

25/10/2017

**RB Pharmac**

195  
62

كلية الصيدلة  
السنة الرابعة



منبهات الجملة  
العصبية الودية  
2

د. أحمد حسن

الكيمياء الصيدلانية 2 | د. نظري

مرحباً!!!

عدنا والعود أحمد مع المحاضرة التاسعة من المقرر الفخم يلي حنكمل فيها  
الحكي عن الجهاز الودي ومنبهاته وحاصراته...  
دراسة موفقة \* \*

فهرس المحاضرة :

• نواهض أدرينالية	19	• النواقل العصبية الودية	2
• مقلدات غير مباشرة	34	• المستقبلات الأدرينالية	9
• حاصرات ادرينالية	40	• مقلدات الودي	12
• آآآ آخر صفحة	61	• الكاتيكل أمينات	17

## الأدوية المؤثرة على العوامل الأدرينالية Drugs Affecting Adrenergic Agents

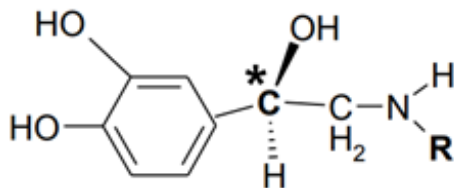
### مقدمة Introduction:

⊗ الأدوية الأدرينالية (الودية) Adrenergic drugs هي عوامل كيميائية لها تأثيرها الدوائي والعلاجي من خلال تعزيز أو تخفيض الفعالية للأجزاء الأساسية من الأقسام الودية في الجهاز العصبي المستقل Autonomic. ⊗ بشكل عام، إن المواد ذات التأثير تكون مشابهة لتحريض الفعالية العصبية الودية وقد عرفت ب محاكية الودي أو المحرضات الأدرينالية.

إن محاكيات الودي Sympathomimetic التي تخفض الفعالية الودية تصنف تحت اسم (حالة للودي، غير الأدرينالية أو العوامل المثبطة للأدرينالين).

⊗ نظراً للدور الهام الذي يقوم به الجهاز العصبي الودي في مختلف الوظائف العادية في الجسم، فإن الأدوية الأدرينالية استخدمت بشكل واسع في المعالجة في عدد كبير من الأمراض. ⊗ بالإضافة إلى تأثير هذه الأدوية على الفعالية العصبية الودية فإن عدد كبير منها يحدث تأثير على الجملة العصبية المركزية (CNS). ⊗ في هذه الحالة تكون هذه العوامل ذات تأثير الأدرينالي للنقل العصبي وتؤثر بشكل مباشر على أنواع متعددة من المستقبلات الأدرينالية المدروسة.

### النواقل العصبية الودية Neurotransmitters Adrenergic



### البنية Structure:

⊗ إن النور أدرينالين (نورإبينفرين) ناقل عصبي للأعصاب الودية بعد العقدة، R = -H Noradrenaline R = -CH<sub>3</sub> adrenaline وكنتيجة لتحريض العصبي الودي فإنه يتحرر من نهاية الأعصاب الودية داخل المشبك (Synaptic) حيث يتفاعل هناك مع المستقبلات الأدرينالية النوعية قبل وبعد المشبك.

هناك مستقبل الأدرينالي داخلي المنشأ هو أدرينالين (الأرينالين) هذا المركب لا يتحرر من نهايات الأعصاب الودية المحيطية كما في النورأدرينالين (نورابينفرين)، بالإضافة إلى أنه يُصنع ويخزن في الغدة الكظرية Adrenal، ومن هناك تتحرر داخل الدورة الدموية.

إن الأدرينالين يصنف من الهرمونات العصبية وهو أيضاً يصنع حيويًا داخل الأعصاب الرئيسية من الجملة العصبية المركزية، وهناك يستخدم هو والنورأدرينالين كنواقل عصبية.

إن الأدرينالين والنورأدرينالين تصنف كيميائياً من المواد المعروفة باسم (الكاتيكول أمينات).

إن هذا الاسم أعطي لهذه المركبات لأنها تتضمن مجموعة أمين متصلة مع حلقة عطرية التي تضم جذري هيدروكسيل يتوضعان في الموقع أورثو (أي نفس تنسيق مجموعات الهيدروكسيل الموجودة في الكاتيكول).

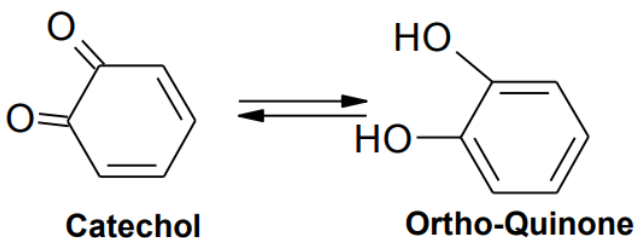
إن المركبات العطرية التي تضم مجموعات هيدروكسيل بنفس التنسيق السابق هي حساسة جداً للأكسدة.

إن الكاتيكول أمينات مثل الأدرينالين والنورأدرينالين قابلة للأكسدة في الهواء الحاوِي على الأوكسجين أو بالعوامل المؤكسدة حتى نقص مركبات أورثو كينونية. حيث تخضع لتغيير (كرد فعل) لتعطي خلاط من المركبات الملونة. من هذا السبب تكون المحاليل الحاوِية على الأدوية ذات التركيب الكاتيكول أميني ثابتة بإضافة مواد مضادة للأكسدة مثل حمض الاسكوربيك أو بي سلفيت الصوديوم.

➡ إن كل من الأدرينالين والنورأدرينالين يملك ذرة كربون chiral غير متناظرة حيث يظهر على شكل مصاوغ مرآتي enantiomer.

➡ إن المتصاوغ المرآتي (R) يصنع حيويًا في الجسم ويملك فعالية حيوية.

➡ مركبات الكاتيكول أمين عبارة عن مواد قطبية حيث تضم مجموعات هيدروكسيل حمضية على الحلقة العطرية وظائف أساسية basic (مجموعات الأمين الأليفاتية).



➡ حيث تتراوح قيمة pKa للأدرينالين بين 8.7 و 9.9 ويعود ذلك لوجود المجموعات الفينولية والمجموعات الأمينية.

## الاصطناع الحيوي Biosynthesis:

هو عبارة عن تفاعل أنزيمي يكون للأنزيم دوراً هاماً في تنظيم عملية الاصطناع الحيوي للكاتيكول أمين، فعلى سبيل المثال تحريض العصب الأدرينالي يؤدي إلى تفعيل البروتين كيناز الذي يقوم بفسفرة التيروسين هيدروكسيلاز وبالتالي يزيد من فاعليته. بالإضافة إلى ذلك ومن خلال تثبيط المنتج النهائي فإن النورإبينيفرين يقوم بشكل ملحوظ بإنقاص فعالية التيروسين هيدروكسيلاز، ويعتقد بأن أساس هذا التلقيم الراجع Feedback يعتمد على التنافس بين الكاتيكول أمين الناتج وعامل **المتمم للببتيرين** Pterin Cofactor.

إن الخطوة الأنزيمية الثانية في الاصطناع الحيوي للكاتيكول أمين هي نزع الكاربوكسيل من L-dopa ليعطي الدوبامين.

إن الأنزيم الذي يقوم بهذا التحويل هو L- دوبا ديكاربوكسيلاز L- aromatic amino acid decarboxylase وهو أنزيم سيتوبلازمي يستخدم البيرودكسال فوسفات كعامل متمم، بالإضافة إلى كونه موجود في العصبونات الحاوية على الكتيكول أمينات فإن L- دوبا ديكاربوكسيلاز موجود أيضاً بتركيز عالية في العديد من النسيج الأخرى بما فيها الكبد والكليتان وهو يبدي انتقائية واسعة الركائز بما فيها الأحماض الأمينية العطرية مثل L- تيروزين، L- فينيل ألانين، L- هيسيتدين و L- تربتوفان وبالإضافة إلى ذلك L- دوبا و L-5 - هيدروكسي تربتوفان.

يتم نقل الدوبامين المتشكل في سيتوبلازما العصبون بالنقل الفعال إلى حويصلات التخزين حيث يتم إضافة جذر الهيدروكسيل عليه بشكل مصاوغ فراغياً بواسطة أنزيم حاو على شوارد النحاس يدعى **دوبامين β-مونو أوكسيجيناز (دوبامين β هيدروكسيلاز)** ليعطي النورإبينيفرين. يحتاج دوبامين β هيدروكسيلاز إلى أوكسجين جزيئي ويستخدم حمض الأسكوربي كعامل متمم وهو يبدي انتقائية عالية للركائز Substrates.

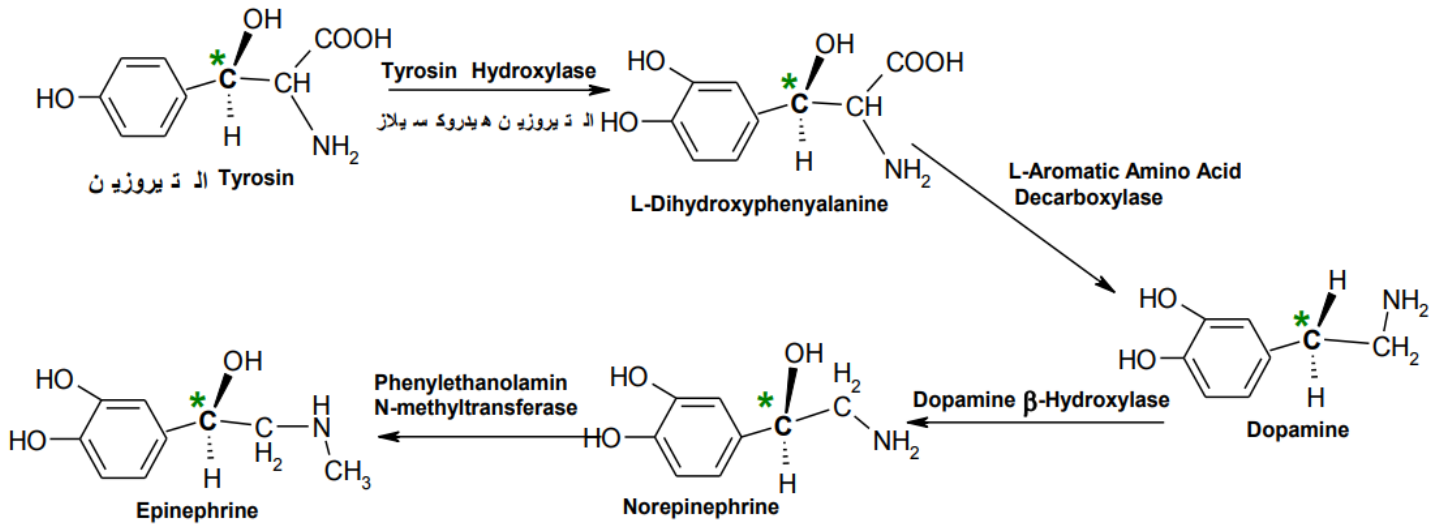
يتم تخزين النورإبينيفرين المتشكل في الحويصلات إلى حين أن تسبب إزالة استقطاب العصبون تفعيل عملية التحام الحويصلات بالغشاء البلازمي وتحرر النورإبينيفرين في الشق (الفج) المشبكي Synaptic Cleft، كما يتم بالإضافة إلى ذلك تحرير ATP وبروتين يدعى **كروموغرانين** Chromogranin A.

في لب الكظر Adrenal Medulla يتم تحويل النورإبينيفرين إلى إيبينيفرين.



هذا التفاعل الذي يتم يتضمن نقل مجموعة ميتيل من S- أدينوزيل ميتيونين إلى النورابينيفرين يتم بواسطة من قبل أنزيم فينيل إيتانول أمين -N- ميتل ترانسفيراز (PNMT) ويحدث في السيتوبلازما و ثم نقل الإبينيفرين المتشكل إلى حبيبات التخزين للخلايا أليفة الكروم Chromaffin.

ومع أن PNMT يتوضع بشكل أساسي في لب الكظر Adrenal Medulla فإنه يوجد أيضاً بكميات صغيرة في أنسجة القلب والدماغ.



## الاصطناع الحيوي للكاتيكول أمينات: الدوبامين والنورابينيفرين والإبينيفرين.

### القبط والاستقلاب Uptake and Metabolism

يتم إنهاء عمل النورابينيفرين على المستقبلات الأدرينالية من خلال مجموعة من العمليات قُبطه إلى داخل العصبونات Neuron نورابينيفرين وخارج الأنسجة العصبية المنتشرة خارج المشبك Synapse.

تكون الآلية الأساسية التي يتم من خلالها إنهاء عمل النورابينيفرين غالباً هي التقاطه إلى داخل النهاية العصبية وتدعى هذه العملية بالقبط Uptake وهي تتضمن عمل ناقلات غشائية معتمدة على  $Cl^- / Na^+$  والتي تملك إلفة للنورابينيفرين.

إن نظام القبط هذا ينقل أيضاً أمينات محددة غير النورابينيفرين إلى داخل النهايات العصبية ويمكن حجبها بأدوية معينة كالكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

إن الجزء من النورابينيفرين الذي يعود إلى العصبون الودي يتم نقله إلى حبيبات تخزين حيث يتم احتجازه ضمن معقد ثابت مع ATP وبروتين إلى حين أن يسبب نشاط العصب الودي أو أي منبه آخر تحريره إلى الفالق المشبكي synaptic cleft.

① إن عملية نقل النورإبينيفرين من السيتوبلازما إلى حبيبات التخزين تتم من خلال ناقل حويصلي غشائي معتمد على  $H^+$ .  
 ② بالإضافة إلى عملية القبط العصبونية للنورإبينيفرين المذكورة سابقاً هناك عملية قبط خارج عصبونية، هذه العملية موجودة في أنماط عديدة من الخلايا بما فيها الخلايا الدبقية، الخلايا الكبدية، والخلايا القلبية.

إن لهذه الخلايا إلفة منخفضة نسبياً للنورإبينيفرين ومع أن أهميتها الفيزيولوجية غير معلومة إلا أنها قد تلعب دوراً في التخلص من الكاتيكول أمينات الجواله في الدوران حيث أن الكاتيكول أمينات التي يتم التقاطها في الأنسجة خارج العصبية يتم استقلابها بشكل سريع.

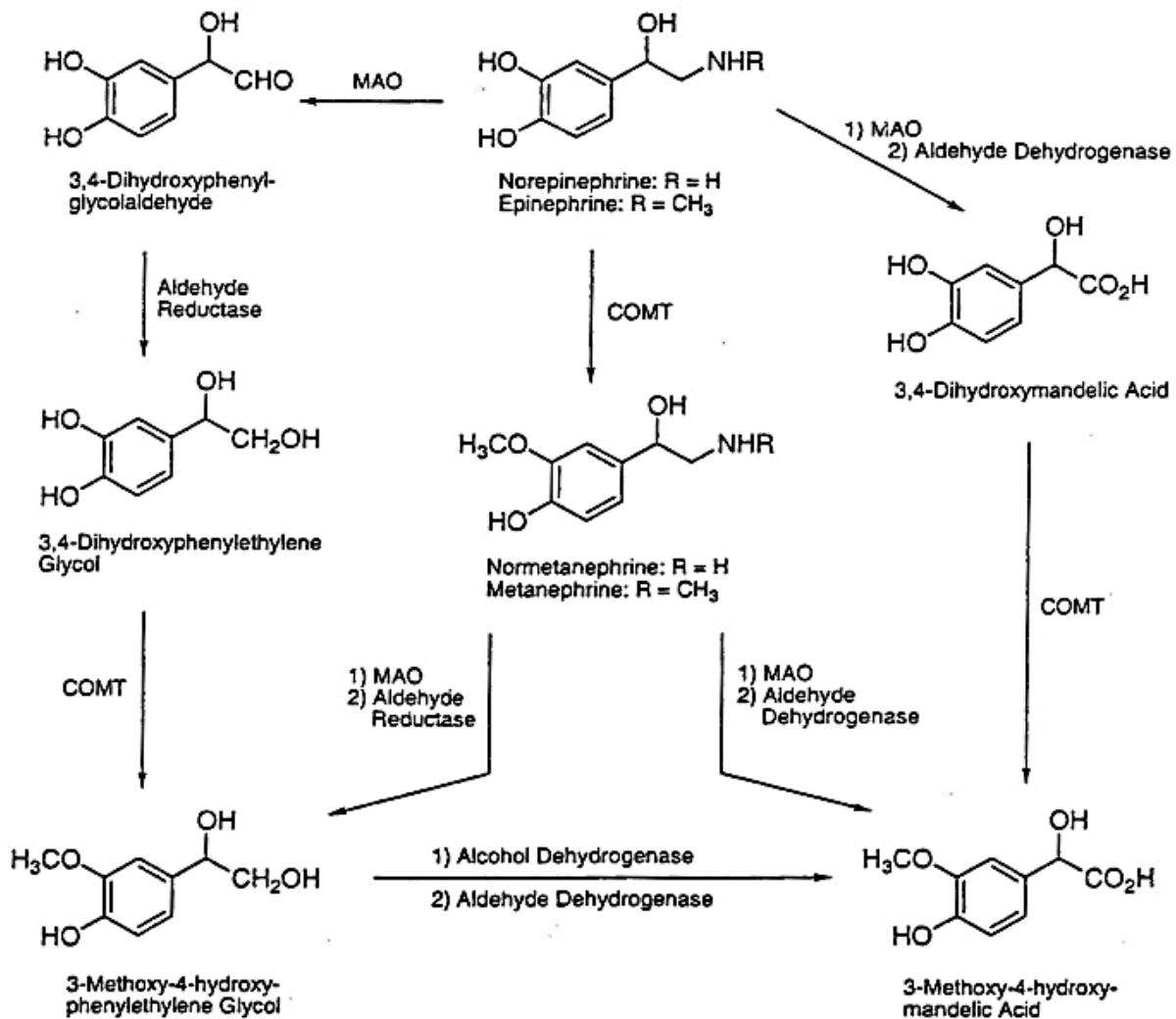
① إن الأنزيمان الرئيسيان اللذان يتدخلان في استقلاب الكاتيكول أمينات هما مونو أمينو أوكسيداز (MAO) وكاتيكول-O-ميتيل ترانسفيراز (COMT).  
 ② إن كلا الأنزيمين يتوزعان في جميع أنحاء الجسم مع وجود تراكيز عالية منهما في الكبد والكليتين ويتواجد MAO بشكل رئيسي في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا بينما يوجد COMT بشكل أساسي في السيتوبلازما.  
 ③ إن التوزع الكبير في الأنسجة لهذين الأنزيمين يشير إلى أن كلاهما يؤثران على الكاتيكول أمينات التي تدخل إلى الدوران العام والأنسجة الخارج عصبية بعد تحررها من الأعصاب أو غدة الكظر أو بعد حقنها من الخارج.  
 ④ إضافة إلى ذلك فإن حقيقة أن COMT لا يوجد في الأعصاب الودية في حين أن الميتوكوندريا العصبية تحتوي على MAO تشير إلى أن MAO له دور أيضاً في استقلاب الكاتيكول أمينات داخل العصبية.  
 ⑤ إن كلا الأنزيمين لا يبديان انتقائية عالية للمركبات substrate التي يؤثران فيها فال MAO ينزع الأمين بشكل تأكسدي من العديد من المركبات التي تحوي مجموعة أمينية مرتبطة بكاربون انتهائي.  
 ⑥ وهناك نوعان من أنزيمات MAO وهما يبديان انتقائية مختلفة للمركبات.

فعلى سبيل المثال فإن MAO-A تبدي تفضيلاً للنورإبينيفرين والسيروتونين في حين أن MAO-B تبدي انتقائية لـ  $\beta$ -فينيل إيثيل أمين والبنزول أمين.



وبشكل مشابه فإن COMT يتوسط مَثْبَلَة العديد من الجزيئات الحاوية على الكاتيكول.

إن عدم وجود الانتقائية الـ COMT و MAO يظهر في الإزالة الاستقلابية للنورإبينيفرين والإبينيفرين والمبين من خلال المخطط التالي:



### استقلاب النورإبينيفرين والإبينيفرين بواسطة MAO و COMT

فإن MAO و COMT لا يعملان فقط على النورإبينيفرين والإبينيفرين كركازات بل إن كلاهما أيضاً يعمل على المستقلبات الناتجة عن الآخر.

إن نتائج الأبحاث المكثفة على استقلاب الكاتيكول أمينات تشير إلى أنه في العصبونات الأدرينالية للدماغ والأنسجة المحيطية عند الإنسان، يتم نزع الأمين بشكل تأكسدي من النورإبينيفرين بواسطة MAO ليعطي 3، 4 - ديهيدروكسي فينيل غليكوالدهيد الذي يتم إرجاعه بواسطة الألدهيد ريدوكتاز إلى 3، 4 - ديهيدروكسي فينيل إيثلين غليكول.

وبشكل رئيسي يتم تحرير مستقلب الغليكول هذا إلى الدوران العام حيث تتم متيلته بواسطة COMT الذي يلاقه في الأنسجة غير العصبية ثم تتم أكسدة ناتج المتيلة، 3- ميتوكسي- 4 - هيدروكسي فينيل إيثيلين غليكول، بواسطة ألكول ديهيدروجيناز وألدهيد ديهيدروجيناز ليعطي 3- ميتوكسي- 4- هيدروكسي مانديليك أسيد، هذا المستقلب يشار له عادة بـ فانييل مانديليك أسيد (VMA) ومع أن هذا الحمض يمكن أن يكون المنتج النهائي للعديد من الطرق الاستقلابية للنورابينيفرين فإن 3- ميتوكسي- 4- هيدروكسي فينيل إيثيلين غليكول يشكل طليعته الأساسية.

وفي عملية نزع الأمين التأكسدية للنورابينيفرين والإبينيفرين في المواقع خارج العصبية كالكبد فإن الألدهيد الناتج تتم أكسدته غالباً بواسطة الألدهيد ديهيدروجيناز ليعطي 3، 4- ديهيدروكسي مانديليك أسيد.

إن عملية المتيلة بواسطة COMT تحدث تقريباً بشكل حصري على زمرة الهيدروكسيل في الموقع ميتا من الكاتيكول بغض النظر عما إذا كان الكاتيكول هو النورابينيفرين أو الإبينيفرين أو أحد المنتجات الاستقلابية.

فعلى سبيل المثال فإن عمل أنزيم COMT على النورابينيفرين والإبينيفرين يعطي نورميتانيفرين وميتانيفرين على الترتيب.

وبالتالي يظهر نمط استقلاب نورابينيفرين متقاطع بين النورابينيفرين والإبينيفرين تكون فيه 3- ميتوكسي - 4 - هيدروكسي مانديليك أسيد و 3- ميتوكسي 4 - هيدروكسي فينيل إيثيلين غليكول هي المستقلبات النهائية بغض النظر عما إذا كانت الخطوة الاستقلابية الأولى هي الأكسدة بواسطة MAO أو المتيلة بواسطة COMT.

تحت الظروف العادية فإن 3- ميتوكسي - 4 - هيدروكسي مانديليك أسيد هو المستقلب الأساسي للنورابينيفرين الذي يطرح في البول رغم أنه يمكن أن تطرح كميات معتبرة من 3- ميتوكسي 4 - هيدروكسي فينيل إيثيلين غليكول بالإضافة إلى كميات متنوعة من مستقلبات أخرى بكلا الشكلين، الحر والمرتبطة بشكل كبريتات أو غلوكورونات.

ويطرح الإبينيفرين داخلي المنشأ بشكل أساسي كميتانيفرين و 3- ميتوكسي 4 - هيدروكسي مانديليك أسيد.





## المستقبلات الأدرينالية ADRENERGIC RECEPTORS

### مستقبلات $\alpha$ الأدرينالية Adrenergic Receptors

أول من اقترح وجود نوعين من المستقبلات الأدرينالية في أنسجة الثدييات هو العالم Ahlquist وقد أطلق على هذه المستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  وقد كانت فرضيته تقوم على اختلاف الفعالية التسيية لعدد من نواهض agonists المستقبلات الأدرينالية على محضرات متنوعة للعضلات الملساء.

وفي بداية السبعينيات أدى اكتشاف النواهض agonists والمناهضات (معاكسات) antagonist الأدرينالية وكانت تبدي درجات محددة عن الانتقائية لمستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية قبل المشبك وبعده، فتم اقتراح مستقبلات  $\alpha$  بعد المشبك بـ  $\alpha_1$  و قبل المشبك بـ  $\alpha_2$ ، وفيما بعد تم اقتراح تصنيف وظيفي لمستقبلات  $\alpha$  حيث يطلق  $\alpha_2$  على المستقبلات التي تعطي استجابة تنبيهية excitatory و  $\alpha_2$  على المستقبلات التي تعطي الاستجابات التثبيطية inhibitor.

ولكن التطورات العلمية أظهرت أن كلا النوعين من المستقبلات يمكن أن يكون إما قبل المشبك synaptic أو بعده وكذلك يمكن أن يكون تنبيهاً أو تثبيطياً في استجابته وبالتالي أصبح من الواضح أن التصنيف التشريحي والتصنيف الوظيفي غير مفيدتين بشكل عام في تصنيف المستقبلات الأدرينالية كالتصنيف الفارماكولوجي المعتمد على الفعالية النسبية لسلسلة من ناهضات agonists ومثبطات antagonist هذه المستقبلات.

إن الطرق الفارماكولوجية والبيولوجية الجزيئية أظهرت أنه يمكن تقسيم مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  إلى نميطات subtypes، ومع أن النميطات للمستقبلات الأدرينالية يستمر بالتطور إلا أنه في الوقت الحالي تم تقسيم كل من مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  إلى ثلاثة نميطات على الأقل وتمت الإشارة إليها بـ ( $\alpha_1A$  ،  $\alpha_1B$  ،  $\alpha_1C$  و  $\alpha_2A$  ،  $\alpha_2B$  ،  $\alpha_2C$ ) على الترتيب.

لقد تمت دراسة الأساس الجزيئي الذي يتم من خلاله إنتاج الاستجابة النسيجية المناسبة عند تفعيل مستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية بشكل واسع، فكل نميط من كلا النوعين من المستقبلات ينتمي إلى طاقة superfamily من المستقبلات الغشائية التي تتألف

بنيتها العامة من أجزاء  $\alpha$  - حلقية والتي تعتمد آليات نقل الإشارة فيها على الاتحاد مع بروتينات غوانين نيكليوتيد (بروتينات G) ولكنها تختلف عن بعضها بنظام المرسال Messenger الثاني الذي يتأثر بهذه العملية.

② إن المستقبل  $\alpha_1$  يرتبط مع الأنزيم فوسفوليپاز C من خلال البروتين  $G_q$ . عندما يتعرض الفوسفوليپاز C بتفعيل مستقبل  $\alpha_1$  فإنه يحلّمه فوسفاتيديل إينوزيتول - 4 - 5 - بي فوسفات ليعطي مركبان كل منهما يعتبر مرسل Messenger ثاني، هما إينوزيتول-1، 4، 5- تري فوسفات  $[Ins (1,4,5)P_3]$  و 1، 2- دي أسيل غليسرول (DAG).

② إن  $[Ins(1,4,5)P_3]$  يحرض تحرير شوارد الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية في حين أن DAG يفعل البروتين كيناز C وهو أنزيم يقوم بفسفرة البروتينات. ② إن تفعيل مستقبلات  $\alpha_1$  يمكن أن يزيد أيضاً من تدفق شوارد الكالسيوم الخارج خلوية من خلال قنوات كالسيوم معتمدة وأخرى غير معتمدة على فرق الكمون.

② إن تفعيل مستقبلات  $\alpha_2$  يؤدي إلى نقص في الفعالية التحفيزية catalytic للأدنييل سيكلاز والذي يؤدي بدوره إلى تخفيض المستويات داخل الخلوية من 3، 5 - أدنوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP). ويتم تنظيم تثبيط الأدنييل سيكلاز الناتج عن تفعيل مستقبلات  $\alpha_2$  الأدرينالية من خلال البروتين  $G_i$ .

② تؤثر مستقبلات  $\alpha$  الموجودة في الجملة العصبية المركزية والأنسجة المحيطة على عدد من الوظائف الفيزيولوجية الهامة وبشكل خاص تتدخل مستقبلات  $\alpha$  بالتحكم بالجهاز القلبي الوعائي.

② فمثلاً إن تقبض العضلات الملساء الوعائية من قبل مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  الواقعة خلف الوصل postjunctional ولكن معظم التأثير يرجع إلى مستقبلات  $\alpha_1$ .

② في القلب تفعيل مستقبلات  $\alpha_1$  يؤدي إلى استجابة انتقائية في قوة تقلص العضلة القلبية دون تغير أو مع تغير ضئيل في معدل ضربات القلب وهذا يختلف عن تأثير مستقبلات  $\beta_1$  وهي المستقبلات خلف الوصل posjunctional السائدة في القلب والتي تسعى للزيادة في قوة تقلص القلب ومعدل ضرباته.

② وفي الدماغ فإن تفعيل مستقبلات  $\alpha_2$  خلف الوصل يؤدي إلى انخفاض الدفق الودي من الجملة العصبية المركزية والذي بدوره يؤدي إلى انخفاض في ضغط الدم.

😊 إن النموذج الأول لمستقبلات  $\alpha_2$  هو مستقبلات  $\alpha$  قبل المشبك presynaptic والموجودة في نهاية العصبون الودي، وإن تفعيل هذه المستقبلات من قبل ناهضات مثل النورإبينيفرين والإبينيفرين تؤدي إلى تثبيط تحرر النورإبينيفرين من العصبون. 😊  
 إن مستقبلات  $\alpha_2$  لا تلعب دوراً في تنظيم تحرر النورإبينيفرين فحسب بل هي تنظم أيضاً تحرر نواقل عصبية أخرى كالأسيتيل كولين والسيروتونين، كما تلعب مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  الأدرينالية أيضاً دوراً هاماً في تنظيم عدد من العمليات الاستقلابية كإفراز الأنسولين وتحلل الغليكوجين.

### مستقبلات $\beta$ الأدرينالية $\beta$ -Adrenergic Receptors

😊 بعد 20 عاماً تقريباً وفي عام 1967 من تقرير الهام Raymond Ahlquist Professor of Pharmacology in Georgia الذي يقترح وجود مستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  الأدرينالية اقترح Lands وزملاؤه أن مستقبلات  $\beta$  أيضاً يمكن تقسيمها إلى نمطين  $\beta_1$  و  $\beta_2$ .  
 وبعد 17 عاماً قام Arch وزملاؤه بتحديد تحت نمط ثالث من مستقبلات  $\beta$  في النسيج الشحمية السمراء وقد أشاروا إليه في البداية على أنه مستقبل لا نمطي ولكن تم فيما بعد تسميته بنميط  $\beta_3$  subtype.  
 😊 إن نميطات subtype مستقبلات  $\beta$  هذه تختلف عن بعضها من حيث فاعلية الناهضات الأدرينالية مثل النوادرينالين والإبينيفرين والإيزوبروتيرينول، فالمستقبلات  $\beta_1$  تبدي ترتيب الإلفة:

إيزوبروتيرينول < ادرينالين = نورإبينفرين.

😊 بينما تبدي المستقبلات  $\beta_2$  ترتيب الإلفة:

إيزوبروتيرينول < ادرينالين < نورإبينفرين.

😊 أما بالنسبة للمستقبلات  $\beta_3$  فهو:

إيزوبروتيرينول = نورإبينفرين < ادرينالين.

😊 تتواجد المستقبلات  $\beta$  بشكل رئيسي في القلب حيث تتوسط الفعل الإيجابي المقوي والمسرّع للعضلة القلبية الناتج عن تأثير الكاتيكول أمينات، كما توجد على الخلايا المجاورة للكبيبات في الكلية حيث تكون مسؤولة عن زيادة إفراز الرينين.

## الأدوية المقلدة للودي Sympathomimetic Agents

تنتج الأدوية المقلدة للجهاز الودي تأثيرات مشابهة لتلك الناتجة عن تحريض الجهاز العصبي الودي، يمكن أن تصنف كمواقد تنتج تأثيرات مباشرة أو غير مباشرة أو آلية مختلطة عن هذين التأثيرين.

المواد ذات التأثير المباشر تستنبط تأثيرها المقلد للودي من خلال تأثيرها المباشر على المستقبلات الأدرينالية.

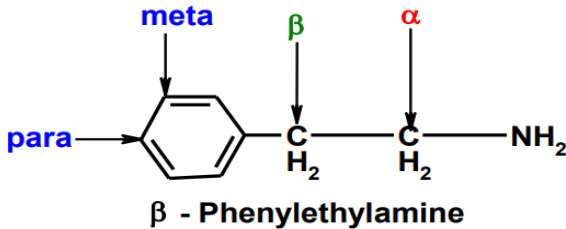
أما المواد ذات التأثير غير المباشر فهي تنتج تأثير يؤدي لتنشيط المستقبلات وإحداث الاستجابة الودية.

المركبات التي تمتلك آلية تأثير مركبة (أو مختلطة) تتفاعل بشكل مباشر مع المستقبلات الأدرينالية وتسبب تحرير النورابينفرين. وكما سيتبين لنا لاحقاً إن الآلية التي من خلالها تنتج تأثيرات المقلدة للودي هي متعلقة بشكل كبير ببنيتها الكيميائية.

### مقلدات الودي المباشرة التأثير Direct-Activity sympathomimetic

#### علاقة البنية بالتأثير Structure Activity Relationships:

علاقة البنية بالتأثير بالنسبة لنواض agonists مستقبلات  $\alpha$  ،  $\beta$  الأدرينالية والتي



يشترك منها كثير من الأدوية المقلدة للودي هي

$\beta$ -Phenylethylamin فينيل إيتيل أمين

إن الحالة التي فيها الاستبدال على المواقع ميتا

بارا في الحلقة العطرية في مركب  $\beta$  فينيل إيتيل

أمين وكذلك الاستبدال على المواضع  $\alpha$  ،  $\beta$  الأمينية في سلسلة الإيتيل أمين الجانبية تعطي تأثيرات ليس فقط على آلية التأثيرات المقلدة للودي ولكن أيضاً على انتقائية المستقبل من قبل الدواء.

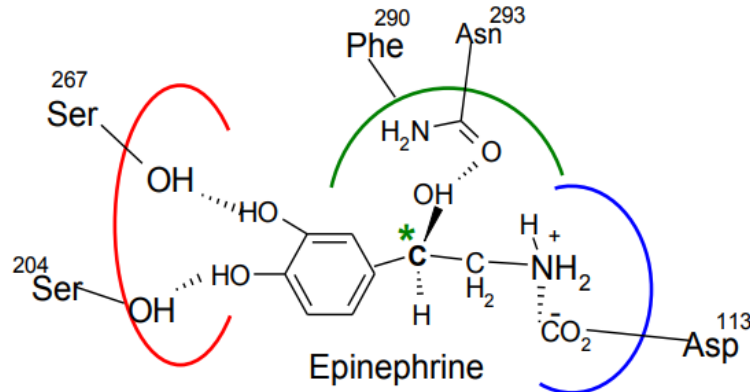
بالنسبة للأمينات المقلدة للودي ذات التأثير المباشر وجد أن الفعالية العظمى قد بدت في مشتقات ال-  $\beta$  فينيل إيتيل أمين الحاوية على مجموعات هيدروكسيل في الموقع ميتا و بارا في الحلقة العطرية (كاتيكول) وأيضاً مجموعة هيدروكسيل  $\beta$  في التوضع الفراغي الكيميائي الصحيح على قسم الإيتيل أمين في الجزئية. تبدو مثل هذه الخصائص البنوية في المركبات المباشرة التأثير التقليدية الأولية مثل النورابينفرين والإبينفرين والأيزوبيروترينول.

تشكل انتقائية التوضعات الفراغية عاملاً رئيسياً حرجاً في تفاعلات agonists النواهض الأدرينالية مع مستقبلاتها تمتلك المقلدات الودية ذات التأثير المباشر التي تبدي تماكباً ضوئياً بسبب وجود مجموعة ال-β هيدوكسيل (ميتيل إيثيل أمين).

المصاوغ المرآتي enantiomer للإبينفرين والنورابينفرين بالشكل R أقوى بحوالي 100 من الشكل الفراغي S.

ويبدو أنه بالنسبة للنواهض ذات التأثير المباشر المشتقة من β فينيل إيثيل أمين التي تمتلك بنية مشابهة لبنية النورابينفرين فإن المصاوغ المرآتي enantiomer الأقوى هو قادر على افتراض الشكل الذي ينتج عنه التنظيم في الفراغ لمجموعة الكاتيول ومجموعة الأمين ومجموعة ال-β هيدروكسيل في هيئة نموذج معين يشبه نموذج النورابينفرين الميسر.

يقوم تفسير الانتقائية الفراغية على التبادل المفترض لهذه المجموعات الفارماكولوجية الرئيسية مع ثلاثة مناطق ربط متممة على المستقبل والتي تعرف باسم فرضية **ايسون ستيدمان Easson-Stedman** وتدعم مناطق التبادل الثلاثة هذه بدراسات حديثة تعتمد على الطفرات (التطفير) Mutagenesis والموجهة نحو مكان معين على المستقبل الأدرينالي وهو ملخص في الصيغة التالية:



إن وجود مجموعة الأمين في الفينيل إيثيل أمين هو هام للتأثير الناهض المباشر وللفعالية المثلّي يجب أن تكون مجموعة الأمين مفصولة عن الحلقة العطرية بواسطة ذرتي كربون.

تتواجد كلا الأمينات الأولية والثانوية في النواهض agonists ذات التأثير المباشر القوية ولكن الأمينات الثالثية والرابعة تميل إلى أن تتواجد في النواهض agonists المباشرة الضعيفة.



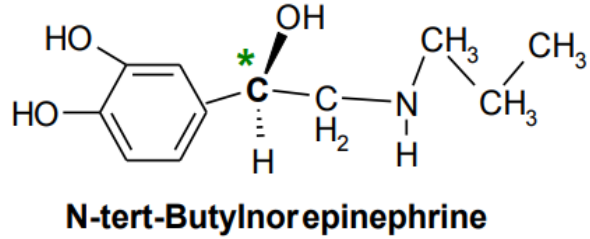
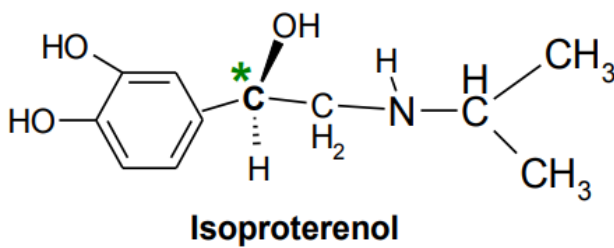
## إن طبيعة التبادل الأمينى يؤثر بشكل جذري على انتقالية المستقبل للمركب.

بشكل عام بازدياد الكمية من التبادلات النتروجينية نشاهد تناقصاً في الفعالية المناهضة للمستقبل  $\alpha$  وزيادة في فعالية المستقبل  $\beta$ .

وبهذا فإن النورإبينيفرين الذي هو ناهض قوي لمستقبلات  $\beta$  يكون أيضاً ناهض قوي  $\beta$  وبينما الإبينيفرين هو ناهض قوي لمستقبلات  $\alpha$ ،  $\beta_1$ ،  $\beta_2$  ولكن يمتلك ألفة قليلة لمستقبلات  $\alpha$ .

يمكن لطبيعة الجذر المتبادل أن تؤثر أيضاً على انتقائية مستقبلات  $\beta_1$ ،  $\beta_2$  في عدة مواضع شوهده أن مجموعة N-4 - بوتيل تحسن من انتقائية  $\beta_2$  فعلى سبيل المثال مركب الـ N-4 - بوتيل نورإبينيفرين (كوليترو) هو أقوى بتسع إلى عشر مرات كناهض لمستقبلات  $\beta_2$  القصبية منه كناهض لمستقبلات  $\beta_1$  القلبية.

المتبادلات الكبيرة على مجموعة الأمين تقوم أيضاً بحماية مجموعة الأمين من عملية نزع الأمين التأكسدية التي تقوم بها MAO.



الاستبدال الميثيلي أو الايتيلي على الكربون  $\alpha$  للسلسلة الجانبية للايتيل أمين يقلل الفعالية الناهضة المباشرة للمستقبل على كلا مستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$ .

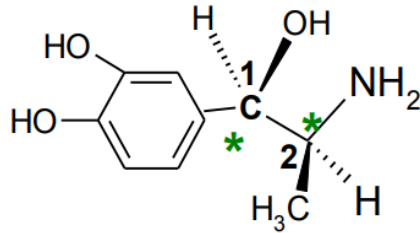
على أي حال بشكل مهم تقوم مجموعة  $\alpha$  الكيل بزيادة مدة التأثير الناهض agonists للفينيل إيتيل أمين من خلال جعل المركب مقاوماً لعملية نزع الأمين من قبل MAO مثل هذه المركبات غالباً تبدي فعالية جيدة عن طريق الفم وفعالية أكبر على CNS من مكافئاتها اللواتي تحتوي على مجموعة  $\alpha$  الكيل.

الاستبدال  $\alpha$  يؤثر أيضاً بشكل معبر على انتقائية المستقبل.

في حالة المستقبلات  $\beta$  على سبيل المثال ينتج عن الاستبدال  $\alpha$  ميثيل أو إيتيل مركبات ذات انتقائية نحو المستقبلات  $\alpha_2$ . ومن التأثيرات الأخرى التي يقدمها الاستبدال  $\alpha$  هي إدخال مركز تماكبي والذي أوضح تأثيرات على المتطلبات الكيميائية الفراغية التي يقتضيها التأثير على المستقبل.



**فعلى سبيل المثال:** ب  $\alpha$  ميتيل نورإبينفرين هو المماكب إريترو (1R,2S) الذي يمتلك فعالية معتبرة على المستقبلات  $\alpha$ .

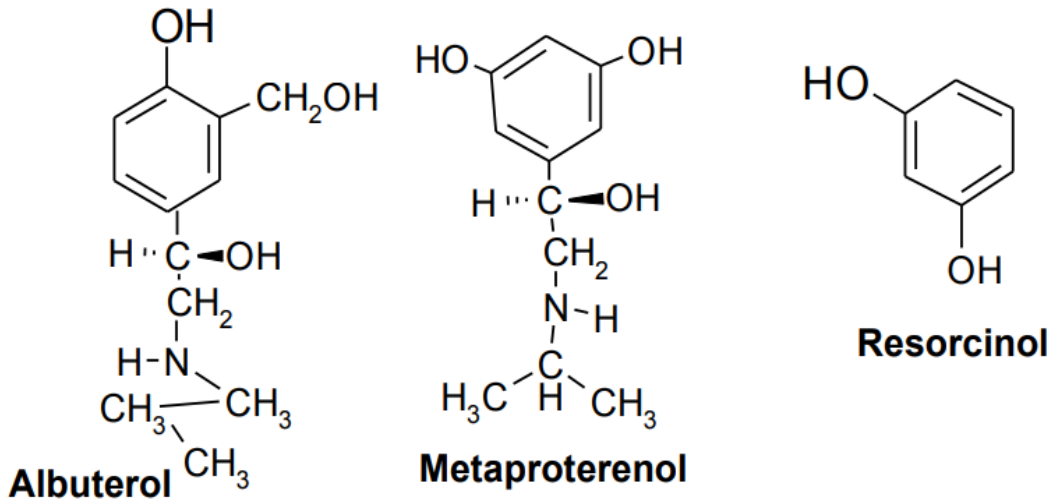


(1R,2S)-  $\alpha$  - Methylnorepinephrine

على الرغم من أن البنية الكاتيولية هي مثال بنيوي هام من أجل الحصول على مركبات ذات تأثير ناهض agonists أعظمي على المستقبلات الأدرينالية، يمكن أن يتم استبدالها ببنى فينيلة لتوفير نواهض agonists الأدرينالية انتقائية بشكل خاص. استعمل هذه المقاربة في تصميم نواهض agonists مستقبلات  $\beta_2$  فمثلاً إن استبدال الوظيفة الكاتيولية للإيزوبوتيرنول ببنية الـ ريزورسينول أعطى البنية الدوائية ميتابوتيرنول وهو ناهض انتقائي لمستقبلات  $\beta_2$ ، وأيضاً بما أن حلقة الـ ريزورسينول هي ليست ركازة COMT فإن نواهض الـ  $\beta_2$  التي تمتلك بنية هذه الحلقة تميل إلى أن تمتلك خصائص امتصاصية أفضل ومدة تأثير أطول من قريناتها الحاوية على مجموعة الكاتيكول.

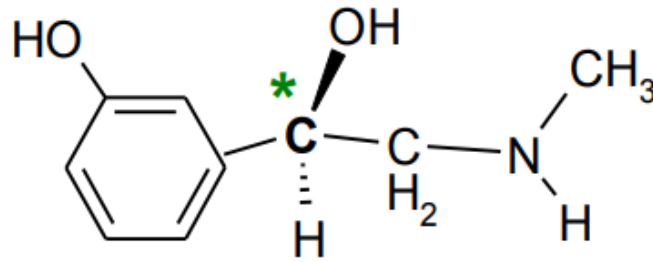
في مقاربة أخرى إن استبدال الـ ميتا هيدروكسيل في بنية الكاتيكول بمجموعة هيدروكسي ميتيل يعطي مركبات دوائية مثل الـ البوتيرول الذي يبدي انتقائية نحو مستقبلات  $\beta_2$ .

وكما في حالة تعديلات الـ ريزورسينول هذا النوع من الاستبدال يعطي مواد دوائية لا يتم استقلابها من قبل COMT وبالتالي تبدي توافراً حيوياً محسناً عن طريق الفم.



١٥) إن تعديل حلقة الكاتيكول يمكن أن يتسبب الانتقائية تجاه مستقبلات  $\alpha$ ، حيث يبدو أن بقية الكاتيكول لأكثر أهمية بالنسبة للفعالية الناهضة **agonists** تجاه المستقبلات  $\alpha_2$  عنها تجاه المستقبلات  $\alpha_1$ .

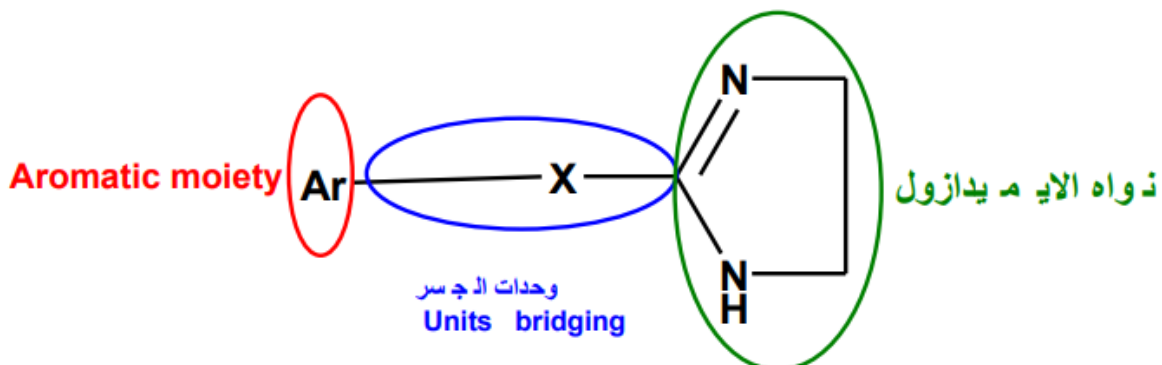
مثلاً: نزع مجموعة الباراكسيل من الابينفرين يعطي الفينيل ايفرين الذي هو بعكس الابينفرين انتقائي لمستقبلات  $\alpha_1$  الأدرينالية.



Phenylephrine

١٦) بالإضافة إلى صف  $\beta$  فينيل ايتيل أمين من النواض **agonists** المستقبلات الأدرينالية يوجد هناك صف تماكبي ثاني من المركبات وهو الایمیدازولینات التي تعطي مركبات ناهضة **agonist** لمستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية، هذه الایمیدازولینات يمكن أن تكون غير انتقائية أو انتقائية لأحد من مستقبلات  $\alpha_1$  أو  $\alpha_2$  الأدرينالية.

١٧) بنوياً الایمیدازولینات تمتلك بشكل رئيسي حلقة غير متجانسة هي نواة الایمیدازول المرتبط ببقية عطرية عبر نوع من وحدات الجسر **bridging Unit**. وعلى الرغم من أن تعديل حلقة الایمیدازولین عموماً ينتج عنه مركبات ذات تأثيرات ناهضة **agonists** قليلة، هناك أمثلة عن ما يسمى الایمیدازولینات ذات الحلقة المفتوحة التي تمتلك تأثيرات قوية. الوحدة الرابطة المثلى (x) هي عادة أمين وحيد أو مجموعة ميتين. إن طبيعة الجذر العطري وكذلك متبادلاته.



## الكاتيكولات الأمينية داخلية المنشأ Endogenous Catecholamine:

هناك ثلاث أنماط من الكاتيكولات الأمينية المستعملة طبيعياً تستخدم في المعالجة وهي الدوبامين - الإبينفرين - نورإبينفرين وتشمل كلاً من المركبات التالية:

المركب	R3	R2	R1	R	البنية Structure
الدوبامين Dopamine	-H	-OH	-OH	-H	
نورإبينفرين Norepinephrine	-OH	-OH	-OH	-H	
الإبينفرين Epinephrine	-OH	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	
ديبيفيرين Dipiverfin	-OH	-O-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-O-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	

### 1. دوبامين Dopamine:

يستخدم في معالجة الصدمة وهو غير فعال عن طريق الفم ولو بكميات كبيرة بسبب كونه ركيزة لكل من MAO و COMT ولذلك فهو يستخدم حقن وريدي، خلافاً للنورأدرينالين والأدرينالين فإن الدوبامين بجرعته الاعتيادية لا يملك تأثيرات مزمنة على القلب وبالتالي فهو لا يسبب زيادة بضغط الدم، كما أنه يزيد جريان الدم للكلية مما يعزز معدل الرشح الكبيبي وإفراز  $Na^{+2}$  وبالتالي المردود الكلوي (الإطراح الكلوي). إن التمدد بالأوعية الكلوية الشعرية الذي يسببه الدوبامين هو نتيجة لفعله المنبه للمستقبلات الدوبامينية  $D_1$ , Dopamine.

### 2. النورإدرينالين Norepinephrine:

وهو يستخدم للمحافظة على ضغط الدم وذلك في الحالات الحادة من انخفاض الضغط نتيجة Trauma للرضوض الجراحية أو غير الجراحية، أو الضغط الوعائي المركزي وحالات النزف. وكمثل غيره من الكاتيكولات الداخلية فهو ركازة لـ MAO و COMT ولذلك فهو غير فعال بالطريق الفموي ويعطى حقن وريدي.

### 3. الإبينفرين (الأدرينالين) Epinephrine:

وهو يستخدم بكثرة وبعده حالات وذلك لقدرته المحفزة لكلا المستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  الأدرينالية.

😊 ومثل كل الكاتيكولات فإن الإبينفرين له حساسية خفيفة وهو سهل التأكسد عند التعرض للهواء بسبب نظامها الحلقي، حيث أن تغير لونها من الزهري إلى البني يشير إلى تفاعل تحطم بالأكسدة، ولتقليل من مستوى التأكسد بالمحاليل الدوائية تضاف عوامل مضادة للتأكسد مثل صوديوم بي سلفيت. كأمين حر يستخدم كمحاليل مائية معدة للاستنشاق ويشكل أملاح مع الحموض ومثالها أملاح هيدروكلورات وبي طرطرات، والإبينفرين يتخرب بمحاليل القلويات والمعادن مثل (Cu-Fe-Zn) والعوامل المؤكسدة الضعيفة وأكسجين .

😊 الإبينفرين غير فعال بالطريق الفموي وذلك يعود لقلة امتصاصه وسرعة استقلابه بواسطة MAO و COMT. والحقن الوريدي للأدرينالين له تأثيرات على جهاز الدوران، لكن استخدامه في معالجة الحصار القلبي والهبوط Collapse الدوراني محدود وذلك بسبب ميله لتحريض الانظميات القلبية حيث يزيد من الضغط الانقباضي وذلك بزيادة النتاج القلبي ويخفض من الضغط الانبساطي لأنه يسبب انخفاض كلي بالمقاومة المحيطية، كما أن تأثيراته على الشبكة الوعائية هي تغير قليل في الضغط الدموي.

😊 إن قيمة الإبينفرين كمقبض في حالات النزف والاحتقان الأنفية، وكذلك يستخدم ليعزز من فعالية المخدرات الموضعية واستخدامه في هاتين الحالتين يأخذ دور الأدوية المنبهة على المستقبلات  $\alpha$ .

😊 وقدرة الإبينفرين على تقييه مستقبلات  $\beta_2$  تعود إلى إمكانية استخدامه بشكل حقن أو استنشاق لإراحة العضلات الملساء للقصبات في حالات الربو القصبي Bronchial.

😊 معظم مستحضرات (OTC) التي تستخدم لعلاج الربو القصبي تستخدم الإبينفرين، وكذلك يستخدم الإبينفرين لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية حيث يسبب انخفاض واضح للضغط داخل العين وذلك بزيادة معدل الإفراز للخلط المائي من الغرفة الأمامية للعين، والتهييج الذي يلاحظ عند استخدامه في العين يقودنا إلى تطوير مستحضرات دوائية أخرى لا تسبب التهييج Dipivefrin.



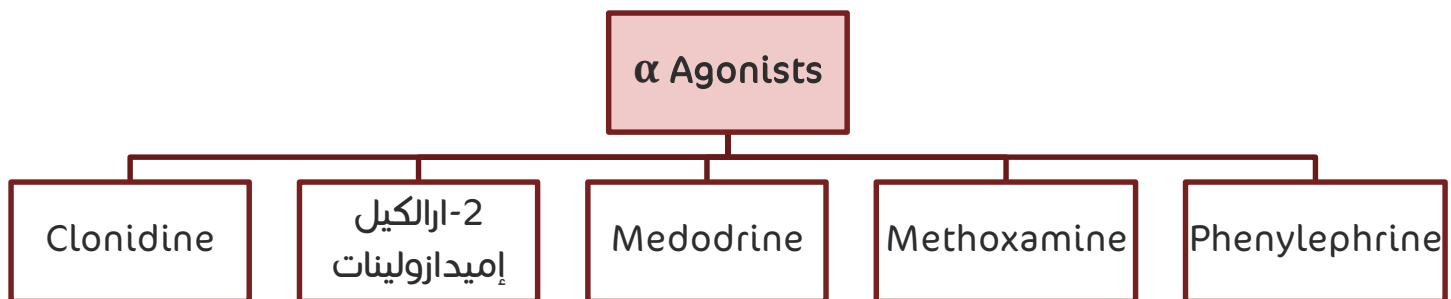
#### 4. ديبيفرين Dipefrin:

هو طليعة للأدرينالين ويحضر بأسترة مجموعة الهيدروكسي في الإيبينفرين مع حمض البيفاليك **Pivalic Acid**  $(CH_3)_3 C-COOH$ ، إن ديبيفرين محب للدسم أكثر من الإيبينفرين ولهذا يحقق نفاذ أكبر بالعين، وعند استخدامه بشكل محاليل مائية لمعالجة الزرق البدئي مفتوح الزاوية يتحول الأدرينالين بواسطة أنزيمات الإستراز الموجودة بالحجرة الأمامية للعين.

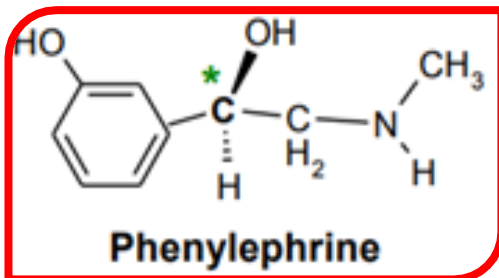
مميزاته:

- 1 - أقل تهيجاً للعين عن الإيبينفرين.
  - 2 - يستخدم بتركيز أقل من الإيبينفرين.
- ينتقل بفعالية ضمن العين.

#### محرضات (النواهض) مستقبلات $\alpha$ الأدرينالية $\alpha$ -Adrenergic Receptor Agonists



#### 1. الفينيل إفرين (Neo-Synephrine) Phenylephrine:



من الصيغة التي توضح لنا علاقة البنية بالتأثير نجد أنه منبه انتقائي مباشر للمستقبلات  $\alpha_1$ .

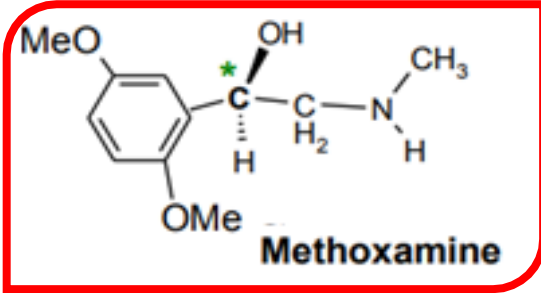
وللفينيل إفرين قدرة على تقبض الأوعية ولكن بشكل أقل من الإيبينفرين والنورأدرينالين ولكنه

فعال بالطريق الفموية ومدة تأثيره تعادل مرتين من الإيبينفرين، ويستقلب بواسطة MAO ولا يستقلب بـ COMT، غير سام ومنبه خفيف للجملة العصبية المركزية.

- عندما يطبق على الأغشية المخاطية يخفف من الاحتقان والسيلان وذلك بتقييض الشعيرات الدموية لهذه الأغشية وهذا أحد استخداماته الرئيسية.
- وفي العين يستخدم لتوسيع الحدقة ومعالجة الزرق مفتوح الزاوية وكذلك يستخدم في التخدير القطني لإطالة زمن التخدير كما يمنع انخفاض الضغط أثناء العمليات وله استخدامات أخرى في حالات انخفاض الضغط الناتج عن صدمات أو تعاطي أدوية.

## 2. ميتوكسامين Methoxamine:

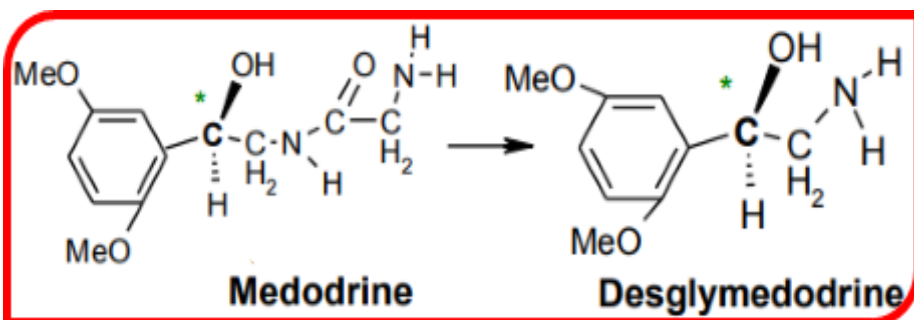
- منبه انتقائي آخر لمستقبلات  $\alpha_1$  يستخدم بالمعالجة باسم Vasoxyl وهذا العقار مقبض وعائي لا يملك تأثير منبه للقلب ولكن يجب حقنه ببطء وذلك بسبب تحريضه ل منعكس للجيب السباتي بالقلب.



- وتأثيره المقبض الوعائي أقل من الفينيل إفرين.
- ولا يحرض الجملة العصبية المركزية.
- ويستخدم أثناء العمليات ليحافظ على ضغط شرياني دموي وبخاصة في حالات التخدير القطني.

## 3. ميدودرين Medodrine:

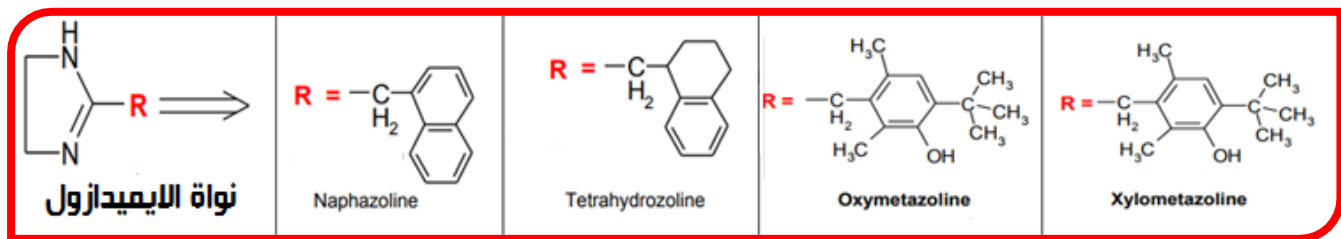
- وهو دي ميتوكسي -  $\beta$  فينيل ايتيل أمين.
- ويستخدم في المعالجة لتأثيره المقبض الوعائي وبشكل خاص في حالات انخفاض الضغط الانتصابي المقلد الودي.
- مدودرين هو طليعة N-glycyl للناهض Desglymidodrine ذو التأثير الانتقائي



- المنبه لمستقبلات  $\alpha_1$ .
- إن إزالة المجموعة N-glycyl تحدث في الكبد أثناء ببقية الجسم بتأثير الأميداز.



#### 4. نافازولين ، تتراهيدروزولين، اكزيلوميتازولين، وأوكسي ميتازولين :



Naphazoline

Tetrahydrozoline

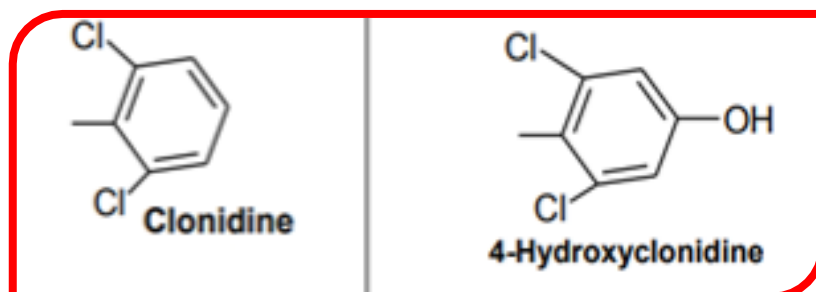
Xylometazoline

Oxymetazoline

وهي 2-ارالكيل إيميدازولينات منبهات لكل من  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  الأدرينالية، وهذه المركبات تستخدم لتأثيرها المقبض الوعائي كمزيلات للاحتقان الأنفي والعيني ولها نفاذية محددة للجملة العصبية المركزية.

تتواجد بالشكل المتشرد ضمن pH الجسم الفيزيولوجي لكونها ذات طبيعة قلووية شديدة فمثلاً pKa (ثابتة تشرد الأساس) للايميدازولين من 9-10.

#### 5. الكلونيدين Clonidine:



هو مثال لمشتقات Phenylimino imedazolidine والتي صممت لتكون ذات انتقائية لمستقبلات  $\alpha_2$ .

مع العلم أن نسبة مستقبلات  $\alpha_2$  :  $\alpha_1$  هي 1 : 300.

في الحقن الوريدي للكلونيدين فإنه يظهر تأثير مقبض للأوعية نتيجة لتنبيه مستقبلات  $\alpha$  المحيطية مما يسبب الارتفاع بالضغط قد يليه انخفاض طويل الأمد في الضغط نتيجة قدرة الكلونيدين على دخول الجملة العصبية المركزية وتنبيه مستقبلات  $\alpha_2$  في الدماغ مؤدياً إلى تناقص الدفق الودي من الجملة العصبية → انخفاض في المقاومة المحيطية → وهبوط في الضغط.

يمكن للكلونيدين أيضاً أن يسبب بطء في القلب وذلك نتيجة التنبيه المركزي للعصب المبهم وتحريض مستقبل  $\alpha_2$  الأدرينالية قبل المشبك كل هذه التأثيرات الفارماكولوجية جعلت من الكلونيدين قليل الفائدة في علاج ارتفاع الضغط.

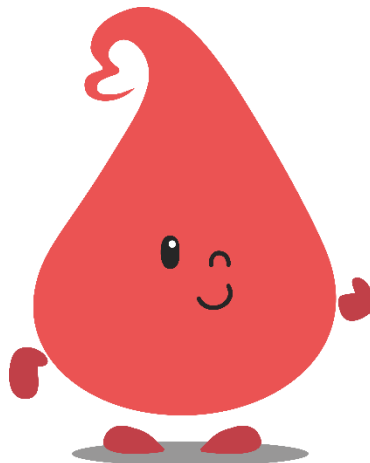
قدرة الكلونيدين ومثابهاته (مضاهاته) analogous كمضاد لارتفاع الضغط يعتمد على قوته على التأثير بالمستقبلات  $2\alpha$  وقدرته على الدخول على الجملة العصبية المركزية حيث أن قلوية مجموعة الغواتيديين (الطبيعي  $Pka = 13.6$ ) بسبب ارتباطها المباشر مع حلقة دي كلورفينيل.

ولذلك في pH الجسم (الفيزيولوجي فإن الكلونيدين سوف يتواجد بشكل غير متشرد واضح وهذا ما يتطلبه المرور إلى CNS).

كما أن الاستبدال على الحلقة العطرية يؤثر على قدرة الكلونيدين في العبور إلى CNS وبالتالي قدرته على إحداثه التأثير الخافض للضغط.

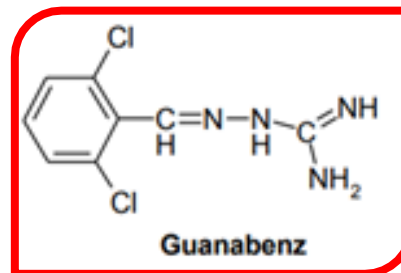
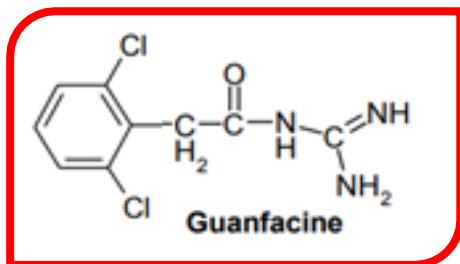
ومع أن استبدال مختلف الهالوجينات أو القلويات على الموقعين أورتو-2 في نواة فينيل إيمينو أميدازوليدين دون التأثير على إلفة هذه المشتقات لمستقبلات  $2\alpha$  إلا أن ذلك يؤثر على إلفتها للدسم.

فمثلاً استبدال الكلور على هذه النواة يعزز من الخواص المثالية لهذه المجموعة. بالإضافة إلى تأثير الكلونيدين على المستقبلات  $2\alpha$  فإنه مثل غيره من الإيميدازولينات فهو يبدي إلفة عالية لكل المستقبلات المتعلقة بالإيميدازولين. حيث أن بعض الدراسات تناولت دور مستقبلات الأيميدازولين في التأثير الخافض لضغط الدم للكلونيدين.



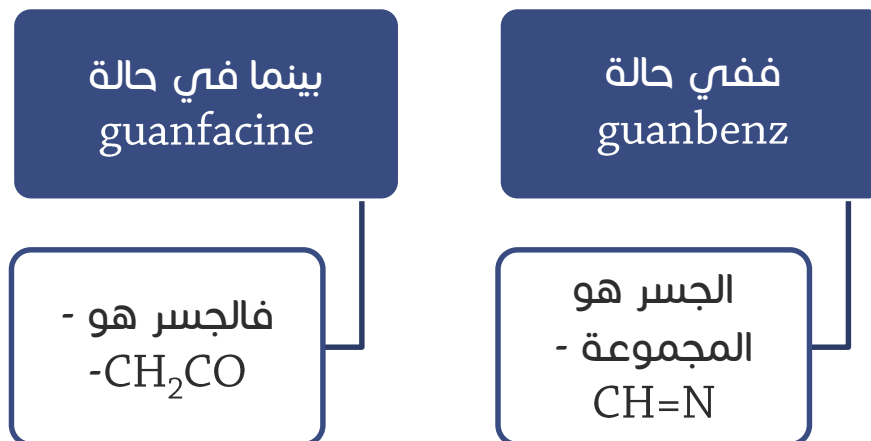
## Guanabenz (Wytensin) و Guanfacine (Tenex)

غوانابنز وغوانفاسين:



يتشابهان مع الكلونيدين ويستخدمان كأدوية خافضة للضغط حيث أن آلية تأثيرهما تشابه الكلونيدين.

فمن حيث البنية فإن هذين المكونين يعتبران من الاميدازوليدات مفتوحة الحلقة حيث يرتبط جوهـر 2-6 دي كلور فينيل المتواجد في الكلونيدين مع مجموعة غوانيدينو بجسر من رباط مضاعف،



وفي كلا المركبين فإن الارتباط بين جوهـر غوانيدينو والجسر يساعد على إنقاص الـ pKa لهذه المجموعة شديدة القلوية وبالتالي ضمن pH الجسم الفيزيولوجي فالشكل الملحوظ لهذين المركبين هو الشكل غير المتشرد.

فلاحظ أن الاختلاف بين هذين المركبين والكلونيدين يظهر في قيمة العمر النصفى للتصفية (الإزالة) وفي استقلالهما والإطراح الكلوي.

😊 ففي الكلونيدين يتراوح العمر النصفى للتصفية بين 20 - 25 ساعة بينما في الـ **guanbenz** هو حوالي 17 ساعة ويملك **guanfacin** فترة التأثير الأقصر بين هذه المركبات الثلاثة مع عمر نصف حيوي حوالي 6 ساعات.

😊 يُطرح الكلونيدين و **guanfacin** بشكل غير متبدل بالبول بحوالي 10-50% وكمية قليلة جداً من **guanbenz** تُطرح بشكل غير متبدل بالبول.

### Apiraclonidine و Brimonidine

#### ابراكلونيدين وبريمونيدين

😊 وُجد أنه بالإضافة إلى استخدام الكلونيدين كدواء خافض للضغط فإنه يُعطى في عدد من الحالات الأخرى:

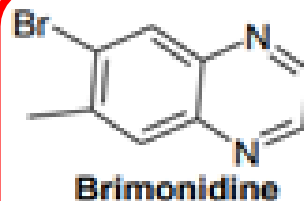
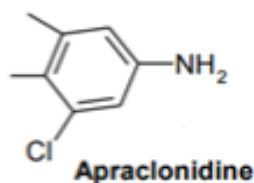
- كالوقاية من الشقيقة.
- وفي حالات الزرق.
- والانسحاب الأفيوني.
- والتخدير حيث يعطي فوائد جيدة.

😊 مما يدفعنا إلى تطوير مشابهات (مضاهئات) للكلونيدين لاستخدامها في بعض الحالات الخاصة السابقة ومنها:

Apraclonidine



Brimonidine

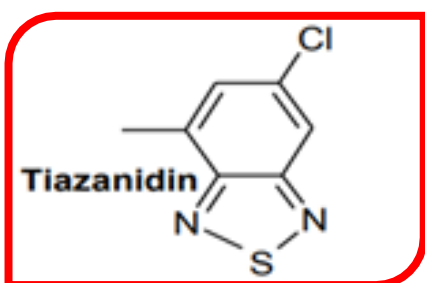


😊 وكل منهما ذو تأثير إنتقائي على المستقبلات  $\alpha_2$  مع العلم أن نسبة  $\alpha_1 : \alpha_2$  هي 1:30 و 6:1000 فكلهما يخفضان الضغط داخل العين بإنقاص إنتاج الخلط المائي وزيادة إفرازه من العين.

ولكن Apraclonidin يستخدم بشكل خاص للتحكم بالضغط داخل العين أثناء عمليات الليزر.

😊 أما Brimonidine يستخدم في نفس الحالة السابقة.

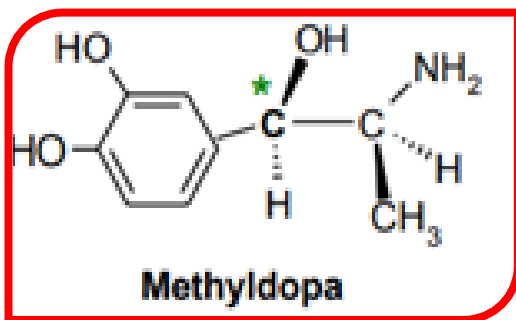
😊 بالإضافة إلى Tiazanidin والذي وجد أنه يستخدم لعلاج التشنج في حالات



التصلب المتعدد وعمليات النخاع الشوكي، وذلك بتحريض مستقبلات  $\alpha_2$  وإنقاص تحرر الناقل العصبي أمينو أسيد من الأعصاب الشوكية.

ميتيل دوبا Methyldopa:

😊 إن المشتق فينيل إيتيل أمين والذي يُظهر انتقائية للمستقبلات  $\alpha_2$  هو  $\alpha$  ميتيل نورابينفرين.



😊 ومن الصيغة التي تُظهر علاقة البنية بالتأثير نلاحظ أن وجود مجموعة  $\alpha$  ميتيل في نواة فينيل إيتيل أمين تجعل المركب ذو تأثير أقوى على المستقبلات  $\alpha_2$  وتقلل من تأثيره على المستقبلات  $\alpha_1$ .

😊 كذلك فإن ميتيل نور إيبينفرين لا يُعطى كدواء وإنما ناتج استقلابه الميتيل دوبا هو الذي يُعطى.

وهو مركب ذو بنية مشابهة لـ L-dopa حيث:

1. يُستخدم كركازة بديلة للإنزيم L-uromatic amino acid decarboxylase.
2. وناتج هذا التفاعل الأنزيمي هو  $\alpha$ -methyl dopamine.
3. هذا المركب الوسطي يتأثر بأنزيم  $\beta$ -Dopamine hydroxylase، ليعطي مصاوغ فراقي diastereoisomer.
4. وبمعالجة الكربون في الشكل R مع مجموعة  $\beta$ -hydroxy والكربون في الشكل S مع  $\alpha$ -methy بتفاعل استبدال فهذا يؤدي إلى أن:

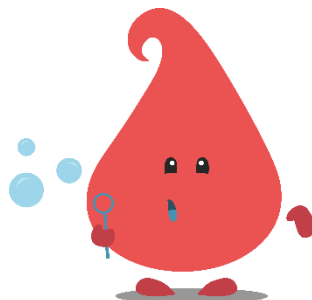
$\alpha$ - متيل نورايبنفرين يؤثر على المستقبلات  $\alpha_2$  في CNS مثل الكلوندين.

ميتيل دوبا يستخدم بالطريق الفموي حصراً وفي حالة وجوده كشاردة مذبذبة zwitterionic منحلة.

يتراوح امتصاصه بين 8 - 62% وظهر أنه يتطلب انتقال للحموض الأمينية كما ويتأثر الامتصاص بالطعام فحوالي 40% من المقدار الممتص ينقلب إلى ميتيل دوبا - 5- سولفات في الغشاء المخاطي لخلايا الأمعاء. الدخول إلى CNS يتطلب عملية نقل فعال. إن الملح الاستري الكلوري للميتل دوبا يسمى:

methyldopate (Aldomet ester)

طُور ليكون منحل بالماء لاستخدامه في المستحضرات الحقنية، فالميتل دوبات ينقلب بالجسم إلى متيل دوبا بتفاعل أسترة.

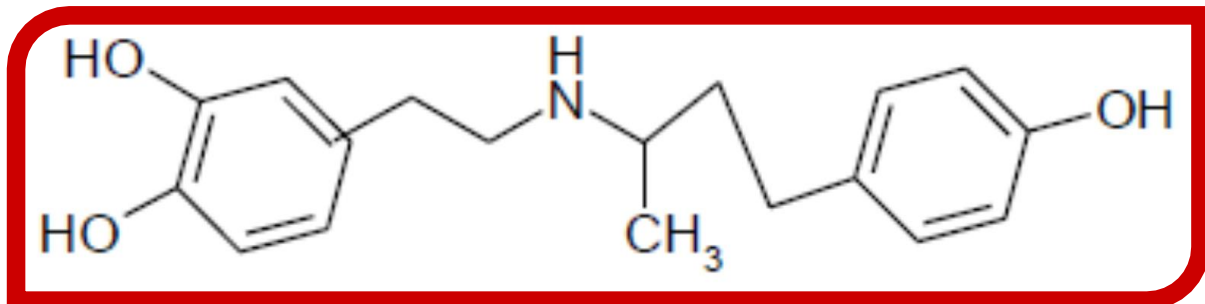




## محرضات مستقبلات $\alpha$ و $\beta$

### Dual $\alpha$ - and $\beta$ -Adrenergic Receptor Agonists

: Dobutamine



هناك مقلدات ودية صناعية لها تأثير مباشر على كلا المستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  ومنها الدوبوتامين (Doburex).

بنية الدوبوتامين تُظهر كونه مشابه (مضاهي) للدوبامين وذلك بـ:

باستبدال 1- ميتيل - 3(4-هيدروكسي فينيل) بروبيل على مجموعة (الإيمينو

وهذا الاستبدال يمنح المركب كربون عطري غير متناظر وبهذا يتواجد الدوبوتامين بشكل زوج عن مصاوغ مرآتي Enantiomer وكل مصاوغ له خواص فارماكولوجية محددة، فمثلاً:

• محرض لكلا المستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$ .

المصاوغ  
Enantiomer  
(+) الميمن:

• قدرته على تحريض المستقبلات أقل بـ ١٠ مرات لكلا المستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$ .

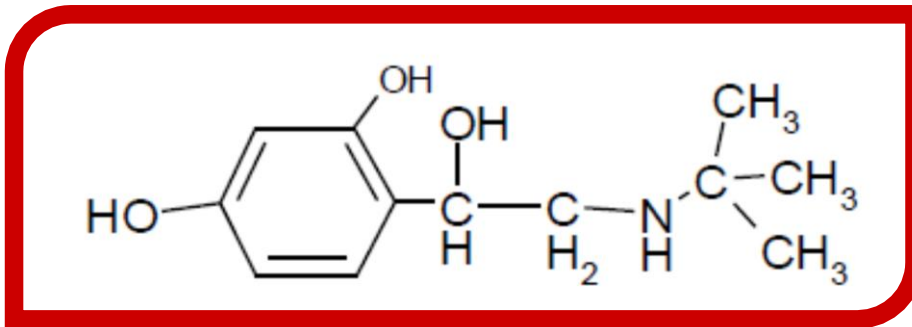
وعلى العكس  
المصاوغ  
Enantiomer  
(-) الميسر:

يُعطى الدوبوتامين بالحقن الوريدي لأنه ليس فعال فمويًا، كما أن المحاليل الدوائية يمكن أن تعطي لون زهري خفيف كنتيجة لأكسدة الوظيفة الكاتيكولية، وهو يملك نصف عمر حيوي في البلازما حوالي 2 دقيقة ويُستقلب بواسطة COMT وتفاعلات الضمّ وليس بواسطة الـ MAO.

محرضات مستقبلات  $\beta$  الأدرينالية $\beta$ -Adrenergic Receptor Agonists:

## إيزوبروترينول Isoproterenol:

😊 وهو محرض Prototypical لمستقبلات  $\beta$  الأدرينالية بسبب استبدال مجموعة إيزوبروبيل على ذرة الآزوت والتي ليس لها أي تأثير على مستقبلات  $\alpha$ .



😊 ولكنها تؤثر على كلا المستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  ولذلك فهي يمكن أن تسبب زيادة في التاج القلبي.

😊 بتحريضها لمستقبلات  $\beta_2$  تسبب توسع قصبي من خلال تحريض مستقبلات  $\beta_2$  في الجهاز التنفسي ويمكن أن تسبب أيضاً تأثيرات استقلابية ما عدا قدرتها على تحريض مستقبلات  $\beta$ .

😊 يستخدم بالاستنشاق وحقن

واستخدامه الطبي الرئيسي هو لإزالة التشنج القصبي المرافق للربو القصبي فهو أحد أفضل الموسعات القصبية (المتوفرة).

😊 أحد تأثيراته الخطرة هو التنبيه القلبي في هذه الحالة، ولكن هذا التأثير يجعله يُستخدم في معالجة الحصار القلبي.

😊 بعد إعطائه عن طريق الفم فإن الامتصاص عشوائي وغير معتمد ومدة تأثير الدواء بعد الاستنشاق من 1-3 ساعات.

😊 السبب الرئيسي لقلّة امتصاصه وما يتعلق بها من قصر في مدة التأثير هو تحوّل الاستقلابي وذلك بانضمام السلفات والفلوكوكورثيد إلى حلقة الهيدروكسيلاز أو بتفاعل إمتال بواسطة COMT.

😊 وعلى عكس الإبينفرين والنور إبينفرين فإن **Isoproterenol** لا يؤدي ميلاً للأكسدة  
بنزع الأمين بواسطة MAO وحتى لو كان أمين فإنه حساس للضوء والهواء ومحاليه  
المائية تصبح زهرية.  
😊 مشكلاته في:

أصبحت تظهر بشدة عند تصميم  
وتطوير عدد من محرّضات مستقبلات  
 $\beta_2$ .

وهذه المركبات تُرخي العضلات  
الملساء للقصبات والرغامى والعضلات  
الوعائية الهيكلية الداعمة.

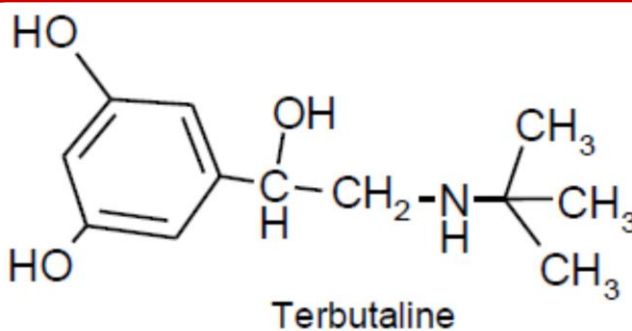
وهذه المركبات تُستخدم عند معالجة  
الربو القصبي الحاد أو المزمن  
والأمراض الرئوية الانسداد.

وتحوّله  
لشكل غير  
فعال.

وسرعة  
استقلابه.

نقص  
الانتقائية  
لمستقبلات  
 $\beta$ .

### ميثا بروتينول وتربوتالين Terbutaline و Metaproterenol



😊 من دراسة علاقة البنية بالتأثير وجد أن تعديل الجزء الكاتيولي في محرّضات  $\beta$  يؤدي  
إلى تطوير محرّضات انتقائية لمستقبلات  $\beta_2$  ومثالها ميثا بروتينول  
**Metaproterenol** وتربوتالين **Terbutaline**، ولكن **Metaproterenol** له  
انتقائية لمستقبلات  $\beta_2$  أقل من التربوتالين **Terbutaline** أو **Albuterol**.

وجميع هذه المشتقات تملك إلفة منخفضة لمستقبلات  $\beta_2$  من **Isoproterenol**.

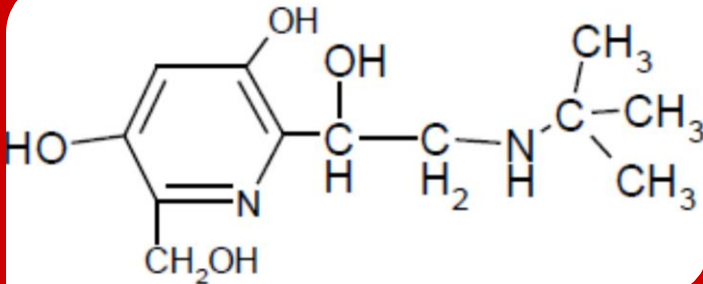
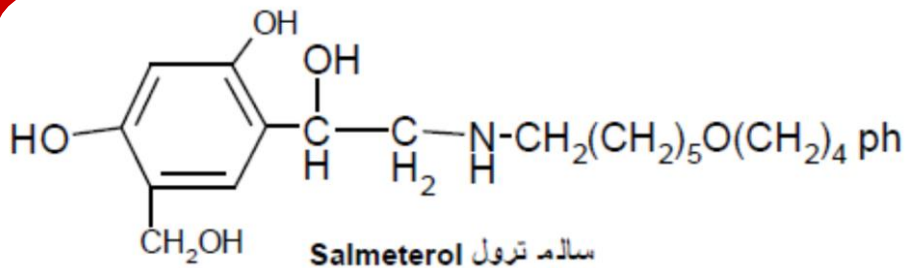
هذين المشتقين فعالين عن طريق الفم ويمكن أن فترة تأثير أطول وهذا بسبب كونهما لا يُستقلبان بـ MAO أو COMT، حيث أن استقلابهما يتعلق بشكل مبدئي بالانضمام الغلوكوروني و كليهما يظهر انتقائية لمستقبلات  $\beta_2$ .

نلاحظ أن معظم التأثيرات القلبية المتعلقة بهذين المركبين تُشاهد بالجرعات المرتفعة.

: Albuterol, Pirbuterol, Salmeterol

سالميتروول

Salmeterol



بيربوتيرول

Pirbuterol

وهي أمثلة لمحرّضات انتقائية للمستقبلات  $\beta_2$  والتي تنتج انتقائيتها من استبدال مجموعة ميتا هيدروكسيل لحلقة الكاتيكول بجوهر هيدروكسي ميثيل.

إن Pirbuterol يشبه Albuterol كثيراً بالبنية والفرق الوحيد بينهما هو أن Pirbuterol يتضمن حلقة بيريدين بدلاً عن حلقة البنزن الموجودة في Terbutaline و Metaproterenol.

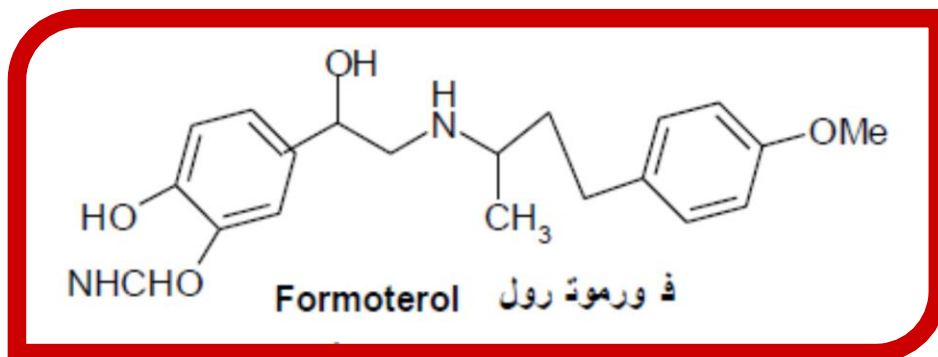
إنّ هذه المركبات السابقة لا تستقلب بواسطة الـ COMT أو MAO ولكن بالانضمام مع السلفات.

هذه المركبات فعالة عن طريق الفم ويظهرون مدة تأثير طويلة أكثر من Isoproterenol حيث تتراوح فترة تأثير كل من pirbuterol/albuterol/ terbutaline.

😊 إنَّ الـ **salmeterol** هو محرّض جزئي لمستقبلات  $\beta_2$  وقدرته معادلة لقدرة Isoproterenol وله فترة تأثير طويلة حوالي 12 ساعة.  
😊 إنَّ فعالية السالموتيرول تُنسب إلى زمرة فينيل ألكيل المحبة للدسم والمستبدلة على ذرة الآزوت والتي تُبدي تداخلاً مع موقع خارجي قريب إلى الموقع الفعال وهذا المركب يرتبط وينفصل من المستقبلات  $\beta_2$  ببطء.

### Formoterol, Levalbuterol:

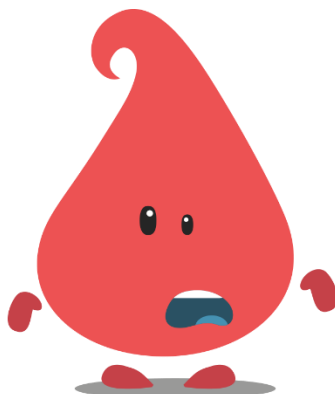
#### فورموتيرول وليفالبوتيرول:



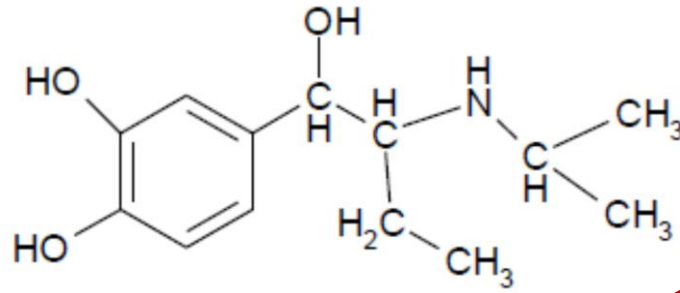
😊 إنَّ الـ **Formoterol** هو مثال آخر لمحرّضات مستقبلات  $\beta_2$  والتي تملك فترة تأثير طويلة تشبه **salmeterol** وهي ناتجة عن ارتباطه مع الغشاء الليبيدي المضاعف.  
😊 إنَّ الـ **Formoterol** يملك بداية تأثير سريعة أكثر من **salmeterol** ويستخدم بالاستنشاق.

ويُنصح باستخدامه في معالجة الربو مع الستيروئيدات القشرية (الاستنشاقية).

كل ما سبق من محرضات  $\beta_2$  تملك على الأقل واحد **chiral** وتستخدم أمزجة راسيمية، أما الـ **Formoterol** يملك مركزين **chiral** ويستخدم كمزيج راسيمي للـ **emantiomers** (R,R) و (S,S).



## ازوتارين Isoetharine:

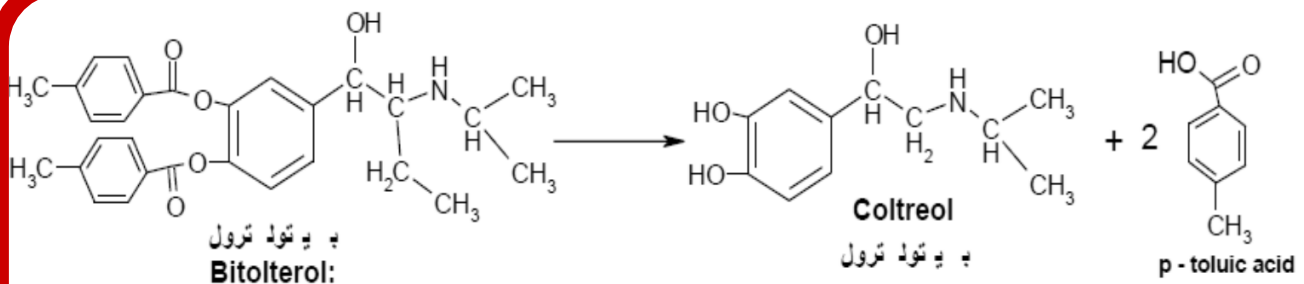


😊 العقار الآخر المقلد الودي والذي وُجد أنه يستخدم كموسع للقصبات هو  $\alpha$  ايتيل كاتيكول أمين (Isoetharine).

😊 هذا المركب أضعف من isoproterenol في تنبيه المستقبلات  $\beta$  وبالإضافة لذلك فإن الانتقائية تجاه مستقبلات  $\beta_2$  ليست كبيرة كالتى تشاهد مع مركبات مثل Terbutaline أو albuterol وذلك بسبب وجود مجموعة  $\alpha$  ايتيل.

😊 إن الـ Isotharine لا يُستقلب بواسطة الـ MAO وذلك لكونه يحتوي نظام حلقة كاتيكول ولكنه يُستقلب بفعالية قليلة بواسطة COMT وبفعالية قليلة في O-sulfated وهو يملك فترة تأثير مماثلة للـ Isoproterenol.

## بيتولترول Bitolterol:



😊 وهو طبيعة دواء من محرّضات  $\beta_2$  الانتقائية الأدرينالية.

😊 وجود مجموعتين من p - tolutic acid في بيتولترول Bitolterol تجعله محباً للدسم بشكل أكثر من Coltreol.

😊 إن الـ Bitolterol يُعطى بالاستنشاق في حالات الربو القصبي والتشنج القصبي ويُمَاه hydrolyse بواسطة الاستراز في الرئة والأنسجة المختلفة لإنتاج مركب فعال هو Coltreol.



😊 إن Bitolterol يملك فترة تأثير أطول من Isoproterenol حوالي 5-8 ساعات ويستقلب بعد الإمالة إلى إستر بواسطة COMT والانضمام.

### ريتودرين Ritodrine:

😊 هو محرّض انتقائي للمستقبلات  $\beta_2$  ويستخدم لـ:

- للتحكم بالمخاض Permator
- وألم الجنين الناتج عن زيادة فعالية الرحم.

😊 إن هذه الفعالية المؤثرة بالرحم تكون **مديدة** أكثر من فعاليته على الجهاز القلبي الوعائي والتي يمكن أن تُقارَن بشكل ضئيل مع تلك التأثيرات الناتجة عن محرّضات  $\beta$  غير الانتقائية.

- والتأثيرات القلبية الوعائية الناتجة عند تعاطيه:
- هي تسرع قلبي متوسط وتناقص قليل بالضغط الانبساطي.

يُعطى عادة بالحقن الوريدي لكي يوقف الـ Premature labor ويمكن أن يُستخدم عن طريق الفم.

## B3-Adrenergic Receptor Agonists

### محرّضات $\beta_3$ الأدرينالية:

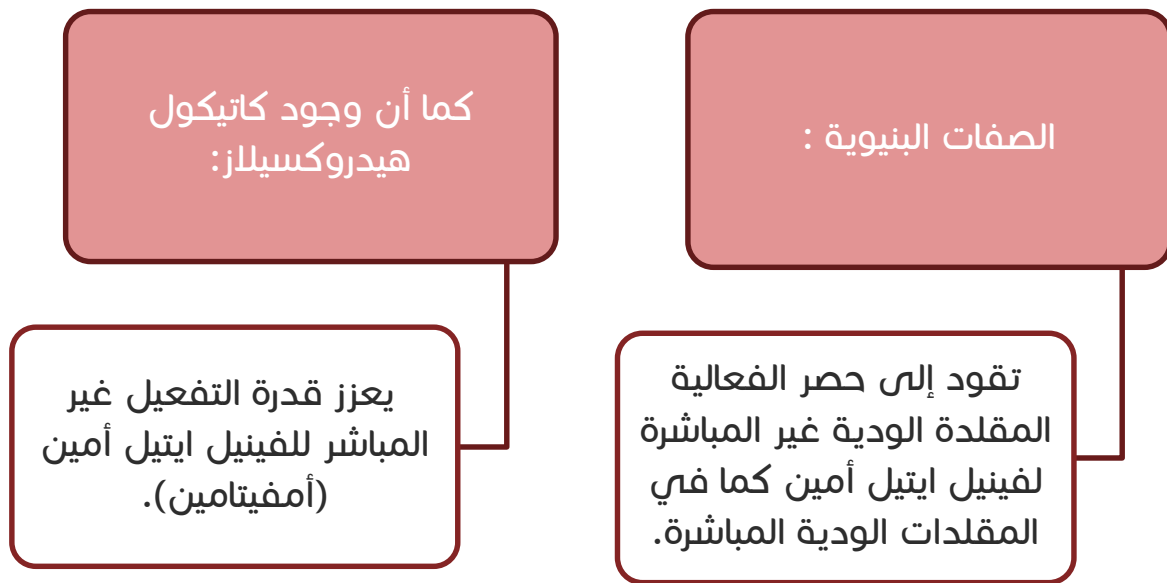
😊 وهي محرّضات انتقائية مباشرة لمستقبلات  $\beta_3$  لم تُستخدم، لكن تحريض هذه المستقبلات يحرض عملية تحليل الدسم.

😊 حيث تستخدم هذه المركبات لـ:

1. علاج السمنة (منحفة).
2. وكأدوية لمعالجة الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين.

## المقلدات الودية غير المباشرة Indirect-Activity sympathomimetics

- وهي تعمل على تحرير الإبينفرين الداخلي بـ:
1. الدخول إلى النهايات العصبية بطريق الالتقاط الفعال.
  2. وإزاحة النور إبينفرين من حبيبات التخزين.
- حيث أن:



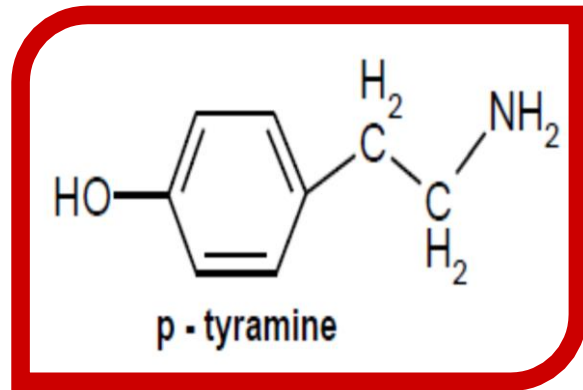
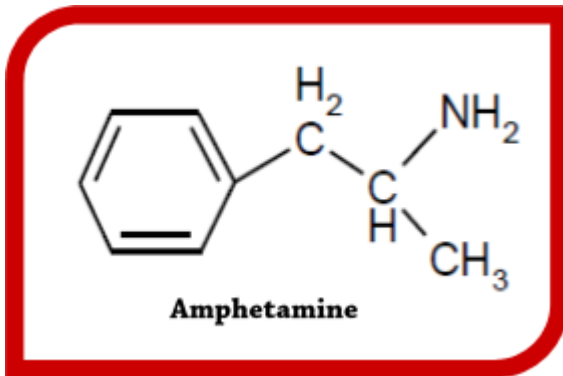
أي أن مقلدات الودية غير المباشرة والتي تستخدم في المعالجة ليست مشتق كاتيكولي.

فهي في معظم الحالات لا تحوي على جوهر هيدروكسيل.

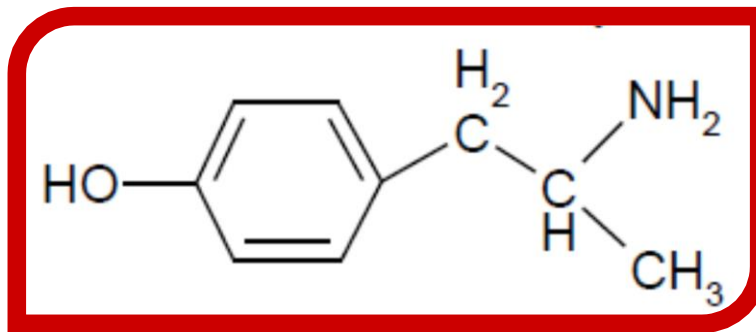
وعلى العكس ففي المقلدات الودية المباشرة فإن وجود مجموعة  $\beta$  هيدروكسيل ينقص، ووجود مجموعة  $\alpha$  متيل يزيد "من الفعالية الودية غير المباشرة".

- إن أي استبدال على الآزوت يُنقص الفعالية غير المباشرة ومع استبدالات أكثر من الميتيل يحول المركب إلى شكل غير فعال.
- فينيل إيتيل أمين والذي يجري على مجموعة أمينو **Tertiary** هو غير فعال كعامل محرر للنور إبينفرين.

إنَّ الأمفيتامين والـ **p - tyramine** غالباً تُذكر كمقلدات وديّة غير مباشرة محيطيّة **Prototypical** ولكن حتى نمط أدوية الأمفيتامين وفعاليتها على **CNS**.



هيدروكسي أمفيتامين Hydroxamphetamine :



إنَّ **p - tyramine** ليست له فائدة علاجية فهي مشتقات **α-methylated**.  
ولكن الهيدروكسي أمفيتامين هو عقار مقلد ودي غير مباشر يملك بنية مشابهة قليلة  
للإندرين أو الفعل المنبه لـ **CNS**.

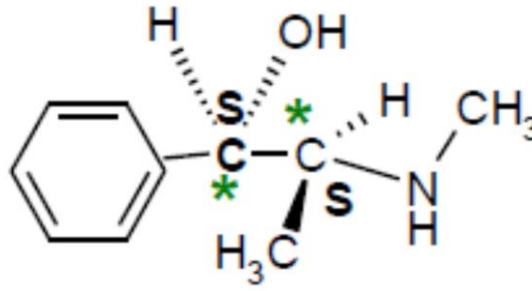
ولذلك فهو  
يستخدم:



لتوسيع الحدقة في الفحص التشخيصي للعين  
والإجراءات الجراحية.



ويستخدم في بعض الأحيان بالمشاركة مع  
بعض الأدوية الحاصرة للكولين مثل الأتروبين  
لإنتاج تأثير **Mydriatic** أكبر من التأثير الذي  
تعطيه الأدوية الموسعة للحدقة لوحدها.

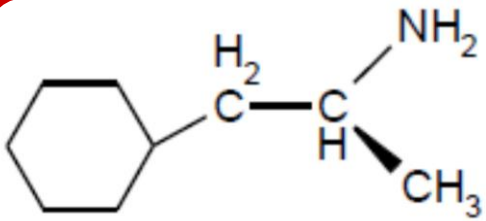
بسودوافدرين  $L(+)$  pseudoephedrine  $L(+)$ :

هو مصاوغ فراقي diastereoisomer المضاعف (SS) للإفدرين ويستخلص بشكل طبيعي Alkaloid من نبات **الأفدرا** كما أن البسودوافدرين يؤثر بشكل رئيسي بالآلية الغير مباشرة.

والبنية الرئيسية لهذه الآلية هي الـ Stereochemistry للكربون المحمول على مجموعة  $\beta$  هيدروكسيل في البسودو، وهذا الكربون هو الذي يعطي التأثير المباشر الأدرينرجي.

يتواجد الإفدرين في عدة مستحضرات OTC، لمعالجة الزكام والاحتقان كما أنه يساعد على زيادة ضغط الدم، ولا يُستعمل مع مثبطات MAO.

## بروبيل هكزدين Propylhexedrine:



مشابه (مضاهي) للأمفيتامين الذين استبدلت حلقة العطرية بحلقة سيكلوهكزان. فهذا العقار مقبض وعائي له تأثير:

مضاد لاحتقان الأغشية المخاطية الأنفية.

وتأثيره رافع ضغط Pressor حوالي ١,٥ من تأثير الأمفيتامين.

كما أنه ينتج أقل تأثير على CNS

واستخدامه الرئيسي كمقبض وعائي موضعي على مخاطية الأنف لمعالجة الاحتقان والزكام الشائع وسيلان الأنف التحسسي أو التهاب الجيوب.

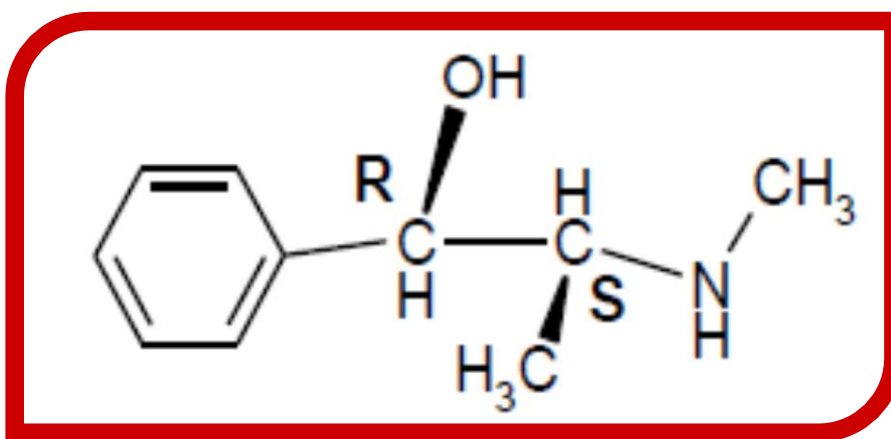


## المقلدات الودية المؤثرة بمزيج من الآليات:

### 1. الفينيل إيتيل أمين Phenylethylamine

هو مثال عن مقلد ودي يؤثر بآليات مختلفة، وذلك بسبب كونه لا يمتلك مجموعات هيدروكسيل على حلقة العطرية ولكنه يملك مجموعة  $\beta$ -hydroxyol.

### 2. الإيفدرين D(-)ephedrine



هو مثال آخر، فهذا المركب القلوي والذي يمكن الحصول عليه من أنواع مختلفة من النباتات مثل الإفدرا وغيرها، ك نبات الـ Mahuang والذي عُرف لدى الصينيين منذ عام 2000 B.C أما نبات الإفدرا فعُرف سنة 1885 .

إنّ الإيفدرين يملك 2 كربون غير متناظر ولذلك فله 4 أشكال فعّالة فـ:



والإيفدرين الطبيعي هو D(-) isomer وهو الأكثر فعالية بين المماكبات الأربعة وذلك كأمين رافع ضغط.

- وله انتشار واسع كشكل صحيح وعلى ذرة الكربون غير المتناظر والمرتبطة مع مجموعة هيدروكسيل ومع مجموعة الميثيل لذا يتواجد الافردين بالشكلين R و S مما يحدث التأثير المثالي على المستقبلات الأدرينالية.
- إن الإفردين يتخرب بالتدرج ويغمق لونه عند التعرض للضوء كما أن:
- ✓ الافردين الحر هو أساس قوي ومحاليله المائية تملك pH يفوق 10.
- ✓ أما أملاحه تملك  $pK_a=9.6$ .

▪ هذا المركب يؤثر على كلا المستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  وقدرته أقل من النورأدرينالين.

▪ أما كرافع ضغط pressor وقدرته المقبضة الوعائية الموضعية فتستمر لفترة طويلة مقارنة مع النورأدرينالين.

- ونتيجة إضافة الهيدروكسيل ونزع الميثيل P- hydrocylated و N - demethylated فهو يستقلب بمجموعة سيتوكروم أوكسيداز 450-p.
- الافردين وأملاحه تُستخدم فمويًا أو كحقن وريدي أو عضلي وذلك لأغراض مختلفة:

لمعالجة الحساسية أو الزكام.

حالات انخفاض الضغط.

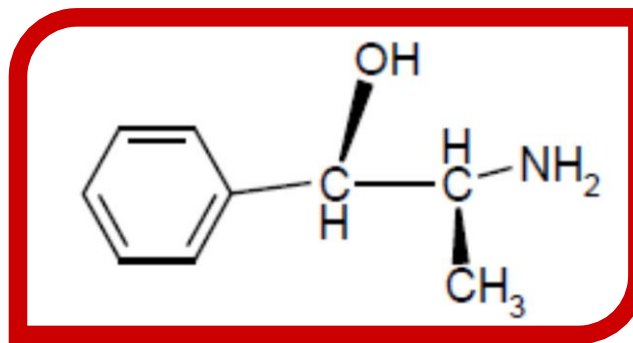
حالات الانسحاب الأفيوني.

يستخدم موضعياً لتقليل السيلان المخاطي الأنفي وإحداث التأثير المضاد للاحتقان والموسع الحدقي أو القصبي.

كما أنه فعال في حالات الربو وحمى القشر والطفح الجلدي.



### 3. الفينيل بروبانولامين (Propadrine) phenylpropanolamine



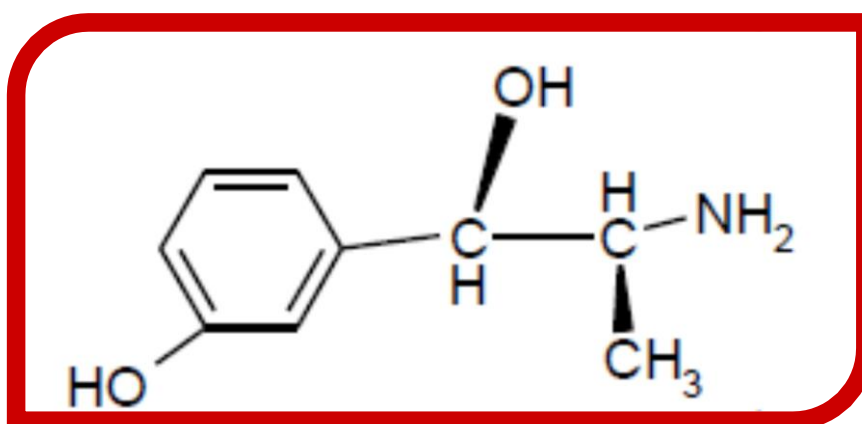
😊 وهو مشابه بالبنية للإفدرين ما عدا أنه أمين أولي بدلاً من ثانوي

وهذا التعديل يعطيه فترة تأثير ك Vasopressive بشكل بطيء ومرتفع، وفعل منبه مركزي منخفض أكثر مما في الإفدرين.

😊 إن تأثيره المضاد للاحتقان الأنفي طويل أكثر من الإفدرين وهو فعال عن طريق الفم.  
😊 ظل هذا المركب الأكثر شيوعاً في المستحضرات (OTC) أو المتناولة دون وصفة كقاطع للشهية ومعالجة حالات السعال والبرد الشائع حتى عام 2001 حيث وصلت منظمة الأدوية والأغذية FDA بسحبه من المعالجة الطبية.

حيث أوضحت الدراسات ازدياد مخاطر النزف عند النساء الشابات اللواتي يتعاطينه.

### 4. متارامينول Metaraminol :

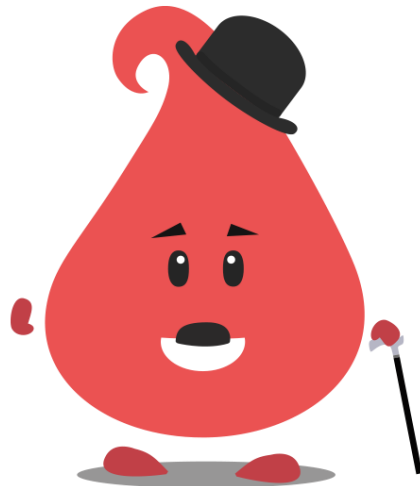


😊 مشابه بالبنية للفينيل إفرين ما عدا أنه أمين أولي بدلاً من ثانوي.  
😊 حيث يؤثر بمزيج من الآليات المختلفة مع قدرته على التأثير المباشر وبشكل خاص على مستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية.

😊 وهو يستخدم حقن Vasopressor في معالجة:

## حالات انخفاض الضغط الحادة الناتجة عن التخدير الشوكي.

## حالات انخفاض الضغط الناتجة عن أسباب أخرى والتي تسبب الصدمة.



**خدو نفس لنکمل زملااااا..**

## Adrenergic Receptors Antagonist حاصرات المستقبلات الأدرينالية

## حاصرات المستقبلات $\alpha$ الأدرينالية

## $\alpha$ - Adrenergic Receptors Antagonist

بشكل مغاير لحاصرات مستقبلات  $\beta$  الأدرينرجية والتي تحمل تشابهاً بنيوياً واضحاً مع المقلدات الأدرينالية، النورإبينفرين، الإيبينفرين، فإن حاصرات المستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية تتألف من عدد من المركبات ذات البنية الكيميائية المختلفة والتي تحمل تشابهاً أقل وضوحاً مع مقلدات مستقبلات  $\alpha$  الأدرينالية.

## حاصرات مستقبلات $\alpha$ غير الانتقائية

### Nonselective $\alpha$ Receptors Antagonist:

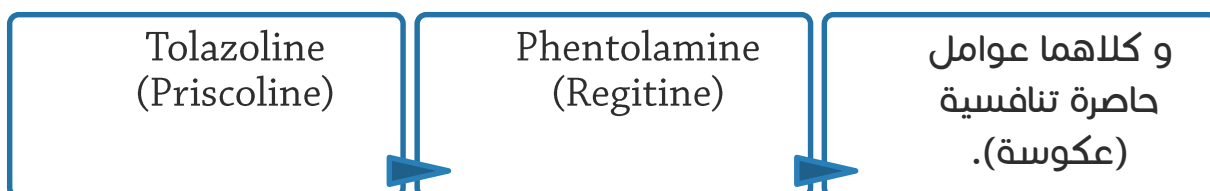
#### تولازولين وفينتولامين Tolazoline and Phentolamine

تشبه العوامل في هذه الزمرة بنيوياً مقلدات  $\alpha$  من زمرة الإيميدازولين مثل:



ويحدد نمط المجموعة المرتبطة بحلقة الإيميدازولين فيما إذا كان الإيميدازولين مقلداً أو حاصراً.

ويمثل مجموعة حاصرات  $\alpha$  من زمرة الإيميدازولين مركبان اثنان يستخدمان علاجياً هما:



الفنتولامين هو حاصر  $\alpha$  الأكثر فعالية.

ولكن لا يفيد أي من الدوائين في معالجة فرط التوتر الشرياني الأساسي، نظرياً يجب أن تكون التأثيرات الموسعة وعائياً لحاصرت  $\alpha$  ذات فائدة في تدبير فرط التوتر الشرياني.

وبكل الأحوال يملك الـ **Tolazoline** و **Phentolamine** فعالية حاصرة لكل من  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  ويسببان تسرع قلب.

وعلى ما يبدو فإن التأثيرات الحاصرة لهذه المواد على المستقبلات  $\alpha_2$  قبل التشابك تساهم في تأثيراتها المحرصة للقلب عبر تعزيز تحرر النورإيبينفرين.

يملك كلا العاملين تأثيراً موسعاً وعائياً مباشراً على العضلات الملساء الوعائية أو الذي قد يكون أكثر وضوحاً من تأثيراتها الحاصرة لمستقبلات  $\alpha$ .

إن تأثير **Tolazoline** الحاصر ضعيف نسبياً، ولكن تأثيراته المقلدة المشابهة للهيستامين والأستيل كولين ربما تسهم في فعاليته الموسعة الوعائية،

تتضمن تأثيراته المشابهة للهيستامين تحريض إفراز الحمض المعدي، مما يجعل إعطائه غير ملائم للمرضى الذين لديهم قرحة معدية أو هضمية.

وقد استُخدم لمعالجة متلازمة Raynaud (رينو) والحالات الأخرى من التقبض الوعائي المحيطي.

يتوافر الـ **Tolazoline** بشكل حقن ويستطب استخدامه في

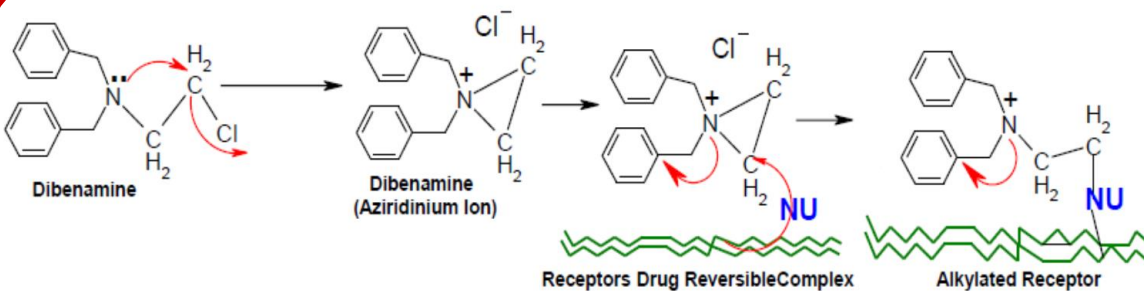
فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة عندما لا تكون الوسائل الداعمة ناجحة.

يستخدم الفنتولامين لمنع حدوث أو السيطرة على نوبات فرط التوتر الشرياني والتي تحدث لدى مرضى ورم القواتم، ويمكن استخدامه كمساعدة لتشخيص ورم القواتم، ولكن عيار مستويات الكاتيكولامينات أكثر أماناً ومصدقية في التشخيص. كما يستخدم أيضاً بالمشاركة مع **papaverine** في معالجة العنانة.

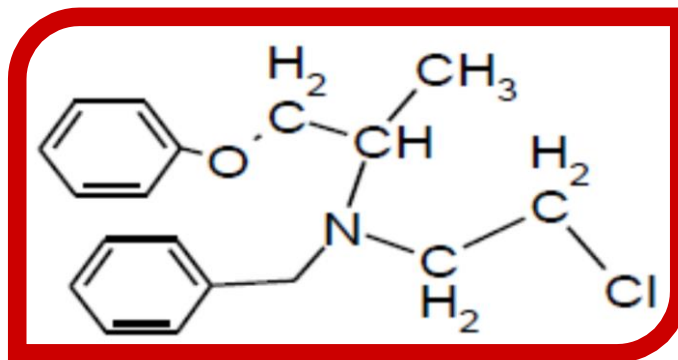
### حاصرات مستقبلات $\alpha$ غير العكوسة Irreversible $\alpha$ -Receptors Blockers

عندما تُعطى عوامل هذا الصنف بجرعات مناسبة فإنها تُحدث حصاراً أدرينرجياً يتطور ببطء ومطوئاً لا يمكن التغلب عليه بالإيبينفرين لذا فهي حاصرات غير عكوسة لمستقبلات  $\alpha$ .

وهي كيميائياً مركبات  **$\beta$ - haloalkylamine** وبالرغم من أن **Dibenamine** هو العامل الأولي في هذا الصنف، فإن **الفيونوكسي بنزامين** هو الذي يستخدم علاجياً في هذه الأيام.



## الفينوكسي بنزامين :Phenoxybenzamine



- لقد تم وصف عمل الفينوكسي بنزامين (Dibenzline) على أنه قطع الودي كيميائياً (Chemical sympathectomy) بسبب حصاره الانتقائي للاستجابات الاستثنائية للعضلات الملساء ولعضلة القلب.
- وبالرغم من أن الفينوكسي بنزامين قادر على حصار مستقبلات الأستيل كولين، الهيستامين، السيروتونين فإن تأثيراته الدوائية الرئيسية خاصة التوسع الوعائي يمكن أن تُعزى إلى قدرته الحاصرة لمستقبلات  $\alpha$  الأدرينرجية.
- وكما هو متوقع من دواء يحدث مثل هذا التأثير العميق الحاصر لـ  $\alpha$  فإن إعطائه يترافق غالباً مع:

تسرع قلب  
انعكاسي.

زيادة نتاج القلب.

وهبوط توتر  
انتصابي.

- هناك أيضاً دليل يشير إلى أن حصر المستقبلات  $2\alpha$  قبل المشبك يساهم في زيادة نبض القلب الناجم عن الفينوكسي بنزامين.
- إنّ بدء عمل الفينوكسي بنزامين بطيء لكن قد يدوم تأثير جرعة وحيدة من الدواء حوالي 3-4 أيام، إذا يتطلب الأمر اصطناع مستقبلات جديدة لتحل محل تلك التي تتشَبَّط بشكل غير عكوس.

تتضمن التأثيرات الأساسية بعد إعطائه:

يملك تأثيراً ضئيلاً على السبيل المعدي المعوي.

زيادة جريان الدم المحيطي.

لا يملك تأثيراً على الجملة نظيرة الودية.

ارتفاع حرارة الجلد وانخفاض الضفة الدموي.

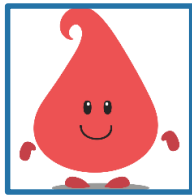


نقص الخدمة.

تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً:



تسرع القلب.



انسداد الأنف وهبوط  
التوتر الانتصابي.

وترتبط كلها بحدوث الحصار الأدرينرجي.

يستخدم الفينوكسي بنزامين فموياً في التدبير قبل الجراحي لمرضى ورم القواتم،

وفي التدبير المزمن لتلك الأورام غير القابلة للجراحة.

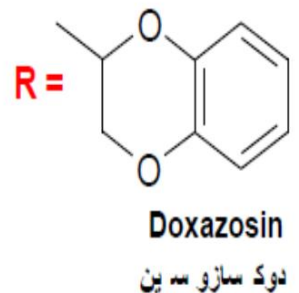
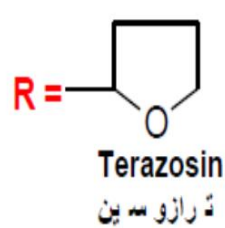
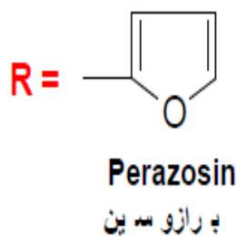
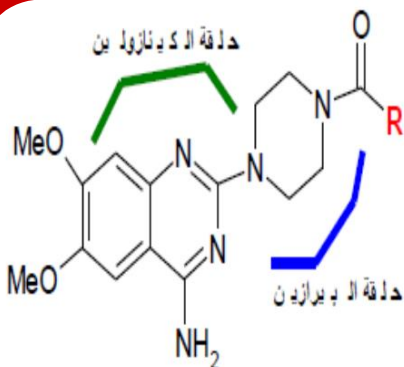
يتم امتصاص حوالي 20-30٪ فقط من الجرعة الفموية.

حاصرات المستقبلات  $1\alpha$  الانتقائية

:Selective  $\alpha_1$  Receptors Antagonist

1) برازوسين، تيرازوسين، دوكسازوسين

Doxazosin \ Terazosin \ Perazosin.



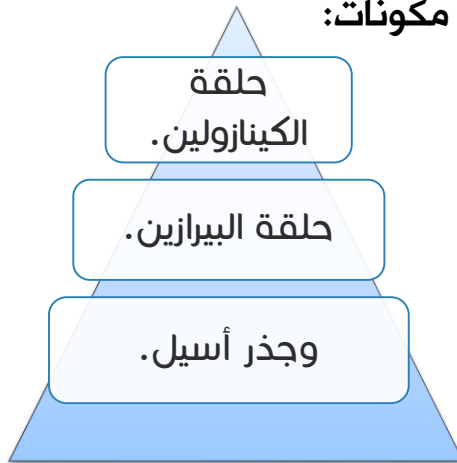


تشكل الكينازولينات مجموعة من حاصرات المستقبلات  $\alpha_1$  فائقة الانتقائية والتي

تتضمن:



تتألف هذه العوامل الثلاثة بنيوياً من ثلاثة مكونات:



إن مجموعة 4- أمينو من حلقة الكينازولين مهمة جداً في الألفة لمستقبل  $\alpha_1$ ، وبالرغم من امتلاك البرازوسين، التيرازوسين، والدوكسازوسين لجذر بيرازين مرتبط بحلقة الكينازولين، فإنه يمكن استبدال هذه المجموعة بأجزاء أخرى حلقية غير متجانسة مكان (جذر البيريدين) دون خسارة الإلفة.

تملك طبيعة جذر الأسيل تأثيراً هاماً على الخصائص الحركية الدوائية.

تستخدم هذه الأدوية لـ:

### 1. علاج فرط التوتر الشرياني:

حيث تقوم بتوسيع كل من الشريينات والأوردة.

وتبدي الأدوية في هذه الزمرة أفضلية مميزة على حاصرات  $\alpha$  الأخرى لأنها:

### 2. تسبب توسعاً وعائياً محيطياً:

دون زيادة في ضربات القلب أو نتاج القلب.

وتُعزى هذه الأفضلية ولو جزئياً على الأقل إلى حقيقة أن البرازوسين يحصر انتقائياً

مستقبلات  $1\alpha$  بعد المشبك دون أن يحصر مستقبلات  $2\alpha$  قبل المشبك.

يمكن استخدام هذه الأدوية أيضاً في:

### 3. فرط تنسج البروستات السليم:

حيث تساعد في تحسين معدلات جريان البول.

✗ وعلى الرغم من أن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية ضئيلة عادة، فإن التأثير الجانبي الأكثر تواتراً والمعروف بظاهرة الجرعة الأولى **First Dose Phenomenon**:  
✗ يكون شديداً أحياناً، وهو تأثير مرتبط بالجرعة يتميز بهبوط توتر انتصابي شديد ملحوظ مع غشي.

ويمكن الإقلال من هذه الظاهرة بالبدء بالدواء بجرعة صغيرة وقت النوم.  
😊 يكمن الفارق الرئيسي بين البرازوسين، التيرازوسين والدوكسازوسين في

الدواء	التوافر الحيوي %	نصف العمر (ساعة)	فترة التأثير (ساعة)
البرازوسين	70-50	3-2	6-4
تيرازوسين	90	12-9	18
الدوكسازوسين	65	22	36

الخصائص الحركية الدوائية، وكما ذكر سابقاً فإن هذه الفروقات تملئها طبيعة جذر الأسيل المرتبط بحلقة البيرازين.

😊 يتم استقلاب هذه الأدوية بشدة وتطرح مستقبلاتها في الصفراء.

😊 يوضح الجدول التالي مقارنة بين المركبات الثلاث من حيث التوافر الحيوي بعد الإعطاء الفموي، نصف العمر وفترة التأثير.

#### 1) تامسولوسين Tamsulosin:

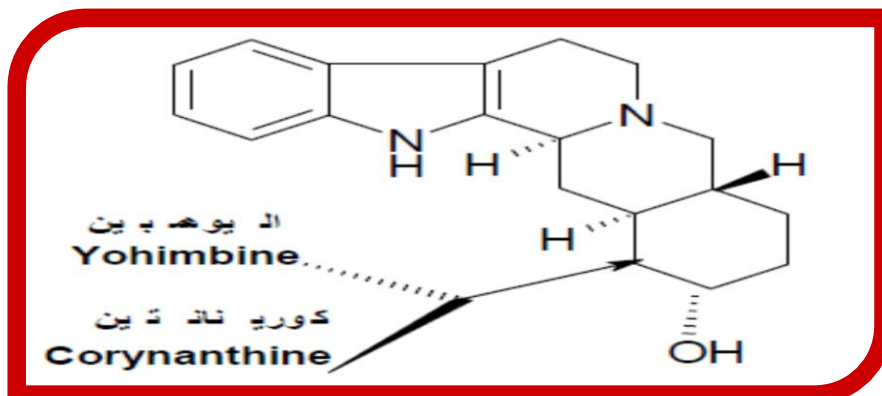
😊 يمثل الأريل سلفوناميد التامسولوسين (Flomax) الأول في المجموعة ومن نميط **Suptype** حاصرات  $\alpha_1$  الانتقائية وهو انتقائي لمستقبلات  $\alpha_{1A}$  الأدرينالية والتي يبدو أنها تسيطر في البروستات.  
😊 وهناك موافقة على استخدامه لمعالجة فرط تنسج البروستات السليم حيث يتم إعطاؤه مرة واحدة يومياً.

😊 وقد لا يكون هبوط التوتر الانتصابي كبيراً مقارنة مع الكينازولينات غير الانتقائية.

## $\alpha_2$ - Receptors Antagonist Selective

### حاصرات مستقبلات $\alpha_2$ الانتقائية:

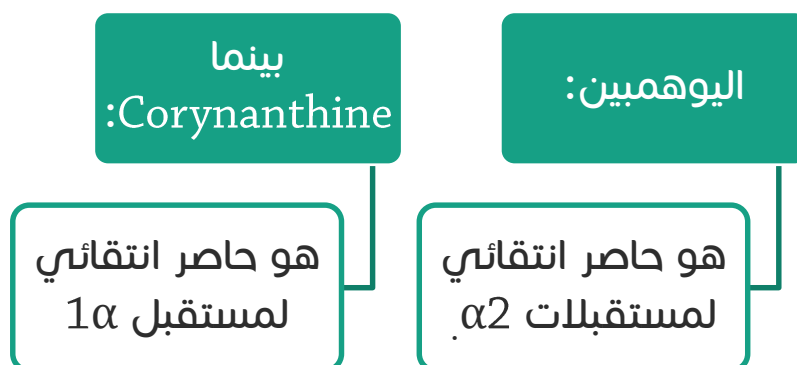
اليوهمبين، كورينانثين Yohimbine, Corynanthine



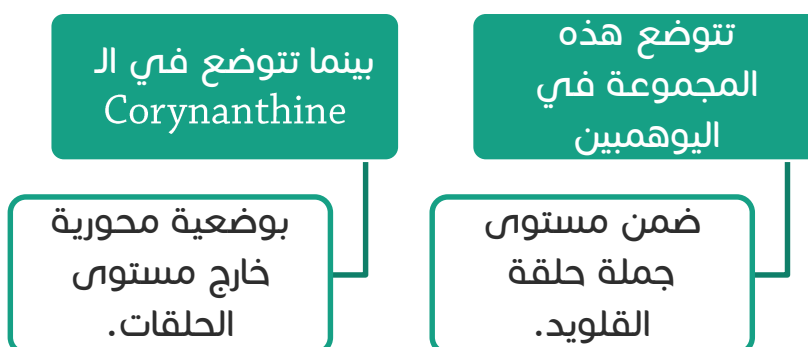
تُبدى مصاوغات الإندول القلويدية مثل اليوهمبين درجات متفاوتة من الانتقائية

تجاه مستقبلات  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  الأدرينالية، وذلك حسب البنية الفراغية.

على سبيل المثال:

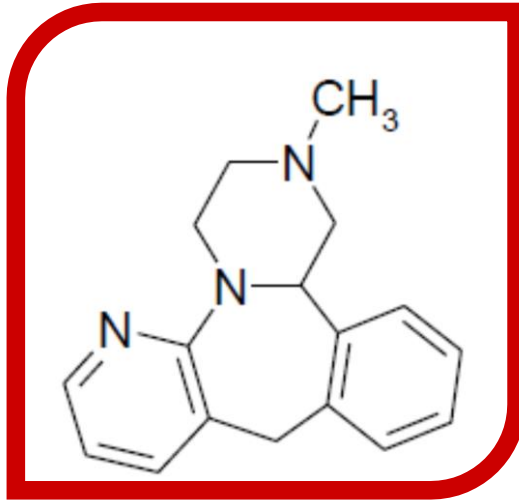


والفرق الوحيد بين هذين المركبين هو البنية (الكيماوية الفراغية) النسبية للكربون الحاوي على متبادل كاربو ميتوكسي، حيث:



٩ يزيد اليوهيمين ضربات القلب وضغط الدم نتيجة لحصره مستقبلات  $\alpha_2$  في الجملة العصبية المركزية وقد تم استخدامه تجريبياً لمعالجة العنانة عند الذكور.

### الميرتازابين Mirtazapine:



٩ الميرتازابين رباعي الحلقات (Remeron) هو مثال عن حاصرات  $\alpha$  التي تبدي انتقائية لمستقبلات  $\alpha_2$  مقارنة مع  $\alpha_1$ .

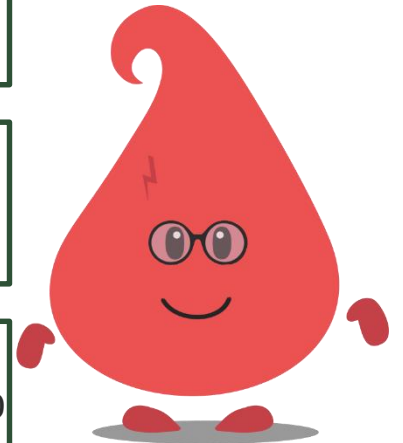
٩ يؤدي حصار المستقبلات  $\alpha_2$  المركزية إلى زيادة تحرر النورإبينفرين والسيروتونين وقد أدى هذا إلى بدء استخدامه كمضاد للالتهاب.

يملك هذا المركب أيضاً:

فعالية على المستقبلات غير الأدرينالية.

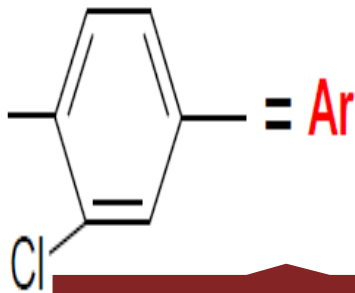
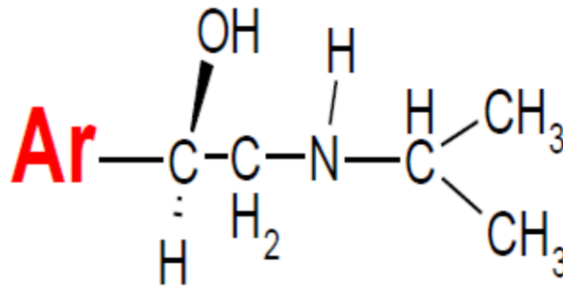
وهو حاصر فعال لمستقبلات السيروتونين 5-HT<sub>2</sub> ، 5-HT<sub>3</sub>.

وحاصر لمستقبلات الهستامين H<sub>1</sub>.

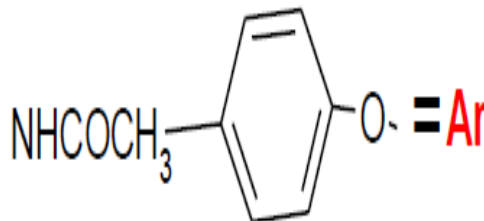


## حاصرات مستقبلات $\beta$ الأدينالية $\beta$ -Adrenergic Receptors :Antagonist

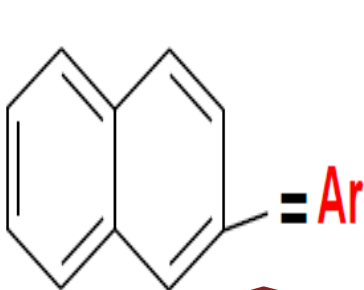
### 1-العلاقة بين البنية والفعالية:



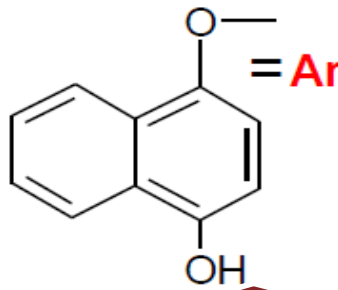
دي كلورو ايزوبروتينول



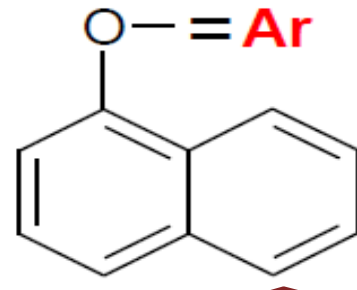
Practolol



Pronethalol



4-هيدروكسي  
بروبرانولول



Propranolol

☺ لم يتم الإخبار عن حاصر  $\beta$  حتى العام 1958 عندما وصف Slater Powell  
فعالية:

## 6. دي كلورو إيزوبروتينول (DCI):

حيث تشبه بنية DCI بنية Isoproterenol باستثناء استبدال مجموعات

الكاتيكول هيدروكسيل بجموعتي كلورو.

هذا التعديل البنيوي البسيط الذي يشمل استبدال مجموعات الهيدروكسيل العطرية قد أعطى الأساس لكل الجهد لاحقاً لتصميم وتصنيع حاصرات لمستقبلات  $\beta$  فعالة علاجياً.

ولسوء الحظ فإن DCI ليس حاصراً نقياً ولكنه يملك تأثيراً مقلداً جزئياً.

إن تأثير DCI المباشر الأساسي المقلد للودي قد أعلن تطويره كدواء فعال سريرياً.  
أما مركب:

## 7. البرونثالول Pronethalol:

هو ثاني حاصرات  $\beta$  هام تم وصفه.

وبالرغم من امتلاكه فعالية مقلدة للودي أقل من DCI،

فقد تم سحبه من التجارب السريرية بسبب التقارير عن إحداثه الأورام في التيموس عند الفئران.

وخلال سنتين بعد هذه التقرير قام **Black, Stephenson** بوصف تأثيرات:

## 8. البروبرانولول:

الحاصر لـ  $\beta$  والذي يملك بنية قريبة نسبياً من **Pronethalol**.

وقد أصبح البروبرانولول أكثر الأدوية دراسة واستخداماً على نطاق واسع في الممارسة العلاجية، ويشكل المقياس الذي تتم مقارنة كل حاصرات  $\beta$  الأخرى به.



- 😊 ينتمي البروبرانولول إلى مجموعة العوامل الحاصرة لـ  $\beta$  المعروفة بـ أريل أوكسي بروبانول أمين، يعكس هذا الاسم حقيقة أن مجموعة  $OCH_2$  مدمجة ضمن الجزيئة بين الحلقة العطرية وسلسلة الايتيل أمينو الجانبية.
- 😊 وبسبب تكرار وجود هذه البنية في حاصرات  $\beta$  فقد تم الافتراض بأن مجموعة  $OCH_2$  تتواجد في العديد من المركبات الحاصرة القوية لـ  $\beta$  لهذه الجزيئات.
- 😊 ولكن هذا ليس الحقيقة الأخيرة إلى الاستنتاج أن طبيعة الحلقة العطرية وبدائلها هي المحدد الرئيسي للفعالية الحاصرة لـ  $\beta$ ، تؤثر مجموعة الأريل أيضاً على امتصاص، إخراج، واستقلاب حاصرات  $\beta$ .
- 😊 تحدد طبيعة الحلقة العطرية أيضاً انتقائية حصر  $\beta_1$  لإحدى العلامات البنيوية الشائعة للعدي الحاصرات الانتقائية للقلب هي وجود متبادل بارا بحجم كاف على الحلقة العطرية مع غياب متبادل ميتا.

## 9. Practolol:

- 😊 هو النموذج الأولي لحاصرات  $\beta_1$  في هذه المجموعة البنيوية، وبالرغم من عدم السماح باستخدامه في الـ USA فقد كان حاصر  $\beta_1$  الانتقائي للقلب الأول المستخدم بشدة عند البشر، ولكن بسبب إحداثه لتأثيرات سمية عديدة فإنه لم يعد مستخدماً بشكل عام في معظم البلدان.
- 😊 كما في المقلدات الودية فإن المجموعات الأليفاتية الضخمة مثل ثلاثي  $tert$  البوتيل وإيزوبروبيل توجد بصورة طبيعية على الوظيفة الأمينية لحاصرت مستقبلات  $\beta$  من نمط أريل أوكسي بروبانول أمين،

ويجب أن تكون أميناً ثانوياً من أجل فعالية أمثل.

ويجب أن يملك هذا الكربون شكل (S) من أجل ألفة أمثل لمستقبل  $\beta$ .

وأما في العوامل المقلدة للودي فإن:

- شكل الكربون الحامل للهيدروكسيل في السلسلة الجانبية من أريل أوكسي بروبانول أمين يلعب دوراً هاماً في تفاعل الأدوية الحاصرة لـ  $\beta$  مع مستقبلات  $\beta$ .

تظهر العوامل الحاصرة لـ  $\beta$  انتقائية عالية حسب:

- شكلها ثلاثي الأبعاد في إظهار تأثيراتها الحاصرة لـ  $\beta$ .

😊 إن المصاوغ المرآتي **Enantiomer** على شكل (R) أقل فعالية بـ 100 مرة وتشير المعلومات المتوافرة إلى أن المصاوغ المرآتي الأكثر فعالية دوائياً يتفاعل مع المستقبل بطريقة مشابهة لما تحدثه المقلدات وبكل الأحوال يبدو بأن الخصائص البنيوية للجزء العطري من الحاصر تشوش المستقبل أو تتفاعل معه بطريقة تثبيط التفعيل.

😊 وبالرغم من أن كامل الفعالية الحاصرة لـ  $\beta$  تتوضع في مصاوغ مرآتي واحد، فإن البروبرانولول وحاصرات  $\beta$  الأخرى تستخدم سريرياً كمزائج راسيمية، والاستثناءات العديدة لذلك هي:

levobunolol, Timolol, penbutolol حيث يتم استخدام (المصاوغ المرآتي (s) لها).



## Nonselective $\beta$ -Blockers حاصرات $\beta$ غير الانتقائية:

(Inderal): Propranolol

- هو النموذج الأولي من حاصرات مستقبلات  $\beta$  الأدرينالية، وهو غير انتقائي إذ أنه يحصر مستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  بشكل متساو.
- البروبرانولول مثله مثل حاصرات  $\beta$  الأخرى هو حاصر تنافسي حيث يمكن عكس تأثيراته الشريانية، اللانظميات القلبية، خناق الصدر بعد احتشاء العضلة القلبية، اعتلال العضلة القلبية، ورم القواتم، الوقاية من الشقيقة والرجفان الأساسي. إضافة لذلك يتم اختبار البروبرانولول لمعالجة العديد من الحالات الأخرى مثل القلق، الفصام، متلازمة ترك الكحول والسلوك العدواني. تقع بعض معظم التأثيرات الظاهرة للبروبرانولول على الجملة القلبية الوعائية، وبحصار مستقبلات  $\beta$  على القلب يقوم البروبرانولول بإبطاء القلب، إنقاص قوة التقلص وإنقاص نتاج القلب.
- قد يؤدي إعطاء البروبرانولول إلى زيادة المقاومة المحيطية بسبب الفعالية الودية الانعكاسية وحصار المستقبلات  $\beta_2$  الوعائية، يمكن أن يعزى التأثير الخافض للتوتر الشرياني ولو جزئياً إلى قدرته على إنقاص نتاج القلب بالإضافة لتثبيطه تحرر الرينين من الكلية، وبما أن البروبرانولول لا يبدي انتقائية لمستقبلات  $\beta_1$  فإنه مضاد استطباب بوجود حالات مثل الربو والتهاب القصبات.
- لقد لفت البروبرانولول الانتباه جيداً من حيث تأثيره الفارماكولوجي بما يسمى بالفعالية المثبتة للغشاء **membrane stabilizing activity**، هذا التأثير غير نوعي (أي أنه ليس متوسطاً بمستقبل معين) ويشار إليه أيضاً بالتأثير المخدر الموضوعي أو بالتأثير المقلد الكينيدين. ويملك كلا المصاوغين الفعالية المثبتة للغشاء.
- ومن غير المحتمل أن تلعب الفعالية غير النوعية المثبتة للغشاء أي دور في الفعالية السريرية لحاصرات  $\beta$  وذلك لأن التراكيز المطلوبة لإحداث هذا التأثير تفوق بشدة تلك الحاصلة بالجرعات العلاجية الطبيعية من البروبرانولول وحاصرات  $\beta$  الأخرى.

🔴 لقد خضع استقلاب البروبرانولول لدراسة كثيفة، يتم امتصاص البروبرانولول بدأً بعد إعطائه فمويًا، لكنه يخضع في المرور الأول لاستقلاب شديد قبل أن يصل إلى الدوران الجهازي.

🔴 يتم استخلاص الجرعات الأقل بفاعلية أكبر من الجرعات الأعلى مما يشير إلى أن عملية الاستخلاص قد تصبح مشبعة بالجرعات العليا.

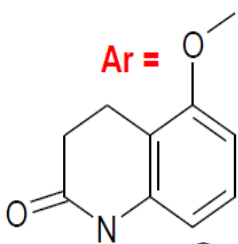
🔴 إضافة لذلك تتم تعنية المصاوغ المرآتي الفعال بشكل أبطأ من المصاوغ غير الفعال.

🔴 لقد تم التعرف على مستقلبات عديدة للبروبرانولول، لكن المستقلب الأساسي عند البشر بعد جرعة فموية وحيدة هو **Naphtoxylactic acid**.

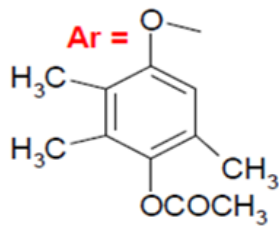
🔴 يملك أحد المستقلبات أهمية خاصة وهو 4- هيدروكسي بروبيرانولول، وهو مركب حاصر  $\beta$  قوي ويملك فعالية داخلية مقلدة للودي ومن غير المعروف ما هي المساهمة (إن وجدت) التي يقدمها الـ 4-هيدروكسي بروبيرانولول للتأثيرات الدوائية المشاهدة بعد إعطاء البروبرانولول

🔴 إن نصف عمر البروبرانولول بعد جرعة فموية وحيدة هو 3-4 ساعات ويزداد إلى 4 - 6 ساعات بالمعالجة طويلة الأمد.

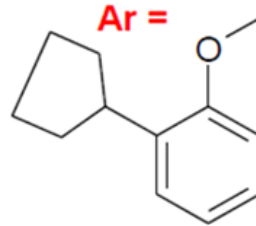
### Other Nonselective $\beta$ -blockers غير الانتقائية الأخرى:



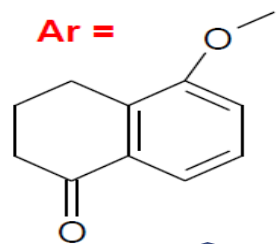
Carteolol



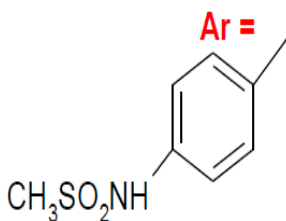
Metipranolol



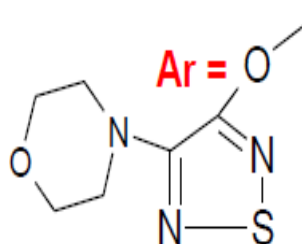
Penbutolol



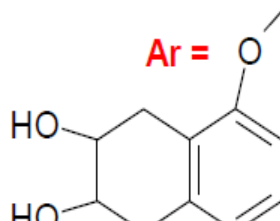
Nadolol



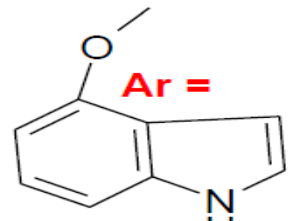
Sotamolol



Timolol



Pindolol



Levbutnolol

هناك العديد من حاصرات  $\beta$  الأخرى غير الانتقائية تستخدم سريرياً وتتضمن:

1 .Nadolol  
(Corgard)

2 .Pindolol  
(Visken)

3 .Penbutolol  
(Levatol)

4 .Carteolol  
(Cartrol,  
Ocupress)

5 .Timolol  
(Blocarden,  
Timoptic)

6 .Levbutnolol  
( Betagan)

7 .Metipranolol  
(Optipranolol)

8 .Sotamolol  
(Betapace)



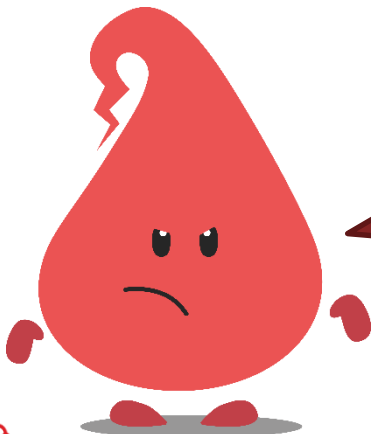
المركبات الخمسة الأولى تستخدم لمعالجة فرط التوتر الشرياني.

يستخدم النادولول أيضاً في المعالجة طويلة الأمد، وفي المعالجة بعد احتشاء العضلة القلبية.

يستخدم السوتالول كمضاد لانظميات في معالجة اللانظميات البطينية والرجفان الأذيني لأنه يحصر تيار  $K^+$  الداخل مما يؤخر عود الاستقطاب القلبي، إضافة إلى فعله الحاصر لـ  $\beta$  الأدرينالية.

يستخدم **Timolol** ، **Carteolol** ، **meltipranolol** ، **Levobunolol** موضعياً لمعالجة الزرق مفتوح الزاوية، تنقص هذه العوامل الضغط ضمن المقلة بدون أن تؤثر على حجم الحدقة أو المطابقة وبالتالي تعطي أفضلية على العديد من الأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج الزرق.

- وبالرغم من عدم معرفة الآلية الدقيقة التي تقوم من خلالها حاصرات  $\beta$  بإنقاص الضغط ضمن المقلة فإنه يعتقد بأنها تنقص إنتاج الخلط المائي.
- وبالرغم من إعطاء هذه العوامل ضمن العين إلا أنه يمكن أن يحدث امتصاص جهازى لها مما يؤدي إلى حدوث تأثيرات جانبية مثل ← بقاء القلب ← وتشنج القصبات الحاد لدى المرضى الذين لديهم داء قصبي تشنجي.
- يمتلك البيندولول فعالية مثبتة للغشاء متوسطة وفعالية داخلية مقلدة لـ  $\beta$  هامة.
- يمتلك **penbutolol** , **carteolol** أيضاً فعالية مقلدة جزئية ولكنه ليس بدرجة البيندولول.
- تؤدي الفعالية الحاصرة لـ  $\beta$  مع الفعالية الجزئية المقلدة لـ  $\beta$  إلى إبطاء أقل لنبض القلب أثناء الراحة مقارنة مع العوامل التي لا تملك هذه الفعالية.
- قد تكون الفعالية المقلدة الجزئية ذات فائدة لدى المرضى الذين يحتمل أن يطوروا بقاء قلب شديد أو الذين لديهم احتياطي قلبي ضعيف.
- يمتلك **Timolol - Pindolol - Penbutolol - Carteolol** أنصاف أعمار تقارب نصف عصر البروبرانولول، ولكن نصف عمر **Nadolol** حوالي 20 ساعة مما يجعله واحداً من حاصرات  $\beta$  الأطول تأثيراً.
- يخضع التيمولول إلى استقلاب المرور الأول ولكن ليس إلى نفس درجة البروبرانولول.
- يتم استقلاب **Timolol** و **Penbutolol** بشدة ويطرح في البول مقدار ضئيل أو معدوم من الدواء غير المستقلب.
- يتم استقلاب البندولول في الكبد بمقدار 60% ويطرح 40% الباقي بشكل غير متبدل في البول، وعلى العكس يخضع النادولول إلى استقلاب كبدي ضئيل جداً ويطرح معظمه في البول بشكل غير متبدل.

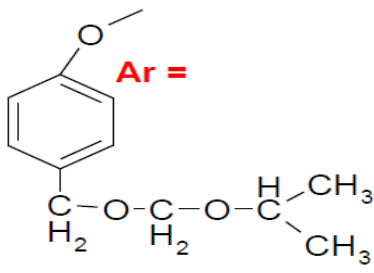


اوعا تكونو مليتو

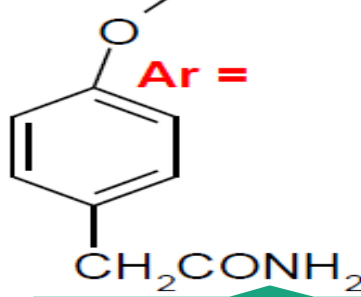
#\_#



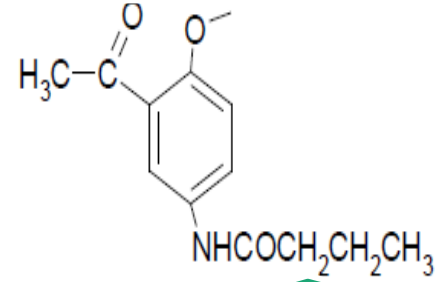
## حاصرات $\beta_1$ الانتقائية $\beta_1$ -Selective Blockers:



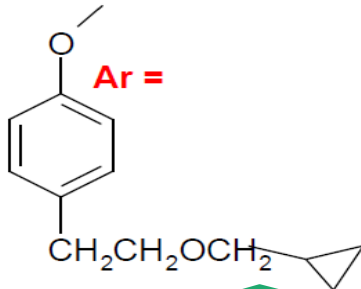
Bisoprolol



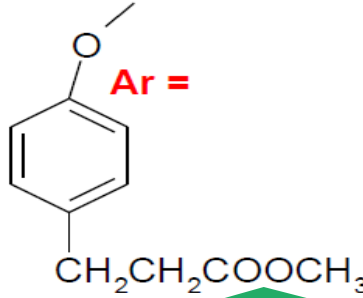
Atenolol



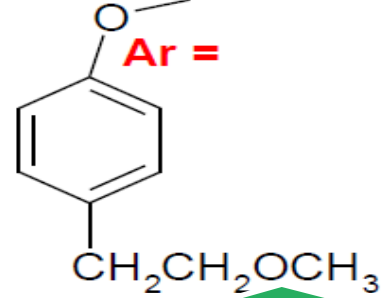
Acebutolol



Betaxolol



Esmolol



Metoprolol

لقد أدى الاكتشاف بأن حاصرات  $\beta$  مفيدة في معالجة المرض القلبي الوعائي مثل فرط التوتر الشرياني ← إلى تحريض البحث عن حاصرات  $\beta$  انتقائية للقلب. حاصرات  $\beta$  الانتقائية للقلب هي أدوية ذات ألفة أكبر لمستقبلات  $\beta_1$  على القلب من مستقبلات  $\beta_2$  في باقي الأنسجة، ويجب أن تعطي هذه الأدوية الانتقائية للقلب ميزتين علاجيتين اثنتين هامتين للاستخدام عند مرضى التهاب القصبات أو الربو القصبي.

أما الميزة الثانية فيجب أن تكون غياب حصار المستقبلات  $\beta_2$  الوعائية التي تتواسط التوسع الوعائي، مما يؤدي إلى الإقلال من زيادة المقاومة المحيطية والتي تحدث أحياناً بعد إعطاء حاصرات  $\beta$  غير الانتقائية، ولسوء الحظ تشاهد الانتقائية القلبية عادة مع حاصرات  $\beta_1$  فقط بالجرعات المنخفضة نسبياً وتزول معظم هذه الانتقائية بالجرعات العلاجية العادية.

وتستخدم في الوقت الحاضر حاصرات  $\beta_1$  لانتقائية التالية في المعالجة:

Acebutolol  
(Sectral)

Atenolol  
(Tenormin)

Betaxolol  
(Kerlone,  
Betoptic)

Bisoprolol  
(Zebeta)

Esmolol  
(Brevibloc)

Metoprolol  
(Lopressor)

تستطب كل هذه الأدوية عدا **esmolol** في معالجة فرط التوتر الشرياني، يملك الأتينولول والميتوبرولول الموافقة أيضاً على استخدامهما لعلاج خناق الصدر والمعالجة التالية لاحتشاء العضلة القلبية.

**betaxolol** هو حاصر  $\beta_1$  الانتقائي الوحيد الذي يستطب إعطاؤه في الزرق.

يتطلب **Acebutolol** و **Esmolol** في معالجة حالات معينة من اللانظميات القلبية.

لقد تم تصميم **Esmolol** خصيصاً ليظهر فترة تأثير قصيرة جداً ونصف عمره 9 دقائق، يعطى هذا الدواء عن طريق التسريب الوريدي المستمر للسيطرة على نظم البطين عند المرضى الذين لديهم رفرفة أذينية، رجفان أذيني أو تسرع قلب جيبي. إن سرعة بدء تأثيره وفترة تأثيره القصيرة يجعلان منه مفيداً أثناء الجراحة، بعد العمل الجراحي، أو أثناء الحالات الطارئة لسيطرة قصيرة الأمد على معدلات القلب. تزول تأثيراته خلال 20-30 دقيقة بعد إيقاف تسريبه.

يجب تمديد **Esmolol** بمماثل الحقن قبل استعماله وهو لا يتوافق مع محلول بيكربونات الصوديوم.

ينجم قصر فترة تأثير الـ **Esmolol** عن الحلمة السريعة لإستره الفعال بواسطة الاستراز الموجودة في الكريات الحمر.

وحمض الكربوكسيل الناجم هو حاصر  $\beta$  ضعيف جداً ولا يبدو بأنه يظهر تأثيرات هامة سريرياً.

- يملك المستقلب الحمضي نصف عمر 3-4 ساعات ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الكليتين.
- Acebutolol** هو الوحيد من زمرة حاصرات  $\beta_1$  لانتقائية الذي يملك فعالية داخلية مقلدة للودي رغم أنها ضعيفة جداً يمتلك **Acebutolol** و **Betaxolol** فعالية مثبتة للغشاء ولكن هذه الفعالية أضعف بكثير من تلك المشاهدة مع البروبرانولول.
- إن أنصاف أعمار **Acebutolol** و **Metoprolol** متقاربة مع نصف عمر البروبرانولول، أما أنصاف أعمار الأتينولول والبيزوبرولول فهي حوالي نصف عمر البروبرانولول.
- يمتلك **betaxolol** أطول فترة تأثير من بين حاصرات  $\beta_1$  الانتقائية مع نصف عمر يتراوح بين 14-22 ساعة.
- وكما في البروبرانولول يمتلك الميتوبرولول توافراً حيوياً منخفضاً بسبب استقلاب المرور الأول الهام، وبالرغم من أن التوافر الحيوي لـ **Betaxolol** مرتفع جداً إلا أنه يتم استقلابه بشدة في الكبد ويطرح القليل جداً من الدواء بشكل غير متبدل في البول.
- يمتلك الأتينولول كما النادولول انحلالاً ضعيفاً بالدسم ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي، يتم امتصاصه بشكل غير كامل من السبيل المعدي وتوافره الحيوي عن طريق الفم هو حوالي 50٪، يتم استقلاب جزء قليل من الجزء الممتص ويتم إخراج معظمه في البول بشكل غير متبادل.
- Acebutolol** هو واحد من حاصرات  $\beta$  القليلة جداً التي تلعب فيها المستقلبات دوراً هاماً في تأثيراتها الدوائية، يتم امتصاص هذا الدواء بشكل جيد من السبيل المعدي المعوي ولكنه يخضع لاستقلاب شديد في المرور الأول يحوله إلى **Diacetolol** يتشكل **Diacetolol** عبر تفاعل حلمة لمجموعة الأמיד إلى أمين، يليها أستلة للأمين.
- بعد الإغذاء الفموي تكون المستويات البلازمية لـ **Diacetolol** أعلى من مستويات **Acebutolol**، إن **Diacetolol** هو أيضاً حاصر  $\beta_1$  انتقائي مع فعالية مقلدة جزئية، ويمتلك فعالية مثبتة للغشاء ضئيلة.
- ويمتلك نصف عمر أطول من **Acebutolol** (8-12 ساعة) ويطرح عن طريق الكليتين.

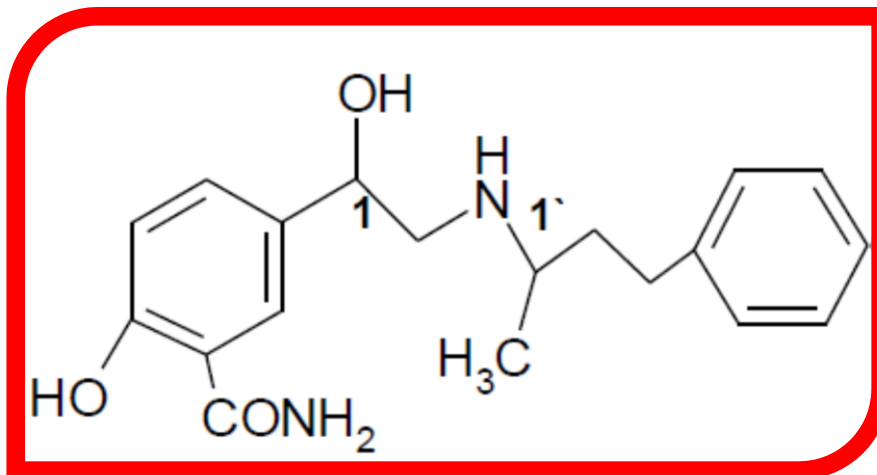
حاصرات  $\beta$  مع فعالية حاصرة لمستقبلات  $\alpha_1$  $\beta$ -Blockers with  $\alpha_1$ -Receptors Antagonist Activity

تم تطوير العديد من الأدوية التي تملك فعالية حاصرة لكل من مستقبلات  $\alpha$  و  $\beta$  تتضمن نفس الجزيئية.

هناك مثالان عن هذه الجزيئات هما:

## Carvedilol (Coreg), Labetalol (Normodyne)

## Labetalol لابتالول:

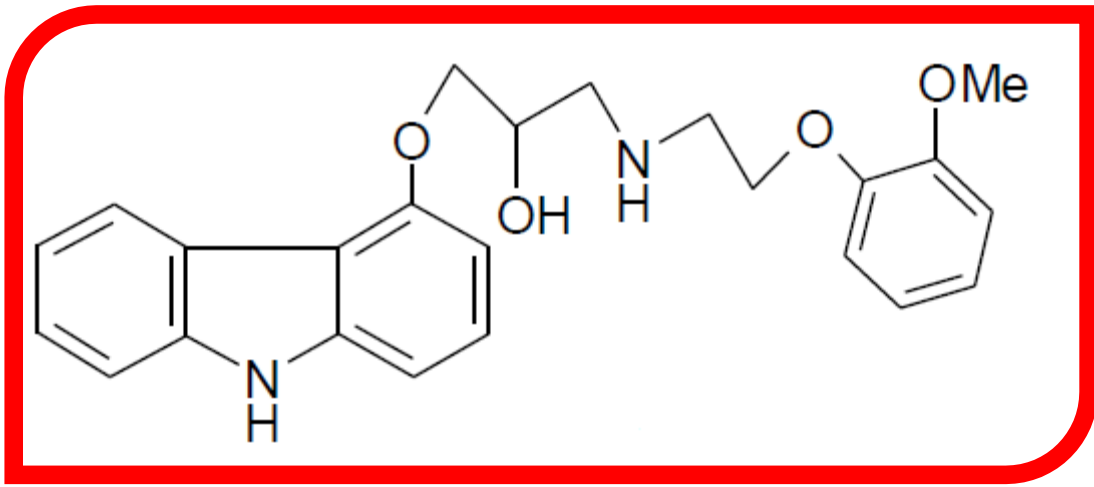


هو مشتق فينيل إيتانول أمين، وهو مثبط تنافسي لكل من مستقبلات  $\beta_1$  و  $\beta_2$  الأدرينالية، إضافة إلى  $\beta_1$  وهو حاصر  $\beta$  أقوى من حاصر  $\alpha$  وبما أنه يمتلك ذرتي كربون غير متناظرتين (1 و 1') فإنه يتواجد بشكل مزيج من أربعة مماكبات. وهو المزيج الذي يستخدم سريراً لمعالجة فرط التوتر الشرياني.

وعلى كل حال فإن كل منهما يملك فعالية مختلفة حاصرة لـ  $\alpha$  و  $\beta$  تتوضع الفعالية الحاصرة لـ  $\beta$  في المصاوغ المرآتي (1R . 1`R) فقط، بينما تشاهد الفعالية الحاصرة لـ  $\alpha$  في المصاوغ المرآتي (1S, 1`S) و (1R, 1`R) ويمتلك الإيزومير (1S, 1`R) الفعالية العظمى.

- يستخدم الالبيتالول سريراً في فرط التوتر الشرياني، إن ما يبرر استخدامه لمعالجة فرط التوتر الشرياني هو أن حصاره لمستقبلات  $\alpha$  تسبب توسعاً وعائياً، وحصاره لمستقبلات  $\beta$  تمنع تسرع القلب الانعكاسي الذي يرافق التوسع الوعائي عادة.
- وبالرغم من الامتصاص الجيد للالبيتالول إلا أنه يخضع لاستقلاب شديد في العبور الأول.

### Curvedilol كارفيديلول:



- هو حاصر  $\beta$  يمتلك فعالية حاصرة لمستقبلات  $\alpha_1$  كما الالبيتالول المصاوغ المرآتي (S) فقط هو الذي يمتلك فعالية حاصرة ل  $\beta$ .
- بينما يحصر المصاوغان الاثنان مستقبلات  $\alpha_1$ .
- هذا الدواء فريد أيضاً لأنه يمتلك فعالية مضادة للأكسدة وتأثيرات مضادة للتكاثر على مستوى الخلايا العضلية الملساء الوعائية وبالتالي فهو يمتلك تأثيراً حامياً للأعصاب وقدرة على إعطاء حماية عظمى قلبية وعائية.
- يستخدم لعلاج فرط التوتر الشرياني وقصور القلب الاحتقاني.

**أصنف ملاحظاتي :**

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, typical of notebook paper for children. There are no margins, text, or other markings on the page.

## لتحميل محاضراتنا:



[www.Rbcsteam.org/lectures](http://www.Rbcsteam.org/lectures)

لارسال ملاحظاتكم:



[goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ](https://goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ)

vySq92

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:



RBCs Pharmacy 2019 [www.facebook.com/groups/rbcs2019](http://www.facebook.com/groups/rbcs2019)