

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الفيزيولوجيا والأدوية

المعاكسات الأدرنرجية

Adrenergic Antagonists

علم الأدوية - السنة الثالثة

د. سفير حبيب

المعاكسات الأدرنرجية adrenergic antagonists

- **تعاكس** هذه الأدوية نشاط الجهاز العصبي الودي بإحدى آليتين:
 - حصر المستقبلات الأدرنرجية (حاصرات المستقبلات)
 - تثبيط الفعالية الودية عن طريق التداخل بتحرر release الناقل العصبي في المسافة المشبكية أو عود التقاطه re-uptake من قبل العصبونات ما قبل المشابك
- ترتبط حاصرات المستقبلات الأدرنرجية بالمستقبلات بشكل عكوس أو غير قابل للعكس، وبالتالي تمنع تفعيل هذه المستقبلات بالكاتيكلامينات داخلية المنشأ
- **يمكن تمييز** عدة مجموعات حسب الألفة affinity تجاه المستقبلات في:
 - حاصرات المستقبلات الأدرنرجية α (α adrenergic blockers)
 - حاصرات المستقبلات الأدرنرجية β (β adrenergic blockers)

حاصرات ألفا α -adrenergic blockers

- تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية α
- تنقص المقوية الودية في الأوعية الدموية، مؤدية إلى تناقص المقاومة الوعائية المحيطية
- يحدث تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia بسبب هبوط الضغط الشرياني
- الاستعمالات السريرية لـ phenoxybenzamine و الـ phentolamine محدودة في الوقت الحاضر
- يستعمل الـ prazosin و الـ doxazosin و الـ terazosin في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- يستعمل الـ alfuzosin و الـ tamsulosin لمعالجة ضخامة البروستات الحميدة benign prostatic hyperplasia

Phenoxybenzamine الـ

- يحصر المستقبلات الأدرنجية α_1 (بعد المشابك) و α_2 (قبل المشابك)
- يظهر تأثير الـ phenoxybenzamine بعد بضع ساعات من حقنه، ويستمر لمدة 24 ساعة تقريباً بعد جرعة وحيدة
- ينقص المقاومة الوعائية المحيطية، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia
- حصر المستقبلات الأدرنجية α_2 قبل المشبكية في القلب (زيادة تحرر الـ norepinephrine) يؤدي الى زيادة نتاج القلب نتيجة تنبيه المستقبلات β_1
- يعكس تأثيرات الـ epinephrine: مثلاً يمنع التقبض الوعائي بينما لا يؤثر على التوسع الوعائي الناجم عن تنبيه مستقبلات β وبالتالي ينخفض الضغط الشرياني (لا يعكس تأثيرات الـ norepinephrine، بل يقوم بإنقاصها)
- لايمك أي تأثير معاكس لـ isoproterenol (مشابه لمستقبلات β فقط)

الاستعمالات السريرية لـ Phenoxybenzamine

- يستعمل الـ **phenoxybenzamine** في معالجة pheochromocytoma (ورم القواتم)، وهو ورم مفرز للـ catecholamines من قبل خلايا مشتقة من لب الكظر:
 - يستعمل قبل العمل الجراحي للسيطرة على نوبات ارتفاع الضغط الشرياني
 - يكون مفيداً في المعالجة المزمنة لهذه الأورام، خاصة عندما تكون هذه الخلايا منتشرة، وبالتالي العمل الجراحي غير ممكن
- قد يكون الـ **phenoxybenzamine** فعالاً أحياناً في معالجة **Raynaud** داء
- قد يسبب هبوط ضغط انتصابي postural hypotension وتسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia
- يمنع استعماله عند وجود نقص في الجريان الإكليلي

Phentolamine الـ

- يحصر المستقبلات الأدرنجية α_1 و α_2 بشكل تنافسي
- يظهر تأثير الـ phentolamine بعد 4 ساعات من إعطائه
- قد يسبب هبوط ضغط انتصابي postural hypotension وتسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia، وهو يعكس أيضاً تأثيرات الـ epinephrine
- يستعمل في المعالجة قصيرة الأمد لـ pheochromocytoma، وقد يكون فعالاً أحياناً في معالجة داء Raynaud
- قد يسبب اضطرابات في نظم القلب مع ألم خناقي angina pain
- يمنع استعماله عند وجود نقص في الجريان الإكليلي

حاصرات $\alpha 1$ الانتقائية Selective $\alpha 1$ blockers

- تحصر المستقبلات الأدرنجية $\alpha 1$ بشكل تنافسي، وهي تشمل:
- prazosin, terazosin, doxazosin: وهي تستعمل في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- - alfuzosin, tamsulosin: وهي تستعمل في معالجة ضخامة البروستات الحميدة
- يتميز الـ doxazosin بمدّة التأثير الأطول بين هذه الأدوية
- تنقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطية، وتخفض الضغط الشرياني بإرخاء العضلات الملساء في الشرايين والأوردة (يمتلك الـ tamsulosin التأثير الأضعف على الضغط الشرياني)
- تتميز هذه الأدوية بتأثيرات ضئيلة على نتاج القلب والصبيب الدموي الكلوي بالمقارنة مع حاصرات α غير الانتقائية

α 1 antagonists

(Minipress*) Prazosin -
(Hytrin*) Terazosin -
(Cardura*) Doxazosin -
(Xatral*) Alfuzosin -
(Josir*) Tamsulosin -

الاستعمالات السريرية لحاصرات α_1 الانتقائية (1)

- يمكن استعمال prazosin, terazosin, doxazosin في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني
- يمكن للجرعة الأولى أن تحدث هبوطاً في الضغط الشرياني الانتصابي orthostatic hypotension وقد يحدث إغماء syncope
- يمكن تجنب هذا التأثير (الذي يدعى تأثير الجرعة الأولى first-dose effect) عن طريق البدء بجرعة صغيرة (ربع أو ثلث الجرعة الاعتيادية) وتناول الدواء قبل النوم
- استعمال حاصرات α_1 الانتقائية كمعالجة وحيدة قد يزيد خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure
- يزداد التأثير الخافض لضغط الدم عند مشاركة الـ prazosin مع مدر diuretic أو أحد حاصرات β
- يشترك الـ prazosin مع أحد المدرات لأنه يحبس الماء والصوديوم

الاستعمالات السريرية لحاصرات $\alpha 1$ الانتقائية (2)

- يمكن استعمال alfuzosin, tamsulosin كبديل للجراحة في معالجة ضخامة البروستات الحميدة
- حصر مستقبلات α ينقص مقوية العضلات الملساء في عنق المثانة والبروستات الأمر الذي يحسن جريان البول
- يتميز الـ tamsulosin بتأثير نوعي على المستقبلات $\alpha 1A$ الموجودة في العضلات الملساء للبروستات (تأثير ضئيل على الضغط الشرياني)
- ملاحظة: يمكن استعمال الـ finasteride والـ dutasteride، اللذين يثبطان الـ 5 α reductase (يحول testosterone إلى dihydrotestosterone) في معالجة ضخامة البروستات الحميدة (تنقص هذه الأدوية حجم البروستات)
- أهم التأثيرات غير المرغوبة لحاصرات α : هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب tachycardia، دوار vertigo، اضطرابات جنسية (تثبيط القذف أو القذف الراجع retrograde ejaculation)

الـ Yohimbine

- يحصر المستقبلات الأدرنجية α_2 بشكل انتقائي
- يستعمل أحياناً كمنشط جنسي sexual stimulant
- يعمل الـ Yohimbine بمستوى الجهاز العصبي المركزي حيث يزيد الفعالية الودية المحيطة
- يحصر بشكل مباشر مستقبلات α_2 ، حيث يستعمل لتخفيف التقبض الوعائي vasoconstriction المترافق مع داء Raynaud

حاصرات بيتا β -adrenergic blockers

- تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية β بشكل تنافسي، وهي تقسم إلى مجموعتين:

- حاصرات β غير الانتقائية nonselective: تؤثر على مستقبلات β_1 و β_2

- حاصرات β_1 الانتقائية cardioselective: تؤثر على مستقبلات β_1

- لا توجد حاصرات انتقائية لـ β_2 مهمة من الناحية السريرية

- تختلف هذه الأدوية بـ : - الفعالية الداخلية المقيدة للودي

- التأثيرات العصبية

- الحرائك الدوائية

- تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني، لكنها لا تسبب هبوط الضغط

- الانتصابي (لا تؤثر على مستقبلات α)

الاستعمالات السريرية لحاصرات بيتا

β -adrenergic blockers

● يمكن استعمال حاصرات β في الحالات التالية:

- ارتفاع الضغط الشرياني
- خناق الصدر angina pectoris
- اضطرابات نظم القلب cardiac arrhythmias
- احتشاء القلب myocardial infarction
- قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure
- فرط نشاط الدرق hyperthyroidism
- الزرق glaucoma
- الوقاية من الشقيقة migraine (الصداع النصفي)

الأ Propranolol (1)

- يشكل الأ propranolol النموذج التقليدي لحاصرات β ، وهو يحصر مستقبلات β_1 و β_2 بشكل غير انتقائي
- التأثيرات القلبية الوعائية:
 - نقص نتاج القلب (بطء قلب، نقص قلوصلية العضلة القلبية)
 - نقص عمل القلب ونقص الحاجة للأكسجين
- تتجم هذه التأثيرات عن حصر مستقبلات β_1 ، لذلك يكون الأ propranolol مفيداً في معالجة خناق الصدر
- يكون الأ propranolol فعالاً في تخفيف اضطرابات نظم القلب فوق البطينية، بينما يكون غير فعال في اضطرابات نظم القلب البطينية
- حصر مستقبلات β يمنع التوسع الوعائي (تنبيه β_2)، الأمر الذي ينقص الجريان الدموي المحيطي

الأ Propranolol (2)

- حصر مستقبلات β_2 في الرئتين يؤدي إلى حدوث تقبض قصبي، لذلك يمنع استعمال حاصرات β (خاصة غير الانتقائية) عند مرضى الربو أو التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD
- انخفاض الضغط الشرياني يسبب نقصاً في الجريان الدموي الكلوي الأمر الذي يؤدي إلى زيادة حبس الصوديوم وبالتالي زيادة حجم البلازما
- قد يسبب التأثير السابق نقصاً في التأثير الخافض للضغط الشرياني في بعض الحالات، لذلك نلجأ أحياناً إلى مشاركة حاصرات β مع المدرات لمنع احتباس الصوديوم
- تسبب حاصرات β نقصاً في سكر الدم (نقص تحرر الـ glucagon ونقص انحلال الـ glycogen)، لذلك يعطى بحذر عند مرضى السكري من النمط I
- تنقص حاصرات β أيضاً الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية لنقص سكر الدم

الاستعمالات السريرية لـ Propranolol (1)

• يمكن استعمال الـ propranolol في الحالات التالية:

- ارتفاع الضغط الشرياني: يؤثر بآليات متعددة (نقص نتاج القلب، تثبيط تحرر الـ renin، إنقاص الفعالية الودية المركزية)

- خناق الصدر **angina pectoris**: ينقص الـ propranolol حاجة العضلة القلبية لـ O_2 ، وبالتالي فهو يخفف الألم الصدري (يكون مفيداً في المعالجة المزمنة لخناق الصدر المستقر وليس في معالجة النوبة الحادة)

- فرط نشاط الدرق **hyperthyroidism**: يكون الـ propranolol وبقية حاصرات β فعالة في تثبيط التنبيه الودي الذي يحدث في فرط نشاط الدرق. قد تكون حاصرات β منقذة للحياة في العاصفة الدرقية (thyroid storm) (النوبة الحادة) من خلال الوقاية من اضطرابات نظم القلب الخطيرة

الاستعمالات السريرية لـ Propranolol (2)

● احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction:

- يمتلك الـ propranolol وبقية حاصرات β تأثيراً وقائياً، حيث تنقص احتمال حدوث احتشاء ثان

- إعطاء حاصرات β مباشرة بعد الاحتشاء، ينقص حجم الاحتشاء ويسرع الشفاء

- قد تنجم هذه التأثيرات عن حصر تأثيرات الـ catecholamines الجائلة في الدوران (زيادة الحاجة لـ O_2 في العضلة المصابة مسبقاً بالاحتشاء)

- ينقص الـ propranolol أيضاً معدل حدوث الموت المفاجئ الناجم عن اضطرابات النظم والتالي لاحتشاء القلب

● المعالجة الوقائية للشقيقة migraine: لإنقاص عدد النوبات وشدتها (قد تعتمد

آلية التأثير على حصر التوسع الوعائي الدماغى المحدث بالكاتيكولامينات)

التأثيرات الجانبية لـ Propranolol

- تشنج قصبي bronchoconstriction: يجب تجنب استعمال الدواء عند مرضى الربو القصبي والتناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD
 - اضطرابات نظم القلب arrhythmias: وقف المعالجة بحاصرات β بشكل مفاجئ يزيد خطر حدوث اضطرابات نظم القلب (يجب وقف المعالجة تدريجياً خلال أسبوع) الـ propranolol
 - اضطرابات استقلابية: نقص سكر الدم
 - التداخلات الدوائية:
- يمكن للأدوية التي تتداخل مع استقلاب الـ propranolol أن تقوي التأثير الخافض للضغط (cimetidine, ritonavir, fluoxetine, paroxetine)
- الأدوية التي تنبه استقلاب الـ propranolol يمكن أن تنقص تأثيراته، ومن هذه الأدوية: barbitorates, phenytoin, rifampin

الـ Nadolol والـ Timolol

- يحصر هذان المركبان مستقبلات β_1 و β_2 بشكل غير انتقائي، وهما أقوى من الـ propranolol
- يتميز الـ nadolol بمدة تأثير طويلة (12-24 ساعة)
- ينقص الـ timolol إنتاج الخلط المائي في العين
- يستعمل الـ timolol:
 - موضعياً: معالجة الزرق المزمن مفتوح الزاوية
 - جهازياً: معالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الحالات

حاصرات بيتا الانتقائية Selective β_1 blockers (1)

- تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية β_1 بشكل انتقائي، وهي تدعى أيضاً حاصرات β الانتقائية للقلب cardioselective
- من هذه الأدوية: acebutolol -
atenolol -
metoprolol -
esmolol -
- تحصر هذه الأدوية مستقبلات β_1 بجرعات أقل بـ 50-100 مرة من الجرعات المطلوبة لحصر مستقبلات β_2 (تأثير انتقائي بالجرعات الصغيرة)
- يمتلك الـ acebutolol بعض الفعالية الداخلية المقلدة للودي intrinsic agonist activity

حاصرات بيتا الانتقائية Selective β_1 blockers (2)

- تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني المرتفع، وتزيد تحمل الجهد في خناق الصدر angina pectoris
- يتميز الـ esmolol بمدة تأثير قصيرة جداً (حوالي 10 دقائق)، وهو يعطى وريدياً فقط عند الحاجة (أثناء الجراحة مثلاً)
- تتصف حاصرات β_1 الانتقائية بتأثيرات قليلة على الوظيفة الرئوية والمقاومة الوعائية المحيطية واستقلاب الكربوهيدرات (على الرغم من ذلك، يجب استعمالها بحذر عند مرضى الربو asthma)
- تستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى الذين لديهم خلل في الوظيفة الرئوية
- تكون هذه الأدوية مفيدة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السكري

Acebutolol, Pindolol

- يتميز الـ acebutolol والـ pindolol بأنهما يمتلكان بعض الفعالية الداخلية المقلدة للودي intrinsic sympathomimetic activity
- ارتباط هذه الأدوية بمستقبلات β يؤدي إلى تنبيهها الأمر الذي **يثبط تنبيه هذه المستقبلات بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ ذات التأثير الأقوى: epinephrine, norepinephrine**
- تكون النتيجة النهائية لهذه التأثيرات المعكوسة هي **تخفيض أقل لنظم القلب HR ونتاج القلب بالمقارنة مع حاصرات β التي لا تمتلك الفعالية الداخلية المقلدة للودي**
- تكون هذه الأدوية فعالة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق مع ببطء قلب معتدل
- يتأثر استقلاب الكربوهيدرات والشحوم بشكل أقل من الـ propranolol، لذلك تكون هذه الأدوية مفيدة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السكري
- لا تستعمل في معالجة اضطرابات النظم (بسبب تأثيرها المقلد الجزئي)

Labetolol, Carvedilol

- تحصر هذه الأدوية مستقبلات β بشكل عكوس، كما أنها تحصر مستقبلات α_1 محدثة توسعاً و عائياً محيطياً وبالتالي هبوط الضغط الشرياني
- لا تؤثر هذه الأدوية على مستويات السكر والدهون في الدم
- يفيد الـ labetolol في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى المسنين أو من العرق الأسود الذين تكون الزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية لديهم غير مرغوبة (بشكل عام، لا يستجيب المرضى من العرق الأسود لحاصرات β)
- يمكن استعمال الـ labetolol كبديل لـ methyldopa في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المحدث بالحمل pregnancy-induced hypertension
- يستعمل الـ labetolol وريدياً في المعالجة الإسعافية لنوبات ارتفاع الضغط الشرياني الشديد
- يترافق حصر مستقبلات α_1 مع هبوط ضغط انتصابي orthostatic hypotension و دوام dizziness

الأدوية المؤثرة على تحرر أو التقاط الناقل العصبي

- تؤثر بعض الأدوية على تحرر release أو التقاط uptake الناقل العصبي
- نذكر من هذه الأدوية:
 - ال reserpine
 - ال guanethidine
- على أية حال، تكون الاستعمالات السريرية لهذه الأدوية نادرة بسبب وجود مستحضرات حديثة أكثر فعالية مع تأثيرات جانبية أقل

β-adrenergic antagonists

Clinical uses	Receptor	Drug
<ul style="list-style-type: none"> - ارتفاع الضغط الشرياني - خناق الصدر - فرط نشاط الدرق - احتشاء العضلة القلبية - الشقيقة 	β1, β2	Propranolol (Inderal*)
<ul style="list-style-type: none"> - ارتفاع الضغط الشرياني - الزرق 	β1, β2	Nadolol (Corgard*) Timolol (Timacar*)
<ul style="list-style-type: none"> - ارتفاع الضغط الشرياني 	β1	Acebutolol (Sectral*) Atenolol (Tenormine*) Esmolol (Brevibloc*) Metoprolol (Lopressor*)
<ul style="list-style-type: none"> - ارتفاع الضغط الشرياني 	β1, β2	Pindolol (Visken*)
<ul style="list-style-type: none"> - ارتفاع الضغط الشرياني - قصور القلب الاحتقاني 	α1 β1, β2	Carvedilol (Kredex*) Labetolol (Trandate*)