

الأدوية التي تعمل على الجهاز العصبي الأدرينرجي  
Drugs acting on the adrenergic nervous system

كيمياء صيدلانية (2) - محاضرة (3)



## الجهاز العصبي الأدرينرجي

تنظم الجملة العصبية الودية الاستجابات الناجمة عن الشدة (الخوف، نقص سكر الدم، البرد، التمارين) وتلعب دوراً هاماً في تنظيم المقوية الودية.

يأتي المصطلح "أدرينالي adrenergic" من الاكتشاف في وقت مبكر من القرن العشرين أن إعطاء هرمون الأدرينالين (الإبينيفرين) adrenaline (epinephrine) (E) ينتج عنه تأثيرات محددة على مجموعة من الأعضاء مماثلة للتأثيرات الناتجة عن تفعيل الجهاز العصبي الودي (الأدرينالي).

لعدة سنوات، كان يعتقد أن الأدرينالين هو الناقل العصبي في الجهاز العصبي الودي، لكن التأثيرات الناتجة عن إعطاء الأدرينالين لم تكن متطابقة تماماً مع تلك الناتجة عن تفعيل الجهاز الودي. وأخيراً، في أربعينيات القرن العشرين، تم تحديد الناقل العصبي الحقيقي في الجهاز العصبي الودي وهو النورادرينالين /النوريبيبينفرين (NE) noradrenaline / norepinephrine.

## المستقبلات الأدرينرجية Adrenergic Receptors

تقسم المستقبلات الأدرينرجية إلى عدة أنماط:

- مستقبلات ألفا  $\alpha$ : تقسم هذه المستقبلات إلى نوعين رئيسيين  $2\alpha-1\alpha$  مختلفين وهي من المستقبلات المرتبطة بالبروتين G.
- مستقبلات بيتا  $\beta$ : تتوضع هذه المستقبلات على معظم أنواع العضلات الملساء، العضلة القلبية، النهايات العصبية قبل المشبك، والخلايا الدسمة وكذلك في الدماغ. تقسم إلى  $\beta_1$ ،  $\beta_2$ ،  $\beta_3$ . تتشابه هذه المستقبلات وتستخدم نفس بروتينات الاقتران G.
- مستقبلات الدوبامين:

تعتبر المستقبلات الدوبامينية من تحت صفوف subclass المستقبلات الأدرينرجية ولكنها تتميز بتوزع ووظيفة مختلفتين. إن لهذه المستقبلات أهمية خاصة في الأوعية الحشوية والكلبية وفي الدماغ. وعلى الرغم من وجود أربعة أنواع منها فإن النوع D1 هو المستقبل المحيطي الأكثر أهمية من بينها. وجدت المستقبلات D2 على النهايات العصبية قبل المشبك. كما تتواجد D1 و D2 وأنواع أخرى من مستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي.

يفعل مستقبل الدوبامين D1 الأدينيل سيكلاز في العصبونات والعضلات الملساء للأوعية. أما مستقبلات الدوبامين D2 فهي أكثر أهمية في الدماغ إلا أنها قد تلعب أيضاً دوراً هاماً كمستقبلات قبل مشبكية في الأعصاب المحيطية.

المستقبل $\alpha 1$	معظم العضلات الملساء الوعائية	تقلص (زيادة المقاومة الوعائية)
	العضلة الموسعة للحدقة	تقلص (توسع الحدقة)
	العضلات الملساء الناصبة للشعرة	تقلص (انتصاب الشعرة)
	المصرة البولية، العضلات الملساء في البروستات	تقلص
	الكبد (عند بعض الأنواع كالجرذان)	تنبيه تحلل الغليكوجين
المستقبل $\alpha 2$	النهايات العصبية الأدرينرجية والكولنرجية	تثبيط تحرر الناقل
	الصفائح	تنبيه التكدس
	العضلات الملساء لبعض الأوعية	التقلص
	الخلايا الدسمة	تثبيط تحلل الدسم
	خلايا بيتا البنكرياسية	تثبيط تحرر الأنسولين
المستقبل $\beta 1$	القلب	زيادة السرعة وقوة التقلص
	الخلايا المجاورة للكبيبة	تحرر الرينين
	العضلات الملساء التنفسية والرحمية والوعائية	الارتخاء
	الكبد	تنبيه تحلل الغليكوجين
	خلايا بيتا البنكرياسية	تنبيه تحرر الأنسولين
المستقبل $\beta 3$	الخلايا الدسمة	تنبيه تحرر الدسم
المستقبل D1	الأوعية الدموية الكلوية وغيرها من الأوعية الحشوية	الارتخاء (تقلل من المقاومة المحيطية)
المستقبل D2	النهايات العصبية	تثبيط الأدينيل سيكلاز

### اعتبارات سريرية للعوامل الأدرينرجية

- إن الاستعمال الرئيسي للناهضات الأدرينرجية هو معالجة الربو. يؤدي تنشيط مستقبلات  $\beta 2$  إلى ارتخاء العضلات الملساء القصصية مما يؤدي إلى توسع الطرق التنفسية.
- تؤدي الناهضات التي تعمل بشكل انتقائي على  $\alpha 1$  إلى حدوث تضيق الأوعية ممكن استعمالها كمزيلات احتقان أنفية.
- تستعمل ناهضات  $\alpha 2$  الانتقائية في معالجة الزرق وارتفاع الضغط.

- تستعمل مناهضات  $\alpha$  في معالجة ارتفاع الضغط والذبحة. حيث تسبب ارتخاء العضلة الملساء وتوسيع الأوعية وبالتالي انخفاض ضغط الدم.
- تفضل الآن مناهضات  $\alpha_1$  في معالجة ارتفاع الضغط وتستخدم في معالجة فرط تنسج البروستات الحميد.
- محصرات  $\beta_1$  في القلب (حاصرات بيتا) تبطئ القلب وتنقص قوة التقلصات وتقوم بمجموعة من التأثيرات بمختلف أنحاء الجسم لتجتمع في المحصلة وتخفف الضغط.

### الناهضات داخلية المنشأ للمستقبلات الأدرينية

مادة داخلية المنشأ endogenous أي مادة كيميائية تظهر بشكل طبيعي ضمن الجسم. المراسيل الكيميائية داخلية المنشأ في الجهاز الأدرينرجي هي الناقل العصبي النورأدرينالين وهرمون أدرينالين. كلاهما نواهض وتفاعل المستقبلات الأدرينية. ينتميان إلى مجموعة من المركبات تدعى كاتيكولامين catecholamine والتي دعيت بهذا الاسم لأنها تملك سلسلة ألكيل أمين مرتبطة مع حلقة كاتيكول catechol (ortho-dihydroxybenzene).

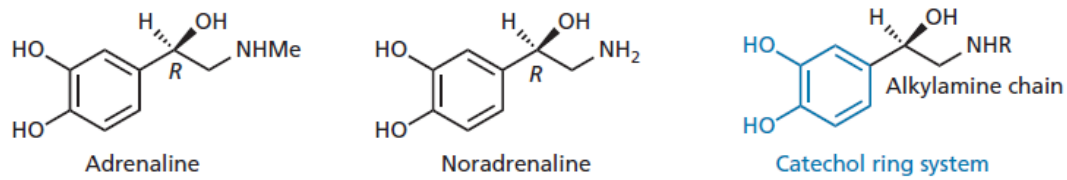


FIGURE 23.1 Adrenergic transmitters.

### التخليق البيولوجي للكاتيكولامينات

يصطنع NE ابتداء من التيروسين حيث يخضع لعملية هدركلية بواسطة تيروزين هيدروكسيلاز ويتحول إلى DOPA (دي هيدروكسي فينيل ألانين dihydroxyphenylalanine) ثم ينزع الكربوكسيل لينتج الدوبامين. يدخل الدوبامين داخل الحويصل عبر حوامل خاصة شديدة الألفة للكاتيكول أمينات ومن ثم تتم هدركلته إلى NE بواسطة dopamine  $\beta$ -hydroxylase.

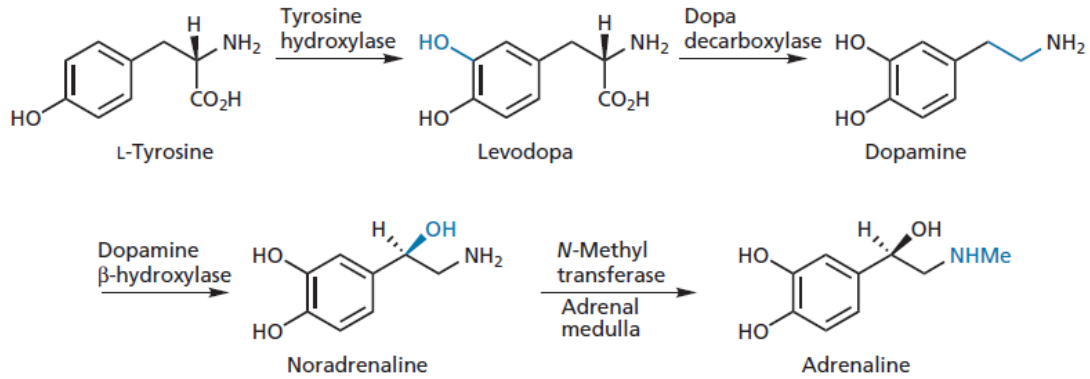
يمكن تثبيط تيروزين هيدروكسيلاز بواسطة ميتيروزين Metyrosine وتثبط عملية نقل الدوبامين إلى داخل الحويصلات بواسطة الرزبين Reserpine.

يتحرر NE بنفس آلية تحرر Ach وينتهي فعله بشكل مختلف عن Ach حيث ينتشر خارج المسافة المشبكية إلى الدوران حيث يستقلب في الكبد بفعل (monoamine oxidase (MAO), catechol-O-methyltransferase (COMT)



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

ويطرح كلوباً أو يعاد قبضه إلى الخلية قبل المشبكية من خلال نواقل خاصة NET حيث يخزن من جديد أو يتخرب بأنزيم MAO.



### استقلاب الكاتيكولامينات

يتحرر NE بنفس آلية تحرر Ach وينبى فعله بشكل مختلف عن Ach حيث ينتشر خارج المسافة المشبكية إلى الدوران حيث يستقلب في الكبد بفعل (catechol-O-methyltransferase (COMT), monoamine oxidase (MAO).

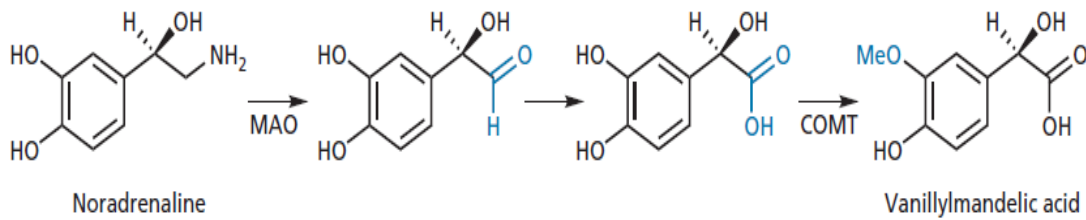


FIGURE 23.3 Metabolism of noradrenaline with monoamine oxidase (MAO) then catechol O-methyltransferase (COMT).

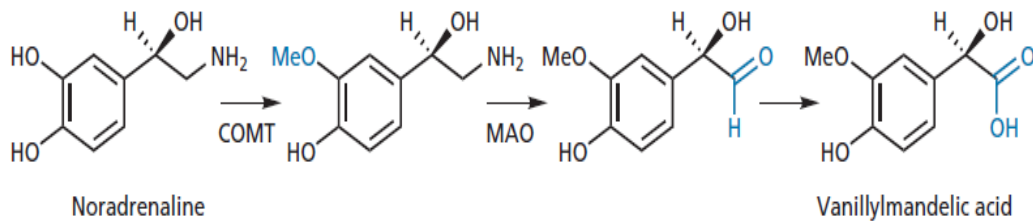
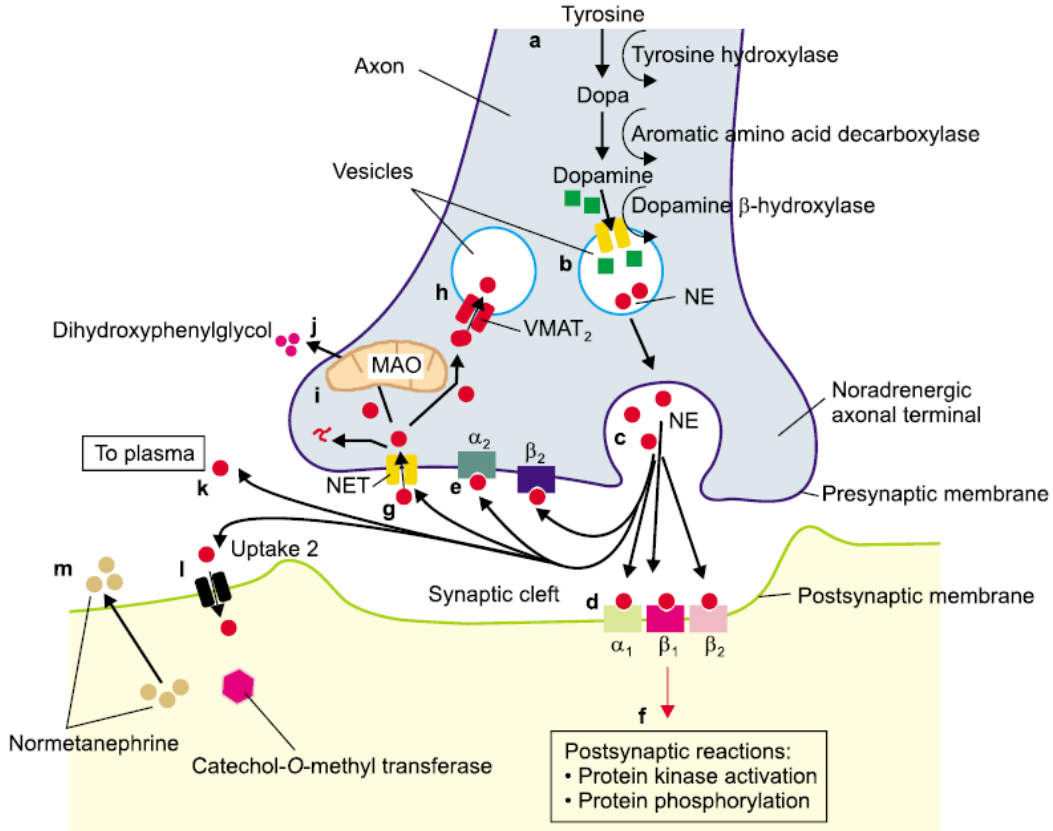
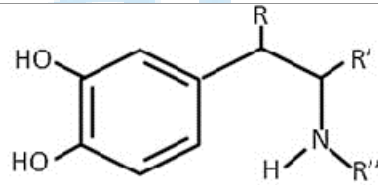


FIGURE 23.4 Metabolism of noradrenaline with catechol O-methyltransferase (COMT) then monoamine oxidase (MAO).

ويطرح كلويًا أو يعاد قبضه إلى الخلية قبل المشبكية من خلال نواقل خاصة NET حيث يخزن من جديد أو يتخرب بأنزيم MAO.

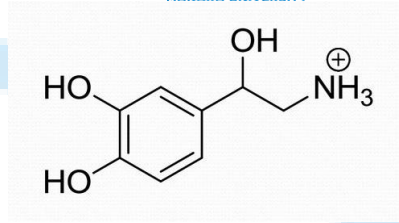


### بنية وخواص الكاتيكولامينات:



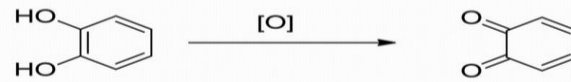
Adrenaline	R=OH	R <sup>1</sup> =H	R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub>
Noradrenaline	R=OH	R <sup>1</sup> =H	R <sup>2</sup> =H
Dopamine	R=H	R <sup>1</sup> =H	R <sup>2</sup> =H
Isoproterenol	R=OH	R <sup>1</sup> =H	R <sup>2</sup> =CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

- ثنائية الميل، تمتلك مجموعتين فينوليتين حمضيتين ومجموعة أمينية. في الـ pH الفيزيولوجي تكون متأينة بنسبة ٩٥٪.

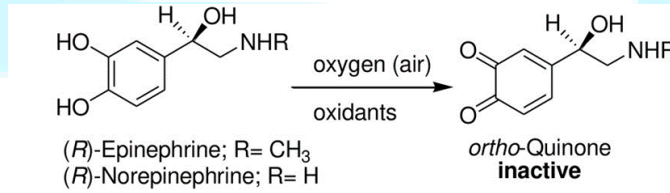


- غير ثابتة:

تتعرض الكاتيكول أمينات للأكسدة في وجود الأوكسجين (الهواء) أو عوامل مؤكسدة أخرى لإنتاج مركبات شبيهة *ortho-quinone*, والتي تخضع لمزيد من التفاعلات لإعطاء المنتجات الملونة. وبالتالي، غالباً ما يتم تثبيت محاليل الكاتيكول أمينات عن طريق إضافة مضادات الأكسدة مثل حمض الأسكوربيك أو بيسلفيت الصوديوم.



أكسدة الابينيفرين والنورابينيفرين:

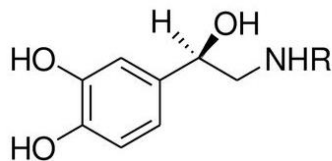


- انتهاء الفعل:

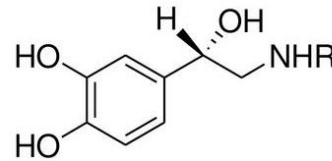
○ إعادة القبط:

○ يتم استقلابها في الكبد بواسطة أنزيم MAO, COMT

- التوضع الفراغي:



$(R)$ -Epinephrine; R= CH<sub>3</sub>  
 $(R)$ -Norepinephrine; R= H



$(S)$ -Epinephrine; R= CH<sub>3</sub>  
 $(S)$ -Norepinephrine; R= H

يمتلك الإبنيفرين والنورابينيفرين ذرة كربون غير متناظرة. الشكل الفعال هو الإينانتيومير *R*.

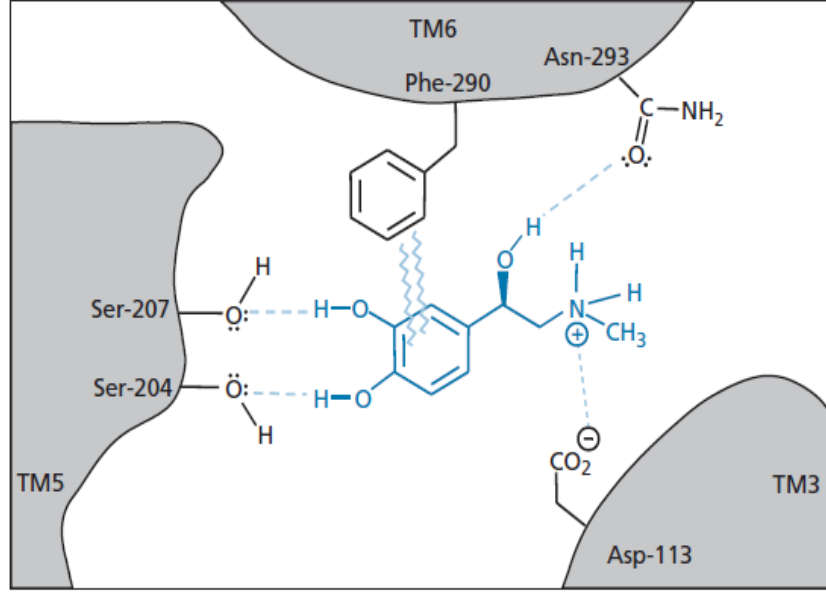


FIGURE 23.8 Adrenergic binding site.

تتأثر ثمالات السيرين (Ser-207, Ser-204) مع مجموعات الفينول في الكاتيكولامين عن طريق الروابط الهيدروجينية. كما تتأثر الحلقة العطرية للفينيل الانين (phe-290) مع حلقة الكاتيكول بواسطة تأثيرات فاندرفالس بينما تتأثر ثمالة الأسبارتيك (Asp-113) مع الأزوت المبرتن لمجموعة الكاتيكولامين من خلال تشكيل روابط أيونية وأيضاً هناك اقتراح نشوء ارتباطات هيدروجينية بين ثمالة الأسبارجين (Asn-293) ووظيفة الكحول ضمن بنية الكاتيكولامين.





جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

## علاقة البنية بالتأثير (SAR) Structure- Activity Relationship (SAR)

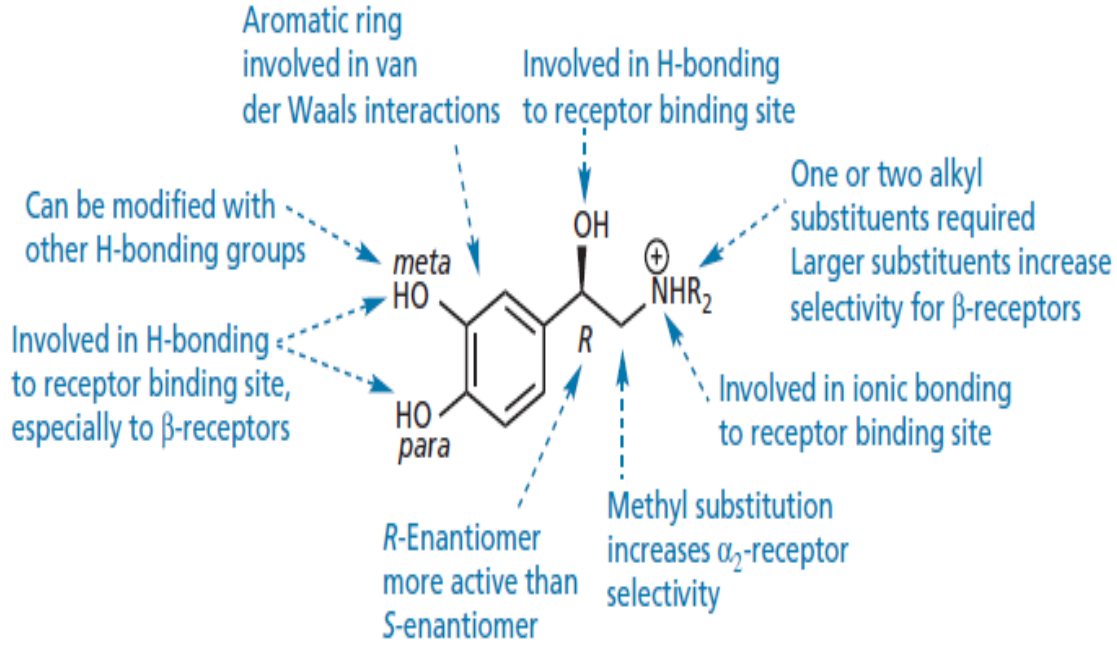


FIGURE 23.9 Important binding groups for adrenergic agents.

### مجموعات الارتباط المهمة ضمن بنية الكاتيكولامينات:

- مجموعة الكحول: يعد المصاوغ المرآتي R للنورأدرينالين أكثر فعالية من المصاوغ المرآتي S وهذا يدل على أن مجموعة الكحول الثانوية مكتنفة في حدوث تأثير رابطة هيدروجينية، أيضاً تتمتع المركبات التي تفتقر إلى مجموعة الهيدروكسيل (دوبامين مثلاً) بتأثيرات أقل بكثير ولكن احتفاظ المركب ببعض الفعالية يدل على أهمية مجموعة الكحول إلا أنها غير حاسمة.
- مجموعة الأمين: تكون متأينة ومتبرتنة بالباهاء الفيزيولوجي. تتمتع الأمينات الأولية والثانوية بفعالية أدرينرجية جيدة بينما تفتقر إليها الأمينات الثالثية وأملاح الأمونيوم الرباعية.
- متبادلا الفينول: كلاهما مهم. المركبات الأربعة التالية عديمة الألفة تجاه المستقبلات الأدرينرجية. يمكن استبدال مجموعات الفينول بمجموعات أخرى قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية.

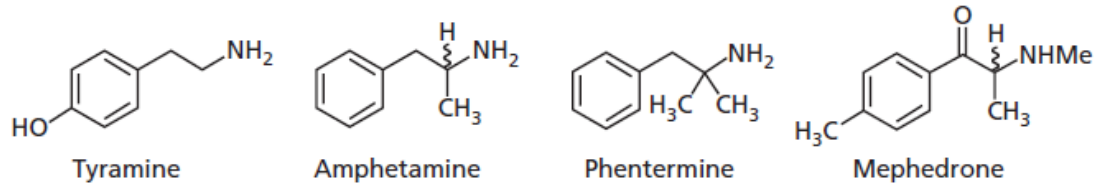
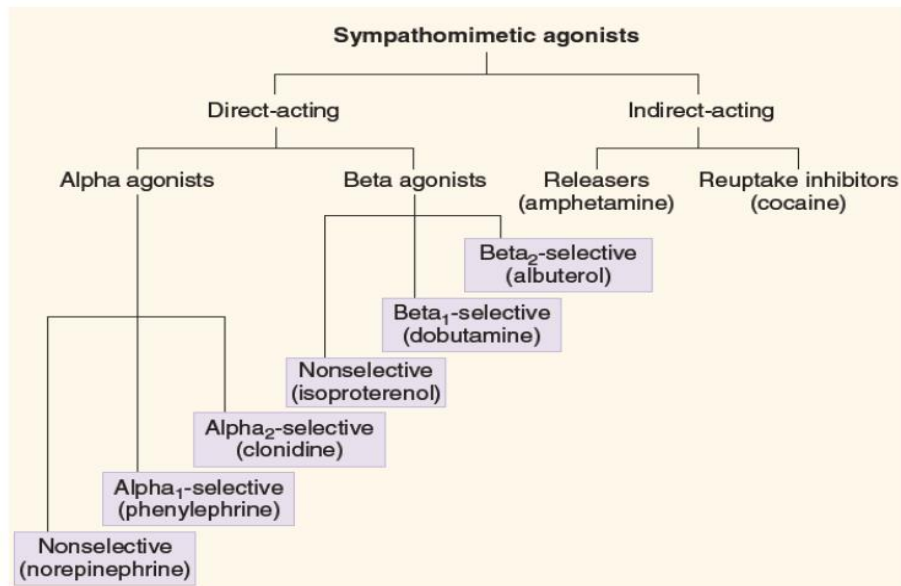


FIGURE 23.10 Agents that have no affinity for the adrenergic receptor.

- متبادلات الألكيل: المتبادلات الألكيلية على السلسلة الجانبية تنقص الفعالية الأدرينرجية تجاه مستقبلات ألفا وبيتا. لماذا؟؟ بسبب حدوث إعاقة تجسيمية تحصر تشكل الروابط الهيدروجينية مع الكحول أو أنها تمنع الجزيء من تبني الهيئة الفعالة.

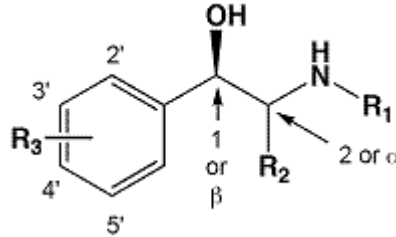
الناهضات الأدرينرجية Adrenergic agonists أو محاكيات الودي Sympathomimetics أو منبهات أدرينالية الفعل Adrenergic stimulants



## الناهضات الأدرينرجية

- النوأدرينالين Noradrenalin والأدرينالين: ناهض لمجمل الجهاز الأدرينرجي حيث يستعمل عادة في الحالات الإسعافية مثل السكتة القلبية أو التفاعلات التأقية. ماهي الأسباب التي جعلت من تطبيقاته السريرية محدودة:
  - عدم الاصطفائية
  - لا يمكن اعطائه فموياً وذلك نتيجة استقلابه سريعاً بواسطة أنزيمي COMT/ MAO في الأمعاء.
  - الاستقلاب السريع بواسطة أنزيمي COMT/ MAO ينتج عنه فترة تأثير قصيرة حوالي ١-٢ دقيقة.
  - خواصه الكارهة للماء المنخفضة.
- كان لا بد إذاً من البحث عن أدوية تحاكي التأثيرات الودية وتتمتع بخواص دوائية جيدة من فعالية وثبات وامتصاص ومدة تأثير ....

### ١. ناهضات فنيل إيتانول أمين Phenylethanolamine Agonists



✓ المتبادل R1 على نتروجين الأمين:

- المتبادلات الألكيلية على الأزوت N-alkyl substitution: الأدرينالين يتمتع بنفس الفاعلية تجاه نمطي المستقبلات الأدرينرجية بينما يتمتع نورأدرينالين بفاعلية أكبر تجاه ألفا. زيادة حجم المتبادل الألكيلي على الأزوت تؤدي إلى خسارة الفاعلية تجاه ألفا مع زيادة الفاعلية تجاه بيتا. يعد المضاهي التخليقي إيزوبرينالين (إيزوبروتيرنول) محفزاً قوياً للمستقبلات  $\beta$  (غير انتقائي) ومجرد من الفعالية الناهضة تجاه المستقبلات  $\alpha$ .

Molecule name	R1	Activity
Norepinephrine	H	$\uparrow \alpha, \beta$
Epinephrine	Methyl	$\alpha, \beta$
Isoproterenol\isoprenaline	Isopropyl	$\beta$
Colterol	t-butyl	$\beta_2$

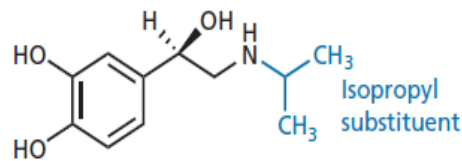
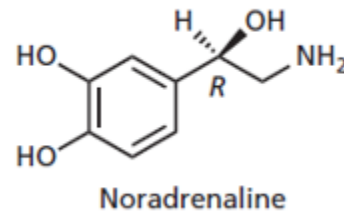
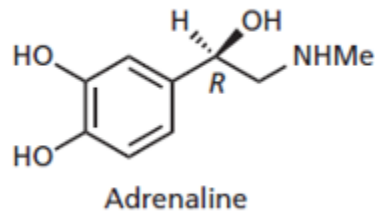
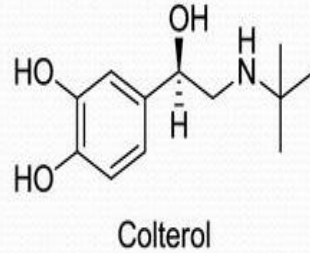


FIGURE 23.11 (R)-Isoprenaline.

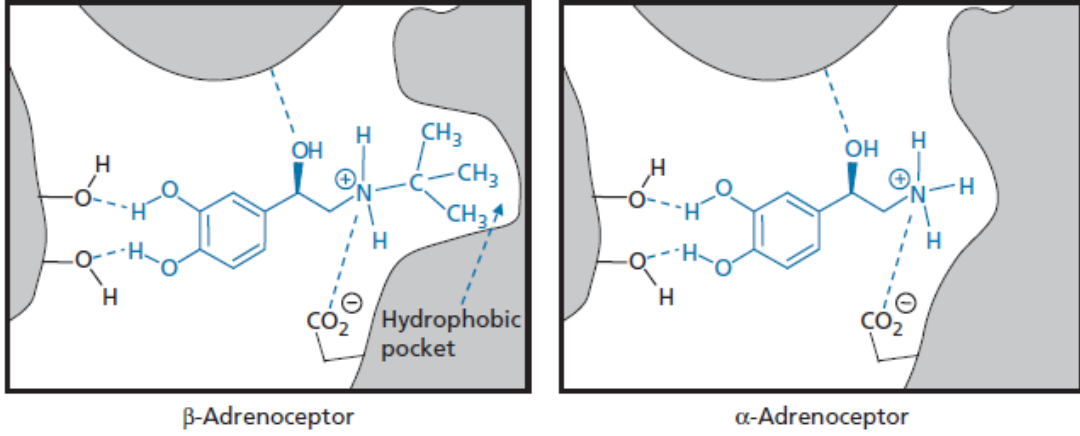


إن وجود مجموعة ألكيلية كبيرة الحجم على ذرة الأزوت مثل مجموعة إيزوبروبيل أو ثالثي البوتيل (t-butyl) هو أمر جيد بالنسبة للفعالية تجاه المستقبلات  $\beta$ . إلى ماذا يدل هذا؟؟؟

يعود السبب الى وجود أن مستقبلات  $\beta$  تمتلك جيب اضافي كاره للماء مجاور لثمالة حمض الاسبارتيك الذي يشكل رابطة أيونية مع مجموعة الأمين.

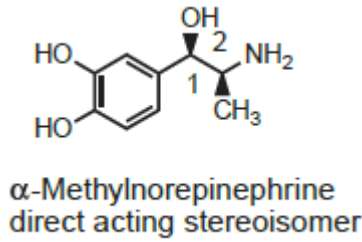


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



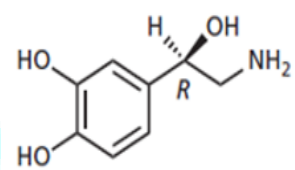
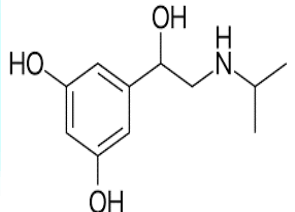
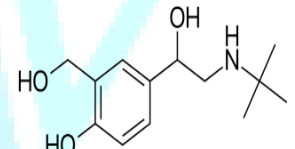
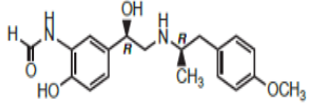
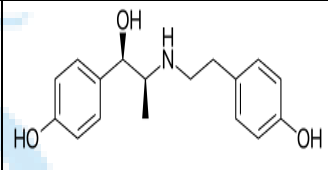
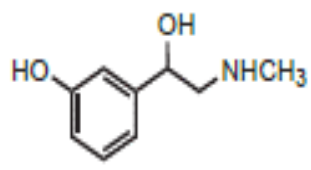
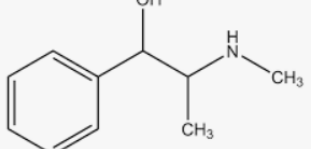
كما أن طول السلسلة الألكيلية (من ٢-١١ ذرة كربون\أكسجين) يعطي انتقائية لمستقبلات  $\beta$  مع زيادة الخواص الكارهة للماء وزيادة عبور الخلية مع زيادة في مدة التأثير.

- ✓ المتبادل R2 على الكربون  $\alpha$  بالنسبة للنروجين الأساسي، الكربون 2:
- المجموعات الألكيلية الصغيرة مثل ميثيل او ايتيل: تبطئ استقلاب الكاتيكول امينات بواسطة MAO ولكن لها تأثير قليل على مدة التأثير وذلك كونها تبقى ركيزة لأنزيم COMT
- الخواص الكاره للماء غالباً تظهر تحسن في الفعالية الفموية والفعالية على CNS
- اضافة متبادل في الموقع ٢ يخلق مركز كيرالي ثاني مما ينتج عنه مماكبات دياستيروميرية والذي قد تمتلك خواص بيولوجية مختلفة. يعود ذلك الى دور المتبادل في الارتباط بالمستقبل.



الايزومير 1R, 2S والذي هو ذو تأثير مباشر Direct acting يمتلك فعالية تجاه مستقبلات  $\alpha_2$  في حين أن الايزومير 1R, 2R يمتلك فعالية مقلدة غير مباشرة.

المتبادل R3 على الحلقة العطرية ✓

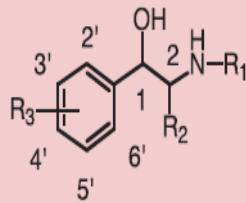
R3		MAO	COMT	الفعالية	
3, 4- di hydroxy	norepinephrine	✓	✓	$\alpha, \beta$	
3, 5- di hydroxy	metaproterenol	X	X	B2 ، قليل التأثير على مقارنة $\beta_1$ بايزوبروترونول. موسع قصبي	
3, Hydroxymethyl 4, OH	albuterol	X	X	B2 موسع قصبي	
3, Formylamino 4, OH	Formeterol	X	X	B2 موسع قصبي	
4, OH	Ritrodine	X	X	B2 وقاية من المخاض المبكر	
3, OH	phenylephrine	✓	X	$\alpha_1$	
H	ephedrine	✓	X	$\alpha, \beta$	



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

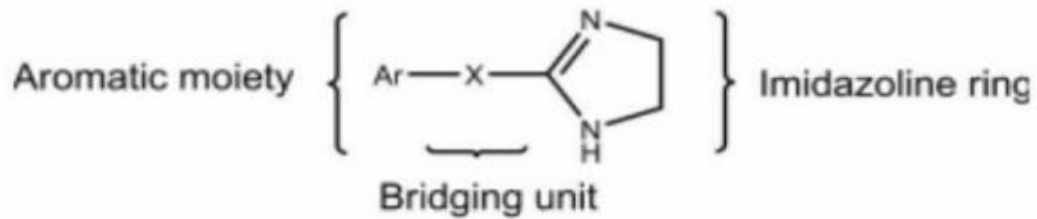
يلخص الجدول التالي الناهضات الأدرينية التابعة لمجموعة فنييل إيتانول أمين

TABLE 10.3 Phenylethanolamine Adrenergic Agonists

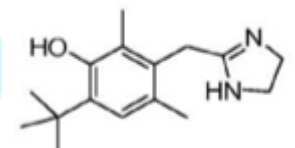
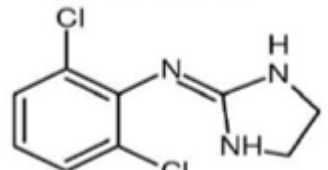


Drug	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Receptor Activity
Norepinephrine	H	H	3',4'-diOH	$\alpha + \beta$
Epinephrine	CH <sub>3</sub>	H	3',4'-diOH	$\beta \geq \alpha$
$\alpha$ -Methylnorepinephrine	H	CH <sub>3</sub>	3',4'-diOH	$\alpha + \beta$
Ethylnorepinephrine	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3',4'-diOH	$\beta > \alpha$
Isoproterenol	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3',4'-diOH	General $\beta$
Isoetharine	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3',4'-diOH	selective $\beta_2$
Colterol	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	3',4'-diOH	Selective $\beta_2$
Metaproterenol	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3',5'-diOH	Selective $\beta_2$
Terbutaline	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	3',5'-diOH	Selective $\beta_2$
Albuterol	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	3'-CH <sub>2</sub> OH, 4'-OH	Selective $\beta_2$
Phenylephrine	CH <sub>3</sub>	H	3'-OH	$\alpha$
Metaraminol	H	CH <sub>3</sub>	3'-OH	$\alpha$
Methoxamine	H	CH <sub>3</sub>	2',5'-diOCH <sub>3</sub>	$\alpha$
Ephedrine, pseudoephedrine	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	$\alpha + \beta$
Phenylpropanolamine	H	CH <sub>3</sub>	H	$\alpha + \beta$
Salmeterol	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3'-CH <sub>2</sub> OH, 4'-OH	$\beta_2 > \beta_1$
Formoterol	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OCH <sub>3</sub>	H	3'-NH-COH, 4'-OH	$\beta_2 > \beta_1$
Arformoterol ( <i>R,R</i> -formoterol)	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OCH <sub>3</sub>	H	3'-NH-COH, 4'-OH	$\beta_2 > \beta_1$

The optimum bridging unit (X) is usually a single methylene group or amino group.



X = usually CH<sub>2</sub> ( $\alpha_1$  agonists) or NH ( $\alpha_2$  agonists)

X	اسم المجموعة الكيميائية	الفعالية	مثال
CH <sub>2</sub>	2-Arylimidazoline	$\alpha_1$ agonist مضادات احتقان	<b>Oxymetazoline</b> 
NH	2-Aminoimidazolines	$\alpha_2$ agonist خافضات ضغط	<b>Clonidine</b> 

## ناهضات $\beta_2$ ومعالجة الربو $\beta_2$ -Agonists and the treatment of asthma

### $\beta_2$ -Agonist Phenylethanolamine

تعد ناهضات B2 الأكثر فائدة في الاستعمالات الطبية يمكن استعمالها كمرخية للعضلات المساء في الرحم من أجل تأخير المخاض المبكر لنكها تستعمل بشكل أكثر شيوعاً في معالجة الربو حيث أن B2 سائدة في العضلة المساء القصية فإن تنشيطها يؤدي إلى توسيع المجاري التنفسية.



- أدرينالين Adrenaline: توسيع المجاري التنفسية في الحالات الإسعافية. مفعوله قصير وله تأثيرات جانبية قلبية وعائية.
- إيزوبرينالين Isoprenaline أو إيزوبروتيرنول: يملك بعض الانتقائية تجاه مستقبلات  $\beta$  دوناً عن  $\alpha$  بسبب؟؟؟ وجود المتبادل لألكيلي الضخم على ذرة الأوت ولكن غير انتقائي على  $\beta_2$  وهذا يؤدي؟؟؟ ينشط  $\beta_1$  في القلب ويسبب تأثيرات قلبية وعائية غير مرغوبة.
- بينت الأبحاث إمكانية التوصل إلى مركبات انتقائية على  $\beta_2$  وذلك عبر إدخال متبادلات ألكيلية إلى السلسلة الجانبية التي تربط الحلقة العطرية والأمين وأو تبديل وتنوع المتبادلات الألكيلية على الأوت. على سبيل المثال إيزوثارين Isotharine انتقائية على  $\beta_2$  لكن مفعوله قصير الأمد. لماذا؟



**FIGURE 23.16** Metabolism of (*R*)- isotharine (COMT = catechol *O*-methyltransferase).

- المهمة الصعبة: ماهي المهمة الصعبة حالياً؟؟ سيتم استهداف مجموعة ميتا فينول؟؟ ما الهدف؟؟  
مضادات الربو:

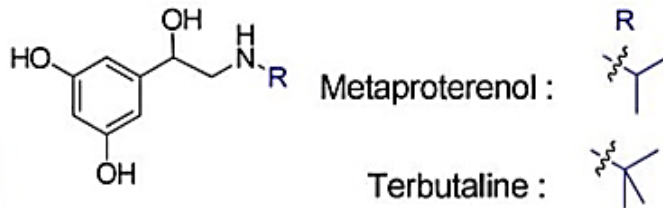
.A SHORT-ACTING  $\beta_2$ -ADRENERGIC AGONISTS

.B LONG-ACTING  $\beta_2$ -ADRENERGIC AGONISTS

.A SHORT-ACTING  $\beta_2$ -ADRENERGIC AGONISTS

○ Metaproterenol/terbutaline:

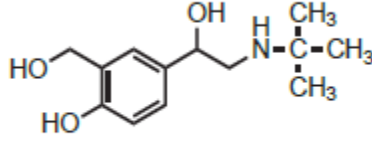
شادات انتقائية  $\beta_2$ . ولا يتم استقلالها من قبل COMT. تعطى فموياً او بالاستنشاق (بخاخات).



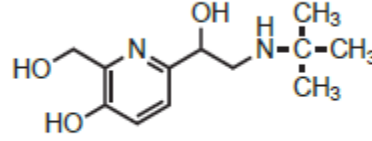


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

*Salbutamol = Albuterol (Ventolin), Pirbuterol, ○*



Albuterol



Pirbuterol

تم استبدال ميتا فينول بمجموعة هيدروكسي ميثيلين Hydroxymethylene

الاختلاف بين المركبين: حلقة بيريدن (*Pirbuterol*) بدلا من حلقة البنزن (*Albuterol*).

تتميز بوجود: ٣- ميتل هيدروكسي: شادات انتقائية  $\beta_2$  ولا تستقلب بواسطة COMT.

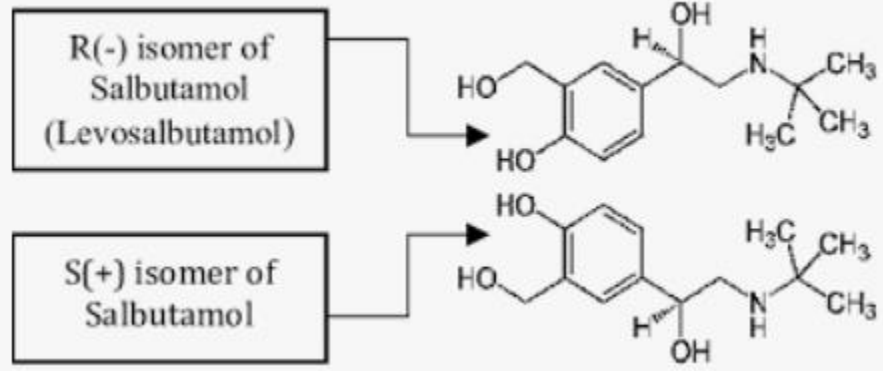
و متبادل ضخم على N: شادات انتقائية  $\beta_2$  ولا تستقلب بواسطة MAO. تستعمل كموسعات قصبات وتعطى كبخاخات.

بالنسبة للأبوتيرول: R-Albuterol (levoalbuterol) + S- Albuterol

أظهرت الدراسات أن S- Albuterol يمتلك تأثيرات تؤدي الى زيادة في ردة الفعل تجاه المحسسات مما يؤدي الى تشنج القصبات على عكس ليفوالبوتيرول R-enantiomer والذي يملك خواص موسعة للقصبات وأكثر فعالية من S بنحو ٦٨ مرة.

Levoalbuterol يتعرض لاستقلاب سريع مقارنة مع S الذي يتراكم ي الرئتين ويسبب آثار جانبية. عندما تم استخدام ليفوالبوتيرول بدلاً من المزيج الراسيمي،

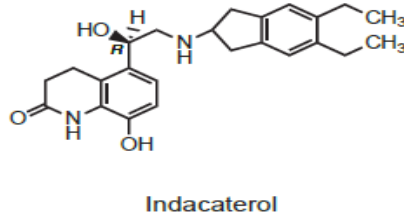
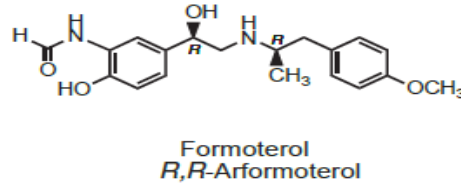
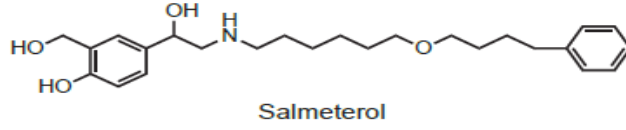
تم اعطاء فعالية موافقة للمزيج الراسيمي مع خفض الجرعة الى 1/4.





جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

## LONG-ACTING $\beta_2$ -ADRENERGIC AGONISTS .B



نعود فترة التأثير الطويلة الى زيادة الخواص الكارهة للماء والى الألفة الكبيرة للمستقبل.

### - Salmeterol

مقلد مع بداية بطيئة ومدة تأثير طويلة. سالميتيرول لديه نفس متبادل حلقة الفينيل R3 كما ألبوتيرول ولكن أيضاً يمتلك متبادل طويل ومحب للدسم على النتروجين (logP لسالميتيرول هو 3,88، مقارنة مع 0,66، لألبوتيرول).

يتميز السالميتيرول بأنه أكثر انتقائية لمستقبلات  $\beta_2$  بـ 50 ضعف من الألبوتيرول. أدلة كبيرة تشير إلى أن مدة تأثيره الطويلة (12 ساعة) ناتجة عن ارتباط مجموعة الفينيل الموجودة في نهاية السلسلة الجانبية المحبة للدسم مع منطقة محددة من مستقبلات  $\beta_2$ .

يوصف السالميتيرول عادة لحالات الربو المزمنة والتي تم علاجها سابقاً مع الشدات ذات المفعول القصير مثل ألبوتيرول. الاختلافات الملاحظة بين السالميتيرول واللبوتيرول هي بداية التأثير وومدة التأثير.

### - Formoterol, Arformoterol

يملك فورموتيرول 3' formylamino و 4' hydroxyl بالإضافة الى متبادل محب للدسم alkoxyphenylethyl على النتروجين. على الرغم أنه أقل حياً للدسم (logP = 1.6) من السالميتيرول، فإنه يمتلك مدة تأثير 12 ساعة

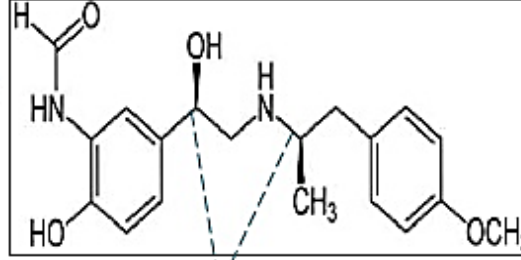


جَامِعَةُ  
الْمَنَارَةِ  
MANARA UNIVERSITY

مماثلة للسالميتيرول. كما أنه يمتلك بداية تأثير سريعة كونه أقل حبا للدهس من السالميتيرول. يعطى على شكل مسحوق جاف للاستنشاق، لأنه غير ثابت بالحرارة والرطوبة.  
فورموتيرول هو مزيج من R,R (-) و S,S (+):

- ايزومير R,R: Arformoterol له ألفة أكبر من الإيزومير S,S

Formoterol molecules  
(R,R)



Chiral carbon

- Indacaterol

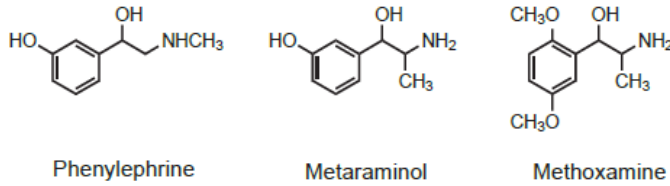
هو أحدث موسع القصبات، تمت المصادقة على استعماله لمعالجة الداء الرئوي الساد المزمن. على الرغم من أن logP indacaterol هو نفسه السالميتيرول (logP = 3.88)، OH pKa الفينول في إينداكاتيرول (pKa = 6.7) هو أقل بكثير من ذلك من السالميتيرول (pKa = 10.2). سيتواجد الأنداكاتيرول على شكل zwitterion في درجة الحموضة الفيزيولوجية (٧,٤). في حين أن السالميتيرول يحمل شحنة موجبة. يؤثر الفرق في حالة التأين على التفاعلات مع الأغشية الدهنية. نتيجة لذلك، indacaterol لديه مدة تأثير أطول بكثير ٢٤ ساعة مما سمح بإعطائه مرة واحدة يوميا.

جَامِعَةُ  
الْمَنَارَةِ

## ناهضات انتقائية للمستقبلات $\alpha$

### Selective $\alpha$ -Adrenergic Agonists

#### I. $\alpha$ 1-Agonist Phenylethanolamines: Metaraminol, Methoxamine, and Phenylephrine

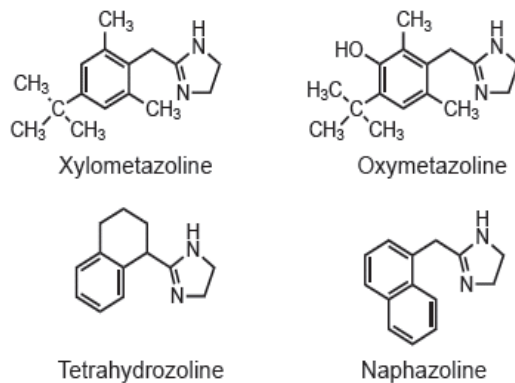


- لا تمتلك تأثير على القلب.
- ليست ركيزة لأنزيم COMT وبالتالي فترة تأثيرها أطول من النورأدرينالين.
- مقبضات وعائية لذلك تستخدم في معالجة انخفاض ضغط الدم خلال العمليات الجراحية أو عند حدوث الصدمة.
- يستخدم الفينيل افرين لمعالجة انخفاض ضغط الدم بالإضافة الى معالجة احتقان الأنف فمويًا وموضعيًا. كما يستعمل موضعياً لتوسيع الحدقة.

#### II. 2-Arylimidazoline $\alpha$ 1-Agonists

وجود متبادلات كارهة للماء على الحلقة يحسن الفعالية الشادة تجاه مستقبلات  $\alpha_1$ . تستخدم بسبب تأثيرها المقبض في معالجة احتقان العين والأنف.

Naphazoline, Xylomethazoline, Oxymethazoline, tetrahydrozoline,



**TABLE 10.4 Imidazoline  $\alpha_1$ -Agonists in Over-the-Counter Vasoconstrictors**

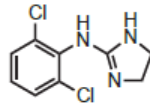
Drug	Nasal Decongestant	Eye Drops
Xylometazoline	Otrivin, Inspire	—
Oxymetazoline	Afrin, Duration, Neo-Syneprine, Vicks Sinex	Visine L.R. Ocu Clear
Tetrahydrozoline	—	Murine, Visine, Soothe
Naphazoline	4-Way Fast Acting, Privine	Naphcon, Clear Eyes

### III. $\alpha_2$ -Adrenergic Agonists: 2-Aminoimidazolines and Other $\alpha_2$ -Agonists

- Apraclonidine
- Brimonidine
- Clonidine
- Guanfacine
- Guanabenz
- Methyldopa
- Tizanidine

#### Clonidine -

تم تطوير الكلونيدين كمضاد احتقان أنفي، ولكن في التجارب السريرية المبكرة، وجد أنه يمتلك تأثيرات خافضة لضغط الدم بشكل كبير — على عكس كل التوقعات كمقبض وعائي.



Clonidine

يتميز الكلونيدين بقدرته على عبور الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي التأثير على مستقبلات ألفا المركزية  $\alpha_{2B}$  وبالتالي تعطي تأثيرات موسعة للأوعية وبالنتيجة يسبب انخفاض الضغط.

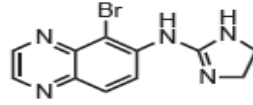


جَامِعَةُ  
الْمَنَارَةِ  
MANARA UNIVERSITY

لكن عند اعطاء الكلونيدين تظهر تأثيراته كرافع لضغط الدم من خلال التأثير على مستقبلات ألفا المحيطية  $\alpha_{2A}$  التي تسبب ارتفاع ضغط الدم لكن يتم الغاء هذا التأثير بسرعة ليعطي تأثيره على المستقبلات المركزية الموسع للأوعية الدموية.

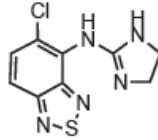
#### - Brimonidine/ Apraclonidine

يستخدمان بشكل رئيس لعلاج الجلوكوما وذلك من خلال التأثير على مستقبلات  $\alpha_2$  في العين حيث تخفض من إنتاج الخلط المائي وتحسن من تصريفه وبالتالي تخفف الضغط في العين.



Brimonidine

#### - Tizanidine

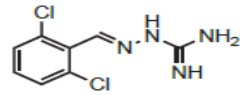


Tizanidine

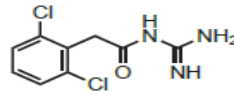
مرخي للعضلات من خلال تأثيره على مستقبلات  $\alpha_2$  المركزية في الدماغ والحبل الشوكي.

#### - GUANABENZ /GUANFACINE

من مضاهئات الكلونيدين مفتوحة الحلقة 'ring-opened analogs of clonidine'. يستخدم كخافض ضغط بنفس آلية تأثير الكلونيدين.



Guanabenz



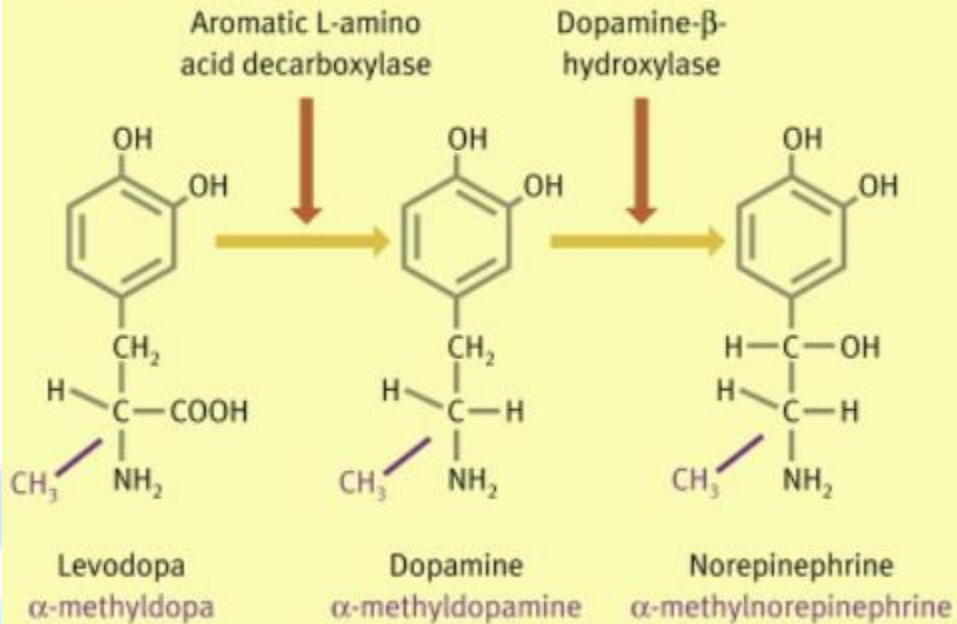
Guanfacine

#### - METHYLDOPA

لا يمتلك مجموعة الايميدازولين او غوانيديين لكنه طليعة دواء prodrug يعبر الحاجز الدموي الدماغي ليتحول الى مستقبله الفعال a-Methylnorepinephrine والذي يعمل كمقلد لمستقبلات  $\alpha_2$  المركزية ويعمل بنفس آلية الكلونيدين.



### Formation of a false sympathetic neurotransmitter from $\alpha$ -methyldopa



Selective $\alpha$ -Adrenergic Agonists		
$\alpha_1$	Phenylethanolamines	- Metaraminol, - Methoxamine - Phenylephrine
	2-Arylimidazoline	- Xylomethazoline, - Oxymethazoline, - tetrahydrozoline, - Naphazoline
$\alpha_2$	2-Aminoimidazolines	- Apraclonidine - Brimonidine - Clonidine - Guanfacine - Guanabenz

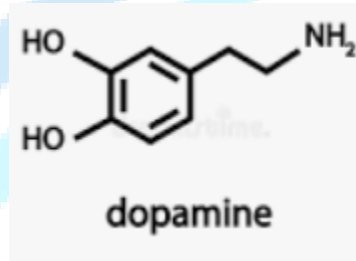


		- Methyl dopa - Tizanidine
--	--	-------------------------------

## β<sub>1</sub>-Adrenergic Agonists

### - DOPAMINE (فينيل إيتيل أمين)

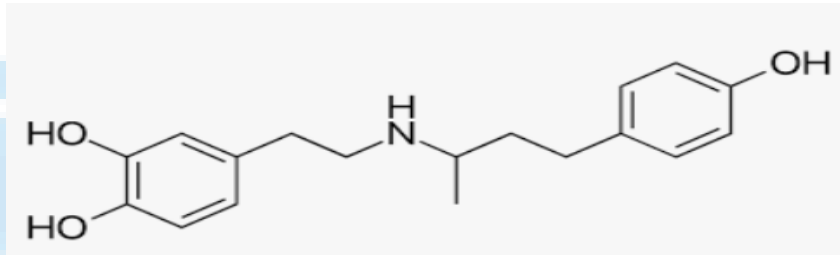
هو عبارة عن كاتيكول أمين مقلد للمستقبلات الدوبامينية. يسبب توسع للأوعية الكلوية فيزيد التروية الكلوية. كما يستعمل بسبب تأثيراته على مستقبلات β<sub>1</sub> القلبية. يتم استقلابه بواسطة أنزيمي MAO و COMT لذلك فترة تأثيره قصيرة مثل الدوبوتامين.



### - DOBUTAMINE مضاهي للدوبامين (كاتيكولامين تخليقي)

يملك مركزا غير متناظر. بالتالي يملك ايزوميرين R, S:

يتم استقلابه بواسطة أنزيمي MAO و COMT لذلك فترة تأثيره قصيرة مثل الدوبامين، وليس له فعالية فموية. يستخدم كدواء منشط قوي للقلب بعد العمليات الجراحية او في فشل القلب.



## Mixed-Acting Sympathomimetics

### PHENYLPROPANOLAMINES

#### • (-)-Ephedrine

منتج طبيعي تم استعماله في الطب الشعبي لسنوات عديدة. يملك مركزي عدم تناظر حيث يوجد الإيفدرين على شكل راسيمات من المصاوغين الفراغيين S,R و R,S. ينشط كل من المستقبلات الأدرينية



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

$\alpha$  و  $\beta$  . موسع قصبي، منبه قلبي، رافع للتوتر الوعائي Vasopressor وفي علاج احتقان الأنف. انظر إلى البنية الكيميائية للإيفدرين، هل الإيفدرين مقاوم لـ COMT؟ مقاوم لـ MAO؟ يعبر الـ BBB؟

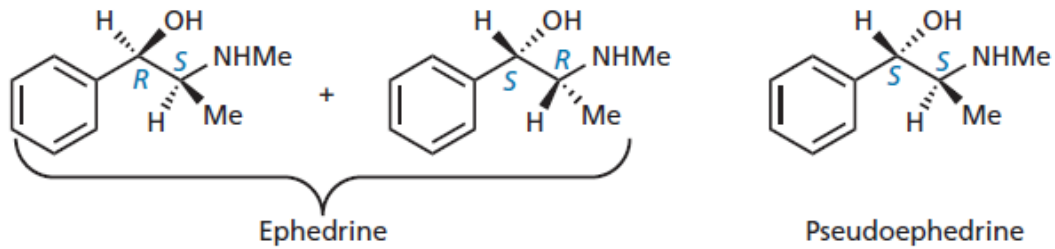
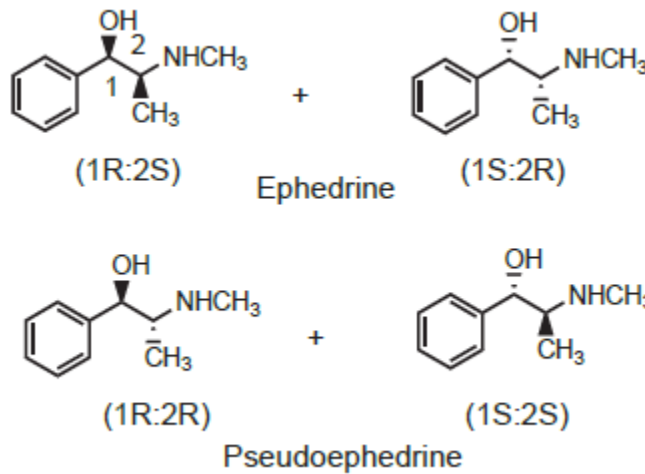


FIGURE 23.14 Ephedrine and pseudoephedrine.

الإيفيدرين لا يمتلك أي متبادلات فينولية على حلقة فينيل، فيعمل mixed-acting وفعالية فموية جيدة كونه ليس ركيزة لـ COMT. يفتقر إلى الرابطة الهيدروجينية للمبادلات الفينولية، الإيفيدرين هو أقل قطبية من المركبات الأخرى التي نوقشت حتى الآن وبالتالي تعبر الحاجز الدموي - الدماغي. بسبب قدرته على اختراق الجهاز العصبي المركزي، يستعمل الإيفيدرين كمنشط ويسبب آثار جانبية ناتجة عن تأثيره على الدماغ.

#### • (+)-Pseudoephedrine

هو الدياستيريومير للإيفيدرين. لا يمتلك تأثير مباشر. يسبب تقبض وعائي لذلك يستخدم في علاج احتقان الأنف.



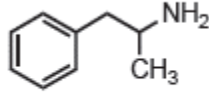
نلاحظ هنا مدى تأثير التوضع الفراغي على الفعالية.

### PHENYLISOPROPYLAMINES

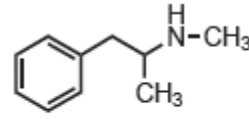
#### *Amphetamine and Methamphetamine*

من المشتقات الميتيلية للفينيل ايتانول أمين هي:

(S) *Amphetamine*, (S) *Methamphetamine*



Amphetamine



Methamphetamine

لا تمتلك متبادلات على الحلقة ولا مجموعة جانبية هيدروكسيلية، مما يعطيها خواص محبة للدسم فتعتبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة وتنبيه الجهاز العصبي المركزي. تعتمد الاستخدامات السريرية للأمفيتامين S ومشتقاته على فعاليتها كمنشط لجهاز العصبي المركزي CNS stimulant بالإضافة الى تأثيره المركزي ككابت للشهية suppressant. Appetite effects.

### Adrenergic receptor antagonists

#### ١. حاصرات المستقبلات الأدرينرجية Sympatholytic drug

##### ١- حاصرات ألفا $\alpha$ antagonists

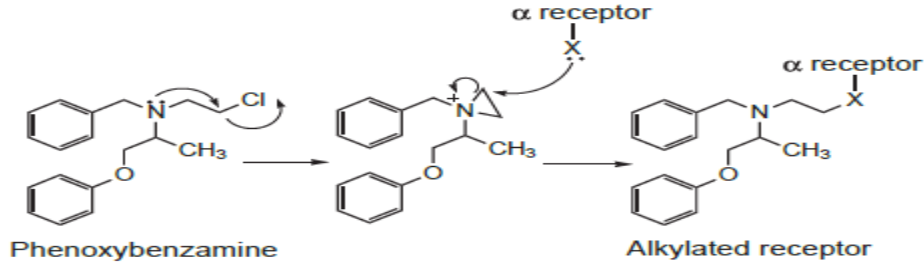
##### A. Nonselective $\alpha$ -Antagonists

##### • Phenoxybenzamine

يرتبط الفينوكسي بنزامين مع مستقبل ألفا برابطة تشاركية غير عكوسة.

هو من عائلة  $\beta$ -haloalkylamine والتي تقوم بألكلة مستقبلات  $\alpha$ . الإلكترونات الحرة للمجموعة الأمينية هي نيكليوفيلية nucleophilic، تحل محل ذرة الكلور في مجموعة  $\beta$ -chlorine (تفاعل ضمن الجزيئة intramolecular reaction) لتشكل أيون إيزيريدينيوم aziridinium ion. إذا حدث هذا التفاعل بجوار مستقبلات  $\alpha$ ، يمكن لمجموعة نوكليوفيلية X على المستقبلات بفتح أيون الإيزيريدينيوم فتتشكل رابطة تساهمية بين المستقبلات والدواء. تؤمن المتبادلات المرتبطة بالهالوألكيل أمين انتقائية للارتباط بمستقبلات  $\alpha$ . المجموعة النيوكلوفيلية X هي جزء من السلسلة الجانبية لحمض أميني، مثل تيول السيستئين

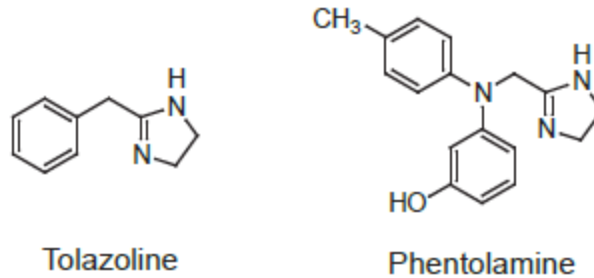
cysteine thiol, هيدروكسيل سيرين serine hydroxyl، أو مجموعة أمينية لثمالة الليزين lysine amino group، ولكن لم يتم تحديد المكان المحدد للارتباط في مستقبلات  $\alpha$ .



**FIGURE 10.12** Phenoxybenzamine alkylation of  $\alpha$ -adrenoceptors. X is a nucleophile, such as S, N, or O.

كون الفينوكسي بنزأمين يشكل روابط تساهمية مع المستقبلات بشكل غير عكوس، فلكي يتم التغلب على تأثيره هناك حاجة الى اصطناع مستقبلات جديدة لذلك، فإن مدة تأثيره طويلة حوالي 48 ساعة. لسوء الحظ، يمكن لهذا الدواء ان يقوم بألكلة جزيئات حيوية أخرى إلى جانب الهدف. لذلك كون هذا الدواء غير انتقائي nonselectivity ويسبب سمية، لذلك استعمل فقط في تخفيف الأثار الودية لورم القواتم pheochromocytoma، حيث يحدث تحرراً ضخماً للكاتيكولامينات من الورم.

• **Tolazoline and Phentolamine** (imidazoline nonselective  $\alpha$  antagonists)

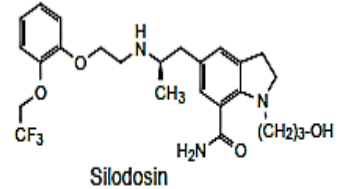
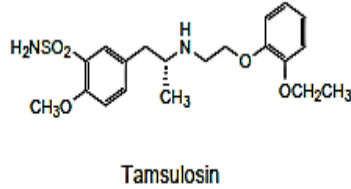
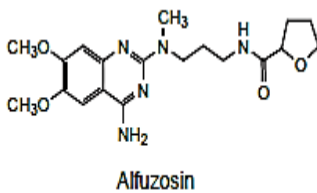
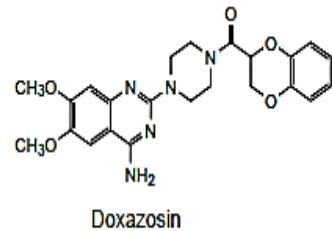
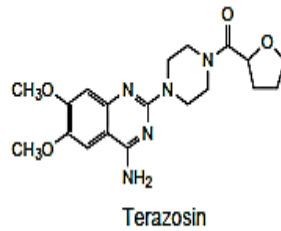
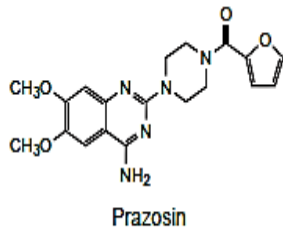
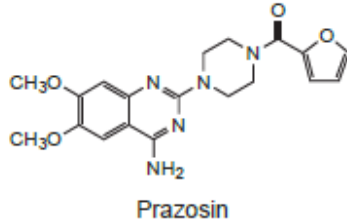


يسبب كلاً من الفينوتولامين وتولازولين تحفيز العضلات الملساء الهضمية والذي يشير إلى فعالية كولينية، وكما يسببان زيادة الإفراز المعدي، ربما من خلال تحرير الهستامين. بسبب هذه الأثار الجانبية وغيرها تم حصر استخدامها على علاج أعراض ورم القواتم.

**B. Selective  $\alpha$ 1-Antagonists** حاصرات ألفا-1 انتقائية

- Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Tamsulosin, Alfuzosin, Silodosin

- البرازوسين حاصر  $\alpha$  الانتقائي الأول تم اكتشافه في اواخر الستينات ١٩٦٠. هو الآن واحد من مجموعة صغيرة من حاصرات  $\alpha$ 1 الانتقائية والتي تتضمن ثلاثة خافضات ضغط كينوكزالين quinoxaline antihypertensives (terazosin, doxazosin, alfuzosin) و اثنان من بزن سلفوناميدات لاتحوي كينوكزالين (tamsulosin and silodosin) nonquinoxaline benzensulfonamides



- البرازوسين هو خافض ضغط كحال تيرازوسين ودوكسازوسين. تم اكتشاف المركبين الأخيرين في وقت لاحق لحصر مستقبلات  $\alpha_1$  في غدة البروستات وتخفيف أعراض تضخم البروستات الحميد.
- التامسولوسين والألفوزوسين أكثر انتقائية للنوع الفرعي من  $\alpha_1$ -adrenoceptor الموجودة في غدة البروستات وهي  $\alpha_{1A}$  مقارنةً مع تلك الموجودة في أنسجة الأوعية الدموية.
- سيلودوسين، هو الأكثر انتقائية لمستقبلات  $\alpha_{1A}$  الموجودة في البروستات. وهكذا، تامسولوسين، الفوزوسين، وسيلودوسين هي أدوية الخط الأول لعلاج تضخم البروستات الحميد وليس لديهم فائدة في علاج ارتفاع ضغط الدم. تمتلك هذه المركبات الثلاثة تأثيرات جانبية قلبية وعائية قليلة مقارنة مع تيرازوسين ودوكسازوسين.

## ٢- حاصرات بيتا $\beta$ adrenergic Blockers

حاصرات بيتا  $\beta$ -Adrenergic Blockers هي أدوية ترتبط بمستقبلات بيتا وبالتالي تمنع النورابينفيرين والابينفيرين من الارتباط بهذه المستقبلات وبالتالي تمنع حدوث التأثيرات الودية.

كان الجيل الأول من BBs غير انتقائي أي يحصر مستقبلات  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , أما الجيل الثاني فكان انتقائياً لمستقبلات بيتا ١.

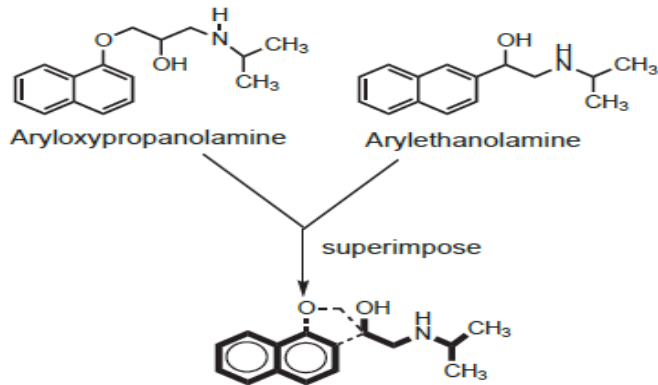
Structure–Activity Relationships (a)

جَامِعَةُ  
الْمَنَارَةِ

MANARA UNIVERSITY

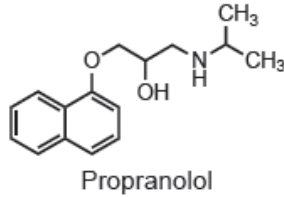


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

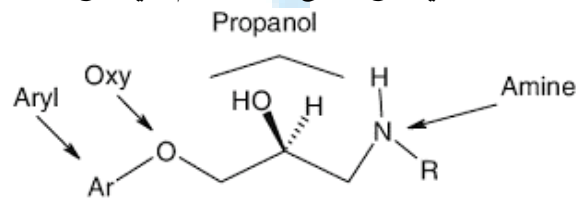


**FIGURE 10.14** Overlap of aryloxypropanolamines and arylethanolamines. The structures of prototype  $\beta$ -antagonists propranolol and pronethalol can be superimposed so the critical functional groups occupy the same approximate regions in space, as indicated by the bold lines in the superimposed drawings. The dotted lines are those parts that do not overlap but are not necessary to receptor binding.

الاكتشاف الرئيسي في تطوير حاصرات  $\beta$  هو تطوير بروبرانولول propranolol، والذي هو أريلوكسي بروبانولول أمين aryloxypropanolamine وحاصر  $\beta$  الأول الناجح سريرياً.



معظم حاصرات  $\beta$  المستخدمة حالياً سريرياً هي أريل أوكسي بروبانولول أمينات aryloxypropanolamine. قد وجدت حاصرات  $\beta$  استخدامات واسعة في علاج ارتفاع ضغط الدم وفي علاج الغلوكوما.



#### • PROPRANOLOL AND OTHER $\beta$ -BLOCKERS

استخدم بروبرانولول في البداية قدم لعلاج الذبحة الصدرية لكن بعدها اخضع لتجارب ليتم استخدامه لعلاج اضطراب نظم القلب antiarrhythmic. أثناء التجارب السريرية، تم اكتشاف ان البروبرانولول يمتلك خصائص خافضة للضغط antihypertensive properties وتم استخدامه على نطاق واسع لهذا الغرض لعقود. بالإضافة

إلى ذلك، بسبب خصائصه المحبة للدسم العالية وقدرته على اختراق الجهاز العصبي المركزي، وجد أن للبروبرانولول فائدة في علاج اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مثل القلق anxiety. يمكن اعتبار البروبرانولول مركب رئيس لحاصرات مستقبلات  $\beta$ .

يوجد حالياً في السوق الدوائية العديد من حاصرات بيتا سواء اللانانتقائية او الانتقائية ل  $\beta_1$ . تتميز بأنها: مشتقة من aryloxypropanolamines باستثناء sotalol. كما أن Metipranolol يمثل استثناء من القاعدة العامة والتي تقول أن المركبات المشتقة من 4-substituted phenyloxypropanolamines هو انتقائي لمستقبلات  $\beta_1$ .

Sympatholytic drug		
blockers $\alpha$	Nonselective $\alpha$ -Antagonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phenoxybenzamine</li> <li>- Tolazoline</li> <li>- Phentolamine</li> </ul>
	selective $\alpha_1$ -Antagonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prazosin</li> <li>- Doxazosin</li> <li>- Terazosin</li> <li>- Tamsulosin</li> <li>- Alfuzosin</li> <li>- Silodosin</li> </ul>
Blockers $\beta$	Nonselective $\beta$ -Antagonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bucindolol</li> <li>- Carteolol</li> <li>- Levobunolol</li> <li>- Nadolol</li> <li>- Penbutolol</li> <li>- Pindolol</li> <li>- Propranolol</li> <li>- Timolol</li> </ul>
	selective $\beta_1$ -Antagonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acebutolol</li> <li>- Atenolol</li> <li>- Betaxolol</li> <li>- Bisoprolol</li> <li>- Esmolol</li> </ul>

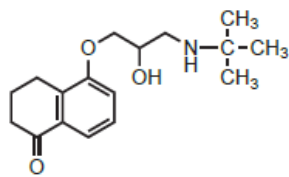




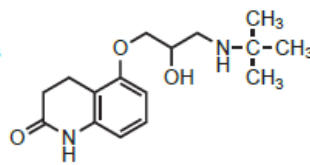
جامعة  
المنارة

MANARA UNIVERSITY

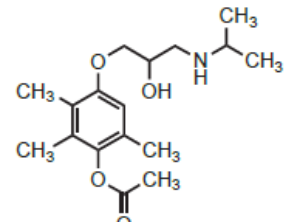
		<ul style="list-style-type: none"><li>- Metoprolol</li><li>- Nebivolol</li></ul>
Mixed $\alpha/\beta$ -blockers		<ul style="list-style-type: none"><li>- Carvedilol</li><li>- Labetalol</li></ul>



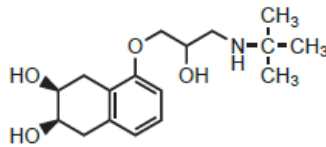
Bunolol  
Levobunolol, S(-) isomer



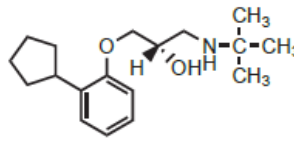
Carteolol



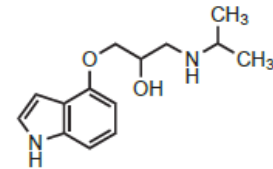
Metipranolol



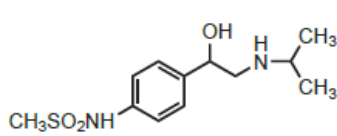
Nadolol



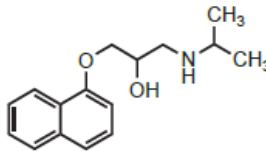
Penbutolol



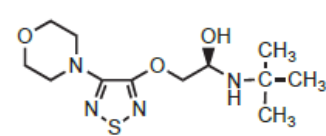
Pindolol



Sotalol



Propranolol



Timolol

Nonselective  $\beta$ -adrenergic antagonists.

جامعة  
المنارة

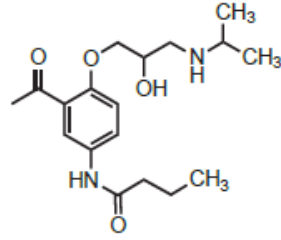
MANARA UNIVERSITY

Dr. Nathalie Moussa

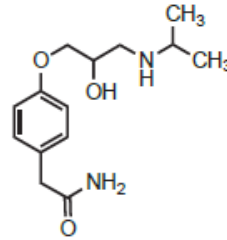
Manara University- Faculty of Pharmacy



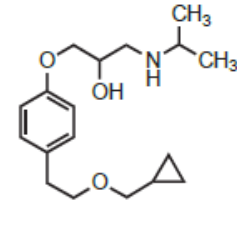
جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



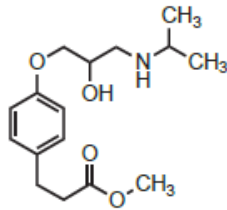
Acebutolol



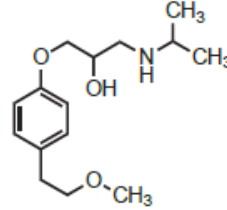
Atenolol



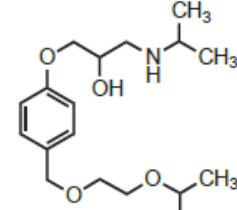
Betaxolol



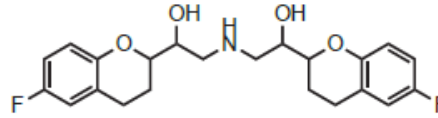
Esmolol



Metoprolol



Bisoprolol



Nebivolol

Selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonists.

### أدوية أخرى مؤثرة على نقل الإشارة الأدرينرجية adrenergic transmission

ناقشنا حتى الآن الأدوية التي تفعل (ناهضات) أو تحصر (مناهضات) المستقبلات الأدرينرجية والآن سنتحدث عن الأدوية التي تستهدف عملية نقل الإشارة الأدرينرجية.

- الأدوية المؤثرة على التخليق الحيوي للمركبات الأدرينرجية:  $\alpha$ -methyltyrosine ،  $\alpha$ -methyldopa
- مثبطات قبط نورأدرينالين إلى حويصلات التخزين: ريزرپين reserpine لم يعد يستعمل كخافض لضغط الدم
- تحرر نورأدرينالين من حويصلات التخزين: غوانيثيدين guanethidine (لم يعد يستخدم كخافض لضغط الدم) و بريتيليوم bretylium (معالجة اضطراب نظم القلب).
- مثبطات استرداد نورأدرينالين إلى العصبونات قبل المشبك: يتم إعادة النورأدرينالين إلى العصبون قبل المشبك بواسطة بروتين ناقل ويعتبر هذا البروتين هدفاً للعديد من الأدوية مثل مضادات الاكتئاب

ثلاثية الحلقة desipramine , imipramine , and amitriptyline

Dr. Nathalie Moussa

Manara University- Faculty of Pharmacy



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

- تم تطوير عوامل جديدة مضادة للاكتئاب ذات انتقائية أفضل وسميت بمثبطات استرداد النورأدرينالين الانتقائية (SNRIs). selective noradrenaline reuptake inhibitors مثل .....Reboxetine

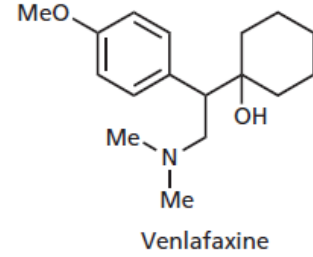
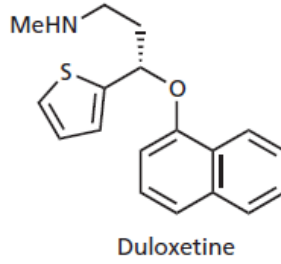
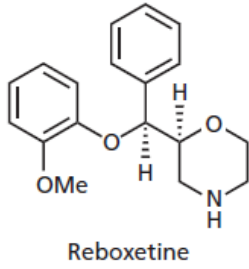


FIGURE 23.38 Reuptake inhibitors.

- من المثبطات المزدوجة التي تعمل على تثبيط استرداد نورأدرينالين و سيروتونين duloxetine, حيث تحصر البروتينات الناقلة لكل من نورأدرينالين وسيروتونين لكنها أشد انتقائية من مضادات الاكتئاب التقليدية ثلاثية الحلقة.
- يثبط بوبروبيون استرداد كل من نورأدرينالين ودوبامين يستعمل كمضاد اكتئاب وكمساعدة على الاقلاع عن التدخين.

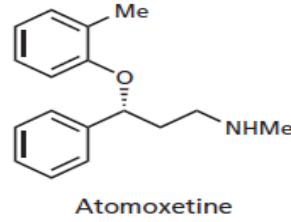
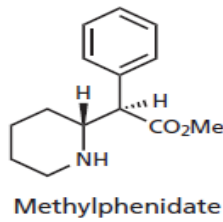
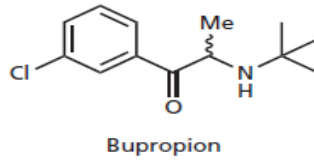


FIGURE 23.39 Adrenergic agents acting in the central nervous system.

- تستعمل المنبهات التي تعمل كمثبطات استرداد النورأدرينالين في معالجة نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD
- يثبط كوكائين قبط النورأدرينالين. فيزيد الفعالية الأدرينرجية المحيطة أما ضمن الجهاز العصبي المركزي فإنه يثبط استرداد الدوبامين.

MANARA UNIVERSITY

Dr. Nathalie Moussa

Manara University- Faculty of Pharmacy

- تتنافس بعض الأمينات مع نورأدرينالين على الروتينات الناقلة كونها شديدة الشبه ببنية النورأدرينالين وهي Ephedrine, tyramine, amphetamine (ناهضات غير مباشرة للجهاز الأدرينرجي).
  - تمت المصادقة على استخدام phenteramine ذو البنية شديدة الشبه بالأمفيتامين لاستعماله في كبت الشهية عند مرضى السمنة.
  - مثبطات الإنزيمات الاستقلابية: تعمل مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين MAOIs على تثبيط الإنزيم الاستقلابي أكسيداز أحادي الأمين MAO مؤدية إلى زيادة مستويات نورأدرينالين والكاتيكولامينات الأخرى.
- من هذه المثبطات Ephedrine, tyramine, amphetamine .  
وأيضاً

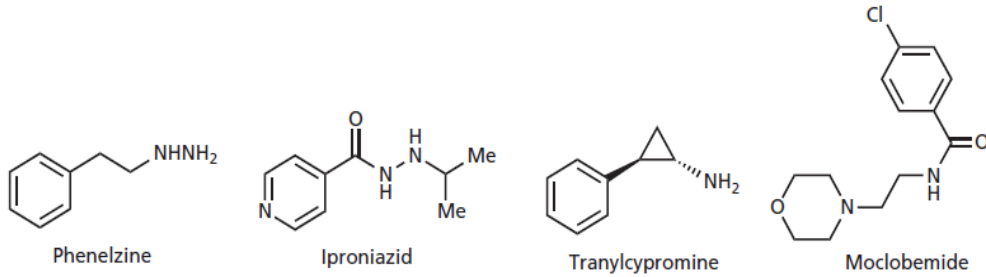


FIGURE 23.40 Monoamine oxidase inhibitors.

- ميكلوبميد انتقائي على أحد نظائر انزيم MAO وفعله عكوس فمستويات التيرامين المرتفعة تزيح المثبط من الانزيم MAO-A في المعى مما يسمح للانزيم باستقلاب التيرامين ومنع ارتفاع ضغط الدم الحاد.