

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري
علم الأدوية 1
د. وائل الأغوانى

الفصل الأول
2017 / 2018

المحاضرة الرابعة

المنبهات الأدرينيرجية

Adrenergic agonists

المُنْبَهَاتُ الْأَدْرِينِيرْجِيَّةُ Adrenergic Agonists

إن الأدوية الأدرينيرجية تؤثر على المستقبلات التي تستجيب بالتنبيه للنورايبينفرین أو الإيبينفرین.

بعض الأدوية الأدرينيرجية تعمل بشكل مباشر على المستقبلات الأدرينيرجية (adrenoceptor) عبر تنبيتها مباشرةً ولذا يمكن تسميتها (مقلدات الودي). وبعض الأدوية تنبهها بشكل غير مباشر.

الأعصاب الأدرينيرجية The Adrenergic Neuron

الأعصاب الأدرينيرجية هي التي تفرز النورايبينفرين norepinephrine كناقل عصبي.

هذه الأعصاب تتوارد في الجهاز العصبي الودي، وهي الألياف ما بعد العقد والتي تعمل كصلة ما بين العقد العصبية ganglia وما بين الأعضاء المستهدفة.

والأعصاب الأدرينيرجية والمستقبلات الأدرينيرجية، والتي تتموضع إما ما قبل المشبك على الأعصاب أو ما بعد المشبك على الأعضاء المستهدفة، تكون مقرأً لعمل الأدوية الأدرينيرجية.

المستقبلات الأدرينيرجية (adrenoceptors)

في نظام الجهاز العصبي الودي عدة أنماط من المستقبلات الأدرينجية adrenoceptors والتي يمكن تمييزها بطريقة دوائية.

هناك عائلتان رئيستان من هذه المستقبلات، ويتم ترميزها: ألفا α ، وبيتا β . وتم تمييزها بداية على قاعدة ألفتها للمنبهات الأدرينجية الرئيسية: epinephrine والإبينفرين، norepinephrine والإزوبروتيرينول، والنورايبينفرين isoproterenol.

إن استعمال بعض الأدوية الحاجبة لهذه المستقبلات وتقنيات النسخ الجيني قد كشفت عن البنية الجزيئية لعدد من الأنماط الفرعية.

مستقبلات ألفا 1 α_1 receptors

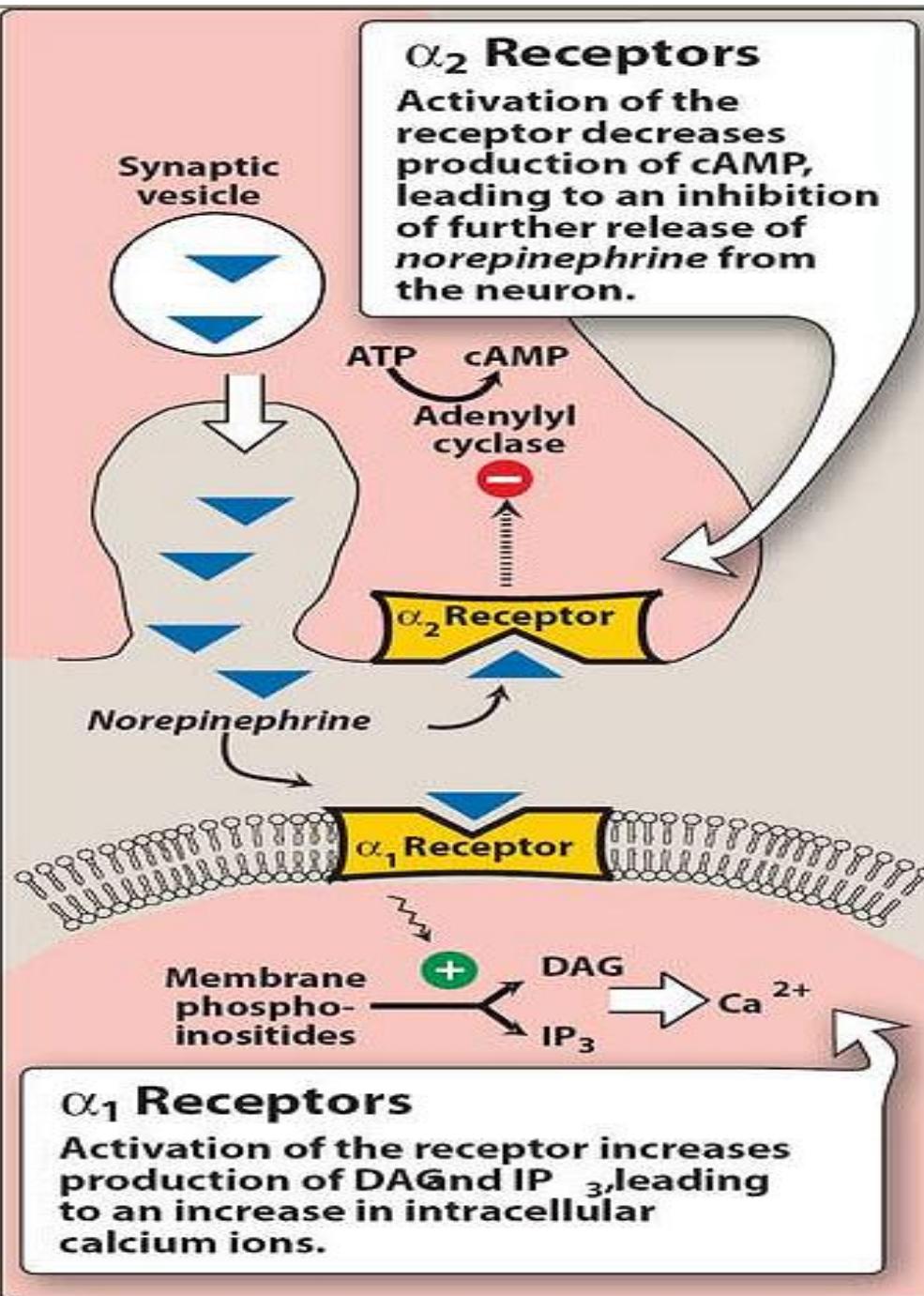
تتوارد هذه المستقبلات على الغشاء ما بعد المشبك أي الأعضاء المستهدفة وتتوسط العديد من التأثيرات الكلاسيكية، ومنها تقلص العضلات الملساء.

مستقبلات ألفا 2 α_2 receptors 2

هذه المستقبلات تتموضع على النهاية العصبية ما قبل المشبكية وعلى خلايا أخرى (أعضاء)، مثل خلايا بيتا β في البنكرياس وبعض أنماط العضلات الملساء الوعائية، بحيث تحكم بإطلاق الناقل العصبي وافراز الأنسولين على التوالي.

عندما تتنبه الأعصاب الودية، فإن النورإيبينفرين المفرز يعبر الفالق المشبكي ويتدخل مع مستقبل ألفا 1 α_1 .

وجزء من النورإيبينفرين المتحرر يعود ثانية ويتدخل مع مستقبل ألفا 2 α_2 الموجود على الغشاء العصبي.



مستقبلات بيتا β receptors

مستقبلات بيتا β Receptors تبدي مجموعة من الاستجابات مختلفة عن تلك العائدة لمستقبلات ألفا α .

هذه المستقبلات لها ألفة كبيرة تجاه مركب *isoproterenol*، وبدرجة أقل تجاه *norepinephrine* و *epinephrine*.

تصنف هذه المستقبلات إلى مجموعتين فرعيتين β_1 , β_2 .

β_1 لها نفس الألفة تجاه النورايبينفرین والابينفرین، بينما المستقبلات β_2 لها ألفة تجاه النورايبينفرین فقط (ضعف الألفة تجاه النورايبينفرین).

وهكذا فإن النسج التي تحوي مستقبلات β_2 مثل الأوعية الدموية الكبيرة (في العضلات الهيكلية) هي بشكل خاص مستجيبة للتأثير الهرموني للابينفرین الجائل في الدوران والمفرز من قبل لب الكظر.

توزيع المستقبلات Distribution of receptors

إن الأعضاء المغذية بالتعصيب الأدرينيرجي تميل أن تحوي نمطاً واحداً من المستقبلات (المسيطر).

وعلى سبيل المثال، فإن أنسجة مثل الأوعية الدموية الهيكلية الكبيرة (العضلات الهيكلية) تحوي كلاً من α_1 و β_2 ولكن مستقبلات β_2 هي المسسيطرة.

الأنسجة الأخرى يمكن لها أن تحوي نمطاً رئيسياً واحداً من المستقبلات، مع وجود نمط آخر ولكن بشكل غير مهم أو ملحوظ.

مثال القلب يحوي بشكل رئيسي مستقبل β_1

Characteristic responses mediated by adrenoceptors

خصائص الاستجابات المرتبطة بالمستقبلات الأدرينيرجية

إنه لمن المفيد تنظيم الاستجابات الفيزيولوجية للتنبيه الأدرينجي وفقاً لنمط المستقبل، وذلك لأن العديد من الأدوية تنبه أو تحجب وبشكل مفضل نمطاً واحداً من المستقبلات.

ADRENOCEPTORS

α_1

- Vasoconstriction
- Increased peripheral resistance
- Increased blood pressure
- Mydriasis
- Increased closure of internal sphincter of the bladder

α_2

- Inhibition of norepinephrine release
- Inhibition of acetylcholine release
- Inhibition of insulin release

β_1

- Tachycardia
- Increased lipolysis
- Increased myocardial contractility
- Increased release of renin

β_2

- Vasodilation
- Slightly decreased peripheral resistance
- Bronchodilation
- Increased muscle and liver glycogenolysis
- Increased release of glucagon
- Relaxed uterine smooth muscle

α_1

α_2

β_1

β_2

- تضيق وعائي

- زيادة المقاومة المحيطية

- زيادة الضغط الدموي

- توسيع الحدقة

- زيادة تقلص وانغلاق

المصرة الداخلية في المثانة

إفراز

تبطيط

النوايبيينفرين

تبطيط إفراز الأنسولين

- تسرع قلب

- زيادة تحلل الشحوم

- زيادة القوة التقلصية

للمышلة القلبية

- زيادة تحرر الرينين

- توسيع وعائي

- نقص طفيف في المقاومة

المحيطية

- توسيع قصبي

- زيادة عملية تصنيع

السكر

glyconeogenesis

من مصادر أخرى في الكبد

والعضلات

- زيادة إفراز الغلوكاكون

وكلادة عامة، تنبئه مستقبلات α_1 يؤدي أفعال التقبض الوعائي **vasoconstriction** (خاصة في الجلد وفي الأحشاء البطنية) وزيادة في المقاومة المحيطية والضغط الدموي.

وبشكل معاكس، فإن تنبئه مستقبلات β_1 يؤدي إلى زيادة التنبئ القلبي، بينما تنبئه مستقبلات β_2 يؤدي إلى عملية التوسيع الوعائي (خاصة في السرير الوعائي الهيكلي) وإلى ارتخاء القصبات.

Characteristics of Adrenergic Agonists

صفات المنشطات الأدرينيرجية

إن معظم المنشطات الأدرينيرجية هي مشتقات من حلقة $\beta\text{-phenylethylamine}$. وإن التبديل على حلقة البنزن أو على السلسلة الجانبية لها يعطي مركبات كثيرة متنوعة بقدرات مختلفة على التفريق ما بين مستقبلات α و β وعلى الوصول إلى الـ CNS.

A. Catecholamines الكاتيوكول أمين

إن الأمينات المقلدة للودي والتي تحوي مجموعة 3,4-dihydroxybenzene (مثل الإبينفرين epinephrine، النورايبينفرين norepinephrine والدوبرامين dopamine) تدعى بالكاتيوكول أمينات catecholamines. وهذه المركبات لها السمات التالية:

1- فاعلية قوية High potency: تبدي هذه المركبات درجة عالية من الفاعلية في التنبية المباشر لمستقبلات α و β .

2- التخرب السريع: تُخرب هذه المركبات بأنزيمات COMT و MAO الموجودة ليس فقط في المشابك والأعصاب بل في باقي الأنسجة ومنها مثلاً الأمعاء والكبد. ولهذا فإن لهذه المركبات فترة تأثير قصيرة عندما تعطى لا حشوياً (حقنياً)، وهي أيضاً غير فعالة عندما تعطى فموياً بسبب تخربها في الجوف المعاوي.

3- وصول ضعيف إلى الجهاز العصبي المركزي: إن مركبات الكاتيكول أمين قطبية، ولذا فإنها تفشل في الوصول بثبات إلى الجهاز العصبي المركزي. ومع ذلك فإن لها تأثيرات جانبية مثل القلق والارتعاش والصداع والتي تعزى إلى تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي.

المركبات الغير كاتيكول أمينية Noncatecholamines

إن المركبات التي تفتقد لمجموعة catechol hydroxyl لها نصف عمر أطول، لأنها لا تتعرض للتخریب بأنزیمات COMT.

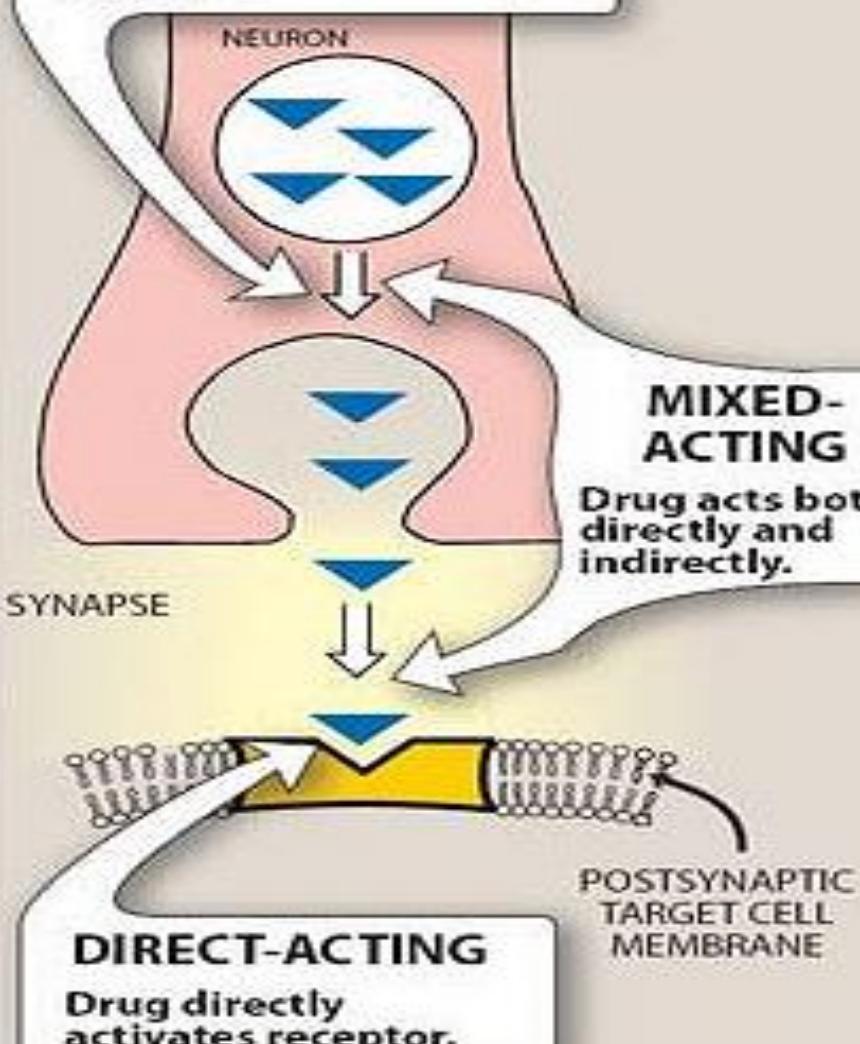
وتتضمن هذه المركبات: الفینیل إیفرین phenylephrine، الایفیدرین ephedrine، والأمفيتامین amphetamine.

هذه المركبات هي رکازة ضعيفة لخماير MAO ولذا فإن لها فترة تأثير أطول. كما أن انحلاليتها المتزايدة في الدسم تسمح بوصول أكبر إلى الجملة العصبية المركزية.

(ملاحظة: الایفیدرین والأمفيتامین يعملان بشكل غير مباشر عبر التسبب بتحرير النور ایپینفرین من النهایات العصبية)

INDIRECT-ACTING

Drug enhances release
of *norepinephrine* from
vesicles.



A- Epinephrine الإبينفرين

الإبينفرين هو واحد من ثلاث مركبات تنتمي للكاتيكول أمينات: dopamine، norepinephrine، epinephrine و تستعمل بشكل شائع في المعالجة.

يتم تصنيع الإبينفرين في لب الكظر ويتحرر مع كمية صغيرة من النورايبينفرين إلى المجرى الدموي.

يتدخل الإبينفرين مع كل من مستقبلات ألفا α وبيتا β .

جرعات منخفضة فإن التأثير على مستقبلات β في السرير الوعائي هو الواضح والمسيطر (توسيع وعائي). بينما بالجرعات الأكبر فإن التأثير المقبض الوعائي (بواسطة مستقبلات α) هو الأقوى.

الأفعال الدوائية Actions

الجهاز القلبي الوعائي:

إن التأثير أو الفعل الدوائي الأساسي للإيبينفرين هو على الجملة القلبية الوعائية.

الإيبينفرين يقوى القوة التقلصية الخلية العضلية القلبية (positive inotropic) عبر تنشيط مستقبل β_1 ، كما أنه يزيد من عدد الضربات (positive chronotropic) عبر تنشيط مستقبل β_1 . إن كلا التأثيرين السابقين يزيدان من حاجة العضلة القلبية للأكسجين.

الإيبينفرين يقلص الشريان الصغيرة في الجلد والأغشية المخاطية والأحشاء (عبر تنشيط α_1). كما أنه يوسع الأوعية الدموية الذاهبة إلى الكبد وإلى العضلات الهيكالية (عبر تنشيط β_2).

التروية الدموية الكلوية تتناقص.

إن محصلة ما سبق هو زيادة في الضغط الانقباضي مترافقاً مع نقصان طفيف في الضغط الانبساطي.

الجهاز التنفسي: يسبب الإيبينفرين توسيع قصبي قوي وذلك بتأثيره المباشر على العضلات الملساء القصبية (عبر تنبية β_2). هذا الفعل يسبب تفريجاً لكل التضيقات القصبية في الربو أو المحدثة بالهيستامين.

الاستعمالات العلاجية Therapeutic uses

التشنج القصبي

الإيبينفرين هو الدواء الأولي المختار المستعمل للمعالجة السعافية لأية حالة تشنج قصبي ينتج عنها تناقص في عملية التبادل التنفسي.

الصدمة التائية Anaphylactic shock

الإيبينفرين هو الدواء الرئيسي لمعالجة تفاعلات فرط الحساسية والتي تحدث نتيجة استجابة لمحسّسات معينة.

الحصار القلبي Cardiac arrest

يستخدم الإيبينفرين لاستعادة النظم القلبي عند المرضى ذوي الحصار القلبي بغض النظر عن سببه.

مع المخدرات Anesthetics

تحوي المخدرات الموضعية عادة جزءاً من الإيبينفرين مقابل 100000 جزء. إن تأثير الدواء (الإيبينفرين) هو إطالة كبيرة في فترة تأثير المخدر الموضعي. وهو يقوم بذلك بسبب التقبض الوعائي الحاصل عند موقع التقديم، مما يسمح ببقاء المخدر الموضعي في موقع الحقن فترة أطول قبل أن يمتص إلى الدوران العام ويتم استقلابه وإطرافه.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

يملك الإيبينفرين سرعة في التأثير ولكن فترة تأثير وجيزة وقصيرة (بسبب تخربه السريع).

في الحالات الاصعافية، يعطى الإيبينفرين حقنًا عضلياً للحصول على بداية فعل سريع. ومن الممكن تقديمها تحت الجلد، وبالاستنشاق.

التقديم الفموي غير فعال، لأن الإيبينفرين كغيره من مركبات الكاتيكول أمين يتم تخربيه بواسطة الأنزيمات المعاوية.

التأثيرات الجانبية

- اضطرابات عصبية **CNS disturbances**: يمكن أن يسبب الإيبينفرین تأثيرات جانبية تتعلق بالجهاز العصبي المركزي وتتضمن القلق، الخوف، التوتر، الصداع والارتعاش.
- نزوف **Hemorrhage**: الدواء يمكن أن يحدث نزوفاً دماغية كنتيجة لارتفاع الواضح في الضغط الدموي.
- لانظمية قلبية **Cardiac arrhythmias**: يمكن أن يحرض الإيبينفرین لاننظمية قلبية.
- وذمة رئوية **Pulmonary edema**.

النور ايبينفرين B- Norepinephrine

النور ايبينفرين هو الناقل العصبي للأعصاب الأدرينيرجية، وهو من المفترض نظرياً أن ينبه جميع أنواع المستقبلات الأدرينيرجية. من الناحية العملية، وعند تقديمها للجسم البشري علاجياً، فإن مستقبلات α الأدرينيرجية هي الأكثر تأثيراً.

ال فعل القلبي الوعائي Cardiovascular actions

التقبض الوعائي Vasoconstriction: يسبب النورايبينفرین ارتفاعاً في المقاومة المحيطية بسبب التضيق الوعائي الشديد لمعظم السرير الوعائي بما فيها أوعية الكلية (تنبيه α_1). إن كلا من الضغط الانقباضي والانبساطي يرتفعان. (لاحظ أن النورايبينفرین يسبب تضيقاً وعائياً أكبر من الايبينفرین، لأنه لا يسبب توسيعاً وعائياً عبر تنبيه مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية الكبيرة).

الاستعمال العلاجي

يُستعمل النورايبينفرین لمعالجة الصدمة الدورانية، لأنّه يزيد المقاومة الوعائية ولذا يرفع الضغط الدموي.

Dopamine الدوبامين

إن الدوبامين هو الركازة المباشرة لتصنيع النورايبينفرين، ويتوارد بشكل طبيعي في الجملة العصبية المركزية، حيث يعمل كناقل عصبي.

إن الدوبامين ينبع كلاً من مستقبلات α و β الأدرينيرجية. حيث أنه بجرعات كبيرة يسبب تقبضاً وعائياً عبر تفعيل (تنبيه) مستقبلات α ، بينما بجرعات منخفضة فإنه ينبع مستقبلات β_1 القلبية.

وبالإضافة لما سبق، فإن هناك مستقبلات دوبامينيرجية D_1 و D_2 ، وهي متميزة عن مستقبلات α و β ، وتتوارد في بعض الشرايين المحيطية مثل الشريان الحشوي وفي السرير الوعائي الكلوي، حيث أن ارتباط الدوبامين بها يحدث توسعًا وعائياً.

الأفعال الدوائية

أ- الجهاز القلبي الوعائي: يبذل الدوبامين تأثيراً منبهأً على مستقبلات β_1 في القلب. وبذلك فإن له تأثيراً مقوياً لـ *inotropic effects* وتأثيراً رافعاً للنظم القلبي *chronotropic effects*.

جرعات كبيرة جداً، فإن الدوبامين ينبه مستقبلات α في السرير الوعائي، بما يؤدي إلى عملية التقبض الوعائي.

ب- الكلية والأحشاء: يوسع الدوبامين شريانات الكلية والطحال عبر تنبيه للمستقبلات الدوبامينيرجية، وهذا ما يؤدي إلى زيادة التدفق الدموي إلى الكلية والأحشاء الأخرى. هذه المستقبلات لا تتأثر بالأدوية الحاجبة لمستقبلات α و β . ونتيجة لذلك فإن الدوبامين مفيد سريريًا لـ *الصدمة الدورانية* والتي يكون فيها رفع نشاط الودي مطلوباً بدون تأثير سلبي على الكلية.

الاستعمال العلاجي Therapeutic uses

إن الدوبامين هو الدواء المختار لمعالجة الصدمة الدورانية ويعطى بالتسريب الوريدي المستمر. وهو يرفع الضغط الدموي من خلال تنبية مستقبلات β_1 الموجودة على القلب لزيادة النتاج القلبي، وكذلك تنبية مستقبلات α_1 الموجودة على الأوعية الدموية لزيادة المقاومة المحيطية.

وبالإضافة لما سبق فإنه يزيد التروية الدموية إلى الكلية مما يحسن الارتشاح الكبيبي وإطراح الصوديوم. ولذلك فإن للدوبامين الأفضلية على النورايبينفرين والذي يسبب تناقص التدفق الدموي إلى الكلية وبالتالي قد يسبب توقف عملها.

التأثيرات الجانبية

إن الجرعات الكبيرة من الدوبامين لها نفس تأثيرات التنبية الودي. يتم استقلاب الدوبامين سريعاً بواسطة خمائرـ MAO أوـ COMT، ولذا فإن تأثيراته الجانبية (الغثيان، ارتفاع الضغط الشرياني، اللانظمية القلبية) تبقى قصيرة العمر.

الفينيل ايفرین G. Phenylephrine

يعتبر الفينيل ايفرین، المركب التصنيعي، منبهأً أدرينيرجياً مباشراً، يرتبط بشكل أساسي مع مستقبلات α ، مفضلاً مستقبلات α_1 على مستقبلات α_2 .

وهو ليس مشتقاً كاتيكول أميني، ولذا فإنه ليس ركازة لخمائر COMT.

الفينيل ايفرین مقبض وعائي ويرفع كلاً من الضغط الانقباضي والانبساطي. ليس له تأثير مباشر على القلب بحد ذاته ولكنه يحدث تباطؤ قلبي انعكاسي عندما يعطى حشوياً. وهو غالباً ما يعطى موضعياً للأغشية المخاطية الأنفية وفي المعالجة العينية لإحداث توسيع حدة mydriasis.

يعمل الفينيل ايفرین كمضاد احتقان أنفي وينتج تضيقاً وعائياً مديداً. وهذا الدواء يرفع الضغط الدموي.

الجرعات الكبيرة يمكن أن تسبب صداعاً بسبب ارتفاع الضغط ولا نظمية قلبية.

K. Albuterol, pirbuterol, and terbutaline

هذه الأدوية هي منبهات قصيرة الفعل لمستقبلات β_2 وتشتخدم بشكل أولي كموعقات قصيرة يتم تقديمها في حرات استنشاقية مقاسة الجرعة.

مقارنة بغيرها من منبهات مستقبلات β ، هذه الأدوية تسبب توسعًا وعائياً دون أن تحدث تنبهاً قلبياً ملحوظاً.

Mixed-Action Adrenergic Agonists

المنبهات الأدرينيرجية ذات الفعل المختلط

المنبهات ذات الفعل المختلط تحدث تحرراً للنور ايبينفرين من النهايات العصبية، كما أنها تنبه المستقبلات الأدرينجية على الأغشية ما بعد المشبك.

Ephedrine and pseudoephedrine

إن الإيفيدرين والبسواديفيدرين هما قلويدان نباتيان ويمكن تصنيعهما كيميائياً. وهم من المنبهات الأدرينجية ذات الفعل المختلط. أي انهما يحرران الناقل العصبي النورايبينفرين من النهايات العصبية كما ينبهان بشكل مباشر المستقبلات الأدرينجية α و β . لذلك فإن العديد من أفعالهما الدوائية شبيه بالإيبينفرين رغم أنهما أقل قوة منه. وهذا المركبان ليسا من مجموعة الكاتيكول أمين ولذا فإن لهما فترة تأثير طويلة.

إن كلاً من هذين المركبين لهما امتصاص جيد بالطريق الفموي وينفذان إلى الجهاز العصبي المركزي.

الإيفيرين يرفع الضغط الانقباضي والانباطي عبر التقبض الوعائي وعبر تنبيه القلب. كما انه يسبب التوسع القصبي، إلا أنه أقل قوة من الإيبينفرين وتأثيره أبطأ. لذا يستعمل وقائياً للمعالجة المزمنة للربو لمنع حدوث النوبات أكثر من كونه يستخدم لمعالجة هجمات الربو الحادة.

يحدث الإيفيرين تنبيهاً معتدلاً للجملة العصبية المركزية، وهو بذلك يزيد التيقظ، ينقص التعب ويمتنع النوم.

يستعمل لمعالجة الربو وكمضاد احتقان انفي (بسبب فعله الموضعي المسبب للتقبض الوعائي)، كما يستعمل لرفع الضغط الدموي.