الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 /2018

المحاضرة الخامسة

المنبهات والمعاكسات الأدرينيرجية

المنبهات الأدرينيرجية Adrenergic Agonists

إن الأدوية الأدرينيرجية تؤثر على المستقبلات التي تستجيب بالتنبيه للنورايبينفرين أو الإيبينفرين.

بعض الأدوية الأدرينيرجية تعمل بشكل مباشر على المستقبلات الأدرينيرجية (adrenoceptor) عبر تنبيهها مباشرة 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 تتواجد في الجهاز العصبي الودي، وهي الألياف ما بعد العقدة 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 مقراً لعمل الأدوية الأدرينيرجية.

المستقبلات الأدرينيرجية Adrenergic receptors (adrenoceptors)

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

هناك عائلتان رئيسيتان من هذه المستقبلات، ويتم ترميزها: ألفا α، وبيتا β . وتم تمميزها بداية على قاعدة ألفتها للمنبهات الأدرينيرجية الرئيسية: الإيبينفرين epinephrine، والنورايبينفرين norepinephrine، والإزوبروتيرينول 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

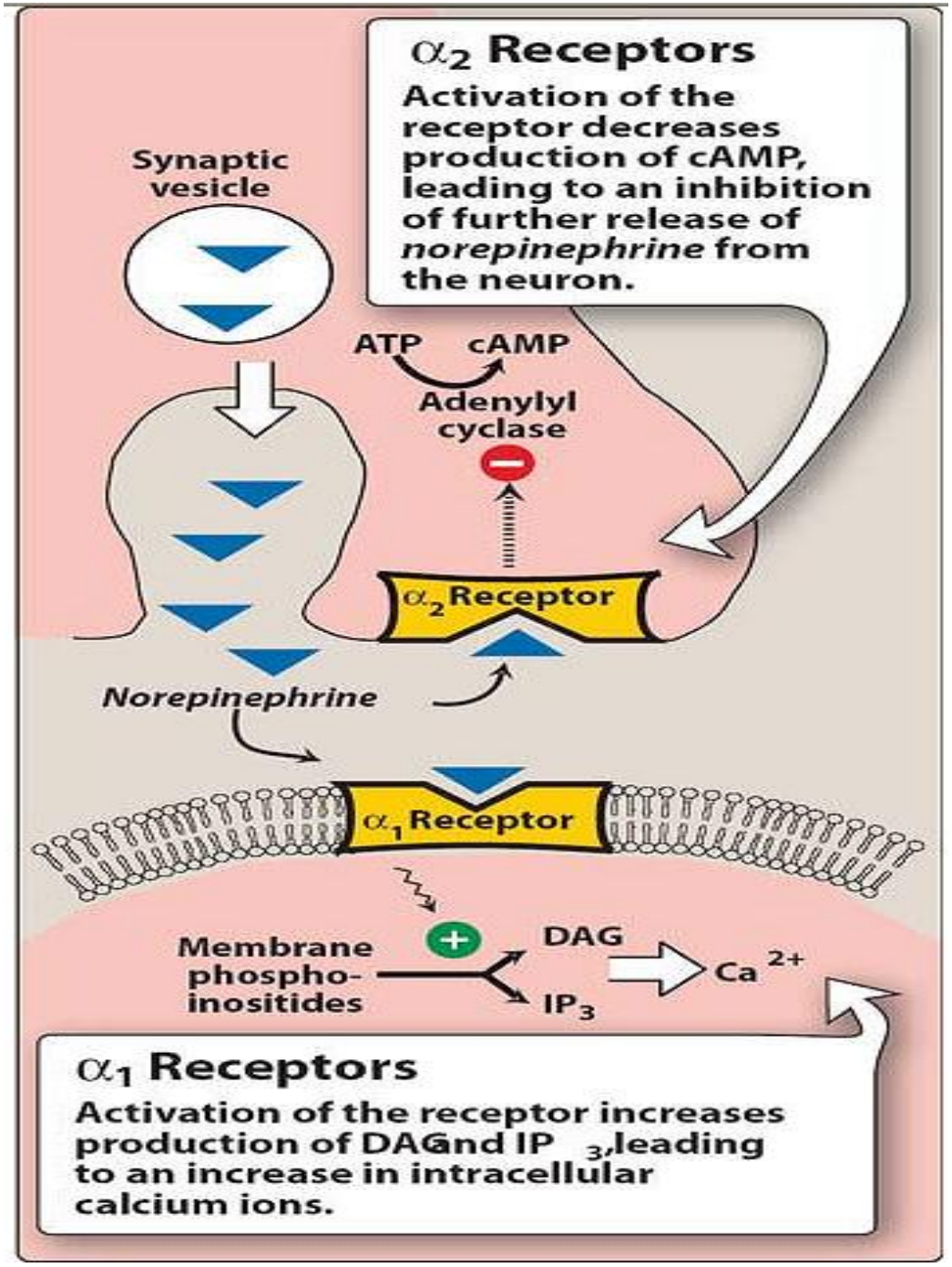
تتواجد هذه المستقبلات على الغشاء ما بعد المشبك أي الأعضاء المستهدفة وتتواسط العديد من التأثيرات الكلاسيكية، ومنها تقلص العضلات الملساء.

مستقبلات ألفا 2 α_2 receptors

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 تتحكم بإطلاق الناقل العصبي وافراز الأنسولين على التوالي.

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

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


α2 Receptors
Activation of the receptor decreases production of cAMP, leading to an inhibition of further release of norepinephrine from the neuron.
Synaptic vesicle
ATP
cAMP
Adenylyl cyclase
α2 Receptor
Norepinephrine
α1 Receptor
Membrane phospho-inositides
DAG
IP3
Ca 2+
α1 Receptors
Activation of the receptor increases production of DAG and IP3, leading to an increase in intracellular calcium ions.

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 *epinephrine* و *norepinephrine*.

تصنف هذه المستقبلات إلى مجموعتين فرعيتين β1, β2.

β1 لها نفس الألفة تجاه النورايبينفرين والايبينفرين، بينما مستقبلات β2 لها ألفة تجاه والايبينفرين فقط (ضعيفة الألفة تجاه النورايبينفرين).

وهكذا فإن النسج التي تحوي مستقبلات β2 مثل الأوعية الدموية الكبيرة (في العضلات الهيكلية) هي بشكل خاص مستجيبة للتأثير الهرموني للايبينفرين الجائل في الدوران والمفرز من قبل لب الكظر.

توزع المستقبلات Distribution of receptors

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

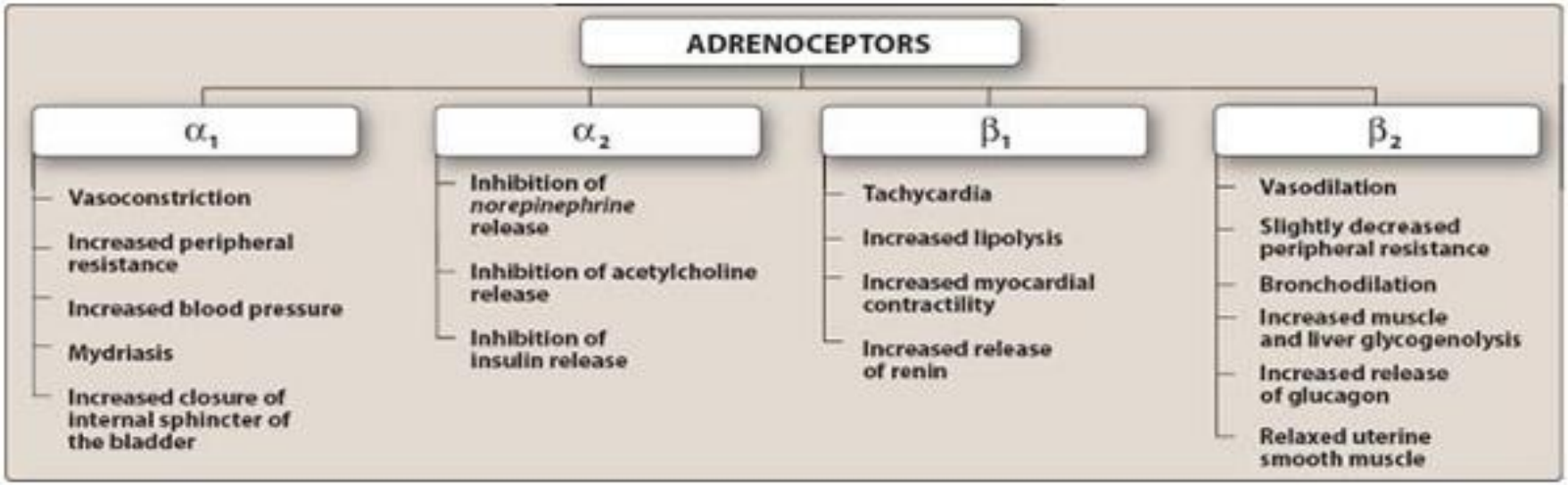
وعلى سبيل المثال، فإن أنسجة مثل الأوعية الدموية الهيكلية الكبيرة (العضلات الهيكلية) تحوي كلاً من α_1 و β_2 ولكن مستقبلات β_2 هي المسيطرة.

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 الأدرينيرجي وفقاً لنمط المستقبل، وذلك لأن العديد من الأدوية تنبه أو تحجب وبشكل مفضل نمطاً واحدا من المستقبلات.



α1	α2	β1	β2
-تضيق وعائي -زيادة المقاومة المحيطية - زيادة الضغط الدموي - توسع الحدقة - زيادة تقلص وانغلاق المصرة الداخلية في المثانة	-تثبيط إفراز النوايبينفرين - تثبيط إفراز الأنسولين	- تسرع قلب - زيادة تحلل الشحوم - زيادة القوة التقلصية للعضلة القلبية - زيادة تحرر الرينين	- توسع وعائي - نقص طفيف في المقاومة المحيطية - توسع قصبي - زيادة عملية تصنيع السكر glyconeogenesis من مصادر أخرى في الكبد والعضلات - زيادة إفراز الغلوكاكون

وكقاعدة عامة، تنبيه مستقبلات **α1** يؤدي أفعال **التقبض الوعائي vasoconstriction** (خاصة في الجلد وفي الأحشاء البطنية) وزيادة في المقاومة المحيطية والضغط الدموي.

وبشكل معاكس، فإن تنبيه مستقبلات **β1** يؤدي إلى زيادة التنبيه القلبي، بينما تنبيه مستقبلات **β2** يؤدي إلى عملية التوسع الوعائي (خاصة في السرير الوعائي الهيكلي) وإلى ارتخاء القصبات.

A- Epinephrine الإيبينفرين

الإيبينفرين هو واحد من ثلاث مركبات تنتمي للكاتيكول أمينات: epinephrine، norepinephrine، dopamine وتستعمل بشكل شائع في المعالجة.

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

يتداخل الإيبينفرين مع كل من مستقبلات ألفا α وبيتا β.

بجرعات منخفضة فإن التأثير على مستقبلات β في السرير الوعائي هو الواضح والمسيطر (توسع 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 يقوي القوة التقلصية للخلية العضلية القلبية (positive inotropic) عبر تنبيه مستقبل β1 ، كما أنه يزيد من عدد الضربات (positive chronotropic) عبر تنبيه مستقبل β1. إن كلا التأثيرين السابقين يزيدان من حاجة العضلة القلبية للأكسجين.

الإيبينفرين يقلص الشرينات الصغيرة في الجلد والأغشية المخاطية والأحشاء (عبر تنبيه α1). كما أنه يوسع الأوعية الدموية الذاهبة إلى الكبد وإلى العضلات الهيكلية (عبر تنبيه β2).

التروية الدموية الكلوية تتناقص.

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

الجهاز التنفسي: يسبب الإيبينفرين توسع قصبي قوي وذلك بتأثيره المباشر على العضلات الملساء القصبية (عبر تنبيه 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 والمستعمل للمعالجة الاسعافية لأية حالة تشنج قصبي ينتج عنها تناقص في عملية التبادل التنفسي.

الصدمة التآقية Anaphylactic shock

الإيبينفرين هو الدواء الرئيسي لمعالجة تفاعلات فرط الحساسية والتي تحدث نتيجة استجابة لمحسسات 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 جزءا 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 وإطراحه.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

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

في الحالات الاسعافية، يعطى الإيبينفرين حقناً عضلياً للحصول على بداية فعل سريع. ومن الممكن تقديمه تحت الجلد، وبالاستنشاق.

التقديم الفموي غير فعال، لأن الايبينفرين كغيره من مركبات الكاتيكول أمين يتم تخريبه بواسطة الأنزيمات المعوية.

التأثيرات الجانبية

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

B- Norepinephrine النور ايبينفرين

النورايبينفرين هو الناقل العصبي للأعصاب الأدرينيرجية، وهو من المفروض نظرياً أن ينبه جميع أنواع المستقبلات الأدرينيرجية.

من الناحية العملية، وعند تقديمه للجسم البشري علاجياً، فإن مستقبلات α الأدرينيرجية هي الأكثر تأثراً.

الفعل القلبي الوعائي Cardiovascular actions

التقبض الوعائي Vasoconstriction: يسبب النورايبينفرين ارتفاعاً في المقاومة المحيطية بسبب التضيق الوعائي الشديد لمعظم السرير الوعائي بما فيها أوعية الكلية (تنبيه α1). إن كلا من الضغط الانقباضي والانبساطي يرتفعان. (لاحظ أن النورايبينفرين يسبب تضيقا وعائيا أكبر من الايبينفرين، لإنه لا يسبب توسعاً وعائيا عبر تنبيه مستقبلات β2 في الأوعية الدموية الكبيرة).

الاستعمال العلاجي

يستعمل النورايبينفرين لمعالجة الصدمة الدورانية، لأنه يزيد المقاومة الوعائية ولذا يرفع الضغط الدموي.

G. Phenylephrine الفينيل ايفرين

يعتبر الفينيل ايفرين، المركب التصنيعي، منبهاً أدرينيرجياً مباشراً، يرتبط بشكل أساسي مع مستقبلات α، مفضلا مستقبلات α1 على مستقبلات α2.

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

الفينيل ايفرين مقبض وعائي ويرفع كلا من الضغط الانقباضي والانبساطي. ليس له تأثير مباشر على القلب بحد ذاته ولكنه يحدث تباطؤ قلبي انعكاسي عندما يعطى لاحشوياً. وهو غالباً ما يعطى موضعياً للأغشية المخاطية الأنفية وفي المعالجة العينية لإحداث توسع حدقة mydriasis .

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

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

K. Albuterol, pirbuterol, and terbutaline

هذه الأدوية هي منبهات قصيرة الفعل لمستقبلات β2 وتستخدم بشكل أولي كموسعات قصبية يتم تقديمها في حجرات استنشاقية مقاسة الجرعة.

مقارنة بغيرها من منبهات مستقبلات β، هذه الأدوية تسبب توسعاً قصبياً دون أن تحدث تنبيهاً قلبياً ملحوظاً.

β Adrenergic Blocking Agents
حاصرات مستقبلات β

جميع حاصرات مستقبلات β هي حاجبات تنافسية. الحاصرات غير الانتقائية تعمل على مستقبلات β1 و β2. بينما هناك حاصرات انتقائية لمستقبلات β1 يكون عملها قلبياً انتقائياً.

جميع حاصرات مستقبلات β تنقص الضغط الدموي، ولا تسبب هبوط ضغط انتصابي، لأن مستقبلات α تبقى فعالة وظيفياً، ولذا فإن التحكم العصبي الودي بالبينة الوعائية يبقى موجوداً وظيفياً.

حاصرات مستقبلات β أيضاً فعالة في معالجة الذبحة القلبية، اللانظية القلبية، الاحتشاء القلبي، قصور القلب الاحتقاني، فرط الدرق والغلوكوما. كما أنها تستخدم للوقاية من الشقيقة.

Acebutolol, atenolol, metoprolol: antagonists Selective β1
الحاصرات الانتقائية لـ β1

الأدوية التي تحصر وبشكل مفضل مستقبلات β1 تم تطويرها للتخلص من التقبض القصبي غير المرغوب (عبر حصر β2)، خاصة لمرضى الربو القصبي.

التأثير القلبي الانتقائي لحاصرات β1 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.