# داروهای مؤثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین

گروه A (محمدمهدی رمضانی، سامان نوروزی، میلاد اصلانی، محسن حیاتی)

iranpuyesh.ir

## فشار خون

فشارخون بیماری‌ای است که آرام‌آرام ایجاد می‌شود و معمولاً فرد از ایجاد آن، اطلاع ندارد، لذا باعث بروز مشکلات زیادی می‌شود؛ به عنوان مثال در سال ۲۰۰۶، ۲۶ درصد افراد تحت تاثیر فشارخون بودند (اکثراً بالابودن فشار خون) و نکتهٔ حائز اهمیت این است که بسیاری از افراد تا هنگامی‌که علائمی از بیماری را مشاهده نکنند، متوجه وجود فشارخون بالا در بدن خود نمی‌شوند.

فشارخون می‌تواند انواع متفاوتی داشته باشد؛

۱) فشار خون اولیه (Essential Hypertension) که در این نوع، با ازدست‌رفتن تدریجی خاصیت ارتعاشی عروق، فشارخون افزایش می‌یابد و این افزایش فشار به مرور زمان موجب شکستن عروق و خونریزی می‌شود که اگر در قلب باشد سکته قلبی، اگر در مغز باشد سکته مغزی و در سایر اندام‌ها موجب کبودی می‌شود.

۲) فشارخون ثانویه (Secondary Hypertension)

## انواع فشارهای خون

۱) فشار سیستولی: فشاری که بر قلب وارد می‌شود و قلب را پر می‌کند.

۲) فشار دیاستولی: فشاری است که جریان خون را تأمین می‌کند و موجب گردش خون می‌شود.

| | Normal | Moderate | Severe | Malignant |
|---|---|---|---|---|
| فشار سیستولی | <۱۲۰ | ۱۳۹-۱۲۰ | ۱۵۹-۱۴۰ | >۱۶۰ |
| فشار دیاستولی | <۸۰ | ۸۹-۸۰ | ۹۹-۹۰ | >۱۰۰ |

اگر فردی فشار خون دارد، نباید بلافاصله داروهای پایین آورندهٔ فشار خون را تجویز کرد. زیرا معمولاً با افزایش سدیم در بدن و احتباس آب، حجم خون افزایش می‌یابد و به تبع فشارخون زیاد می‌گردد، بنابراین برای آنها مدر تجویز می‌کنند (در گذشته نیز با مواردی چون دم گیلاس و هندوانه موجب افزایش حجم ادرار و کاهش علائم می‌شدند)، پس در این موارد، داروهای دیورتیک مناسب‌اند.

نکته: ۹۰ درصد افراد دارای فشارخون، فشارخون اولیه دارند (که ناشی از کهولت سن می‌باشد.) و ۱۰ درصد باقیمانده در اثر داروها، بیماری‌ها و... دچار فشارخون می‌شوند.

## عوامل و مشکلات فشار خون

۱) عامل ایجاد فشارخون کلیه است و جالب است که تاثیر متقابل بر یکدیگر دارند یعنی مشکلات کلیوی موجب فشارخون و فشارخون موجب مشکلات کلیوی می‌شود و این چرخه ادامه می‌یابد و موجب بدتر شدن وضع بیمار می‌شود.

۲) دربعضی‌موارد بیماری‌هایی مثل کوشینگ، کروموسیتوما، داروهای ضدبارداری و کورتیکواستروئیدها و خوردن پنیر با مهارکننده‌های مونوآمینواکسیدازها موجب افزایش فشارخون می‌شوند.

در جوانان افزایش فشارخون تحمل می‌شود و در افراد مسن مشکل‌ساز است.

هدف ما این است که فشارخون در هر حدی که باشد آن را به زیر ۱۴۰ و ۹۰ برسانیم اما بسیار مهم است که روند درمان آرام صورت گیرد. مثلا فردی مدت طولانی‌ای است که فشارخون بالا دارد و بدن او عادت کرده است، حال با تجویز یک داروی کاهنده فشارخون، فشار را به شدت پائین می‌آورید و خونرسانی به مغز مختل شده و فرد سکته می‌کند. درکل مهم است که توجه کنیم فرد با چه فشاری حالش خوب است و فشار را در آن محدوده نگه داریم.

داروهای متعددی که در فشارخون استفاده می‌شوند :

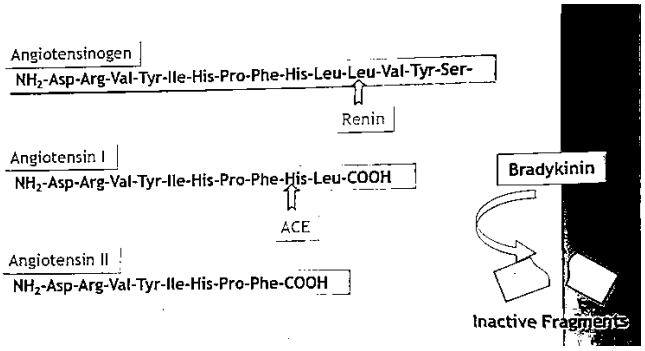
۱) دیورتیک‌ها ۲) وازودیلاتورها ۳) بلاکرها ۴) ACEs Inhibitors

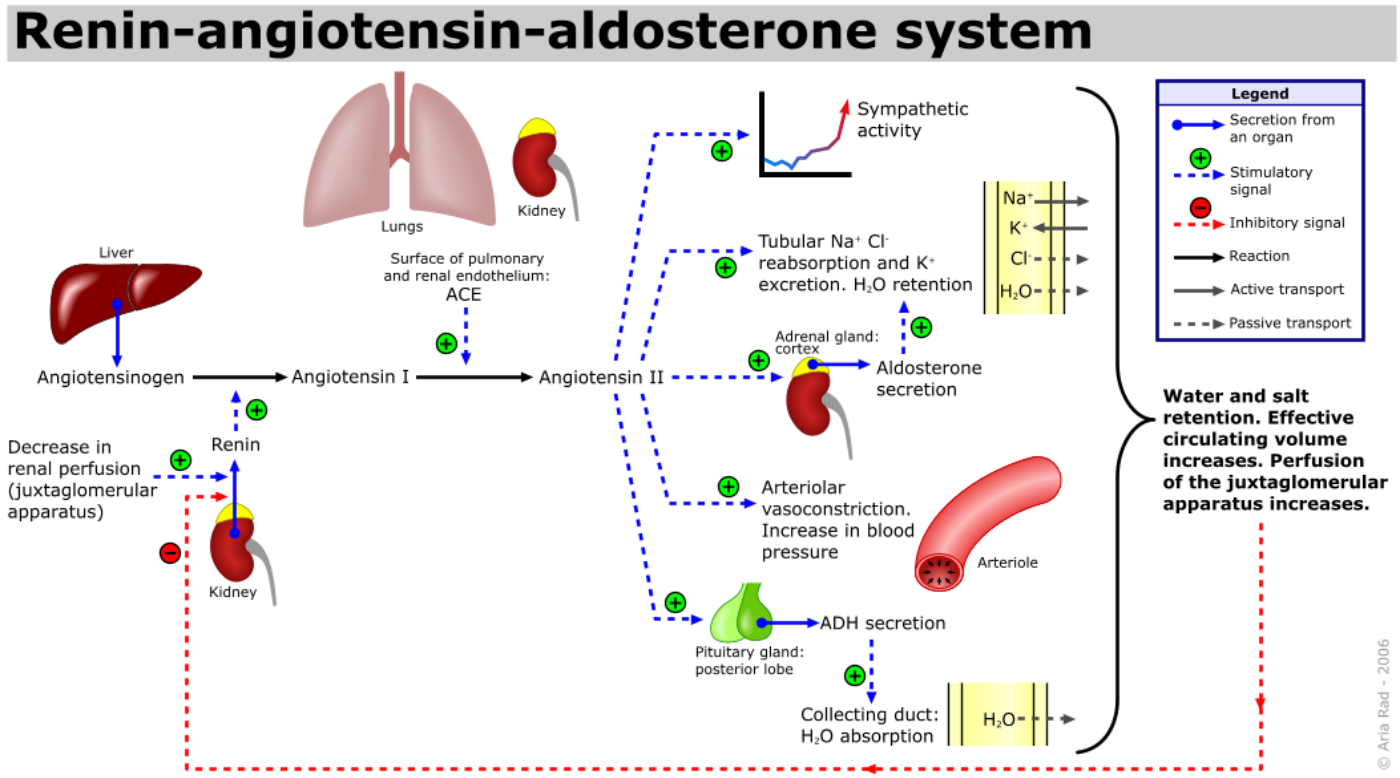
## ACEs Inhibitors

ترکیباتی هستند که باعث مهار تبدیل آنژیوتانسین I به آنزیوتانسین II می‌شوند. روند به این شکل است که کبد پپتیدی را ترشح می‌کند به نام آنژیوتانسینوژن (۱۴ آمینواسیدی) و این پپتید تحت تاثیر آنزیم‌هایی شکسته‌شده و به آنژیوتانسین I (۱۰ آمینواسیدی) تبدیل می‌شود و آنژیوتانسین I توسط ACE شکسته‌شده و آنژیوتانسین II (۸ آمینواسیدی) ساخته می‌شود.

آنژیوتانسین II قوی‌ترین آنزیم منقبض‌کننده عروق است. این ترکیب در قلب، مغز، کلیه و تمامی عروق موثر است و پس از انجام‌کار توسط پپتیدازهایی تجزیه‌شده و به ترکیبات بی‌اثر تبدیل می‌شود. حال اگر ما بتوانیم روند آنزیمی تبدیل آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین II مختل کنیم، آنژیوتانسین II ساخته‌نشده و عروق منقبض نمی‌شوند، درنتیجه عروق گشادشده و فشارخون کاهش می‌یابد. به این سیستم **رنین – آنژیوتانسین** گفته می‌شود که در همه‌جا تأثیر مثبت دارد به جز کلیه‌ها.

گیرنده‌ی آنژیوتانسین می‌نشیند و آن را تحریک می‌کند و باعث انقباض عروق می‌شود. پس با مهار ACE این اتفاقات نمی‌افتد.




ما برای کاهش فشار خون می‌توانیم از ۳ روش استفاده کنیم.

۱) رنین بلاکر ← زیاد موثر نبوده است.

۲) استفاده از ACE Inhibitor ها

۳) بلاک گیرنده های آنژیوتانسین۲ ( Angiotensin II Receptor Blocker) (ARB)

**آنژیوتانسینوژن:** یک پپتید بلند است که رنین روی آن اثر میکند و از ناحیه ی **لوسین– لوسین** می‌شکند و آن را به آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند.

**آنژیوتانسین I:** دارای ۱۰ آمینواسید است که توسط ACE از ناحیهٔ **هیستیدین-فنیل‌آلانین** تشخیص می‌دهد و این قسمت را جدا می‌کند و آنژیوتانسین 2 می‌سازد.

**آنژیوتانسین II:** دارای ۸ آمینواسید است که فعال است و توسط پپتیداز های دیگر شکسته واز بین می‌رود. این ترکیب بر روی

## مکانیسم داروهای ACEI

در ساختار آنزیم ACE **روی** (Zn) وجود دارد که در پائین مکانیسم و ساختار آن را مشاهده می‌کنید.

شکل کلی آنزیم ACE: این عکس مربوط به ACE active site می‌باشد.

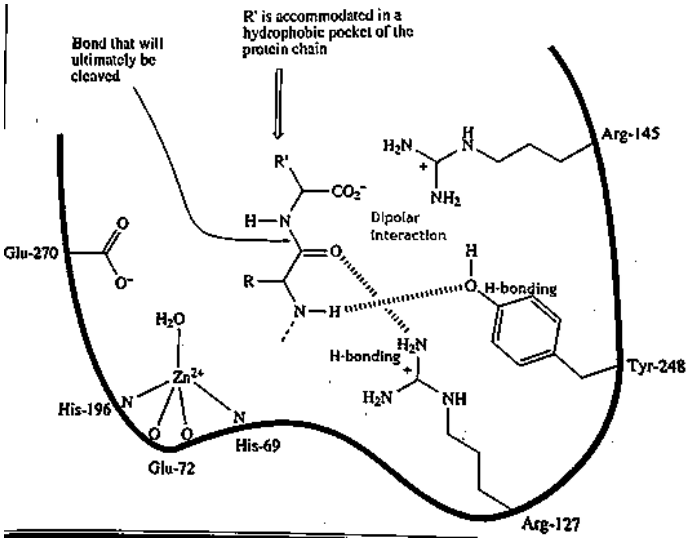
این آنزیم وابسته به روی (Zn) است که هرم مانند با قاعدهٔ مربع است که بالای آن با آب coordinate شده است.

His-691 و Glu-22 و His-21 روی را که نقش کاتالیتیک دارد coordinate کردند . آب هرم از بالا وارد می‌شود.

همزمان پپتید بزرگ که می‌آید، پیوند هیدروژنی با Tyr-248 و Arg-127 ایجاد میکند و سر جای خود فیکس می‌شود.

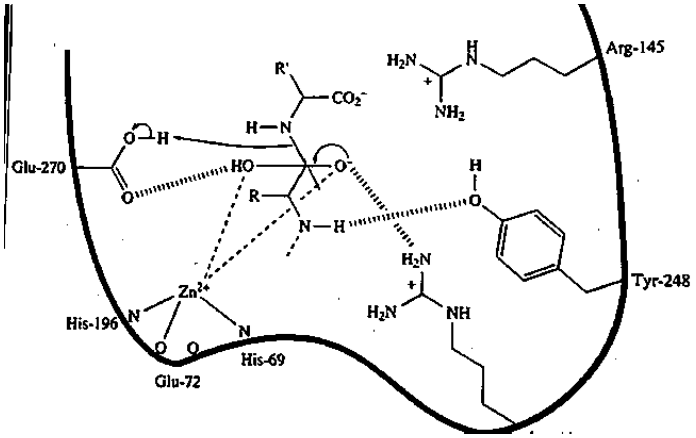


iranpuyesh.ir

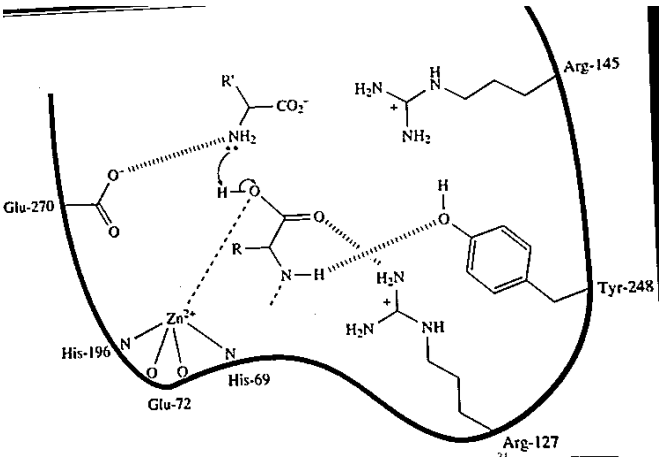



توجه: مکانیسم دارو از شکل زیر شروع می‌شود و شکل بالا نمای کلی آنزیم است.

**مرحلهٔ اول:** Glu-270 یک هیدروژن از آب متصل به روی گرفته و آن را تبدیل به یون هیدروکسیل می‌کند، سپس این یون به گروه کربونیل حمله کرده و اکسیژن بار منفی را گرفته و با آرژینین پیوند یونی ایجاد می‌کند.



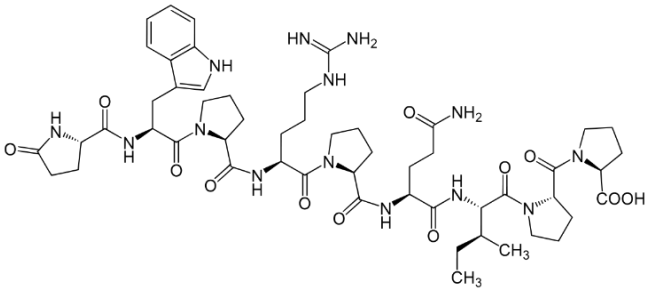

**مرحلهٔ دوم:** بار منفی ای که در مرحله ی قبل آمده بود به علت اینکه اکسیژن الکترونگاتیوتر است دوباره به روی اکسیژن باز می‌گردد و باند دوگانه بین کربن و اکسیژن دوباره تشکیل می‌شود و پیوند آمیدی شکسته و نیتروژن خارج میشود و آمینواسید از این قسمت جدا می‌شود.




پس اگر ما کاری کنیم که یک سری داروها در این رستپور بنشیند و با این سایت ها اینتراکشن بدهد، اما توانایی شکستن آنژیوتانسین ۱ را نداشته باشند آنزیم را متوقف می‌کنند و به این شکل آنژیوتانسین ۱ به آنژیوتانسین ۲ تبدیل نمی‌شود.

## تاریخچهٔ کشف داروها

در زهر نوعی مار برزیلی نوعی سم به نام Teprotide کشف شد که این سم باعث کاهش شدید فشار خون می شد. برای همین مار پس از نیش زدن صبر می‌کند تا شکار خود به خود از افت فشار خون دچار کاهش فعالیت شود، سپس آن را می‌خورد. سم این مار هم به دلیل محتویات اسیدی درون معدهٔ خود روی آن تاثیری ندارد. پس از استخراج این سم به چنین ساختاری دست پیدا کردند:



*Teprotide*

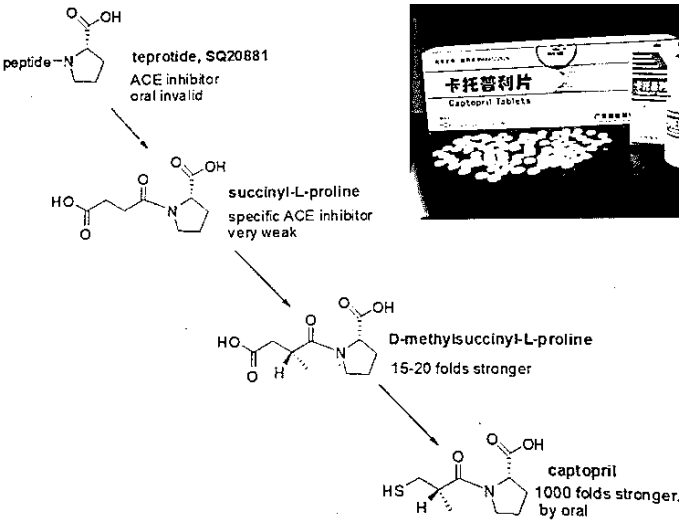
این ترکیب سم این مار است که همانطور که می‌بینید پر از بخش های تکرار شونده است و پیرولین در آن بسیار حائز اهمیت است. این ترکیب بسیار قوی بوده و مقدار خیلی کمی از آن فشار خون فرد را ظرف چند صدم ثانیه از ۲۰ به ۵ میرساند. پس دیدند نمی‌توان از این ساختار استفاده کرد. لذا با شکاندن قسمت‌های مختلف سعی کردند ساختارهای ساده تری ایجاد کنند تا اثرات کنترل شده‌تری داشته باشد.

در Teprotide بخش انتهایی دارای پرولین و یک سری پپتیدهایی است؛ پس قرار شد این قسمت را نگه داشته و قسمت های پپتیدی را بشکنند و اتم‌های دیگر اضافه کنند. یکی از ترکیباتی که اضافه کردند سوکسینیک اسید بود و succinyl-L-proline به دست آمد. مشاهده شد این ترکیب یک ACEI خیلی ضعیف است، اما اختصاصی عمل می‌کند. مشتقات زیادی از آن ساختند تا به D-methylsuccinyl-L-proline رسیدند. دیده شد این ترکیب ۱۵ تا ۲۰ بار قوی تر است و مقداری هم قابلیت جذب خوراکی دارد (teprotide جذب خوراکی ندارد). سپس به جای گروه COOH– از SH– استفاده کردند که مشاهده شد این ترکیب ۱۰۰۰ بار قوی تر از ترکیب قبل است که این ترکیب به عنوان داروی **Captoril** وارد بازار دارویی شد.

بعد از آن تعدادی زیادی دارو از این خانواده وارد بازار شدند.



iranpuyesh.ir




## عوارض و مشکلات Captopril

Captopril دارویی است که باعث ایجاد سرفه‌های خشک می‌شود که این سرفه‌ها باعث پارگی جدار نای و نایژه‌ها می‌شود، مخصوصاً در افراد مسن (ترکیبات دارای گروه SH– معمولاً سرفه ایجاد می‌کنند). این دارو در برخی افراد حساس، هایپوتنشن شدیدی می‌دهد. همچنین از دیگر عوارض این دارو می توان به هایپرکالمی و مشکلات کلیوی اشاره نمود.

ترکیبات خانواده ACEI ها را به سه دسته تقسیم کردند:

۱) ترکیباتی که دارای خانواده **SH–** : کاپتوپریل

۲) **دی کربوکسیلات‌ها**: انالاپریل، لامیپریل و...

(دارای دو گروه کربوکسیلات، یکی برای پیوند با آرژنین و دیگری بابت اتصال به Zn)

۳) **فوسفونات‌ها**: فوزینوپریل

Zn با سه قسمت از ترکیبات Coordinate می‌شود:

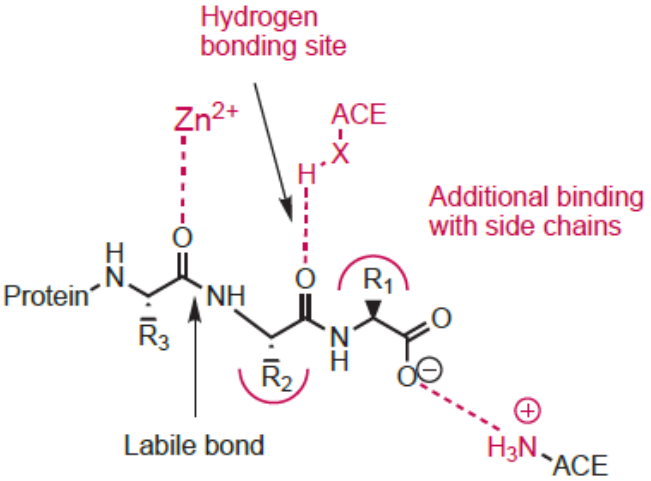
۱) قسمت SH

۲) قسمت کربوکسیلیک اسید

۳) فسفونات

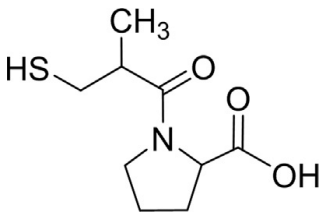
برای این که این ترکیب ها خوب به گیرنده متصل شوند باید یک سری جایگاه‌ها و گروه‌هایی را داشته باشد. ترکیب مهارکننده باید در رسپتور، سایت‌های اتصال را پر کند اما جایی برای شکسته شدن نداشته باشد تا آنزیم را درگیر خود کرده و از کار بیاندازد.

در اتصال سوبسترا به ACE یک پیوند یونی بین گروه کربوکسیلیک اسید و گروه آمینی آنزیم ACE وجود دارد (در قسمت بالای شکل نمای کلی آنزیم مشخص است.) و گروهی که دارای پیوند سستی است و می‌خواهد پپتیدی بشکند (Labile bond) در مقابل اتم Zn قرار می‌گیرد و می‌شکند. ترکیب مهارکننده باید همین قسمت ها را داشته باشد، اما محل مساعدی برای شکسته شدن نداشته باشد. پس مهم ترین قسمت در آنزیم ACE قسمتی است که اتم **روی** در آن محل قرار دارد و ما مجبوریم که این قسمت را مهار کنیم تا $OH^-$ ایجاد نکند و باعث شکستن گروه کربونیل نشود. (بخش پرولین در اتصال اولیه به آنزیم نقش دارد).




*شمای کلی نحوه اتصال سوبسترا به ACE*

اگر در این ناحیه یک گروه sulfhydryl قرار دهیم، گروه SH– با روی پیوند هم‌آرا یا کمپلکس ایجاد می کند. در نتیجه با روی پیوند قوی تری ایجاد کرده و فعالیت آنزیمی مهار می‌شود.



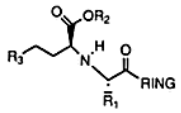

*Captopril*

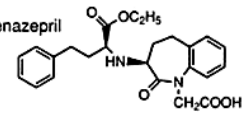
تمام ترکیبات، ساختاری مشابه همین مولکول را دارند، اما ممکن است قسمت‌های اضافه دیگری به عنوان فضا پرکن استفاده شود. کاپتوپریل مولکول بسیار ساده‌ای است. اما مسئلهٔ مهمی که مطرح است، شیمی فضایی گروه‌های مختلف این ترکیب است؛ زیرا در صورتی تغییر کانفورماسیون یک ترکیب از D به L، خاصیت دارویی خود را از دست می‌دهد.

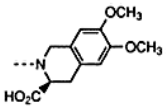
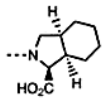
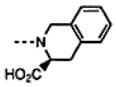
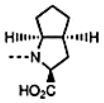
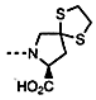
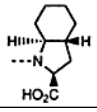


iranpuyesh.ir

Table 28.1. Additional Dicarboxylate-containing Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

General structure: 

Benazepril 

| Compounds | Ring | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ |
|---|---|---|---|---|
| Lisinopril | | $(CH_2)_4NH_2$ | H | |
| Moexipril |  | $CH_3$ | $CH_2CH_3$ | |
| Perindopril |  | $CH_3$ | $CH_2CH_3$ | $CH_3$ |
| Quinapril |  | $CH_3$ | $CH_2CH_3$ | |
| Ramipril |  | $CH_3$ | $CH_2CH_3$ | |
| Spirapril |  | $CH_3$ | $CH_2CH_3$ | |
| Trandolapril |  | $CH_3$ | $CH_2CH_3$ | |

* **ساختار داروهای معروف را باید بلد باشیم. مثال امتحانی:** مولکول لیزینوپریل را کشیده و مکانیسم عمل آن را روی آنزیم نشان دهید.

## شیوه های متصل شدن Zn به مولکول

### ۱) گروه SH

در کاپتوپریل محل اتصال به روی گروه SH است، این گروه از گروه های دیگر بهتر به Zn متصل می شود. با اینکه کاپتوپریل با وجود SHمحکم‌ترین اتصال را دارد ولی قسمت اعظمی از دارو تا هنگامی که به جایگاه هدف برسد می‌شکند. به همین دلیل دوز مصرفی کاپتوپریل از داروهای دیگر بیشتر است.

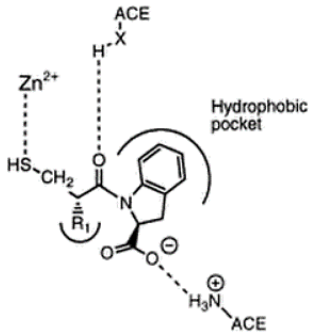



**Fig. 28.10.** A modified model of ACE inhibitor binding.

### ۲) گروه کربوکسیلیک اسید

همان طور که می‌بینید به جای گروه کربوکسیلی، گروه استری داریم. استرها در بدن هیدرولیز می شوند و به یون کربوکسیلات تبدیل می شوند.

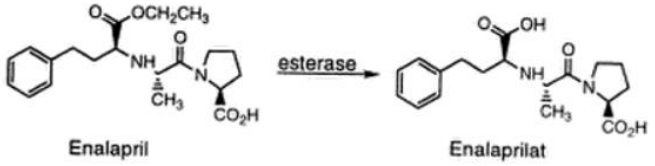
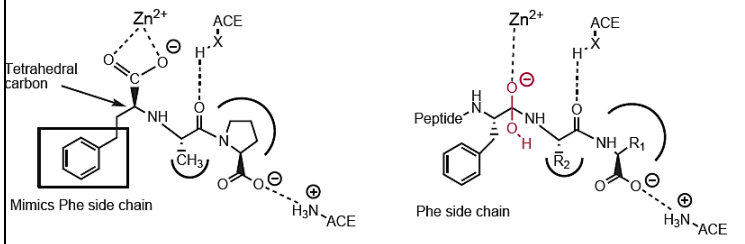



**Fig. 28.9.** Bioactivation of enalapril.

افزایش چربی دوستی این مولکول‌ها باعث اتصال بهتر آن‌ها می‌شود.

هرچه اتصال بیشتر باشد، دوز لازم برای اثر کاهش پیدا می‌کند به همین خاطر از فرم استری این داروها استفاده می‌کنیم تا جذب بهتری هم داشته باشد.




A comparison of enalaprilat and the transition state of angiotensin I hydrolysis by ACE.

همان طور که در شکل بالا می‌بینید در انالاپریلات برخلاف آنژیوتانسین ۱ گروه هیدروکسیلی به وجود نمی‌آید تا شرایط برای شکستن پیوند میان گروه کربونیل و آمین فراهم شود.

گروه کربوکسیلات قدرت اتصال پایین تری نسبت به گروه SH دارد.

بنابراین در ترکیباتی که ساده تر هستند مثل ترکیباتی که گروه COOH دارند، باید بخش های اضافه تری در مولکول داشته باشیم تا آن بخش‌ها نقش اتصالی بیشتری داشته باشد.

### ۳) گروه فسفونات

در ترکیبات فسفوناتی مثل Fosinopril هم همین اتفاق می‌افتد، یعنی بخشی از مولکول می‌شکند و اکسیژن منفی هست که با روی وارد واکنش می شود.

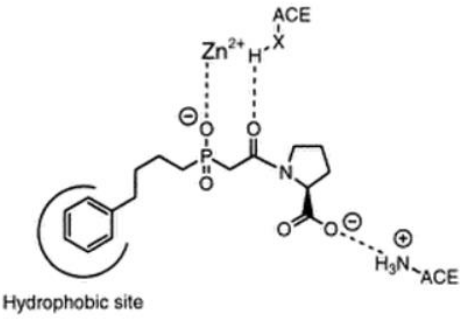



**Fig. 28.11.** The binding of phosphinate analogues to ACE.



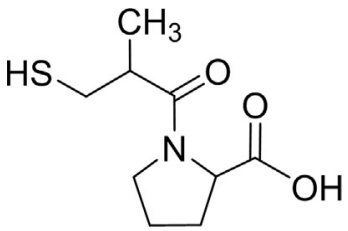
iranpuyesh.ir

**تفاوت لیزینوپریل و کاپتوپریل** در این است که کاپتوپریل از چندجا متصل میشود، یک اتصال Zn و SH ، اتصال یک گروه کربونیل به ۲ آمین، وجود یک پاکت هیدروفوبیک و پیوند یونی COOH با بخشی از مولکول در لیزینوپریل بخش لیزینی یک پیوند یونی با گلوتامیک اسید ۱۶۲ ایجاد کرده که انرژی این پیوند یونی در حدود ۱۰ کیلوکالری است، در نتیجه اتصال لیزینوپریل خیلی بهتر از کاپتوپریل است.

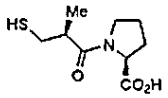
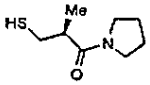
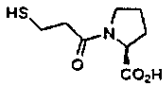
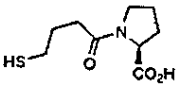
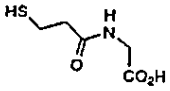
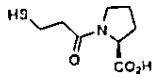
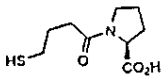
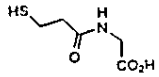
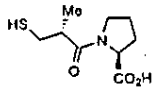
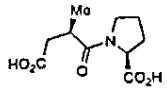
* به طور کلی، هرچقدر جای اتصال بیشتری داشته باشیم، غلظت لازم برای استفاده کاهش پیدا میکند.

## SAR (رابطه‌ی ساختار-فعالیت) کاپتوپریل

اکنون باید بررسی کنیم که با اعمال تغییرات ساختاری، در اثرگذاری دارو چه تغییراتی ایجاد می‌شود. به همین منظور ابتدا مولکول استاندارد را کاپتوپریل در نظر گرفته و بر روی آن تغییراتی ایجاد می‌کنیم.




- ✓ اولین اقدام، حذف کربوکسیلیک اسید است؛ که مشاهده می‌شود اثرگذاری دارو، به میزان ۱۲۵۰۰ بار کاهش پیدا کند. این بدان معنی است که برای اتصال کاپتوپریل، کربوکسیلیک اسید حتماً لازم است.
- ✓ دومین اقدام، متیل را حذف می‌کینم. (متیل: انرژی اتصال را فراهم می‌کند + افزایش لیپوفیلیسیته + تسهیل اتصال به گیرنده) با حذف متیل، اثرگذاری کاپتوپریل ۱۰ بار ضعیف‌تر می‌شود.
- ✓ اقدام سوم، متیل را برمی‌داریم و بجایش، متیلن اضافه می‌کنیم. مشاهده می‌کنیم که ۱۲۰۰ بار، اثرگذاری کاهش پیدا می‌کند. این اقدام سوم، این مفهوم را می‌رساند که فاصله *SH*- نسبت به گروه *کربونیل*، خیلی مهم است.
- ✓ در اقدام چهارم، اگر سه‌تا $-CH_2-$ ها را برداریم (از حلقه پیپریدین)؛ اثرگذاری فقط ۱۲۰ برابر کاهش پیدا می‌کند. که بدان مفهوم است که متیلن‌ها دارای اثرگذاری خوبی هستند ولی نسبت به کربوکسیلیک اسید، کمتر مؤثر اند.
- ✓ در اقدام پنجم، متیل را که در این تصویر به سمت ما هست (از لحاظ فضایی)؛ به سمت درون صفحه می‌گذاریم. مشاهده می‌شود که اثرگذاری به میزان ۱۲۰ برابر کاهش پیدا می‌کند. و به این مفهوم است که استریوشیمی این دارو در اثرگذاری‌اش خیلی مهم است.
- ✓ در اقدام ششم، اگر بجای *SH*-، *COOH*- قرار بدهیم؛ اثرگذاری ۱۱۰۰ برا کاهش پیدا می‌کند. یعنی وجود *سولفیدریل* در جایگاه خودش، بسیار مهم بوده‌است.

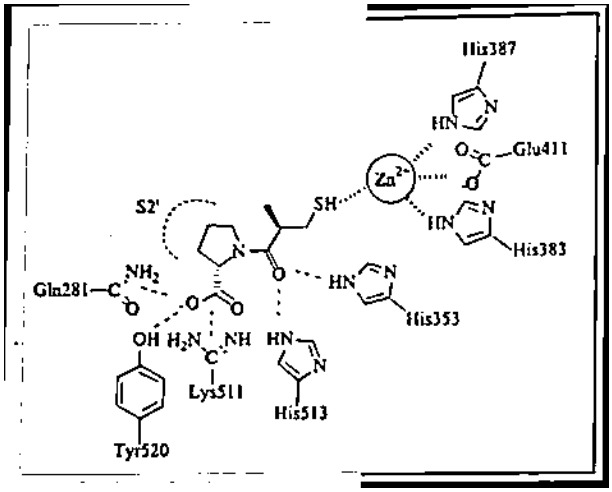
| Analog | Relative $k_i$ vs. ACE | Remark |
|---|---|---|
|  | 1.0 | Captopril (standard) $k_i$ ACE = $1.7\times10^{-9}$M |
|  | 12,500 | Docking carboxyl essential |
|  | 10 | "Greasy" methyl is helpful |
|  | 12,000 | Distance between amide carbonyl and the zinc ligand is important |
|  | 120 | The pyrrolidine ring is helpful |
|  | 10 | "Greasy" methyl is helpful |
|  | 12,000 | Distance between amide carbonyl and the zinc ligand is important |
|  | 120 | The pyrrolidine ring is helpful |
|  | 120 | The stereochemistry of the "greasy" methyl is important |
|  | 1100 | A sulfhydryl group is more useful than a carboxyl |

ویژگی بعدی که قدرت دارو را تعیین می‌کند، تعداد محل اتصال و مهاری ترکیب است. اگر ترکیب قسمت های بیشتری را مهار کند، سخت تر از محل اتصال جدا شده و ترکیب قوی تری است.

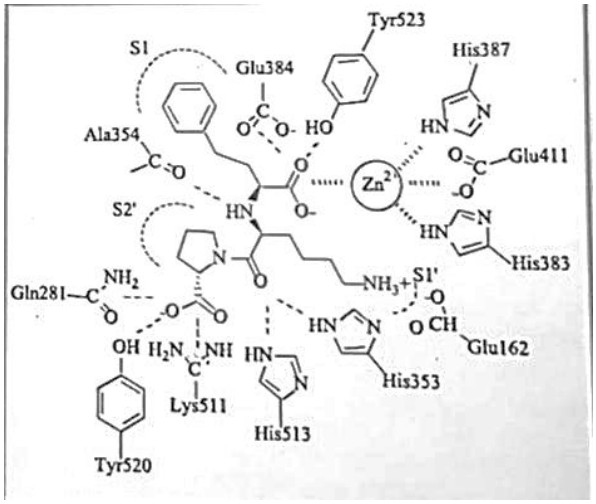
برای اینکه در داروهای جدید حداقل 5 ناحیه را مهار کنیم، از پاکت های هیدروفوب Zn و S1,S2,S1',S2, استفاده می‌شود (مانند لیزینوپریل) و در دارویی مانند کاپتوپریل از سه ناحیه Zn و S1',S2' استفاده می‌شود، پس کاپتوپریل برای اتصال به غلظت بالاتری نیاز دارد و در نتیجه ضعیف تر است.



iranpuyesh.ir




*نحوهٔ اتصال کاپتوپریل*




*نحوهٔ اتصال لیزینوپریل*

سوال : چرا داروهای دی‌کربوکسیلیک اسید را دابل استر نمی‌کنیم؟

در صورت این اقدام، لیپوفیلیسیته خیلی افزایش پیدا می‌کند و جذب صورت نمی‌گیرد و همراه با مدفوع دفع می‌شود. (خیلی هم آبدوست باشد مثل جنتامایسین، باز هم جذب نمی‌شود.) در داروسازی یک قضیه وجود دارد به‌نام HLB (یعنی بالانس لیپوفیلسیته و هیدروفیلسیته) لذا اگر دارویی بخواهد در:

- سیستم قلبی عروقی اثر کند؛ باید هیدروفیل باشد.
- در قسمت گوارشی اثر کند؛ باید هیدروفیل باشد.
- در سیستم ادراری دفع بشود؛ باید هیدروفیل باشد.
- خواب‌آور باشد؛ باید لیپوفیل باشد.
- ضدصرع باشد؛ باید لیپوفیل باشد.
- ضدتهوع باشد؛ باید لیپوفیل باشد.

حتی در فرم تزریقی انالاپریل، که بصورت نمک $Na^+$ هست؛ دیگر استر را نداریم؛ زیرا قبلاً هیدرولیز شده است تا قابلیت ساخت محلول را داشته باشد. پس دابل استر کردن خوب است و چربی دوستی را بالا می‌برد؛ اما مانع جذب می‌شود.

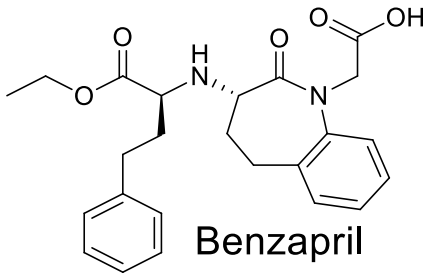
## متابولیسم

متابولیسم یکی از راه‌های کشف داروی جدید است. برخی از داروها تحت متابولیسم، به ترکیبات چربی دوست یا آب‌دوست تبدیل می شوند (وقتی آب‌دوست شوند؛ دفع ادراری و وقتی چربی دوست شوند؛ دفع گوارشی).

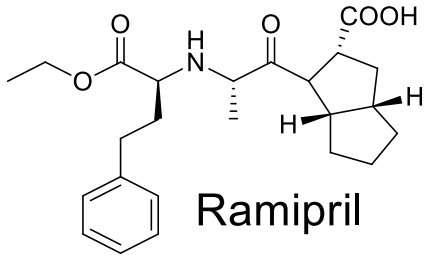
گاهی اوقات هم متابولیسم به‌وسیلهٔ کانژوگیشن و گاهی هم به‌وسیله اکسیداسیون صورت می‌گیرد. مثلاً آب گریپ فروت، می‌تواند بوسیله *نارنجینین* متابولیسم P450 را مهار کند ولی متابولیسم C2A3 را مهار نکند. بنابراین باید توجه داشت که داروها(مثل داروهای کاهنده چربی خون) تحت تاثیر تجویز سایر داروها قرارمی‌گیرند؛

بجز *رزواستاتین* که از این سیستم پیروی نمی‌کند.

متابولیسم کاپتوپریل: کاپتوپریل می‌تواند با سیستئین، پیوند دی-سولفید ایجاد کند و اینگونه متابولیسم شود.




متابولیسم بنزاپریل: مولکول می‌شکند یا از طریق اُکانژوگیشن، *گلوکورونیک اسید* ایجاد کرده و دفع می‌شود.




متابولیسم رامی‌پریل: رامی‌پریل، در اثر متابولیسم، *کتوپیپرازین* ایجاد می‌کند که نوعی سم مغزی هست.



iranpuyesh.ir

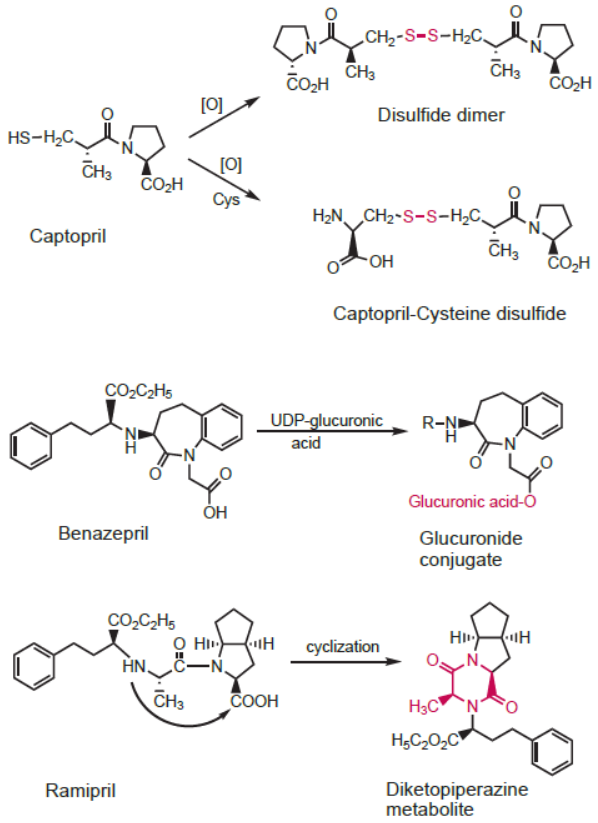
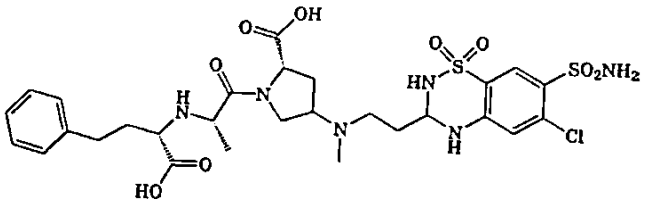



FIGURE 23.12 Metabolic routes of ACE inhibitors.

**ترکیب زیر میکس سولفامید و یک ترکیب ضد فشار خون است. یعنی هم مدر هم ACEI است. (bidentate)**

از دو بخش هیدروکلروتیازید و ترکیب ACEI تشکیل شده که با یک پل به هم متصل شده اند.

حسن این ترکیب این است که همزمان هر دو قسمت را مهار می‌کند و می‌تواند به عنوان یک داروی ضدفشارخون از طریق دفع آب ACEI باشد. علت استفاده از هیدروکلروتیازید این است که هایپوکالمی ایجاد کرده و در کنار اثر هایپرکالمی ACEI پتاسیم فرد تنظیم می‌شود.



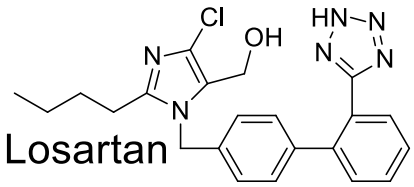
* ما برای کاهش فشار خون از طریق سیستم رنین-آنژیوتانسین، از ۲ راه می‌توانیم استفاده کنیم:

**I. مهار آنزیم تبدیل کنندهٔ آنژیوتانسین (ACEI)**

این عمل باعث افزایش و تجمع آنژیوتانسین۱ می‌شود و اگر مصرف دارو قطع شود، پروتئازها باعث تخریب آنزیم می‌شوند و سپس افزایش فشار خون را داریم (به همین دلیل اگر داروی ACEI را یادمان رفت در ساعت مقرر مصرف کنیم، هرزمانی که به یادمان افتاد آنرا مصرف کنیم)

**II. بلاک‌کردن گیرندهٔ آنژیوتانسین‌ها (ARB)**

این داروها زمانی استفاده می‌شوند که بیمار نسبت به داروهای مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، حساس هستند.



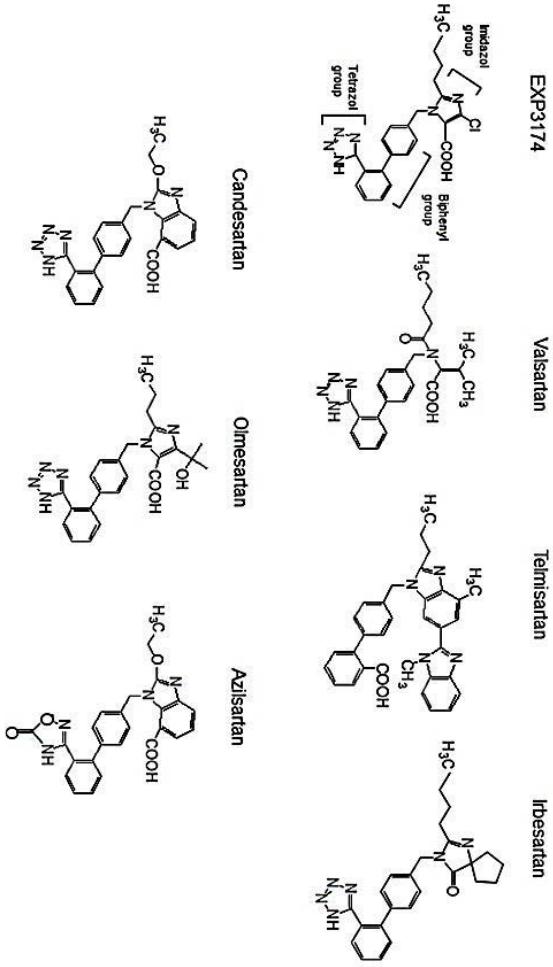

در لوزارتان، در موقعیت ارتوی یکی از فنیل‌ها، یک حلقهٔ تترازول یا یک COOH– وجود دارد(که بیوایزواستر هم هستند.). که لوزارتان می‌تواند با نشستن روی گیرنده‌ی آنژیوتانسین‌ها، آن را مهار می‌کند.

در این داروها، ۱) شناسایی گیرنده، توسط بای‌فنیل ۲) بقیه قسمت‌ها وظیفه اتصال و fitting را دارند.

این ترکیبات، خیلی بهتر و پرکاربردتر از نوع اول (ACEI) هستند.

در این ترکیبات، یک بخش نرمال بوتیل دارد که اپتیمم است؛ یعنی هم باعث جذب بهتر می‌شود و هم اتصال بهتر.

در شکل زیر تعدادی از داروهای این دسته را مشاهده می‌کنید






iranpuyesh.ir