

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الفيزيولوجيا والأدوية

المقلدات (المشابهات) الودية

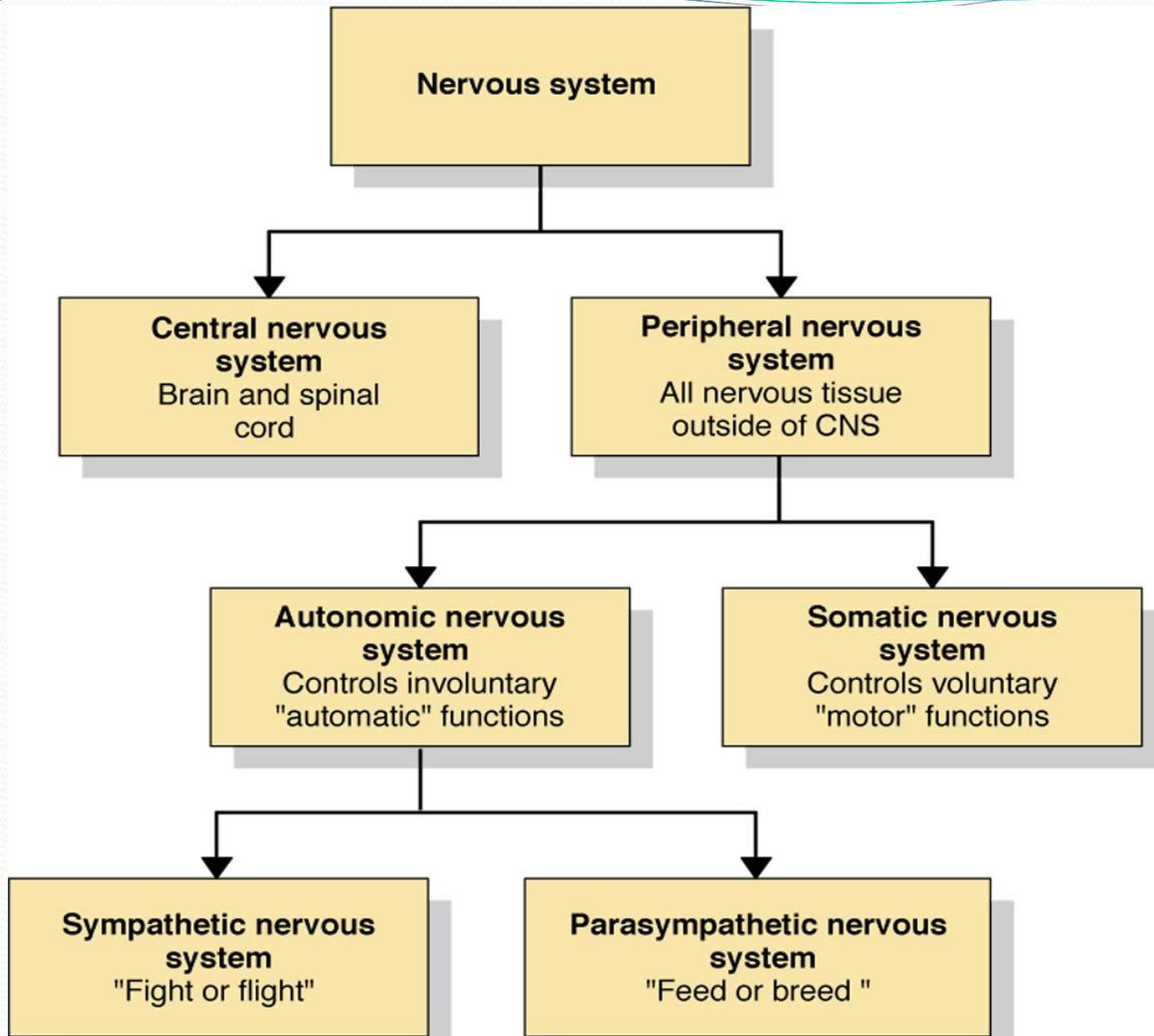
Adrenergic Agonists

علم الأدوية - السنة الثالثة

د. سفير حبيب

الجملة العصبية الذاتية Autonomic nervous system

- تشكل الجملة العصبية الذاتية ANS جزءاً من الجملة العصبية المحيطة PNS، وهي تشكل مع الجملة العصبية المركزية CNS، ما يعرف **بالجملة العصبية**.
- تضبط الجملة العصبية الذاتية ANS **الوظائف التلقائية** (التنفس، سرعة القلب،.....)، فتعصب القلب والأوعية الدموية والأعضاء الحشوية والغدد وجميع الأعضاء الحاوية على عضلات ملساء، فهي تنظم وظائف هذه الأعضاء لا إرادياً أي دون تحكم مباشر من الجملة العصبية المركزية ومن هنا جاءت تسميتها **بالجملة العصبية اللاإرادية أو المستقلة**.
- لا تعصب الجملة العصبية الذاتية ألياف العضلات الهيكلية skeletal m. التي تخضع للتحكم الإرادي من المراكز العليا وتدعى الأعصاب المتحكمة بهذه العضلات **بالأعصاب الجسدية** somatic n. وهي تختلف عن الأعصاب الذاتية تشریحياً وفيزيولوجياً.

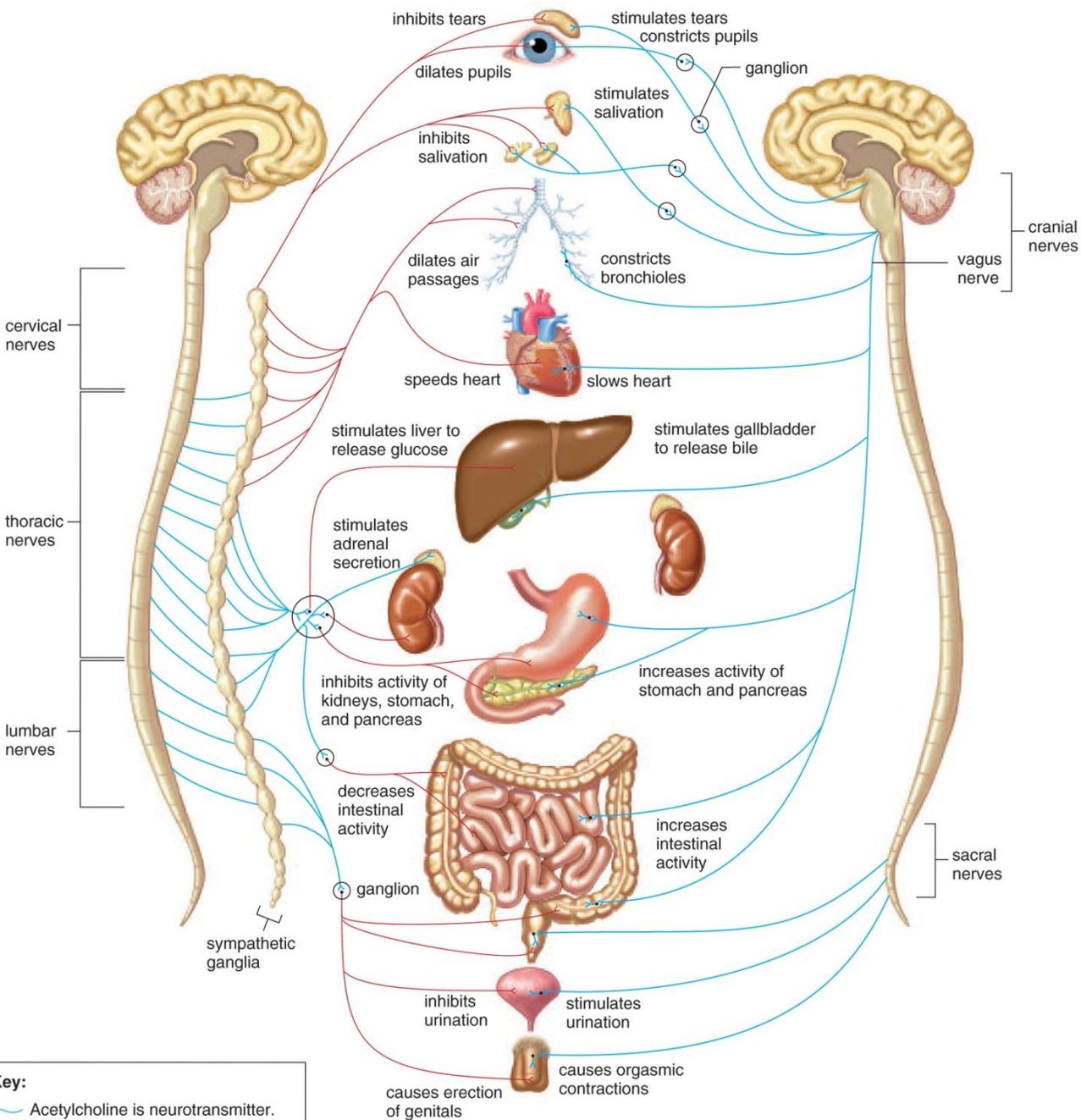


أقسام الجملة العصبية الذاتية ANS

- تقسم **الجملة العصبية الذاتية ANS** إلى جهازين متميزين تشريحياً و فيزيولوجياً وفارماكولوجياً هما:
 - **الجهاز الودي** (الأدرنجي) sympathetic = adrenergic
 - **الجهاز نظير الودي** (الكولينرجي) parasympathetic = cholinergic
- يؤدي تنبيه الجهاز الودي SNS إلى استهلاك الطاقة (↑ سرعة القلب HR، ↑ ضغط الدم BP، ↑ التنفس RR، ↑ جريان الدم blood flow إلى العضلات الهيكلية، توسع الحدقة...)
- بالمقابل يدخر تنبيه الجهاز نظير الودي PNS الطاقة (↓ سرعة القلب، ↓ ضغط الدم، ↓ التنفس، ↑ المفرزات، تقبض حدقة...)
- يشترك هذان الجهازان ببعض الصفات المشتركة.
- تعمل الجملة العصبية الذاتية بجهازها على الحفاظ على الاستتباب عبر الوظائف المنظمة للجسم.

Sympathetic division

Parasympathetic division

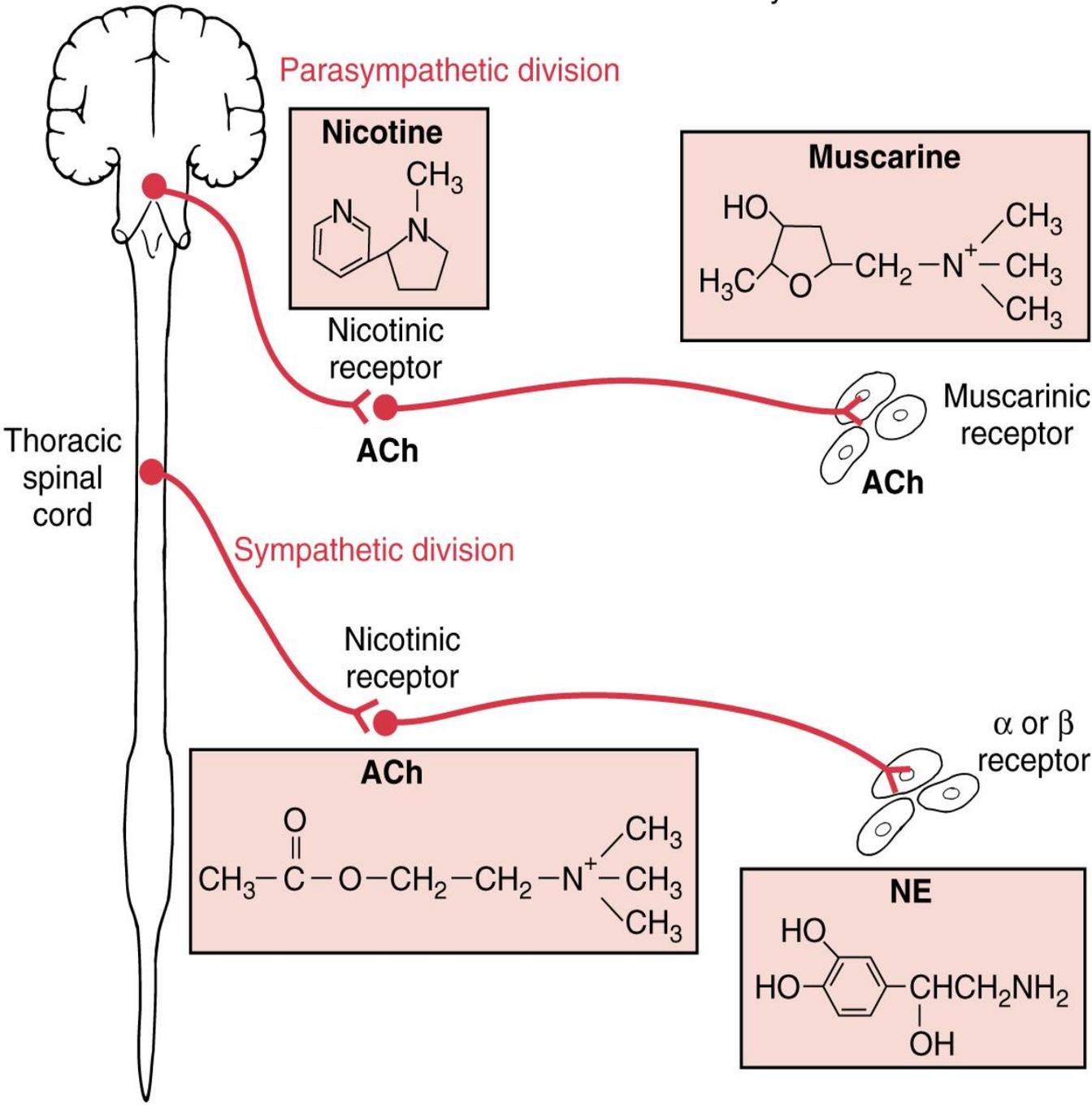


Autonomic Nervous System

الجهاز العصبي الودي SNS

- تنشأ أعصاب الجهاز الودي SNS من جميع القطع الظهرية والقطع الأولى القطنية وتكون الألياف العصبية الواردة afferent (preganglion) إلى العقد الذاتية قصيرة، بينما الألياف العصبية الصادرة efferent (postganglion) طويلة (وجود العقد الودية بعيدة عن الأعضاء المعصبة بها) وعددها يفوق عدد الألياف ما قبل العقد
- إن الألياف ما قبل العقد هي مقوية لقدرة الكولين choline أي تعمل على إفراز الـ **Acetylcholine**، بينما الألياف ما بعد العقد الودية تعمل على إفراز الـ **Noradrenalin**
- يعد لب الكظر جزءاً من الجهاز الودي (تشابه تشريحي وجيني مع العقد الودية)
- تخضع المراكز الودية ونظير الودية لمراقبة وفعالية الغدد الصم ومراكز الوطاء، كما ترتبط بالحالة النفسية للفرد.
- تقوم السيالة العصبية الذاتية، التي تجتاز الألياف العصبية الذاتية بتأثيرات منبهة أو شالة، بحيث يتحقق التوازن بوجود التناقض بين الجهازين الودي ونظير الودي

Autonomic nervous system



Autonomic Nervous System

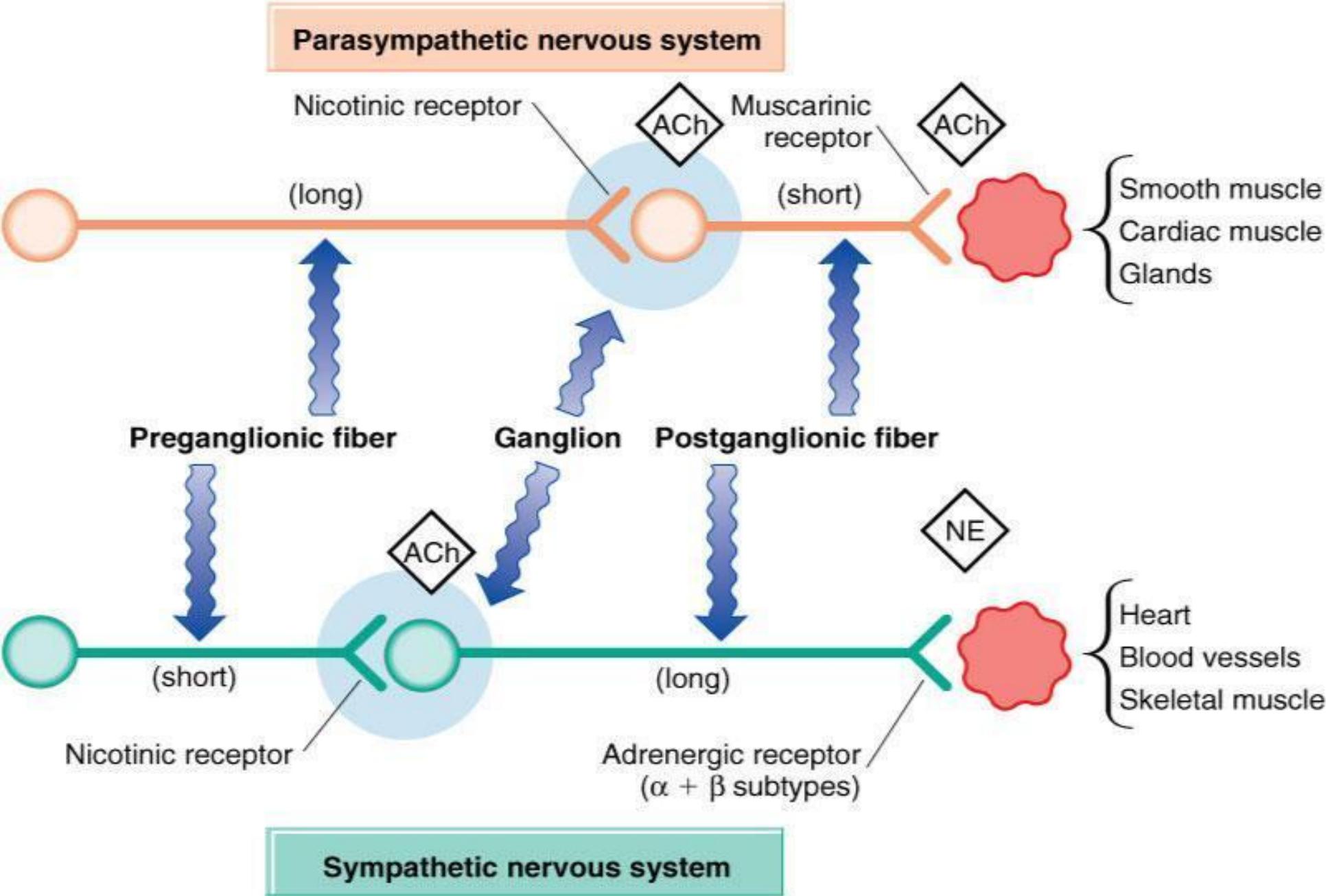


Fig. 19-1. The parasympathetic and sympathetic nervous systems and their relationship to one another. *ACh*, Acetylcholine; *NE*, norepinephrine.

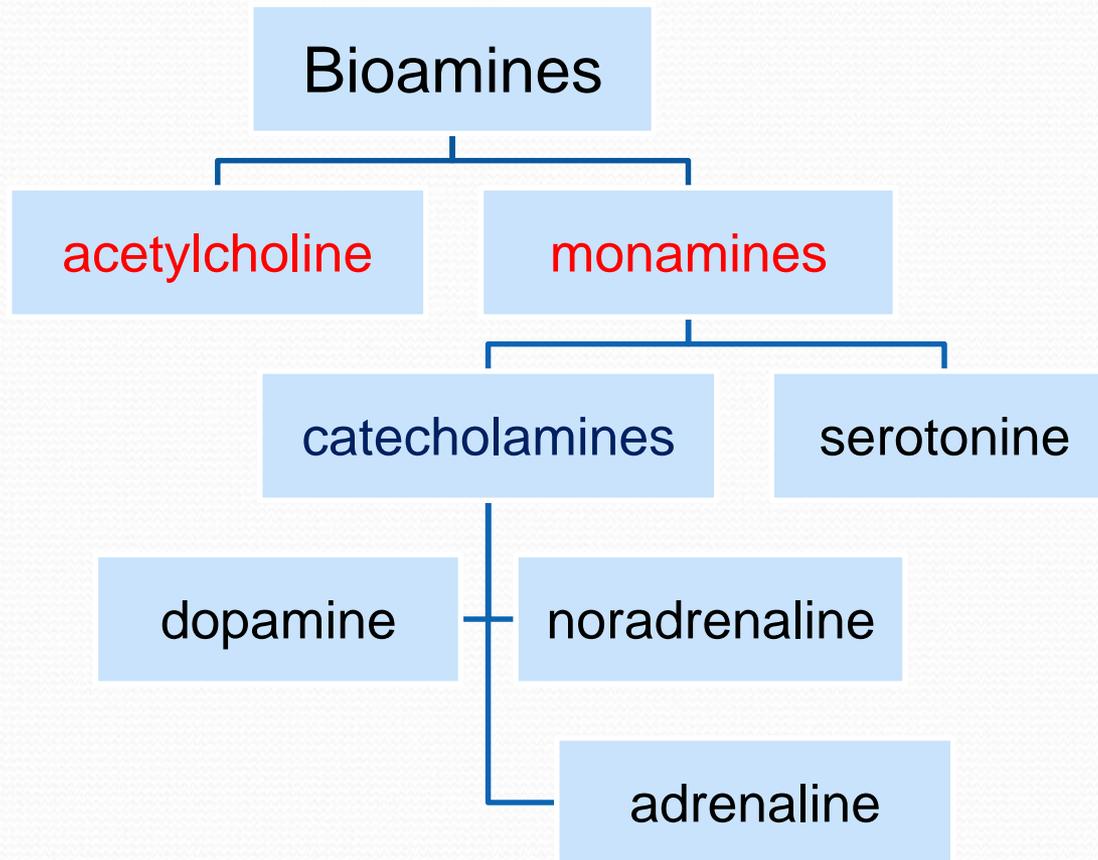
النقل العصبي والنواقل العصبية الذاتية

Neurotransmission and autonomic neurotransmitters

- إن النقل العصبي neurotransmission، هو عملية نقل المعلومات والتأثير في الجهاز العصبي nervous s.
- النواقل العصبية neurotransmitters هي مواد داخلية تصنع في العضوية تطلق من النهايات العصبية وتعمل على مستقبلات receptors موجودة على أغشية الخلايا ما بعد المشبك postsynaptic cell m.
- تؤدي إزالة الاستقطاب depolarization للنهاية العصبية قبل المشبك presynaptic إلى إطلاق الناقل العصبي (يصطنع في العصبون ويخزن في حويصلات النهاية العصبية) في المسافة المشبكية synapse فينتشر ويؤثر في المستقبلات النوعية الموجودة على الأغشية بعد المشبك وقبل المشبك، ثم يستقلب بواسطة أنزيمات موجودة في المنطقة.

النقل العصبي والنواقل العصبية الذاتية

Neurotransmission and autonomic neurotransmitters



النقل العصبي في العصبونات الودية

Neurotransmission at adrenergic neurones

- توجد العصبونات الودية في الجهاز العصبي المركزي CNS والجهاز العصبي الودي SNS، حيث تعمل كصلة وصل بين العقد والأعضاء المستهدفة
- تحرر هذه العصبونات الودية norepinephrine كناقل عصبي رئيسي
- تتوضع المستقبلات الأدرنجية:
 - قبل المشابك presynaptic: في العصبونات
 - بعد المشابك postsynaptic: في الأعضاء المستهدفة
- يتطلب النقل العصبي في العصبونات الودية 5 خطوات: اصطناع الناقل العصبي synthesis، التخزين storage، التحرر release، الارتباط بالمستقبلات binding to receptors، إزالة الناقل العصبي من المسافة المشبكية removal

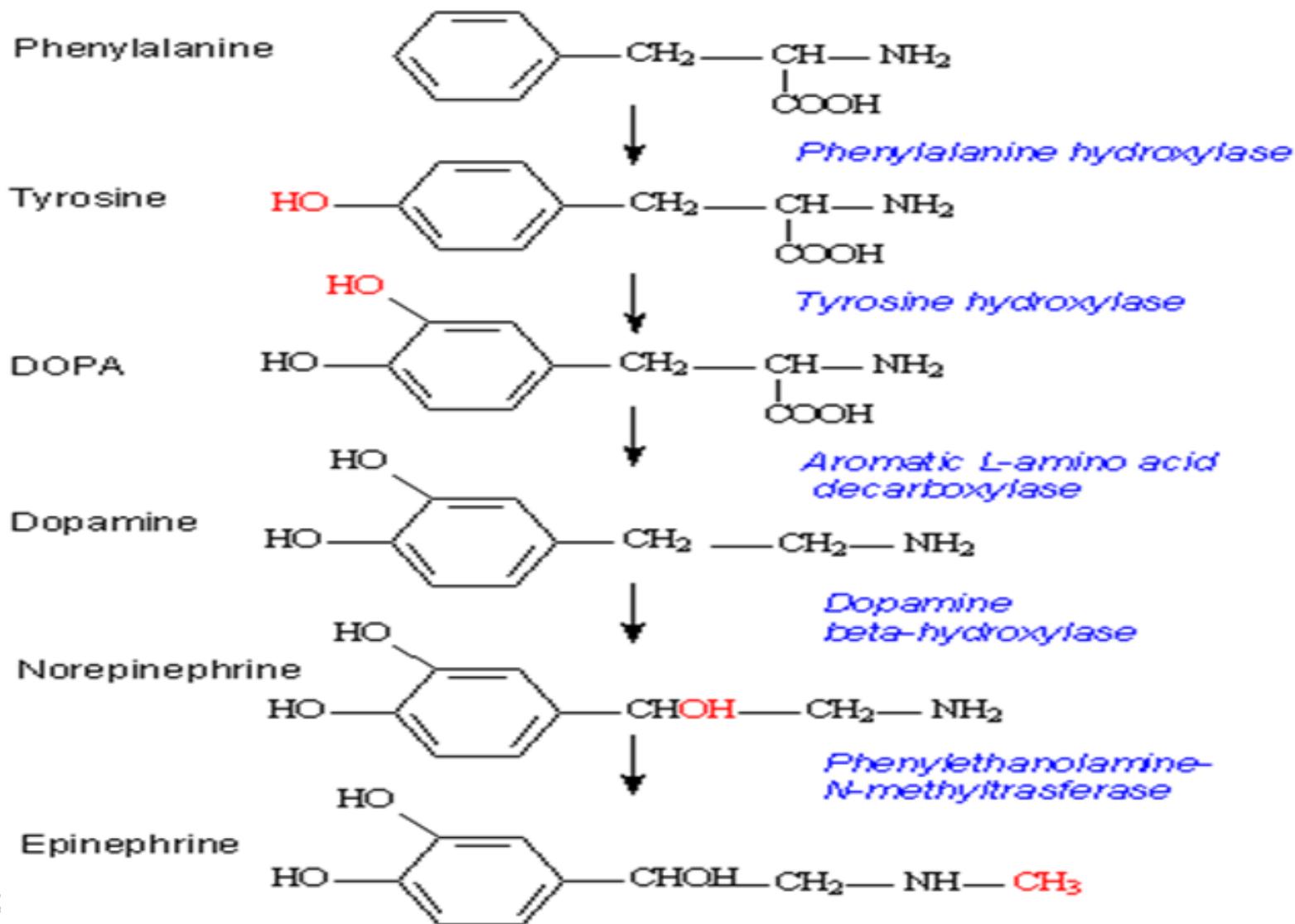
الكاتيكولامينات (1) Catecholamines

- الكاتيكولامينات هي النواقل العصبية في مستوى الجهاز الودي، وهي تتشكل من نواة البيروكاتيكول ومن هنا جاءت تسميتها.
- تضم الكاتيكولامينات الـ noradrenalin، الـ adrenalin والـ dopamine، وهي تصطنع في العضوية اعتباراً من phenylalanine، الذي يتحول إلى tyrosine، بتأثير أنزيم phenylalanine hydroxylase
- يدخل التيروسين إلى العصبون حيث يتحول إلى DOPA بتوسط أنزيم tyrosine hydroxylase، وينزع جذر الكربوكسيل منها بواسطة dopa decarboxylase تتحول إلى dopamine (تكون هذه الخطوة الأخيرة في عملية الاصطناع في العصبونات الدوبامينرجية ضمن الجملة العصبية المركزية فيتحرر الـ dopamine كناقل عصبي).
- يختزن الـ dopamine عادة في حويصلات النهايات العصبية (حويصلات الخزن)، حيث يدخل إليها بآلية النقل الفاعل ويتراكم فيها

الكاتيكولامينات (2) Catecholamines

- ينتقل الـ dopamine إلى الحويصلات المشبكية بواسطة جهاز ناقل أميني، وهو ضروري أيضاً لإعادة التقاط الـ noradrenalin
- يتحول الـ dopamine جزئياً إلى noradrenalin بتوسط أنزيم dopamine β hydroxylase في العصبونات الودية
- تحتوي حويصلات الخزن على الـ noradrenalin أو الـ dopamine، بالإضافة إلى الـ ATP و الـ β hydroxylase
- يتحرر الـ noradrenalin من النهايات العصبية الودية بتأثير السيالة العصبية، بينما يتحرر الـ noradrenalin و الـ adrenalin من لب الكظر لوجود أنزيم (phenylethanolamine-N-methyltransferase).
- تحرض السيالة العصبية دخول شوارد الكالسيوم إلى السيتوبلازما
- الزيادة في شوارد الكالسيوم تدفع الحويصلات للالتحام بالغشاء الخلوي، محررة محتوياتها في المسافة المشبكية

اصطناع الـ Catecholamines



الكاتيكولامينات (3) Catecholamines

- إن ال noradrenalin المتحرر في المسافة المشبكية، يرتبط بالمستقبلات الأدرنجية في الأعضاء المستهدفة، أو في النهايات العصبية بعد المشابك
- ارتباط ال noradrenalin بمستقبلاته، يحرض شلال cascade من التفاعلات التي تؤدي إلى تشكل المراسيل الثانوية second messengers الذي يعمل كصلة وصل transducer بين الناقل العصبي والتأثيرات البيولوجية في الأعضاء المستهدفة
- تستعمل المستقبلات الأدرنجية ال cAMP وال phosphatidylinositol كمراسيل ثانوية تحول الإشارة signal إلى تأثير effect

استقلاب الكاتيكولامينات Catecholamines

● يمكن لـ noradrenalin أن:

- ينتشر خارج المسافة المشبكية وينتقل للدوران العام

- يستقلب بالـ catechol O-methyltransferase (COMT)

- يعاد التقاطه من قبل العصبونات ما قبل المشبكية

● يشكل عود التقاط الـ noradrenalin، الخطوة الأولى لإنهاء تأثيراته

● حالما يدخل الـ noradrenalin ثانية إلى العصبونات ما قبل المشابك، فإنه

يخزن من جديد في الحويصلات، أو يمكن أن يتأكسد بواسطة الـ (MAO)

monoamine oxydase الموجودة في الميتوكوندريا

● المستقبلات العاطلة الناتجة عن استقلاب الـ noradrenalin مثل

الـ metanephrine والـ normetanephrine والـ vanillylmandelic

acid، تطرح في البول

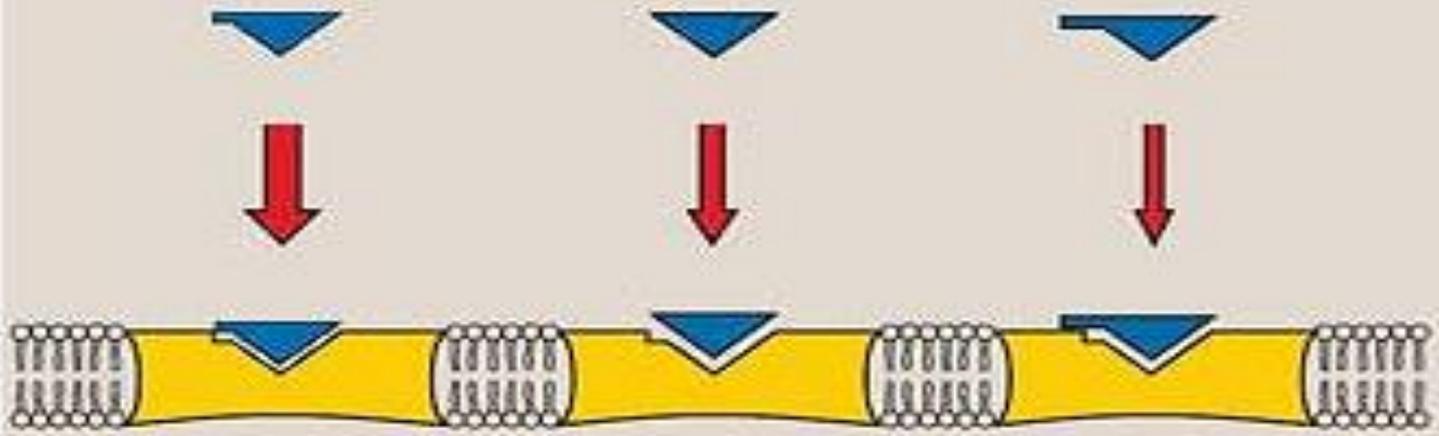
المستقبلات الأدرنجية Adrenergic receptors

- يمكن تمييز عدة أنواع من المستقبلات الأدرنجية، حيث تقسم إلى مجموعتين متميزتين α و β (تم التمييز بينهما في البداية بالاستناد إلى الاستجابة تجاه المشابهات الودية: epinephrine, norepinephrine, isoproterenol)
- تم تمييز العديد من تحت الزمر subtypes بالاعتماد على الحاصرات النوعية specific blockers
- تبدي المستقبلات الأدرنجية α ، استجابة ضعيفة تجاه المشابه الصناعي isoproterenol، بينما تستجيب بشكل جيد للكاتيكولامينات الطبيعية (epinephrine, norepinephrine)
- بالنسبة للمستقبلات α ، تكون قوة تأثير المشابهات على النحو التالي:
epinephrine >> norepinephrine >> isoproterenol
- تقسم مستقبلات α الأدرنجية إلى زمريتين فرعيتين (α_1, α_2) حسب الاستجابة للمشابهات والحاصرات

A

α Adrenoceptors

Epinephrine *Norepinephrine* *Isoproterenol*



α Receptor

High affinity

Low affinity

Adrenergic Receptor Specificity

Drug	α_1	α_2	β_1	β_2	Dopaminergic
Epinephrine	←————→				
Ephedrine	←————→				
Norepinephrine	←————→				
Phenylephrine	↔				
Isoproterenol			↔		
Dopamine	↔		←————→		
Dobutamine			↔		
terbutaline				↔	

مستقبلات α_1 الأدرنرجية Adrenergic α_1 receptors

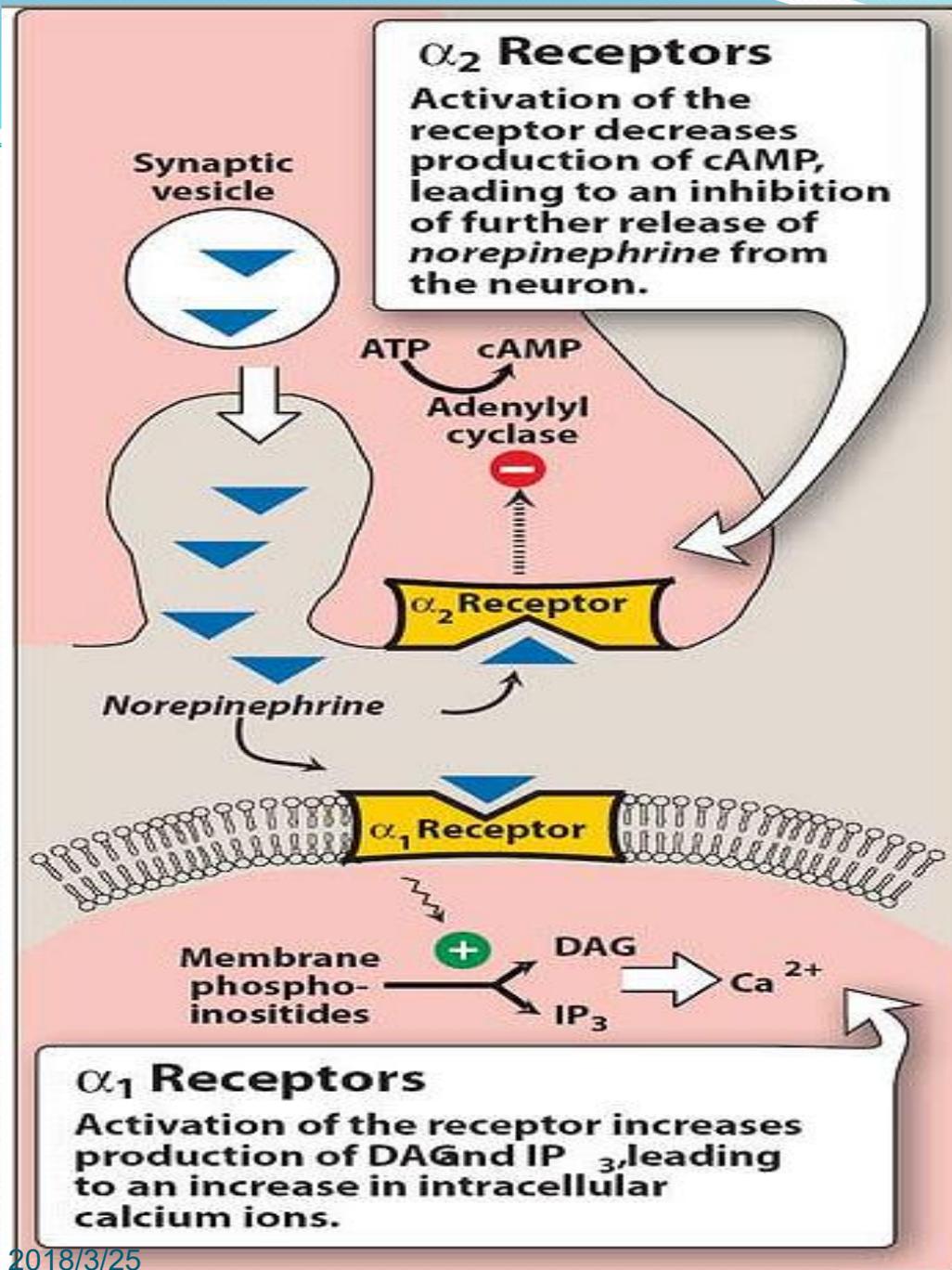
- توجد على الغشاء ما بعد المشبك postsynaptic m. في الأعضاء المستهدفة effector organs
- تتوسط العديد من التأثيرات التقليدية التي تتطلب تقبض العضلات الملساء
- تفعيل المستقبلات α_1 يؤدي إلى سلسلة من التفاعلات بوساطة البروتين G، الذي يفعل الـ phospholipase C، الأمر الذي يؤدي إلى تكون:
 - الـ DAG
 - و - الـ IP3
- يزيد الـ IP3 تحرير الكالسيوم من الشبكة الساركوبلاسمية
- تمتلك المستقبلات α_1 ألفة أكبر من المستقبلات α_2 تجاه الـ phenylephrine

مستقبلات α_2 Adrenergic α_2 receptors (1)

- تتوضع بصورة رئيسية على النهايات العصبية ما قبل المشبكية، وفي الخلايا الأخرى (كخلايا β في البنكرياس)، وبعض الألياف العضلية الملساء الوعائية
- تضبط هذه المستقبلات الوسيط العصبي الأدرنجي ونتاج الانسولين insulin
- عند تنبيه عصب ودي، فإن الـ norepinephrine المتحرر يعبر المسافة المشبكية ليرتبط بالمستقبلات α_1 ، في حين أن قسماً من الـ norepinephrine المتحرر يرتبط بالمستقبلات α_2 على الغشاء العصبوني
- ارتباط الـ norepinephrine بالمستقبلات α_2 يسبب تثبيطاً بالطريق الراجع feedback لتحرر الـ norepinephrine من العصبون الودي المنبه، وبذلك يعمل كآلية موضعية لإنقاص الفعالية الودية sympathetic activity (تعمل المستقبلات α_2 ، في هذه الحالة كمستقبلات ذاتية مثبطة inhibitory (autoreceptors

مستقبلات α_2 Adrenergic α_2 receptors (2)

- توجد المستقبلات α_2 أيضاً في العصبونات نظيرة الودية ما قبل المشبكية
- تنبيه هذه المستقبلات بالـ norepinephrine يثبط تحرر الـ acetylcholine
- تعمل المستقبلات α_2 ، في هذه الحالة كمستقبلات غيرية مثبطة **inhibitory**
- **heteroreceptors**، وهذه آلية موضعية أخرى لضبط الفعالية العصبية الذاتية
- ارتباط الـ norepinephrine بالمستقبلات α_2 ، يؤدي إلى **تثبيط الـ adenylyl cyclase** وبالتالي نقص تركيز cAMP داخل الخلية
- تقسم المستقبلات α إلى زمر فرعية (α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , α_{2D})
- التصنيف الموسع السابق ضروري لفهم اصطفائية **selectivity** بعض الأدوية:
- - الـ **tamsulosin**، مثلاً هو **معاكس نوعي لمستقبلات α_{1A}** ، يستعمل في معالجة ضخامة البروستات الحميدة (يستهدف مستقبلات α_{1A} الموجودة بشكل رئيسي في البروستات والطرق البولية)



مستقبلات α الأدرنجية Adrenergic α receptors

مستقبلات β الأدرنجية Adrenergic β receptors

- تبدي تأثيرات مختلفة عن المستقبلات α ، حيث تبدي استجابة قوية تجاه الـ isoproterenol، بينما تكون أقل حساسية تجاه الـ norepinephrine والـ epinephrine
- بالنسبة للمستقبلات β ، تكون قوة تأثير المشابهات على النحو التالي:
isoproterenol > epinephrine > norepinephrine
- يمكن تقسيم المستقبلات β إلى 3 زمر فرعية (β_1 , β_2 , β_3)، حسب الألفة تجاه المشابهات والمعاكسات الأدرنجية (توجد أنواع أخرى أقل أهمية)
- تتدخل المستقبلات β_3 في تحلل الشحوم، لكن تأثيراتها الأخرى غير معروفة
- تمتلك β_1 ألفة متساوية تقريباً تجاه الـ norepinephrine والـ epinephrine، بينما تمتلك β_2 ألفة أكبر تجاه الـ epinephrine
- ارتباط الناقل العصبي على أي من المستقبلات يؤدي إلى تفعيل **adenylyl cyclase** وبالتالي زيادة **cAMP** داخل الخلية

توزع المستقبلات الأدرنجية Adrenergic receptors

- يمكن أن يكون أحد أنواع المستقبلات الأدرنجية مسيطراً في الأعضاء أو النسيج المعصبة بالودي:
 - بعض النسيج كالأوعية الدموية للعضلات الهيكلية تمتلك $\beta 1$ و $\beta 2$ ، لكن مع سيطرة لـ $\beta 2$
 - يمكن لنسج أخرى أن تمتلك نمطاً واحداً من المستقبلات بشكل شبه حصري (عدد عديم الأهمية من الأنماط الأخرى)، كالقلب مثلاً حيث تسيطر المستقبلات $\beta 1$

توزيع المسدقات بـلات الأدرنرجية

Adrenergic receptors

β			2α	1α	نوع المستقبل Receptor
3β	2β	1β	C,B,A	D,C,B,A	
pre and postsynaptic	postsynaptic	postsynaptic	pre and postsynaptic	postsynaptic	التوضع Position
تبدل تحرر الـ NO cAMP↑	cAMP↑	cAMP↑	تنشيط تحرر noradrenaline تنشيط adenylyl cyclase	تنشيطه phospholipas e C Ca++ ↑ في الخلية	آلية التفعيل Mechanism

التأثيرات الناجمة عن تنبيه المستقبلات الأدرنرجية

Adrenoreceptors

$\alpha 1$

Vasoconstriction
↑ Peripheral resistance
↑ Blood pressure
Mydriasis
↑ closure of internal sphincter of the bladder

$\alpha 2$

Inhibition of NA release
Inhibition of Ach release
Inhibition of insulin release

$\beta 1$

Tachycardia
↑ lipolysis
↑ Myocardial contractility
↑ release of renin

$\beta 2$

Vasodilation
Slightly decreased peripheral resistance
Bronchodilation
↑ Liver and muscle glycogenolysis
↑ release of glucagon
Relaxed uterine smooth muscle

الصفات العامة للمشابهات الأدرنجية

Adrenergic agonists

● معظم الأدوية الأدرنجية مشتقة من الـ β phenylethylamine ، وهي تقسم إلى مجموعتين:

- الـ catecholamines: تشمل الأمينات المقلدة للودي sympathomimetic amines التي تحتوي على مجموعة 3,4 dihydroxy benzene من هذه الأدوية: epinephrine, norepinephrine, dopamine, isoproterenol

- الـ noncatecholamines: وهي المركبات التي تنقصها مجموعات الـ catechol hydroxyl

تشمل: phenylephrine, ephedrine, amphetamine

الصفات العامة للأدوية الكاتيكولامينية Catecholamines

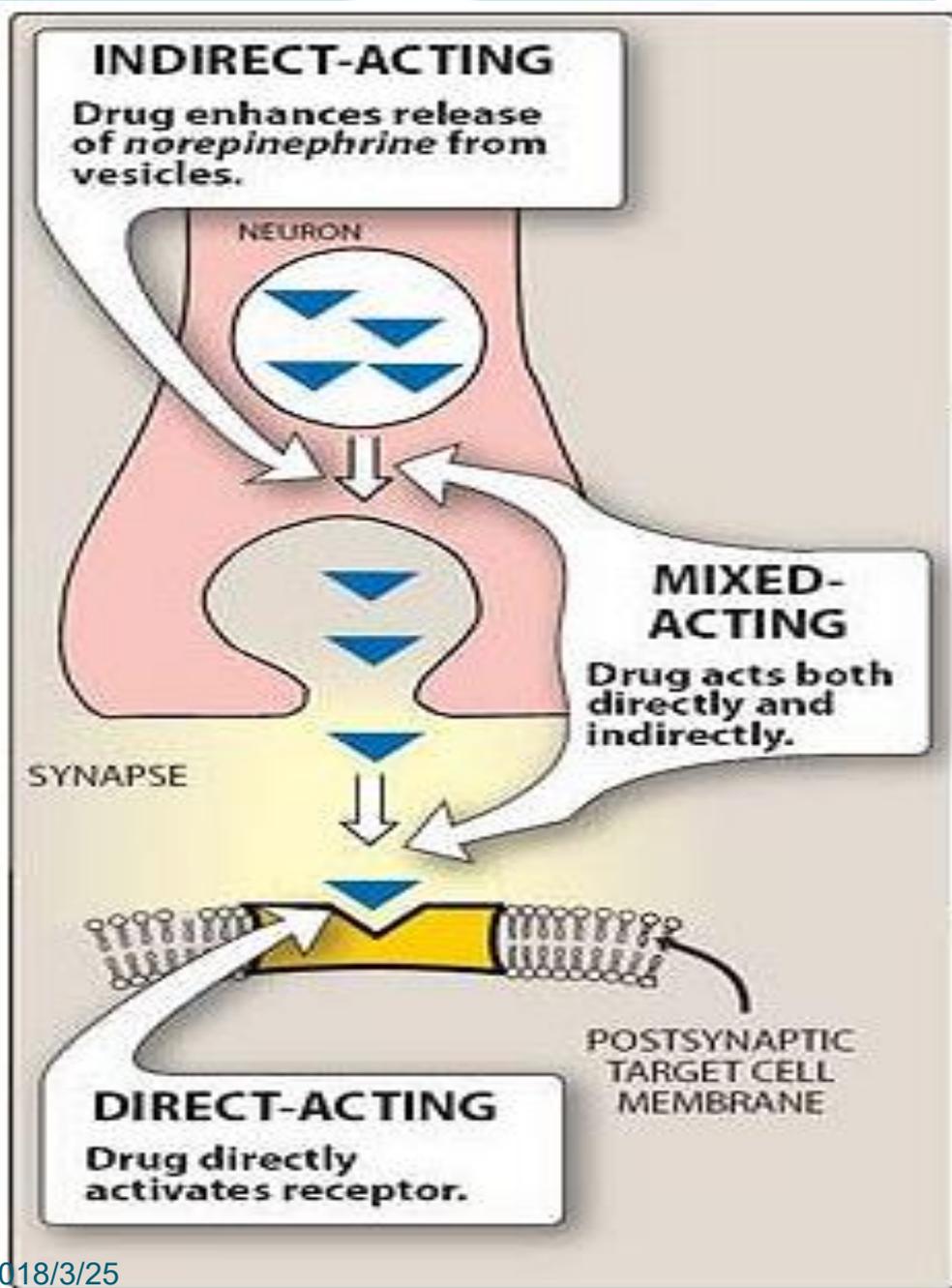
- قدرة عالية high potency: تبدي القدرة الأكبر على تنبيه المستقبلات الأدرنجية α و β بشكل مباشر
- تعطيل سريع rapid inactivation: تستقلب بالـ COMT بعد المشابك، والـ MAO داخل العصبونات، كما أنها تستقلب في الأنسجة الأخرى (مثلاً الـ COMT في جدار الأمعاء، والـ MAO في الكبد وجدار الأمعاء)
- لذلك تكون مدة تأثير الـ catecholamines قصيرة عند إعطائها بالطرق الخلالية parenteral، وهي غير فعالة عند إعطائها بالطريق الفموي بسبب التعطيل
- نفوذ قليلة إلى الجهاز العصبي المركزي لأنها مركبات قطبية polar، وعلى الرغم من ذلك، تبدي هذه الأدوية بعض التأثيرات السريرية التي تعزى إلى التأثير على الجهاز العصبي المركزي (قلق، رجفان، صداع)

ال Noncatecholamines

- تتميز هذه المركبات التي تنقصها مجموعات ال catechol hydroxyl ، بأعمار نصفية أطول لأنها لا تتعطل بال COMT
- يشكل ال phenylephrine وال ephedrine ركائز فقيرة لـ MAO، لذلك تكون مدة تأثيرهما طويلة
- تعبر الحاجز الدموي الدماغي بشكل أكبر من ال catecholamines
- يمكن لـ amphetamine وال ephedrine أن يؤثرًا بشكل غير مباشر عن طريق زيادة تحرير ال catecholamines المخزنة

آلية تأثير المشابهات الأدرنجية Adrenergic agonists

- **مباشرة التأثير direct-acting agonists:** تؤثر مباشرة على المستقبلات α أو β مؤدية إلى تأثيرات مشابهة لتلك الناجمة عن تنبيه الأعصاب الودية أو تحرير الـ epinephrine من لب الكظر
من الأمثلة: epinephrine, norepinephrine, dopamine, isoproterenol
- **غير مباشرة التأثير indirect-acting agonists:** تتضمن الـ cocaine، الـ amphetamine والـ tyramine، وهي تعمل على:
- منع التقاط الـ norepinephrine (حاصرات الالتقاط مثل الـ cocaine)
أو- الدخول إلى العصبونات ما قبل المشابك، مسببة تحرير الـ norepinephrine من الحويصلات في العصبونات الأدرنجية (مثال: amphetamine)
- **مختلطة التأثير:** يمكن لبعض المشابهات أن تنبه المستقبلات الأدرنجية بشكل مباشر، وتحرر الـ norepinephrine من العصبونات الأدرنجية
من هذه الأدوية: ephedrine, pseudoephedrine, metaraminol



آلية تأثير المشابهاة الأدرنجية Adrenergic agonists

المشابهات الأدرنرجية مباشرة التأثير

Direct-acting adrenergic agonists

- ترتبط بالمستقبلات الأدرنرجية بدون التداخل مع العصبونات ما قبل المشابك
 - يقوم المستقبل المفعّل activated receptor بتنبيه تركيب المراسيل الثانوية second messengers والإشارات داخل الخلوية
 - تستعمل بشكل واسع
 - يمكن تمييز عدة مجموعات حسب نوع المستقبل:
 - مشابهات المستقبلات الأدرنرجية α
 - مشابهات المستقبلات الأدرنرجية β
 - مشابهات المستقبلات الأدرنرجية α و β
- من الأمثلة: epinephrine, norepinephrine, dopamine, isoproterenol

Direct-acting adrenergic agonists

β_2 agonists	β_1 agonists	β_1 and β_2 agonists	α_2 agonists	α_1 agonists	α and β agonists
salbutamol terbutaline pirbuterol fenoterol salmeterol formoterol	dobutamine	isoprenaline orsciprenaline	المشابهات الإيميدازولينية: clonidine rilmenidine مشابهات 2α : α methyl dopa	methoxamine phenylephrine metaraminal mitodrine	epinephrine norepinephrine

الـ (Adrenalin) Epinephrine

- هو أحد الكاتيكولامينات الأربعة المستعملة بشكل شائع (epinephrine, norepinephrine, dopamine, dobutamine) المركبات الثلاثة الأولى تصطنع بشكل طبيعي في العضوية كنواتل عصبية neurotransmitters، بينما الأخير هو مركب صناعي
- يصطنع الـ epinephrine من الـ tyrosine في لب الكظر، وهو يتحرر مع كميات قليلة من الـ norepinephrine في الجريان الدموي
- يرتبط الـ epinephrine مع المستقبلات α و β
- تختلف التأثيرات حسب الجرعة:
 - جرعات صغيرة: تسيطر التأثيرات على المستقبلات β في الجهاز الوعائي (توسع وعائي)
 - جرعات كبيرة: تكون التأثيرات على المستقبلات α (تقبض وعائي) أقوى

التأثيرات الفارماكولوجية لـ Epinephrine (1)

- **التأثيرات القلبية الوعائية:** وهي التأثيرات الرئيسية لـ epinephrine
 - يقوي قلووية contractility العضلة القلبية (**+ inotropic: β_1 action**)، ويزيد معدل ضربات القلب (**+ chronotropic: β_1 action**)، وبالتالي يزداد نتاج القلب cardiac output وتزداد الحاجة للأكسجين
 - يقبض الشريينات arterioles في الجلد والأغشية المخاطية والأحشاء (**α effects**) ويوسع الأوعية المغذية للكبد والعضلات الهيكلية (**β effects**)
 - ينقص الجريان الدموي في الكلية
- يكون التأثير الإجمالي هو **زيادة الضغط الشرياني الانقباضي systolic BP مع نقص خفيف في الضغط الشرياني الانبساطي diastolic BP**
- يحرض الـ epinephrine انحلال الشحوم lipolysis بفعاليته المقعدة لمستقبلات β في النسيج الشحمي (تفعيل الـ adenylyl cyclase)

التأثيرات الفارماكولوجية لـ Epinephrine (2)

• التأثيرات على الجهاز التنفسي:

- يسبب الـ epinephrine توسعاً قصبياًً بالتأثير مباشرة على العضلات الملساء القصبية (β_2 action)، وهو يزيل التقبض القصي التحسسي أو المحدث بالـ histamine (قد يكون منقذاً للحياة في الصدمة التأقية anaphylactic shock)
- يخفف الـ epinephrine الزلة التنفسية dyspnea في نوبة الربو الحادة
- يثبط الـ epinephrine أيضاً تحرر الوسائط التحسسية كالـ histamine من الخلايا البدينة mast cells

- يرفع الـ epinephrine سكر الدم بشكل ملحوظ نتيجة زيادة انحلال الـ glycogen الكبدي (β_2 effect)، زيادة تحرر الـ glucagon (β_2 effect) ونقص تحرر الـ insulin (α_2 effect)
- تحدث التأثيرات السابقة بوساطة الـ cAMP

الاستعمالات السريرية للـ Epinephrine

- **توقف القلب cardiac arrest**: يمكن استعمال الـ epinephrine لإعادة نظم القلب في حال توقف القلب أياً كان السبب
- **التشنجات القصبية bronchospasm**: يستعمل الـ epinephrine في معالجة: - الصدمة التأقية anaphylactic shock - نوبات الربو الحادة
- **يفضل استعمال مشابهاً β_2 الانتقائية مثل الـ albuterol في معالجة الربو لأن** مدة تأثيرها أطول وهي خالية من التأثيرات القلبية
- **يمكن إضافة الـ epinephrine إلى المخدرات الموضعية**
- **الزرق glaucoma**: يمكن استعمال الـ epinephrine موضعياً لإنقاص الضغط داخل العين في الزرق مفتوح الزاوية open angle glaucoma

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية لـ Epinephrine

● الحرائك الدوائية:

- يتميز الـ epinephrine ببدء تأثير سريع، مع مدة تأثير قصيرة (تخرب سريع)
- يعطى وريدياً IV في الحالات الإسعافية، ويمكن إعطاؤه أيضاً حقناً تحت الجلد، ضمن الرغامى، بالاستنشاق أو موضعياً في العين
- تطرح مستقبلاته (metanephrine, vanillylmandelic acid) في البول

● التأثيرات الجانبية:

- عصبية: قلق، خوف، توتر، صداع، رجفان
- قد يسبب الـ epinephrine نزفاً دماغياً بسبب الزيادة الملحوظة في ضغط الدم
- يمكن لـ epinephrine أن يسبب اضطرابات في نظم القلب خاصة عند المعالجين بالـ digitalines
- وذمة رئوية pulmonary edema

تداخلات الـ Epinephrine

- يمكن لـ epinephrine أن يزيد الأعراض القلبية الوعائية لمرضى فرط نشاط الدرق (يجب خفض جرعة الـ epinephrine إذا كان ضرورياً)
- تزداد التأثيرات القلبية الوعائية لـ epinephrine عند مشاركته مع cocaine (يمنع عود التقاط الـ catecholamines في العصبونات الأدرنجية ما قبل المشبكية)
- يسبب الـ epinephrine زيادة في تحرر السكر من المخازن الداخلية، الأمر الذي قد يتطلب زيادة جرعة الـ insulin عند مرضى السكري
- تمنع حاصرات β تأثيرات الـ epinephrine على مستقبلات β ، الأمر الذي يجعل تأثيرات تنبيه المستقبلات α بدون معاكسة (زيادة المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني)
- تزيد المخدرات الاستنشاقية حساسية القلب لتأثيرات الـ epinephrine (تسرع قلب tachycardia)

ال (Noradrenalin) Norepinephrine (1)

- هو الناقل العصبي neurotransmitter للأعصاب الأدرنجية، لذلك يفترض من الناحية النظرية أن يؤثر على جميع المستقبلات الأدرنجية
- من الناحية العملية: عندما يعطى بجرعات علاجية عند الإنسان، تكون المستقبلات α هي الأكثر تأثراً
- يؤثر ال norepinephrine بشكل رئيسي على الجهاز القلبي الوعائي:
 - تقبض وعائي شديد لمعظم السريير الوعائي، مؤدياً إلى زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية (α_1 effect)
 - زيادة الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي (يسبب ال norepinephrine تقبضاً وعائياً أكبر من ال epinephrine، لأنه لا يحرض التوسع الوعائي المعاكس الناجم عن تنبيه مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية المغذية للعضلات الهيكلية)
- التأثير الضعيف لـ norepinephrine على مستقبلات β_2 ، يفسر أيضاً عدم فعاليته في معالجة الربو القصبي

ال (Noradrenalin) Norepinephrine (2)

● منعكس مستقبلات بارو Baroreceptor reflex:

- يزيد ال norepinephrine قلوصلية العضلة القلبية contractility في النسيج القلبي المعزول، في حين يكون هذا التأثير ضئيلاً أو معدوماً في الكائن الحي
- ينجم هذا التأثير عن ارتفاع الضغط الشرياني الذي يحرض زيادة انعكاسية في الفعالية المبهمية vagal activity من خلال تنبيه مستقبلات بارو
- ببطء القلب الانعكاسي reflex bradycardia يكفي لمعاكسة التأثيرات الموضعية لل norepinephrine على نظم القلب (chronotropic effect) لكن المعاوضة الانعكاسية لا تلغي التأثيرات الايجابية للدواء على قلوصلية العضلة القلبية (inotropic effect)

- تأثير المعالجة المسبقة بال atropine: إذا أعطي ال atropine (يحصّر نقل التأثيرات المبهمية) قبل ال norepinephrine، فإن تأثير هذا الأخير على القلب يكون أكثر وضوحاً (مثلاً تسرع القلب tachycardia)

ال (Noradrenalin) Norepinephrine (3)

● الاستعمالات السريرية:

- يستعمل ال norepinephrine لمعالجة الصدمة لأنه يزيد المقاومة الوعائية وبالتالي يزيد الضغط الشرياني (يفضل استعمال ال dopamine أو ال metaraminol لأنهما لا يخفضان الصبيب الدموي الكلوي كما يفعل ال norepinephrine)
- لا يستعمل ال norepinephrine في معالجة الربو
- عندما يستعمل ال norepinephrine كدواء، فإنه يدعى أحياناً ال levarterenol

● الحرائك الدوائية:

- يمكن إعطاء ال norepinephrine وريدياً IV، لبدء التأثير السريع (مدة التأثير 1-2 دقيقة بعد نهاية التسريب الوريدي)
- يمتص بشكل ضئيل بعد الحقن تحت الجلد SC، في حين أنه يتخرب في الأمعاء إذا أعطي بالطريق الفموي

ال Isoproterenol (1)

- مشابه تركيبياً مباشراً، ينبه بشكل رئيسي مستقبلات β_1 و β_2 (تأثيره ضعيف على مستقبلات α)
- عدم انتقائيته تحد كثيراً من استعماله
- التأثيرات القلبية الوعائية:

- تنبيه شديد للقلب يؤدي إلى زيادة نظم القلب HR وقلوصيته contractility، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة نتاج القلب CO (فعالية مشابهة لـ epinephrine، لذلك فهو مفيد في معالجة الحصار الأذيني البطيني atrioventricular block وتوقف القلب cardiac arrest)

- يوسع ال isoproterenol الشريينات في العضلات الهيكلية (β_2 effect) مؤدياً إلى نقص المقاومة المحيطية

- يمكن أن يزيد الضغط الشرياني الانقباضي (بسبب تأثيره المنبه للقلب) بشكل طفيف، لكنه ينقص الضغط الشرياني الانبساطي بشكل كبير

الـ Isoproterenol (2)

● التأثيرات الرئوية:

- يوسع الـ isoproterenol القصبات بشكل سريع (β_2 action)، لذلك فهو يمتلك فعالية مشابهة لـ epinephrine في معالجة نوبات الربو الحادة عندما يعطى بالاستنشاق (وهو الطريق الموصى به)

- يستمر التأثير السابق لمدة ساعة تقريباً (يمكن تكرار الجرعة)

● يمكن لـ isoproterenol أن يزيد سكر الدم وتحلل الشحوم (ليس لهذه التأثيرات أي أهمية سريرية)

● الاستعمالات السريرية:

- يمكن استعماله لتنبيه القلب في الحالات الإسعافية

- استعماله نادر كموسع قصبي

● يمكن إعطاؤه بالطرق الخالية والاستنشاق وطريق تحت اللسان

● يشكل ركيزة ضعيفة لـ COMT، وهو لا يتأثر بالـ MAO

الدوبامين Dopamine

- ناقل عصبي neurotransmitter، يصطنع في الجهاز العصبي المركزي CNS ولب الكظر
- يوجد العديد من المستقبلات النوعية للدوبامين (D1, D2, D3, D4, D5)
- يمكن للدوبامين أن ينبه أيضاً المستقبلات الأدرنجية:
 - جرعات عالية: تقبض وعائي (تنبيه $\alpha 1$)
 - جرعات منخفضة: ينبه مستقبلات $\beta 1$ القلبية
- تتوضع المستقبلات D1 و D2 في السرير الوعائي المحيطي (الكلوي والمساريقي) حيث يحدث توسعاً وعائياً
- توجد المستقبلات D1 أيضاً في العصبونات الأدرنجية ما قبل المشبكية حيث يتداخل تفعيلها مع تحرر الـ norepinephrine

التأثيرات الفارماكولوجية لـ Dopamine

● التأثيرات القلبية الوعائية:

- يمارس الـ dopamine تأثيراته المنبهة على مستقبلات β_1 القلبية مؤدياً إلى زيادة نظم القلب HR (chronotropic effect)، وزيادة القلوصية contractility (inotropic effect)
- بجرعات أكبر، ينبه مستقبلات α_1 في الجهاز الوعائي vasculature (تقبض وعائي vasoconstriction)

● التأثيرات الكلوية والحشوية:

- يوسع الـ dopamine شريينات الكلية والأحشاء نتيجة تفعيل مستقبلاته النوعية
- لا تتأثر هذه المستقبلات بحاصرات α أو β ، لذلك يكون الـ dopamine مفيداً في معالجة الصدمة shock التي قد تترافق مع زيادة في الفعالية الودية التي تؤثر على وظيفة الكلية (توجد مستقبلات دوبامينرجية مشابهة في العقد الذاتية والجهاز العصبي المركزي)

الاستعمالات السريرية لـ Dopamine

- يعتبر الـ dopamine الدواء المختار في معالجة الصدمة shock، حيث يعطى بالتسريب المستمر، وهو **يرفع الضغط الشرياني** د :
 - تنبيه مستقبلات β_1 القلبية مؤدياً إلى زيادة نتاج القلب
 - تنبيه مستقبلات α_1 في الأوعية الدموية (زيادة المقاومة الوعائية المحيطية)
- يحسن الـ dopamine أيضاً التروية الدموية في الكلية والأحشاء الأمر الذي يؤدي إلى زيادة معدل الرشح الكبي وإطراح الصوديوم sodium diuresis
- يعتبر الـ dopamine أفضل بكثير من الـ norepinephrine الذي ينقص الجريان الدموي الكلوي
- الجرعات الزائدة من الـ dopamine تعطي تأثيرات مشابهة للتنبيه الودي
- يستقلب الـ dopamine بسرعة إلى **homovanillic acid** بواسطة الـ MAO أو COMT، لذلك تكون التأثيرات غير المرغوبة عابرة (غثيان، ارتفاع الضغط الشرياني، اضطرابات نظم)

الدوبوتامين Dobutamine

- الدوبوتامين dobutamine هو مركب صناعي، ينبه مستقبلات β_1 ، وهو يزيد نظم القلب ونتاج القلب
- يستعمل الدوبوتامين dobutamine لزيادة ننتاج القلب cardiac output في حالة قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure، كما أنه يستعمل لزيادة قلوصلية القلب contractility بعد جراحة القلب
- يزيد الدوبوتامين dobutamine ننتاج القلب بزيادة بسيطة لنظم القلب، لكنه لا يزيد الحاجة للأوكسجين (ميزة رئيسية بالمقارنة مع المقلدات الودية sympathomimetic)
- يجب استعمال الدوبوتامين dobutamine بحذر عند المصابين بالرجفان الأذيني atrial fibrillation، لأنه يزيد النقل الأذيني البطيني atrioventricular conduction

ال Oxymetazoline

- ال Oxymetazoline هو مركب صناعي، ينبه مستقبلات α_1 و α_2
- يستعمل بصورة رئيسية موضعياً في العين والأنف كمقبض وعائي
- يوجد ال Oxymetazoline في العديد من المركبات المستعملة بالارذاذ الأنفي nasal spray (مضادات الاحتقان) أو القطرات العينية (تخفيف احمرار العين الناجم عن السباحة أو الرشح أو العدسات اللاصقة)
- تعتمد آلية تأثير ال Oxymetazoline على التنبيه المباشر لمستقبلات α في الأوعية الدموية المغذية لمخاطية الأنف والملتحمة لإنقاص الجريان الدموي وتخفيف الاحتقان
- يمتص ال Oxymetazoline إلى الجريان الدموي بغض النظر عن طريق الإعطاء، وقد يسبب النرفزة nervousness والصداع واضطرابات النوم

الـ Phenylephrine

- الـ phenylephrine هو مركب صناعي، يرتبط بصورة رئيسية بمستقبلات α ($\alpha1$ أكثر من $\alpha2$)
- يتميز الـ phenylephrine بأنه مقبض وعائي vasoconstrictor، يرفع الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي
- لا يؤثر على القلب، لكنه يحرض ببطء قلب انعكاسي reflex bradycardia خفيف عند إعطائه بالطرق الخلاقية parenteral
- يستعمل غالباً موضعياً على الأغشية المخاطية للأنف، أو لإحداث توسع الحدقة
- يعمل الـ phenylephrine كمضاد للاحتقان الأنفي (يحدث تقبضاً وعائياً طويل الأمد)
- يستعمل الـ phenylephrine لرفع الضغط الشرياني وإنهاء حالات تسرع القلب فوق البطينية supraventricular tachycardia

الـ Methoxamine

- الـ methoxamine هو مركب صناعي، يرتبط بصورة رئيسية بمستقبلات α (α_1 أكثر من α_2)
- يرفع الـ methoxamine الضغط الشرياني عن طريق تنبيه مستقبلات α_1 في الشريينات مؤدياً إلى حدوث تقبض وعائي vasoconstriction
- إن تأثيرات الـ methoxamine على العصب المبهم vague nerve، تجعله مفيداً في معالجة نوبات تسرعات القلب فوق البطينية الانتيابية paroxysmal supraventricular tachycardia
- يستعمل الـ methoxamine أيضاً لمعاكسة هبوط الضغط الشرياني أثناء الجراحة التي تتطلب استعمال الـ halothane كمخدر
- يختلف الـ methoxamine عن معظم الأدوية الأدرنرجية الأخرى بأنه لا يحدث اضطرابات في نظم القلب الذي يصبح حساساً للـ catecholamines نتيجة استعمال الـ halothane

ال Clonidine

- ال clonidine هو مشابه أدرنجي، يرتبط بمستقبلات α_2
- يستعمل ال clonidine في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني الأساسي بسبب تأثيره على الجهاز العصبي المركزي
- يمكن استعماله أيضاً لتخفيف الأعراض المرافقة لسحب ال drawal المورفينات opiates أو ال benzodiazepines
- يؤثر ال clonidine مركزياً حيث يثبط المراكز المحركة الوعائية الودية، الأمر الذي ينقص التنبيه الودي في المحيط

ال Metaproterenol

- ال metaproterenol يشبه ال isoproterenol من الناحية الكيميائية، لكنه ليس من الكاتيكولامينات (لا يتأثر بال COMT)
- يؤثر بصورة رئيسية على مستقبلات β_2 (تأثيرات قليلة على القلب)
- يستعمل بالطريق الفموي أو بالاستنشاق inhalation
- يوسع القصيبات bronchioles ويحسن وظيفة الطرق التنفسية
- يمكن استعماله كموسع قصبي bronchodilator في معالجة الربو asthma ومعاكسة التشنج القصبي bronchospasm

Albuterol, Pirbuterol, Terbutaline

- تتميز هذه الأدوية بأنها مشابهات قصيرة التأثير لمستقبلات β_2
- تستعمل بصورة رئيسية كموسعات قصبية bronchodilators
- يمكن إعطاؤها بالإرذاذ
- يكون تأثيرها الموسع للقصبات مشابهاً لتأثير مشابهات β غير الانتقائية (مثل الـ metaproterenol) مع تنبيه قلبي أقل
- تستعمل مشابهات β_2 الانتقائية في معالجة:
 - الربو القصبي
 - التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD

Salmeterol, Formoterol

- تتميز هذه الأدوية بأنها مشابهات انتقائية مديدة التأثير لمستقبلات β_2
- تستعمل كموسعات قصبية **bronchodilators**، ويستمر تأثيرها لمدة 12 ساعة بعد جرعة وحيدة بالإرذاذ (بالمقارنة مع أقل من 3 ساعات للـ albuterol)
- يتميز الـ salmeterol - بخلاف الـ formoterol- ببدء تأثير بطيء نسبياً
- ينصح بعدم اعطائها كمعالجة وحيدة، وهي فعالة بشكل كبير عند مشاركتها مع الستيروئيدات القشرية corticosteroids
- يعتبر الـ salmeterol أو الـ formoterol، الدواء المختار في معالجة الربو الليلي nocturnal asthma عند المرضى العرضيين symptomatic patients الذين يتناولون أدوية أخرى للربو

المشابهات الأدرنجية غير مباشرة التأثير

Indirect-acting adrenergic agonists

- تعمل المشابهات الأدرنجية ذات التأثير غير المباشر على:
 - زيادة تحرر الـ norepinephrine من النهايات العصبية ما قبل المشبكية
 - تثبيط التقاط الـ norepinephrine uptake
- تقوم هذه الأدوية بزيادة تأثيرات الـ norepinephrine المنتج في العضوية، ولكنها لا تؤثر مباشرة على المستقبلات بعد المشابك
- نذكر من هذه الأدوية:
 - الـ amphetamine
 - الـ tyramine
 - الـ cocaine

الـ Amphetamine

● تعتمد آلية تأثير الـ amphetamine على:

- منع التقاط الـ norepinephrine

- زيادة تحرر الـ norepinephrine من المخازن داخل الخلوية

● التأثيرات الدوائية:

- **عصبية مركزية:** زيادة التنبه alertness, نقص الإحساس بالتعب fatigue،

نقص الشهية appetite، الأرق insomnia

- **محيطية:** زيادة الضغط الشرياني بشكل ملحوظ (التأثير على مستقبلات α في

الأوعية الدموية، ومستقبلات β في القلب)

● يستعمل في الحالات التالية:

- فرط الحركة عند الأطفال hyperactivity

- النوم الانتيابي narcolepsy

- ضبط الشهية appetite

ال Tyramine

- تعتمد آلية تأثير ال tyramine على زيادة تحرر ال norepinephrine من المخازن داخل الخلوية
- ليس له أي أهمية كدواء، لكنه مهم لأنه موجود في الأغذية المخمرة fermented foods كالجبنة و الخمر
- يؤكسد عادة بال MAO في القناة المعدية المعوية

الـ Cocaine

- يتميز عن بقية المخدرات الموضعية بقدرته على حصر الـ ATPase التي تتفعل بحركة شوارد الصوديوم والبوتاسيوم Na/K-activated ATPase (الـ ATPase ضرورية لالتقاط الـ norepinephrine uptake)
- بالنتيجة، يتراكم الـ norepinephrine في المسافة المشبكية مؤدياً إلى زيادة الفعالية الودية، وتقوية تأثيرات الـ epinephrine والـ norepinephrine
- تزداد أيضاً مدة تأثير الـ epinephrine والـ norepinephrine
- يمكن لـ cocaine (كـ amphetamine) أن يرفع الضغط الشرياني بالتأثير على مستقبلات α و β

المشابهات الأدرنجية ذات التأثير المختلط

Mixed-action adrenergic agonists

- تعمل المشابهات الأدرنجية ذات التأثير المختلط على:
 - زيادة تحرر الـ **norepinephrine** من النهايات العصبية ما قبل المشبكية
 - تنبيه المستقبلات الأدرنجية على الأغشية بعد المشابك
- نذكر من هذه الأدوية:
 - الـ ephedrine
 - الـ pseudoephedrine
 - الـ metaraminol

(1) Ephedrine, Pseudoephedrine

- قلويدات نباتية، يتم تركيبها كيميائياً في الوقت الحاضر، وهما يتميزان بتأثير **مختلط**: - زيادة تحرر الـ norepinephrine - تنبيه المستقبلات الأدرنجية α و β
- لا يحتوي الـ ephedrine والـ pseudoephedrine على مجموعات الكاتيكول، وبالتالي فهما **لا يتخربان** بالـ **COMT** أو الـ **MAO** (مدة تأثير أطول)
- يمتصان بشكل ممتاز بعد الإعطاء الفموي، وهما يعبران إلى الجهاز العصبي المركزي (يمتلك pseudoephedrine بعض التأثيرات العصبية)
- يطرح الـ ephedrine غالباً بدون تبدل في البول، في حين يخضع الـ pseudoephedrine للاستقلاب في الكبد قبل طرحه في البول
- يسبب الـ ephedrine **زيادة في الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي** بسبب التقبض الوعائي والتنبيه القلبي

(2) Ephedrine, Pseudoephedrine

- يسبب الـ ephedrine توسعاً في القصبات، لكنه أقل قوة من الـ epinephrine أو الـ isoproterenol، وأبطأ منهما، لذلك فهو **يستعمل أحياناً في المعالجة المزمنة للربو لمنع حدوث النوبات** (لا يفيد في النوبات الحادة)
- يقوي الـ ephedrine القدرة الانقباضية ويحسن الوظيفة الحركية في الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis، خاصة عند استعماله بالمشاركة مع مثبطات الـ cholinesterases
- ينبه الـ ephedrine الجهاز العصبي المركزي بشكل خفيف مسبباً: زيادة التنبه alertness, نقص الإحساس بالتعب fatigue، الأرق insomnia
- **يحسن الـ ephedrine الأداء الرياضي**

الاستعمالات السريرية لـ Ephedrine والـ Pseudoephedrine

● يستعمل الـ ephedrine لـ :

- معالجة الربو

- كمضاد لاحتقان الأنف (تأثير مقبض وعائي موضعي)

- رفع الضغط الشرياني

● يستعمل الـ pseudoephedrine بشكل رئيسي كمضاد لاحتقان الأنف
والجيوب الأنفية أو قناة Eustach

● تناقص استعمال الـ ephedrine بسبب توفر مستحضرات أفضل (أكثر قوة مع
تأثيرات جانبية أقل)

● يتم تحويل الـ pseudoephedrine إلى methamphetamine بشكل غير
شرعي (يجب وضع بعض القيود على استعمال الـ pseudoephedrine)

Adrenergic agonists (1)

Clinical uses	Receptor	Drug
<ul style="list-style-type: none"> - نوبات الربو الحادة - الصدمة التأقية - الزرق مفتوح الزاوية - مع المخدرات الموضعية 	<p>$\alpha 1, \alpha 2$ $\beta 1, \beta 2$</p>	Epinephrine
<p>shock معالجة الصدمة</p>	$\alpha 1, \alpha 2, \beta 1$	Norepinephrine
<p>cardiac stimulant منبه للقلب</p>	$\beta 1, \beta 2$	Isoproterenol
<ul style="list-style-type: none"> - الصدمة - قصور القلب الاحتقاني - رفع الضغط الشرياني 	<p>Dopaminergic $\alpha 1, \beta 1$</p>	Dopamine
<p>- قصور القلب الاحتقاني</p>	$\beta 1$	Dobutamine
<p>- مضاد لاحتقان الأنف</p>	$\alpha 1$	Oxymetazoline
<ul style="list-style-type: none"> - مضاد لاحتقان الأنف - رفع الضغط الشرياني - تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي 	$\alpha 1$	Phenylephrine

Adrenergic agonists (2)

Clinical uses	Receptor	Drug
- تسرع القلب فوق البطيني	α_1	Methoxamine
- ارتفاع الضغط الشرياني	α_2	Clonidine
- معالجة التشنج القصبي والربو	$\beta_2 > \beta_1$	Metaproterenol
- معالجة التشنج القصبي (تأثير قصير الأمد)	β_2	Albuterol Pirbuterol Terbutaline
- معالجة التشنج القصبي (تأثير طويل الأمد)	β_2	Salmeterol Formoterol
- الطفل مفرط الحركة - النوم الانتيابي - ضبط الشهية	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	Amphetamine
- الربو - مضاد لاحتقان الأنف - رفع الضغط الشرياني	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	Ephedrine Pseudoephedrine

β Adrenergic receptors (1)

Tissue	Receptor type	Action	Opposing action
Heart: -Sinus and AV - Conduction pathway - Myofibrils	β1 β1 β1	↑ Automaticity ↑ Conduction, automaticity ↑ Contractility, automaticity	Cholinergic receptors Cholinergic receptors
Vascular smooth muscle	β2	Vasodilation	α adrenergic receptors
Bronchial smooth muscle	β2	Bronchodilation	Cholinergic receptors
Kidneys	β1	↑ Renin release	α1 adrenergic receptors
Liver	β2	↑ Glucose metabolism ↑ Lipolysis	α1 adrenergic receptors
Adipose tissue	β2	↑ Lipolysis	α2 adrenergic receptors

β Adrenergic receptors (2)

Tissue	Receptor type	Action	Opposing action
Skeletal muscle	β ₂	↑ Potassium uptake ↑ Glycogenolysis Dilates arteies to skeletal muscle	-
Eye-ciliary muscle	β ₂	Relaxation	Cholinergic receptors
GI tract	β ₂	↓ Motility	Cholinergic receptors
Gall bladder	β ₂	Relaxation	Cholinergic receptors
Urinary bladder detrusor muscle	β ₂	Relaxation	Cholinergic receptors
Uterus	β ₂	Relaxation	Oxytocin