الأدوية المؤثرة على الأوعية الدموية

Pharmacology of vascular tone

Contents

مقدمة 2
تقلص وارتخاء العضلات الملساء في الأوعية الدموية: 2
تنظيم المقوية العضلية الوعائية 3
مسارات تنبيغ (تحويل) الشارة 3
العوامل البيئية 3
العوامل البطانية 3
الجهاز العصبي الذاتي 4
منظمات أخرى 4
الأدوية الموسعة للأوعية الدموية 4
حاجبات قنوات الكالسيوم CCBs 4
آلية عملها 4
الحرائك الدوائية: 5
الآثار الجانبية ومضادات الاستطباب 5
الأدوية التي تفتح قنوات K^+ 5
الآثار الجانبية 6
هيدرالازين 6
الأدوية المنتجة لأوكسيد الآزوت NO 6
آلية التأثير 7
المجموعات الكيميائية 7
الحرائك الدوائية 8
التحمل الدوائي 8
السمية ومضادات الاستطباب 9
الأدوية التي تزيد cGMP 9
الآثار الجانبية: 9
Riociguat 9
Nesiritide 10
مشابهات بروستاسايكلين 10
حاجبات الجهاز العصبي الودي 11

مقدمة

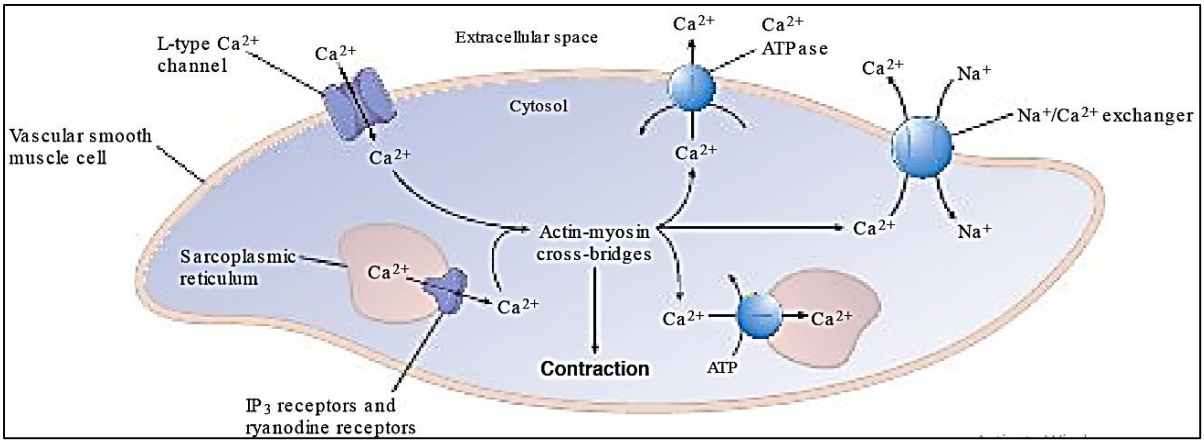
تلعب الأوعية الدموية دوراً مهماً في توزيع الأوكسجين والعناصر المغذية إلى الأنسجة الفعالة استقلابياً. وتوجد آليات عديدة تعمل على العضلات الملساء في جدران الأوعية الدموية لتنظم نغمة (مقوية) الأوعية. إن خلل المقوية العضلية يؤدي إلى عدة أمراض مثل ارتفاع الضغط وأمراض الشرايين التاجية وصداع الشقيقة. تم تحديد العديد من الشارات الخلوية التي تلعب دوراً في المقوية الوعائية ومعرفة أدوية كثيرة ناجحة من خلال التأثير على تلك الشارات.

تقلص وارتخاء العضلات الملساء في الأوعية الدموية:

بشكل مشابه لعضلة القلب والعضلات الهيكلية، يحدث تقلص العضلات المساء كنتيجة للتداخل بين خيوط الأكتين والميوزين والذي يتعلق بتركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية (عادة أقل ب 10.000 مرة من تركيزه خارجها). إذ يؤدي تنبيه العضلات الملساء بمنبه مناسب إلى زيادة تركيز شوارد Ca^{2+} بآليتين رئيستين:

- دخول الكالسيوم تحت تأثير مدروج التركيز إلى داخل الخلية عبر قنوات الكالسيوم الشاردية التي تتفعل بسبب زوال الاستقطاب أو التمدد الميكانيكي.
- تحرر الكالسيوم من مخازن الكالسيوم في الشبكة البلاسمية الداخلية Sarcoplasmic reticulum

بعد زوال المنبه، ينخفض تركيز شوارد الكالسيوم في السيتوبلاسما بواسطة النقل الفعال بواسطة Ca^{2+} ATPases في الغشاء السيتوبلاسمي والشبكة البلاسمية وNa^+/Ca^{2+} Exchangers في الغشاء السيتوبلاسمي.

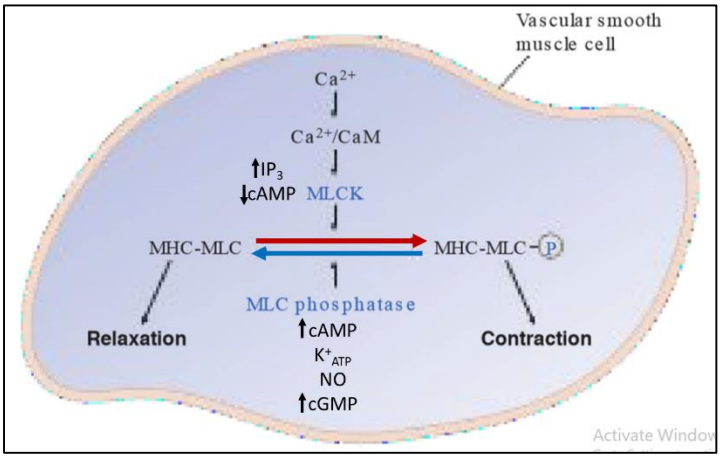


الشكل1 تنظيم شوارد الكالسيوم داخل الخلية في العضلات الملساء للأوعية الدموية

تنظيم المقوية العضلية الوعائية

مسارات تنبيغ (تحويل) الشارة

يتعلق ارتفاع تركيز Ca^{2+} داخل الخلايا العضلية الملساء بشكل وثيق بتقلصها وبالتالي تقبض الأوعية الدموية. حيث ترتبط Ca^{2+} بكالموديولين (CaM) مشكلة معقداً Ca^{2+}/CaM الذي يرتبط ويفعل أنزيمات تعمل على فسفرة السلسلة الخفيفة لميوزين (MLC) بواسطة الانزيم المفسفر لسلسة الميوزين الخفيفة MLC kinase (MLCK) مما يسمح للسلسلة الثقيلة لميوزين (MHC) بالتداخل مع ألياف أكتين وحدوث التقلص. أما ارتخاء العضلات الملساء فينتج عن انخفاض تركيز Ca^{2+} داخل الخلايا ونزع الفسفرة عن السلسلة الخفيفة لميوزين (الشكل 2).



الشكل 2تقلص العضلات الملساء الوعائية

من الآليات التي تدعم تقلص العضلات الملساء:

- **الرسول الثاني IP_3** الذي يزيد تحرر Ca^{2+} من الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية،
- **انخفاض cAMP** الذي يؤدي إلى زيادة فعالية MLC kinase.

أما الآليات التي تدعم ارتخاء العضلات الملساء:

- **زيادة مستوى cAMP** وتثبيط فسفرة سلسلة ميوزين الخفيفة
- **فتح قنوات بوتاسيوم معتمدة على ATP (K^+_{ATP})** وحدوث فرط استقطاب الغشاء مما يجعل من الصعب حدوث زوال استقطاب الغشاء وفتح قنوات Ca^{2+}.
- **تحرر أوكسيد الآزوت NO** الذي يعمل على زيادة تصنيع الرسول الثاني cGMP والذي يقوم عبر سلسلة من تفاعلات الفسفرة بتفعيل انزيم MLC phosphatase الذي يثبط تداخل الميوزين مع ألياف أكتين.

العوامل البيئية

تؤدي التغييرات الاستقلابية مثل ارتفاع H^+ (حمض اللبن)، CO_2، K^+، وأدينوزين إلى توسع الأوعية وزيادة التدفق الدموي وخاصة في حالة الدوران الدماغي.

العوامل البطانية

من العوامل البطانية: NO وعوامل فرط الاستقطاب المشتقة من البطانة وبروستاسايكلين واندوثيللين.

الجهاز العصبي الذاتي

يلعب الجهاز الودي دوراً مهماً في المقوية العضلية الوعائية لكل من الأوردة والشرايين إذ يؤدي تفعيل الجهاز الودي إلى تقبض الأوعية الدموية في حين يؤدي تثبيطه إلى توسعها. حيث يرتبط نور أدرينالين مع مستقبلات α_1 (بعد المشبك) و α_2 (قبل المشبك). من جهة أخرى، يؤدي التفعيل الودي إلى زيادة تحرر أدرينالين من لب الكظر والذي يفعل كلاً من α و β_2 مؤدياً إلى ارتخاء العضلات الملساء، يعتمد هذا التأثير على تركيز أدرينالين و نسبة المستقبلات في الخلايا الهدف. فمثلاً خلال "fight or flight" يبتعد الدم عن الأحشاء والجلد حيث $\alpha>\beta_2$ نحو العضلات الهيكلية حيث $\beta_2>\alpha$.

تفتقر معظم الأوعية الدموية إلى تعصيب الجهاز العصبي نظير الودي ولكن يمكن لاستيل كولين أن يسبب توسع الأوعية الدموية من خلال مستقبلات M_3 الموسكارينية.

منظمات أخرى

مثل انجيوتنسين وفازوبرسين المقبضة للأوعية الدموية والتي تلعب دوراً مهماً في حالات نقص الحجم (hypovolemia) مثل النزف.

الأدوية الموسعة للأوعية الدموية

حاجبات قنوات الكالسيوم CCBs

تستعمل بكثرة لعلاج كل من ارتفاع الضغط الدموي الشرياني والذبحة الصدرية بسبب فعاليتها وسهولة استخدامها. تتصف هذه الأدوية بتأثيرها على الشرايين أكثر من الأوردة، كما أنها تثبط عمل قنوات الكالسيوم في كل من القلب (مضادة لاضطراب نظم القلب) والأوعية الدموية.

آلية عملها

تقوم حاجبات قنوات الكالسيوم بتثبيط قنوات Ca^{2+} في الغشاء السيتوبلاسمي وبالتالي خفض تركيز شوارد Ca^{2+} داخل الخلية ويخفض من تداخل خيوط أكتين وميوزين وبالتالي ارتخاء العضلات الملساء. ويمكن لحاجبات قنوات الكالسيوم أن ترخي أنواعاً مختلفة من العضلات الملساء كعضلات القصيبات وعضلات السبيل الهضمي إلا أن لها أقصى تأثير على العضلات الملساء للأوعية الدموية. إن توسع الشرينات يؤدي إلى خفض المقاومة الوعائية الجهازية وبالتالي الحمل البطيني ventricular afterload. أما بالنسبة لعضلة القلب فإن حجب قنوات الكالسيوم يخفض نظم الخطا في SA node ويخفض أيضاً ناقلية AV node. أما بالنسبة للعضلات الهيكلية فإنها لا تتأثر بعمل حاجبات الكالسيوم لاعتماد تلك العضلات على Ca^{2+} من الشبكة البلاسمية الداخلية وليس على قنوات الكالسيوم الموجودة ي الغشاء السيتوبلاسمي.

تصنف إلى ثلاث مجموعات هي:

1. **Dihydropyrinines (nifedipine, amlodipine, felodipne):** ذات تأثير موسع للشرايين أكثر من المجموعتين الباقيتين و يكون تأثيرها على القلب ضئيلاً لأنها ترتبط مع قنوات الكالسيوم المغلقة (الشكل الأكثر وجوداً في العضلات الملساء بالمقارنة مع القلب)
2. **Phenylalkylamine (verapamil) ,Benzothiazepines (diltiazem)**: ترتبط مع الشكل المفتوح لقنوات الكالسيوم و هو الأكثر وجوداً في القلب (SA node, AV node و عضلة القلب) ويكون تأثير فيراباميل أكبر من ديلتيازم.

الحرائك الدوائية:

تؤخذ حاجبات قنوات الكالسيوم عن طريق الفم-عدا Clevidipine الذي يؤخذ عن طريق الوريد فقط.

تخضع لاستقلاب المرور الأول في الأمعاء والكبد مما يخفض توافرها الحيوي إلى (10-30%)

لها بداية تأثير سريعة (بين 20 دقيقة –ساعتين) وبالنسبة لنيفيديبين يؤدي إلى هبوط ضغط وتسرع قلب انعكاسي شديد مما يزيد حاجة القلب للأوكسجين ويقلل من استرخائه.

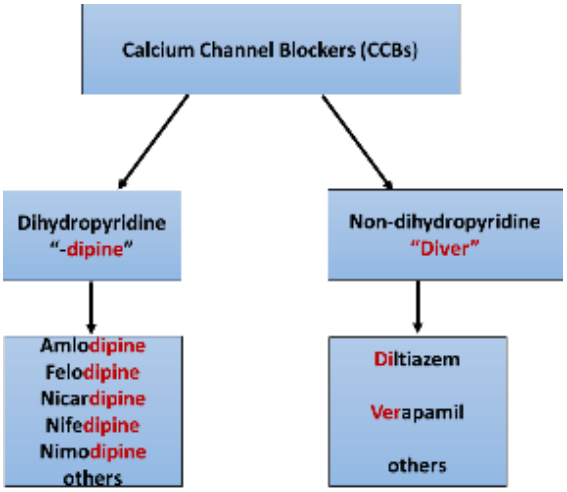
نصف عمر الإطراح (بين 2-10 ساعات) لذلك من الضروري تناول عدة جرعات بفواصل قصيرة أو تحضير أشكال مديدة.

تم تصنيع أملوديبين والذي يتميز بتوافره الحيوي (60%) وطول زمن بداية التأثير (6 ساعات) ونصف عمر الإطراح 40 ساعة ويعود ذلك إلى طبيعته المحبة للدسم وشحنته الموجبة عند درجة pH الفيزيولوجية.

تطرح عن طريق البول.

الآثار الجانبية ومضادات الاستطباب

- يمكن أن تسبب الصداع، الدوار، خفة الرأس بسبب توسع الأوعية الدماغية، والتوهج (الاحمرار) بسبب توسع الأوعية المحيطية
- الإمساك
- الوذمة المحيطية: يمكن تخفيفها باستعمال الموسعات الوريدية (المدرات أقل فائدة)
- قد يؤهب استعمال نيفيديبين إلى حدوث تسرع قلب انعكاسي وبالتالي زيادة الحاجة إلى الأوكسجين ينتج عنه نقص أكسجة أو حدوث الذبحة.



الأدوية التي تفتح قنوات K^+

تعمل على فتح قنوات K^+_{ATP} في الغشاء السيتوبلاسمي للعضلات الملساء وبالتالي حدوث فرط استقطاب ومنع فتح قنوات Ca^{2+}. تشمل

هذه المجموعة minoxidil وnicorandil. تؤثر على العضلات الملساء للشرايين وبالتالي تخفض الضغط الشرياني.

الآثار الجانبية

- الصداع والتوهج (الاحمرار)
- الوذمة المحيطية لذلك تشارك مع المدرات
- حدوث تسرع قلب انعكاسي وزيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين استعمال حاجبات β يمكن أن يخفف من تسرع القلب مع المحافظة على الفعالية الموسعة للأوعية.
- الشعرانية لذلك تستعمل لعلاج الصلع عند الذكور (الاستعمال الأكثر شيوعاً)

هيدرالازين

هو موسع شرياني يستعمل أحياناً لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني وفي علاج فشل القلب بالمشاركة مع ايزوسوربيد دي نترات. لاتزال آلية عمله غير معروفة حتى الآن إلا النظريات الحديثة تعتقد أنه يخفض تحرر Ca^{2+} من الشبكة البلاسمية أو يزيد من تحرر NO من بطانة الأوعية أو من خلال cAMP.

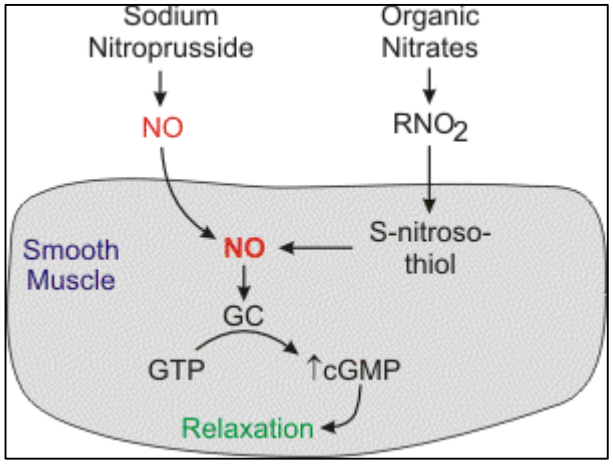
لا يعتبر هيدرالازين الخيار الأول لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني بسبب الحاجة إلى جرعات متكررة وحدوث تسرع قلب انعكاسي. يمكن أن يستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى وخاصة عند المرضى الذين لا يستطيعون استعمال ACEIs. يمكن أن يستعمل وريدياً في الحالات الاسعافية.

يتصف هيدرالازين بتوافر حيوي منخفض بسبب استقلاب المرور الأول وخاصة عند المرضى ذوي معدل الاستلة الكبدية المرتفع.

من الآثار الجانبية النادرة حدوث أعراض مشابهة للذئبة وخاصة عند المرضى ذوي معدل الاستقلاب المنخفض.

الأدوية المنتجة لأوكسيد الآزوت NO

تشمل هذه المجموعة النترات العضوية ونتروبروسيد الصوديوم وأوكسيد الآزوت. تعتبر النترات العضوية من أقدم العلاجات القلبية التي لازالت مستعملة حتى الآن (غليسيريل ثلاثي النترات أو ما يسمى نتروغليسيرين NTG هو أول دواء استعمل منذ أكثر من 100 عام). تستعمل النترات العضوية لعلاج الذبحة الصدرية المستقرة وكذلك الذبحة الصدرية غير المستقرة واحتشاء عضلة القلب الحاد وارتفاع ضغط الدم وفشل القلب.



الشكل 3 آلية عمل الأدوية المنتجة لأوكسيد الآزوت

آلية التأثير

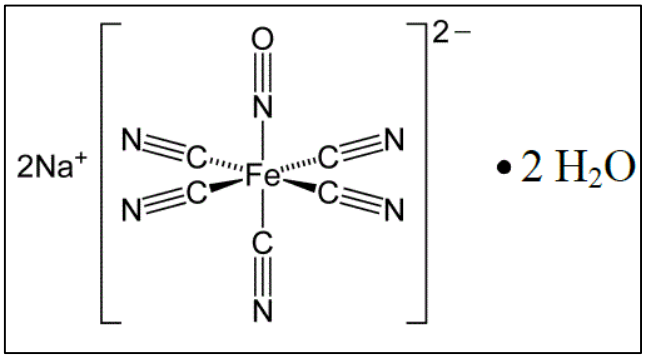
تعمل هذه المجموعة من الأدوية على إطلاق NO الذي يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء (الشكل 2). وعلى الرغم من أن NO يوسع كلاً من الأوردة والشرايين، إلا أن تأثيره الموسع للأوردة هو الأوضح بالجرعات العلاجية وبذلك يختلف عن حاجبات قنوات Ca^{2+}والأدوية التي تفتح قنوات K^+ التي تسبب توسع الشرايين بشكل رئيس. ونتيجة للتوسع الوريدي، تنخفض عودة الدم إلى البطين الأيمن وتنخفض حاجة العضلة القلبية ل O_2. كما تقلل الآثار المعتدلة الموسعة للشرايين من الحمل على القلب وتحسن تدفق الدم في الشرايين الاكليلية بالإضافة إلى تأثيره الموسع للشرايين الإكليلية (التاجية) الكبيرة. إن انتاج NO يرخي العضلات الملساء الأخرى مثل المريء والشعب الهوائية والصفراء والأمعاء وعضلات السبيل البولي التناسلي لكن هذا التأثير ذو فائدة سريرية محدودة.

بالإضافة إلى تأثيره على العضلات الملساء يمتلك NO تأثيراً مثبطا لتكدس الصفيحات من خلال زيادة مستويات cGMP وبذلك يقلل من حدوث خثرات الشريان التاجي وهذا يفيد في علاج ذبحة الراحة وتسمى أيضاً "الذبحة الصدرية غير المستقرة" والتي قد تتطور إلى انسداد كامل ينتج عنه احتشاء العضلة القلبية.

المجموعات الكيميائية

النترات العضوية Organic nitrates: تشمل نتروغليسيرين NTG، ايزوسوربيد ثنائي النترات isosorbide dinitrate، ايزوسوربيد 5-أحادي النترات isosorbide 5-mononitrate. وعلى الرغم من أن لها نفس آلية التأثير إلا أنها تختلف في طريقة تناولها وحرائكها الدوائية وبالتالي استخداماتها.

النترات اللاعضوية Inorganic nitrate: تشمل نتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside الذي يتألف من مجموعة نتروزيل وخمس مجموعات سيانيد مرتبطة مع نواة الحديد. يمتلك نتروبروسيد الصوديوم تأثيراً موسعاً لكل من الأوردة والشرايين ويستعمل عن طريق الوريد في الحالات الاسعافية من ارتفاع الضغط الشرياني وقصور القلب الشديد. ونظراً لسرعة تأثيره وقصر مدة التأثير وفعاليته، يجب مراقبة الضغط ومعايرة الجرعة أثناء التسريب الوريدي.



الشكل 4 نتروبروسيد الصوديوم

يؤدي الاستقلاب الكبدي لنتروبروسيد الصوديوم إلى تشكل مشتقات ثيوسيانات تنطرح بشكل أساسي عن طريق الكلية. وفي هذا المجال يؤدي التراكم المفرط للسيانيد إلى اضطراب توازن حمض-أساس واضطراب نظم القلب والوفاة. يحدث التسمم بالسيانيد عند المرضى المصابين بالأمراض الكلوية مماقد يؤدي إلى الارتباك والذهان والتشنجات العضلية.

أوكسيد الآزوت NO: يستعمل بشكل نوعي من أجل توسيع الجملة الوعائية الرئوية عن طريق الاستنشاق ذلك لأنه يفقد فعاليته سريعاً بسبب الارتباط مع الهيموغلوبين وبالتالي تكون تأثيراته الجهازية قليلة. NO فعال في علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي الأساسي عند الأطفال حديثي الولادة و عند البالغين الذين يعانون من متلازمة ضيق التنفس الحاد الوخيم (لكنه قد لا يفيد في خفض معدلات الوفيات).

الحرائك الدوائية

يتصف NTG الفموي بتوافر حيوي منخفض بسبب الاستقلاب الكبدي السريع. لذلك تؤخذ تحت اللسان sublingually لتجنب المرور الكبدي الأول والوصول إلى التراكيز الدموية العلاجية خلال عدة دقائق. كما يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد أو على شكل مستحضرات بطيئة التحرر عبر الأدمة transdermal وعبر الخد (الشدق) buccal لتؤمن مستويات علاجية ثابتة.

العمر النصفي لنتروغليسيرين قصير (حوالي 5 دقائق) حيث يستقلب NTG إلى غليسيريل ثنائي النترات ذو العمر النصفي الأطول (40 دقيقة)

أما بالنسبة لايزوسوربيد ثنائي النترات فيؤخذ فموياً وعمره النصفي (حوالي ساعة) ويعطي مشتقات عمرها النصفي أطول (2-4 ساعات). كما يصل التوافر الحيوي لايزوسوربيد 5-أحادي النترات إلى حوالي 100% وبذلك يكون أكثر فعالية من جرعات مكافئة من الأدوية الأخرى.

تطرح مستقلبات النترات عن طريق الكلية.

التحمل الدوائي

التحمل الفيزيولوجي: ينتج عن تفعيل الجهاز العصبي الودي بآلية معاوضة (ينتج عنها زيادة المقوية الوعائية الودي) واستجابة الكلية بآلية معاوضة (ينتج عنها زيادة احتباس الماء والملح).

التحمل الدوائي: هو ظاهرة مهمة وغالباً تحد من استعمال هذه المجموعة من موسعات الاوعية الدموية. تم توثيق هذه الظاهرة لدى عمال الذخيرة الحربية إذ وجد أن هؤلاء العمال يعانون من الصداع في بداية أسبوع العمل ولكن مع مرور أيام الأسبوع كان الصداع يتلاشى في بقية الأسبوع ليعود في بداية الأسبوع بعد قضاء عطلة نهاية الأسبوع دون التعرض للنترات لذلك سمي بصداع صباح يوم الاثنين. وعلى الرغم من أن هذا التحمل قد يفيد في التخلص من الصداع الأثر الجانبي المرافق لاستعمال NTG إلا أن هذا يعني تراجع الفعالية السريرية.

يمكن التقليل من التحمل من خلال تعديل الجرعات و " الفواصل الخالية من النترات Nitrate free intervals" لذلك ينصح المرضى بعدم تطبيق لصاقات NTG خلال الليل. أما بالنسبة لمرضى الذبحة الشديدة والتي تحتاج إلى تراكيز مستمرة من النترات، فقد يتعرضون إلى ذبحة ارتدادية أثناء الفترات الخالية من النترات، وبالنسبة لهؤلاء فإن ايزوسوربيد 5-أحادي الفوسفات هو الحل الأفضل بسبب توافره الحيوي المرتفع وعمره النصفي الطويل وتركيزه العلاجي المرتفع الذي يليه فترة من التركيز المنخفض.

السمية ومضادات الاستطباب

يمنع استخدام النترات في الحالات التالية:

- عند المرضى المصابين بهبوط الضغط الشرياني
- عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط داخل الدماغ لأن التوسع الوعائي قد يؤدي إلى زياد الضغط داخل الدماغ.
- لا ينصح بالنترات لعلاج ألم الذبحة الصدرية المرتبط بتضخم عضلة القلب
- يجب أيضًا تجنب هذه الأدوية في المرضى الذين يتناولون مثبطات الفسفوديستراز من النوع الخامس مثل سلدينافيل.

الأدوية التي تزيد cGMP

تعمل هذه المجموعة من خلال تثبيط فعالية انزيم فوسفودي استراز نمط V Phosphodiesterase type V (PDE5) الذي يقوم بحلمهة cGMP مما يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء. من الأمثلة في هذه المجموعة (Viagra) sildenafil، vardenafil، tadalafil، avanafil . تستعمل هذه الأدوية لعلاج صعوبات الانتصاب عند الذكور حيث يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء وزيادة التدفق الدموي القضيب. وبسبب وجود PDE5 في الرئتين، يمكن الاستفادة من مثبطاته في علاج ارتفاع الضغط الرئوي.

الآثار الجانبية:

الصداع والتوهج الناتجين عن توسع الأوعية الدموية في كل من الدماغ والجلد. كما أن توسع الأوعية الدموية قد يؤدي إلى احتشاء العضلة القلبية والموت المرتبط باستعمال سلدينافيل.

التداخلات الدوائية مع أدوية أخرى:

على الرغم من أن تأثير مثبطات PDE5 على الضغط الدموي يكون ضئيلاً إلا أن مشاركتها مع مركبات النترات يزيد من التأثير الموسع ل NO وبالتالي قد يؤدي إلى انخفاض حاد في ضغط الدم لذلك يجب تجنب مشاركتهما معاً.

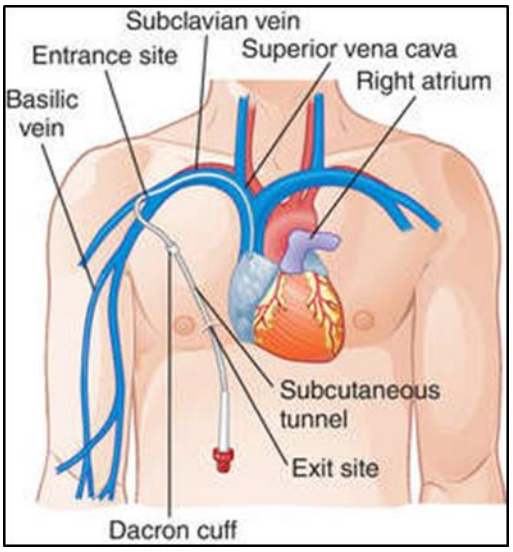
يجب مراقبة المرضى المعالجين بمثبطات α ومثبطات PDE5 في حين يعتبر تناول حاجبات قنوات Ca^{2+} مع مثبطات PDE5 آمن نسبياً. وقد سجلت حالات من فقدان السمع أو فقدان البصر عند المعالجين ب PDE5 إلا أن الدراسات لم تثبت زيادة في الخطر بالمقارنة مع الغفل placebo.

Riociguat

يعمل على زيادة فعالية كلاً من No وcGMP، وبالتالي استرخاء العضلات الملساء. وبشكل مختلف عن مثبطات PDE5 يسبب Riociguat انخفاضاً في الضغط الشرياني الجهازي لذلك يجب استعماله بحذر عند المرضى المصابين بنقص التروية أو عند مشاركته مع خافضات الضغط الأخرى ويمنع استخدامه مع النترات أو مثبطات PDE5. يستعمل في حالات ارتفاع الضغط الرئوي التخثري المزمن وارتفاع ضغط الشريان الرئوي.

Nesiritide

هو بروتين مؤشب ل B-type natriuretic peptide الذي يزيد من انتاج cGMP. يستعمل عن طريق الوريد في حالات فشل القلب غير المعاوض (فائدته السريرية محدودة على معدل الوفيات).



الشكل 5 القثطرة الوريدية المركزية

مشابهات بروستاسايكلين

يعتبر البروستاسيكلين أحد مركبات prostanoids من الموسعات الوعائية القوية بالإضافة إلى تأثيره المثبط لتكدس الصفيحات والمضاد للخثار ومن هذه المشابهات:

Epoprostenol

هو أول دواء في هذه المجموعة ذو فوائد مثبتة في خفض معدل الوفيات عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط الشرياني الرئوي. يؤخذ عن طريق التسريب الوريدي المستمر بواسطة القثطرة الوريدية المركزية في الحالات الشديدة (الشكل 5). وعن طريق الاستنشاق عند المرضى ارتفاع الضغط الرئوي الشديد أو الأمراض الرئوية الشديدة. عمره النصفي 6 دقائق ويؤدي إيقافه بشكل مفاجئ إلى ارتفاع الضغط الرئوي الارتدادي.

Treprostinil

يؤخذ عن طريق الفم وتحت الجلد وعن طريق الوريد واستنشاقاً عمره النصفي أطول من Epoprostenol (حوالي 4 ساعات) ويؤدي إيقافه بشكل مفاجئ إلى ارتفاع الضغط الرئوي خلال ساعة واحدة.

Iloprost

يؤخذ عن طريق الاستنشاق فقط وبذلك يمكن تجنب المضاعفات المرافقة لاستعمال القثطرة الوريدية المركزية. بالإضافة إلى أنه يزيد من اشباع O_2 الشرياني يعتقد أن ذلك بسبب توسع الأوعية الدموية في مستوى الأسناخ الرئوية وتحسين التهوية.

الآثار الجانبية لمركبات Prostanoids

الصداع والغثيان ووذمة القدمين وهبوط الضغط والإغماء. ألم الفك والإسهال أما الآثار الأخرى فتتعلق بطريقة تناول الدواء:

- **الأشكال المستنشقة** تترافق مع السعال وتهيج الحلق
- **الحقن تحت الجلد** يترافق مع حدوث الألم في مكان الحقن مما يجعل هذا الطريق أقل استخداماً لهذه المجموعة من الأدوية.

- **التسريب الوريدي** قد تكون الآثار الجانبية خطيرة ومهددة للحياة مثل انتان الأنسجة الموضعي وانتان الدم والخثار الناتج عن القثطرة

حاجبات الجهاز العصبي الودي

α-Adrenergic Antagonists

إن تنبيه مستقبلات α بأدرينالين ونور أدرينالين يؤدي إلى زيادة انتاج IP_3 و تركيز Ca^{2+} داخل الخلية وبالتالي تقبض الأوعية الدموية من حاجبات α:

Prazosin: موسع وعائي ذو تأثير أكبر على الشرينات بالمقارنة مع الأوردة. يؤدي استعماله إلى انخفاض واضح في الضغط ويستعمل كخافض للضغط بالمشاركة مع أدوية أخرى، لكن استعماله يترافق مع هبوط الضغط الانتصابي orthostatic بالإضافة إلى احتباس السوائل والذي يمكن التقليل منه باستعمال المدرات (ثيازيد).

تأثيراته الجانبية:

تشمل التأثيرات الدوخة والإغماء (خاصة مع الجرعة الأولية)، والتعب، والصداع، والخفقان، والعجز الجنسي، وسلس البول، واضطراب الجهاز الهضمي.

Terazosin: يستعمل لتثبيط تقلص العضلات الملساء غير الوعائية مثل العضلات الملساء للبروستات.

β-Adrenergic Antagonists

على الرغم من أن تفعيل مستقبلات β_2 في العضلات الملساء بنورأدرينالين يؤدي إلى ارتخائها إلا أن حاجبات β من الأدوية ذات الفائدة السريرية الكبيرة كخافضة للضغط وفي علاج الذبحة الصدرية واضطرابات نظم القلب وحالات أخرى كثيرة من خلال تثبيط مستقبلات β_1 الموجودة في القلب والتي تخفض نتاج القلب وتخفض عدد ضربات القلب وبالتالي تخفف من حاجة العضلة القلبية ل O_2.

Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers

يستعمل أليسكيرين لعلاج ارتفاع الضغط وكذلك تفيد المدرات مثل سبيرونولاكتون وEplerenone في علاج ارتفاع الضغط.