

المقلدات الأدرنجية Adrenergic Agonists

I العصبون الأدرنجي Adrenergic Neuron :

يحرر العصبون الأدرنجي بعد العقد النورادرينالين كناقل رئيسي .
تتواجد هذه العصبونات في الجملة العصبية المركزية و في الجملة العصبية الودية أيضا ، حيث تربط ما بين العقد و الأعضاء المستهدفة أو بعد المشابك في الأعضاء المستهدفة ، والتي تحوي على مستقبلات ادينرجية تتفاعل مع النورادرينالين وتبدي تأثيراتها

A. النقل العصبوني في الأعصاب الأدرنجية :

يتوضع الناقل العصبوني(النورادرينالين) على شكل ضخامات بشكل حبات السبحة Varicosities ، تشمل العملية تركيب ، خزن تحرر ، ارتباط مع المستقبل ، ونزع الناقل العصبوني من الفجوة المشبكية
١- تركيب النورادرينالين :

ينقل التيروسين مرتبطا بشوارد الصوديوم و يدخل محور العصبوني الأدرنجي حيث يتحول بواسطة أنزيم تيروزين هيدروكسيلاز ليتحول إلى دي هيدروكسي فنيل آلانين (DOPA) ينزع الكربوكسيل من الدوبا Dopa بتوسط إنزيم Dopa ده كاربوكسيلاز فيشكل الدوبامين في هبولى العصبون قبل المشبكي .

٢- خزن النورادرينالين في الحويصلات :

ينقل الدوبامين بعد ذلك إلى الحويصلات المشبكية بجملة نقل أمينية.
تتحرر عملية النقل هذه بالزرزبين reserpine .
يتعرض الدوبامين لأنزيم دوپامين أوكسيدياز ليشكل النورادرينالين.
ملاحظة: تحتوي الحويصلات المشبكية على الدوبامين أو النورادرينالين إضافة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP إضافة لنواقل مساعدة أخرى.
في لب الكظر يخضع النورادرينالين للأمتلة فيتشكل الأبيي نفرين (الأدرينالين) بواسطة N مثيل ترانسفيراز و يختزن كلاهما في الخلايا الكرومافينية .

يحرر لب الكظر عند التنبيه حوالي ٨٠% لامن النورادرينالين و ٢٠ % من النورأبيي نفرين إلى الدوران .

٣- تحرر النورادرينالين :

عند وصول كامن الفعل إلى الوصل العصبي يحرض على دخول شوارد الكالسيوم من السائل خارج الخلوي إلى الهبولى العصبونية . يسبب زيادة الكالسيوم اندماج الحويصل مع غشاء الخلية و من ثم طرح محتوياته في الفجوة المشبكية بواسطة (اللفظ الخلوي Exocytosis) .
يمكن لهذا التحرر أن يحصر بالغوانيتيدين Guanethedine .

٤- الارتباط مع المستقبلات :

يتحرر النورادرينالين من الحويصلات و ينتشر عبر المسافة المشبكية و يرتبط بالمستقبلات خلف المشبكية في العضو المستهدف أو مع المستقبلات قبل المشبكية في النهاية العصبية . إن تمييز النورادرينالين من قبل المستقبلات الغشائية يسبب سلسلة حوادث ضمن الخلية ، ينتج عنها تشكل مراسيل ثانوية داخل خلوية تعمل كرابط بين الناقل العصبوني و الفعل المستحدث ضمن الخلية المستهدفة تستعمل المستقبلات الأدرنجية الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (CMP) و الفوسفاتيديل اينوزيتول كمراسيل ثانوية لإحداث تضخيم الإشارة مع العضو المستهدف.

٥- نزع أو إزالة النورادرينالين:

يتعرض النورادرينالين إلى :

- ١) الارتباط مع مستقبلات الفا بينما الأدرينالين يرتبط إما مع الفا أو بيتا ،
 - ٢) الاستقلاب بالCOMT (كاتيكول-O-متيل ترانسفيراز) إلى مشتقات في المسافة المشبكية ، أو
 - ٣) إعادة التقاطه بواسطة جملة التقاط و من ثم يعاد ثانية ليستعمل من العصبون أو يستقلب بواسطة أوكسيداز أحادي الأمين MAO الموجود في ميتوكوندريا العصبون .
- إن عملية الالتقاط هذه تتواسطها جملة $Na^+ / K^+ ATPase$ التي يمكن أن تثبط بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو الكوكائين Cocaine.

إن التقاط النورادرينالين من العصبون قبل المشبكي يعد آلية رئيسة لإزالة تأثيرات النورادرينالين .
ملاحظة: يتواجد أوكسيداز أحادي الأمين MAO في العصبون والمعوي والدماغ والكليتين .

٦- المصير المحتمل لعود التقاط النورادرينالين:

عندما يعاد دخول النورادرينالين إلى هيولى العصبون الأدرنجي ، فقد يلتقط ثانية من قبل الحويصلات الأدرنجية و يستعمل ثانية ليحدث كامن فعل أني أو يستمر وجوده في تجمع محمي ، أو على نحو بديل يتعرض للأكسدة بواسطة أوكسيداز أحادي الأمين MAO الموجود في ميتوكوندريا العصبون .
تطرح مستقبلات النورأبيي نفرين العاطلة في البول على شكل فينيل منديليك أسيد (VMA) و ميتانفرين و نورميتانفرين .

B. المستقبلات الأدرنجية Adrenergic receptors :

تم تحديد عائلتين من المستقبلات ألفا (α) و بيتا (β) على أساس الاستجابة نحو المقدرات

الأدرنجية Epinephrine, Norepinephrine , Isoprenaline .

تبين وجود عدد من المستقبلات الفرعية .

١- مستقبلات ألفا (α) :

تبدي مستقبلات ألفا استجابة ضعيفة نحو الايزوبرينالين المقدر التركيبي و لكن استجابة هذا المستقبل

تحدث بواسطة النورادرينالين والادرينالين. تم ترتيب المستقبلات ألفا وفقا للفاعلية :

Epinephrine > Norepinephrine > Isoprenaline

تقسم مستقبلات ألفا (α) إلى مجموعتين فرعيتين α_1 و α_2 بناء على ألفتها إلى المقدرات والحاصرات

وعلى التأثيرات التي تبديها.

فمثلا تمتلك المستقبلات α_1 ألفة عالية نحو phenylephrine مقارنة مع مستقبلات α_2 .

على العكس من ذلك فإن Chlonidine يرتبط انتقائيا مع مستقبلات α_2 و ليس له تأثير على

مستقبلات α_1 .

a. مستقبلات ألفا (α_1):

أماكن الوجود:

✓ العضلات الملساء في الأوعية الدموية المغذية للجلد والأحشاء والأوعية الدماغية و الحشوية

الرئوية (تقبض)

✓ العضلات الملساء في الأمعاء (ارتخاء)

✓ العضلة الشعاعية في الفرجية (توسع)

✓ العضلة الناصبة للشعرة (انتصاب الشعرة)

✓ الغدد الدمعية والغدد اللعابية (افراز الدمع ولعاب كثيف)

✓ مصرة المثانة. (تقبض)

إن تفعيل مستقبلات α_1 يبدئ سلسلة تفاعلات بتوسط البروتين G و الفوسفوليبياز C ، ينتج عنه تشكل

اينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP3) و دي أسيل غليسيرول (DAG).

يحرز IP3 تحرر الكالسيوم من الشبكة البطانية البلاسمية للهولى بينما يتحول DAG إلى بروتينات

أخرى في الخلية.

المركبات المنبهة : النورادرينالين والادرينالين

المركبات الحاصرة: حاصرات α_1

b. مستقبلات ألفا (α_2):

أماكن الوجود:

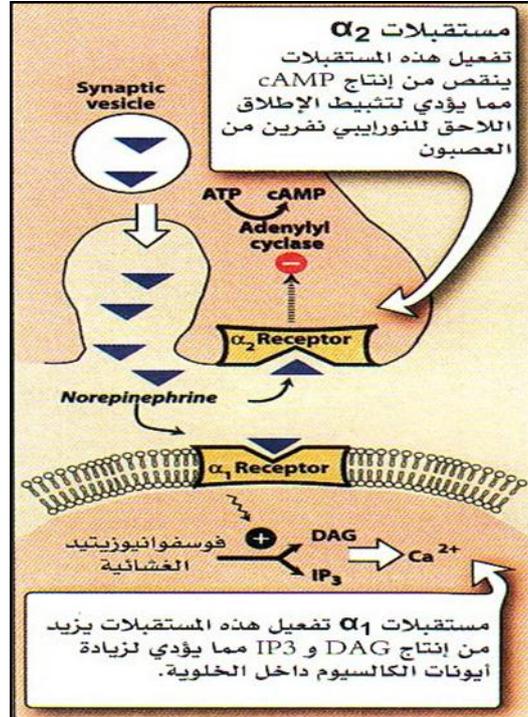
- ✓ نهاية الألياف العصبية الودية ما قبل المشبكية (تنقص تحرر النورادرينالين وتزيد عودة النقاطه من الفجوة المشبكية إلى الليف العصبي)
- ✓ نهاية الألياف العصبية اللاودية ما قبل المشبكية (تثبيط إنتاج الأستيل كولين)
- ✓ العضلات الملساء في الأوعية التناسلية في القضيب (لها تأثير مقبض للأوعية الدموية في القضيب)
- ✓ خلايا البنكرياس (تثبط إنتاج الأنسولين) .

عندما تنتبه الأعصاب الأدرنجية الودية فإن النورادرينالين المتحرر يعبر المسافة المشبكية و يتداخل مع المستقبلات α_1 و إن جزء من النورأبيي نفرين المتحرر يعود ليرتبط مع مستقبلات α_2 حيث يعمل على تعديل متناقص في إنتاج النورادرينالين عندما يكون النشاط الودي عالي لذلك مستقبلات α_2 كمستقبلات ذاتية ذات فعل تثبيطي تعمل

إن مستقبلات α_2 تتوسط تأثيراتها تثبيط الأدينيل سيكلاز و تناقص مستويات cAMP.

المركبات المنبهة : النورادرينالين والكلونيدين

المركبات الحاصرة: اليوهامبين



c. تقسيمات فرعية أخرى :

تقسم مستقبلات ألفا (α) إلى $\alpha1A, \alpha1B, \alpha1C, \alpha1D$ و إلى $\alpha2D, \alpha2C, \alpha2B$ ، ولهذه التصنيفات أهمية لفهم انتقائية بعض الأدوية مثل Tamsulosin المعاكس الانتقائي لمستقبلات $\alpha1A$ لذلك يستعمل في معالجة فرط تنسج البروستات السليمة . يعد هذا الدواء مفيدا سريريا بسبب استهدافه مستقبلات $\alpha1A$ المتواجدة في السبيل البولي والبروستات .

٢- مستقبلات بيتا (β) :

تمتلك مستقبلات بيتا استجابات تختلف عن مستقبلات ألفا . تمتاز بأنها استجابة قوية نحو الايزوبرينالين و أقل حساسية نحو الادرينالين و النورادرينالين .
من أجل مستقبلات بيتا (β)، نرتب الفاعلية كالآتي :
Isoprenaline > Epinephrine > Norepinephrine
تقسم مستقبلات بيتا إلى ثلاث مجموعات فرعية $\beta1, \beta2, \beta3$ بناء على ألفتها نحو المقدرات و المعاكسات الأدرنجية .

a. مستقبلات ($\beta1$):

أماكن الوجود:

- ✓ القلب (زيادة عدد وسرعة ضربات القلب)
- ✓ الجهاز قرب الكبيبية (تحرير الرينين)
- المركبات المنبهة : الايزوبرينالين والادرينالين
- المركبات الحاصرة: حاصرات $\beta1$

b. مستقبلات ($\beta2$):

أماكن الوجود:

- ✓ العضلات الملساء للأوعية الدموية في العضلات الهيكلية (توسع وعائي وانخفاض ضغط)
 - ✓ العضلات الملساء في القصبات والأمعاء والرحم والمثانة (ارتخاء العضلات الملساء)
 - ✓ العضلة الهديبية (ارتخاء)
 - ✓ العضلات والكبد (حل الغليكوجين)
- تمتلك مستقبلات ($\beta1$) ألفة متساوية نحو الادرينالين والنورادرينالين بينما مستقبلات $\beta2$ تمتلك ألفة أعلى نحو الادرينالين مقارنة مع النورادرينالين .

المركبات المنبهة : الايزوبرينالين والادرينالين والسالبوتامول

المركبات الحاصرة: بيوتوكسامين بشكل نوعي والبرويرانولول بشكل غير نوعي

c. مستقبلات ($\beta3$):

أماكن الوجود:

- ✓ النسيج الدهني (حل الشحوم)

ينتج من ارتباط الناقل العصبي مع أي من المستقبلات الأدرنجية الثلاث تفعيل الأدينيل سيكلاز و بالتالي زيادة تراكيز cAMP ضمن الخلية .

ملاحظة : لا تتواجد مستقبلات β_1 في العضلات الملساء في الأوعية الكليلة في القلب.

٣-توزع المستقبلات :

إن الأعضاء و الأنسجة المعصبة وديا تنزع لأن تمتلك نمطا واحدا من المستقبلات .
على سبيل المثال الأوعية الدموية و العضلات الهيكلية تمتلك مستقبلات α_1 و β_2 هي المسيطرة .
بعض الأنسجة قد تمتلك نمطا واحدا من المستقبلات β_1 .
حيث تتواجد مستقبلات β_1 في القلب و حزمة هيس وفي الجهاز الكبيبي قرب الكلية .
و تتواجد مستقبلات β_2 في العضلات الملساء المحيطة بالقصات و الأوعية المغذية للعضلات الهيكلية
و في العضلات الملساء للأمعاء (تتواجد أيضا α_1) و العضلة الهديبية و قعر المعدة .

٤-خصائص الاستجابات بتوسط السبيل الأدرنجي :

يعد من المفيد ترتيب الاستجابات الفيزيولوجية الناتجة عن تنبيه المستقبلات الأدرنجية ، لأن العديد من الأدوية تنبه أو تحصر نوعيا نمطا من المستقبلات .
إن تنبيه مستقبلات α_1 يسبب تقبضا وعائيا (لا سيما في أوعية الجلد و الأحشاء) و زيادة المقاومة
المحيطة الإجمالية و ارتفاع الضغط الشرياني .
بينما تنبيه β_1 يسبب تنبيها قلبيا ، بينما تنبيه β_2 يسبب توسعا وعائيا (في أوعية العضلات الهيكلية) و
ارتخاءا قصبيا .

٥-زوال حساسية المستقبلات :

إن التعرض المديد للمستقبلات الأدرنجية نحو الكاتيكولأمينات يسبب تناقص الاستجابة و تعرف هذه
الظاهرة بزوال التحسس desentization.

الأعضاء التي تحوي ألفا وبيتا :

- ✓ الأوعية الإكليلية والتاجية
- ✓ الأوعية الدموية في العضلات المخططة و تكون β_2 هي المسيطرة .
- ✓ العضلات الملساء في الحبل المنوي و تكون ألفا هي المسيطرة و يؤدي تنبيها إلى النقص .
- ✓ الرحم و نميز له حالتين :

١-الحمل تنبيه α_1 يسبب تقلص الرحم .

٢-غير الحمل تنبيه β_2 يسبب ارتخاء الرحم .

II خصائص المقلدات الأدرنجية :

ثمة خاصيتين مهمتين لهذه الأدوية و هما :

أولا : عدد وتوضع زمر OH على حلقة البنزن

ثانيا : طبيعة الجذر على مجموعة النتروجين الأمينية .

A. كاتكولامينات catecholamines:

تشمل الأمينات المقلدة للودي على ٣,٤، ديهيدروبنزن (مثل epinephrine, Norepinephrine, Isoprenaline , Dopamine) و تدعى الكاتيكولأمينات . تمتلك هذه المركبات الخصائص التالية

١-فاعلية عالية .

٢-تعطيل سريع :

تستقلب الكاتيكولأمينات بالـ COMT خلف المشبك وبالـ MAO داخل العصبي و كذلك تستقلب في الأنسجة الأخرى .

الـ COMT تتواجد في الكبد و جدار الأمعاء . لذلك فإن الكاتيكولأمينات تمتلك مدة فعل قصيرة نسبيا عندما تعطى حقنا و هي غير فعالة عندما تعطى فمويا بسبب تعطيلها

٣-نفوذية ضئيلة إلى الجملة العصبية المركزية :

تعد الكاتيكولأمينات قطبية لذا لا تنفذ بسهولة إلى الدماغ على الرغم من أن بعضها يمتلك بعض التأثيرات السريرية (قلق ، رجفان ، صداع) ناتجة عن تأثيراتها العصبية المركزية .

B. غير الكاتيكولامينات Non Catecholamines:

هي مركبات ينقصها مجموعات هيدروكسيل كاتيكول ، وعمرها النصفى أطول و لا تتعطل بال

COMT. تشمل Amphetamine , Ephedrine , Phenylephrine . :

إن زيادة ذوبانها بالدم يسمح لها بالنفوذية إلى الجملة العصبية المركزية (نتيجة تناقص مجموعات الهيدروكسيل).

C. آلية فعل المقلدات الأدرنجية :

١-المقلدات مباشرة التأثير :

تؤثر هذه الأدوية مباشرة على مستقبلات ألفا و بيتا ، محدثة تأثيرات مباشرة لتلك المنبهة للأعصاب الودية أو التي تحرر هرمون الأبيي نفرين من لب الكظر .

تشمل الأدوية المقلدة مباشرة التأثير :

Epinephrine , Norepinephrine Isoprenaline , Phenylephrine

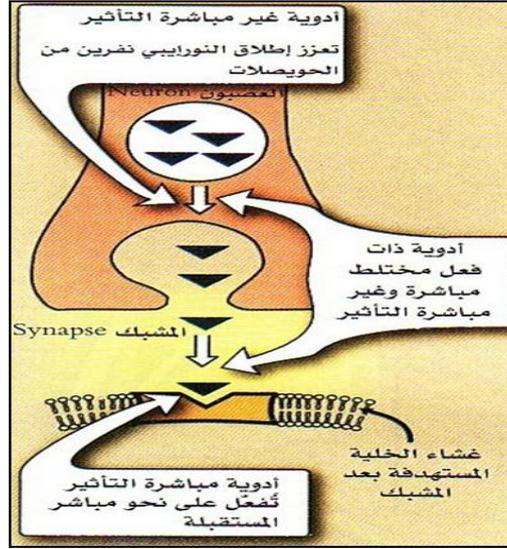
٢-المقلدات غير المباشرة التأثير :

تشمل هذه العوامل Cocaine ، Amphetamine , Tyramine وهي تلتقط من العصبون قبل المشبكي و تسبب تحرر النورأبيي نفرين من التجمع الهيلي أو الحويصلات العصبونية الأدرنجية .

عندما ينتبه العصبون ، أو أنها تثبط عودة امتصاص الكاتيكول أمين إلى داخل العصبون . يعبر النورأبيي نفرين المشبك العصبي و يرتبط بالمستقبلات ألفا و بيتا .

٣-المقلدات ذات الفعل المختلط :

تمتلك بعض المقلدات مثل Metaraminol، Ephedrine القدرة على تنبيه المستقبلات الأدرنجية مباشرة و لها القدرة على تحرير النورأبيي نفرين من العصبون الأدرنجي .



III المقلدات الأدرنجية مباشرة التأثير :

A. أبيبي نفرين (أدرينالين) Epinephrine :

الكاتيكولأمينات الثلاث الأولى: Epinephrine , Norepinephrine , Dopamine يتم تركيبها طبيعياً في الجسم كنواتل عصبونية ، بينما الكاتيكولأمين الرابع Dobutamine مركب تركيبياً . يعد الأبيبي نفرين بجرعاته القليلة موسعاً للأوعية الدموية بتأثيراته على مستقبلات بيتا ، بينما يسبب بجرعاته العالية تقبضاً وعائياً بتأثيرات على مستقبلات ألفا .

١- أفعال الأدرينالين :

(a) القلبية الوعائية :

يملك الأدرينالين أفعاله الرئيسية على الجملة القلبية: بتأثيره على مستقبلات β_1 القلبية ،

- ✓ يزيد التقلص .
 - ✓ يزيد سرعة القلب
 - ✓ يزيد النتاج القلبي .
 - ✓ يزداد منطلب العضلة القلبية من الأوكسجين
- أما على مستوى الأوعية

- ✓ يقبض الأبيبي نفرين شريينات الجلد و الأحشاء (تأثيرات α_1)
- ✓ يوسع الأوعية الدموية للكبد و العضلات الهيكلية (تأثيرات β_2).
- ✓ ينقص الصبيب الدموي للكلية
- ✓ يزداد الضغط الشرياني الانقباضي

يتناقص في الضغط الشرياني الانبساطي نتيجة تدفق الدم من الأوعية الكبيرة إلى المحيط حيث يحرض حدوث توسع وعائى معاوض عن طريق تنبيه مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية

(b) الجهاز التنفسي :

- ✓ يعد موسعا قصبيا قويا من خلال تأثيره المباشر على العضلات الملساء القصبية (تأثيرات β_2)
- ✓ يوسع جميع أنواع التقبض القصي الحاصل سواء بسبب تحسسي أو بسبب هيبستاميني .
- ✓ يكون الأدرينالين في حالة الصدمة التأقية منقذا للحياة عند الأشخاص المصابين بنوبة ريو حادة .
- ✓ يثبط الأيبي نفرين تحرر الوسائط التحسسية من الخلايا البدينة mast cells.

(c) فرط سكر الدم :

- يسبب الأدرينالين فرطا في سكر الدم بسبب
 - ✓ زيادة حل الغليكوجين في الكبد (تأثيرات β_2)
 - ✓ زيادة تحرر الغلوكاكون (تأثيرات β_2)
 - ✓ تناقص تحرر الأنسولين (تأثيرات α_2) تتواسط هذه التأثيرات آلية cAMP .
- ملاحظة :** ينشط الأدرينالين أنزيم أدنيل سيكلاز والذي يحول الـ ATP إلى cAMP وهذا يؤدي إلى زيادة نشاط أنزيم بروتين كيناز والذي ينشط أنزيم فوسفوريلاز والذي يحول الغليكوجين إلى غلوكوز ١- فوسفات فيزيد الغلوكوز في الدم.

(d) حل الشحوم :

- يسبب الأدرينالين حل الشحوم من خلال فعله المقلد لمستقبلات بيتا في النسيج الدهني . الذي يسبب تفعيل الأدينيليل سيكلاز فيزيد cAMP الذي يزيد نشاط أنزيم ليبوبروتين ليباز فيحلمه ثلاثي غليسيرول إلى حموض دسمة حرة و غليسيرول .

٢-التحولات الحيوية للأبيبي نفرين (الأدرينالين) :

- يشبه الأدرينالين باقي الكاتيكولامينات حيث يستقلب بتوسط إنزيمين MAO وCOMT. الذي يمتلك الـ s-أدينوزيل ميثيونين كعامل مساعد .

يتواجد المستقلب النهائي في البول على شكل ميتا نفرين و فنيل مندليك أسيد .

(ملاحظة: يحتوي البول على النورميتا نفرين أيضا و هو منتج استقلابي للنورأبيبي نفرين).

٣-الاستعمالات العلاجية :

(a) تشنج القصبات :

- يعد الأدرينالين الدواء الرئيس المستعمل في المعالجة الإسعافية لتقبض القصبات . حيث يعد الأدرينالين الدواء النوعي لمعالجة الربو القصي الحاد و الصدمة التأقية ، فيعطى حقنا تحت الجلد فيحسن التبادل القصي بشكل ملحوظ بسرعة . قد يكرر إعطائه بعد بضع ساعات .
- يفضل إعطاء مقلدات β_2 الانتقائية مثل (Salbutamol, albuterol) في معالجة الربو القصي المزمّن بسبب مدة تأثيرها الأطول و تأثيراتها القلبية الأقل .

(b) الزرق في طب العيون :

قد يستعمل الأدرينالين بتركيز ٢% موضعيا لخفض ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية . حيث ينقص من إنتاج الخلط المائي للعين من خلال تقبض الأوعية الدموية للجسم الهدبي .

(c) الصدمة التأقية :

يعد الأدرينالين الدواء النوعي لمعالجة تفاعلات فرط الحساسية من النمط الأول .

(d) توقف القلب :

قد يستعمل الأدرينالين لإعادة النظم القلبي عند المرضى المصابين بتوقف القلب .

(e) التخدير الموضعي :

يزيد الأدرينالين من مدة التخدير الموضعي من خلال تقبض الأوعية الدموية في مكان الحقن . مما يسمح للمخدر الموضعي أن يستمر في مكان الحقن قبل أن يمتص إلى الدوران و يستقلب . يمكن أن تضاف المحاليل الضعيفة التركيز جدا من الأدرينالين (واحد على مئة ألف) موضعيا فتقبض الأوعية الدموية للأغشية المخاطية مما تؤدي إلى سيطرة على النزف الدموي من الأوعية الشعرية الدموية .

٤- الحرائك الدوائية :

يمتلك الأدرينالين بدء فعل سريع و لكن مدة فعله قصيرة بسبب تقويضه السريع في الحالات الإسعافية . يعطى الأدرينالين وريديا و ذلك للحصول على بدء سريع جدا . يمكن أن يعطى أيضا حقنا تحت الجلد أو ضمن أنبوب التنظير الرغامي أو بالاستنشاق أو موضعيا في العين . يعد الأدرينالين غير فعال من طريق الفم . وذلك لأن الأدرينالين و باقي الكاتيكولامينات تتخرب بالأنزيمات المعوية . تطرح مستقبلات الأدرينالين بالبول فقط .

٥- التأثيرات غير المرغوبة :

(a) اضطرابات عصبية مركزية :

يسبب الأدرينالين قلق ، رجفان ، صداع . توتر .

(b) النزف :

قد يحرص الأدرينالين على النزف الدماغي نتيجة ارتفاع ضغط الدم الشديد .

(c) اضطراب نظم القلب :

قد يحرص الأدرينالين اضطرابا في نظم القلب و لا سيما عند المرضى المعالجين بالديجيتال .

(d) وذمة الرئة :

يمكن أن يحرص الأدرينالين وذمة رئوية .

٦- التداخل الدوائي :

(a) فرط نشاط الغدة الدرقية :

يعزز الأدرينالين أفعالا قلبية عند مرضى فرط نشاط الدرق فيجب إنقاص الجرعة .

(b) الكوكائين Cocaine :

يفاقم الأدرينالين من الأفعال القلبية الوعائية بوجود الكوكائين. ينتج ذلك من قدرة الكوكائين على منع عود النقاط الكاتيكلولأمينات من قبل العصبون الأدرنجي . وعلى نحو شبيهه النورأدرينالين . فإن الأدرينالين يبقى في مقر مستقبله لفترات أطول .

(c) الداء السكري :

يزيد الأدرينالين من تحرر مخازن الغلوكوز داخلية المنشأ لذلك يجب زيادة جرعات الأنسولين عند مرضى السكري .

(d) حاصرات بيتا :

تمنع هذه العوامل من تأثيرات الأدرينالين على مستقبلات بيتا و لكن دون أن تعاكس فعل الأدرينالين على مستقبلات ألفا . مما يؤدي إلى زيادة المقاومة المحيطية و زيادة ضغط الدم .

B. نورأبيي نفرين (نور أدرينالين) Norepinephrine :

من الناحية النظرية يجب أن ينبه جميع المستقبلات الأدرنجية . لكن من الناحية العملية عندما يعطى الدواء بجرعات علاجية عند الإنسان فإنه يؤثر بشكل مسيطر على مستقبلات ألفا .

١- الأفعال القلبية الوعائية :

(a) تقبض الأوعية الدموية :

- ✓ يسبب النورأدرينالين تقبضا وعائيا بسبب زيادته للمقاومة المحيطية . بما في ذلك أوعية الكلية (تأثير α_1) يزداد كل من الضغط الانبساطي و الانقباضي .
- ✓ تقبض وريد الباب الواصل بين الكبد والأمعاء.
- ✓ ارتفاع الضغط في الشرايين والأوردة الرئوية.
- ✓ نقص الترشيح الكبيبي .

(ملاحظة: النور أدرينالين يسبب تقبض وعائيا أقوى مما يسببه الأدرينالين و ذلك لأن النورأدرينالين يحرض حدوث توسع وعائي معاوض عن طريق تنبيه مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية).

إن فعالية النورأبيي نفرين الضعيفة نحو مستقبلات بيتا تفسر عدم فائدته في الربو القصبي .

(b) منعكس المستقبلات الحساسة للضغط الدموي :

في النسيج القلبي المعزول ينبه النورأدرينالين في التقلص القلبي و لكن في الحياة فإنه قليل التأثير على القلب وذلك بسبب زيادة ضغط الدم الذي يحرض فعالية مبهمية تنبه المستقبلات الحساسة للضغط الدموي بسبب ذلك بطأ قلبيا كافيا ليعاكس الأفعال الموضعية للنورأدرينالين في القلب و لكن على الرغم من منعكس المعاوضة هذا فإنه لا يمتلك أفعالا إيجابية في التقلص القلبي .

٢- الاستعمالات العلاجية :

يستعمل لمعالجة الصدمة لأن النور أدرينالين يزيد من المقاومة الوعائية ولذلك يزيد ضغط الدم .

٣- الحرائك الدوائية :

عندما يعطى النورأدرينالين ويريداً فإنه يمتلك بدء تأثير سريع مدة فعله دقيقة واحدة تلي نهاية التسريب
يمتص بشكل ضعيف بعد حقنه تحت الجلد و يتخرب في الأمعاء بعد إعطائه فمويًا و يستقلب على
نحو شبيهه بالأدرينالين .

٤-التأثيرات غير المرغوبة :

تشبه التأثيرات الغير المرغوبة للأدرينالين إضافة لذلك قد يسبب ابيضاض في الجلد و تموت للجلد
على طول الوريد المحقون نتيجة لتقبض الأوعية الشديدة جدا .

C. ايزو برينالين Isoprenaline:

يعد الايزوبرينالين كاتيكولأمين مباشر التأثير تركيبى ينبه على نحو مسيطر كلا من مستقبلات
الأدرنجية β_1 و β_2 لذلك يعد غير انتقائيا و يستعمل بشكل نادر علاجيا و لا يمتلك تأثيرا مهما على
مستقبلات ألفا .

١-الأفعال :

(a) القلبية الوعائية :

يسبب تنبئها قلبيا شديدا فيزيد من سرعة القلب و تقلصه مسبيا زيادة نتاج القلب .يوسع الشريينات
العضلية الهيكلية (تأثيرات β_2) فينقص المقاومة المحيطية و قد يزيد من ضغط الدم الانقباضي بسبب
تأثيراته المنبهة للقلب لكنه ينقص على نحو كبير ضغط الدم الانبساطي .

(b) الرئوية :

يسبب هذا الدواء توسعا قصبيا سريعا وعميقا (فعل β_2) يعد فعلا يشبه الأدرينالين حيث يخفف بسرعة
من نوبة الربو الحادة عندما يعطى استنشاقا (الطريق المفضل) يدوم فعله حوالي ساعة واحدة وقد
يتطلب تكرار الجرعات .

(c) تأثيرات أخرى :

يمتلك أفعالا أخرى على مستقبلات بيتا مثل زيادة سكر الدم زيادة حل الشحوم لكنها غير هامة سريريا .

٢-الاستعمالات العلاجية :

نادرا ما يستعمل كموسع قسبي و قد يستعمل لتنبئها القلب في الحالات الإسعافية .

٣-الحرانك الدوائية :

بعد إعطائه تحت اللسان يمتص بالدوران الجهازى لكن امتصاصه أفضل عند إعطائه حقنا أو استنشاقا
و يعد ركيزة هامشية للـCOMT ، وهو ثابت تجاه فعل الـMAO.

٤-التأثيرات الجانبية :

يمتلك تأثيرات جانبية شبيهة بالأدرينالين .

D. دوبامين :

يعد طليعة استقلابية مباشرة للنورأدرينالين ، يتواجد بشكل طبيعى في الجملة العصبية المركزية في العقد
(النويات) القاعدية : وتشمل (المادة السوداء والجسم المخطط والجسم الشاحب والنواة المنذبة واللحاء)

حيث يؤثر كناقيل عصبوني ، كما يوجد في لب الكظر والقلب والأوعية والأمعاء والكبد وفي حال نقصه يسبب مرض يدعى بداء باركنسون .

يفعل الدوبامين مستقبلات بيتا و ألفا . كما يفعل مستقبلات تدعى بالمستقبلات الدوبامينية وهي خمس أنواع :

- المستقبل D1: تتواجد في مستوى الجهاز القلبي الوعائي
- المستقبل D2: تتواجد في الجهاز العصبي المركزي وله علاقة بداء باركنسون ففي حال تنبيهه يتحسن حال مريض باركنسون وعند محاصرته تزداد أعراضه ومن المركبات المنبه له
 - ✓ الأمانتادين
 - ✓ البروموكربتين (مضاد للبرولاكتين أيضا)
 - ✓ الأيومورفين
 - ✓ البيرغولين

ملاحظة : الأدوية التي تحصر D2 تنبه الجملة خارج الهرمية وهي مؤلفة من الحزمة الحمراء الشوكية والتشكيلات الشوكية النازلة وهي تنسق الحركات الإرادية والعضلية وتحافظ على المقوية العضلية

ملاحظة: مستقبلات الدوبامين D1 و D2 تتواجد في الأوعية الدموية المساريقية المحيطية و الأوعية الدموية للكلية

- المستقبل D3: تتواجد في مستوى الجهاز الحافي في الجملة العصبية المركزية وهو المسؤول عن تنظيم الانفعالات (الحنن،الفرح،الغضب)
- المستقبل D4: له علاقة بأدوية الذهان مثل الهالوبيريدول

يسبب الدوبامين بالجرعات العالية تقبضا وعائيا نتيجة تنبيه مستقبلات $\alpha 1$ بينما تنبه الجرعات المنخفضة $\beta 1$ القلبية .

ينبه الدوبامين أيضا مستقبلات D1 و D2 الدوبامينية . التي تتميز عن مستقبلات ألفا و بيتا الأدرنجية بأن مستقبلات الدوبامين D1 و D2 تتواجد في الأوعية الدموية المساريقية المحيطية و الأوعية الدموية للكلية . حيث تسبب عند ارتباطها مع الدوبامين توسعا وعائيا .

تتواجد مستقبلات D2 في العصبونات الأدرنجية قبل المشبكية . ويسبب تفعيلها تداخل مع تحرر للنوادرينالين .

١-أفعال الدوبامين :

(a) على الجهاز القلبي الوعائي :

تكون تأثيراته حسب الجرعة :

أولا: الجرعات الصغيرة ١-٢ مكغ/كغ/د

✓ ينبه مستقبلات $\beta 2$

✓ يوسع الأوعية الدموية المساريقية المحيطية والداغية والاكليبية

✓ يوسع الأوعية الدموية للكلية فيزيد الجريان الدموي الكلوي والترشيح الكبيبي

(تعود هذه التأثيرات إلى أن الدوبامين ينبه مستقبلات D1 ولا تحاصر هذه التأثيرات بحاصرات بيتا
إنما من خلال الأدوية المضادة للذهان)

ثانياً: الجرعات المعتدلة ٢-١٠ مكغ/كغ/د

✓ ينبه مستقبلات β_1

ثالثاً: الجرعات الكبيرة ١٠-٢٠ مكغ/كغ/د

✓ ينبه مستقبلات β_1

✓ ينبه مستقبلات α_1

٢- الاستعمالات العلاجية :

يعد الدوبامين الدواء النوعي لمعالجة الصدمة و يعطى تسريباً وريدياً يرفع ضغط الدم من خلال

✓ تنبيه β_1 الأدرنجية في القلب فيزيد من نتاج القلب

✓ ينبه α_1 في الأوعية الدموية فيزيد المقاومة الوعائية الدموية

✓ يعزز الصبيب الدموي للكلية والطحال ويزيد اطراح الصوديوم .

يعد الدوبامين مفضلاً عن النورأدرينالين في معالجة الصدمة لأن النورأدرينالين ينقص التروية الدموية للكلية و قد يسبب توقف القلب و وظيفة الكلية .

٣- الحرائك الدوائية :

يستقلب الدوبامين بسرعة بواسطة MAO و COMT إلى حمض homovanillic

E. دوبوتامين Dobutamine :

١- الأفعال :

هو كاتيكول أمين تركيبى مباشر التأثير له تأثير مقلد مباشر للمستقبلات (β_1) القلبية ، وأهم تأثيراته

✓ زيادة قلووية القلب

✓ زيادة ضربات القلب بشكل أقل من زيادة القلووية ولا يزيد متطلبات القلب للأوكسجين بشكل

مهم

✓ زيادة الضغط والمقاومة المحيطية ونتاج القلب

✓ زيادة سرعة النقل عبر العقدة الأذينية البطينية لذلك لا يعطى عند مرضى الرجفان الأذيني

له فترة تأثير قصيرة حوالي دقيقتين و يعطى بالتسريب الوريدي في حالات فشل القلب الاحتقاني كعلاج

اسعافي وهبوط الضغط الناتج عن الصدمة القلبية

F. أوكسي ميتازولين Oxymetazoline :

يعد أوكسي ميتازولين مقلداً تركيبياً مباشراً للتأثير ، ينبه مستقبلات ألفا-١ وألفا-٢ الأدرنجية

يستعمل موضعياً على العين و الأنف كمقبض وعائى يستعمل دون وصفة طبية "OTC" ارذاذا أنفياً

لفترة قصيرة كمضاد احتقان أنفى إضافة لاستعماله كقطرات عينية لتخفيف الاحمرار العيني المشاهد في

حالات السباحة والزكام و العدسات اللاصقة .

ينبه مستقبلات ألفا على نحو مباشر في الأوعية الدموية لأغشية الأنف و الملتحمة فينقص من الصبيب الدموي و ينقص الاحتقان الأنفي .

يمتص نحو الدوران الجهازى بغض النظر عن طريق تطبيقه فيسبب عصبية ، وصداع ، و انزعاج بالنوم يسبب عند إعطائه الأنفي حس الحرقة في الأغشية المخاطية للأنف و عطاس .
يسبب الاستعمال المديد احتقان أنف ارتدادي .

G. فنيل إيفرين Phenylephrine :

هو دواء تركيبى مقلد ودي أدرنجى مباشر التأثير يرتبط بمستقبلات ألفا وعلى نحو مفضل $\alpha 1$ أكثر من $\alpha 2$ و لا يعد ركيزة للCOMT .

يقبض الأوعية الدموية فيزيد من ضغط الدم الانقباضى و الانبساطى . و لكن يحرض تباطئ قلبيا عندما يعطى حقنا بسبب تنبيه العصب المبهم لذلك يمكن أن يستعمل في معالجة التسرعات فوق البطينية .

يستعمل غالبا تطبيقا موضعيا على الأغشية المخاطية للأنف كمضاد للاحتقان مديد التأثير وفي العين فيسبب توسعا حديقا .

كما يستعمل لرفع ضغط الدم فمويا أو تحت الجلد

H. ميثوكزامين Methoxamine :

يعد مقلدا تركيبيا مباشر التأثير يرتبط على نحو رئيس مع مستقبلات ألفا . وعلى نحو مفضل $\alpha 1$ أكثر من $\alpha 2$ يزيد ضغط الدم وزيادة المقاومة الوعائية المحيطة الإجمالية و بسبب تأثيراته على العصب المبهم يمكن أن يستعمل لتفريغ نوبات تسرع القلب فوق البطينية الانتيابية .
يستعمل أيضا للتغلب على هبوط ضغط الدم خلال الجراحة المحتوية على الهالوثان في التخدير العام .
و لا يسبب اضطرابا في نظم القلب .

I. كلونيدين Clonidine :

مقلد لمستقبل $\alpha 2$. يستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الأساسي حيث يخفض ضغط الدم من خلال تأثيره على الجملة العصبية المركزية . وهناك عدة نظريات لتأثيراته منها

✓ تبيه مستقبلات $\alpha 2$ و بالتالي نقص تحرر النورادرينالين من النهايات العصبية وزيادة عودة النقاط النورادرينالين

✓ ينبه النواة المفردة البصلية وهي مركز تجمع النهايات العصبية الودية والتي ترد إليها من مستقبلات الضغط المرتفع الموجودة في الجيب السباتي والأبهرى وعند تنبه هذه النواة يصدر

عنها سيالات عصبية ودية مثبطة للمركز المحرك الوعائي فيثبط المركز الراجع للضغط

ملاحظة : من المركبات التي تنبه النواة البصلية الفا متيل دوبا والفا ميتيل نور ادريالين

يستعمل أيضا في تخفيف الأعراض المشاركة لسحب الأفيونات أو البنزوديازيبينات .

وعند إيقاف الدواء يجب أن يتم بشكل تدريجي لأنه يسبب ارتفاع ضغط ارتدادي

يستخدم بشكل خاص عند المرأة الحامل لمعالجة ارتفاع ضغط الدم

:Levalbuterol, Terbutaline, Pirbuterol. (سالبوتامول) Albuterol J.

عبارة عن مقلدات β_2 الأدرنجية قصيرة مدة الفعل الموسعة القصبية تعطى استنشاقا بينما التريوتالين يعطى فمويا أيضا ويستمر تأثيره لمدة ست ساعات وذلك في حالات الربو الحادة والليفالبوتيرول هو المماكب الأيسر للألبوتيرول.

: Formoterol, Salmeterol. K

مقلدات انتقائية لمستقبلات β_2 تستعمل كموسعة للقصبات مديدة الفترة كجرعة واحدة مفردة استنشاقا على شكل مسحوق ، فتوسع القصبات بشكل مديد يفوق ١٢ ساعة . إن الفورموتيرول يشبه سالميتيرول و ذلك بأن الأخير بطيء بدء التأثير . لا يوصى باستخدام هذه المواد كعلاج وحيد و تعد ذات فعالية عالية عند مشاركتها مع الستيروئيدات القشرية وهي من الأدوية النوعية لمعالجة الربو القصبي عند المرضى الربو المزمنين .

: Isoxsuprine. L

منبه لمستقبلات بيتا حيث ينبه β_1 في القلب ويرفع الضغط الانقباضي ويخفض الانبساطي كما ينبه مستقبلات β_2 فيستخدم في معالجة :

✓ الأمراض الوعائية المحيطية كداء رينو

✓ منع حالات الإجهاض حيث ينبه مستقبلات β_2 في الرحم فيرخيها

✓ علاج ألم الطمث حيث أنه يثبط تركيب البروستاغلاندين

مركبات متفرقة مقلدة للودي

✓ الكزايلو ميثازولين : مقلد α_1 وتستخدم في معالجة الاحتقان الأنفي

✓ النافازولين : مقلد α_1 وتستخدم في معالجة الاحتقان الأنفي وفي القطرات العينية بالمشاركة مع

الانتازولين (مضاد هيستامين) في حالات التحسس والتهابات الملتحمة التحسسية

✓ الابراكلونيدين : منبه لمستقبلات α_2 تستخدم كقطرة للوقاية من حدوث الزرق قبل استخدام

أشعة الليزر حيث تنقص من اصطناع وتشكل الخلط المائي

✓ البريمونيدين طرطرات : منبه لمستقبلات α_2 تستخدم كقطرة حيث تنقص من اصطناع وتشكل

الخلط المائي حيث تعطى ثلاث مرات يوميا حيث يستخدم عندما تكون حاصرات بيتا مضاد

استطباب .

✓ الغوانغاسين والغوانابينز : منبهات نوعية لمستقبلات α_2 أكثر من الكلونيدين

IV المقلدات الأدرنجية غير المباشرة :

تسبب هذه الأدوية تحرر النورأدرينالين من النهايات قبل المشبكية أو تثبط النقاط النورأدرينالين .

و لا تؤثر على المستقبلات بعد المشبكية .

: A. أمفيتامين :

يحرر الكاتيكول أمين من مراكز ادخاره ويحصر عودة التقاط النورادرينالين وله عدة تأثيرات
(a) الجملة العصبية المركزية : يصنف أيضا من منبهات قشر الدماغ حيث يزيد من النشاط
الحسي والفكري وينبه الجملة الشبكية المنشطة ويسبب الشعور بالنشوة ثم يشعر بالتملل والأرق
والاكتئاب ويسبب اعتياد دوائي لذلك قد يساء استخدامه

(b) الجملة القلبية الوعائية : يرفع الضغط ويزيد معدل ضربات القلب
(c) الشهية : له تأثير قاطع للشهية حيث يثبط نشاط مركز التغذية الموجود في الوجه الداخلي من
الوطاء وبالتالي يثبط الرغبة في تناول الطعام وليس له أي تأثير على مركز الشبع كما ينقص
من حاسة الشم والذوق الضرورية لفتح الشهية لذلك قد يستفاد منه في معالجة حالات البدانة
المفرطة

(d) يرفع عتبة الألم ويدعم فعل الأدوية المسكنة للألم

(e) يستخدم لعلاج الصرع الكبير والصغير وبعض حالات الذهان

إن تأثيرات الأمفيتامين و مشتقاته على الجملة العصبية المركزية CNS تستعمل عند الأطفال المصابين
بفرط النشاط و نقص الانتباه ، والنوم الانتباهي ومن مشتقات الأمفيتامين المستخدم في المعالجة هو
الميتيل فينيدات: وهو من مشتقات المبيريدين وله تأثير مشابه للأمفيتامين حيث ينشط العقل والذهن
بشكل أكبر من النشاط الحركي وليس له تأثيرات قلبية ويستخدم لعلاج
✓ الميل نحو النوم

✓ فرط النشاط الحركي عند الأطفال والذي يسبب لديهم عدم تركيز

من المشتقات الأخرى للأمفيتامين :الفن فلورامين والهيدروكسي أمفيتامين وميتاميفيتامين

B. تيرامين :

يتواجد في في نهاية الألياف العصبية الودية كما يتواجد في الأطعمة المتخمرة مثل العنب الناضج
والخمر والجبن المتخمّر والشوكولا والموز والفول والتين.

يتأكسد بالMAO. و لكن إذا كان المريض يتعالج بمثبطات MAO فقد يؤول لحوادث رافعة لضغط
الدم خطيرة .

يزيح النورادرينالين المختزن من حويصلات التخزين و النورادرينالين المتحرر يؤثر على المستقبلات
الأدرنجية .

C. كوكائين :

✓ يثبط $Na^+/K^+ ATPase$ (المطلوبة لالتقاط النورادرينالين) في غشاء الخلية العصبية

الأدرنجية مما يؤدي إلى تراكم النورادرينالين في المسافة المشبكية فيعزز من الفعالية الودية.
لذلك تسبب الكميات القليلة من الكاتيكول أمينات تأثيرات كبيرة جدا عند الاشخاص المتناولين للكوكائين
مقارنة مع الأشخاص غير المتناولين للكوكائين .

✓ يستخدم كمخدر موضعي

✓ منبه للجملة العصبية المركزية وقد يساء استعماله.

V المقلدات الأدرنجية المختلطة الفعل :

تحرض هذه الأدوية تحرر النورأدرينالين من النهايات قبل المشبكية كما تفعل المستقبلات الأدرنجية في الغشاء بعد المشبكي .

الإفدرين و البسيدوافدرين :

عبارة عن قلويدات مصنعة تركيبيا ، تمتلك هذه الأدوية أفعالا أدرنجية مختلطة . فهي تحرر النورأدرينالين المختزن من النهايات العصبية . و تنبه بشكل مباشر كل من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرنجية وبفاعلية أقل .

إن الإفدرين و البسودافدرين ركيزة ضعيفة نحو MAO و COMT لذلك يمتلكان مدة فعل أطول .
يتمتصان بشكل جيد من الأنبوب الهضمي بعد إعطائهما الفموي و ينفذان إلى الجملة العصبية المركزية لكن البسودافدرين ذو تأثيرات عصبية مركزية أقل .
التأثيرات الدوائية :

- a) الجملة القلبية الوعائية: يسبب ارتفاع بطيء وتدرجي في الضغط الدموي كما يزيد ضربات القلب بشكل تدرجي
 - b) العضلات الملساء : يرخي العضلات الملساء المحيطة بالقصبات بعد فترة من الزمن لذلك يستخدم في معالجة الربو أو وقائيا في معالجة الربو المزمن للوقاية من النوبات بدلا من استعماله في معالجة النوبات الربوية الحادة .
 - c) الجملة العصبية المركزية : منبه للجملة العصبية يزيد من اليقظة و ينقص التعب و يمنع النوم و يترافق ذلك مع الشعور بالأرق والقلق والرجفان في الأطراف وبالجرعات الكبيرة يسبب اختلاجات عضلية يعزز الإفدرين تقلص العضلات كما يحسن كذلك إنجاز الرياضيين و يحسن الوظيفة الحركية عند المصابين بالوهن العضلي الوبيل
 - d) ارتخاء العضلات الشعاعية
 - e) الاستقلاب : يزيد معدل الاستقلاب ويزيد من معدل استهلاك الأوكسجين
 - f) العين : يوسع الحدقة بسبب تنبيه العضلة الشعاعية
 - g) الشهية: للبسودوافدرين الميمن تأثير قاطع للشهية بألية مركزية أما الميسر فيستخدم لمعالجة الربو .
- يطرح الإفدرين دون تبدل في البول بشكل كبير . بينما يخضع البسودافدرين للاستقلاب الكبدي غير التام قبل إطراحه بالبول .
- البسودو افدرين : يستعمل على نحو رئيس لمعالجة احتقان الأنف والجيوب أو احتقان نفيير أوستاش ويستخدم البسيدو افدرين بشكل واسع في شراب الرش كضاد للاحتقان الأنفي حيث يشارك مع مضادات الهيستامين والبارستامول لمعالجة الرشح.

ملاحظة : تناقص الاستعمال السريري للإفدرين نتيجة توافر أدوية أكثر فاعلية و أفضل تحملا و أقل تأثيرات جانبية . تم منع استعمال المتممات العشبية المحتوية على الإفدرين في الولايات المتحدة الأمريكية . ولا سيما المحتوية على الإفدرا وذلك في عام ٢٠٠٤ تم التحول من البسيديوافدرين على نحو غير قانوني إلى ميتا أمفيتامين و هو منتج يحتوي على البسيديوافدرين تم اتخاذ التقييدات حول مبيعاته

المعاكسات الأدرنجية Adrenergic Antagonists

I الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا (α) :

A. فينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine:

عبارة عن حاصر لمستقبل ألفا غير انتقائي غير عكوس يحصر ($\alpha 1$ و $\alpha 2$) ، يعد هذا الحاصر غير عكوس و غير تنافسي و الآلية الوحيدة للتغلب على هذا الحصار هو بتركيب مستقبلات أدرنجية جديدة ، الأمر الذي يحتاج ليوم أو أكثر .

(a) الأفعال :

إن حصار مستقبلات ألفا الأدرنجية بالفينوكسي بنزامين يمنع تقبض الأوعية المحيطية تحت تأثير الكاتيكولأمينات . يحرض تناقص المقاومة المحيطية تسرعا قليلا انعكاسيا . كذلك إن قدرته على حصار مستقبلات ($\alpha 2$) قبل المشبكية يسهم في زيادة نتاج القلب .

(b) الاستعمالات العلاجية :

يستعمل الفينوكسي بنزامين لمعالجة الفيوكروموسيتوما (ورم القواتم) ، وهو زيادة افراز للكاتيكول أمين من لب الكظر .

يعد الفينوكسي بنزامين أحيانا علاج فعال في داء رينو .

(c) التأثيرات الجانبية :

يسبب الفينوكسي بنزامين هبوط ضغط انتصابي ، وغثيان و إقياء و يمكن أن يثبط القذف .

B. الفيننتولامين والتولازولين:

إن الفيننتولامين والتولازولين حاصرات لمستقبلات ($\alpha 1$) و ($\alpha 2$) تنافسيا . يعد الفيننتولامين والتولازولين علاج فعال في داء رينو وعضة الصقيع .

C. Silodosin, Tamsulosin , alfazosin , doxazosin , Terazosin ,

:Prazosin

و هي أدوية حاصرة لمستقبلات ($\alpha 1$) اصطفاية تنافسية .

Silodosin, Tamsulosin , alfazosin : يستعملان لمعالجة ضخامة البروستات الحميدة ولا

تستخدم لمعالجة ارتفاع ضغط الدم بسبب انتقائيتها على مستقبلات ($\alpha 1A$) في المثانة .

هذه الأدوية تستقلب لتطرح بالبول باستثناء Doxazosin الذي يطرح بالبراز .

(a) الأفعال القلبية الوعائية :

تسبب هذه الأدوية تناقص المقاومة الوعائية المحيطية و تخفض الضغط الشرياني من خلال ارتخاء كل من العضلات الملساء الشريانية و الوريدية ، Tamsulosin يمتلك تأثيرا قليلا على ضغط الدم .

(b) الاستعمالات العلاجية :

الأشخاص المصابين بارتفاع الضغط الشرياني المعالجين بأحد هذه الأدوية قد يحصل لديهم تحمل نحو فعل الدواء . لكن قد تسبب الجرعة الأولى هبوط ضغط انتصابي شديد يؤهب للغشي (الإغماء) . يدعى ذلك تأثير الجرعة الأولى و يمكن الإقلال من ذلك بتجزئة الجرعة الأولى إلى الثلث أو الربع من الجرعة الاعتيادية و إعطاء الدواء عند النوم .

ينقص حصار مستقبلات ألفا مقوية (توتر) العضلات الملساء لعنق المثانة و البروستات و يحسن جريان البول . Tamsulosin يعد المثبط القوي لمستقبلات $\alpha 1A$ المتواجدة في العضلات الملساء للبروستات .

(c) التأثيرات الجانبية:

احتقان الأنف ، هبوط ضغط انتصابي .
تمتلك هذه الحاصرات تأثيرا خافضا لضغط الدم .

D. يوهيمين Yohimbine:

حاصر اصطفائي تنافسي لمستقبلات ($\alpha 2$) الأدرنجية . يتواجد في مكونات شجرة اليوهيمين و يستعمل أحيانا كمنبه جنسي لأنه يسبب توسع وعائي للأوعية الدموية وخاصة الأوعية التناسلية .

E. قلويدات الارغوت : يعد الاريرغوتوكسين والدهيدرايرغوتوكسين من قلويدات الارغوت من حاصرات الفا والموسعة للأوعية الدموية وتستخدم لتحسين التروية الدماغية وتنظيم الدوران الدماغي

II الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا " β " الأدرنجية :

إن جميع حاصرات بيتا β المتوافرة تعد معاكسات تنافسية . تؤثر حاصرات بيتا الغير اصطفائية على مستقبلات $\beta 1$ و $\beta 2$ ، بينما المعاكسات ذات الاصطفائية القلبية تحصر بشكل رئيسي مستقبلات $\beta 1$.
(ملاحظة : لا تمتلك معاكسات $\beta 2$ فائدة سريرية)

(ملاحظة : تسمى حاصرات بيتا بلاحقة OLOL . عدا Labetalol, Carvedilol)

A. بروبرانولول : حاصر بيتا غير الاصطفائي Propranolol.

(a) الأفعال :

a. القلبية الوعائية :

ينقص البروبرانولول نتاج القلب ، يمتلك تأثيرا سلبيا على التقلص القلبي و النظم القلبية .

b. تقبض وعائي محيطي :

إن حصار مستقبلات بيتا يمنع التوسع الوعائي بتوسط مستقبلات ($\beta 2$) . يسبب تناقص نتاج القلب هبوط في ضغط الدم .

c. تقبض القصبات

d. زيادة احتباس الصوديوم :

يسبب هبوط ضغط الدم تناقص الصبيب الدموي للكلية مما يسبب زيادة في احتباس الصوديوم و زيادة حجم الدم .

e. اضطراب استقلاب الغلوكوز :

يؤدي حصار مستقبلات بيتا إلى تناقص حل الغليكوجين و تناقص إفراز الغلوكاغون وزيادة افراز الأنسولين . لذلك يجب إعطاء البروبرانولول بحذر شديد مع مراقبة سكر الدم لمرضى السكري من النمط الأول لأنه قد يحدث هبوط في سكر الدم بعد حقن الأنسولين أو الأشخاص المعالجين بالأدوية التي تعرض على انتاج الأنسولين.

f. تثبيت الغلاف الخلوي :

تشابه تأثيرات المخدرات الموضعية

g. تأثيرات أخرى :

يثبط العامل الثامن من عوامل التخثر لذلك يقي من حدوث الخثرات ويثبط عمليات انحلال الدهون

(b) الاستعمالات العلاجية :

a. ارتفاع الضغط الشرياني :

ينقص نتاج القلب ، ويثبط تحرر الرينين من الكلية و ينقص الجريان الودي المركزي العصبي .

b. الزرق (ارتفاع ضغط باطن العين):

تعد حاصرات بيتا و لا سيما Timolol المطبقة موضعيا ذات تأثير فعال في خفض ضغط باطن العين المصابة بالزرق ، يحدث ذلك بإنقاصها إفراز الخلط المائي من الجسم الهدبي .

c. الشقيقة :

يعد البروبرانولول فعالا في إنقاص نوبات الشقيقة حيث يستعمل وقائيا . تفيد حاصرات بيتا في المعالجة المزمنة للشقيقة حيث تنقص من حدوث النوبات و من شدتها . قد تعتمد آلية فعلها على حصار التوسع الوعائي المحيطي بالكاتيكول أمين في الأوعية الدماغية .

d. فرط نشاط الغدة الدرقية :

إن حاصرات بيتا فعالة أيضا في إنقاص التنبيه الودي الواسع الانتشار الذي يحدث في فرط نشاط الدرق ، تعد حاصرات بيتا منقذة للحياة في فرط نشاط الدرق الحاد (العاصفة الدرقية) حيث تقي من اضطرابات النظم القلبية الخطيرة .

e. خناق الصدر :

ينقص البروبرانولول من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين لذلك يعد فعالا في تفريغ الألم الصدري الجهدى عند مرضى الخناق الصدري .

f. احتشاء العضلة القلبية :

يبدو أنه يقي المصابين باحتشاء القلب من نوبة قلبية ثانية باستعمالها الوقائي .

و قد تعزى هذه التأثيرات إلى حصار أفعال الكاتيكول أمينات الدورانية ، التي تزيد متطلب العضلة القلبية للأوكسجين في العضلة القلبية المصابة بنقص التروية مسبقا .

(c) التأثيرات الجانبية :

a. تقبض القصبات .

b. اضطراب النظم القلبي :

يجب عدم إيقاف المعالجة بحاصرات بيتا بشكل مفاجئ لأن ذلك يؤهب لاضطراب نظم قلبي وتسرع قلب و عند الإيقاف توقف تدريجيا على مدى أسبوع واحد باستثناء حاصرات بيتا ذات الفعلية الودية الداخلية .

c. ضعف جنسي :

إن الوظيفة الجنسية عند الذكور تحدث بتوسط تفعيل مستقبلات ألفا الأدرنجية، بينما لا تؤثر مستقبلات بيتا على القذف الطبيعي .

d. اضطراب الاستقلاب :

تتقص حاصرات بيتا من حل الغليكوجين و إفراز الغلوكاغون. قد يحدث هبوط سكر الدم الصيامي.

B. تيمولول Timolol و نادولول Nadolol والبتاكسولول والسوتالول معاكسات غير انتقائية

يحصر التيمولول و النادولول والبتاكسولول كلا من مستقبلات β_1, β_2 و هم أكثر فعالية من البروبرانولول.

Nadolol يعد ذو مدة فعل طويلة ويعطى مرة واحدة يوميا ولا يستقلب في الجسم.

ينقص التيمولول إنتاج الخلط المائي في العين لذلك يستعمل لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية .

وهو المفضل من حاصرات بيتا في معالجة الزرق

ملاحظة: المركب الميسر L سوتالول يبدي فعالية حاصرة لمستقبلات بيتا ١ وبيتا ٢ بينما المركب الميمن D يبدي فعالية حاصرة لقنوات البوتاسيوم

C. Esmolol, Metoprolol, Atenolol ، Bisoprolol حاصرات β_1 الاصطفائية :

و هي أدوية تحصر مستقبلات β_1 اصطفائيا للتخلص من التأثير المقبض للقصبات غير المرغوب .

الأسمولول يستخدم اسعافيا في تسرعات القلب فوق البطينية

(a) الأفعال :

تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني عند مرضى فرط التوتر الشرياني و تزيد تحمل الجهد في خناق الصدر .

(b) الاستعمالات العلاجية في فرط التوتر الشرياني :

تستعمل حاصرات بيتا ذات الاصطفائية القلبية عند المصابين بارتفاع التوتر الشرياني مع ضعف

الوظيفة الرئوية . بما أن هذه الأدوية أقل تأثيرا في مستقبلات β_2 الأدرنجية.

معاكسات (β) Carteolol، (β)Pindolol،(β_1) Bractalol ،(β_1) Acebutolol.D

ودية ذات فعالية مقلدة جزئية .

(a) الأفعال :

a. القلبية الوعائية :

تمتلك فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ . تتبعه هذه المقلدات الجزئية مستقبلات بيتا التي ترتبط بها . مع ذلك فهي تثبط التنبيه المحدث بالكاتيكولامينات ذات الفاعلية الأكبر داخلية المنشأ . إن معاكسة هذه الأفعال ينتج عنها تناقص تأثيرها على سرعة القلب و نتاجه مقارنة مع حاصرات بيتا التي لا تمتلك فعالية داخلية المنشأ . حيث أن البندولول يعمل على زيادة سرعة القلب إذا كانت أقل من ٧٠ د/ و ينقص سرعة القلب إذا كانت أكثر من ٩٠ د/

(b) الاستعمال العلاجي في ارتفاع الضغط الشرياني :

تعد حاصرات بيتا ذات فعالية داخلية المنشأ فعالة في معالجة المصابين بارتفاع الضغط الشرياني مع تباطؤ قلبي معتدل .

ملاحظة : يستعمل الكارتيولول في معالجة ارتفاع ضغط العين كقطرة عينية كل ١٢ ساعة

Labetalol ,Carvedilol.E : معاكسات مستقبلات ألفا (α_1) و بيتا (β) معا :

(a) الأفعال :

يعد كلا من اللابيتولول و الكارفيدولول حاصرات عكوسة لمستقبلات β و (α_1). حيث تسبب توسعا وعائيا فتتقص ضغط الدم . و هذا يتعكس مع حاصرات بيتا الأخرى التي تسبب تقبضا وعائيا ، لذلك تعد هذه الأدوية مفيدة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المصابين بتقبض في الأوعية المحيطية و داء رينو .

(b) الاستعمال العلاجي في ارتفاع الضغط الشرياني :

يعد اللابيتولول مفيدا في معالجة المسنين و العرق الأسود المصابين بارتفاع الضغط الشرياني مع زيادة المقاومة الوعائية المحيطية . قد يستعمل اللابيتولول كبديل عن الميثيل دوباMethyldopa في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المحرض بالحمل .

Nepivolol.F : معاكس مستقبلات بيتا (β_1) وموسع وعائي :

يعد النييفولول مؤلف من الشكل الميمن الذي يبدي تأثير حاصر انتقائي لمستقبلات (β_1) والشكل الميسر ذو تأثير محرر للـ NO وبنسبة متساوية لذلك يستفاد منه في معالجة ارتفاع ضغط الدم المترافق مع قصور القلب المزمن

NO و $\beta 1$ محرر	$\beta 1$ و $\alpha 1$	ذات فعالية ودية	$\beta 1$	$\beta 1$ و $\beta 2$
النبيفولول	الكارفيدولول	البيندولول (β)	البيزوبرولول	البروبرانولول
	اللابيتولول	البراكتولول ($\beta 1$)	الميتوبرولول	التيمولول
		الاسيبوتولول ($\beta 1$)	الأتينولول	النادولول
		الكارتيلول (β)	الأسمولول	البتاكسولول

III الأدوية المؤثرة في تحرر أو التقاط الناقل العصبي :

A. رزيبين Reserpine:

قلويد نبات ، يحصر النقل المعتمد على Mg^{+2} / ATP للأمينات الحيوية مثل النور أيببي نفرين و الدوبامين و السيرتونين من الهيولى إلى حويصلات الخزن في الأعصاب الأدرنجية لجميع أنسجة الجسم .

يسبب هذا نزويا ملحوظا في الأمينات ، مما يضعف الوظيفة الودية بسبب نقص تحرر النورأيببي نفرين يمتلك الرزيبين بدء تأثير بطيء و مدة فعل أطول تدوم لبضعة أيام بعد إيقاف الدواء .

B. غوانيتيدين Guanethedine :

يحصر الغوانيتيدين تحرر النورأيببي نفرين المختزن إضافة لأنه يزيج النورأيببي نفرين من حويصلات الخزن ، بسبب هبوط ضغط انتصابي على نحو شائع و يتداخل مع الوظيفة الجنسية عند الذكور .

C. كوكائين Cocaine:

على الرغم من أن الكوكائين يثبط التقاط النورأيببي نفرين ، فهو يعد مقلدا أدرنجيا .

نهاية المحاضرة الخامسة