

الجامعة السورية الخاصة- كلية الطب البشري

علم الأدوية 1

د. وائل الأغواني

الفصل الأول

2020 /2019

المحاضرة الرابعة

الحاصرات أو المعاكسات الأدرينرجية

الحاصرات الأدرينرجية Adrenergic Antagonists

الحاصرات الأدرينرجية (تدعى أيضاً بالحاجبات أو حالات الودي) ترتبط إلى المستقبلات الأدرينرجية ولكنها لا تسبب تنبيهها 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 الإيبينفرين).

α Adrenergic Blocking Agents

حاصرات مستقبلات ألفا

الأدوية التي تحصر مستقبلات α الأدرينرجية تؤثر وبشكل جوهري على ضغط الدم. ولأن التحكم الودي على السرير الوعائي يكون في جزء كبير منه عبر منبهات مستقبلات α الأدرينرجية، 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 تخفيض الضغط الدموي (لكن يرجى ملاحظة أن مستقبلات β بما فيها مستقبلات β_1 القلبية لم تتأثر بشكل مباشر عند حجب مستقبلات α).

Phenoxybenzamine

الفينوكسي بينزامين

إن الفينوكسي بينزامين هو حاصر غير انتقائي، يرتبط بشكل كيميائي اتحادي إلى كل من مستقبلات α_1 ما بعد المشبك، ومستقبلات α_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 بينزامين تدوم حوالي 24 ساعة بعد تقديمه بجرعة إفرادية.

الأفعال الدوائية

Cardiovascular effects التأثيرات القلبية الوعائية

عبر حجب مستقبلات α فإن الفينوكسي بينزامين يمنع التضيق الوعائي للأوعية المحيطية والناجم عن الكاتيكول أمينات الداخلية. إن هبوط المقاومة المحيطية يحرض على تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia. والأكثر من ذلك فإن حجب مستقبلات α_2 ما قبل المشبكية على الأعصاب الودية المنبهة للقلب ينتج عنه زيادة في النتاج القلبي.

(لاحظ أن حجب هذه المستقبلات يؤدي إلى تحرر أكبر للنورإيبينفرين وهذا ما يؤدي إلى تنبيه أكبر لمستقبلات β 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 α الأدرينرجية تعاكس التأثير المنبه لهذه المستقبلات والذي يسببه الإبينفرين. فمثلاً يتم يتم إيقاف التأثير المقبض الوعائي للإبينفرين، ولكن تأثيراته الموسعة الوعائية لأجزاء أخرى من السرير الوعائي والنتيجة عن تنبيه مستقبلات β_2 لن تتأثر بالحجب. وهكذا فإن الضغط الدموي سينخفض استجابة للإبينفرين بالوجود المسبق للفينوكسي بينزامين.

الاستعمالات السريرية Therapeutic uses

يستعمل الفينوكسي بينزامين لمعالجة ورم القواتم pheochromocytoma، وهو ورم مفرز للكاتيكول أمين يصيب خلايا لب الكظر.

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

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

الفينتولامين Phentolamine

على عكس الفينوكسي بينزامين، فإن الفينتولامين يحدث حجب تنافسي لمستقبلات α_1 و α_2 .

وبشكل مشابه للفينوكسي بينزامين، فإنه ينتج هبوط ضغط انتصابي ويسبب ظاهرة معاكسة الإيبينفرين. كما أنه يسبب تسرع قلب انعكاسي يتم تواسطها عبر مستقبلات الضغط **baroreceptor** وبواسطة حجب مستقبلات α_2 للأعصاب الودية القلبية.

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

Prazosin, terazosin, doxazosin, alfuzosin, and tamsulosin

هذه الأدوية هي حاجبات انتقائية لمستقبلات α_1 . وهي مفيدة لمعالجة ارتفاع الضغط الدموي.

دواء **Tamsulosin** و **alfuzosin** 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 وتتم معالجتهم بهذه الأدوية سوف لن يكون لهم تحمل تجاه تأثيراته الدوائية. على أية حال فإن الجرعة الأولى من هذه الأدوية سيتحدث هبوط ضغط انتصابي كبير والتي من الممكن أن تؤدي إلى إغماء (fainting). هذا الفعل والذي يشار إليه بأنه تأثير الجرعة الأولى، يمكن إنقاظه بتقديم جرعة أولى تكون هي ثلث أو ربع الجرعة المعتادة أو تقديمه عند وقت النوم.

حاصرات مستقبلات α_1 استعملت أيضاً كبديل عن الجراحة في حالات تضخم البروستات الحميد BPH، حيث أن حجب مستقبلات α ينقص توتر العضلات الملساء في عنق المثانة وفي البروستات مما ينتج عنه تحسين تدفق الدم.

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

β Adrenergic Blocking Agents

حاصرات مستقبلات β

جميع حاصرات مستقبلات β هي حاجبات تنافسية. الحاصرات غير الانتقائية تعمل على مستقبلات β_1 و β_2 . بينما هناك حاصرات انتقائية لمستقبلات β_1 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 بالبيئة الوعائية يبقى موجوداً وظيفياً.

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

Propranolol البروبرانولول :

A nonselective β antagonist

الحاصر الغير انتقائي لمستقبلات β

البروبرانولول هو الحاصر الغير انتقائي لمستقبلات β بحيث يحجب كلا من مستقبلات β_1 و β_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 الأوكسجين عبر حصر مستقبلات β_1 ، وهذا التأثير مفيد عند معالجة الذبحة القلبية.

ب- تضيق وعائي محيطي: إن حجب مستقبلات β يمنع التوسع الوعائي المحدث بتنبيه مستقبلات β_2 . كما أن الإنخفاض في النتاج القلبي يقود إلى نقص الضغط الدموي وهو ما يحرض على منعكس عصبي محيطي يؤدي إلى التضيق الوعائي ينجم عنه نقص التدفق الدموي إلى المحيط.

وكمحصلة نهائية سيحدث هبوط في الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي عند مرضى الضغط. لن يحدث هبوط ضغط انتصابي، لأنه لم يتم تشميل مستقبلات α الأدرينيرجية والتي تتحكم في المقاومة المحيطية.

ج- التضيق القصبي: إن حجب مستقبلات β_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 β خاصة الغير انتقائية يحذر من استعمالها لدى مرضى الربو او الأمراض الرئوية الانسدادية.

د- احتباس الصوديوم: إن نقص الضغط الدموي يسبب نقصاً في التروية الدموية لكلية، 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 β غالباً ما تستخدم مع المدرات لتجنب احتباس الصوديوم.

هـ- اضطرابات في استقلاب غلوكوز الدم: يقود حجب مستقبلات β إلى نقص عملية تحلل الغليكوجين glycogenolysis وإلى نقص إفراز هرمون الغلوكاكون. ولذا إذا كان لا بد لمرضى النمط الأول (المعتمد على الأنسولين) من تناول البروبرانولول، فإن تحريماً 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 β خاصة مادة **timolol** والمطبقة موضعياً فعالة في تخفيض الضغط داخل العين في حالات الجلوكوما. 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 انها تنقص حدوث وشدة الهجمة. تعتمد الآلية المحتملة على حجب التوسع الوعائي المحدث بالكاتيكول أمين في أوعية الدماغ.
- د- فرط الدرق **Hyperthyroidism**: البروبرانولول وغيره من حاصرات مستقبلات β فعال في حجب التنبيه الودي الزائد الذي يحدث في فرط الدرق. في العاصفة الدرقية الحادة **thyroid storm**، فإن حاجبات β 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 الصدري عند بذل الجهد والشائع في الذبحة. ولذلك فإن البروبرانولول مفيد في التدبير طويل الأمد للذبحة، ولكن ليس عند الهجمة الحادة.
- و- احتشاء العضلة القلبية **Myocardial infarction**: للبروبرانولول وغيره من حاصرات مستقبلات β تأثير واق للعضلة القلبية. ويبدو ان الآلية تكون من خلال حجب تأثير الكاتيكول أمينات الجائلة في الدوران والتي يمكن لها أن تزيد من حاجة الأوكسجين في العضلة القلبية المصابة بقفر التروية.

التأثيرات 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- اللانظمية القلبية: إن المعالجة بالبروبرانولول يجب أن لا يتم إيقافها سريعاً بسبب إمكانية حدوث لا نظمية قلبية والتي من الممكن أن تكون شديدة. يجب سحب حاصرات مستقبلات β تدريجياً، حيث أن المعالجة طويلة الأمد بها يمكن أن تقود إلى ظاهرة زيادة عدد هذه المستقبلات (up-regulation)، لذلك عقب الإيقاف يمكن أن يؤدي ذلك إلى حدوث الذبحة القلبية أو ارتفاع الضغط الدموي.
- 3- اضطرابات في الاستقلاب: إن حصر مستقبلات β يقود إلى نقص ظاهرة تحلل الغليكوجين glycogenolysis ونقص إفراز هرمون الغلوكاجون glucagon، لذا من الممكن حدوث هبوط سكر صيامي.

Timolol و nadolol

إن كلا من الدوائين *Timolol* و *nadolol* يحصران مستقبلات β_1 و β_2 الأدرينرجية وهما أكثر قوة من البروبرانولول. النادولول له فترة التأثير الأطول، والتيمولول ينقص إنتاج الخلط المائي aqueous humor في العين. لذلك يستعمل موضعياً لمعالجة الجلوكوما المزمنة.

Acebutolol, atenolol, metoprolol: antagonists Selective β_1

الحاصرات الانتقائية لـ β_1

الأدوية التي تحصر وبشكل مفضل مستقبلات β_1 تم تطويرها للتخلص من التقبض القصبي غير المرغوب (عبر حصر β_2)، خاصة لمرضى الربو القصبي. التأثير القلبي الانتقائي لحاصرات β_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.

Labetalol و carvedilol حاصرات كل من مستقبلات α و β

إن هذين الدوائين يحصران مستقبلات β و α_1 بطريقة عكوسة، مما ينتج عنه توسع وعائي محيطي يؤدي إلى خفض الضغط الدموي، (بالإضافة طبعاً لخفض النتاج القلبي). وهما يناقضان حاصرات مستقبلات β الأخرى التي تنتج تقبضاً وعائياً محيطياً، ولذا هي مفيدة في معالجة مرضى ارتفاع الضغط الدموي الذين لا يجب أن يحدث لديهم تضيق وعائي محيطي.