12 | S.P 255 | 32

المقلدات الأدرنرجية

د. سفير حبيب

15/06/2020

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم ^_^

نكمل حديثنا عن الجهاز العصبي الودي لنتعرف بشكلٍ أفضل عن الأدوية المؤثرة به ونبدأ مع المشابهات الأدرنرجية.. بسم الله..

الصفات العامة للمقلدات (المشابهات) الأدرنرجية Adrenergic Agonists

- **معظم الأدوية الأدرنرجية مشتقة من** β-Phenylethylamine، **وهي تُقسم إلى مجموعتين:**

1. الكاتيكولامينات Catecholamines:

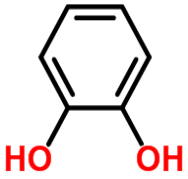
- **تشمل الأمينات المقلدة للودي** Sympathomimetic Amines، **والتي تحتوي على مجموعة** 3,4-Dihydroxy Benzene **(نواة البيروكاتيكول).**
- **من هذه الأدوية:**
  - **الدوبامين** Dopamine.
  - **الإبنفرين** Epinephrine.
  - **الإيزوبروتيرنول** Isoproterenol.
  - **النورإبنفرين** Norepinephrine.

2. المركبات غير الكاتيكولامينية Non-Catecholamines:

- **تشمل المركبات التي تنقصها مجموعات هيدروكسيل الكاتيكول** Catechol Hydroxyl.
- **تتضمن:**
  - **الأمفيتامين** Amphetamine.
  - **الإيفيدرين** Ephedrine.
  - **الفينيل إيفرين** Phenylephrine.

إن نواة البيروكاتيكول هي التي تخضع للاستقلاب من قبل أنزيمات COMT وMAO وبالتالي لا تُستقلب الـ Non-Catecholamines عن طريق هذه الأنزيمات.

يوضح الشكل جانبًا نواة الكاتيكول المكونة من زمرتي هيدروكسيل متصلتين بحلقة البنزن



alkamal
22330412

صفات المركبات الكاتيكولامينية Catecholamines

1. قدرة عالية High Potency:

حيث تبدي قدرة أكبر على تنبيه المستقبلات الأدرنرجية (ألفا وبيتا) **بشكل مباشر**.

2. تعطيل سريع Rapid Inactivation:

حيث أنها تستقلَب بالـ COMT ضمن المسافة المشبكية وبالـ MAO داخل العصبونات، كما تستقلَب ضمن أنسجة أخرى بواسطة COMT في جدار الأمعاء وMAO في جدار الأمعاء والكبد.

لذلك تكون مدة تأثير الكاتيكولامينات قصيرة عند إعطائها بالطرق الخلالية وتكون غير فعالة عند إعطائها بالطريق الفموي بسبب التعطيل السريع[1].

3. لديها نفوذية قليلة إلى الجهاز العصبي المركزي:

لأنها مركبات قطبية Polar (منحلة بالماء)، وعلى الرغم من ذلك فهي تبدي بعض التأثيرات السريرية التي تعزى إلى التأثير على الجهاز العصبي المركزي كالقلق والرجفان والصداع.

صفات المركبات غير الكاتيكولامينية Non-Catecholamines

- تتميز هذه المركبات التي تنقصها مجموعات الـ Catechol Hydroxyl **بأعمار نصفية طويلة**، لأنّها لا تتعطل بالـ COMT.
- **تعبُر المركبات غير الكاتيكولامينية الحاجز الدماغي الدموي بشكل أكبر** من الكاتيكولامينات، وبالتالي تأثيراتها العصبية المركزية أكبر[2].
- يشكّل كل من الفينيل إفرين Phenylephrine والإيفيدرين Ephedrine ركائز فقيرة للـ MAO، ولذلك نلاحظ أن مدة تأثيرهما أطول ويمكن إعطاؤهما عن طريق الفم.
- يمكن للأمفيتامين Amphetamine والإيفيدرين Ephedrine أن يؤثرا بشكل **غير مباشر** عن طريق زيادة تحرر الـ Catecholamines المختزنة.

آليات تأثير المشابهات الأدرنرجية

- تقسم آليات تأثير المشابهات الأدرنرجية إلى ثلاث مجموعات رئيسية:
  - غير مباشرة التأثير.
  - مباشرة التأثير.
  - مختلطة التأثير.

[1] حيث تُعطى بالحقن أو بالاستنشاق.
[2] حيث أن العامل الأهم لعبور الحاجز الدماغي الدموي هو الانحلالية بالدسم.

المشابهات مباشرة التأثير Direct-Acting Agonists

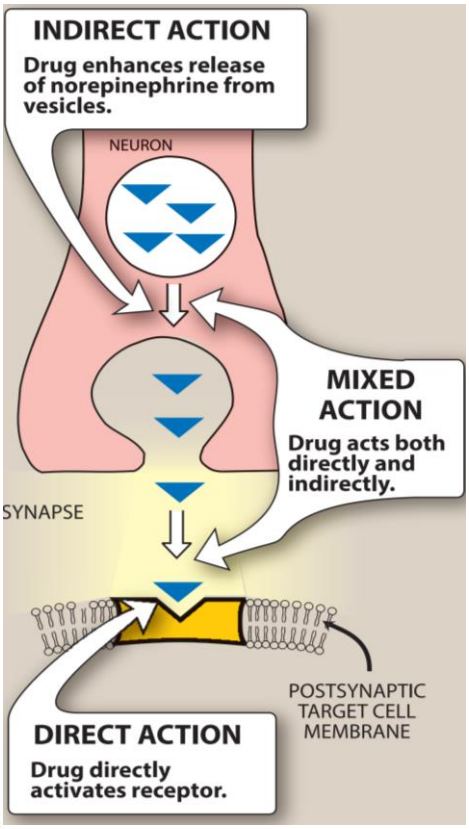
- تؤثر هذه المشابهات مباشرةً على **المستقبلات (ألفا أو بيتا)** مسببةً تأثيرات مشابهة لتلك الناجمة عن تنبيه الأعصاب الودية أو تحرر الـ Epinephrine من لب الكظر.
- من الأمثلة عليها المركبات الكاتيكولامينية: **الإبنفرين** Epinephrine، **النورإبنفرين** Norepinephrine، **الدوبامين** Dopamine، **الإيزوبروبانول** Isoproterenol.

المشابهات غير مباشرة التأثير Indirect-Acting Agonists

- تعمل المقلّدات غير مباشرة التأثير على:
  - منع عود التقاط النورإبنفرين (**حاصرات الالتقاط**) فيزداد تركيزه في المسافة المشبكية، ومثالها الكوكائين Cocaine.
  - أو الدخول إلى العصبونات ما قبل المشابك، مسببةً **زيادة تحرر النورإبنفرين من حويصلاته** في العصبونات الأدرنرجية قبل المشبكية، ومثالها الـ Amphetamine.
- تتضمن: **الأمفيتامين** Amphetamine، **الكوكائين** Cocaine، **التيرامين** Tyramine.

المشابهات مختلطة التأثير Mixed-Acting Agonists

- يمكن لبعض المشابهات أن تنبّه المستقبلات الأدرنرجية **بشكل مباشر** وأنّ تزيد تحرّر النورإبنفرين من العصبونات الأدرنرجية **بشكلٍ غير مباشر**.
- تتضمن:
  - **الميتاراميتول** Metaraminol.
  - **الإيفيدرين** Ephedrine.
  - **السودوفيدرين** Pseudoephedrine.



نلاحظ في الصورة جانبًا آليات تأثير الأنواع الثلاثة من المشابهات، حيث نلاحظ:

- آلية عمل المقلّدات مباشرة التأثير التي ترتبط بالمستقبل الأدرنرجي مباشرةً.
- آلية عمل المقلدات غير المباشرة التي تحفّز تحرر النورإبنفرين من حويصلاته.
- آلية عمل المقلّدات المختلطة التي تعمل بالطريقين المباشر وغير المباشر.

والآن لنتعرف بشكلٍ مفصل أكثر عن هذه المشابهات ولنبدأ مع المشابهات مباشرة التأثير..

المشابهات الأدرنرجية مباشرة التأثير Direct-Acting Adrenergic Agonists

- تستعمل المقلدات الأدرنرجية مباشرة التأثير بشكل واسع.
- حيث ترتبط هذه المقلدات بالمستقبلات الأدرنرجية **دون التداخل مع عصبونات ما قبل المشابك** (أي بدون أن تسبب زيادة في تحرر الناقل أو تمنع التقاطه).
- يقوم المستقبل المفعَّل Activated Receptor بتنبيه تركيب المراسيل الثانوية Second Messengers[3] والإشارات داخل الخلوية.
- يمكن تمييز عدة مجموعات من المقلدات حسب نوع المستقبل:
  - ✓ مشابهات المستقبلات الأدرنرجية α.
  - ✓ مشابهات المستقبلات الأدرنرجية α و β.
  - ✓ مشابهات المستقبلات الأدرنرجية β[4].

↙ جدول يوضح أنواع المشابهات الأدرنرجية مباشرة التأثير:

نوع المقلد تبعاً للمستقبل	المقلد الأدرنرجي مباشر التاثير
α and β Agonists	Epinephrine, Norepinephrine
α1 Agonists	Metaraminal, Phenylephrine, Mitodrine, Methoxamine
α2 Agonists	▪ المشابهات الايميدازولينية: Clonidine, Rilmenidine[5] ▪ مشابهات ألفا 2: α -Methyldopa
β1 and β2 Agonists	Isoprenaline, Orsciprenaline
β1 Agonists	Dobutamine
β2 Agonists	Albuterol (Salbutamol), Terbutaline, Pirbuterol, Fenoterol Salmeterol, Formoterol

[3] حسب نوع البروتين G.

[4] قد تكون هناك مشابهات انتقائية لألفا 1 أو ألفا 2 أو بيتا 1... (كالوارد في الجدول).

[5] شرح خارجي: كل من الكلونيدين والريلمينيدين هي من الإيميدازوليات التي تؤثر على المستقبلات الإيميدازولينية من النمط الأول مما يسبب تثبيط أنزيمات اصطناع الكاتيكولامينات، وبالتالي خفض الضغط الشرياني الجهازي.

ولنستهلّ تعرفنا على المشابهات مع الأدرينالين أو الإبنفرين لنتعلم تأثيراته وخواصه..

الإيبنفرين Epinephrine

- ❖ هو أحد الكاتيكولامينات الأربعة المُستعملة بشكل واسع.
- ❖ يُصنع الإيبنفرين من التيروزين Tyrosine في لب الكظر بشكل أساسي، ويتحرر مع كميات قليلة من النورإيبنفرين Norepinephrine في الجريان الدموي.
- ❖ يرتبط الإيبنفرين Epinephrine مع المستقبلات α و β، فهو يعتبر عام التأثير.
- ❖ تختلف تأثيرات الإيبنفرين **حسب الجرعة**[6]، حيث:

A. **بالجرعات الصغيرة** تسيطر تأثيراته على المستقبلات β في الجهاز الوعائي (**توسع وعائي**).

B. **بالجرعات الكبيرة** تكون التأثيرات على المستقبلات α أقوى ضمن الجهاز الوعائي (**تقبض وعائي**).

- ⟵ وبالتالي فإنّ تأثير الإيبنفرين على المقاومة الوعائية المحيطية يميل وسطياً إلى أن يسبب انخفاض في الضغط الشرياني الانبساطي[7].

ملاحظة:

- الكاتيكولامينات الأربعة المستعملة بشكل واسع هي الإبنفرين Epinephrine، النورإبنفرين Norepinephrine، الدوبامين Dopamine والدوبوتامين[8] Dobutamine.
- المركبات الثلاثة الأولى تُصطنع بشكل طبيعي في العضوية كنواقل عصبية Neurotransmitters، بينما الأخير هو مركب صنعي.

[6] المقصود هنا تأثيراته على المقاومة الوعائية المحيطية، لأن تأثيره على مستقبلات بيتا 1 القلبية لا يتغير مثلما يحدث على بيتا 2 وألفا.

[7] أو يبقيه طبيعياً وذلك نتيجةً للتوسع الوعائي الذي يحصل في أوعية أحشاء معينة مقابل التقبض الوعائي الذي يحصل في باقي أعضاء الجسم.

[8] سيتم شرحه لاحقاً (وهو مشابه لمستقبلات بيتا 1 القلبية).

التأثيرات الفارماكولوجية للـ Epinephrine

التأثيرات القلبية الوعائية (وهي التأثيرات الرئيسية له):

1. على مستوى القلب:

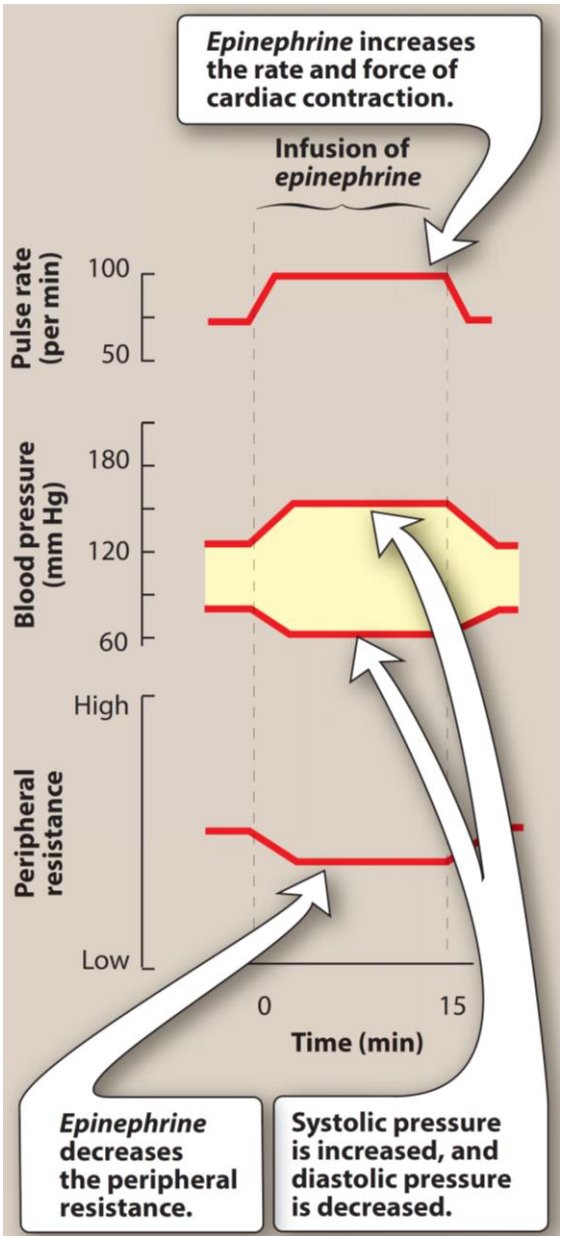
- يقوّي قلوصية العضلة القلبية بالتأثير على مستقبلات β_1 (Inotropic[9]↑: β_1 Action).
- يزيد معدل ضربات القلب بالتأثير على مستقبلات β_1 (Chronotropic[10]↑: β_1 Action).

⇦ بالتالي **يزيد نتاج القلب Cardiac Output**، وتزداد الحاجة للأوكسجين.

2. على مستوى الأوعية الدموية:

- يُقبّض الشُريّنات Arterioles في الجلد والأغشية المخاطية والأحشاء بالتأثير على **مستقبلات α_1** وبالتالي **تزداد** المقاومة الوعائية المحيطية TPR[11].
- يُوسّع الأوعية المغذية للكبد والعضلات الهيكلية بالتأثير على **مستقبلات β_2** وبالتالي **تنقص** المقاومة الوعائية المحيطية TPR.
- يُنقِص الجريان الدموي إلى الكلية بسبب التقبض الوعائي الحاصل.

⇦ بالتالي يكون التأثير الإجمالي للإيبنفرين على المقاومة الوعائية المحيطية تقريباً متوازن (زيادة في الضغط الإنقباضي Systolic BP ونقص خفيف[12] في الضغط الانبساطي Diastolic BP).



صورة توضح التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي لجرعات منخفضة من الإبنفرين

[9] يستخدم مصطلح inotropic للدلالة على الأدوية التي تؤثر على قلوصية العضلة القلبية.

[10] يستخدم هذا المصطلح للدلالة على الأدوية التي تؤثر على ميقاتية القلب من سرعة ونظم القلب.

[11] Total Peripheral Resistance.

[12] وقد يبقى طبيعياً كما ذكرنا أعلاه.

التأثيرات على الاستقلاب:

1. على مستوى استقلاب الشحوم:

- **يحرض** الإيبنفرين انحلال الشحوم Lipolysis بفعاليته المقلّدة لمستقبلات β_1 في النسيج الشحمي نتيجة تفعيله للأدينيليل سيكلاز[13] Adenylyl Cyclase.

2. على مستوى استقلاب السكريات:

- **يرفع** سكر الدم عن طريق:

↙ زيادة تحرر الغلوكاغون بالتأثير على $\beta 2$. ↙ نقص تحرر الأنسولين بالتأثير على $\alpha 2$.

↙ زيادة تحلل الغلوكوجين الكبدي بالتأثير على $\beta 2$.

↩ وبهذا نجد أن الإيبنفرين من **هرمونات الشدّة**، لأنه يتدخل عند نقص مستويات سكر الدم (له تأثيرات رافعة لسكر الدم).

التأثيرات على الجهاز التنفسي:

- يسبب الـ Epinephrine **توسعاً قصبياً** عن طريق التأثير مباشرةً على المستقبلات β_2 في العضلات الملس القصبية، فهو يزيل التقبّض القصبي التحسسي أو المُحدَث بالهيستامين، وقد يكون **منقذاً للحياة في الصدمة التأقيّة Anaphylactic Shock**.
- يخفف الـ Epinephrine الزلة التنفسية Dyspnea في نوبة الربو الحادة[14].
- يثبِّط الـ Epinephrine أيضاً تحرر الوسائط التحسسية كالهيستامين من الخلايا البدينة.

تحدث التأثيرات السابقة بواسطة المرسال الثانوي الـ cAMP.

الاستعمالات السريرية للـ Epinephrine

1. توقف القلب *Cardiac Arrest*[15]:

- يمكن استعمال الـ Epinephrine **لإعادة نظم القلب** في حال توقف القلب لأي سبب كان.
- وذلك عن طريق حقن الأدرينالين ضمن أجواف القلب (غالباً يحدث في حالة انخفاض الضغط الشديد حيث من الممكن ألا نرى وريد لذلك يفضل الحقن ضمن أجواف القلب).

---

[13] مستقبله من النمط G_s.

[14] نقُص استعماله الآن لهذا الغرض بسبب وجود أدوية أكثر انتقائية لمستقبلات بيتا 2.

[15] الأفضل في حالة توقف القلب هو جهاز الصدمة، لكن في حال عدم توافره نلجأ الى الإيبينفرين، كما يمكن استخدامهما كلاهما.

2. التشنجات القصبية Bronchospasm:

- **يستعمل الـ Epinephrine في معالجة:**

1. **الصدمة التأقية Anaphylactic Shock: يعد الخيار رقم واحد لمعالجة الصدمة التحسسية، حيث تتظاهر الصدمة التأقية بتشنج قصبي وانخفاض في الضغط الشرياني، والإيبينفرين يساعد في حل المشكلتين (يرفع الضغط ويعاكس التشنج القصبي المحدث بالهيستامين).**
2. **نوبات الربو الحادة.**

ملاحظة حول الربو:

- كان الأدرينالين سابقاً هو الخيار الوحيد لتدبير نوبات الربو، لكن لأن تأثيراته غير نوعية (حيث يشمل كل المستقبلات فينبه القلب ويقبض الأوعية ويرفع سكر الدم أيضاً) أصبح من الخيارات الأقل استخداماً لتدبير نوبات الربو.
- تستخدم حالياً منبهات β2 الانتقائية في المعالجة المزمنة للربو مثل الألبوتيرول، بدلاً من الأدرينالين، لأن مدة تأثيرها أطول، كما أنها خالية من التأثيرات القلبية.

3. الزرق Glaucoma[16]:

- **يستعمل الـ Epinephrine موضعياً <u>لإنقاص الضغط داخل العين</u>[17] في الزرق مفتوح الزاوية Open Angle Glaucoma.**

تذكرة عن الزرق: *_*

- الزرق له عدة أنواع وأشيعها الزرق مفتوح الزاوية.
- سمي بذلك لأن الزاوية بين القزحية والقرنية تصبح مفتوحة وواسعة.
- ويكون بسبب تراكم السوائل الناجم عن انسداد الفتحة التي تقوم بتصريفها.

4. يمكن إضافته إلى المخدرات الموضعية:

- **حيث أنَّ المخدرات الموضعية بمعظمها تمتلك خصائص موسعة للأوعية.**
- **حتى نحصل على نتيجة موضعية دون انتشار المخدر جهازياً (حيث أن توسع الأوعية الموضعية سيؤدي إلى انتشار الدواء خارج المنطقة الموضعية المراد تخديرها) نعمل على تقبيض الأوعية عن طريق الإبنفرين أو النورإبنفرين أو الفازوبرسين لمنع انتشار الدواء وحصر التأثير موضعياً.**

[16] لا يستعمل الآن، حيث نستعمل الكارباكول أو بيلوكاربين (مقلدات مباشرة للاستيل كولين) وغيره مما ذُكر سابقاً وسيذكر لاحقاً.

[17] إضافة من ليبنكوت: آلية عمله تكون بخفض إنتاج الخلط المائي من خلال تقبض أوعية الجسم الهدبي.

الحرائك الدوائية للـ Epinephrine

- يتميز الـ Epinephrine بأنَّ:
  - بدء تأثيره سريع فهو **إسعافي**، مع مدة تأثير قصيرة (يتخرب سريعاً).
  - يعطى وريدياً IV في الحالات الإسعافية، كما يمكن إعطاؤه أيضاً:
    - حقناً تحت الجلد.
    - بالأنبوب ضمن الرغامى.
    - بالاستنشاق.
    - موضعياً في العين (لعلاج الزرق مفتوح الزاوية)[18].
  - تُطرح مستقلَباته غير الفعالة في **البول** كحمض الفانيليل ماندليك Vanillylmandelic Acid والميتانفرين Metanephrine.

التأثيرات الجانبية للـ Epinephrine

1. نزف دماغي:

من الممكن أن يسببه نظراً للزيادة الملحوظة في ضغط الدم (لا سيما إذا كان من يأخذ الدواء مريض ارتفاع ضغط دم مُغيَّب).

2. اضطرابات في نظم القلب:

خاصةً عند المعالجين بالديجيتال Digitaline والذين لديهم مشاكل قلبية كنقص التروية، فالإيبنفرين يقوم بزيادة ضربات القلب مما يزيد الحاجة للأكسجين فيدخل المريض بحالة خنّاق صدر أو احتشاء قلب.

3. تأثيرات عصبية مركزية[19]:

كالقلق، الخوف، التوتر، الصداع والرجفان.

4. وذمة رئوية Pulmonary Edema:

تحصل بسبب قصور القلب وبالتالي ارتشاح السوائل إلى النسيج الرئوي.

أهم التأثيرات الجانبية للإيبنفرين هي تأثيره على القلب.

[18] كما ذكرنا سابقاً لا يتم إعطاء الإبنفرين عن طريق الفم لأنه يتخرب عن طريق أنزيمات الـ COMT وMAO ضمن الأنبوب الهضمي.

[19] فهو يستطيع مرور الحاجز الدماغي الدموي لكن بكميات ضئيلة.

تداخلات الـ Epinephrine

فرط نشاط الدرق:

- يمكن للـ Epinephrine أن يزيد الأعراض القلبية الوعائية لمرضى فرط نشاط الدرق، حيث يكون لدى هؤلاء المرضى تسرع في القلب وأحياناً اضطراب في نُظم القلب.

⇐ بالتالي **يجب خفض جرعة الـ Epinephrine** إذا كان من الضروري إعطاءه لهؤلاء المرضى.

الكوكائين Cocaine:

- **تزداد التأثيرات القلبية الوعائية للـ Epinephrine عند مشاركته مع الكوكائين.**
- فكما نعلم أن الكوكائين Cocaine عبارة عن مقلد ودي غير مباشر، يمنع عود التقاط الكاتيكولامينات من قبل العصبونات الأدرنرجية ما قبل المشبكية مما يزيد تركيز النورأدرينالين في الشق المشبكي.

⇐ بالتالي حصول تنبيه ودي شديد قد يؤدي لحصول اضطراب نظم القلب أو ارتفاع شديد في الضغط الشرياني.

السكري:

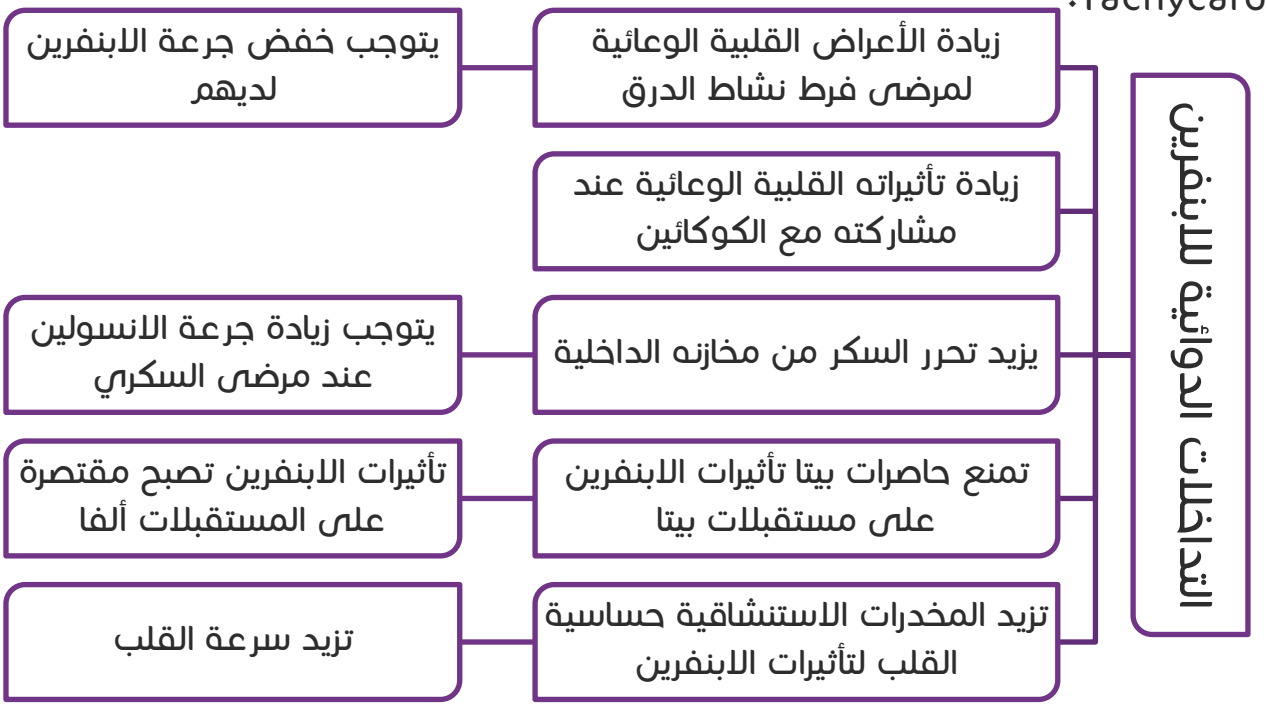
- يسبب الـ Epinephrine زيادة في تحرر السكر من المخازن الداخلية، الأمر الذي قد يتطلب **زيادة جرعة الأنسولين Insulin عند مرضى السكري**، لا سيما إذا كان المريض معتمد على الأنسولين، فيجب علينا عند إعطائه الإيبنفرين تعديل جرعات الأنسولين المُعطاة والمراقبة المستمرة لدى هؤلاء المرضى.

حاصرات بيتا:

- **تمنع حاصرات بيتا β تأثيرات الـ Epinephrine على مستقبلات بيتا β**، الأمر الذي يجعل تأثيرات تنبيه المستقبلات ألفا α بدون معاكسة، وبالتالي زيادة المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني (الانبساطي بشكل أدق).
- فإذا أصيب مريض يأخذ حاصرات بيتا (كالأتينولول Atenolol بسبب ارتفاع الضغط) بصدمة تأقية على سبيل المثال، فإنَّ هذا يستدعي إعطاء المريض جرعة أدرينالين Adrenaline إسعافية، ولكن مستقبلات بيتا محصورة بالأتينولول، الأمر الذي يجعل تأثيرات الأدرينالين **مُقتصرة على المستقبلات α فقط**، وبالتالي التأثير الموسع للقصبات والأوعية الذي نبحث عنه لن نجده، فالذي سيحصل هو تقبض وعائي شديد.

المخدرات الاستنشاقية (كالهالوتان والإيثر):

- **تزيد المخدرات الاستنشاقية حساسية القلب لتأثيرات الإبينفرين**، وبالتالي تسرع القلب Tachycardia.



والآن ننتقل للحديث عن نوع آخر من المشابهات مباشرة التأثير، النورإبنفرين..

النورإبنفرين Norepinephrine

❖ هو **الناقل العصبي الرئيسي Neurotransmitter للأعصاب الأدرنرجية**، لذلك يفترض -من الناحية النظرية- أن يؤثر على جميع المستقبلات الأدرنرجية.

❖ لكنّه -من الناحية العملية- عندما يُعطى بجرعات علاجية عند الإنسان، تكون المستقبلات **α هي الأكثر تأثراً** بالإضافة إلى بيتا من النمط الأول **دون أن يؤثر على مستقبلات بيتا 2**.

التأثيرات الفارماكولوجية للـ Norepinephrine

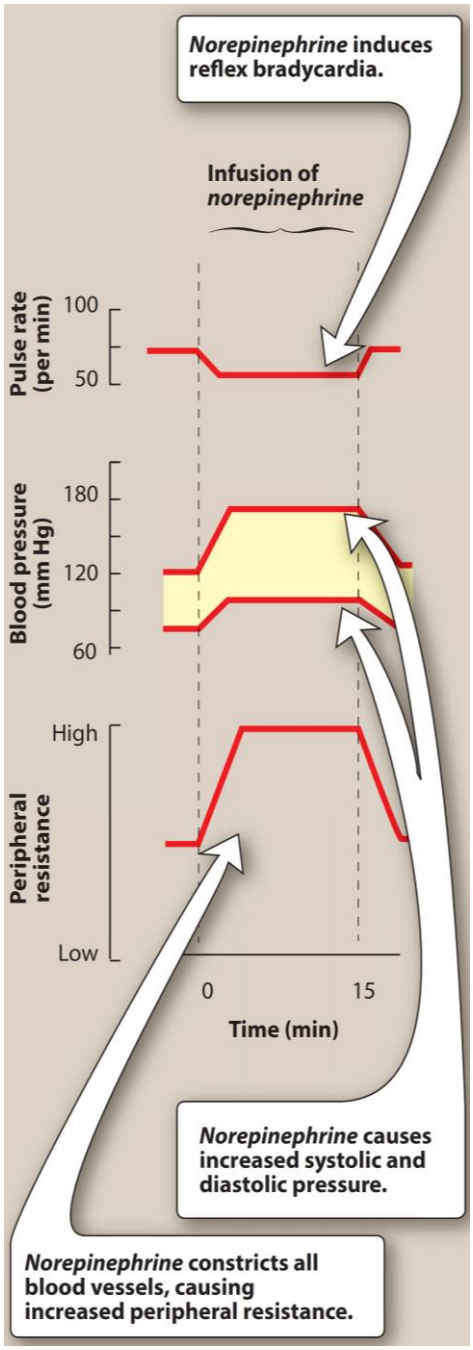
التأثيرات القلبية الوعائية:

1. التأثيرات الوعائية:

- زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية TPR: حيث يحصل **تقبّض وعائي شديد** لمعظم السرير الوعائي، نتيجة التأثير على المستقبلات ألفا 1 effect α_1 وبالتالي ارتفاع الضغط الشرياني.
- زيادة الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي.

يسبب الـ Norepinephrine تقبضاً وعائياً أكبر من الـ Epinephrine، لأنه لا يحرض التوسع الوعائي المعاوض الناجم عن تنبيه مستقبلات β2 في الأوعية الدموية المغذية للعضلات الهيكلية.

2. التأثيرات القلبية (منعكس مستقبلات الضغط Baroreceptor Reflex):



التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي للنورابنفرين

- يزيد الـ Norepinephrine قلوصية العضلة القلبية في النسيج القلبي **المعزول**[20]، في حين أنَّ هذا التأثير يكون ضئيلاً أو حتى معدوماً في الكائن الحي.
- وذلك لأنَّ التأثير الناجم عن ارتفاع الضغط الشرياني[21] يُحرِّض **زيادة انعكاسية في الفعالية المبهمية** Vagal Activity[22] من خلال تنبيه مستقبلات الضغط (مستقبلات بارو).
- هذا **البطء الانعكاسي للقلب** Reflex Bradycardia يكفي لمعاكسة التأثيرات الموضعية للنورابنفرين على نظم القلب Chronotropic Effect، ولكنّ هذه المعاوضة الانعكاسية لا تلغي التأثيرات الإيجابية للنورإبنفرين على قلوصية العضلة القلبية Inotropic Effect.
  - أي أنَّ الزيادة في عدد ضربات القلب موجودة ولكنها ليست كبيرة، نتيجة الفعالية المبهمية.

يكون التأثير الإجمالي للنورإبنفرين زيادة الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي.

3. تأثير المعالجة بالنورإبنفرين والمُسبقة بالـ Atropine (حاصر لتأثير نظير الودي):

- إذا أُعطي الـ Atropine (الذي يقوم بحصر نقل التأثيرات المبهمية نظيرة الودية الموسكارينية) قبل النورابنفرين، فإنَّ تأثير هذا الأخير على القلب يكون أكثر وضوحاً (كأن يسبب تسرّع قلبي أكثر وضوحاً Tachycardia).

[20] بشكل أدق يزيد كل من النظم والقلوصية القلبية على القلب المعزول، مما يؤدي لارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي.
[21] نتيجة تنبيه مستقبلات ألفا من النمط الأول وعدم معاكستها بتنبيه β_2 (زيادة شديدة في الضغط الانبساطي).
[22] لتحقيق التوازن بين الفعالية الودية ونظيرة الودية.

التأثيرات على الجهاز التنفسي:

- يُفسِّر التأثير الضعيف لـ Norepinephrine على مستقبلات β_2 **عدم فعاليته في معالجة الربو القصبي**، أي ليس لديه القدرة لتوسيع القصبات.

التأثيرات على السكر:

- تأثيراته مرتبطة بشكل أساسي **بتثبيط تحرر الأنسولين**.
- فيرفع مستوى سكر الدم لكن بنسبة أخفض من الإبنفرين.

الاستعمالات السريرية لـ Norepinephrine

- يمكن أن يُستعمل الـ Norepinephrine **لمعالجة الصدمة**[23]، لأنه يزيد المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي يزيد الضغط الشرياني، ولكن يفضل استعمال الـ Dopamine أو الـ Metaraminol لأنهما لا يخفضان الصبيب الدموي الكلوي كما يفعل النورابنفرين[24].
- لا يستعمل الـ Norepinephrine في معالجة الربو.
- عندما يستعمل الـ Norepinephrine كدواء، فإنه يدعى أحياناً الليفارتيرنول Levarterenol.

الحرائك الدوائية لـ Norepinephrine

- يمكن إعطاء الـ Norepinephrine **وريدياً IV** لبدء التأثير السريع، حيث يبدأ تأثيره بعد 1-2 دقيقة من نهاية التسريب الوريدي، وبالتالي فإن الطريق الوريدي هو الطريق المفضَّل.
- يمتص بشكل ضئيل بعد الحقن تحت الجلد SC، في حين أنه يتخرب في الأمعاء إذا أعطي بالطريق الفموي.

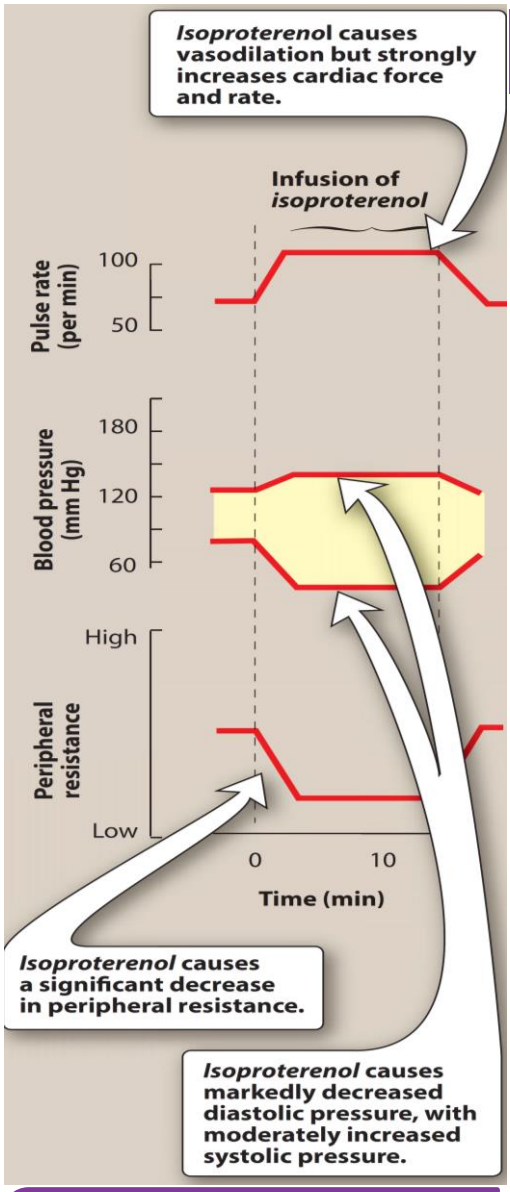
الإيزوبروتيرينول Isoproterenol

- ❖ **مشابه تركيبي صنعي مباشر** (كاتيكولامين صنعي)، ينبِّه بشكل رئيسي **مستقبلات β1 وβ2** ويكون تأثيره ضعيف على مستقبلات α.
- ❖ **عدم انتقائيته** هي إحدى سلبياته التي تحد كثيراً من استعماله.

[23] تذكر: للصدمات أنواع، منها صدمة نقص الحجم، الصدمة الانتانية، الصدمة التحسسية، الخ...

[24] الدوبامين يوسع الأوعية الكلوية أما النورأدرينالين والأدرينالين يقبضان الأوعية الكلوية، وهذا أمر مهم يجب أخذه بعين الاعتبار أثناء معالجة حالات الصدمة، حيث أننا نحاول الوصول للشفاء مع تقليل التأثيرات الجانبية للعلاجات المستخدمة، لذلك يفضل استخدام الدوبامين لهذه الحالات.

التأثيرات الفارماكولوجية للـ Isoproterenol



تأثيرات الإيزوبروتيرينول على الجهاز القلبي الوعائي

التأثيرات القلبية الوعائية:

- يسبب **زيادة في نظم القلب HR وقلوصيته Contractility** بالتنبيه الشديد[25] لمستقبلات بيتا 1 القلبية، مما يؤدي إلى زيادة نتاج القلب CO، وارتفاع الضغط الانقباضي.
  - ← بالتالي فإنَّ فعاليته مشابهة للـ Epinephrine على القلب، لذلك فهو مفيد في معالجة **الحصار الأذيني البطيني** Atrioventricular Block **وتوقف القلب** Cardiac Arrest.
- **يوسّع الشريّنات** في العضلات الهيكلية بالتأثير على المستقبلات بيتا 2 (دون معاكسة من قبل α1) مؤدياً إلى **نقص المقاومة المحيطية TPR** بشكل كبير، وبالتالي نقص الضغط الانبساطي.
- يزيد الـ Isoproterenol الضغط الشرياني الانقباضي بشكل طفيف، لكنه ينقص الضغط الشرياني الانبساطي بشكل كبير، أيّ ينتج عنه فرق كبير بين الضغط الانقباضي والانبساطي.

التأثيرات الرئوية:

- **يوسّع القصبات بشكل سريع** بالتأثير على مستقبلات بيتا من النمط الثاني β_2 action، لذلك فهو يمتلك فعالية مشابهة للـ Epinephrine في معالجة نوبات الربو الحادة عندما يعطى بالاستنشاق (وهو الطريق الموصى به) أو الطرق الخلالية[26].
- يستمر التأثير السابق لمدة ساعة تقريباً، كما يمكن تكرار الجرعة.

يمكن أن يزيد تحلل الشحوم وسكر الدم، لكن ليس لهذه التأثيرات أهمية سريرية.

[25] وردت كلمة شديد بالسلايدات، لكن ما سنراه هو أنه سيرفع الضغط الانقباضي بشكل طفيف.

[26] ولكن بوجود منبهات بيتا 2 الانتقائية (التي يكون تأثيرها محدّد على القصبات دون القلب) لم يعد الـ Isoproterenol مُستعملاً بكثرة.

الاستعمالات السريرية للـ Isoproterenol

- **لتنبيه القلب في الحالات الإسعافية** (في حال عدم توفر الأدرينالين مثلاً).
- استعماله **نادر** كموسع قصبي.
- الحصار الأذيني البطيني.
- توقف القلب.

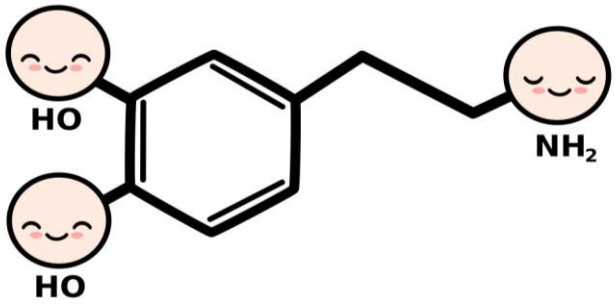
الحرائك الدوائية للـ Isoproterenol

- يمكن إعطاؤه بالطرق الخلالية والاستنشاق وطريق تحت اللسان.
- يشكل ركيزة ضعيفة للـ COMT وهو لا يتأثر بالـ MAO.

ومن المقلدات كاتيكولامينية المنشأ أيضاً الدوبامين...

الدوبامين Dopamine

- الدوبامين هو الناقل العصبي في العصبونات الدوبامينرجية Dopaminergic، وهو أحد الكاتيكولامينات الطبيعية.
- يصنّع في الجهاز العصبي المركزي CNS ولبّ الكظر.
- يوجد العديد من المستقبلات النوعيّة للدوبامين: D_1، D_2، D_3، D_4، D_5.
- كما يمكن للدوبامين أيضاً أن ينبّه المستقبلات الأدرينرجيّة، حيث يقوم بـ:
  A. إحداث تقبّض وعائي من خلال **تنبيه مستقبلات α_1 الوعائية بالجرعات العالية**.
  B. **تنبيه مستقبلات β_1 القلبيّة بالجرعات المنخفضة**.
  C. كما يمكن للدوبامين أن ينبه مستقبلات β_2[27].
- تتواجد المستقبلات D_1 و D_2 في السرير الوعائي المحيطي (الكلوي والمساريقي)، حيث يسبب توسّعاً وعائياً[28]، فيؤدي إلى تحسين التروية الكلوية ويحافظ على وظيفة الكلية سوية.
- تتواجد المستقبلات D_1[29] أيضاً في العصبونات الأدرينرجيّة ما قبل المشبكيّة، حيث يتداخل تفعيلها مع تحرر النورإيبنفرين Norepinephrine.



تظهر الصورة جانبًا البنية الكيميائية للدوبامين، حيث نلاحظ نواة البيروكاتيكول المميزة للمركبات الكاتيكولامينية

[27] لكن تأثيراته الرئيسية تتركز على المستقبلات β_1 القلبية ومستقبلات ألفا 1 الوعائية، وليس له تأثير على المستقبلات ألفا 2.
[28] لاحظ أن الدوبامين ينبّه مستقبلات $\alpha 1$ مما يؤدّي إلى تقبّض الأوعية، وينبّه مستقبلات D1 و D2 ويسبب توسّعاً وعائياً.
[29] D_2 حسب ليبنكوت.

التأثيرات الفارماكولوجية للدوبامين

التأثيرات القلبيّة الوعائية:

- يمارس الدوبامين تأثيره المنبّه على **مستقبلات β1 القلبية** مؤدّياً إلى:
  1. زيادة نظم القلب HR، أي أنّه يؤثر على الميقاتية Chronotropic Effect.
  2. زيادة القلوصيّة Contractility، أي أنّه يؤثر على التقلص العضلي Inotropic Effect.
  - فهو **يزيد من النتاج القلبي**، مؤدياً إلى ازدياد الحاجة للأوكسجين O_2.
- ينبّه الدوبامين بجرعاتٍ أكبر مستقبلات α_1 في الجهاز الوعائي Vasculature مسبباً تقبّضاً وعائياً Vasocontraction، **وزيادةً في المقاومة الوعائية المحيطية** TPR.

يمكن إعطاء الدوبامين كمقوي للقلب في حال عدم توافر الدوبوتامين حيث يستخدم في حالة قصور القلب الحاد وليس المزمن الذي يتم علاجه باستخدام الديجيتالينات وعلى رأسها الديجوكسين.

التأثيرات الكلوية والحشوية:

- **يوسّع الدوبامين شُريانَات الكلية والأحشاء** نتيجة تفعيل مستقبلاته النّوعية (D1 + D2).
- إذ يوجد في الكلية مستقبلات دوبامينرجيّة مشابهة لما يوجد في العقد الذّاتية والجهاز العصبيّ المركزيّ.
- **هذه المستقبلات الدوبامينرجية لا تتأثر بحاصرات α أو β**، لذلك يكون الدوبامين مفيداً في معالجة الصّدمة Shock (مثل صدمات نقص الحجم)، حيث أنّه يرفع الضغط الدموي الشرياني، وبنفس الوقت يحافظ على الجريان الدموي للكلية وأحشاء أخرى، أي يحافظ على وظيفة الكلية بشكل جيد (حيث أنّ الصدمة قد تترافق مع زيادة الفعاليّة الودّية التي تؤثر على وظيفة الكلية).

الاستعمالات السريريّة للدوبامين

1. الدواء المختار في معالجة الصّدمة:

✓ يستخدم في معالجة الصّدمة Shock، حيث يُعطى بالتسريب المستمرّ، وهو رافع للضغط الشّرياني بآليتين:

A. تنبيه مستقبلات β_1 القلبية مؤدّياً إلى زيادة نتاج القلب CO.

B. تنبيه مستقبلات α_1 الوعائية مؤدّياً إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية TPR.

2. يحسّن التروية الدموية في الكلية والأحشاء:

✓ حيث يؤدي إلى:

A. زيادة معدل الرشح الكبي Glomerular Filtration Rate (GFR).

B. إطراح الصوديوم Sodium Diuresis.

✓ يعتبر أفضل بكثير من النورإيبنفرين في معالجة الصدمة، لأن النورإيبنفرين ينقص الجريان الدموي الكلوي (عن طريق التقبض الوعائي الكلوي) مما يؤثر على الوظيفة الكلوية سلباً.

تذكر أنَّ: الأدرينالين هو الدواء المختار لعلاج الصدمات التحسسية.

والدوبامين هو الدواء المختار لعلاج الصدمات مثل صدمة نقص الحجم.

التأثيرات الضارة للدوبامين

➢ الجرعات الزائدة من الدوبامين تعطي تأثيرات مشابهة للتنبيه الودي[30].

➢ يُستقلب بواسطة إنزيمات الـ COMT والـ MAO إلى **حمض الهوموفانيليك** Homovanilic Acid، لذلك تكون التأثيرات غير المرغوبة عابرة كالغثيان، ارتفاع الضّغط الشرياني واضطرابات النّظم (مدة التأثير قصيرة نسبياً).

ومن المشابهات الأخرى مباشرة التأثير أيضاً الدوبوتامين..

الدوبوتامين Dobutamine

✧ هو مركب **صنعي ينبّه انتقائياً مستقبلات β_1 القلبية**[31]، فهو يزيد من نظم القلب ونتاجه.

✧ يستعمل سريرياً لـ:

- **زيادة نتاج القلب** Cardiac Output في قصور القلب الاحتقاني Congestive (CHF) Heart Failure، لكن الأفضل لعلاج قصور القلب هو الديجوكسينات[32] (خصوصاً قصور القلب المزمن)، ويمكن أن يكون الدوبيوتامين أحد الخيارات بسبب صفاته الانتقائية حيث يستعمل في حالات قصور القلب الاحتقاني خاصةً في الحالات الإسعافية.
- **زيادة قلوصيّة القلب** Contractility بعد جراحة القلب.

---

[30] نتيجة التأثير على مستقبلات ألفا 1 وبيتا 1.

[31] كما أنّ له بعض التأثيرات على مستقبلات β_2.

[32] تعتمد آلية عملها على تثبيط الـ ATPase القلبية الأمر الذي يزيد تراكيز الـ Ca^{+2} داخل الخلوية وبالتالي القلوصية، كما أنها تنقص من النقل الكهربائي بين الأذينات والبطينات وبالتالي تمنح القلب فرصة أكبر لأن يتروّى، فهي العلاج الأفضل لقصور القلب المزمن.

✧ يزيد الدوبيوتامين نتاج القلب مع زيادة بسيطة للنظم القلبي، **فهو لا يزيد من الحاجة للأوكسجين**، وهي ميّزة رئيسية هامة بالمقارنة مع المقلّدات الودية الأخرى، لأنَّ زيادة الحاجة للأوكسجين عند مريض مصاب بقصور القلب الاحتقاني سيزيد وضعه سوءاً.

ملاحظات:

- يجب الحذر عند استعمال الدوبيوتامين عند المرضى المصابين بالرّجفان الأذيني Atrial Fibrillation، لأنّه يزيد من النّقل الأذيني البطيني Atrioventricular Conduction، فهو قد يزيد الحالة سوءاً.
- نستعمل الديجوكسين بشكل مفضل عند مرضى قصور القلب المزمن أما للحالات الحادة فيمكن أن نستخدم أدوية أخرى (منبهات β1 كالدوبيوتامين أو مثبطات الفوسفوداي إستراز).

الأوكسيميتازولين Oxymetazoline

✧ هو مركب صنعي ينبّه انتقائياً **جميع مستقبلات ألفا بشكل مباشر** (وبشكل خاص α_1).

✧ يؤثر على مستقبلات α في الأوعية المغذّية لمخاطية الأنف والملتحمة (مؤدياً إلى تقبضها) لإنقاص الجريان الدموي (أي تخفيف الاحتقان الأنفي أو تخفيف احمرار العين).

✧ حيث أنّ استعماله محصور موضعيّاً (بصورة رئيسية في العين والأذن كمقبض وعائي).

✧ فهو يوجد في العديد من المركبات التي تستعمل في:

- **العين**: مثل القطرات العينية التي تستخدم **لتخفيف احمرار العين** الناجم عن:
  - ↵ مياه السباحة المعقمة بالكلور.
  - ↵ العدسات اللاصقة.
  - ↵ الرشح (الذي قد يترافق مع التهاب ملتحمة).

  والتي تعتبر عوامل محرّضة لزيادة الوارد الدموي لأغشية العين.
- **الأنف**: مثل الرذاذ الأنفي الذي يستخدم **كمضاد احتقان**.

✧ يُمتص الأوكسيميتازولين إلى الجريان الدموي بغض النظر عن طريق الإعطاء.

✧ قد يسبب العصبية Nervousness، الصداع واضطرابات النوم، لذلك **استعمالاته الجهازية شبه معدومة**.

مضادات الاحتقان بمعظمها هي مشاركة مقلد أدرنرجي مع مضاد هيستامين، وأحياناً يمكن أن نضيف الباراسيتامول أو أدوية أخرى مسكنة للألم.

الفينيل إفرين Phenylephrine

✧ هو مركب **صنعي يرتبط بصورة رئيسية بمستقبلات α_1** أكثر من α_2.

تأثيراته:

- مقبّض وعائي Vasoconstrictor، فهو رافع للضغط الشرياني **الانقباضي والانبساطي**.
- لا يؤثّر على القلب لكنّه يحرّض بطء قلب انعكاسي خفيف[33] Reflex Bradycardia، عند إعطائه بالطرق الخلاليّة المختلفة Parenteral وذلك نتيجةً للتنبيه المبهمي كرد فعل على ارتفاع الضغط الشرياني وهي آلية متواسطة بمستقبلات الضغط.

استعمالاته:

1. موضعياً:

- على الاغشية المخاطية **كمضاد للاحتقان الأنفي**، حيث ينتج عنه تقبّض وعائي طويل الأمد.
- كموسّع حدقي.

2. جهازياً:

- كرافع للضغط الشرياني (في حالات الصدمة مثلاً).
- في إنهاء حالات تسرّع القلب فوق البطينيّة Supraventricular Tachycardia لأنه يسبب بطء قلب انعكاسي.

الميثوكسامين Methoxamine

✧ هو مركب **صنعي يرتبط بصورة رئيسية بمستقبلات α_1** أكثر من α_2.

تأثيراته (مشابهة لتأثيرات الفينيل إفرين الجهازية):

1. يرفع الضغط الشرياني عن طريق تنبيه مستقبلات α_1 في الشرينات مؤدياً إلى حدوث **تقبض وعائي** Vasoconstriction ← يُستعمل في حالات الصدمة.
2. يؤثر على العصب المبهم بحيث يسبب حدوث **بطء قلب انعكاسي** ← مفيد في معالجة نوبات تسرعات القلب فوق البطينية الانتيابية Paroxysmal Supraventricular Tachycardia.

استعمالاته:

✧ يستعمل الـ Methoxamine لمعاكسة هبوط الضغط الشرياني أثناء الجراحة التي تتطلب استعمال الـ Halothane كمخدر (وهي ميزة هامة له).

[33] وعلى الرغم من ذلك فإنه يرفع الضغطين الانقباضي والانبساطي، لأن عملية التقبض الوعائي تشمل طوري الضغط الانقباضي والانبساطي وليست حكراً على الطور الانبساطي.

✧ من المهم أن نعلم أنّ المخدرات الهالوجينية كالهالوتان تجعل القلب حساساً للكاتيكولامينات، فإذا استخدمنا أحد المقلدات الودية فإنَّ الزيادة في ضربات القلب أو ظهور اضطرابات النظم تكون شديدة، لكن الميثوكسامين يختلف عن معظم الأدوية الأدرينرجية الأخرى بأن استعمال هذه **المخدرات الهالوجينية لا يسبب زيادة في حساسية القلب تجاه الميثوكسامين**، أي أنه لا يُحدِث اضطرابات في النظم القلبي[34] بعد استعمال هذه المخدرات.

هالوجينات + مقلد ودي (معظمها عدا الميثوكسامين) = ازدياد حساسية القلب للودي (زيادة ضربات القلب أو ظهور اضطرابات نظم).

الكلونيدين Clonidine

✧ الـ Clonidine هو مشابه أدرنرجي، **يرتبط انتقائياً بمستقبلات α_2**.

✧ بما أنه انتقائي لـ α_2 ذات التوضع قبل المشبكي بشكل أساسي، فإن إعطاؤه يسبب تثبيط إفراز النواقل العصبية الودية (النورإبنفرين)، وبالتالي:

- تنخفض الفعالية الودية المركزية.
- تتناقص التأثيرات على α و β.
- تتناقص التأثيرات على القلب والأوعية الدموية.
- ينخفض الضغط الشرياني.

✧ يؤثر الـ Clonidine مركزياً حيث يثبط المراكز الودية المحركة الوعائية، الأمر الذي ينقص التنبيه الودي في المحيط.

استعمالاته:

1. **معالجة ارتفاع[35] الضغط الشرياني الأساسي**[36] بسبب تأثيره على الـ CNS.
2. تخفيف الأعراض المرافقة لمتلازمة سحب Drawl المورفينات، الـ Benzodiazepines أو الـ Opiates، حيث تعطى المادة نفسها بجرعات متناقصة تدريجياً مع بعض المهدئات ومن الممكن أن يعطى الكلونيدين بسبب التأثيرات المركزية التي يمتلكها على الجهاز الودي.

---

[34] بسبب وجود حالة بطء القلب الانعكاسي الذي يعاكس حالة التسرع.

[35] بينما المقلدات الودية الأخرى تستعمل في حالات الصدمة أي في حالات انخفاض الضغط.

[36] غير معروف السبب، والذي يشكل معظم حالات ارتفاع الضغط الشرياني.

الميتابروتيرينول Metaproterenol

✧ يشبه الـ Isoproterenol من الناحية الكيميائية، لكنه **ليس من الكاتيكولامينات**، أي أنّه لا يتأثر بالـ COMT.

↵ لذلك يستعمل بالطريق الفموي أو بالاستنشاق Inhalation.

✧ الميزة الأساسية له هي تأثيراته **شبه الانتقائية على مستقبلات بيتا 2** (تأثيرات قليلة على القلب)، ولم يعد يستخدم منذ فترة طويلة لظهور مركبات جديدة أكثر انتقائية منه.

✧ يحسن الوظيفة التنفسية ويوسع القصبات حيث **يستعمل في:**

1. معالجة الداء الرئوي الانسدادي المزمن[37] COPD.
2. معاكسة التشنّج القصبي Bronchospasm.
3. سابقاً كموسع قصبي لمعالجة الربو قبل ظهور منبهات β_2 الانتقائية حديثاً.

والآن نستعرض أهم المشابهات الودية التي تؤثر على المستقبلات β_2 والتي تتألف بدورها من نوعين: قصيرة الأمد وطويلة الأمد، ونبدأ بالمشابهات قصيرة الأمد...

المقلدات الودية الانتقائية لمستقبلات β_2

❖ استعمالها الأساسي في علاج الربو القصبي والـ COPD.

❖ بما أنها منبهة لـ β_2 فهي ترخي الألياف العضلية الملساء[38] ومنها القصبية ← **توسع قصبي**.

المشابهات (المقلدات) قصيرة الأمد

الألبوتيرول (السالبوتامول) Albuterol، البيربوتيرول Pirbuterol، التربوتالين Terbutaline:

- تتميز بأنها مقلدات انتقائية **قصيرة التأثير** لمستقبلات $\beta 2$، حيث يدوم تأثيرها 3-6 ساعات.
- كما أن **تأثيراتها سريعة الظهور** (خلال أقل من 5 دقائق)، وتبلغ القيمة العظمى بعد 15-30 د.
- يمكن إعطاؤها **بالإرذاذ**.
- تستعمل بصورة رئيسية كموسعات قصبية Bronchodilators.

[37] من المهم أن نكون على تذكرة دائمة بأن الأدواء القصبية المزمنة تُعالج بالمقلدات الانتقائية (أو شبه الانتقائية) للمستقبلات الأدرنرجية $\beta 2$ القصبية.

[38] تذكرة: توجد $\beta 2$ في القصبات، الكبد والعضلات الهيكلية، أما $\alpha 1$ توجد في الأحشاء، الجلد والأغشية المخاطية.

- يكون تأثيرها الموسع للقصبات **مشابهاً لتأثير مقلدات β غير الانتقائية** على القصبات (مثل الـ Metaproterenol) مع تنبيه قلبي أقل[39].
- تستعمل بشكل رئيسي في معالجة:

☜ التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD. ☜ الربو القصبي.

المشابهات (المقلدات) طويلة الأمد

السالميترول Salmeterol، الفورموتيرول Formoterol:

- تتميز بأنها مشابهات انتقائية **مديدة التأثير** لمستقبلات β_2، حيث تدوم فترة تأثيرها وسطياً لمدة 12 ساعة بعد جرعة واحدة بالإرذاذ (بالمقارنة مع أقل من 3 ساعات لـ Albuterol).

لذلك فهي تعطى مرة أو مرتين يومياً حسب الحالة.

- يتميز السالميترول -بخلاف الفورموترول- ببدء تأثير بطيء نسبياً.
- تعطى بالإرذاذ أو عن طريق الفم.
- تستعمل كموسّعات قصبيّة Bronchodilators، شأنها شأن المقلدات التي تؤثر على هذه المستقبلات، حيث تستخدم في:

☜ **العلاج الأساسي الوقائي لمرضى الربو**[40] وذلك لتخفيف شدة وتواتر النوبات، وليس لعلاج نوبات الربو لأن بدء تأثيرها بطيء.

☜ تعتبر الدواء الأول في **معالجة الربو الليلي Nocturnal Asthma**[41]، عند المرضى العرضيين Symptomatic Patients الذين يتناولون أدوية أخرى للربو.

- ينصح بعدم إعطائها كمعالجة وحيدة، فهي فعالة بشكل كبير عند مشاركتها مع الستيروئيدات القشرية Corticosteroids التي تعطى عن طريق **الاستنشاق**[42]، حيث نستفيد من تأثيرات الستيروئيدات القشرية **كمضادات التهاب**.

---

[39] قد تسبب بعض الجرعات تأثيرات جانبية بسيطة على القلب، لأن هذه الأدوية ليست انتقائية 100٪ ولكن تأثيرها يكون أقل من الميتابروتيرينول.

[40] ليست الخيار الأول في علاج الربو وإنما الكورتيزولات بالطريق الاستنشاقي مع إضافة موسعات قصبية لها.

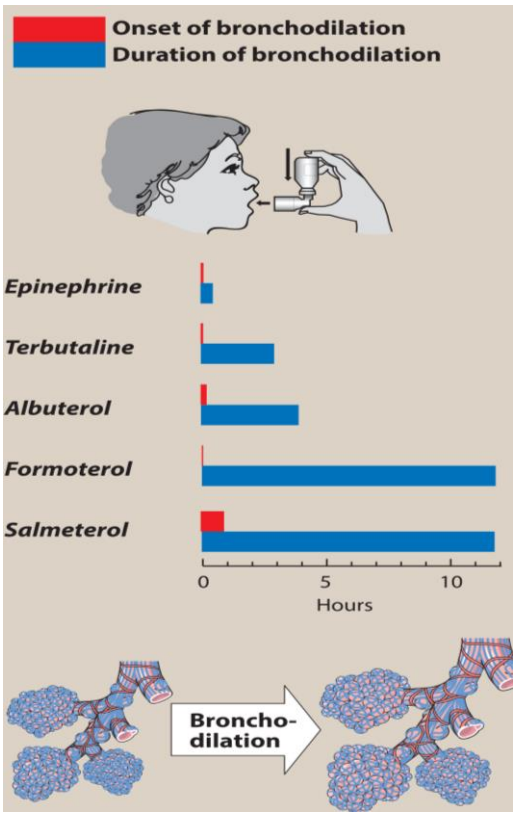
[41] حالة موقظة من النوم (أو قبل النوم)، يعاني خلالها المريض من أعراض الربو المعروفة، ولها أسباب عديدة كالأليرجينات، التدفئة الهوائية، الخ...

[42] إن استعمال الستيروئيدات القشرية على المدى البعيد له تأثيرات جانبية ضارة، لذلك يفضّل استعمالها عن طريق الاستنشاق، وعدم استعمالها جهازياً عبر الفم أو الحقن الوريدي إلا في الحالات القصوى.

لماذا نستخدم الستيروئيدات القشرية:

- بما أن الآلية الإمراضية للربو تتضمن التشنج القصبي نستعمل مشابهات β_2 كموسّعات قصبية.
- أما بالنسبة للالتهاب المزمن (المتضمن زيادة المفرزات المخاطية والوذمة) في الربو فنستعمل مضاد التهاب وهو الستيروئيدات القشرية لإيقاف تصنيع اللوكوترينات.

- **هناك مركب جديد منبه لـ β_2 مديد التأثير جداً (تأثيره 24 ساعة) يدعى <u>الإنداكاتيرول</u>[43].**
- **لكنه في الوقت الحاضر لم يحصل على الترخيص لاستعماله في علاج الربو، إنما فقط لعلاج الـ COPD بالمشاركة مع الحاصرات الموسكارينية (مثل غليكوبيرونيوم Glycopyrronium وهو مديد التأثير أيضاً).**



توضح الصورة الفرق بين الألبوتيرول والتربوتالين قصيرة التأثير من جهة، وبين الفورموتيرول والسالميترول طويلة التأثير من جهة أخرى، حيث نلاحظ الاختلاف في كل من مدة التأثير (استدامة التأثير في الأسفل)، وفي المدة التي يحتاجها الدواء لكي يظهر تأثيراته (بدء التأثير في الأعلى)

والآن بعد أن أنهينا الحديث عن المقلدات الأدرنرجية مباشرة التأثير ننتقل للحديث عن المشابهات الأدرنرجية غير مباشرة التأثير..

المشابهات الأدرنرجية غير مباشرة التأثير
Indirect-Acting Adrenergic Agonists

❖ **تعمل المشابهات الأدرنرجية ذات التأثير غير المباشر على:**

- ♦ **زيادة تحرر الـ Norepinephrine من النهايات العصبية ما قبل المشبكية.**
- ♦ **تثبيط عود التقاط الـ Norepinephrine.**

[43] Indacaterol: an ultra-long-acting beta-adrenoceptor agonist

❖ تقوم هذه الأدوية بزيادة تأثيرات الـ Norepinephrine المنتج في العضوية عن طريق زيادة تركيزه في الشق المشبكي، ولكنها لا تؤثر مباشرة على المستقبلات ما بعد المشبك.

❖ نذكر من هذه الأدوية:

♦ Amphetamine (زيادة تحرر النورأدرينالين بشكل أساسي + منع التقاطه).

♦ Cocaine (منع التقاط النورأدرينالين). ♦ Tyramine (زيادة تحرر النورأدرينالين).

الأمفيتامين Amphetamine

➢ تعتمد آلية تأثير الـ Amphetamine على:

1. منع التقاط الـ Norepinephrine.
2. زيادة تحرر الـ Norepinephrine من المخازن داخل الخلوية.

التأثيرات الدوائية:

1. عصبية مركزية:

↵ الأرق Insomnia.

↵ زيادة التنبُّه Alertness.

↵ نقص الشهية Appetite.

↵ نقص الإحساس بالتعب Fatigue.

2. محيطية:

زيادة الضغط الشرياني بشكل ملحوظ (التأثير على مستقبلات α في الأوعية الدموية، ومستقبلات β في القلب بشكل غير مباشر).

يستعمل في الحالات التالية:

1. فرط الحركة عند الأطفال Hyperactivity (مرض نفسي/عصبي إلى حد ما)[44]:

- هي حالة تؤدي إلى غياب الانتباه والتركيز على الفعاليات والنشاطات المفيدة عند الأطفال.
- يتم معالجتهم بالأمفيتامين من أجل زيادة التركيز والتنبّه لديهم.

2. النّوم الانتيابي Narcolepsy:

- حيث يكون المريض في قمّة نشاطه ثم **فجأةً** يقع في نوبة من النوم[45].
- هنا نلجأ إلى زيادة التنبيه بالأمفيتامين.

[44] فرط النشاط / نقص الانتباه Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (NIMH).

[45] على عكس الحالة الطبيعية التي يشعر الإنسان فيها بالنعاس ومن ثم يخلد للنوم.

3. ضبط الشهية Appetite:

- يقوم بإنقاص الشهية، والمساعدة بتخفيف الوزن.

ملاحظات:

- الاستعمال المديد له يسبب تأثيرات جانبية شديدة وغير مرغوبة[46].
- لقد تم إدخال هذا العقار في الأدوية المساعدة على تخفيف الوزن.
- كان الأمفيتامين يُستخدم من قبل الطلاب في فترات الامتحان عند شعورهم بالجوع وكذلك لزيادة نشاطهم وتركيزهم، لكنّ تم منع استخدامه لأنه يسبب الإدمان.

التيرامين[47] Tyramine

- تعتمد آلية تأثير الـ Tyramine على **زيادة تحرر النورأدرينالين** من المخازن داخل الخلوية.
- ليس له أي أهمية كدواء، لكنه مهم لأنه موجود في الأغذية المخمَّرة كالجبنة والخمر Fermented Foods.
- ما يهمنا هنا هو التداخلات التي تحدثها الأدوية مع هذه الأغذية، مثلاً إذا أعطينا مريض منبه ودي وهو يتناول الأغذية المخمرة، ستزيد الفعالية الودية.
- يؤكسَد التيرامين عادة بالـ MAO في الأنبوب المعدي المعوي.

الكوكائين Cocaine

- من المخدرات التي تحدث الإدمان، كما يستخدم **كمخدر موضعي**[48].
- يتميز عن بقية المخدرات الموضعية **بقدرته على حصر الـ ATPase** (التي تتفعّل بحركة شوارد الصوديوم Na^+ والبوتاسيوم K^+)، حيث أن الـ ATPase ضرورية لإعادة التقاط Reuptake النورإبنفرين ← فهو **حاصر التقاط**.
- عند تثبيط الـ ATPase، يتراكم النورإبنفرين في المسافة المشبكية مؤدّياً إلى زيادة الفعالية الوديّة، وتقوية تأثيرات الإبنفرين والنورإبنفرين.

---

[46] فهو مركب غير كاتيكولاميني يستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي مما يسبب تأثيرات عصبية جانبية خطيرة عند الاستعمال المديد، كما أنه مسبب للإدمان.

[47] لم يشرحها الدكتور.

[48] من خلال حصر قنوات الصوديوم.

- تزداد أيضاً **مدة تأثير** الإبنفرين والنورإبنفرين، لذلك تعطي الجرعات الصغيرة من الكاتيكولامينات تأثيرات ضخمة جداً عند شخص يتناول الكوكائين[49].
- يمكن للكوكائين أن **يرفع الضغط الشرياني** كما في الأمفيتامين بسبب تأثيره على مستقبلات α في الأوعية الدموية ومستقبلات β في القلب بشكل غير مباشر.
- ليس له أي استعمال سريري وإنما يعد من المخدرات الخطرة جداً.

ملاحظة:

- يجب التمييز بين مخدرات الـ Anesthetics (من ضمنها الكوكائين الذي يسبب الشعور بالنشوة High Feeling) وبين مخدرات Analgesics (كالأفيونات) والمخدرات Narcotics المثبطة للجهاز العصبي والمسببة للنوم (من ضمنها البنزوديازيبينات).
- فهذه عوائل منفصلة، لكن المصطلح العربي يُستخدم لوصف أيّة مادة تُذهب العقل.

ننتقل للحديث عن المقلدات الودية ذات التأثير المختلط التي تجمع بين التأثير المباشر على المستقبلات والتأثير غير المباشر بزيادة تحرر النورأدرينالين..

المشابهات الأدرنرجية ذات التأثير المختلط
Mixed-Action Adrenergic Agonists

❖ تعمل المشابهات الأدرنرجية ذات التأثير المختلط على:

1. زيادة تحرر الـ Norepinephrine من النهايات العصبية قبل المشبكية بتأثير غير مباشر.
2. تنبيه المستقبلات الأدرنرجية على الأغشية بعد المشبك بتأثير مباشر.

❖ نذكر من هذه الأدوية:

- ♦ الإيفيدرين Ephedrine والسودوفيدرين Pseudoephedrine.
- ♦ الميتارامينول Metaraminol.

الإيفيدرين Ephedrine والسودوفيدرين Pseudoephedrine

- قلويدات نباتية[50]، يتم تركيبهما كيميائياً في الوقت الحاضر، يتميزان بتأثير مختلط:
  1. زيادة تحرر الـ Norepinephrine من النهايات ما قبل المشبكية.
  2. تنبيه المستقبلات α و β الأدرنرجية (تنبيه شامل للجهاز الودي).

[49] مثلاً مريض يتعاطى الكوكائين واضطررنا لإعطائه مقلد ودي فقد يتعرض لاحتشاء قلب.

[50] Alkaloids مواد نباتية قلوية، تحتوي ذرة أو أكثر من الآزوت.

- لا يحتوي الـ Pseudoephedrine والـ Ephedrine على مجموعات الكاتيكول، وبالتالي فهما لا يتخربان بالـ COMT أو الـ MAO (مدة تأثير أطول من الكاتيكولامينات).
- يمتصان بشكل ممتاز بعد الإعطاء الفموي، وهما يعبران إلى الجهاز العصبي المركزي[51] (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.

الإيفيدرين Ephedrine

تأثيرات الـ Ephedrine:

- ✓ يسبب زيادة في الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي بسبب **التقبض الوعائي** والتنبيه القلبي.
- ✓ يسبب **توسعاً في القصبات**، لكنه أقل قوة من الـ Epinephrine أو الـ Isoproterenol وأبطأ منهما، لذلك فهو يستعمل أحياناً في المعالجة المزمنة للربو أو الوقاية لمنع حدوث النوبات (لا يفيد في النوبات الحادة).
- ✓ يقوي القدرة الانقباضية ويحسن الوظيفة الحركية في الوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis، خاصة عند استعماله بالمشاركة مع مثبطات الـ Cholinesterase.
- ✓ **يحسن الأداء الرياضي** واستخدامه يخضع لضوابط محددة لدى الرياضيين المحترفين، حيث يعتبر من المنشطات الممنوعة لدى الرياضيين بشكل عام.
- ✓ ينبه الجهاز العصبي المركزي بشكل خفيف (لأنه يجتاز الحاجز الدموي الدماغي) مسبباً:
  - ☜ نقص الإحساس بالتعب Fatigue.
  - ☜ زيادة التنبه Alertness.
  - ☜ الأرق Insomnia.

الاستعمال السريري لـ Ephedrine:

1. لمعالجة الربو (عملياً تستعمل منبهات β2 وستيروئيدات قشرية وأدوية حديثة مثل مضادات اللوكوترينات ونادراً جداً الثيلومين والأكزانيدات[52]).
2. مضاد لاحتقان الأنف (تأثير مقبض وعائي موضعي).
3. رفع الضغط الشرياني كما في حالة الصدمة (وهناك خيارات أفضل كما ذكرنا).

[51] يجتازان الحاجز الوعائي الدماغي، فهما من المركبات غير الكاتيكولامينية.
[52] مضادات حيوية.

تناقَص استعمال الـ Ephedrine بسبب توفر مستحضرات دوائية أفضل تمتلك تأثيرات علاجية أكثر قوة مع تأثيرات جانبية أقل.

السودوفيدرين Pseudoephedrine

استعمال الـ Pseudoephedrine:

- **مضاد لاحتقان الأنف[53] والجيوب الأنفية أو قناة أوستاش Eustach بشكل رئيسي.**
- **يتم تحويل الـ Pseudoephedrine إلى Methamphetamine (المشابه للأمفيتامين المسبب للإدمان) بشكل غير شرعي، لذلك يجب وضع بعض القيود على استعمال الـ Pseudoephedrine.**

تسهيلات الحفظ *_*

عنوان الفقرة	الجملة
الاستعمالات السريرية للابنفرين	While the prisoner was eating a meal of glucose and thinking about the time he will be free, his heart stopped as he was shocked by the news of his innocent
	Glucose = Glaucoma, Free = Epinephrine, Heart stopped = Cardiac arrest, Shocked = Anaphylactic Shock
الاستعمالات السريرية للنورابنفرين	Leave your "NO State" in the Shack
	Leave = Levarterenol, NO = Norepinephrine, Shack = Shock
الاستعمالات السريرية للدوبامين	I was shocked when he stole my wallet and said "it's mine", although it was the 1st time in my life when I improved immediately after the shock
	Mine = Dopamine, 1st = Drug of choice, Shock = Drug for shock Improve = increase the blood flow to kidney
الاستعمالات السريرية للدوبوتامين	A bat has a perfect control on his wings when it flies, although it fails to see anything
	A bat = Dobutamine, control = Contractility, fails = Congestive Heart Failure

[53] حيث يعتبر أشيع دواء يستخدم حالياً له.

Not every girl can make the line of the eyeliner perfectly; some effects of the eyeliner may stuck in the nose of some girls wrongly	الاستعمالات السريرية للاوكسيميتازولين
Line = Oxymetazoline, Eyeliner = Eye drop, Nose = Nose Drop	
You may think that Friday is for relaxing, but all your thoughts will disappear when you hear that your son has an injury in his eye and nose while he is playing in the park, and your day will be full of tensions	الاستعمالات السريرية للفينيل افرين
Friday = Phenylephrine, eye and nose = Eye and Nose Drop, full of Tensions = Increase the Diastolic and Systolic Pressure	
Some Guys think that the exam is the same as Friday, but then an unknown event make them tense and run as if they are in a trace to make the best results	الميثوكسامين
Exam = Methoxamine, Friday = the common effects between Methoxamine and Phenylephrine, tense = the drug increase the blood pressure, Trace = the treatment of tachycardia, Unknown = the effect on the Vagus nerve	
The addicted need a help, because their lives are filled with tensions	الكلونيدين
Need = clonidine, Addicted = to decrease the symptoms of drawl the drugs, tensions = to treat the Hypertension	
They invented the metro to expansive the network of traffic in Barcelona	الميتابروتيرينول
Metro = Metaproterenol, Expansive = to dilate, Barcelona = a sign to bronchioles and to use the drug for treatment the chronic obstructive pulmonary diseases	
When the patient has an x-ray for his chest, the doctor notices a short line in the image, so he tries to remember the rule of this medical case	مشابهات بيتا 2 قصيرة الأمد
,Chest = a sign for the respiratory diseases, Line = Terbutaline Rule = Albuterol & Pirbuterol, Short= Short-acting bronchodilator effect	

مشابهات بيتا 2 طويلة الأمد	Saleem always stays awake at night to form a good slogan for his brand
	Saleem = Salmeterol, Form = Formoterol, Night = Nocturnal Asthma, Brand = the long-acting effect on the bronchioles
الامفيتامين	Tamim is a fit athlete who helps people to be more active, but he always falls asleep because he gets very tired
	Tamim = Amphetamine, fit = the control of appetite, Active = the treatment of Hyperactivity, Falls asleep = the treatment of Narcolepsy
السودوفيدرين	This boy is playing Sudoku with his sick friend, he will get a nasal congestion
	Sudoku = Pseudoephedrine, congestion = to treat the nasal congestion
الايفدرين	David was shocked by the news of converting the bank to ATM machine
	David= Ephedrine, shocked= treatment of shock cases converting= decongestant, ATM= Asthma Treatment

↙ جدول عرضه الدكتور ولم يشرحه عن أهم مستقبلات β الأدرينرجية:[54]

النسيج	المستقبل	الفعل	الفعل المعاكس
القلب: ▪ العقد الـ SA والـ AV ▪ سبيل التوصيل ▪ الخلايا الليفية العضلية	β_1	1. زيادة الفعالية الودية 2. زيادة التوصيل الأتوماتيكي 3. زيادة القدرة التقلصية	المستقبلات الكولينيرجية (الموسكارينية M_2)
العضلات الملساء الوعائية	β_2	توسع الأوعية	مستقبلات α_1 الأدرينرجية
العضلات الملساء القصبية	β_2	توسع القصبات	المستقبلات الكولينرجية
الكلى	β_1	زيادة تحرر الرينين	مستقبلات α_1 الأدرينرجية
الكبد	β_2	1. زيادة حل الغليكوجين 2. زيادة تحلل الشحوم[55]	مستقبلات α_1 الأدرينرجية

[54] جدول مأخوذ من السلايدات، حيث يوجد بعض التناقضات مع ما أخذناه سابقاً أو إضافات أخرى لم يتطرق لها الدكتور خلال المحاضرة.

[55] الأصح علمياً زيادة تحلل الغليكوجين وزيادة استحداث السكر، حيث أن تحلل الشحوم متواسط بـ بيتا 1 وبيتا 3.

النسيج الشحمي	β_2[56]	زيادة تحلل الشحوم	مستقبلات α_2 الأدرينرجية
العضلات الهيكلية	β_2	1. ازدياد قبط البوتاسيوم 2. ازدياد تحلل السكر 3. يوسع الشرايين في العضلات الهيكلية	ـــ
العضلة الهدبية للعين	β_2	التقلص	المستقبلات الكولينرجية
السبيل المعدي المعوي	β_2	إنقاص الحركية	المستقبلات الموسكارينية M_3
الحويصل الصفراوي	β_2	إرخاء	المستقبلات الكولينرجية
المثانة	β_2	إرخاء العضلة الدافعة	المستقبلات الكولينرجية
الرحم	β_2	إرخاء	الأوكسيتوسين

↙ جدول من السلايدات:

المقلّد	مستقبله	استعماله السريري
الأدرينالين	α_1, α_2 β_1, β_2	1. نوبات الربو الحادة 2. الأفضل للصدمة التأقية 3. الزرق مفتوح الزاوية (موضعياً) 4. مع المخدرات الموضعية
النورأدرينالين	α_1, α_2 β_1	معالجة الصدمة
الإيزوبروتيرينول	β_1, β_2	منبه للقلب
الدوبامين	الدوبامينية، α_1, β_1	1. الصدمة 2. قصور القلب الاحتقاني 3. رفع الضغط الشرياني
الدوبوتامين	β_1	قصور القلب الاحتقاني
أوكسيميتازولين	$\alpha_2 < \alpha_1$	مضاد لاحتقان الأنف
الفينيل إفرين	α_1	1. مضاد احتقان الأنف 2. رفع الضغط الشرياني 3. معالجة تسرع القلب فوق البطيني
الميثوكسامين	α_1	تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي

[56] الأصح علمياً بيتا 1 وبيتا 3.

الكلونيدين	انتقائي α_2 لـ	ارتفاع الضغط الشرياني
الميتابروتيرينول	$\beta_1 < \beta_2$	معالجة تشنج القصبات والربو
الألبوتيرول، البريبوتيرول، التربوتالين	انتقائي β_2 لـ	معالجة التشنج القصبي (تأثير قصير الأمد)
السالميترول، الفورموترول	انتقائي β_2 لـ	معالجة التشنج القصبي (تأثير طويل الأمد)
الأمفيتامين	α, β, CNS	1. معالجة ADHD لدى الأطفال 2. النّوم الانتيابي 3. ضبط الشهية
الإيفيدرين، السودوفيدرين	α, β, CNS	1. الربو المزمن 2. معالجة احتقان الأنف 3. رفع الضغط الشرياني

فيديو كابلان بعنوان
Direct Act
Adrenoceptor Agonists

فيديو كابلان بعنوان
Indirect Act Adreenergic
Receptor Agnonists

فيديوهات سكيتشي

ختام محاضرتنا نرجو لكم التوفيق..
لا تنسونا من صالح دعائكم..