

## دراسة مقارنة لتأثير عقاري تينوردين Tenordin وكابتوسام Captosam على نشاط أنزيم الفوسفاتيز القاعدي في المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم المزمن

عثمان رشيد السامرائي<sup>1</sup>، علي رشيد حميد<sup>2</sup>

E-mail: othman.samarrai@uosamarra.edu.iq

<sup>1</sup> قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، سامراء، العراق

<sup>2</sup> دائرة التعليم الديني والدراسات الإسلامية، ديوان الوقف السني، سامراء، العراق

### الملخص

اجريت دراسة على (64) عينة مصل دم من اشخاص (36 ذكر و 28 أنثى) تتراوح اعمارهم بين 48-65 سنة، (47) منهم يعانون من ارتفاع ضغط الدم المزمن (27) ذكر و(20) أنثى، وقسمت عينات المرضى إلى مجموعتين الأولى تستخدم عقار Tenordin، والثانية تستخدم عقار Captosam. و (17) عينة اصحاء (9) ذكر و(8) أنثى كمجموعة سيطرة للمقارنة. أظهرت النتائج وجود ارتفاعاً معنوياً في نشاط أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP للمجموعة الأولى إذ بلغ معدل نشاط الأنزيم  $19.44 \pm 2.94$  Kind and King/100ml مقارنة بالأصحاء كمجموعة سيطرة  $14.24 \pm 2.14$  Kind and King/100ml. أما المجموعة الثانية فقد أظهرت انخفاضاً معنوياً في معدل نشاط الأنزيم إذ بلغ  $7.16 \pm 1.90$  Kind and King/100ml. حُضرت ثلاثة تراكيز مختلفة من العقارين Captosam و Tenordin ودرُس تأثيرهما على فعالية أنزيم ALP في المختبر *in vitro*، بينت النتائج أن عقار Tenordin له تأثير منشط للأنزيم، بينما عقار Captosam له تأثير مثبط على نشاط الأنزيم وظهرت النتائج أن قيمة Km هي 6.8965 ملي مول/لتر، أما قيمة Vmax فهي 12.5 مول/لتر دقيقة، كما أظهرت النتائج عند دراسة التثبيط انخفاض قيمتي Km و Vmax، إذ كانت قيمة Km هي 3.077 ملي مول/لتر، أما قيمة Vmax فكانت 5.555 مول/لتر دقيقة، ويتبين أن التثبيط من النوع اللاتنافسي Uncompetitive.

### المقدمة

ضغط الدم Hypertension هو الضغط المتولد داخل الأوعية الدموية عندما يقوم القلب بضخ الدم والذي يدور في جميع أنحاء الجسم [1]، أو الضغط في تجاويف القلب الأربعة في انثناء الانقباض Systole والانبساط Diastole وفي داخل الشرايين والاوردة والأوعية الدموية الشعرية [2]. أو النسبة ما بين الضغط الانقباضي Systolic Pressure الى الضغط الانبساطي Diastolic Pressure وتشير الأبحاث العلمية إلى أن مخاطر الامراض القلبية ترتبط مع ارتفاع ضغط الدم تقريباً أعلى من القيمة 75/115 ملم زئبق [5]. ويؤثر ارتفاع ضغط الدم على أكثر من 50% من الناس الذين تتراوح اعمارهم من 65 سنة وأعلى [6,7]. لذلك يبقى ارتفاع ضغط الدم واحد من أغلب العوامل الشائعة لخطر الاصابة بالأمراض القلبية الوعائية عالمياً [8,9]. يصنف ضغط الدم إلى أربعة فئات [4]: ضغط دم مثالي Normal: 80/120؛ سابق لارتفاع ضغط الدم Prehypertension: 89-80/139-120؛ ضغط دم مرتفع مرحلة أولى Hypertension: 99-90/159-140؛ ضغط دم مرتفع مرحلة ثانية Hypertension: 160/100 ≤.

ضغط الدم Pressure، وان نسبة الضغط في الانسان الطبيعي 70/110 الى 80/120 ملم زئبق [3]. وان ارتفاع ضغط الدم هو عبارة عن حالة صحية مزمنة يمتاز بارتفاع ضغط الدم في الشرايين مما يتطلب من القلب العمل بجهد أكبر من الحالة الطبيعية لتوزيع الدم خلال الأوعية الدموية [4].

الانسان في العمر فإن ضغط الدم يرتفع وذلك لأن الشرايين تصبح أقل مرونة وبالتالي يتدفق الدم ببطئ أقل [12].

من الادوية التي تستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم [13]: مدررات البول Diuretics عملها في الكلية حيث تخلص الجسم من الماء والأملاح الزائدة ولها أنواع عدة تختلف بشدتها وبمقدار احتفاظها او تضييعها أيونات البوتاسيوم، مدررات الثيازيد Thiazide مثل الهيدروكلورو ثيازيد Hydrochlorothiazide أو الكلورثاليدون Chlotholidone. ويعد المدرر من أدوية الخط الاول في علاج ارتفاع ضغط الدم وتستهمل المدررات عادة في علاج ارتفاع ضغط الدم المصحوب بالاستسقاء Edema، وأمراض الكلى؛ حاصرات بيتا Beta-Blockers مثل البروبانولول Propranolol واللاتينولول Atenolol وميتوبرولول Metoprolol، تستعمل كخط علاجي أول في حالات ارتفاع ضغط الدم عند المرضى العاديين؛ مثبطات ايس ACE Inhibitors مثل اينالابريل Enalapril وكابتوبريل Captopril ولبسنيوبريل Lisinopril؛ مثبطات انجيوتنسين

ومعرفة نوع التثبيط لمادة Captosam، فضلاً عن اجراء التحليل الاحصائي للبيانات بالاعتماد على اختبار الطالب T-TEST والانحراف المعياري Standard deviations-S.D [21].

### النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج الدراسة وجود ارتفاعاً معنوياً في نشاط أنزيم ALP للمجموعة الأولى إذ بلغ معدل نشاط الأنزيم Kind  $19.44 \pm 2.94$  and King/100ml مقارنة بالأصحاء الذي بلغ  $14.24 \pm 2.14$  Kind and King/100ml كعينة ضابطة. أما المجموعة الثانية فقد أظهرت انخفاضاً معنوياً في معدل نشاط الأنزيم إذ بلغ  $7.16 \pm 1.90$  Kind and King/100ml مقارنة بالأصحاء كعينة ضابطة وكما موضح في الجدول (2).

جدول (2): معدل نشاط أنزيم الفوسفاتيز القاعدي  $\pm$  الانحراف المعياري في امصال دم المصابين بارتفاع ضغط الدم والأصحاء كعينة ضابطة

معدل نشاط أنزيم ALP $\pm$ الانحراف المعياري Kind and King/100ml	المجموع	
$2.14 \pm 14.24$ <td>الأصحاء</td> <td></td>	الأصحاء	
$2.94 \pm 19.44$ <td>المجموعة الأولى Tenordin</td> <td rowspan="3">P&gt;</td>	المجموعة الأولى Tenordin	P>
0.02		
$1.90 \pm 7.16$ <td>المجموعة الثانية Captosam</td>	المجموعة الثانية Captosam	
0.02		P>

وهذا يتفق مع نتائج Bashi وجماعته التي تشير إلى ارتفاع معنوي واضح في فعالية أنزيم ALP عند استعمال عقار Atenolol في حين لا تتفق مع نتائجه التي أظهرت ارتفاع قليل عند استعمال عقار Captopril عند دراسة تأثير هذا العقارين على مرضى ضغط الدم [22]. وكذلك تتفق مع نتائج El-khawaga وجماعته التي أظهرت ارتفاع في فعالية أنزيم ALP عند استعمال عقاري Amlodipine و Atenolol في حين لا تتفق مع نتائجه التي أظهرت ارتفاع قليل عند استعمال عقار Captopril عند دراسة تأثير هذه العقاقير على الفأر [23]. وأشار Liu وجماعته أن عقار Captopril أظهر زيادة نشاط أنزيم ALP عند دراسة العقار على الجرذ [24]. كما أشارت Zubairi وجماعته أن أنزيم ALP انخفض عند تجريب عقار Metoprolol للأرانب التي تعاني من تسمم الكبد المستحدث بالباراسيتامول [25]. وربما يعود اختلاف نشاط أنزيم ALP عند استعمال العقارات المخفضة لضغط الدم بين الدراسة الحالية والدراسات السابقة الى الظروف البيئية المحيطة بالمرضى، أو تعود الى طبيعة فلسجة جسم المريض وعوامل أخرى. كما تمت دراسة تأثير تراكيز مختلفة من العقارين الخافضين لضغط الدم والتي تستعمل بشكل واسع من قبل المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم ولفترات طويلة ( $12.5, 25, 50$ ) ملغم/100مل من عقار Captosam وثلاثة تراكيز مختلفة ( $25, 50, 100$ ) ملغم/100مل من عقار Tenordin على فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي مختبرياً (*in vitro*).

ARBS2 مثل لوسارتان Losartsn و Valsartan و اربسانتان Irbesartan، ولها تأثير مثبطات ACE نفسها لكنها تختلف في آلية العمل وقد تستعمل كبديل لمثبطات ACE في حالة عدم قدرة المريض على احتمالها وكذلك تستخدم للمرضى الذين لديهم خلل في عمل الكليتين.

يعد أنزيم الفوسفاتيز القاعدي 3.1.3.1 Alkaline E.C phosphatase-ALP أحد أنزيمات التحلل المائي وهو مسؤول عن عملية تحلل الأسترات الفوسفاتية Phosphoester ليعطي مجموعة الفوسفات والكحول [14]. وينتشر وجود أنزيم ALP بتركيز عالية في العظام [15]، الكبد [16]، وبكميات أقل في الأمعاء والكليتان والمشيمة [17]، وكريات الدم الحمراء وقناة الصفراء وفي خلايا الثدي خلال فترة الرضاع [18]، وفي الرئتان واللمف [19].

### المواد وطرائق العمل

جمعت (64) عينة دم من اشخاص (36 ذكر و 28 أنثى) تتراوح اعمارهم بين 48-65 سنة، (47) منهم يعانون من ارتفاع ضغط الدم المزمن (27) ذكر و (20) أنثى، و (17) عينة اصحاء (9) ذكر و (8) أنثى كعينة ضابطة للمقارنة، من المراجعين للمختبرات الاحلية الخارجية في مدينة سامراء، سحب 5 سم<sup>3</sup> دم من الوريد العضدي في انبوبة اختبار بلاستيكية، ترك الدم ليتخثر لمدة 10 دقائق في درجة حرارة المختبر، بعدها فصل الدم بجهاز الطرد المركزي بسرعة [3000 دورة/ دقيقة] ولمدة 10 دقائق للحصول على مصل الدم. وقسمت عينات المرضى إلى مجموعتين: المجموعة الأولى الذين يستخدمون عقار Tenordin لأكثر من سنة، والمجموعة الثانية من المرضى المستخدمين عقار Captosam ولأكثر من 8 أشهر. ويوضح الجدول (1) العينات قيد الدراسة.

جدول(1): العينات قيد الدراسة

المجموع	اناث	ذكور	العينات
17	8	9	الأصحاء
23	11	12	المجموعة الأولى Tenordin
24	9	15	المجموعة الثانية Captosam
64	28	36	المجموع

قدرت فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase-ALP في مصل الدم بالاعتماد على الطريقة اللونية [20] Kind and King method] حسب طريقة العمل الموضحة في عدة التحليل الجاهزة Kit، حضرت ثلاثة تراكيز مختلفة ( $12.5, 25, 50$ ) ملغم/100مل من عقار Captosam، وثلاثة تراكيز مختلفة ( $25, 50, 100$ ) ملغم/100مل من عقار Tenordin ودرست تأثيرها على فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي مختبرياً (*in vitro*) (عدد العينات 17) وحسب الطريقة الموضحة في عدة التحليل الجاهزة، كما حضرت تراكيز مختلفة من المادة الأساس ( $2, 4, 6, 8, 10$ ) ملي مول/لتر لغرض حساب ثابت ميكاليس - منتن (Km) والسرعة القصوى (Vmax) من خلال استخدام معادلة لينوفير - بيرك، وكذلك لدراسة

كالعظم مثلا وليس الى تأثير العقار على خلايا الكبد نفسها والتي قد تؤدي الى زيادة تحرر الأنزيم نتيجة لتأثير استخدام العقار لفترات طويلة قد تمتد الى سنوات. أما عقار Captosam فقد أظهر تأثيراً تثبيطاً ملحوظاً لنشاط الأنزيم إذ بلغت درجات التثبيط (77.78 و 78.46 و 75.51) % للتركيز (25، 50، 100) ملغم/100مل وكما موضح في الجدول (4)، وهذا قد يفسر الانخفاض المعنوي في نشاط الأنزيم في امصال دم المجموعة الثانية.

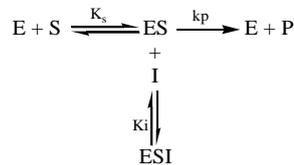
جدول (3): درجات تنشيط أنزيم ALP عند استعمال تراكيز مختلفة من عقار Tenordin

تركيز Tenordin ملغم/100مل	معدل نشاط أنزيم ALP بدون التثبيط	معدل نشاط أنزيم ALP مع التثبيط	درجة التثبيط %
عدد العينات = 17			
25	2.14±14.24	3.27±20.667	45.13
50	2.14±14.24	28.6685.63±	101.32
100	2.14±14.24	4.31±26.590	86.73

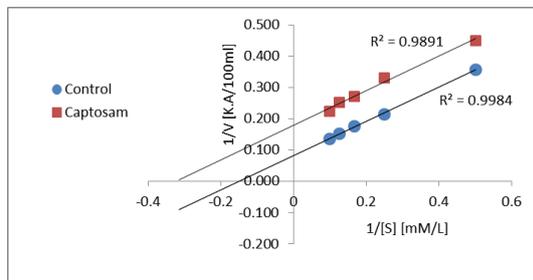
جدول (4): درجات تثبيط أنزيم ALP عند استعمال تراكيز مختلفة من عقار Captosam

تركيز Captosam ملغم/100مل	معدل نشاط أنزيم ALP بدون التثبيط	معدل نشاط أنزيم ALP مع التثبيط	درجة التثبيط %
عدد العينات = 17			
12.5	2.14±14.24	0.57±3.164	77.78
25	2.14±14.24	0.68±3.067	78.46
50	2.14±14.24	0.74±3.487	75.51

اللاتنافسي (Uncompetitive). في هذا النوع من التثبيط لا يرتبط المثبط مع الأنزيم الحر وإنما يرتبط بصورة عكسية مع المعقد E-S مكوناً المعقد ESI غير النشط الذي لا يؤدي إلى تكوين ناتج ويمكن توضيح التثبيط اللاتنافسي بالمعادلة أدناه [26].



في هذا النوع من التثبيط تقل قيمة  $V_{max}$  وقيمة  $K_m$  وينتج النقصان هذا بسبب التفاعل  $ESI \rightleftharpoons ES + I$  الذي يستعمل بعض  $ES$  مسبباً إستمرارية تفاعل الربط  $ES \rightleftharpoons E + S$  إلى اليمين [27].

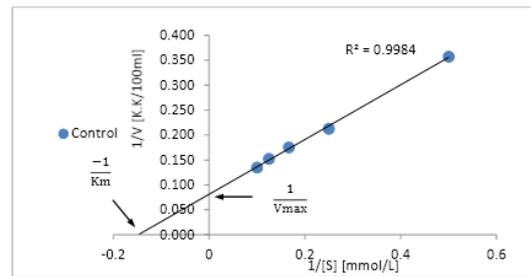
شكل (2): قيمة ثابت ميكاليس . مننتن (  $K_m$  ) والسرعة القصوى ( $V_{max}$ ) حسب معادلة لينوفر . بيرك بوجود التأثير التثبيطي لعقار Captosam.

واظهرت النتائج أن عقار الـ Tenordin يظهر تأثيراً تثبيطاً قوياً لنشاط الأنزيم ALP إذ بلغت درجات التثبيط (45.13 و 101.32 و 86.73) % للتركيز (25، 50، 100) ملغم/100مل وكما موضح في الجدول (3)، وهذا قد يوضح الارتفاع المعنوي الذي حصل لمعدل نشاط الأنزيم في مصال دم ذوي المجموعة الاولى إذ ربما قد يعود الارتفاع المعنوي الى تنشيط الأنزيم المتواجد في الدم بالعقار والمتحرر بصورة طبيعية من الكبد أو متناظراته المتحررة من الاعضاء الاخرى

جدول (3): درجات تنشيط أنزيم ALP عند استعمال تراكيز مختلفة من عقار Tenordin

تمت دراسة حركية لتأثير عقار Captosam المثبط على نشاط الأنزيم باستعمال تراكيز مختلفة من المادة الأساس (2، 4، 6، 8، 10) ملي مول/لتر لمعرفة تأثيرها على نشاط الأنزيم وتم حساب ثابت ميكاليس - مننتن ( $K_m$ ) والسرعة القصوى ( $V_{max}$ ) من خلال استعمال معادلة لينوفر - بيرك، واطهرت النتائج أن قيمة  $K_m$  هي  $6.8965 \text{ mmol/L min}$ ، أما قيمة  $V_{max}$  فهي  $12.5 \text{ mmol/L min}$ .

شكل (1).

شكل (1): قيمة ثابت ميكاليس . مننتن (  $K_m$  ) والسرعة القصوى ( $V_{max}$ ) حسب معادلة لينوفر . بيرك.

كما واستعمل تركيز 25 ملغم/100مل للـ Captosam الذي أعطى أعلى نسبة تثبيط وتراكيز مختلفة من المادة الأساس (2، 4، 6، 8، 10) ملي مول/لتر لمعرفة نوع التثبيط، وأظهرت النتائج عند دراسة التثبيط انخفاض قيمتي  $K_m$  و  $V_{max}$ ، إذ كانت قيمة  $K_m$  هي 3.077 ملي مول/لتر، أما قيمة  $V_{max}$  فكانت 5.555 ملي مول/لتر دقيقة، شكل (2)، ويتبين من نتائج الدراسة الحركية أعلاه أن التثبيط من النوع

المصادر

- [1] عبود، مارك. ضغط الدم، ط1، دار المؤلف للتوزيع، المملكة العربية السعودية، 2013: 4.
- [2] Thomas, W. and Rowland, D. Pediatric laboratory exercise testing clinical guideline Human kinetics. 1993, 57-59.
- [3] الحلبي، جمال. ضغط الدم. دار المؤلف للنشر والطباعة والتوزيع - لبنان، 2004، 9-12.
- [4] Hypertension Diagnosis and Treatment. Institute for Clinical Systems Improvement, 2014.
- [5] Kikuya, M.; Hansen, T.W.; Thijs, L. et al. On behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular Outcomes [IDACO] Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 2145-2152.
- [6] Wolf-Maier, K.; Cooper, R.S. Banegas, J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*
- [7] Wilkins, K.; Campbell, N.R; Joffres, M.R. et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep* 2010; 21: 37-46.
- [8] Kannel, W.B. Blood Pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
- [9] Yusuf, S.; Hawken, S.; Ounpuu, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries [the INTER-HEART study]: case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
- [10] Carretero, O.A and Oparil, S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* January 2000; 101(3): 329-335.
- [11] AL-Turki Y. The prevalence of overweight and obesity amongst hypertensive and diabetic adult patients in primary health care. *Saudi med J.* 2000; 21(4): 340-343.
- [12] الرمال، عائدة. موسوعة الأمراض الشائعة. ط 1، دار اليوسف، بيروت- لبنان، 2005: 128.
- [13] Richard, N. Fogoros, MD. Hypertension Drugs. About. Com. Heart Health Center. 2011.
- [14] Michael, L., Bishop and Larry's. *Clinical Chemistry*, 5th ed. Baltimore. U.S.A., 2005: 252.
- [15] Crofton, P.M. *Biochemistry of alkaline phosphatase isoenzymes*. CRC. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1982; 16(3): 161-194.
- [16] Trépanier, J.M; Seargeant, L.E. and Stinson, R.A. Affinity purification and some molecular properties of human liver alkaline phosphatase. *Biochem. J.* 1976; 155(3): 653-660.
- [17] Varely H. and Gowenlock, A.H. *Practical Clinical Biochemistry*. 5th ed. London, 1984: 891, 899.
- [18] Pospisilova, B.; Slizova, D.; Prochazkova, O.; Krs, O. and Bilek, P. Activity of Alkaline Phosphatase in The Major Salivary Glands of Mice at Various Ages of Postnatal Life, and During Pregnancy and Lactation. *Acta Medica Hradec Kralove* 1998; 41: 65-72.
- [19] Henry J. *Isoenzymes*. 2nd ed. London, 1970.
- [20] Kind P.R.N. and King E.J. Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolyzed phenol with amino-antipyrine. *J. Clin. Path.* 1954; 7: 322-326.
- [21] خاشع الرواي. مدخل إلى الإحصاء. مطبعة جامعة الموصل، 1982.
- [22] Bashi, A.Y.D.; Jaber, R.K. and Al. Hamo, M. K. Measurement of certain liver function tests in hypertensive patients using Atenolol or Captopril. *Journal of the Bahrain Medical Society* 2010; 22(3): 98-102.
- [23] El-Khawaga, O.Y.; El-Waseef, A.1; Ellazec, Y.O.; El-Naggar, M.M. and Abd Alla, M. Effect of Some Antihypertensive Drugs on Alkaline Phosphatase and DNA of Mice. *International Journal of Genomics and Proteomics*. 2013; 4[1]: 60-63.
- [24] Liu, Y. Y.; Yao, W.M.; Wu, T.; Xu, B. L.; Chen, F. and Cui, L. Captopril improves osteopenia in ovariectomized rats and promotes bone formation in osteoblasts. *J Bone Miner Metab.* 2011; 29[2]: 149-158.
- [25] Zubairi, M. B.; Ahmed, J. H; Al-Haroon, S. S. Effect of adrenergic blockers, carvedilol, prazosin, metoprolol and combination of prazosin and metoprolol on paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(6): 644-648.
- [26] Donald, V. and Judith G. V. *Biochemistry*. 4<sup>th</sup> ed., USA. 2011; 496.
- [27] Harvey, R.A. and Ferrier, D.R. Lippincott 'S Illustrated reviews: *Biochemistry*. 6th ed. Wolters kluwer: LWW New York , 2014; pp54-57.

## A comparative study impact of real estate Tenordin and Captosam on the activity of alkaline phosphatase enzyme in patients with chronic high blood pressure

Othman Rashid AL-Samarrai<sup>1\*</sup>, Ali Rashid Hameed<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, College of Education, Samarra University, Samarra, Iraq

<sup>2</sup> Religious education and Islamic Studies Department, Sunni Endowment Diwan, Samarra, Iraq

E-mail: othman.samarrai@uosamarra.edu.iq

### Abstract

A study was conducted on 64 serum samples of blood from people [36 male and 28 female] aged between 48-65 years old, 47 of whom suffer from chronic high blood pressure, and divided the patient samples to the first group using the drug Tenordin, and a second set using drug Captosam, and 17 healthy sample 9 male and 8 Female control group for comparison.

The results showed a significant increase in the activity of the alkaline phosphatase ALP for the first group,  $19.44 \pm 2.94$  Kind and King/100ml compared with control group  $14.24 \pm 2.14$  Kind and King/100ml. The second group showed a significant decrease enzyme activity, amounting to  $7.16 \pm 1.90$  Kind and King/100ml compared with the control group.

Three different concentrations of drugs Captosam and Tenordin were prepared and studied their impact on the effectiveness of the enzyme ALP in vitro, and results showed that the drug Tenordin shows a strong activating effect, but the drug Captosam showed remarkable inhibition effect. Also studied the kinetics of the effect of a drug Captosam inhibitor on the activity of the enzyme and the results showed that the value of Km is 6.8965 mmol /L, while the value of Vmax are 12.5 mmol /L min., as results showed when studying the inhibition of the low values of Km and Vmax, as the value of Km is 3.077 mmol /L, while the Vmax value was 5.555 mmol /L min., and shows that the inhibition type is Uncompetitive.