المحاضرة السابعة

المناهضات (المعاكسات) الأدرنيرجية

Adrenergic Antagonists

إعداد الدكتورة: سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

المناهضات(الحاصرات) الأدرنرجية: هي أدوية ترتبط بالمستقبلات الأدرنرجية بدون أن تؤدي إلى إقلاع شلال التفاعلات داخل الخلية المرتبطة بالمستقبل، وتمنع أيضاً تفعيل هذه المستقبلات من قبل الكاتيكولامينات الداخلية الإفراز تعمل هذه الأدوية بشكل عكوس أو بشكل غير عكوس.

وبشكل مشابه للمقلدات الادرنيرجية فإن الحاصرات تصنف بحسب المستقبل الذي ترتبط به إلى حاصرات مستقبلات ألفا، وحاصرات مستقبلات بيتا.

أولاً: حاصرات مستقبلات ألفا Alpha Blockers(خافضات الضغط)

تمتلك هذه الأدوية تأثيرات واضحة على الضغط الدموي، وذلك لأن السيطرة الذاتية على المقوية الوعائية تحدث بشكل أساسي بواسطة المستقبلات a الادرينالينية، وبالتالي فإن حصر هذه المستقبلات سوف يؤدي إلى انقاص المقوية الودية للأوعية الدموية وبالتالي خفض الضغط الدموي، ولكن هذا التأثير يؤدي إلى تسرع قلب انعكاسي.

الحاصرات ألفا إما أن تكون:

- **غير انتقائية** تحصر كل من ألفا١ و٢ مثل فينوكسي بنزامين(غيرعكوس- غير تنافسي)، فنتولامين(عكوس- تنافسي).
- أو **إنتقائية** مثل مجموعة الآزوسين(حاصر a1)، يوهمبين(حاصر a2).

A. **فينوكسي بنزامين:** مناهض غير انتقائي يحصر مستقبلات a1 وa2 بشكل غير عكوس، طويل الأمد لأنه يشكل مع المستقبلة روابط تساهمية صعبة التفكك والآلية الوحيدة للتغلب على هذا الحصار هو بتركيب مستقبلات أدرينرجية جديدة، الأمر الذي يحتاج ليوم أو أكثر، لذلك فإن فترة تأثير الفينوكسي بنزامين تستمر ٢٤ ساعة بعد إعطاء جرعة واحدة.

تأثيرات الفينوكسي بنزامين:

- **على القلب والأوعية الدموية:** يؤدي هذا المركب إلى حصار المستقبلات ألفا ١ و٢، وبالتالي يمنع تقبض الأوعية المحيطية بواسطة الكاتيكولامينات الداخلية، مما يؤدي إلى انخفاض الضغط الدموي وإلى تسرع قلب انعاكسي ناتج عن تأثر المستقبلات الموجودة في الأوعية الدموية الكبيرة بانخفاض الضغط.
- **هبوط الضغط الانتصابي:** وذلك بسبب حصار المستقبلات a1، فعندما يقف الشخص بسرعة تتقبض الاوعية المحيطية خاصة بالأطراف السفلية وذلك بواسطة المستقبلات a1، لكن عند استخدام حاصرات ألفا لا يحدث التقبض في الأطراف بل يحدث توسع في الاوعية الدموية الطرفية السفلية مما يؤدي لنقص تروية دماغية قد تصل لفقد وعي عابر.

- **معاكسة الادرينالين:** كل حاصرات ألفا تعاكس تأثير الادرينالين الداخلي، وذلك لأن الادرينالين تتلاشى تأثيراته على التقبيض الوعائي عن استخدام حاصرات ألفا، لكن تأثيراته الموسعة للأوعية الدموية عن طريق المستقبلات بيتا لايمكن معاكستها بشكل خاص بيتا٢ لذلك فإن الضغط الدموي ينخفض عند إعطاء الادرينالين بوجود الفينوكسي بنزامين.
إن تأثير النورادرينالين لا تعاكس بل تنقص وذلك لأن النورادرينالين ليس له تأثير على المستقبلات بيتا.
أما الايزوبرينالين الذي يؤثر على المستقبلات بيتا فقط فإن الفينوكسي بنزامين لا يؤثر عليه.

الاستخدامات العلاجية:

١- يستخدم لمعالجة وتشخيص ورم لب الكظر (لأنه غير تنافسي لا يتعلّق بالتركيز على عكس الفنتولامين).
٢- توسّع الأوعية الدموية المحيطية في حالات مرضية مثل مرض رينود

داء رينود Raynaud: هو اضطراب نادر يصيب الأوعية الدموية، حيث يؤدي إلى تضيّقها في الأطراف فتنقطع التروية الدموية عنها، وبالتالي يعجز الدم عن الوصول لسطح الجلد مما يؤدي لتغير لون الأطراف إلى الأبيض ثم الأزرق، ممكن أن يؤدي في حالاته المتطورة إلى بتر الجزء المصاب.

المرض مجهول السبب ولكن ممكن أن يكون نتيجة ازدياد نشاط الجهاز الودّي وتنبيه مستقبلات α1 ، فبالتالي نلجأ لزيادة توسيع الأوعية عن طريق إحصار مستقبلات α1

٣- كما يستخدم في الجهاز البولي لعلاج احتباس البول وتضخم البروستات الحميد.

B. **الفنتولامين** (حاصر a1 و a2)

يؤدي إلى حصار عكوس(قابل للمنافسة) للمستقبلات a1 و a2 على عكس الفينوكسي بنزامين.

يستمر تأثيره لـ٤ ساعات بعد الجرعة الأولى، ويشابه الفينوكسي بنزامين في أنه يسبب هبوط ضغط انتصابي ويعاكس تأثير النورادرينالين.

الاستخدامات العلاجية:

١- ارتفاع الضغط في حالات الطوارئ.
٢- علاج داء رينو وهو مرض يحدث فيه تقبض الأوعية الدموية في الأطراف، كما يستخدم لعلاج عضة الصقيع.
٣- تشخيص ورم القواتم وهو روم حميد أو خبيث في لب الكظر مسبب لزيادة إفراز الكاتيكولامينات من لب الكظر مما يؤدي لارتفاع شديد في الضغط الدموي، لذلك تستخدم الحاصرات الادرنيرجية.

ملاحظة: يستخدم الفنتولامين للتشخيص فقط وذلك لأنه حاصر تنافسي لستقبلات ألفا يتعلق تأثيره بالتركيز، وعند مرض ورم القواتم توجد كميات كبيرة من الكاتيكولامينات لذلك نحتاج

لجرعات كبيرة من الفنتولامين مما قد يؤدي لحدوث التسمم بالجرعات العالية لذلك في هذه الحالة يفضل الفينوكسي بنزامين لأنه حاصر (غير تنافسي)

C. **مجموعة الآزوسين** (تحصر مستقبلات a1 فقط بشكل عكوس دون التأثير على المستقبلات a2)

من مركبات هذه المجموعة:

١- برازوسين Prazosin
٢- تامسولوسين Tamsolosin
٣- الفازوسين Alfazosin
٤- دوكسازوسين Doxazosin.
٥- تيرازوسين Terazosin

الاستخدامات العلاجية لمركبات هذه المجموعة:

تعطى هذه المركبات فموياً وتستخدم لعلاج:

- ارتفاع الضغط، لكن لوحظ أن الجرعة الأولى من البرازوسين تؤدي إلى انخفاض سريع في الضغط قد يسبب فقد وعي عند المريض لذلك يفضل تقسيم الجرعة الأولى إلى عدة أقسام، وإعطاؤها بالتدريج أو إعطاء الدواء قبل النوم.
- تستعمل لعلاج احتباس البول وتضخم البروستات خاصة تامسولوسين لأنه يؤثر بشكل نوعي على المستقبلات a1A الموجودة في المثانة والبروستات، لذلك يستخدم في علاج احتباس البول الناتج عن خلل عصبي المنشأ يؤدي إلى انغلاق المصرة الداخلية بشكل عفوي أثناء التبول، مما يسبب تجمع البول في المثانة بسبب الاطراح غير التام، لذلك تساعد حاصرات ألفا على ارخاء الصرة الداخلية للمثانة وبالتالي تساعد في عملية التبول.
- علاج ضخامة الموثة الحميدة: عند حدوث تضخم البروستات الحميد فإن هذا التضخم يضغط على جدران المثانة وعلى وضغط على القناة الناقلة للبول مما يسبب صعوبة في التوب، وإن استخدام حاصرات ألفا يسبب تقلص عضلات جدران المثانة وارتخاء القناة الناقلة للبول مما يسمح بحدوث التبول الطبيعي.

التأثيرات الجانبية: قد تسبب احتقان أنف وزيادة حركة السبيل المعدي المعوي واحتباس السوائل وهبوط ضغط انتصابي ولكن بدرجة أقل من الفينوكسي نبزامين والفنتولامين.

D. **يوهامبين:** حاصر لمستقبلات ألفا ٢ كان يستخدم سابقاً كمنشط جنسي عند الذكور حيث أنه يوسع الأوعية الدموية في الأجسام الكهفية للقضيب مما يساعد في الانتصاب لكن تأثيره ضعيف وتم استبداله بمركبات أكثر فعالية.

ثانياً: الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا Beta Blockers

هذه الأدوية تنتهي باللاحقة لول ماعدا دواء اسمه ستانو زولول Stanozolol فهو ينتهي باللاحقة لول ولكنه ليس من حاصرات مستقبلات بيتا وإنما هو أندروجين بنائي صنعي يُستخدم لتقوية عضلات الجسم.

حاصرات مستقبلات بيتا تعمل على إغلاق مستقبلات بيتا إما بشكل انتقائي أو بشكل غير انتقائي، إلا أنها كلها ذات تأثير عكوس.

إن حاصرات المستقبلات بيتا إما أن تكون ذات:

A. **تأثير حاصر لمستقبلات بيتا١:**(توجد مستقبلات بيتا ١ بشكل أساسي في القلب والكليتين والدماغ) التأثير الحاصر لمستقبلات بيتا ١ يعتبر إيجابي وعلاجي ويستخدم لعلاج الكثير من الأمراض حيث تقلل عمل القلب مما يؤدي إلى إراحة عضلة القلب المُتعبة، ويعمل على تثبيط نظام رينين- أنجيوتنسين في الكلية مما يساهم في توسع الأوعية الدموية وزيادة ادرار البول وخفض الضغط، ويعمل على تهدئة الجهاز العصبي المركزي والتقليل من القلق والتوتر.

B. **أو ذات تأثير حاصر لمستقبلات بيتا٢:**(توجد بشكل أساسي في الرئتين) التأثير الحاصر لمستقبلات بيتا ٢ يُعتبر سلبي وتأثير جانبي لأنه إغلاق بيتا٢ يسبب تضيق القصبات كما أنه يسبب اضطراب سكر الدم، هذا النوع من الحاصرات لا تستخدم سريرياً.

C. **أو تعمل على اغلاق كل من بيتا١ وبيتا٢ معاً** مثل البروبرانولول.

كما يمكن تقسم حاصرات بيتا إلى ثلاثة أجيال:

A. **الجيل الأول 1st generation: أدوية هذا الجيل تعتبر غير نوعية حيث تعمل على إغلاق مستقبلات بيتا١ وبيتا٢ من أدوية هذا الجيل:**

١. **بروبرانولول propranolol.**

٢. **تيمولول timolol.** لعلاج الغلوكوما ارتفاع الضغط داخل العين، حيث يعمل على انقاص الخلط المائي في العين، يستعمل بشكل موضعي لعلاج الزرق، وبشكل جهازي لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

٣. **بيندولول pindolol.**

٤. **سوتالول sotalolo.**

٥. **نادولول nadolol.**

الدواء النموذجي في الجيل الأول هو بروبرانولول propranolol دواء حاصر ل بيتا ١ و٢:

تأثيراته:

- **على القلب والأوعية:** ينقص من قوة تقلص القلب وسرعته، كما أنه يسبب نقص النتاج القلبي ونقص الجهد الذي يقوم به القلب ونقص كمية الأوكسجين المستهلكة من قبل القلب، كما يسبب انخفاض في الضغط الشرياني.
- **التشنج القصبي:** ناتج عن حصر مستقبلات بيتا ٢ في القصبات عند المرضى المؤهبين لأزمة تنفسية.
- **زيادة احتباس الصوديوم:** إن نقص الضغط الدموي بسبب انخفاض الجريان الكلوي وهذا يؤدي إلى زيادة احتباس الصوديوم وزيادة حجم المصورة الدموية.
- **خلل في استقلاب السكر:** إن حصر مستقبلات بيتا يسبب نقص بانحلال الغليكوجين ونقص إفراز الغلوكاكون وبالتالي نقص سكر الدم، لذلك يتوجب مراقبة سكر الدم عند السكريين الذين يتعاطون البروبرانول خشية حدوث هبوط سكر عند إعطاء الأنسولين.

الاستخدامات العلاجية:

١- **ارتفاع الضغط الشرياني.**

٢- **علاج الزرق** حيث يسبب نقص افراز الخلط المائي من الأجسام الهدبية.

٣- **الشقيقة:** تبين أن البروبرانول فعال في انقاص عدد هجمات الشقية وتخفيض حدة النوبة وشدتها وذلك في مرضى الشقيقة المزمنين وذلك لقدرته على تثبيط التوسع الوعائي الناتج عن الكاتيكولامينات في أوعية الدماغ، اما علاج هجمة الشقيقة بالذات فلها أدوية أخرى مثل مستحضرات الأرغون.

٤- **فرط نشاط الدرق:** يفيد البروبرانول وغيره من حاصرات بيتا في تثبيط التفعيل الودي الشامل الذي يحدث في فرط نشاط الدرق.

٥- **خناق الصدر:** ينقص البروبرانول من حاجة عضلة القلب للأوكسجين لذلك فهو يستخدم لتخفيف الألم الصدري في هجمات خناق الصدر التي غالباً عن الجهد.

٦- **احتشاء العضلة القلبية:** تأثير واقي من احتشاء العضلة القلبية.

التأثيرات الجانبية:

١- **التقبض القصبي:** وهو تأثير جانبي خطير قد يكون مميت عند إعطائه لمريض الربو.
٢- **اللانظيمات:** إن التوقف عن تعاطي البروبرانول يعرض لحدوث اللانظميات القلبية التي قد تكون شديدة، لذلك عند يجب ايقاف الدواء بشكل تدريجي وخلال أسبوع.

٣- **اضطراب استقلاب الغلوكوز:** تؤدي حاصرات بيتا إلى انخفاض في انحلال الغليكوجين ونقص انتاج الغلوكاكون وبالتالي قد يحدث نقص سكر سريع.

B. أدوية الجيل الثاني 2nd generation: فهي نوعية لمستقبلات بيتا١ ونوعية للعمل في حالة اضطرابات عضلة القلب من أدوية هذه المجموعة:

١. **أتينولول atenolol.**
٢. **ميتوبرولول Metoprolol.**
٣. **بيزوبرولول besoprolol.**
٤. **إيسمولول esmolol .**

هذه المركبات طورت لانقاص التأثيرات غير المرغوبة مثل التقبض القصبي الناجم عن حصر المستقبلات بيتا ٢ وهي مناسبة لعلاج ارتفاع الضغط عند مرضى الربو، شرط الالتزام بالجرعة لأن زيادة الجرعة يجعلها غير إنتقائية فتحصر مستقبلات B2 أيضاً مما يسبب تضيق القصبات.

ومناسبة لعلاج ارتفاع الضغط عند المرضى السكرين المتعالجين بالأنسولين أو بخافضات السكر الفموية.

C. أدوية الجيل الثالث 3rd generation : فهي تعمل بآليتين:

١. **إغلاق مستقبلات بيتا١.**
٢. **توسيع الأوعية الدموية:** وتوسيع الأوعية الدموية يتم إما عن طريق اغلاق مستقبلات ألفا١ أو تحرير أوكسيد النتريك، أدوية هذه المجموعة تقسم لقسمين:

❖ **(قسم يغلق بيتا١ ويغلق ألفا١) مثل كارفيدولول carvedolol، لابيتالول labetalol**

لابيتالول:

- حاصر عكوس لمستقبلات بيتا١ مع فعل حاصر عابر لمستقبلات ألفا١ وبالتالي يؤدي إلى توسع وعائي محيطي وبالتالي انخفاض الضغط الشرياني
- كما انه لا يغير من مستوى السكر والدسم في الدم.
- وهو آمن عند الحوامل.

❖ **و(قسم يغلق مستقبلات بيتا١ و يحرر أكسيد النتريك NO) مثل نيبي فيلول nebevelol**

ملاحظة: إذا كان الدواء نوعي على بيتا١ فهذا لا يعني أنه لا يعمل إطلاقاً على بيتا٢، يعمل على بيتا٢ ولكن بنسبة قليلة جداً.

والجدول الآتي يوضح الأجيال الثلاثة لحاصرات بيتا:

الجيل الأول (حاصر بيتا١ وبيتا٢) غير انتقائية	الجيل الثاني (نوعية ل بيتا١ القلب)	الجيل الثالث	
		تحصر بيتا ١ وتحصر ألفا ١	تحصر بيتا ١ وتحرر أكسيد النتروز
١. بروبرانولول propranolol	١. أتينولول atenolol.	١. كارفيدولول carvedolol،	١. نيبي فولول nebivolol
٢. تيمولول timolol	٢. بيزوبرولول besoprolol.	٢. لابيتالول labetalol	
٣. بيندولول pindolol.	٣. ميتوبرولول Metoprolol		
٤. سوتالول sotalolo.	٤. إيسمولول esmolol.		
٥. نادولول nadolol.			

يمكن إجمال الاستعمالات العلاجية لحاصرات بيتا:

تستخدم حاصرات مستقبلات بيتا في العديد من الأمراض التي تصيب القلب والأوعية الدموية مثل:

١. قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure.

٢. تسرع القلب tacky cardiac.

٣. عدم انتظام ضربات القلب Arrhythmia

٤. احتشاء عضلة القلب Myocardial infraction.

٥. ارتفاع الضغط Hypertensive.

٦. علاج الزرق (ارتفاع الضغط داخل العين) يستخدم تيمولول، كارفيدولول حيث تعمل على إنقاص إفراز الخلط المائي من الجسم الهدبي.

٧. للوقاية من صداع الشقيقة migraine يستخدم بروبرانولول.

٨. ضبط أعراض فرط الدرق وذلك لأنه ينقص تحويل t4 إلى t3 يستخدم برابرونولول.

التأثيرات الجانبية لحاصرات مستقبلات بيتا:

تظهر هذه التأثيرات بشكل أساسي عند استخدام حاصرات بيتا غير الانتقائية(أدوية الجيل الأول) على شكل:

١- اضطراب النظم القلبي: يجب عدم ايقاف المعالجة بحاصرات بيتا بشكل مفاجئ لأن ذلك يؤهب لاضطراب نظم قلبي وتسرع قلب وعند الايقاف يجب أن توقف تدريجياً على مدى أسبوع واحد أو ١٠ أيام.

٢- تضيق القصبات: بسبب حصر مستقبلات بيتا ٢ في الرئتين، خاصة عند استخدام الحاصرات غير الانتقائية.

٤- اضطراب استقلاب سكر الدم.

انتهت المحاضرة