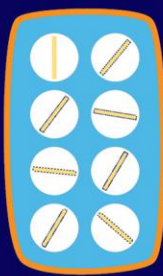


فارماکولوژی

دندان پزشکی ۱۴۰۲



استاد نعیمی

جلسه نهم

آدنرژیک ها (ادامه جلسه هشتم)

نویسنده و تایپیست :

پریا قاسمیان

ویراستار :

طاهره کلامی

گرافیک :

امیرحسین پریمی

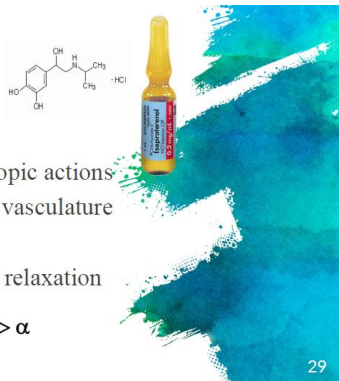




DROXIDOPA: به عنوان پیش دارو از آن استفاده می شود. از سد خونی مغزی عبور کرده و در مغز توسط آنزیم دوپا د کربوکسیلاز تبدیل به نوراپی نفرین می شود. این دارو برای درمان استفاده می شود. (یک نوعه اختلال فشار خون است که در آن بیمار دچار کاهش شدید فشار خون می شود و علت آن نوروژنیک است.)

ISOPROTERENOL: این دارو روی گیرنده های β_1 و β_2 affinity برابر دارد و دارای اثر بسیار ناچیز روی گیرنده های α است. پس می توان گفت این دارو آگونیست گیرنده های β_1 و β_2 است. (انتخابی گیرنده های β است اما چون روی هردو اثر می کند، nonselective است.)

Isoproterenol (Isoprenaline)



- Pure β_1 and β_2 agonist
- Positive chronotropic and inotropic actions
- Vasodilation in skeletal muscle vasculature
- Diastolic pressure might fall
- Good bronchial smooth muscle relaxation

$$\beta_1 = \beta_2 \gg \gg \gg \alpha$$

29

این دارو با اثر بر گیرنده های β_1 که در قلب هستند، هم باعث افزایش تعداد ضربان قلب (Positive chronotropic) و هم باعث افزایش قدرت انقباض قلب (inotropic actions) می شود. علاوه بر این، با اثر بر گیرنده های β_2 باعث وازودیلاتاسیون در عروق عضلات اسکلتی می شود و فشار دیاستولیک کاهش پیدا میکند. با توجه به این که گیرنده β_2 در عضلات صاف برونشیاها نیز وجود دارد، این دارو باعث اتساع این عضلات یا همان برونکودیلاتاسیون می شود و به همین دلیل در بیمارانی که دچار شوک آنافیلاکسی شده اند می تواند داروی خوبی باشد. * این دارو تنها به شکل تزریقی موجود است و به عنوان داروی بیمارستانی شناخته می شود.

DOPAMINE: پیش ساز نوراپی نفرین و یک اندوژن کاته کولامین (کاته کولامین درون زاد) محسوب می شود.

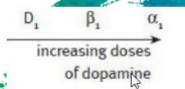
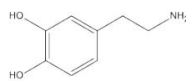
اگر دوپامین به عنوان دارو استفاده شود، با افزایش دور و تغییر مقدار دارو، affinity آن روی گیرنده عوض می شود. در مقادیر کم روی گیرنده های D_1 (گیرنده های دوپامینی که در عروق احشا و کلیه و طحال قرار دارند) اثر کرده و باعث اتساع آنها شده و فشار خون کاهش پیدا می کند. در مقادیر بیشتر از آن روی گیرنده های β_1 در قلب اثر کرده و باعث افزایش برون ده قلب می شود. در مقادیر بیشتر، دوپامین روی گیرنده های α_1 اثر کرده و با افزایش SVR (systemic vascular resistance) یا همان مقاومت عروق سیستمیک؛ فشار خون نیز افزایش پیدا میکند.



- میزان affinity دوپامین روی گیرنده ها: $D1 > \beta1 > \alpha1$
- $\beta1$: باعث افزایش cAMP و افزایش ضربان قلب می شود.
- $\alpha1$: مسیر اینوزیتول تری فسفات و PIP2 است و با افزایش کلسیم داخل سلولی، باعث افزایش

contraction عضلات صاف عروق و افزایش SVR می شود.

Dopamine

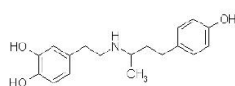


- Endogenous catecholamine (precursor to norepinephrine) that stimulates $D1$, $\beta1$, and $\alpha1$ adrenoceptors ($D > \beta1 > \alpha$).
- $D1$: renal and splanchnic vasodilation.
- $\beta1$: (G_s , \uparrow cAMP) \rightarrow \uparrow HR and inotropy.
- $\alpha1$: (PIP2 cascade) \rightarrow vascular smooth muscle contraction (\uparrow SVR).
- The net effect depends on the dose, but there is much overlap and individual variation:
- Low dose: $D1$ effects predominate \rightarrow \uparrow renal perfusion.
- Medium dose: $\beta1$ effects predominate \rightarrow \uparrow CO.
- High dose: $\alpha1$ effects predominate \rightarrow \uparrow SVR.

30

DOBUTAMINE: آگونیست خالص گیرنده های $\beta1$ است و با تغییر شکلی در ساختار دوپامین ساخته شده

Dobutamine



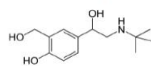
- Pure β_1 agonist
- Less chronotropic, but good positive inotropic actions
- Blood pressure might rise
- Administration: only i.v. infusion
- Application: treatment of heart failure



31

است. این دارو فقط به شکل رقیق شده داخل سرم تزریق می شود (به صورت قطره قطره) و تنها برای درمان نارسایی قلبی استفاده می شود. این دارو با افزایش بسیار اندک یا صفر تعداد ضربان قلب، قدرت انقباضی قلب را زیاد می کند که ویژگی بسیار مثبتی است.

Albuterol (salbutamol)



- Pure β_2 agonist
- Low cardiac effects
- Vasodilation in skeletal muscle vasculature
- Decreases diastolic pressure
- Good bronchial smooth muscle relaxation
- Applications: treatment of bronchial asthma & COPD, parturition prevention
- Other β_2 agonists: terbutaline, salmeterol, clenbuterol (veterinary only)



32

ALBUTEROL: آگونیست خالص گیرنده های $\beta2$ است. اثر آن بر روی قلب اندک و بیشتر باعث وازودیلاتاسیون در عروق عضلات اسکلتی و کاهش فشار دیاستولیک می شود. این دارو به شکل خوراکی و استنشاقی موجود است و برای ریلکس کردن عضلات صاف مجاری هوایی (مثلا در آسم)

استفاده می شود. موارد مصرف آن شامل بیماری های تنفسی مثل آسم و COPD و گاهی برای تعویق زایمان است. سایر دارو های $\beta2$ آگونیست: terbutaline, salmeterol, clenbuterol (veterinary only)

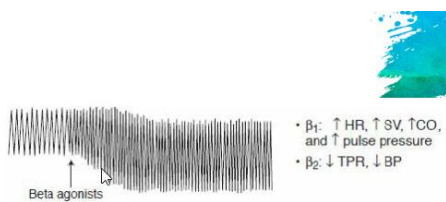


این اسلاید خلاصه ای از β آگونیست ها است. داروی ایزوپروترنول: $\beta_2 = \beta_1$ / داروی دوبوتامین: $\beta_1 > \beta_2$ و برای نارسایی قلبی استفاده می شود. دارو هایی که انتخابی β_2 هستند برای آسم استفاده می شوند. داروی

β Agonists

× Drugs and uses:

- × Isoproterenol ($\beta_1 = \beta_2$)
- × Dobutamine ($\beta_1 > \beta_2$): congestive heart failure
- × Selective β_2 agonists: salmeterol, albuterol, terbutaline (asthma); terbutaline (premature labor)
- × Selective β_3 agonist: mirabegron (overactive bladder)



mirabegron آگونیست خالص β_3 است و در شرایط overactive bladder یا بی اختیاری و تکرر ادرار استفاده می شود (باعث شل شدن عضلات مثانه و عدم تخلیه ادرار می شود).

▪ دارو های آدرژیک غیر مستقیم الاثر یا همان Mix action ها:

این دارو ها باعث افزایش آزاد سازی نوروترانسمیتر ها می شوند.

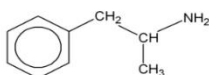


Amphetamine: یک داروی غیر کاته کولامینی است و فراهمی زیستی (oral bioavailability) خوبی دارد. اثر تحریکی روی CNS داشته و به همین دلیل مورد سو استفاده قرار میگیرد. این دارو باعث افزایش release آدرژیک ها می شود؛ یعنی باعث می شود مقدار نوروترانسمیترهای آدرژیک در سیستم اعصاب مرکزی افزایش پیدا کند. داروی متیل فنیدات یا همان ریتالین، برای ADHD و NARCOLEPSY (مشکلات خواب؛ کسانی که مدام خوابشان می آید) استفاده می شود. زیرا آدرژیک ها باعث افزایش سطح هوشیاری، کاهش خستگی، پر خونی CNS و... میشوند.



Amphetamine

- Non-catechol
- Good oral bioavailability
- CNS stimulant - more so than ephedrine
- Peripheral actions mainly through release of catecholamines from nerve terminals
- Clinical use of methylphenidate in narcolepsy and ADHD
- Psychostimulant
- Doping drug
- Weight loss
- Fen-phen: fenfluramine, phentermine
- Sibutramine (Meridia)
- Orlistat (Xenical)



آمفتامین می تواند به عنوان داروی دوپینگ در ورزشکاران؛ به عنوان داروی کاهش وزن به دلیل افزایش گلیکوژنولیز، افزایش تجزیه چربی ها و تحریک مرکز سیری در مغز و کاهش اشتها، استفاده شود.

اثرات جانبی دارو: ایست قلبی، خونریزی مغزی، آریتمی قلبی و...

سایر دارو های کاهش وزن: Fen-phen: fenfluramine, phentermine که باعث تحریک مرکز سیری در مغز می شود. Sibutramine (Meridia) روی سروتونین اثر می کند و باعث مهار بازجذب سروتونین و اپی نفرین از پایانه های عصبی می شود و اشتها را فرد سرکوب می شود. Orlistat (Xenical) باعث دفع چربی از بدن می شود و دارای عوارضی مثل عدم جذب ویتامین های محلول در چربی است.

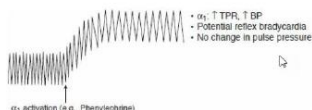
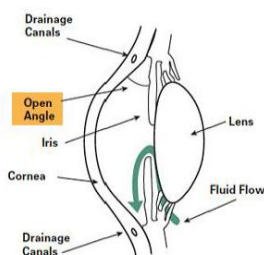
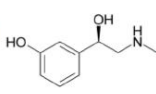
Phenylephrine: این دارو به صورت تزریقی، قطره بینی و قطره چشمی در بازار موجود است. آگونیست خالص گیرنده α بوده و باعث افزایش فشار خون می شود. اگر این دارو به صورت وریدی تزریق شود، فشار خون افزایش می یابد و با تحریک بارورسپتور ها در شریان کاروتید و قوس آئورت، باعث کاهش ضربان قلب می شود و در نهایت برادی کاردی رفلکسی اتفاق می افتد.

از آن برای درمان گلوکوم با زاویه باز، به صورت قطره چشمی استفاده می شود، که باعث گشادی مردمک یا میدریازیس می شود. در قطره بینی به عنوان ضد احتقان استفاده می شود، به این صورت که باعث انقباض عروق

بینی شده و از پر خونی آنها جلوگیری میکند.

Phenylephrine

- Pure α agonist
- Not a catecholamine – oral absorption
- Effective nasal decongestant
- Mydriatic
- Open angle glaucoma
- Used to raise BP
- Will evoke bradycardia reflex



گلوکوم با زاویه باز، زمانی است که کانال شل آسب ندیده و در نتیجه التهاب و تنگ شدگی نداریمو فنیل افرین باعث کاهش ترشح مایع زلالیه می شود.



■ آنتاگونیست های آدرژیک:

آنتاگونیست های گیرنده α : در عروق قرار دارند و باعث کاهش TPR و فشار خون می شوند. به صورت رفلکسی می تواند باعث تاکی کاردی و احتباس نمک و آب در بدن شود. موارد استفاده: ۱-

Hypertension: زیرا باعث کاهش فشار خون می شود. ۲- **Pheochromocytoma**

(nonselective α blocker): برخی می بخش مرکزی غده فوق کلیه است که به دلیل ترشح بیش از حد

اپی نفرین در این افراد، فشار خون بسیار بالا می رود. ۳- **Benign prostatic hyperplasia**

(selective α_1 blocker): یا همان BPH، هیپرپلازی خوش خیم پروستات است.

دارو های nonselective: به صورت رقابتی (مثل phentolamine) و غیر رقابتی (مثل phenoxybenzamine).

آلکالوئید های ارگو (Ergot alkaloids): داروی Ergonovine که برای میگرن استفاده می شود. البته در بازار زیاد موجود نیست.

Selective α_1 blocker: شامل دارو هایی مثل prazosin, doxazosin, terazosin, tamsulosin

است و برای کاهش فشار خون و در BPH استفاده می شود.

Selective α_2 blocker: مثل

mirtazapine. گیرنده α_2 انتهایی

سلول عصبی است که باعث آزادسازی

نوروترانسمیتر می شود.

α Receptor Antagonists

Decrease TPR and decrease mean BP

May cause reflex tachycardia and salt and water retention

Major uses:

- Hypertension
- Pheochromocytoma (nonselective α blocker)
- Benign prostatic hyperplasia (BPH; selective α_1 blocker)

Drugs:

Nonselective blocker: -phentolamine (competitive inhibitor),
- phenoxybenzamine (noncompetitive inhibitor)

Ergot alkaloids: Ergonovine

Selective α_1 blocker: prazosin, doxazosin, terazosin, tamsulosin

Selective α_2 blocker: mirtazapine (used as antidepressant)

β Receptor Antagonists

β_1 blockade:

- \downarrow HR, \downarrow SV, \downarrow CO
- \downarrow renin release

β_2 blockade:

-May precipitate bronchospasm (in asthmatics) and vasospasm (in patients with vasospastic disorders)

- \downarrow aqueous humor production

Metabolic effects

- Blocks glycogenolysis, gluconeogenesis
- \uparrow LDLs, TGs

آنتاگونیست های گیرنده β : دارو های β_1 blockade

باعث کاهش ضربان قلب، کاهش ترشح رنین و کاهش

برون ده قلب می شوند. β_2 blockade باعث

برونکواسپاسم می شوند زیرا باعث تنگی برونش ها و بروز

اختلالات آسم مانند می شوند. همینطور ترشح مایع

زلالیه را نیز کاهش می دهند. باعث مهار گلیکوژنولیز و

گلوکونئوژنز و افزایش LDL و تری گلیسیرید نیز می

شوند.

در این جدول شاهد دارو های β بلاکر هستیم. جدول به خوبی مطالعه شود.



Characteristics of Some Beta Blockers

ISA: فعالیت سمپاتیکی

Sedation: تسکین

Blood lipids: چربی خون

Drugs	β_1 -Selective	ISA	Sedation	Blood Lipids
Acebutolol	+	++	+	—
Atenolol	+	—	—	↑↑
Metoprolol	+	—	+	↑↑
Pindolol	—	++	+	—
Propranolol	—	—	+++	↑↑
Timolol	—	—	++	↑↑

*Intrinsic sympathomimetic activity

موارد استفاده β بلاکر ها: ۱- آنژین یا درد شدید قفسه سینه، hypertension، بعد از سکته قلبی

۲- آنتی ریتمیک (کلاس II: propranolol, acebutolol, esmolol) ۳- گلوکوم (از داروی timolol به عنوان قطره چشمی استفاده می شود و باعث کاهش فشار چشم می شود). ۴- میگرن، پرکاری شدید تیروئید، استرس (propranolol)

General uses of beta-blockers:

- Angina, hypertension, post-MI (all drugs)
- Antiarrhythmics (class II: propranolol, acebutolol, esmolol)
- Glaucoma (timolol)
- Migraine, thyrotoxicosis, anxiety (propranolol)

