكينا له طعم مر وهو حساس للضوء.
- قليل الانحلال بالماء
- يقايس في وسط لامائي بمحلول حمض فوق الكلور.

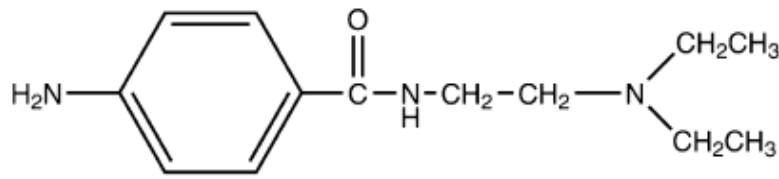
الكينيدين

المجموعة IA

- هو المركب النموذجي لمجموعة IA. حاصر قنوات الصوديوم حيث يبطئ الطور صفر ويثبط الطور ٤ .
- يطيل فعل الكمون و يبطئ القلب.
- يفيد في معظم اضطرابات النظم كخوارج الانقباض والتسرع البطيني.
- يسبب اضطرابات هضمية شديدة ووهن عضلي وخيم
- يزيد من سمية الديجوكسين.
- غلوكونات الكينيدين:جيدة الانحلال بالماء وتعطى حقناً .
- بولي غالاكتورونات الكينيدين:أكثر تحملاً من سلفات الكينيدين من حيث الآثار الهضمية.

بروكائين أميد هيدروكلوريد

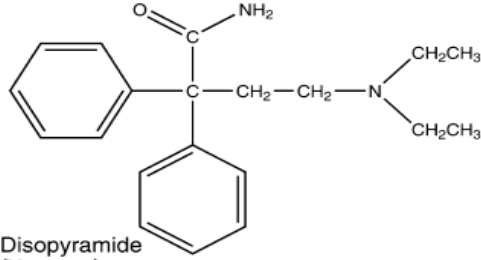
المجموعة IA



- مشتق من البروكائين الذي يتخرب بالايستيراز ويمتلك مدة تأثير قصيرة.وجود الاميد يزيد من ثباته وانحلاليته في الماء ويقلل من آثاره الجانبية.
- يماثل الكينيدين في تأثيراته الدوائية حيث يثبط النقل ويطيل فعل الكمون ويقلل التلقائية.
- يستعمل في اضطرابات النظم المهددة للحياة.
- يزيد من فاعلية الديجوكسين ويسبب للوهن العضلي الوخيم.
- يقايس ينترت الصوديوم (الحلقة الامينية العطرية الاولى).

ديزوبيراميد فوسفات

المجموعة IA

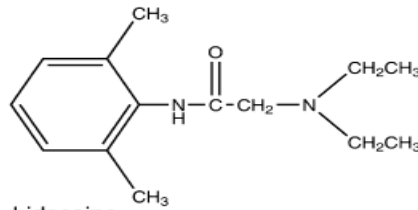
Disopyramide
(Norpace)

- يثبط النقل والطور الرابع (مشابه لسابقه).
- يستعمل في اضطرابات النظم المهددة للحياة.
- يشابه الادوية المثبطة الكولينيرجية بنويياً ويسبب جفاف فم وإمساك واحتباس بول.

Dissolve 0.130 g in 30 ml of anhydrous acetic acid R. Add 0.2 ml of naphtholbenzein solution R. Titrate with 0.1 M perchloric acid until the colour changes from yellow to green. 1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 16.97 mg of $C_{21}H_{29}N_3O$.

ليدوكائين هيدروكلورايد

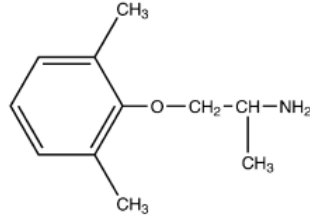
المجموعة IB

Lidocaine
(Xylocaine)

- علاج اضطرابات النظم المترافقة مع الآفات القلبية كاحتشاء العضلة القلبية والجراحات القلبية.
- يثبط التلقائية عن طريق تأثيره على ألياف بوركينج كما يطيل فترة العصيان.
- تأثيره سريع وغير سام لعضلة القلب.
- الدواء النوعي وريدياً للتقلصات البطينية غير الناضجة.
- لا تستخدم محاليله الحاوية على ادرينالين لعلاج اضطرابات النظم.
- يقايس في وسط لامائي بحمض فوق الكلور.

المجموعة IB

ميكسليتين



Mexiletine
(Mexiti)

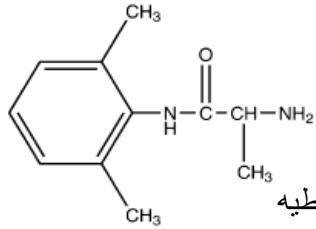
- يشابه الليدوكائين باحتواءه على نواة الكزاييل.
- يشابه الليدوكائين في تأثيره على ألياف بوركينج .
- يستخدم فمويًا أو وريديًا .

Dissolve 0.150 g in 50 ml of a mixture of equal volumes of *anhydrous acetic acid R* and *acetic anhydride R*. Titrate immediately with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20) and completing the titration within 2 min.

1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 21.57 mg of C₁₁H₁₈ClNO.

المجموعة IB

توكائينيد



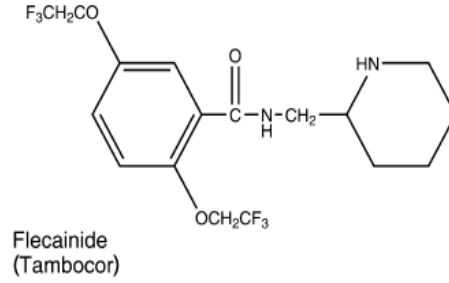
Tocainide
(Tonocard)

- يشابه الليدوكائين باحتواءه على نواة الكزاييل.
- يشابه الليدوكائين في تأثيراته على ألياف بوركينج .
- يستخدم فمويًا .
- يفقد لجذري الايتيل الموجودين في ليذوكائين مما يعطيه بعض الحماية من المرور الكبدي الاولي.

فينيتوين الصوديوم

- مشتق من الباربيتورات.
- علاج اضطرابات النظم المحرصة بالديجيتالات (يثبط التلقائية البطينية المحرصة بالديجيتالات).

المجموعة IC فليكانيد أسيتات

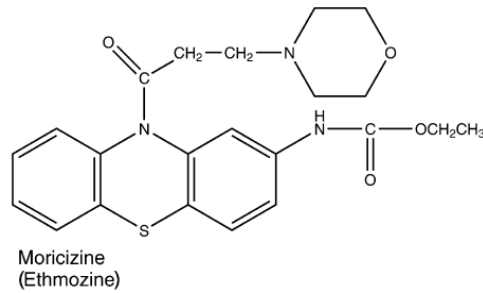


- يحوي مركز عدم تناظر.
- يشتق من البنزاميد.
- يحتوي مجموعتي تريفلورو ايتوكسي.
- يعطى فمويًا.
- علاج اضطرابات النظم المهددة للحياة.

Dissolve 0.400 g in 25 ml of anhydrous acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 47.44 mg of $C_{19}H_{24}F_6N_2O_5$.

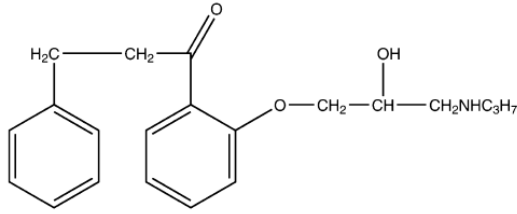
المجموعة IC موريكيزين



- مشتق من فينوثيرازين.
- يحتوي حلقة مورفولين.
- حاصر جيد لقنوات الصوديوم.
- علاج اضطرابات النظم البطيني الخبيث والمهدد للحياة.

بروبافينون

المجموعة IC



Propafenone
(Rythmol)

- يحتوي مركز عدم تناظر ويكون المماكب **S** حاصر لقنوات الصوديوم وحاصر بيتا مما يعطيه فاعلية أقوى باربعين مرة من **R**.
- امتصاصه الفموي جيد ولكن توافره الحيوي ٢٠ % بسبب المرور الكبدي الاولي.
- علاج اضطرابات النظم البطيني الخبيث والمهدد للحياة.

Dissolve 0.300 g in 2 ml of *anhydrous formic acid R*. Add 50 ml of *acetic anhydride R*. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20). Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 37.79 mg of $C_{21}H_{28}ClNO_3$.

المجموعة II حاصرات بيتا beta blockers

Dérivés de la Phényléthanolamine :

- Sotalol **SOTALEX®**
- Labétolol **TRANDATE®**

Dérivés de l'aryloxypropanolamine

Non cardiosélectif		Cardiosélectifs	
Sans ASI	Avec ASI	Sans ASI	Avec ASI
Propranolol AVLOCARDYL®	Pindolol VISKEN®	Aténolol TENORMINE®	Acébutolol SECTRAL®
Timolol TIMOPTOL®	Cartéolol CARTEOL®	Bisoprolol DETENSIEL®	Celiprolol CELECTOL®
Carvédilol KREDEX®		Métoprolol LOPRESSOR®	
		Betaxolol KERLONE®	
		Nébivolol TEMERIT®	

TABLE 16.1 Most Commonly Used Adrenergic Prescription Drugs		
Mechanism of Action	Drug	Major Indications
α_1 -Agonists	Naphazoline (Privine)	Nasal & ophthalmic congestion
α_2 -Agonists	Clonidine (Catapres)* Methyldopa (Aldomet)	Hypertension Hypertension
α_1 -Blockers	Prazosin (Minipress) Terazosin (Hytrin)* Doxazosin (Cardura)* Tamsulosin (Flomax)	Hypertension & benign prostatic hyperplasia (BPH) Hypertension & BPH Hypertension & BPH BPH & hypertension
β_2 -Agonists	Albuterol (Ventolin)*	Asthma
α_1 -, β_1 -, & β_2 -Blockers	Labetalol (Normodyne)* Carvedilol (Coreg)	Hypertension Hypertension & heart failure
β_1 - & β_2 -Blockers	Propranolol (Inderal)* Nadolol (Corgard)* Timolol (Timoptic)* Sotalol (Betapace)*	Hypertension, arrhythmias, & angina Hypertension, angina, & hyperthyroidism Glaucoma & hypertension Arrhythmias
β_1 -Blockers	Levobunolol (Betagan) Acebutolol (Sectral) Atenolol (Tenormin)* Metoprolol (Lopressor)* Bisoprolol (Zebeta)*	Glaucoma Hypertension, angina, & hyperthyroidism Hypertension, angina, & hyperthyroidism Hypertension Hypertension

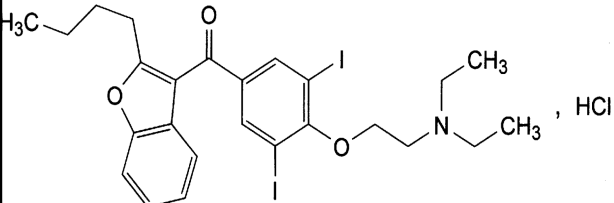
المجموعة II

Propranolol hydrochloride

- يحتوي مركز عدم تناظر.
- حاصر بيتا ١ و ٢.
- خافض ضغط وينقص إفراز الرينين.
- يسبب إبطاء القلب ونقص في النتاج وشدة التقلص.

- يستخدم لعلاج الذبحة وارتفاع التوتر الشرياني واضطرابات النوم.
- يوصف أحياناً للوقاية من نوبات الشقيقة واعراض سحب الكحول والقلق (مقدرة على اختراق CNS بسبب محبته للدهن) وورم القواتم.
- يعطى بجرعة ٢٠-٨٠ ملغ فمويًا و ١-٣ ملغ وريديًا .
- يسبب تشنج وعائي وزيادة شحوم الدم.
- يجب إعطاؤه بحذر لمرضى السكري من النمط الاول و لمرضى الربو.
- لا يستعمل مع حاصرات الكلس ويجب سحب الدواء تدريجياً .
- يعطى فمويًا ووريديًا .
- يقايس بمقياس البروتون في وسط مائي.

Amiodarone أميودارون **المجموعة III**

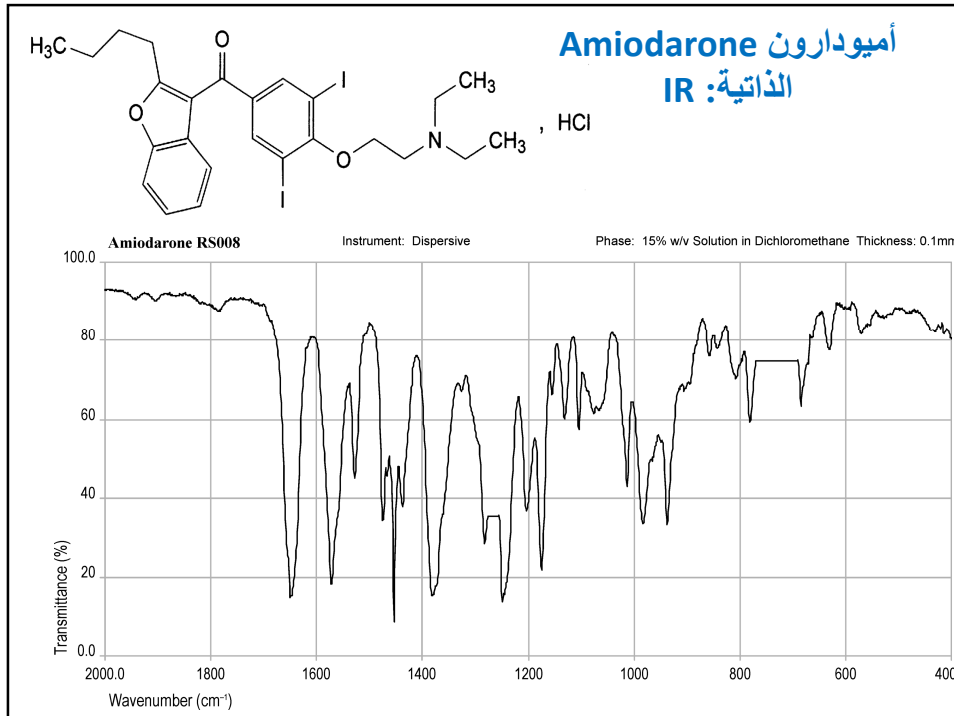


, HCl

- ينتمي لحاصرات البوتاسيوم.
- يطيل من فعل الكمون وفترة العصيان.
- بطيء التأثير ويملك نصف عمر حيوي ٢٥-٣٠ يوم مما يزيد من سميته.
- يستخدم لعلاج اضطرابات النظم المهددة للحياة.
- يعطى فموياً ووردياً .
- يثبط استقلاب الأدوية التي تؤكسدها الأنزيمات الكبدية.
- يسبب اضطرابات درقية بسبب وجود اليود في بنيته.
- يقاس بمقياس البروتون في وسط مائي.

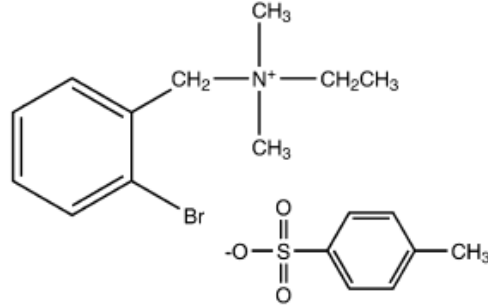
Dissolve 0.600 g in a mixture of 5.0 ml of 0.01 M hydrochloric acid and 75 ml of alcohol R. Carry out a potentiometric titration (2.2.20), using 0.1 M sodium hydroxide. Read the volume added between the 2 points of inflexion.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 68.18 mg of $C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$.



المجموعة III

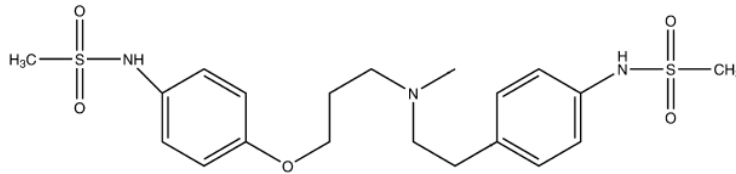
بريتيليوم توسيلات

Bretylium
(Bretolol)

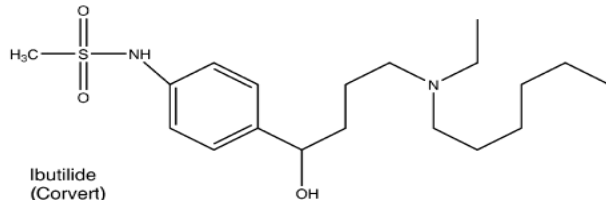
- ينتمي لحاصرات البوتاسيوم.
- ملح امونيوم رباعي.
- يتراكم بشكل انتقائي في العصبونات الادرينية ويزيح النورادرينالين.
- استخدم بداية كخافض ضغط.
- يستخدم لعلاج اضطرابات النظم البطينية المقاومة للعلاجات الأخرى.

المجموعة III

دوفيتيليد و ايبوتيليد

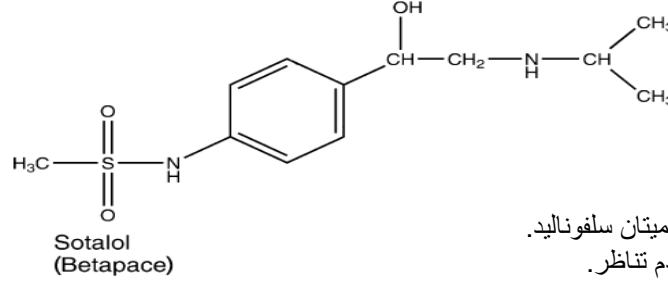
Dofetilide
(Tikosyn)

- ينتميان لمجموعة مينان سلفوناليد.
- دوفيتيليد: حاصراتقائي لقنوات **K** اما ايبوتيليد فله تأثير على كل من قنوات **K** و **Na**.
- يستعمل دوفيتيليد لمنع نكس الرجفان الأذيني او لعلاج اضطرابات النظم البطيني المهددة للحياة .
- يستعمل ايبوتيليد من اجل التحول السريع للرجفان الأذيني او الرفرفة إلى النظم الطبيعي.

Ibutilide
(Corvert)

سوتالول Sotalol

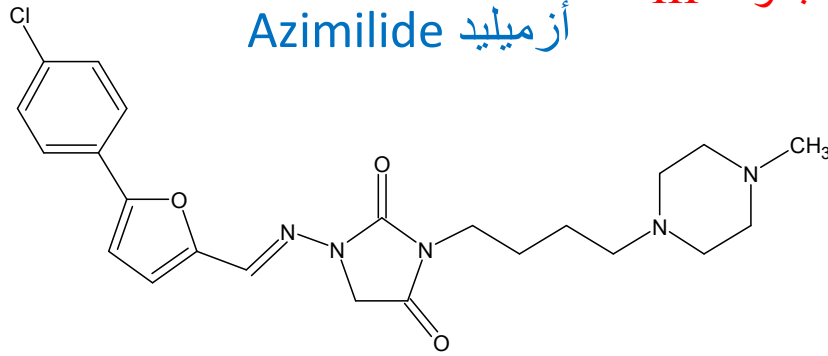
المجموعة III



- ينتمي لمجموعة ميتان سلفوناليد.
- يحوي مركز عدم تناظر.
- المماكب الميسر حاصر لببتا ٢ ولقنوات البوتاسيوم.
- المماكب الميمن حاصر لقنوات البوتاسيوم ولكنه ضعيف الحصر لمستقبلات بيتا.
- يطيل فعل الكمون ويزيد من فترة العصيان.
- يستخدم فموياً ولا يستقلب في العضوية بل يطرح مع البول دون تبديل.

أزميليد Azimilide

المجموعة III

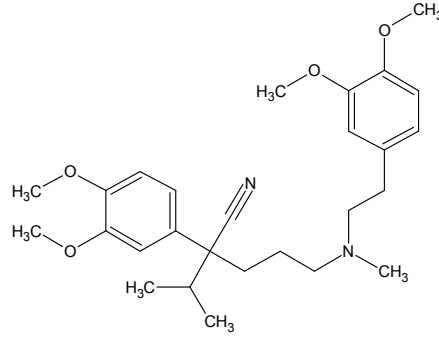


- لا يحتوي لمجموعة ميتان سلفوناليد وهو حاصر لعدة اقنية.
- يحوي حلقة بيبيرازين وفوران وإيميدازوليدين.
- يمتلك تأثيراً جيداً.

حاصرات الكلس

فيراباميل

المجموعة IV

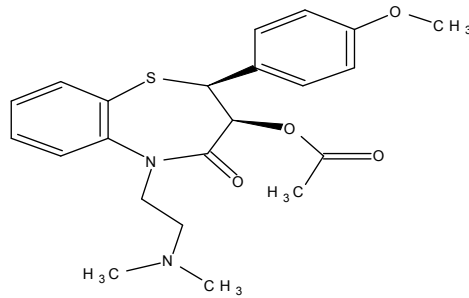


- يستعمل بشكل ملح هيدروكلورايد.
- موسع للأوعية التاجية وهو أول حاصر لقنوات الكالسيوم تم استخدامه لاضطراب النظم.
- مبطئ للعقدة الجيبية الأذينية ويعالج التسرع فوق البطيني.
- يكون المماكب الميسر الأكثر فعالية.
- يستخدم فموياً ووردياً .
- يسبب إمساك وصداع وانخفاضاً في الضغط.
- يقايس بمقياس ابروتون في وسط حمضي.

حاصرات الكلس

ديلتازيم

المجموعة IV



- يستعمل بشكل ملح هيدروكلورايد.
- تم تطويره في اليابان لعلاج الذبحة.
- يزيد من أكسجة العضلة القلبية ويحل التشنجات في الأوعية الإكليلية.
- أضعف تأثيراً من الفيراباميل ونصف عمره الحيوي قصير.

