



“A GOAL  
WITHOUT A PLAN  
IS JUST A  
WISH.”

—ANTOINE DE SAINT-EXUPERY

Autonomic Nervous System الجهاز العصبي المستقل

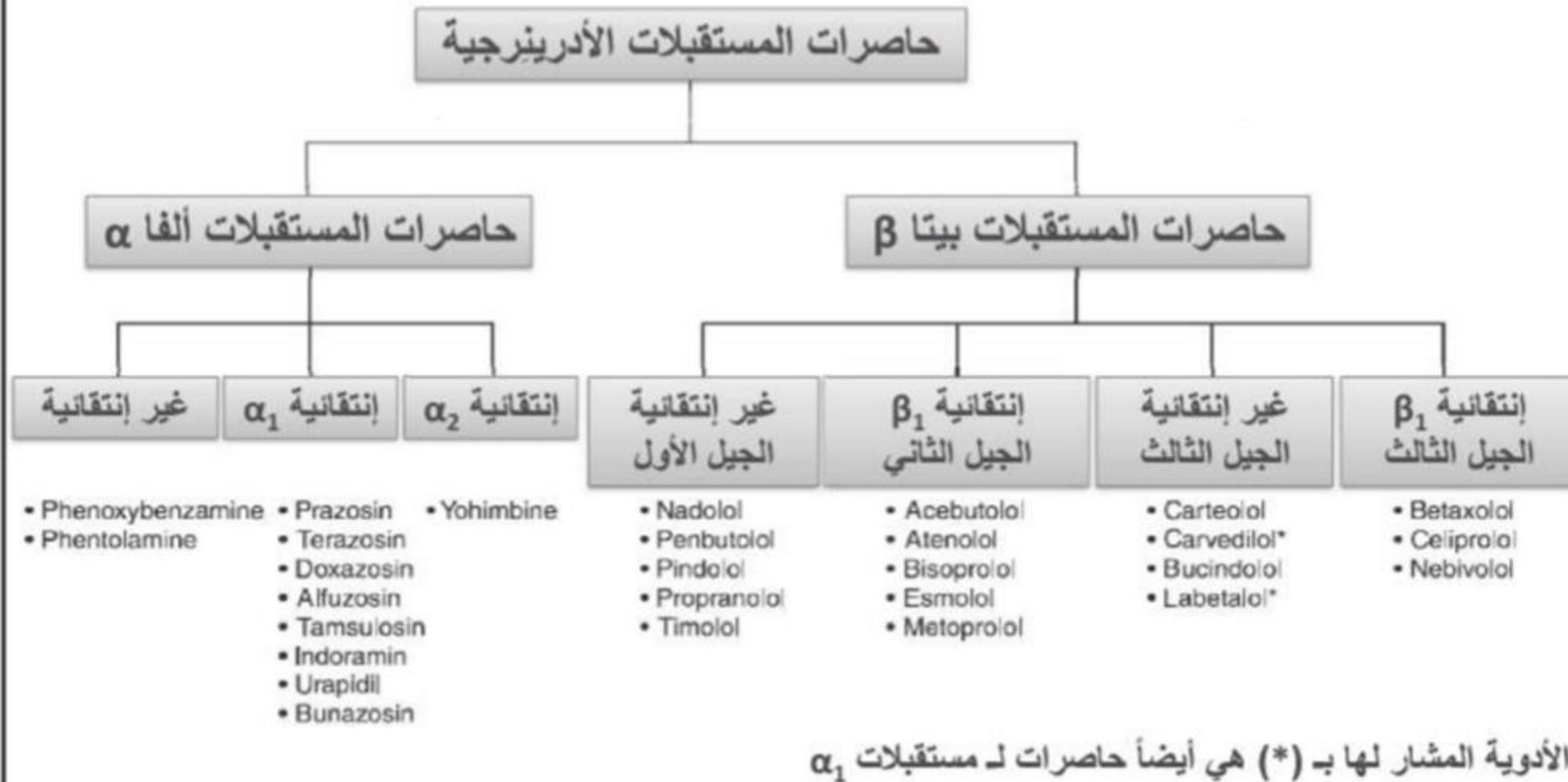
Sympathetic Nervous System 2-الجملة العصبية الودية

د. طلة الملي

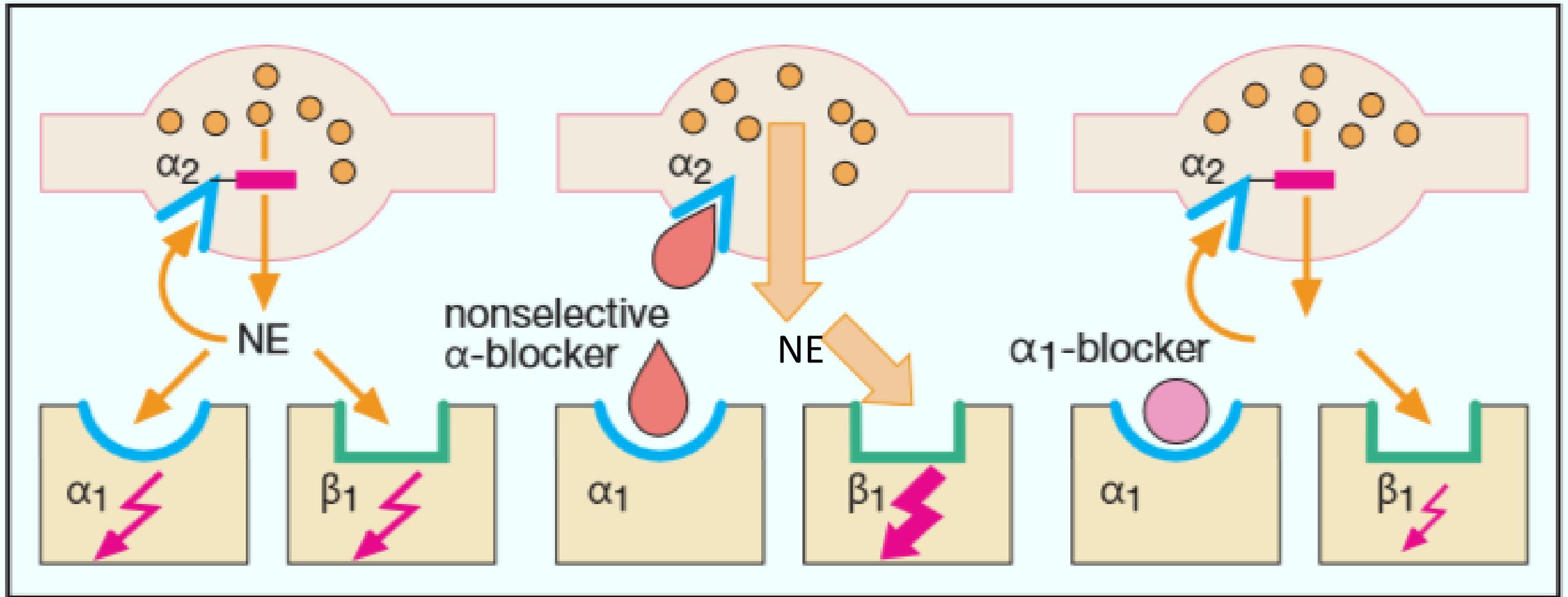
## Adrenergic Antagonists حاصرات المستقبلات الأدرنجية

- تُسمى أيضاً المثبطات الأدرنجية Adrenergic Blockers أو حالات الودي Sympatholytics.
- آلية التأثير: ترتبط مع المستقبلات الأدرنجية دون أن تفعّلها، ويمكن أن يكون الارتباط عكوساً أو غير عكوس مؤدياً إلى منع تفعيل المستقبل بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ.
- تُقسم بحسب ألفتها النسبية للمستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  في الجهاز العصبي المحيطي إلى:
  - حاصرات المستقبلات الأدرنجية ألفا  $\alpha$
  - حاصرات المستقبلات الأدرنجية بيتا  $\beta$
- يوجد أيضاً حاصرات أدرنجية غير مباشرة أي أنها لا تؤثر من خلال ارتباطها بالمستقبل وإنما عن طريق إعاقتها لتحرير الوسيط العصبي من النهاية العصبونية أو تأثيرها على عودة التقاط الوسيط العصبي من النهاية العصبونية.

# تصنيف حاصرات المستقبلات الأدرينية



# تنشيط تحرر NE وحاصرات مستقبلات ألفا



B. Autoinhibition of norepinephrine release and  $\alpha$ -sympatholytics

## حاصرات المستقبلات $\alpha$ غير الإنتقائية Nonselective $\alpha$ -Receptor Antagonists

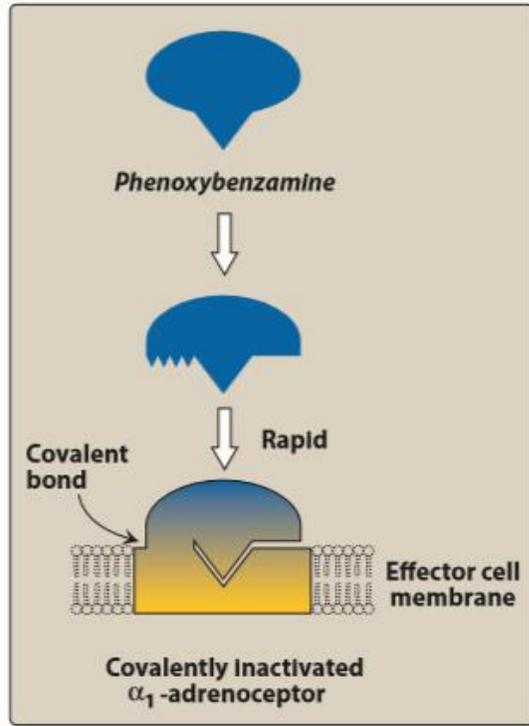
- تؤثر هذه الزمرة من الأدوية بشكل كبير على ضغط الدم حيث أنها تقلل الفعل المقبص للأوعية والناجم عن ارتباط النواقل العصبية الأدرينية مع المستقبلات  $\alpha_1$  ← إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية ← منعكس تسرع قلبي Reflex Tachycardia ناتج عن انخفاض ضغط الدم. (هبوط ضغط انتصابي)
- تقوم حاصرات  $\alpha$  غير الإنتقائية بحصر  $\alpha_2$  ← زيادة كمية NE المتحررة ← زيادة نتاج القلب ← غير فعالة كخافضات ضغط (الشكل السابق).

↓ **Phenoxybenzamine** (فينوكسي بنزامين): حاصر  $\alpha$  غير انتقائي، غير عكوس وغير تنافسي. يسبب تأثيره على  $\alpha_1$  منعكس تسرع قلبي، أما حصره لـ  $\alpha_2$  يزيد نتاج القلب لذلك لا يستعمل كخافض ضغط. ✓ يستعمل في معالجة ورم القواتم Pheochromocytoma (ورم في لب الكظر يسبب تحرر كميات كبيرة من الكاتيكولامينات) حيث يعطى قبل إزالة الورم جراحياً لتفادي حدوث نوبات ارتفاع ضغط شديد.

✓ يستخدم لعلاج مرض رينود وقضمة البرد

↓ **Phentolamine** (فينتولامين): حاصر  $\alpha$  غير انتقائي لكنه عكوس وتنافسي. ✓ تأثيره مشابه لـ **Phenoxybenzamine** إلا أن فترة تأثيره أقل (حوالي 4 ساعات مقابل 24 ساعة) لذلك يمكن استخدامه في التدبير قصير الأمد لورم القواتم.

✗ ت.ج: هبوط ضغط انتصابي، منعكس تسرع قلبي.





**frostbite**



**Raynaud disease**

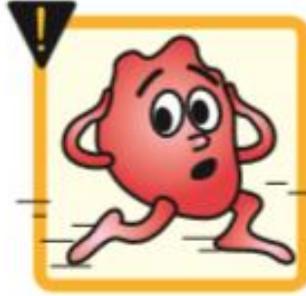
أهم التأثيرات الجانبية للحاصرات  
الأدرينية  $\alpha$  غير الإنتقائية



Orthostatic  
hypotension



هبوط ضغط انتصابي



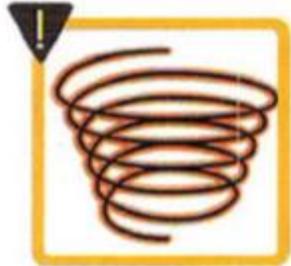
Tachycardia



تسرع قلبي



Dizziness and  
headache



دوخة



Sexual  
dysfunction



خلل وظيفي جنسي

# حاصرات مستقبلات $\alpha_1$ الإنتقائية

## Selective $\alpha_1$ -Receptor Antagonists

‡ *Prazosin* (برازوسين)، *Terazosin* (ترازوسين)، *Doxazosin* (دوكسازوسين)، *Alfuzosin* (ألفوزوسين)،  
*Tamsulosin* (تامسولوسين): حاصرات تنافسية إنتقائية لـ  $\alpha_1$ .

- ✓ بما أنها تؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء الوريدية والشريانية ← تُنقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني. في حين أن تأثيرها صغير على النتاج القلبي والجريان الدموي الكلوي وسرعة الرشح الكبيبي.
- ✓ تستخدم الأدوية الثلاثة الأولى كخافضات لضغط الدم. مع العلم أنه يُفضل إعطاء مدرّ مع *Prazosin* لأنه غالباً ما يترافق مع احتباس صودي مائي. ومن ناحية أخرى، تؤدي مشاركة *Prazosin* مع حاصر  $\beta$  أو مع مدرّ إلى تقوية تأثيرها الخافض للضغط مما يستدعي تخفيض جرعتها.

يُستخدم الدواءان الأخيران (*Alfuzosin, Tamsulosin*) بشكلٍ خاص في علاج ضخامة البروستات الحميدة Benign Prostatic Hypertrophy (BPH)

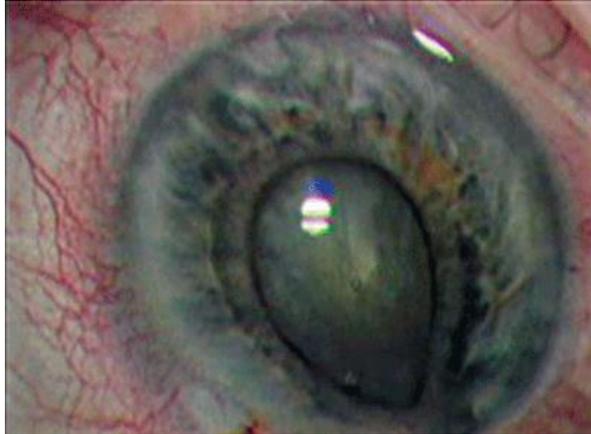
*Tamsulosin*: حاصِر إنتقائي قوي لـ  $\alpha_1$  الموجودة في البروستات (نمط فرعي  $\alpha_{1a}$ ) ، إلا أن تأثيره على  $\alpha_1$  الوعائية ضعيف جداً ← تأثيره ضئيل على ضغط الدم ← يُستعمل في علاج BPH دون أن يؤدي إلى هبوط الضغط.

**يسبب ارتخاء في عضلات البروستات وعنق المثانة مسهلاً بذلك التبول**

تسبب الجرعة الأولى من هذه الأدوية هبوط ضغط انتصابي شديد قد يؤدي إلى الإغماء لذلك يفضل ضبط الجرعة الأولى بحيث يُعطى ثلث أو ربع الجرعة قبل النوم.

تؤثر سلباً على الوظيفة الجنسية الذكرية بسبب تثبيطها لمستقبلات  $\alpha_1$  في القنوات القاذفة وتثبيطها لتقلص عضلاتها الملساء.

**ممكّن أن يسبب متلازمة القرزية المرنة Floppy iris syndrom**



floppy iris syndrome

# حاصرات مستقبلات $\beta$

## B-Receptor Antagonists

- جميع حاصرات  $\beta$  المستخدمة سريريًا هي عبارة عن حاصرات تنافسية حيث تحصر الحاصرات غير الإنتقائية نمطي المستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  في حين تحصر الإنتقائية منها  $\beta_1$  فقط (لا يوجد حاصرات  $\beta_2$  ذات فائدة سريرية).
- على الرغم من أن جميع حاصرات  $\beta$  تُخفض ضغط الدم في حال ارتفاعه إلا أنها لا تسبب هبوط ضغط انتصابي لأن المستقبلات  $\alpha$  لا تزال فعالة وبالتالي فإن التحكم الودي بالأوعية الدموية يبقى سليماً.
- ملاحظة: تنتهي كل أسماء حاصرات  $\beta$  باللاحقة (-olol) ما عدا لابتالول *Labetalol* و كارفيديلول *Carvedilol*.

I. تأثيراتها على الجملة القلبية الوعائية:

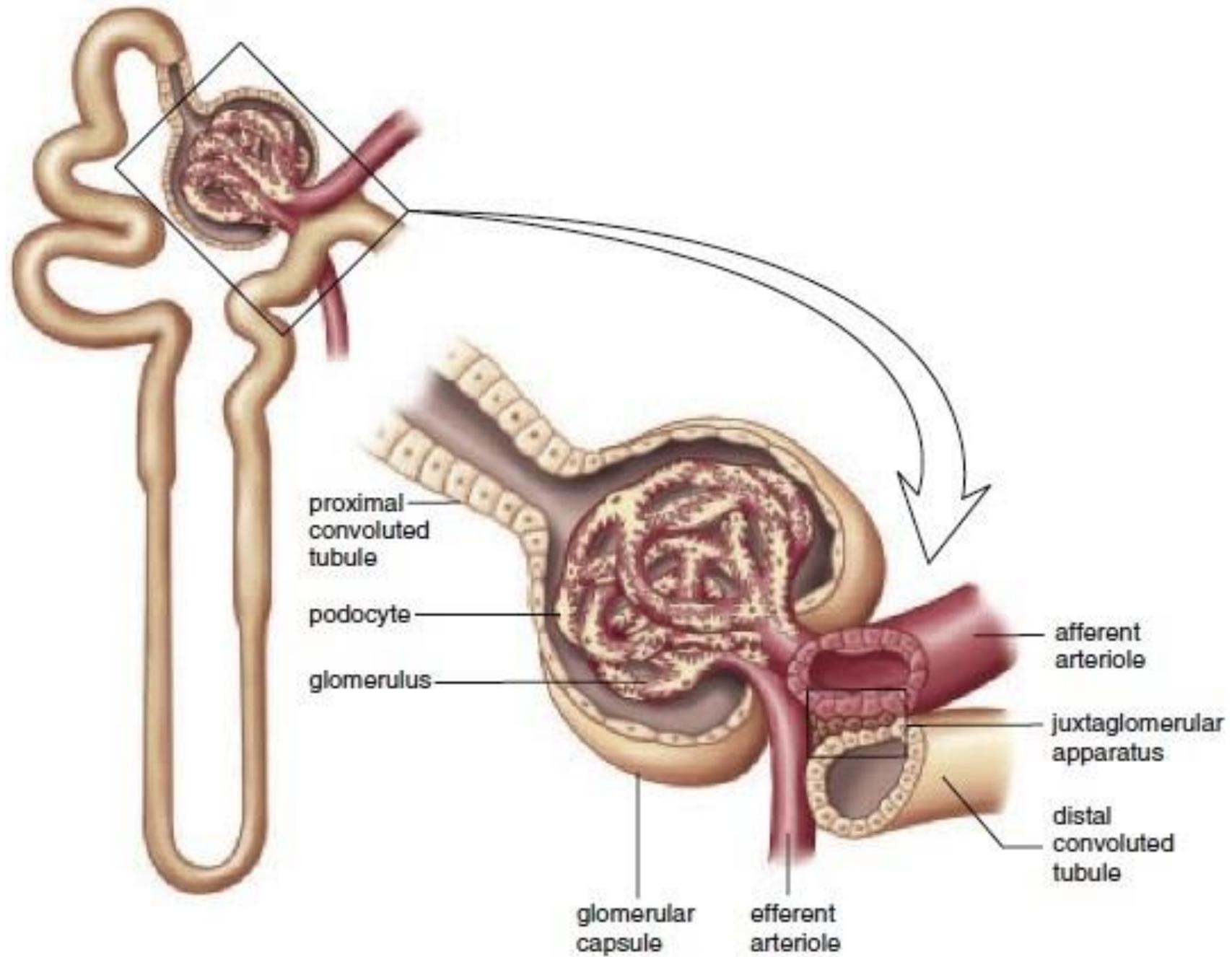
- ✓ جميعها تحصر  $\beta_1$  في القلب فتقلل نتاج القلب (تقلل القلوصية وعدد ضربات) ← تخفض ضغط الدم.
- ✓ جميعها تحصر  $\beta_1$  في الجهاز المجاور للكبد ← تقلل إنتاج الرنين ← تزداد فعالية تأثيرها الخافض للضغط.
- ✓ الحاصرات غير الإنتقائية منها تحصر  $\beta_2$  في الأوعية الدموية ← تزداد المقاومة الوعائية المحيطية ← يقل الدوران المحيطي ← تفضل الحاصرات الإنتقائية  $\beta_1$  في حال الأمراض الوعائية المحيطية (دوالي الساقين مثلاً).

II. تأثيراتها على جهاز التنفس:

- بما أن الحاصرات غير الإنتقائية منها تحصر  $\beta_2$  ← تسبب تقلص وتشنج العضلات الملساء في القصبات، أما الحاصرات الإنتقائية فلا تبدي ذلك (تأثير غير مطلق) ← لا تُعطي حاصرات  $\beta$  لمرضى الربو، أما عند اللزوم فتعطي الإنتقائية منها.

III. تأثيراتها الإستقلابية:

- تثبط انحلال الشحوم وتثبط انحلال الغليكوجين في الكبد.



الجهاز المجاور للكبيبة

# حاصرات مستقبلات $\beta$

## B-Receptor Antagonists

IV. تأثيراتها على العين (مرض الزرق):

- تُعد حاصرات  $\beta$ ، خاصة ذات التطبيق الموضعي في العين مثل *Timolol*، فعالة في إنقاص الضغط داخل العين في مرض الزرق وذلك عن طريق إنقاص إفراز الخلط المائي Aqueous Humor من قِبل الجسم الهدبي دون التأثير على قدرة العين على التركيز في الرؤية القريبة أو على حجم الحدقة (كما هو الحال بالنسبة للأدوية الكولينرجية).
- تعتبر فعالة فقط في علاج الحالات المزمنة للزرق (الدواء المفضل في الحالات الحادة هو *Pilocarpine*).

V. تأثيراتها على مرض الشقيقة *Migraine*:

- تُعتبر فعالة في علاج الحالات المزمنة للشقيقة حيث تُنقص عدد وشدة النوبات بألية تعتمد على تثبيط التوسع الوعائي الذي تسببه الكاتيكولامينات في أوعية الدماغ.

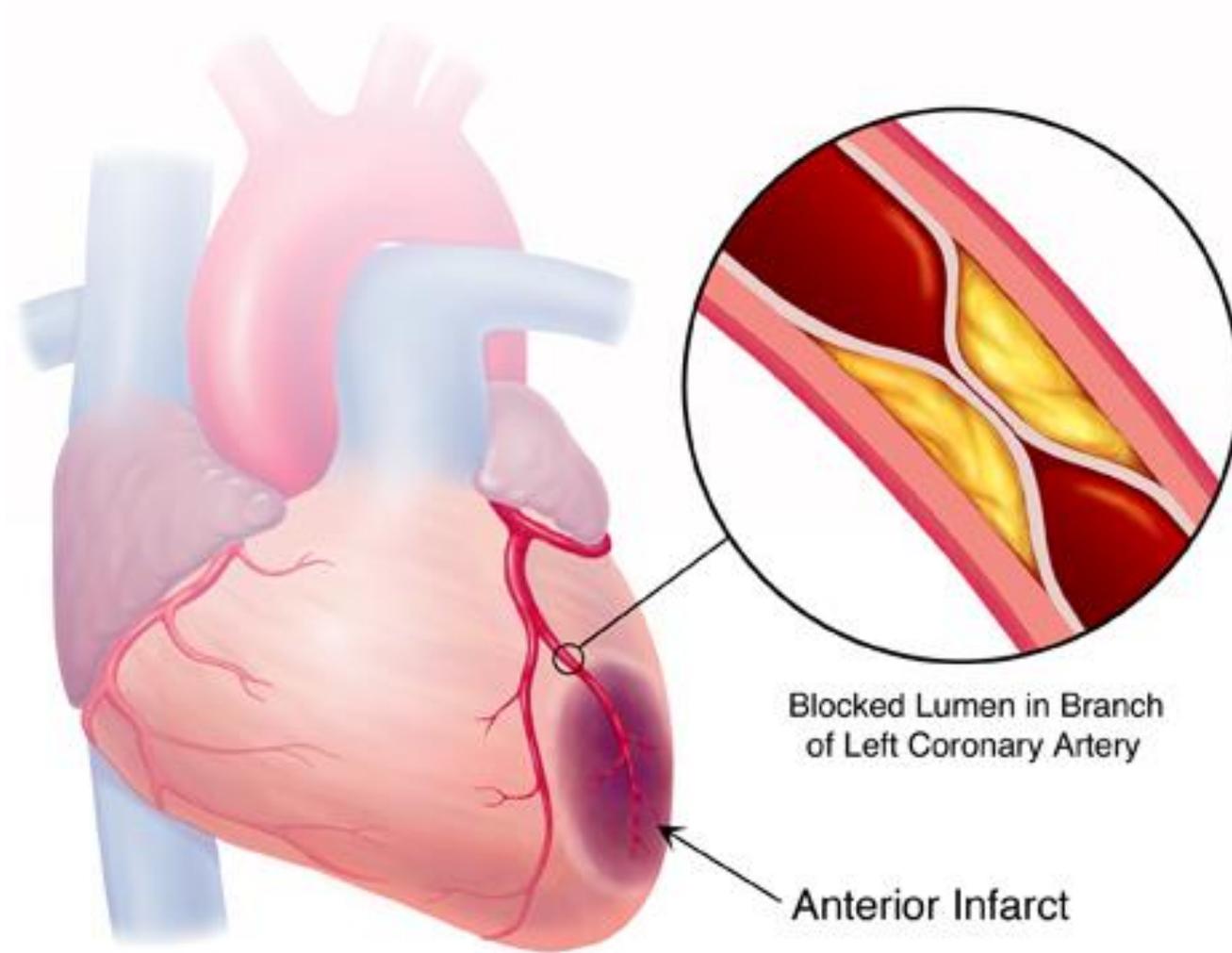
VI. تأثيراتها في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية *Hyperthyroidism*:

- تُعد فعالة في التخفيف من انتشار التحفيز الودي المرافق لفرط نشاط الغدة الدرقية، حيث أنها تُعتبر أدوية منقذة للحياة في حماية المريض من اللانظميات القلبية الخطيرة المرافقة لفرط نشاط الدرق الحاد أو ما يُسمى بـ العاصفة الدرقية *Thyroid Storm*.

VII. تأثيراتها في حالة إقفار العضلة القلبية *Myocardial Infarction*:

- تُعد فعالة وقائياً في حماية العضلة القلبية من تكرار حدوث إقفار العضلة القلبية. بالإضافة إلى أن إعطاءها للمريض مباشرة بعد الهجمة القلبية يعمل على تخفيف حجم الإقفار ويسرّع من استعادة المريض لعافيته.

# Myocardial infarction



# حاصرات المستقبلات $\beta$ غير الإنتقائية

## Nonselective $\beta$ -Receptor Antagonists

✦ *Propranolol* (بروبرانولول) : المثال النموذجي عن حاصرات  $\beta$  غير الإنتقائية، يوجد على شكل مستحضرات ذات تحرر مديد تُعطى مرة يومياً.

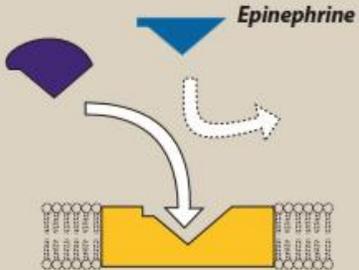
✓ تأثيراته العلاجية:

١. خافض لضغط الدم المرتفع بعدة آليات أهمها خفض النتاج القلبي.
٢. علاج الحالات المزمنة للزرق.
٣. يُستخدم وقائياً للتخفيف من شدة وتكرار نوبات الشقيقة.
٤. التخفيف من اللانظميات القلبية المرافقة لفرط نشاط الدرق الحاد.
٥. التخفيف من ألم الصدر الشائع في الذبحة الصدرية Angina Pectoris عن طريق تخفيف حاجة القلب للأوكسجين، مع العلم أنه يُستخدم فقط في التدبير العلاجي للذبحة الصدرية المزمنة وليس الحادة.
٦. يُستخدم وقائياً لمنع تكرار حدوث إقفار العضلة القلبية، كما أنه يُنقص من حدوث حالات الموت المفاجئ باللانظميات الذي يتبع الهجمة القلبية.

✓ أهم تأثيراته الجانبية:

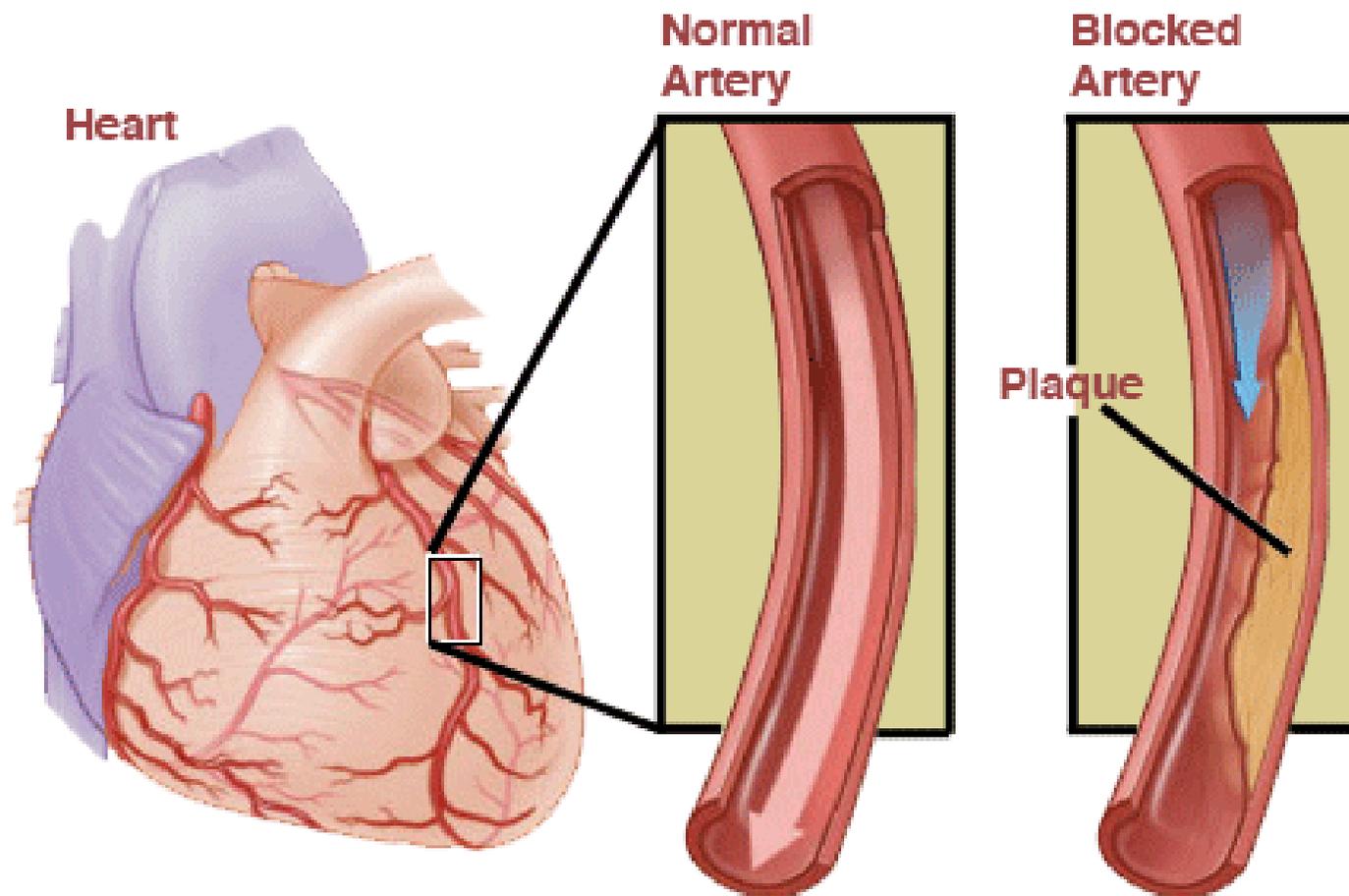
١. التنبُّض القسبي وبسببه يمكن أن يكون هذا الدواء قاتلاً في حالات الربو أو المرض الرئوي الإنسدادى المزمن COPD.
٢. اللانظميات القلبية وخاصةً إذا تم إيقاف الدواء بشكلٍ مفاجئ.
٣. اضطرابات استقلابية ناتجة عن نقص تحلل الغليكوجين ونقص إفراز الغلوكاغون.

### B Antagonists (for example, propranolol)



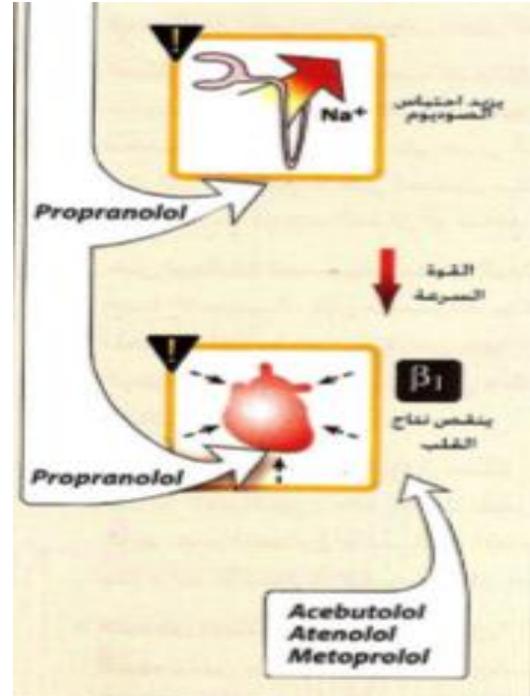
$\beta_1$  and  $\beta_2$  receptors blocked but not activated

# Angina pectoris



## Adverse effects of propranolol

- Bronchoconstriction (**Contraindicated in asthma patients and COPD** )
- Arrhythmias: The  $\beta$ -blockers must be tapered off gradually over a period of at least a few weeks because it leads to severe cardiac arrhythmias.
- Sexual impairment:
- Metabolic disturbances:  $\beta$  Blockade leads to
  1.  $\downarrow$  glucose in the blood and causing fasting hypoglycaemia
  2.  $\uparrow$  low- density lipoprotein (“bad” cholesterol)
  3.  $\uparrow$  triglycerides
  4.  $\downarrow$  high-density lipoprotein (“good” cholesterol)
- CNS effects:  
depression, dizziness, lethargy, visual disturbances, hallucinations, short-term memory loss, emotional lability, vivid dreams (including nightmares), and depression.



زيادة الاحتفاظ  
بالصوديوم

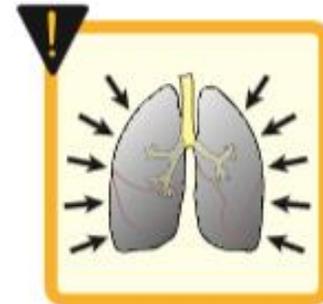
تناقص سرعة وقوة  
النبض القلبي

تناقص نتاج  
القلب

Fatigue



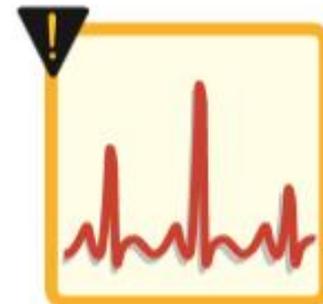
Broncho-  
constriction



Sexual  
dysfunction



Arrhythmias  
(upon abrupt  
withdrawal)



## حاصرات المستقبلات $\beta$ غير الإنتقائية Nonselective $\beta$ -Receptor Antagonists

✦ *Timolol* (تيمولول) و *Nadolol* (نادولول): حاصرات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  غير إنتقائية، وهي أكثر فعالية من *Propranolol*.

➤ يُنقص *Timolol* إنتاج الخلط المائي في العين لذلك فهو يُستخدم في علاج الحالات المزمنة للزرق مفتوح الزاوية.

➤ يتمتع *Nadolol* بزمن التأثير الأطول ( $t_{1/2}=14-24$  ساعة) بين حاصرات  $\beta$ ، فمثلاً زمن تأثير كل من *Timolol*, *Propranolol* ( $t_{1/2}=4-6$  ساعات).

## حاصرات المستقبلات $\beta_1$ الإنتقائية Selective $\beta_1$ -Receptor Antagonists

➤ تم تطوير هذه الزمرة من الأدوية للتخلص من التأثير غير المرغوب المقبض للقصبات (تأثير  $\beta_2$ ) المشاهد لدى مرضى الربو مع الحاصرات غير الإنتقائية.

✦ *Atenolol* (أتولول)، *Metoprolol* (متوبرولول) و *Esmolol* (إزمولول): حاصرات  $\beta$  إنتقائية التأثير على القلب Cardio-selective، حيث تحصر  $\beta_1$  بجرعات أقل بـ 50-100 ضعفاً من الجرعات اللازمة لحصر المستقبلات  $\beta_2$ . مع العلم أن هذه الإنتقائية القلبية تظهر في الجرعات المنخفضة في حين أنها تُفقد في الجرعات العالية.

➤ تُعد هذه الأدوية فعالة خاصةً في علاج مرضى ارتفاع الضغط الذين لديهم مشاكل رئوية ومرضى ارتفاع الضغط السكريين الذين يتعالجون بالإنسولين أو خافضات السكر الفموية.

➤ بما أن تأثيرها ضئيل على المستقبلات  $\beta_2$  في الأوعية الدموية المحيطة فهي لا تسبب برودة في الأطراف (أحد التأثيرات الجانبية الشائعة للعلاج بحاصرات  $\beta$ ).

# حاصرات المستقبلات $\beta$ مع فعالية شادة جزئية

## $\beta$ -Receptor Antagonists with partial Agonist Activity

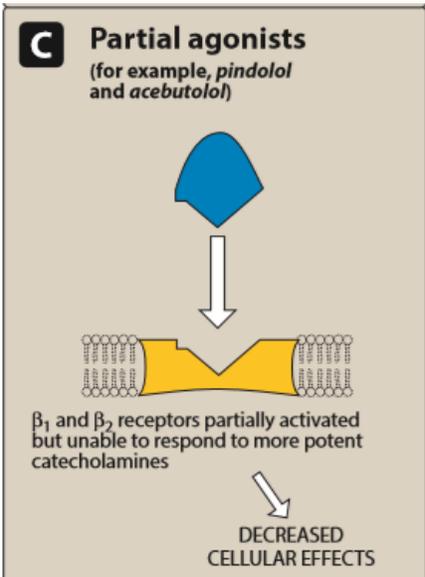
↓ *Acebutolol* (أسيبوتولول) و *Pindolol* (بيندولول): ليست حاصرات بشكل تام، حيث أن لها القدرة على تحفيز المستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  بشكل ضعيف وتوصف بأن لها فعالية ذاتية مقلدة للوذي Intrinsic Sympathomimetic Activity (ISA).

➤ تقوم هذه الحاصرات بتحفيز المستقبلات التي ترتبط بها لكنها في نفس الوقت تثبط تحفيز المستقبل بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ (NE و *Epinephrine*) الأشد فعالية ← تأثيرها أخف على سرعة القلب والنتاج القلبي مقارنة بحاصرات  $\beta$  التي لا تتمتع بفعالية ISA.

➤ تتميز بفعاليتها في علاج مرضى ارتفاع الضغط الذي لديهم ببطء قلب متوسط Moderate Bradycardia لأنها لا تؤدي إلى زيادة حالة تباطؤ القلب لدى هؤلاء المرضى.

➤ بما أنها أقل تأثيراً من *Propranolol* على استقلاب الكربوهيدرات ← مفيدة في علاج مرضى ارتفاع الضغط السكريين.

➤ ملاحظة: لا تُستخدم هذه الأدوية في علاج اللانظميات القلبية نظراً لتأثيرها كشادات جزئية.



## حاصرات مستقبلات $\beta$ ومستقبلات

### Antagonists of both $\beta$ and $\alpha$ -Receptor Antagonists

➤ *Labetalol* (لابتالول) و *Carvedilol* (كارفيديلول): حاصرات  $\beta$  عكوسة مع تأثيرات حاصرة للمستقبلات  $\alpha_1$  تؤدي إلى توسع وعائي محيطي وبالتالي إلى خفض ضغط الدم.

➤ وبذلك فهي تختلف عن باقي حاصرات  $\beta$  التي تؤدي إلى تقبض وعائي محيطي ← مفيدة في علاج مرضى ارتفاع الضغط الذين لا يُفضل أن يحصل لديهم ارتفاع في المقاومة الوعائية المحيطية.

➤ لا تؤثر على مستويات الليبيد والغلوكوز في الدم كما أن *Carvedilol* يُنقص من تقلص جدران الأوعية الدموية ← مفيد لدى مرضى الفشل القلبي.

➤ يفيد *Labetalol* في علاج مرضى ارتفاع الضغط الكبار في السن أو السود (بشكلٍ عام لا يستجيبون جيداً لحاصرات  $\beta$ ) والذين من غير المُفضل أن يحصل لديهم ارتفاع في المقاومة الوعائية المحيطية.

➤ يمكن حقن *Labetalol* وريدياً في علاج حالات ارتفاع الضغط الإسعافية لأنه قادر على خفض ضغط الدم بسرعة.

➤ أهم تأثيراتها الجانبية: انخفاض ضغط انتصابي وتعب يترافقان مع حاصرات  $\alpha_1$ .

# حاصرات أدرنجية غير مباشرة Indirect Adrenoceptor Antagonists

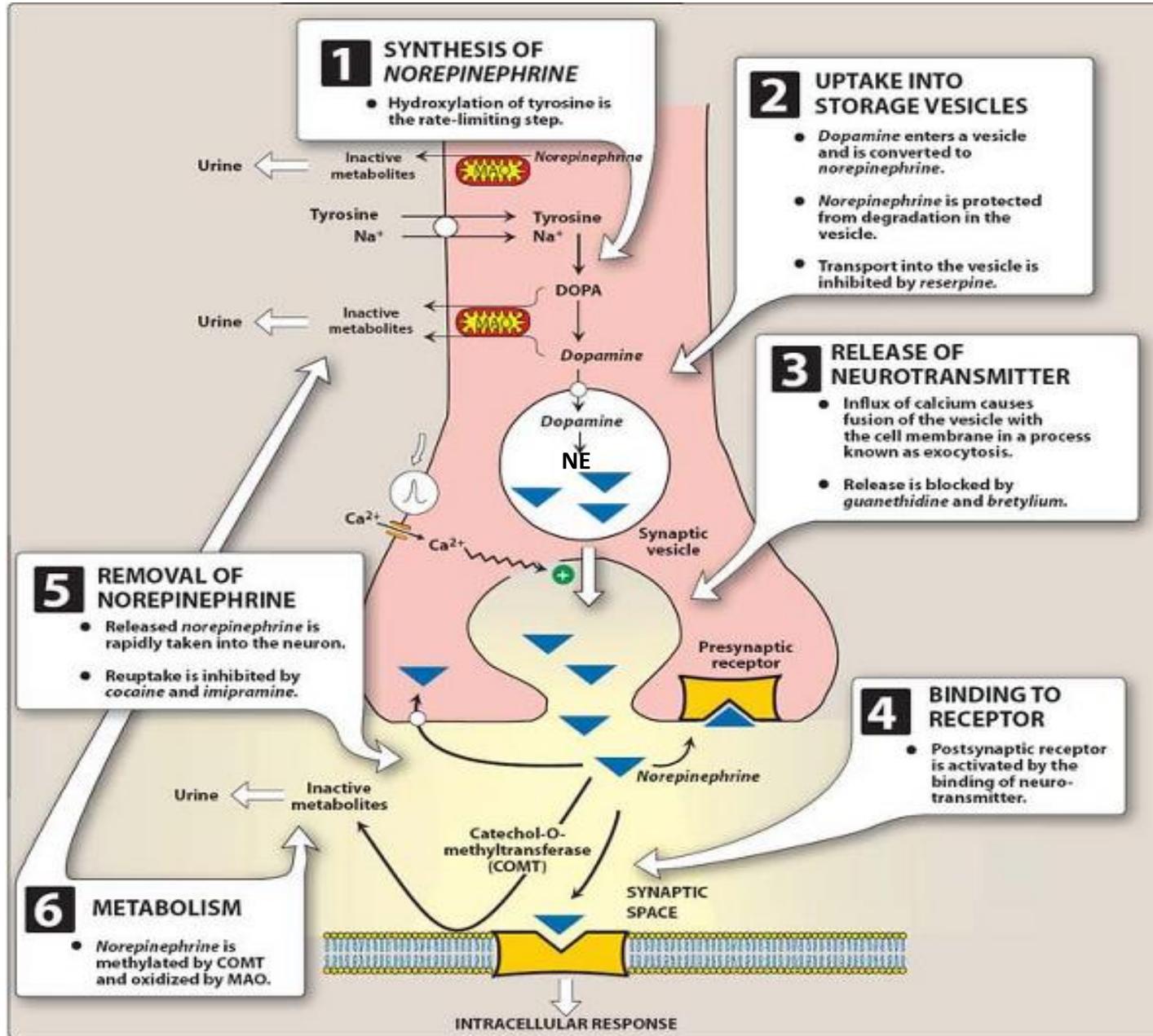
➤ لا تؤثر هذه الحاصرات من خلال ارتباطها بالمستقبل الأدرينرجي وإنما عن طريق إعاقتها لتحرير الوسيط العصبي من النهاية العصبونية أو تأثيرها على عودة النقاط الوسيط العصبي من النهاية العصبونية.

➤ مع العلم أنه من النادر استخدام هذه الأدوية علاجياً بسبب وجود أدوية أكثر فعالية وأقل آثاراً جانبية، وأهمها:

✦ *Reserpine* (رزربين): قلويد نباتي، يعمل عن طريق حصر الجملة الناقلة للـ DA، والسيروتونين من سيتوبلازما العصبون قبل المشبك إلى داخل حويصلات التخزين في العصبونات الأدرينرجية لكل أنسجة الجسم ← استنفاد مخزّنات هذه الوسائط ← نقص في تحرّر NE ← خلل في الوظائف الأدرينرجية.

✦ *Guanethidine* (غوانثيدين): يُخرج NE من حويصلات تخزينه + يمنع تحرّر NE المخزّن ← استنفاد تدريجي لـ NE في النهايات العصبية عدا الموجودة في CNS.

✓ يسبب *Guanethidine* عادةً انخفاض ضغط انتصابي بالإضافة إلى تأثيره السلبي على الوظيفة الجنسية الذكرية.



# الاستعمالات السريرية لحاصرات $\beta$

1. معالجة ارتفاع ضغط الدم (عادة بالمشاركة مع أدوية أخرى كالموسعات الوعائية)
2. الذبحة الصدرية والإحتشاء: تقلل أعراض الذبحة من خلال إنقاص حاجة العضلة القلبية للأوكسجين
3. اللانظميات القلبية: تزيد فترة العصيان في العقدة الأذينية البطينية وبالتالي تقلل الرجفان البطيني (هذا التأثير هام في حالات الإحتشاء لأن الإحتشاء يوهب لحدوث لا نظميات)
4. بعض أفرادها مثل *Metoprolol* فعالة في علاج قصور القلب المزمن **extended-release**
5. فرط نشاط الدرق: يترافق فرط نشاط الدرق مع زيادة الفعالية الودية خاصة على القلب وبالتالي فهي تخفف من التأثيرات القلبية
6. استعمالات أخرى: يقلل *Propranolol* من تكرار وشدة نوب الشقيقة

ملاحظة: احتشاء عضلة القلب=إقفار عضلة القلب=Acute Myocardial infarction=heart attack

## تحذيرات ومضادات الاستطباب لحاصرات $\beta$

✓ ملاحظة: يجب عدم إيقاف هذه الأدوية بشكل مفاجئ وإنما سحبها تدريجياً لأن استعمالها المديد يترافق مع زيادة عدد مستقبلات  $\beta$  وبالتالي سيحرض إيقافها المفاجئ على ظهور تأثيرات ودية شديدة كزيادة نتاج القلب إضافة للتأثيرات الأخرى التي تسيء للحالة المرضية المعطاة من أجلها.

✗ أهم التأثيرات الجانبية:

1. هبوط ضغط
2. تباطؤ قلب
3. تعب (ضعف نتاج القلب)

✗ مضادات الإستطباب:

1. القرحة الهضمية الفعالة Active Peptic Ulcer
2. مرضى الربو Asthma
3. إحصار الأذيني البطيني Atrioventricular Block
4. الفشل القلبي (قصور القلب) Cardiac Failure