

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

الفصل الأول  
2018 / 2017

المحاضرة الخامسة

الحاصرات أو المعاكسات الأدرينيرجية

# الحاصرات الأدرينيرجية Adrenergic Antagonists

الحاصرات الأدرينيرجية (تدعى أيضاً بالحاجبات أو حالات الودي) ترتبط إلى المستقبلات الأدرينيرجية ولكنها لا تسبب تبديها كما هو الحال مع المنبهات.

هذه الأدوية تعمل على الحجب إما بشكل تنافسي أو غير تنافسي، وبذلك تعمل على منع التفعيل بواسطة الكاتيكول أمينات الداخلية (مثل الإبينفرين).

## $\alpha$ Adrenergic Blocking Agents

### حاصرات مستقبلات ألفا

الأدوية التي تحصر مستقبلات  $\alpha$  الأدرينيرجية تؤثر وبشكل جوهري على ضغط الدم. ولأن التحكم الودي على السرير الوعائي يكون في جزء كبير منه عبر منبهات مستقبلات  $\alpha$  الأدرينيرجية، لذا فإن حجب هذه المستقبلات يؤدي إلى تخفيف المقوية الوعائية الودية، مما ينتج عنه نقصان المقاومة المحيطية.

وهذا يحدث تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia نتج عن تخفيف الضغط الدموي (لكن يرجى ملاحظة أن مستقبلات  $\beta$  بما فيها مستقبلات  $\beta_1$  القلبية لم تتأثر بشكل مباشر عند حجب مستقبلات  $\alpha$ ).

# Phenoxybenzamine

## الفينوكسي بيزامين

إن الفينوكسي بيزامين هو حاصر غير انتقائي، يرتبط بشكل كيميائي اتحادي إلى كل من مستقبلات  $\alpha_1$  ما بعد المشبك، ومستقبلات  $\alpha_2$  ما قبل المشبك.

إن الحجب block هو غير عكوس وغير تنافسي، والآلية الوحيدة التي يستطيع فيها الجسم التغلب على هذا الحجب يكون عبر تصنيع مستقبلات جديدة، الأمر الذي يتطلب بضعة أيام.

لذلك فإن فترة تأثير الفينوكسي بيزامين تدوم حوالي 24 ساعة بعد تقديمها بجرعة إفرادية.

# الأفعال الدوائية

## التأثيرات القلبية الوعائية **Cardiovascular effects**

عبر حجب مستقبلات  $\alpha$  فإن الفينوكسي بيزامين يمنع التضيق الوعائي للأوعية المحيطية والناتج عن الكاتيكول أمينات الداخلية. إن هبوط المقاومة المحيطية يحرض على تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia. والأكثر من ذلك فإن حجبه لمستقبلات  $\alpha_2$  ما قبل المشبكية على الأعصاب الودية المنبهة للقلب ينتج عنه زيادة في النتاج القلبي.

(لاحظ أن حجب هذه المستقبلات يؤدي إلى تحرر أكبر للنورايبينفرین وهذا ما يؤدي إلى تنبيه أكبر لمستقبلات  $\beta$  على القلب وزيادة النتاج القلبي). لذلك فإن هذا الدواء غير فعال في تخفيض الضغط الدموي وتم إيقافه لأجل ذلك.

# معاكسة الإبينفرين Epinephrine reversal

إن جميع حاصرات مستقبلات  $\alpha$  الأدرينيجية تعاكس التأثير المنبه لهذه المستقبلات والذي يسببه الإبينفرين. فمثلاً يتم إيقاف التأثير المقبض الوعائي للإبينفرين، ولكن تأثيراته الموسعة الوعائية لأجزاء أخرى من السرير الوعائي والناجمة عن تنبيه مستقبلات  $\beta_2$  لن تتأثر بالحجب. وهذا فإن الضغط الدموي سينخفض استجابة للإبينفرين بالوجود المسبق لفينوكسي بيزامين.

## الاستعمالات السريرية Therapeutic uses

يستعمل الفينوكسي بيزامين لمعالجة ورم القواطم pheochromocytoma، وهو ورم مفرز لكاتيكول أمين يصيب خلايا لب الكظر.

يعالج المريض وقبل إخضاعه للإزالة الجراحية للورم بالفينوكسي بيزامين للتغلب على الحالات الحرجة من ارتفاع الضغط. ويعطى كذلك في الحالات التي يستعصي فيها إجراء الجراحة.

التأثيرات الجانبية: يسبب الفينوكسي بيزامين هبوط الضغط الانتصابي، احتقان أنفي، غثيان وإقياء. كما أن هذا الدواء يسبب تسرع قلب انعكاسي، يتم تواسته عبر منعكس مستقبلات الضغط baroreceptor reflex ، ولذلك فإن مضاد الاستطباب به مريض لديه نقص تروية أكليلية.

# الفينتولامين Phentolamine

على عكس الفينوكسي بینزامين، فإن الفينتولامين يحدث حجب تناصسي لمستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$ .

وبشكل مشابه للفينوكسي بینزامين، فإنه ينتج هبوط ضغط انتصابي ويسبب ظاهرة معاكسة الإيبينفرين. كما أنه يسبب تسرع قلب انعكاسي يتم تواستها عبر مستقبلات الضغط baroreceptor وبواسطة حجب مستقبلات  $\alpha_2$  للأعصاب الودية القلبية.

كما يمكن للدواء أن يحرض على نشوء لانظمية قلبية وذبحة قلبية، ويضاد استعماله عند المرضى الذين لديهم نقص تروية اكليلية قلبية. يستعمل الفينتولامين لأجل المعالجة قصيرة الأمد لورم القواسم pheochromocytoma.

# Prazosin, terazosin, doxazosin, alfuzosin, and tamsulosin

هذه الأدوية هي حاجبات انتقائية لمستقبلات  $\alpha_1$ . وهي مفيدة لمعالجة ارتفاع الضغط الدموي.

دواء **alfuzosin** و **Tamsulosin** يستفاد منه لمعالجة تضخم البروستات الحميد **benign prostatic hypertrophy BPH**.

**Doxazosin** هو أطول هذه المركبات تأثيراً.

جميع هذه الأدوية تنقص المقاومة المحيطية وتخفض الضغط الدموي عبر ارخاء العضلات الملساء الوعائية للشرايين والأوردة.

# الاستعمال العلاجي

الأشخاص الذين لديهم ارتفاع ضغط وتم معالجتهم بهذه الأدوية سوف لن يكون لهم تحمل تجاه تأثيراته الدوائية. على أية حال فإن الجرعة الأولى من هذه الأدوية ستحدث هبوط ضغط انتصابي كبير والتي من الممكن أن تؤدي إلى إغماء (fainting). هذا الفعل والذي يشار إليه بأنه تأثير الجرعة الأولى، يمكن إنقاذه بتقديم جرعة أولى تكون هي ثلث أو ربع الجرعة المعتادة أو تقديمها عند وقت النوم.

حاصرات مستقبلات  $\alpha_1$  استعملت أيضاً كبديل عن الجراحة في حالات تضخم البروستات الحميد BPH، حيث أن حجب مستقبلات  $\alpha$  ينقص توتر العضلات الملساء في عنق المثانة وفي البروستات مما ينتج عنه تحسين تدفق الدم.

دواء **Tamsulosin** هو الأكثر قوة في تثبيط مستقبلات  $\alpha_{1A}$  الموجودة على العضلات الملساء للبروستات، وهذا ما يحسب في التأثير المخفف لعقار **Tamsulosin** على الضغط الدموي.

# $\beta$ Adrenergic Blocking Agents

## حاصرات مستقبلات $\beta$

جميع حاصرات مستقبلات  $\beta$  هي حاجبات تنافسية. الحاصرات غير الانتقائية تعمل على مستقبلات  $\alpha$  و  $\beta_2$ . بينما هناك حاصرات انتقائية لمستقبلات  $\beta$  يكون عملها قليلاً انتقائياً.

جميع حاصرات مستقبلات  $\beta$  تنقص الضغط الدموي، ولا تسبب هبوط ضغط انتصابي، لأن مستقبلات  $\alpha$  تبقى فعالة وظيفياً، ولذا فإن التحكم العصبي الودي بالبینة الوعائية يبقى موجوداً وظيفياً.

حاصرات مستقبلات  $\beta$  أيضاً فعالة في معالجة الذبة القلبية، الانظمية القلبية، الاحتشاء القلبي، قصور القلب الاحتقاني، فرط الدرق والغلوکوما. كما أنها تستخدم للوقاية من الشقيقة.

# البروبرانولول : Propranolol

A nonselective  $\beta$  antagonist

## الحاصر الغير انتقائي لمستقبلات $\beta$

البروبرانولول هو الحاصر الغير انتقائي لمستقبلات  $\beta$  بحيث يحجب كلا من مستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$ .

تتوافر من هذا الدواء مستحضرات مديدة التأثير تعطى مرة واحدة يومياً.

## الأفعال الدوائية

أ- **الجهاز القلبي الوعائي:** ينقص البروبرانولول النتاج القلبي، حيث أن له تأثير سلبي على النظم وعلى القوة التقلصية القلبية. وهو يثبط مباشرة النشاط الكهربائي القلبي. وينتج عن ذلك إبطاء لضربات القلب وهذا ما يؤدي إلى تقييد الجرعات منه.

يتناقص النتاج القلبي وعمل القلب واستهلاك الأكسجين عبر حصر مستقبلات  $\beta_1$ ، وهذا التأثير مفيد عند معالجة الذبحة القلبية.

بـ- تضيق وعائي محطي: إن حجب مستقبلات  $\beta$  يمنع التوسع الوعائي المحدث بتنبيه مستقبلات  $\beta_2$ . كما أن الانخفاض في النتاج القلبي يقود إلى نقص الضغط الدموي وهو ما يحرض على منعكس عصبي محطي يؤدي إلى التضيق الوعائي ينجم عنه نقص التدفق الدموي إلى المحيط. وكمحصلة نهائية سيحدث هبوط في الضغط الدموي الانقباضي والانباطي عند مرضي الضغط. لن يحدث هبوط ضغط انتصابي، لأنه لم يتم تشمل مستقبلات  $\alpha$  الأدرينيرجية والتي تحكم في المقاومة المحيطية.

جـ- التضيق القصبي: إن حجب مستقبلات  $\beta_2$  في الرئتين يسبب إحداث التضيق القصبي، وهذا ما يمكن له أن يسبب أزمة تنفسية عند المرضى الذين لديهم أمراض رئوية انسدادية (COPD) أو ربو. لذلك فإن حاصرات مستقبلات  $\beta$  خاصة الغير انتقائية يحذر من استعمالها لدى مرضى الربو أو الأمراض الرئوية الانسدادية.

دـ- احتباس الصوديوم: إن نقص الضغط الدموي يسبب نقصاً في التروية الدموية لكلاية، بما يؤدي إلى زيادة احتباس الصوديوم وزيادة حجم الدم. وفي بعض الحالات فإن هذا التأثير المعاوض يقود إلى رفع الضغط الدموي. ولأجل مثل هذه الحالات فإن حاصرات مستقبلات  $\beta$  غالباً ما تستخدم مع المدرات لتجنب احتباس الصوديوم.

هـ- اضطرابات في استقلاب غلوکوز الدم: يقود حجب مستقبلات  $\beta$  إلى نقص عملية تحلل الغلایکوجین *glycogenolysis* وإلى نقص إفراز هرمون الغلوكاكون. ولذا إذا كان لا بد لمريض النمط الأول (المعتمد على الأنسولين) من تناول البروبرانولول، فإن تحريأً دقيقاً لسكر الدم يجب أن يجري له، حيث أن هبوطاً واضحاً لسكر الدم يمكن أن يحدث له عقب حقن الأنسولين.

# الاستعمالات العلاجية

- أ- ارتفاع الضغط الشرياني: يخفض البروبرانولول الضغط الشرياني بعدة آليات. إنقاص النتاج القلبي هو الآلية الرئيسية، ولكن أيضاً تثبيط إفراز الرينين من الكلية وإنقاص الدفق العصبي الودي من الجملة العصبية المركزية أيضاً تسهم في التأثيرات الخافضة للضغط.
- ب- ارتفاع الضغط في العين **Glaucoma**: حاصرات مستقبلات  $\beta$  خاصة مادة **timolol** والمطبقة موضعياً فعالة في تخفيض الضغط داخل العين في حالات الغلوكوما. وهذا ما يحدث عبر إنقاص إفراز الخلط المائي من الجسم الهدبي.
- ج- الشقيقة **Migraine**: البروبرانولول فعال أيضاً في إنقاص نوبات الشقيقة عندما تستعمل بشكل وقائي. وتستعمل هذه الحاصرات لمعالجة الشقيقة المزمنة، حيث أنها تنقص حدوث وشدة الهجمة. تعتمد الآلية المحتملة على حجب التوسيع الوعائي المحدث بالكاتيكول أمين في أوعية الدماغ.
- د- فرط الدرق **Hyperthyroidism**: البروبرانولول وغيره من حاصرات مستقبلات  $\beta$  فعال في حجب التنبيه الودي الزائد الذي يحدث في فرط الدرق. في العاصفة الدرقية الحادة **thyroid storm** ، فإن حاجبات  $\beta$  يمكن أن تكون حافظة للحياة في الحماية ضد اللانظمية القلبية الحادة.
- هـ- الذبحة القلبية **Angina pectoris**: ينقص البروبرانولول طلب الأوكسجين للعضلة القلبية، ولذا فإنه فعال في إنقاص الألم الصدرى عند بذل الجهد والشائع في الذبحة. ولذلك فإن البروبرانولول مفيد في التدبير طويل الأمد للذبحة، ولكن ليس عند الهجمة الحادة.
- وـ- احتشاء العضلة القلبية **Myocardial infarction**: للبروبرانولول وغيره من حاصرات مستقبلات  $\beta$  تأثير واق للعضلة القلبية. ويبدو أن الآلية تكون من خلال حجب تأثير الكاتيكول أمينات الجائمة في الدوران والتي يمكن لها أن تزيد من حاجة الأوكسجين في العضلة القلبية المصابة بقفر التروية.

## تأثيرات الجانبية

- 1- التضيق القصبي: البروبرانول له إمكانية قوية ومميتة أحياناً لإحداث تأثيرات جانبية عند مرضى الربو. لذا يجب أن لا يستعمل البروبرانولول عند مرضى الربو وغيره من المشاكل التنفسية.
- 2- الانظمية القلبية: إن المعالجة بالبروبرانولول يجب أن لا يتم إيقافها سريعاً بسبب إمكانية حدوث نظمية قلبية والتي من الممكن أن تكون شديدة. يجب سحب حاصرات مستقبلات  $\beta$  تدريجياً، حيث أن المعالجة طويلة الأمد بها يمكن أن تؤدي إلى ظاهرة زيادة عدد هذه المستقبلات (up-regulation)، لذلك عقب الإيقاف يمكن أن يؤدي ذلك إلى حدوث الذبة القلبية أو ارتفاع الضغط الدموي.
- 3- اضطرابات في الاستقلاب: إن حصر مستقبلات  $\beta$  يقود إلى نقص ظاهرة تحلل الغليكوجين glycogenolysis ونقص إفراز هرمون الغلوكاكون glucagon، لذا من الممكن حدوث هبوط سكر صيامي.

# Timolol و nadolol

إن كلا من الدوائين Timolol و nadolol يحصران مستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  الأدرينيرجية وهما أكثر قوة من البروبرانولول. النادولول له فترة التأثير الأطول، والتيمولول ينقص إنتاج الخلط المائيaqueous humor في العين. لذلك يستعمل موضعياً لمعالجة الغلوكوما المزمنة.

# **Acebutolol, atenolol, metoprolol: antagonists Selective $\beta_1$**

## **الحاصرات الانتقائية لـ $\beta_1$**

الأدوية التي تحصر وبشكل مفضل مستقبلات  $\beta_1$  تم تطويرها للتخلص من التقبض القصبي غير المرغوب (عبر حصر  $\beta_2$ )، خاصة لمرضى الربو القصبي.

التأثير القلبي الانتقائي لحاصرات  $\beta_1$  لمركبات مثل acebutolol، atenolol، و metoprolol يتم الحصول عليه بجرعات منخفضة ويتم فقدانه بالجرعات العالية.

**الأفعال الدوائية والاستعمالات العلاجية:** هذه الأدوية تخفض الضغط الشرياني في حالات ارتفاعه وتزيد تحمل الجهد في حالات الذبحة القلبية، وبدون أن يكون لها تأثير على الوظيفة التنفسية.

## حاصرات كل من مستقبلات $\alpha$ و $\beta$ carvedilol و Labetalol

إن هذين الدوائين يحصاران مستقبلات  $\beta$  و  $\alpha_1$  بطريقة عكوسية، مما ينتج عنه توسيع وعائي محيطي يؤدي إلى خفض الضغط الدموي، (بالإضافة طبعاً لخفض النتاج القلبي). وهما ينافقان حاصرات مستقبلات  $\beta$  الأخرى التي تنتج تقبضاً وعائياً محيطياً، ولذا هي مفيدة في معالجة مرضى ارتفاع الضغط الدموي الذين لا يجب أن يحدث لديهم تضيق وعائي محيطي.