ماهو الدّواء ؟

مادة يتناولها الإنسان المريض بناءاً على نصيحة طبيّة لتحقيق أحد الأغراض التالية :

١ـ الشفـاء من مرض معين .

مثل : استعمال مضادات حيوية للشفاء من عدوى (Infection) بواسطة البكتيريا .

٢ـ التخلص من أعراض معينة غير مريحة .

مثل : استعمال مضادات الحموضة (Hyper acidity) لإزالة الحموضة من المعدة .

أو استعمال الأدوية المسكنة للألم مثل : أعراض الصداع (Headache) .

٣ـ التعويض من نقص معين في الجسم .

مثل : الفيتامينات أو الهرمونات (نقصها في الجسم يسبب أمراض معينة)

من أين يأتي الدّواء ؟

المستحضر الصيدلاني للدواء قد يكون مركب من مادة واحدة أو عدة مواد ويقوم بعلاج مرض أو خلل في الجسم ، ويتم الحصول على المادة الفعّالة من أحد المصادر التالية :النبات او الانسان او الحيوان

علـم الأدويـة Pharmacology: هـذه الكلمـة مشـتقة مـن دمـج لكلمتـين باللغـة اليونانيـة: Pharmakon (دواء) + logos (دراسة)، وبالتـالي فهو العلم الذي يدرس التأثيرات المتبادلة بين الدواء والكائن الحي.

التأثيرات الدوائية Pharmaco*dynamics*: تتضمن دراسة التأثيرات التي يُحدِثها الدواء في الكائن الحي من خلال دراسة تفاعل الدواء مع الهدف الحيوي أو المستقبِل.

الحرائـك الدوائيـة Pharmaco*kinetics*: تتضـمن دراسـة تـأثير الكـائن الحـي علـى الـدواء وبالتالي دراسة العوامل التي تحدد كمية الدواء في مواقع التأثير بعد إعطائه بأوقات متباينة.

دستور الأدوية (Pharmacopeias) :
وهو المرجع الدوائي للأدوية المسجلة لدولة ما ، ويحتوي على معلومات مهمة لدواءٍ ما كتركيبه أو تفاعله أو جرعته وطرق الكشف عنه والتعرف عليه .

الإدمـــان (Addiction) :
حسب تعريف منظمة الصحة العالمية (WHO) :
هو خدر أو سكر مُزمن للفرد أو المجتمع وينجم عن تعاطي الفرد لغرض غير طبي لأحد الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي .

التحمُّل (Tolerance) :
هو تدنّي التجاوب الفسيولوجي مع تكرار تناول الجرعات من الدواء ذاته والحاجة الى زيادة الجرعة للإبقاء على تأثير ثابت .

وينقسم التحمّل إلى ثلاثة أقسام :
أقسام التحمُّل (Tolerance)

التحمّل الإستقلابي (Metabolic Tolerance) :
هو زيادة نشاط استقلاب الدواء داخل الجسم ويؤدي ذلك إلى سرعة تكسره وبالتالي تدني تأثيره على الجسم .

التحمل الخلوي (Cellular Tolerance) :
هو تضاؤل تأثير الدواء نتيجة حساسيته على المستقبِل وبالتالي تتضاءل قدرته على الإستجابة ، وتؤدي هذه الظاهرة إلى تكيّف خلوي غير معروف في آلية عمل الدماغ .

التحمّل المتصالب (Cross Tolerance) :
هو أن يؤدي تناول دواء مثبط لوظيفة من وظائف الجهاز العصبي بكثرة إلى ظهور تحمّل لدواء مثبط آخر .

الجرعـة (Dose) :
هي كمية الدواء اللازمة تغير وظيفة عضوية لأجل علاج أو تشخيص أمر معين أو مرض معين .

النظام العلاجي (Dosage regimen) :
هو استمرار استعمال الدواء ، ويشمل الجرعة الدوائية وتكرار استعمالها ومدة إعطائها .

التـآزر (Synergism) :
يحدث عندما يزيد دواء من فعالية دواء آخر ، بحيث يكون تأثيرهما معاً أكبر من المجموع الحسابي لتأثير الدوائين عندما يُعطى كلاً منهما على حده .

الإضافـة (Addition) :
يحدث عندما يُضاف تأثير دواء لتأثير دواء آخر ويساوى التأثير الإجمالي لتأثيرهما عندما يُعطى كلاً منهما على حدة .

التأثيرات الجانبيـة (Side effects) :
هي التأثيرات الغير مرغوبة ، وتكون أعراض خفيفة مُحتملة لاتترك أثراً خطيراً للدواء مثل : الصداع ،والغثيان ، والحكة وبعض البقع على الجلد و زغللة العينين ، وقد يكون التأثير خطيراً ومُدمّراً أحياناً أُخرى .

كيف يصل الدواء الى مكان التأثير ؟
يصل الدواء الى مكان التأثير بانتقاله من مكان إعطائه أو تناوله عبر القنوات المختلفة في الجسم ليصل للدورة الدموية ومنها الى مكان التأثير ، ويعتمد انتقال الدواء عبر هذه القنوات على قدرة نفاذيّته عبر الأغشية الخلوية
وهنالك عدة عوامل تعتمد عليها نفاذيّة الدواء :
١- الوزن الجزيئي للدواء .
٢- درجة ذوبانه في الشحوم .
٣- درجة تأيّنه في الوسط الحيوي الذي يوجد فيه هذا الدواء.

١- الإنتشار المائي :

حيث ينتقل الدواء عبر الغشاء الحيوي خلال القنوات المملوءة بالماء ، ولكي يمر الدواء عبر القنوات لابد ان يكون ذو حجم جزيئي أقل من (١٥٠جم/مول) ، وأن تكون له قابلية الذوبان في الماء ، وتوجد هذه القنوات بكثرة في الأوعية الدموية الشعرية خارج الجهاز العصبي المركزي ، كما ان وجودها محدودٌ
ماهو الإنتشار السّلبي (Passive) ؟
هو استعمال الدواء عبر الأغشية الحيوية من تركيز أعلى إلى تركيز أدنى بدون استخدام الطاقة في عملية النقل
ماهو الإنتشار النشط (Active) ؟
هو انتقال الدواء من تركيز أدنى إلى تركيز أعلى باستخدام الطاقة في عملية النقل

٢- الإنتشار الدّهنـي (Lipids) :

يمر الدواء عبر الغشاء الحيوى الشّحمى نفسه ، حيث يعتمد مروره على : درجة ذوبان الدواء فى الشحم ، فكلما كان معامل الذائبية عالي كلما دل ذلك على أن الدواء ذائب في الشحوم ، ومن ثم مروره بيسر وسهولة عبر الاغشية الحيوية .

* درجة التأين (Degree of ionization) :

يعبّر عن درجة التأين للدواء فى الوسط الحيوي ، ويكون الدواء فى الوسط الحيوي للجسم إما على هيئة متأينة (حامل للشحنة) أو على هيئة غير متأينة (غير حامل للشحنة) .

الجزء الغير حامل للشحنة (الغير متأين) هو الذي يستطيع المرور عبر الأغشية الخلوية لأن درجة ذوبانه عالية في الشحوم .

* الأس الهيدروجيني للوسط الحيوي (PH) :

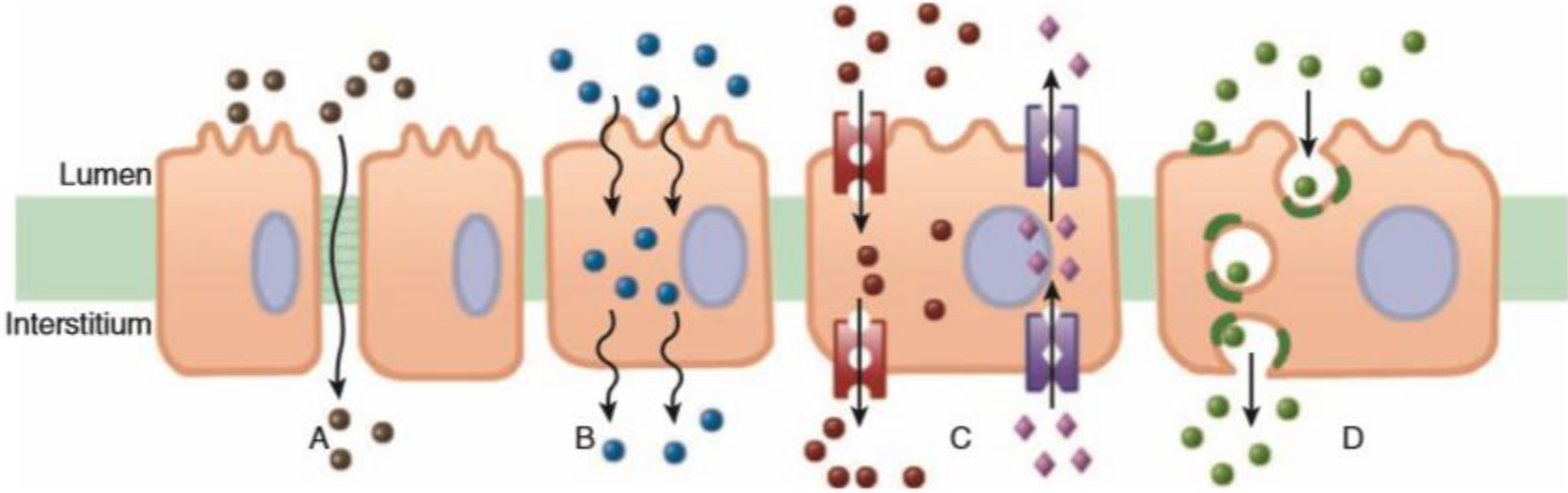
يؤثر الـ(PH) على درجة تأين الدواء ، ففى الوسط القلوي تتأين الأحماض الضعيفة وتقل بذلك فرصة مرورها عبر الأغشية الخلوية ، ويحدث العكس للقواعد الضعيفة ، أما في الوسط الحمضي فيتم تأين القواعد الضعيفة ولاتتأين الأحماض الضعيفة ، وتستعمل هذه الخاصية في التخلص من بعض الأدوية عند تناولها بجرعات سُمّية عالية .

٣- الإنتشار الحـامل :

حيث توجد في هذه الحالة بعض الخلايا على الغشاء ، وتقوم بحمل الدواء من جهة إلى جهة أخرى .

٤- الإمتصاص الخلـوي :

حيث تتم بلعمة جزيئيـة للدواء بواسطة حُويصلات معينة موجودة في الغشاء الحيوي ، وهذه الحويصلات تنقل الدواء إلى الجهة الأخرى حيث يتم اخراجه ، وهذا النّقل قليل ونادر الحدوث .



(A) إنتشار المواد المحبة للماء عبر القنوات المائية الموجودة في الوصلات بين الخلايا مثل الوصلات المحكَمة.

(B) الإنتشار المنفعل Passive Diffusion: عبر الجزء الدسم في الغشاء الخلوي ويتم بتأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض، لا يحتاج إلى طاقة، لا يحصل تنافس بين المواد عند العبور بهذه الآلية.

(C) الإنتشار المسهَّل Facilitated Diffusion: عن طريق الإرتباط بالمستقبلات وهو يشبه الإنتشار المنفعل إلا أنه يتم من خلال المرور عبر بروتينات خاصة لتسريع عملية النقل.

(D) البلعمة والإحتساء الخلوي Endocytosis: إحاطة المركب بالغشاء الخلوي ونقله على شكل حويصل إلى داخل الخلية.

Pharmacokinetics

علم حركية الدواء :

إن علم حركيّة الدواء يعتني بما يفعله الجسم بالدواء ، أي كيفية حركة الدواء في الجسم وماذا يحدث له إلى أن يتم التخلّص منه ، وذلك عن طريق امتصاصه ومن ثم توزيعه ثم استقلابه وأخيراً اخراجه .

أولاً – الإمتصاص :

ويعتمد امتصاص الدواء على عدة عوامل نذكر منها :

١- طريقة تناول الدواء :

يُتناول الدواء بغرض العلاج بعدة طرق لكلٍّ منها سلبياتها وايجابياتها ، حيث تؤثر طريقة التناول على درجة الإمتصاص .

* أهم طرق تناول الدواء :

أ)- عن طريق الفم (Oral) :

مُعظم الأدوية يتم تناولها عن طريق الفم ، ولذلك فإن لها عدة مزايا فهي سهلة التناول وآمنة وأكثر اقتصاداً في التكلفة ، ولانحتاج لشخص متخصص لإعطاء الدواء .

سلبيّاتها :

١- بعض الأدوية تتكسر بالمعدة والأمعاء فلا تصل إلى مكان التأثير المطلوب ، وبعض الأدوية لاتُمتص بشكل كافٍ ، وبعضها تُستقلَب نتيجة مرورها عبر الكبد .

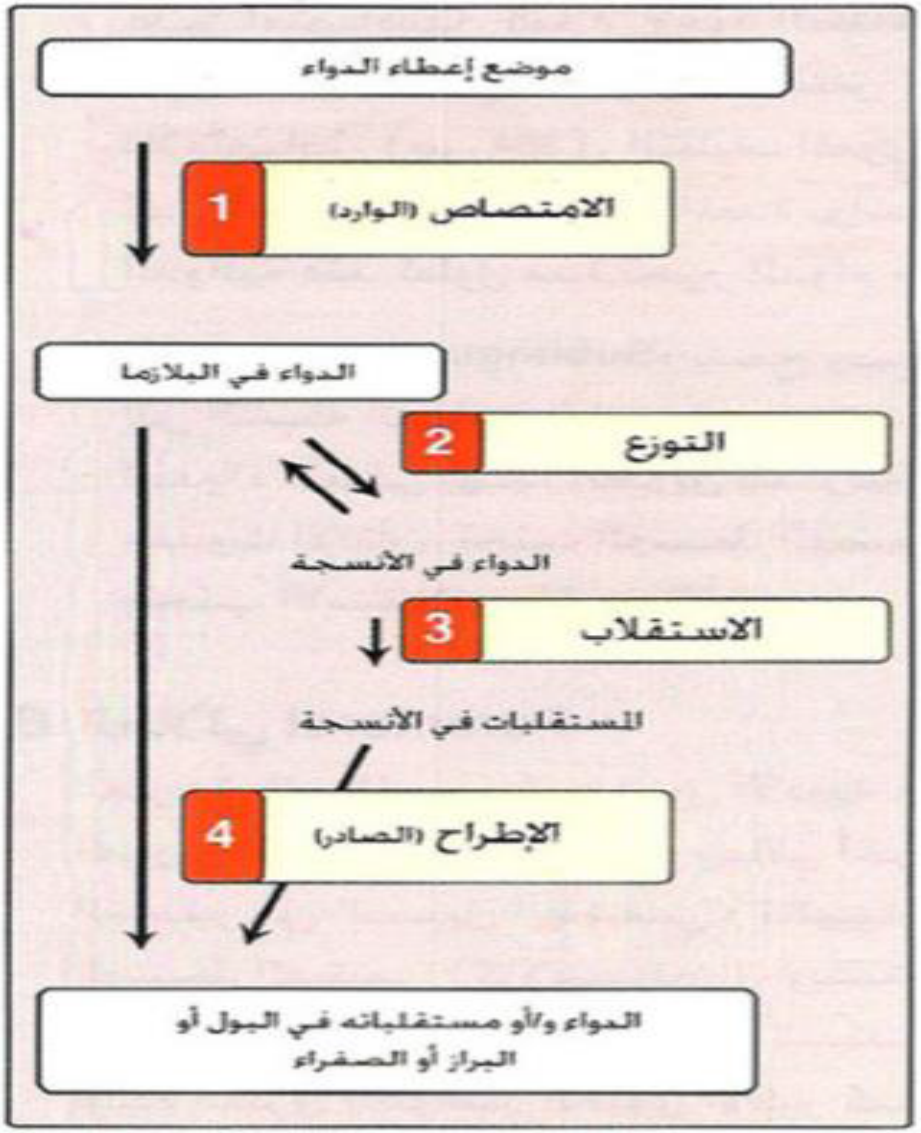
٢- هنالك اختلاف بين الأشخاص فى درجة إمتصاص الدواء،كما لايمكن اعطاء الشخص الدواء إن لم يكن راغباً فيه، أوإذا كان فى حالة غيبوبة، وتُمتص الأدوية عبرالجهاز الهضمي وهي في حالة غير متأينة (تذوب في الشحوم بشكل جيد)ولذلك فمن المتوقع أن يتم امتصاص الأدوية القلوية الضعيفة، فتُمتص من الأمعاء لأن الأس الهيدروجيني في الأمعاء قلوي، وبذلك تكون هذه الأدوية غيرمتأينة.

ب)- عن طريق الحقن (Injection) :

هنالك عدة طرق لحقن الدواء ، منها :

- الحقن الوريدي (Intravenous) .
- الحقن العضلي (Intramuscular) .
- الحقن تحت الجلد (Intracutaneous) .
- الحقن داخل القراب (Intrathecal IT) .

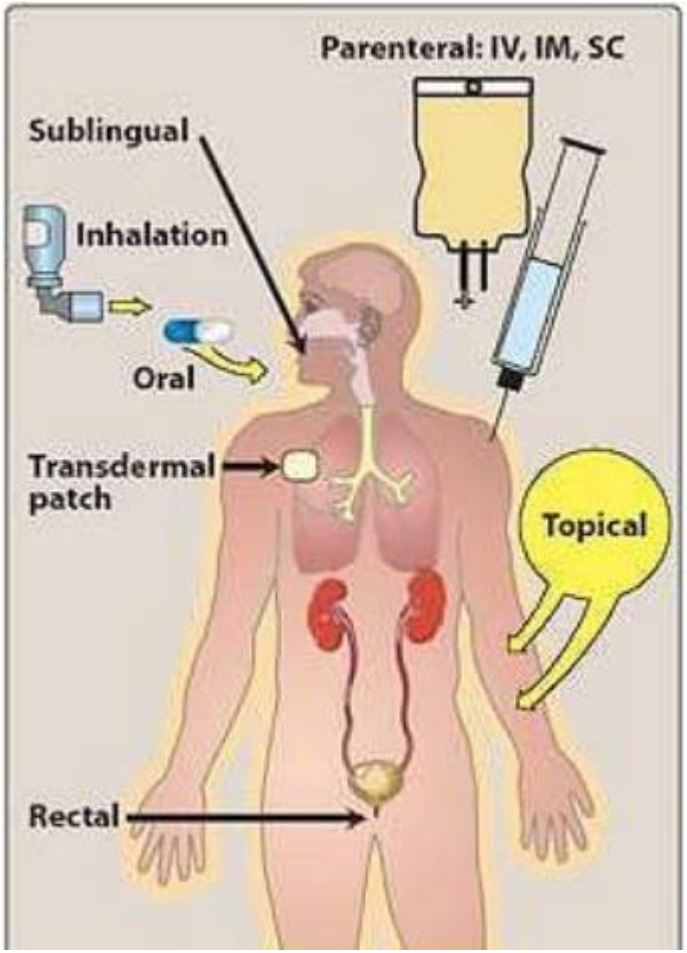
وهي جميعاً تشترك في عدة مزايا أهمها أنه بالإمكان إعطاؤها للمريض وهو في حالة غيبوبة .

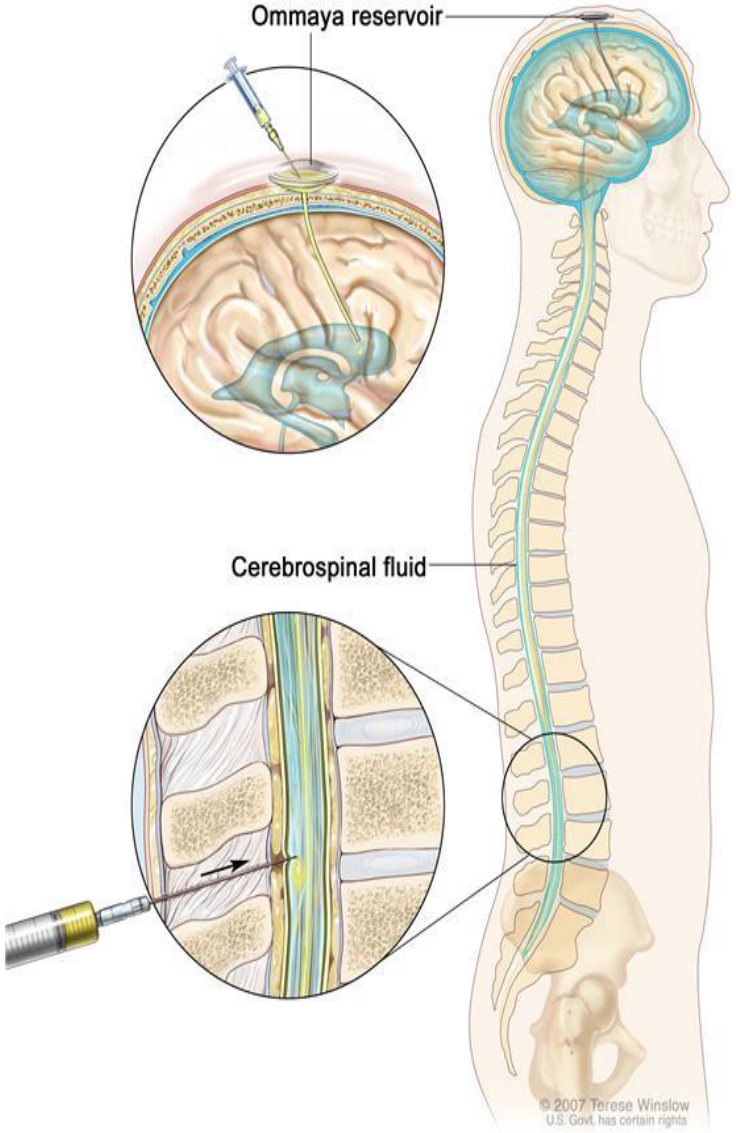


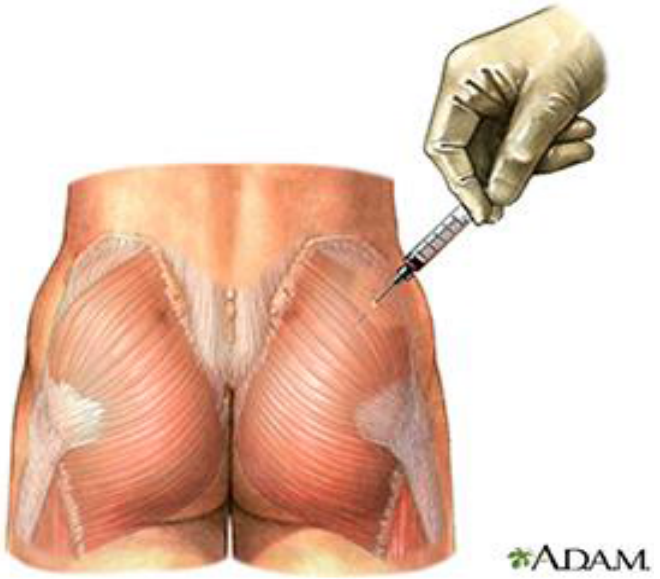
الشكل 1.1

مخطط يبين امتصاص وتوزع واستقلاب وإطراح الدواء.

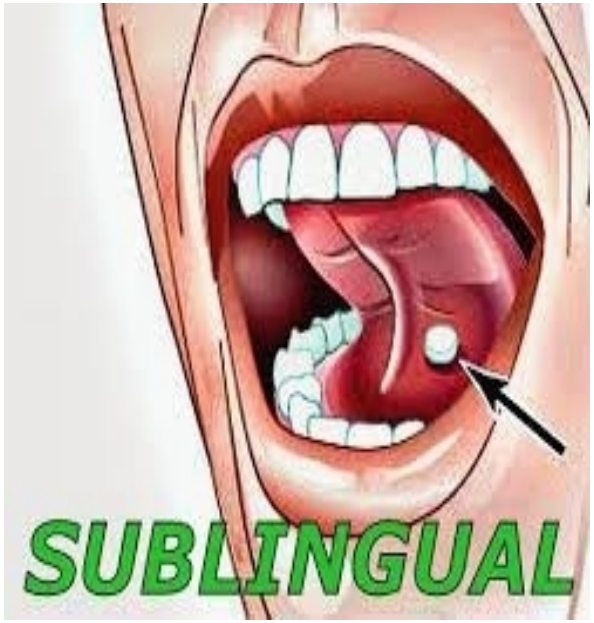



Parenteral: IV, IM, SC
Sublingual
Inhalation
Oral
Transdermal patch
Topical
Rectal


Ommaya reservoir
Cerebrospinal fluid
© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights


A.D.A.M.




SUBLINGUAL

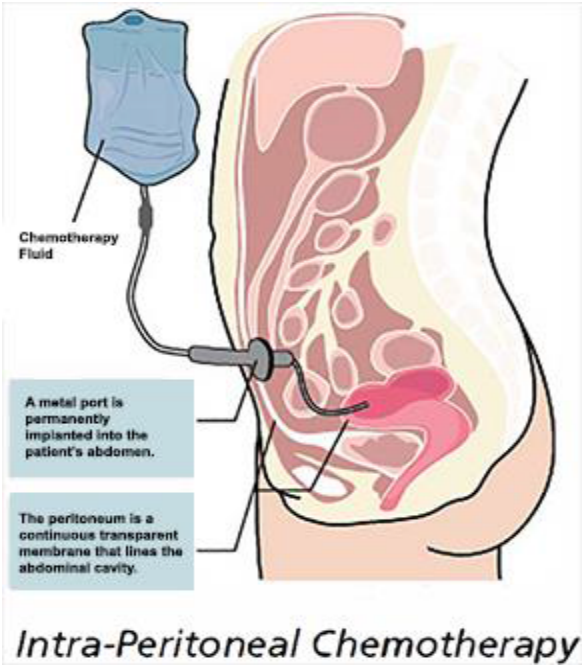


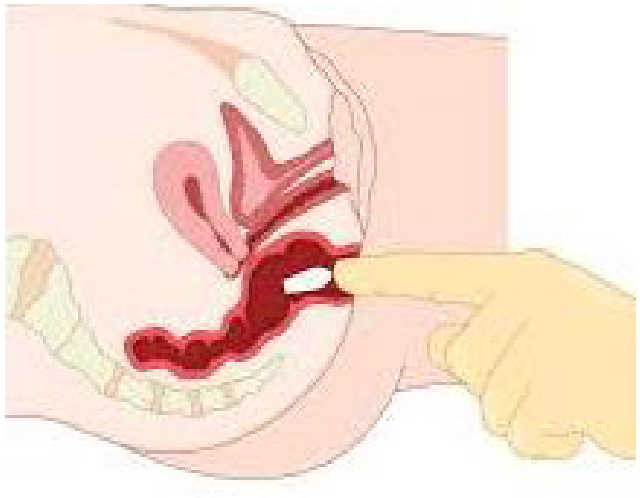









Chemotherapy Fluid
A metal port is permanently implanted into the patient's abdomen.
The peritoneum is a continuous transparent membrane that lines the abdominal cavity.
Intra-Peritoneal Chemotherapy



جـ)- عن طريق الإستنشاق (Inhalation) :
يُعطى الدواء عبر الجهاز التنفسي عن طريق الغازات أو السوائل المُتطايرة مثل : المُبنِّجات
كما يُعطى الدواء على هيئة محلول رذاذي ، ومثال ذلك : أدوية الرَبو .

إعطاء الدواء على شكل موضعي :
وذلك بتطبيقه على عدة أماكن في الجسم ، كالجلد أو الأغشية المخاطية، على هيئة كريمات
أو مراهم ، أو يُستعمل الدواء في أي جزء من الجسم .
* تعتمد كمية الدواء المُمتصة في هذه الحالة على مساحة المنطقة الموجودة على الجسم ،
وعلى درجة ذوبان الدواء في الشحوم ، وعلى وجود التهاب في مكان وضع الدواء .

٢- صيغة المُستحضر الصيدلاني :
وجود الدواء في مُستحضر مائي يُسرع من إمتصاصه ، أما وجوده في مُستحضر زيتي
فإنه يبطيء من امتصاصه .
فدرجة امتصاص الدواء على الهيئة الصلبة (Tablets) يعتمد على سرعان ذوبان
القرص في الأمعاء ، كما يؤثر المُستحضر الصيدلاني على درجة الإمتصاص .

٣- مساحة الإمتصاص :
كلما كبرت مساحة الإمتصاص التى يتعرض اليها الدواء ، كلما زادت الكمية المُمتصّة من
الدواء ، لذلك فالأمعاء والرئتين توفران مساحة واسعة للإمتصاص ، فحين أن مُلتحمة
العين لها مساحة صغيرة للإمتصاص لذلك لايصل الدواء الى الدم بتركيز عالي .
مالفرق بين الدورة الدموية الكَبرى والصُغرى ؟
* كلما زاد جريان الدم الى العضو المَعني لإمتصاص الدواء ، كلما زادت نسبة الدواء
المُمتصة لذلك فإن عملية تدليك المرهم على العضو تزيد من سرعة الإمتصاص ، لأن التدليك
يوسّع الأوعية الدموية وبالتالي يزيد تدفق الدم فيها ، لذلك تزيد سرعة إمتصاص الدواء .
* والعكس عند انقباض الأوعية الدموية ، عند البرد الشديد أو الخوف أو القلق أو نتيجة
بعض الأدوية ، فإن امتصاص الدواء يقل.

تأثير المرور الأول عبر الكبد First pass effect :

عندما يتم امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي ، فإنه يمر عبر الوريد البابي إلى الكبد قبل أن يصل إلى الدورة الدموية العامة . وهذا قد يكون مهماً باعتبار أن العديد من الأدوية تستقلب أثناء مرورها في الكبد بحيث أن جزءاً من الدواء الممتص فقط يصل بشكل فعلي إلى الدورة الدموية يدعى هذا الاستقلاب للدواء في الكبد " تأثير المرور الأول "

إن الأدوية التي تتأثر جداً للمرور الأول تكون غالباً غير فعالة إذا أعطيت عن طريق الفم ، ومثال ذلك : اللينوكائين والغليسيريل ثلاثي النترات

ثانياً – توزيع الدواء :

عندما يصل الدواء إلى الدورة الدموية الكَبرى عن طريق الإمتصاص يرتبط جزء منه مع بروتين بلازما الدم وخاصة مادة (الألبيومين)

عملية الترابط مع بلازما الدم هي عملية معكوسة :

دواء حُر +بروتين بلازما الدم⟺[مركب الدواء-بروتين]+دواء حُر

الجزء الحُر من الدواء هو الذي يتعرض الى هذا التوزيع والإفراغ والإستقلاب

أما الجزء المُترابط مع بلازما الدم يبقى مُخزّناً ، ويقوم بإفراز الدواء ببطء

ويتم توزيع الجزء الحُر من الدواء الى الحيّزات التي تحتوي على سوائل الجسم

- **تتعلق عملية التوزع وعبور الدواء من الدم إلى النسج بالعوامل التالية:**

1. **التروية الدموية الخاصة بالعضو (عالية في الكبد والكلية وقليلة في النسيج الشحمي).**
2. **حجم العضو.**
3. **نفوذية أغشية الأوعية الشعرية (فبطانة الأوعية الدموية في الدماغ تشكل ما يعرف بالحاجز الدموي الدماغي (BBB)).**
4. **الخواص الكيميائية للمواد، فالمواد المحبة للدسم تعبر الغشاء الخلوي في حين تمر المواد المحبة للماء عبر القنوات الشاردية.**
5. **إرتباط الدواء ببروتينات البلازما كالألبومين.**

ويُعبّر عن حركة الدواء مابين حيزات سوائل الجسم بـ(حجم التوزيع الظاهري)

*** توزيع الدواء الى الدمـاغ :**

لم يجعل الخالق عز وجل لبطانة الأوعية الدموية الشعرية أي قنوات مملوءة بالماء لذلك لا يوجد أي انتشار مائي للأدوية الى داخل الدماغ ، ومن ثم لاتدخل أي مادة موجودة في الدم الى الدماغ

* كيف تدخل الأدوية الى الدماغ ؟

بواسطة الإنتشار الدهني ، أي أن الدواء ذا ذوبان عالي في الشحوم (غير متأين) فيدخل الى الدماغ ، وكلما زادت درجة الذوبان في الشحوم ، زادت سرعة دخول الدواء الى الدماغ .

*** توزيع الدواء الى العظـام :**

توزيع الدواء الى العظام مهم جداً ، وخاصة مع بعض الأدوية والمواد السامة فالعظام مثلا تقوم بتخزين الرصاص وبعض المعادن الأخرى ، ثم تفرزها ببطء الى أعضاء الجسم مثل : الدماغ ، مما يسبب تلف بطيء لتلك الأعضاء

كما تقوم بتخزين الأدوية مثل: المضادات الحيوية ، لذلك لاتستعمل هذه الأدوية دون سن الثامنة من العمر .

*** توزيع الدواء الى الجنيـن :**

الجنين يتعرض الى جميع الأدوية التي تتناولها الأم ، حيث تنتقل هذه الأدوية إليه عبر المشيمة ، ويعتمد تركيز الدواء الذي يصل الى الجنين على درجة ذوبانه في الشحوم ، وبالتالي زيادة كمية الدواء التي تصل الى الجنين في رحم الأم ..

ثالثا - الاستقلاب

الاستقلاب الكبدي (Liver metabolism)

إن الكبد هو المقر الرئيسي لاستقلاب الدواء. وإن مرمى الاستقلاب هو إنتاج مُسْتَقلَبات (Metabolites) تكون قطبية (Polar)، أو مشحونة (Charged)، ويمكن إطراحها بواسطة الكلية. تُسْتَقلَب العوامل الذوابة بالشحم بواسطة الكبد باستخدام مجموعتين من التفاعلات، تدعى الطور I والطور II.

تكتنف تفاعلات الطور I كثيراً نظام الـ P-450. أما تفاعلات الطور II فهي اقترانات (Conjugations)، غالباً مع الجلوكورونيد (Glucoronide).

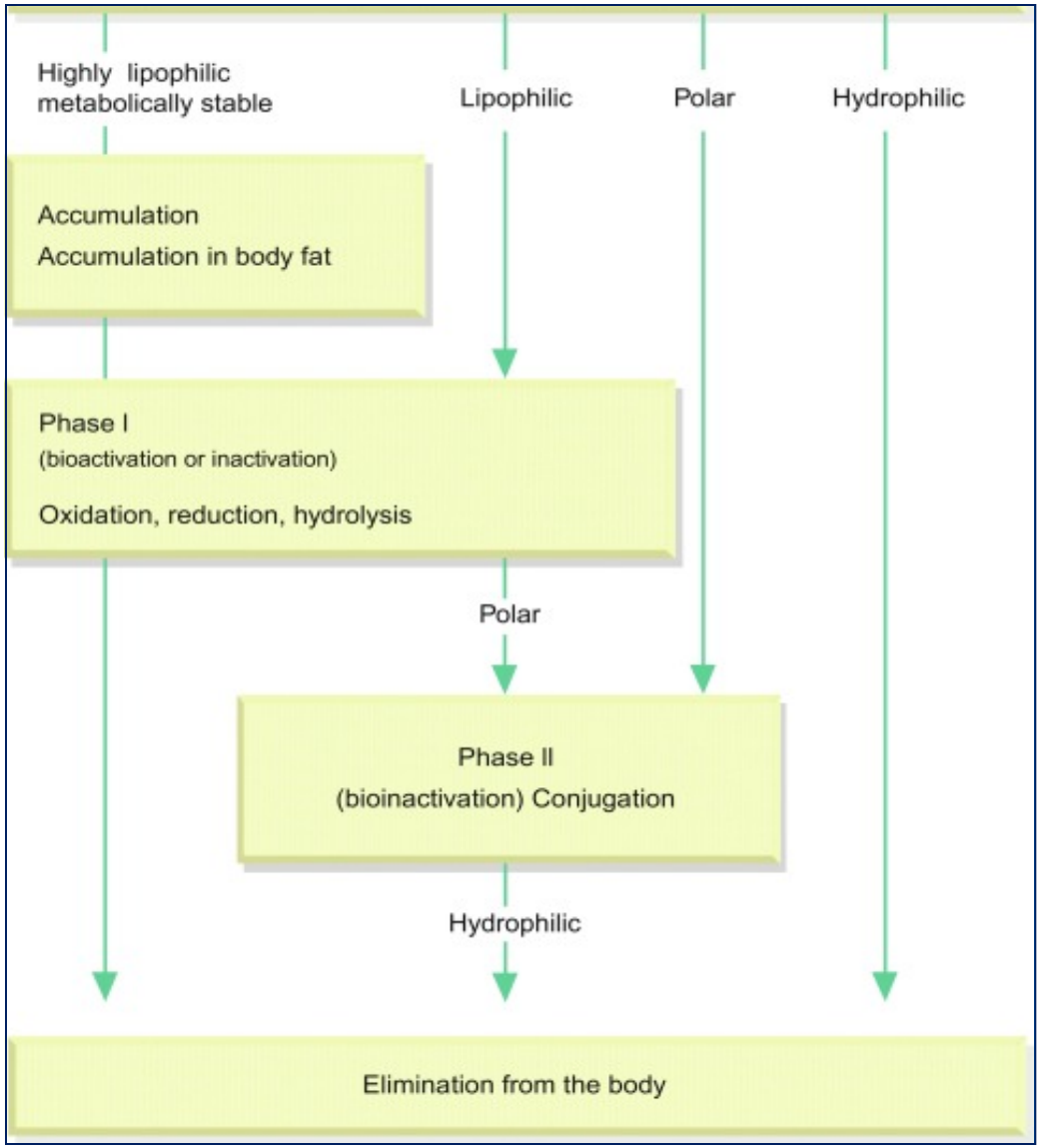
1- تفاعلات الطور I

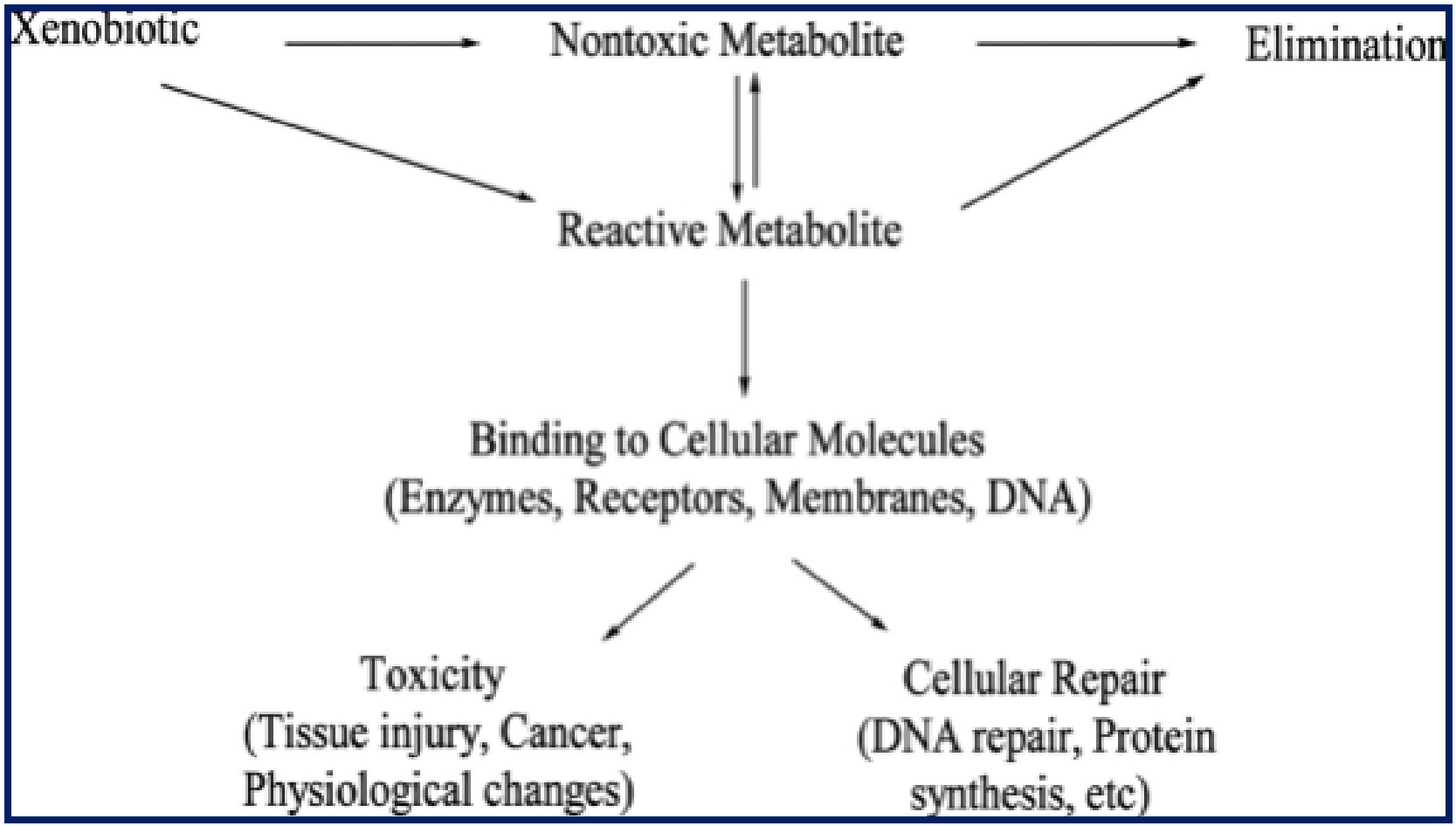
تُحوّل تفاعلات الطور I الجزيئات أليفة الشحم إلى جزيئات أكثر قطبية بإدخال أو بالكشف عن (Unmasking) المجموعة الوظيفية القطبية، مثل الـ OH- أو NH_2- وتستخدم معظم هذه التفاعلات الإنزيمات الصُغرورية (Microsomal P-450 enzymes)، وأن قليلاً من التفاعلات المصنَّفة كطور I لا تفعل ذلك.
إن تفاعلات الطور I هي الأُسس لأحد آليات تآثر الدواء (Drug interaction). يوجد سلسلة كاملة من إنزيمات السيتوكروم (P-450) التي يمكن تثبيطها أو تحريضها.

2- تفاعلات الطور II

إن تفاعلات الطور II هي تفاعلات اقتران. إنها تدمج حمض الجلوكورونيك (Glucuronic) أو حمض السلفوريك، أو حمض الأسيتيك، أو أي حمض أميني (Amino acid) مع جزيء الدواء لتجعله أكثر قطبية. وتستطيع الأدوية عالية القطبية بعد ذلك الإنفراغ بواسطة الكلية.

drug


Highly lipophilic
metabolically stable
Lipophilic
Polar
Hydrophilic
Accumulation
Accumulation in body fat
Phase I
(bioactivation or inactivation)
Oxidation, reduction, hydrolysis
Polar
Phase II
(bioinactivation) Conjugation
Hydrophilic
Elimination from the body


Xenobiotic
Nontoxic Metabolite
Elimination
Reactive Metabolite
Binding to Cellular Molecules
(Enzymes, Receptors, Membranes, DNA)
Toxicity
(Tissue injury, Cancer,
Physiological changes)
Cellular Repair
(DNA repair, Protein
synthesis, etc)

Metabolism of Xenobiotics

Two phase of metabolism

Phase 1

Alteration of xenobiotic molecule so as to add a functional group, which can be conjugated in phase 2.

Phase 2

Compounds produced in phase 1 or are converted by specific enzymes to various polar metabolites by **conjugation.**

They become more water soluble and easily excretable.

* العوامل المؤثرة على الإستقلاب :

١ـ الوراثة :
تختلف سرعة الإستقلاب مابين البشر، وذلك حسب سلالة الإنسان فمثلاً نشاط الإنزيمات المسؤولة عن الأكسدة تختلف من شخص لآخر، وليس لهذا الإختلاف أهمية إكلينيكية في الغالب ، ولكنه يصبح مهماً في بعض الأشخاص الذين يعانون من نقص نشاط هذه الإنزيمات ، إذ يتعرض المريض الى التأثيرات السَميّة للدواء الذي يعتمد استقلابه على نشاط إنزيمات الأكسدة .

٢ـ التداخل الدوائي :
تناول دوائين معاً في نفس الوقت قد يسبب تداخلاً دوائياً مابين هذين الدوائين وهذا التداخل قد يسبب إبطاء أو إسراع عملية إستقلاب أياً من الدوائين ، وأشهر أنواع التداخلات الدوائية عند موضع الإستقلاب في الإنزيمات المسؤولة عن الأكسدة ، إنزيمات الأجسام المضادة في الكبد ، وهنالك من الأدوية التي تسبب زيادة نشاط الإنزيمات ، وبالتالي تزداد سرعة استقلابها ، وهنالك أدوية عكس ذلك .

٣ـ حالة الكبد :

٤ـ العُمر (Age) :
يؤثر العمر مباشرة على عملية الإستقلاب ، فسرعة الإستقلاب في الأطفال الحديثي الولادة تكون بطيئة
وذلك لأن الإنزيمات المسؤولة عن الإستقلاب لم تكتمل ، كما أن سرعة إفراغ الدواء من الجسم وخاصة تلك الأدوية التي تعتمد في إفراغها على الكلية تكون بطيئة بنسبة قد تصل إلى ٣٠% من سرعة الإفراغ عند البالغين
ولا يحدث تغيير كبير في حركة الدواء عندما يتقدم الإنسان في العمر، ماعدا بعض النقص مع بروتين بلازما الدم مما يؤدي الى سرعة الإستقلاب والإفراغ .

رابعا - الافراغ :

الافراغ الكلوي (Renal excretion)

يَكْتَنِف الإطراح الكلوي للأدوية ثلاث عمليات فيزيولوجية: الترشيح الكُبيبي، والإفراز الأنبوبي الداني (Proximal)، وإعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي (Distal).

1- **الترشيح الكُبيبي (Glomerular):** ينساب الدواء الحرّ خارج الجسم وفي البول ـ ليكون جزءاً من الرشاحة الكُبيبية. وإن حجم الجزيء هو العامل المحدِّد الوحيد عند هذه الخطوة.

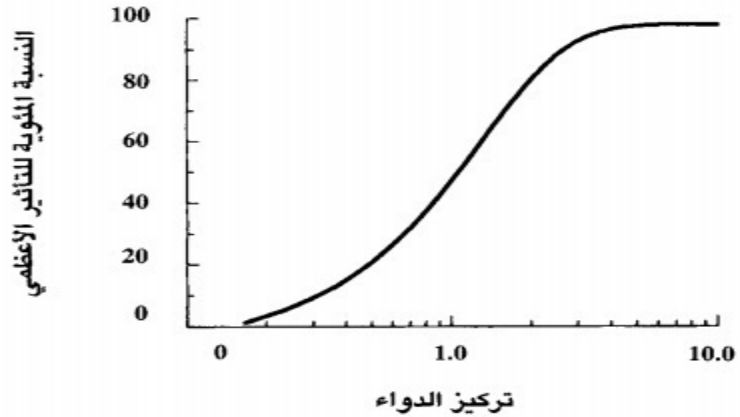
2- **الإفراز الأنبوبي الداني:** تُفرز بعض الأدوية بفعّاليّة في الأنبوب الداني.

3- **إعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي:** قد تنتشر الأدوية غير المشحونة خارج الكلية وتفلت من الإطراح. وقد يُغيِّر تعديل باهاء (pH) البول هذه العملية من خلال تبديل تأيُّن (Ionization) الأحماض والأسس الضعيفة. وقد وُصفت هذه العملية في الفصل الثالث في سياق الانتشار اللافاعل (المُنْفَعِل) للأدوية عبر الأغشية. مع ذلك، يحتاج الدواء لكي يُفرغ أن يكون مشحوناً بحيث يُحْبَس في البول ولا يستطيع عبور الغشاء لينسلّ راجعاً إلى داخل الجسم.

المستقبلات Receptors

إن مُستَقْبِلَة (Receptor) الدواء هي جُزيء كبير (Macromolecule) (ضخم) هدفي متخصص يربط الدواء ويتواسط فعله (تأثيره) الفارماكولوجي. وقد تكون هذه المُستقبِلات إنزيمات (Enzymes)، أو أحماض نووية (Nucleic)، أو بروتينات مرتبطة بالغشاء مُتَخصِّصة. ويؤدي تشكيل مركب الدواء ـ المُستَقْبِلَة (Drug-receptor) لاستجابة بيولوجية. ويتناسب مقدار الاستجابة مع غدد مركبات الدواء ـ المُستَقْبِلَة. إن الطريقة الشائعة لتقديم العلاقة بين تركيز الدواء (Concentration) والاستجابة البيولوجية هي بمنحنى الاستجابة بدلالة التركيز (أو الجرعة) [Concentration (or-dose) response curve]

منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز لأن التأثير البيولوجي متعلِّق بشكل وثيق بتركيز البلازما (Plasma) أكثر من تعلقه بالجرعة.



في منحنى الاستجابة بدلالة التركيز، أُختُط تركيز الدواء مقابل النسبة المئوية (٪) للتأثير الأعظمي.
وفي هذا المخطط الدواء هو ناهِض كامل (Full agonist) ـ يصل التأثير إلى 100 ٪ من الحد الأعظمي الممكن.

النَجاعة (Efficacy) هي الاستجابة العُظمى التي يستطيع إنتاجها أي دواء.
والفاعلية (Potency) هي قياس للجرعة اللازمة لإنتاج أية استجابة.

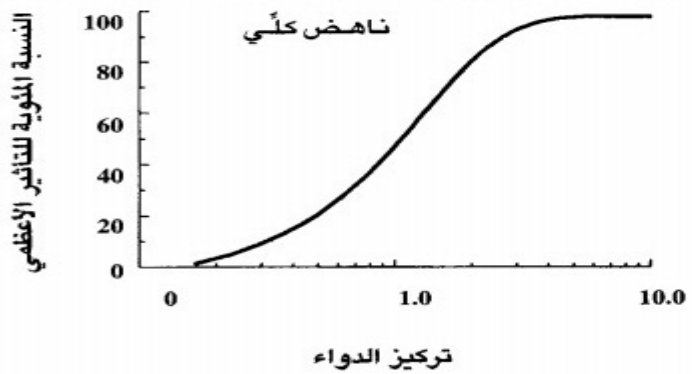
النواهِض (Agonists):

الناهِض (Agonist) مـركب يرتبط مع المُسـتَـقْـبِلَة (Receptors) ويُنتج الاستجابة البيولوجية (Biological response).

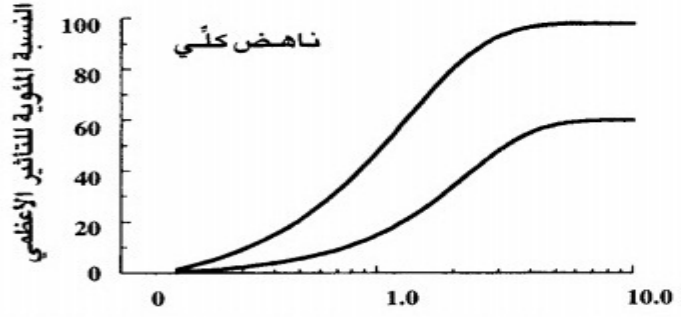
قـد يكون الناهِض دواءً أو لَجين داخلي المنشـأ (Endogenous ligand) للمُستَقْبِلَة. وإن زيادة تراكيز الناهِض سوف تزيد الاستجابة البيولوجية حتى لا تتبقى مُستقبِلات للناهض كي يرتبط بها أو حتى الوصول للاستجابة العُظمى.

يُنتج الناهِض الجزئي (Partial agonist) استجابة بيولوجية ولكن لايستطيع إنتاج 100 ٪ من الاستجابة البيولوجية حتى بالتراكيز العالية جداً.

(أ)



(ب)



في (أ)، يظهـر : منحنى الاسـتـجـابة بدلالة الـتـركـيـز (Concentration-response) لناهِض كـامل. ويسـتطيع الدواء إنتـاج تاثير أعظمي. في (ب)، يظهر أيضاً منحنى الاسـتـجـابة بدلالة التـركـيـز لـناهِض جُـزئي. في هذه الحـالة، يسـتطيع الناهِض الجـزئي أن يُنتج فـقط 60 ٪ من الاستجابة العظمى.

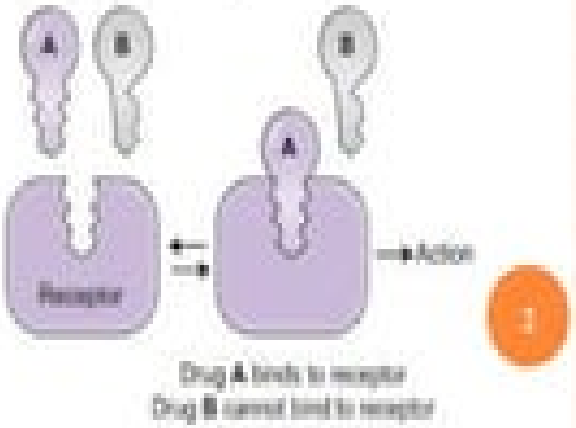
RECEPTORS –

- A receptor is the specific chemical constituent of the cell with which a drug interacts to produce it's Pharmacological effects.
- Some receptor sites have been identified with specific parts of proteins and nucleic acids.
- The term drug receptor or drug target denotes the cellular macromolecule or macromolecular complex with which the drug interacts to elicit a cellular response, i.e., a change in cell function.

$$D + R \longleftrightarrow D\text{-}R \longrightarrow \text{Drug Response}$$

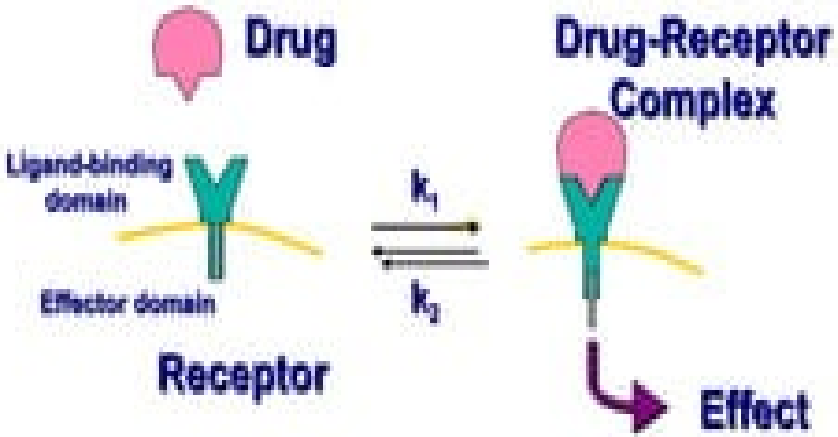
A Receptor is analogous to a switch that it has two configurations: "ON" and "OFF"

- *Four Primary Receptor Families*
  - Ligand-gated Ion Channel
  - G –protein coupled Receptor Systems
  - Enzyme-linked receptors
  - Intracellular receptors



Drug(Ligand) ↔ Receptor interaction

Langley (1878)



$$D + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} DR \longrightarrow \text{Effect}$$

المُنَاهِضَات (الضوادّ) (Antagonists):

تُحصرِ المُنَاهِضَات أو تعكس تأثير النواهِض. وليس لها تأثير بحدّ ذاتها.

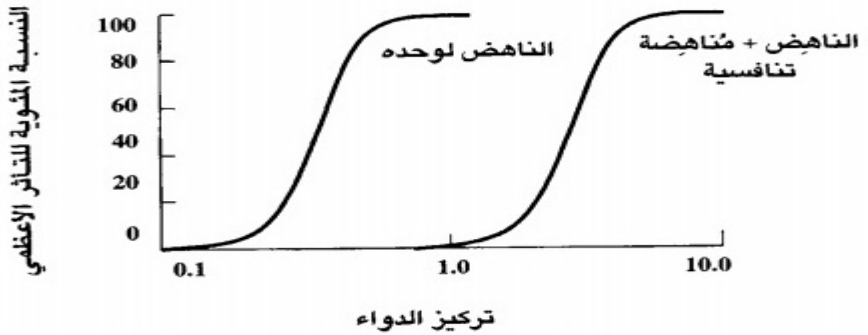
لا يُنتج ارتباط مُناهِضة (ضادّة) بالمُستَقْبِلَة أي تأثير بيولوجي. وتستطيع المُناهضة حَصْر تأثير الناهِض (Agonist) أو أنها تستطيع معاكسة تأثير الناهِض.

إن النالوكسون (Naloxon) هو مثال عن مُناهِضة، وهو مُناهِضة للمفعُول الأفيوني فليس للنالوكسون تأثير بحد ذاته ولكنه يُعاكس تأثيرات أي ناهِض أفيوني المفعُول كان قد تمّ إعطاؤه.

وكثيراً ما تعكس المُناهِضة أو تُحصرِ تأثير المركبات المُنتَجَة من منشأ داخلي، مثل الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) وهذه هي آلية فعل مُحصِرات المستقبلات بيتا (β-blockers).

المُنَاهِضَات التنافسية تجعل الناهِض يبدو أقل فَعُولية (Less potent).

أي أنها تُنافس على نفس المقر (Site) على المُستَقْبِلَة التي يريدها الناهِض. فإذا ما فاز الناهِض، تُنتَجْ استجابة. وإذا ما فازت المُناهِضة، فلا تنتج استجابة. وعندما نُزيد تركيز الناهِض، فإننا نُزيد الفرق (نُرجِّح الكفَّة) (Odds) بحيث أن جُزيء الناهِض سوف يفوز ببقعة المُستَقْبِلَة (Receptor spot) ويُنتج تأثيراً. وعند وجود تركيز عالي بكفاية للناهِض، فإن المُناهِضة الضعيفة لا تملك الفرصة عند المُستَقْبِلَة؛ إنها ببساطة مُتَفوَّق عليها عددياً(Outnumbered).

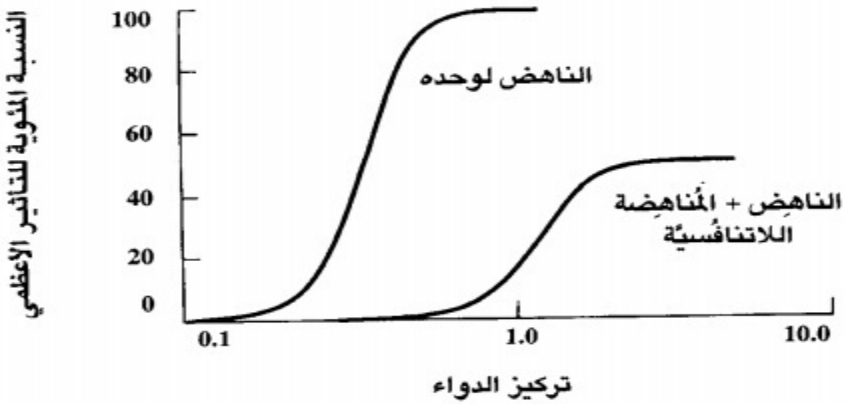


ويبدو أن الناهِض أقل فاعلية عندما اختُبر تأثيره بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة التنافسية (Competitive antagonist). وقد تم الحصول على نفس التأثير الأعظمي، ولكن ذلك تطلَّب جُرعات أعلى.

تُنقِص المُناهِضة اللاتنافسية (Noncompetitive antagonist) الاستجابة العظمى التي يستطيع الناهِض إنتاجها.

ترتبط المُنَاهِضَات اللاتنافسية بالمُستَقْبِلَة في مقر مختلف عن الناهِض وهي إما أن تمنع ارتباط الناهِض أو تمنع تأثير الناهِض.

بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة. ترتبط المُناهِضة بموقعها الذاتي جداً وتُحصِر تأثير الناهِض. لا تستطيع زيادة تراكيز الناهِض التغلب على هذا الحِصار (Blockade). لذلك، يبدو أن الاستجابة البيولوجية العظمى الناتجة عن الناهِض قد نقصت بسبب إضافتنا للمُناهِضة اللاتنافسيّة.



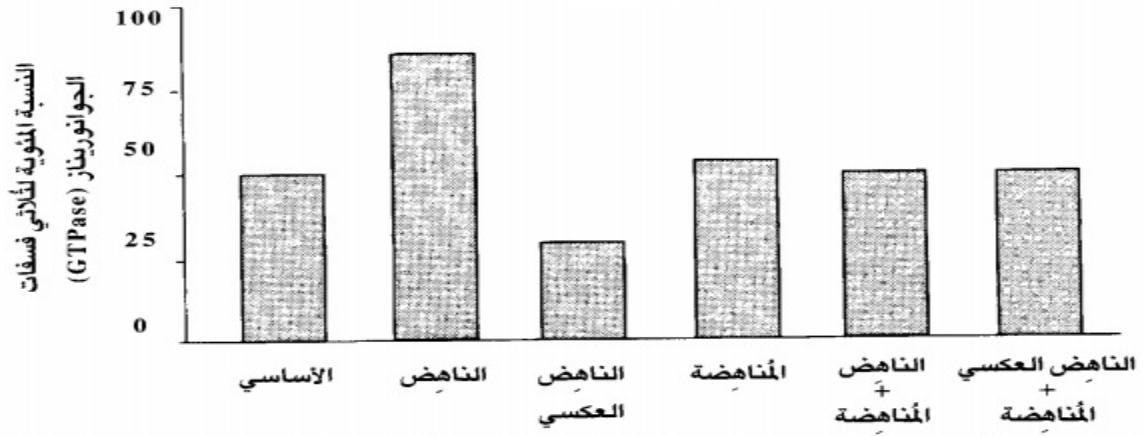
يظهر في هذا الشكل منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لنفس الناهِض لوحده. ثم اختبرت فعالية الناهِض بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة اللاتنافسية. فنقصت الاستجابة العظمى في هذه الحالة.

النواهِض العَكسيَّة (Inverse Agonists)

تملك النواهِض العَكسيَّة تأثيرات معاكسة لتأثيرات النواهِض الكاملة. وإنها ليست مثل المُنَاهِضَات، التي تُحصِر تأثيرات كلا النواهِض والنواهِض العَكسيَّة.

ويستعمل المصطلح حالياً في ما يتصل بالمُستقبلات المُقْتَرِنة مع البروتين G (G protein- coupled receptors). وتبيِّن النظرية المعاصرة أن المُستقبلات المقترنة مع البروتين G تكون بتوازن بين الحالة الفاعلة والحالة غير الفاعلة. وترتبط النواهِض العَكسيَّة مع المُستَقْبِلَة وتقلب التوازن باتجاه الحالة غير الفاعلة، بينما ترتبط النواهِض بالمُستَقْبِلَة وتقلب التوازن باتجاه الحالة الفاعلة.

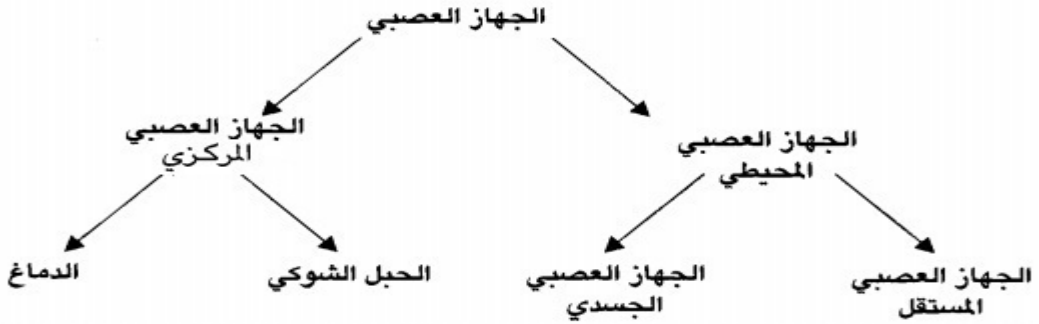
أما المُنَاهِضَات فمختلفة. ترتبط المُنَاهِضَات أيضاً بالمُستَقْبِلَة، ولكن ليس لها تأثير على الحالة الأساسية. ومع ذلك، فهي تعمل، فتُحصِر تأثيرات كلا النواهِض والنواهِض العَكسيَّة .



يوضِّح هذا المخطط مفهوم الناهِض العكسي. قُورن نشاط ثُلاثي فسفات الجوانوزيناز (GTPase) الأساسي مع النشاط بوجود ناهِض وناهِض عكسي. ليس للمُناهِضة أي تأثير على نشاط (GTPase) وقد حصرت تماماً تأثيرات كلا الناهِض والناهِض العكسي.

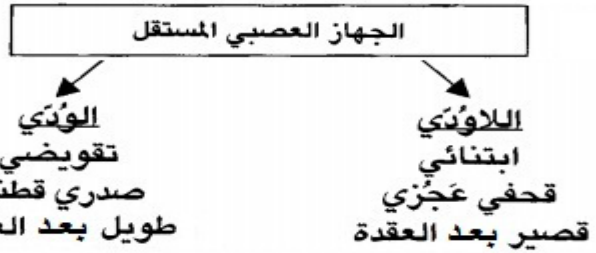
(Review of the Autonomic Nervous System)

يُقَسَّم الجهاز العصبي إلى جزئين رئيسين، الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي كما في الشكل ويتشكّل الجهاز العصبي المركزي من الدماغ (Brain) والحبل الشوكي (Spinal cord). ويحوي الجهاز العصبي المحيطي أي شيء غير ذلك، متضمناً كل المعلومات الحسيّة الذاهبة للدماغ وكل المعلومات المنسابة لخارج الدماغ. كما يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى فرعين، الجهاز العصبي الجسدي (Somatic) والجهاز العصبي المستقل. إن الجهاز العصبي الجسدي هو بشكل رئيسي الجهاز الحركي(Motor)، والذي يتضمن كل الأعصاب الذاهبة للعضلات. أما الفرع الآخر، الجهاز العصبي المستقل، فهو الجزء الذي نهتم به هنا.



يُظهِر هذا المخطط التقسيمات الرئيسية للجهاز العصبي.

الجهاز العصبي المستقلّ مسؤول عن صيانة البيئة الداخلية في الجسم (الاستِتْباب: Homeostasis). يُقسَّم الجهاز العصبي المستقلّ الى جهاز وُدي (Sympathetic) وجهاز لاوُدي (Parasympathetic)



يؤثر الجهاز العصبي الودي على الأعضاء المختلفة كما يلي:

1-حدقة العين: موسع للحدقة. 2-القلب: يزيد عدد ضربات القلب

3-القصبات: موسع للقصبات. 4-المعدة والأمعاء: نقص الإفراز المعدي ونقص حركة الأمعاء.

5-الأوعية الدموية: مقبض للأوعية الدموية.

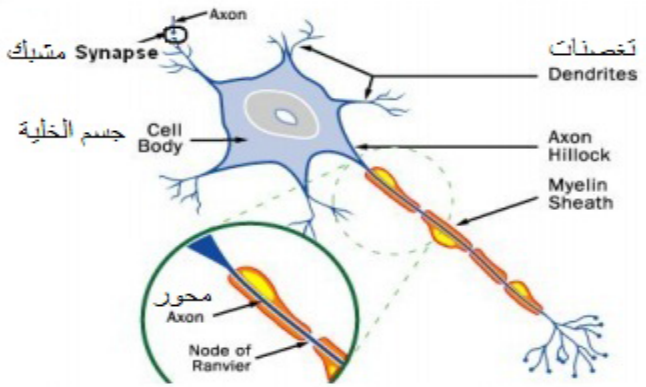
6-يزيد من معدل الاستقلاب الأساسي وكذلك النشاط العقلي ويرفع كمية السكر في الدم.

يؤثر الجهاز العصبي الودي على الأعضاء المختلفة كما يلي:

1-حدقة العين: مقبض للحدقة. 2-القلب: يخفض عدد ضربات القلب

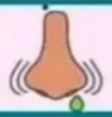
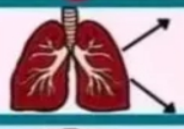
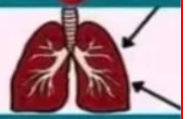
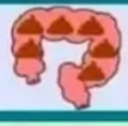
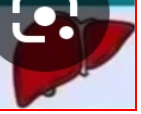
3-القصبات: مقبض للقصبات. 4-المعدة والأمعاء: زيادة الإفراز المعدي وزيادة حركة الأمعاء.

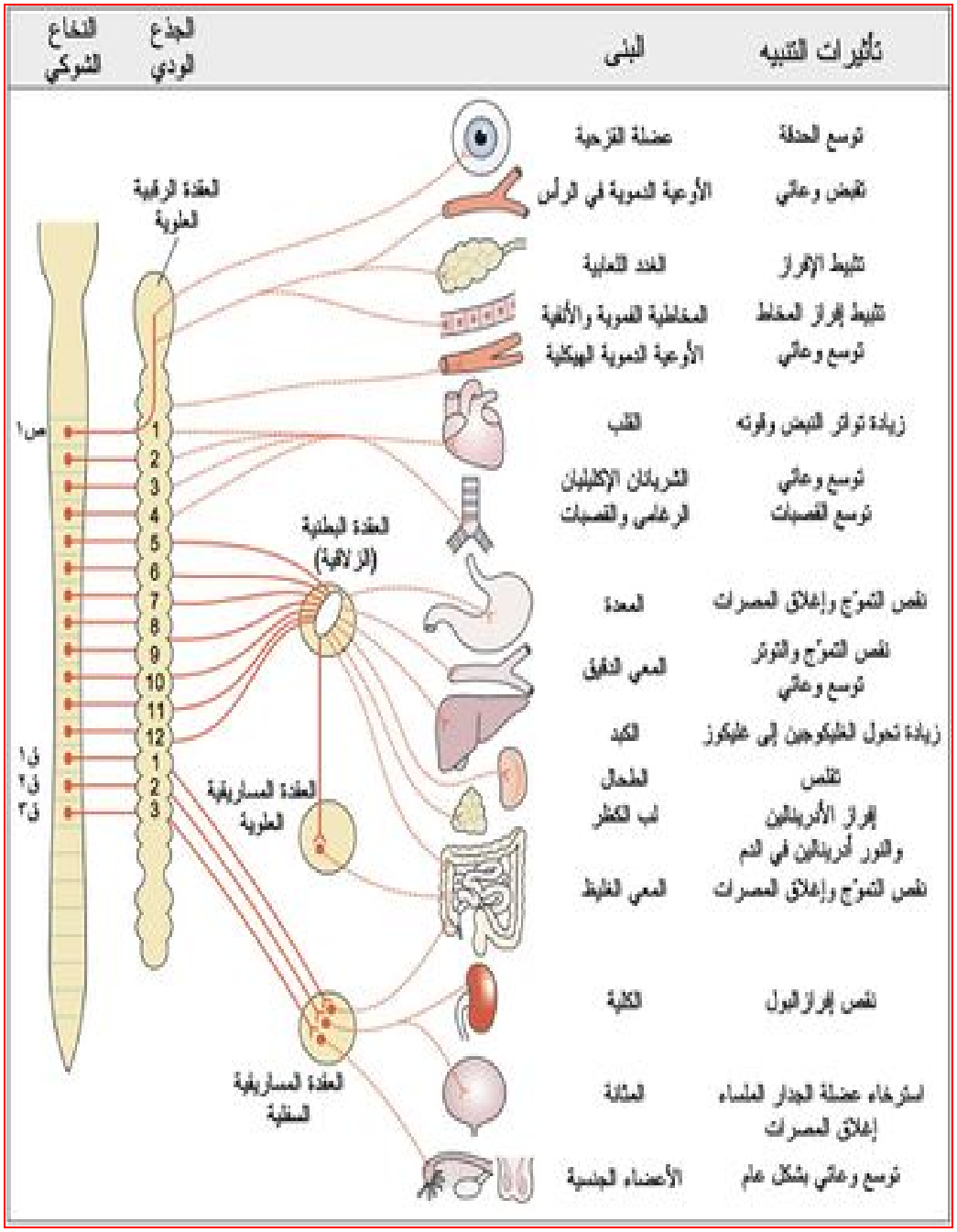
العصبون (الخلية العصبية) يتكون من جسم و محور ,و جسم الخلية يحتوي على نواة الخلية و يبرز من سطحة تغصنات أو تشعبات للخارج لها علاقة في إستقبال أو نقل الإشارات الكهربائية .
المشبك هو عبارة عن فضاء عند إلتقاء غصن عصبون أو محور عصبون مع جسم خلية عصبون آخر لنقل الإشارات الكهربائية عن طريق مواد كيماوية تُسمى الناقلات العصبية .
محور العصبون هو إمتداد يخرج من جسم الخلية و ينقل الإشارات الكهربائية من العصبون .
تتجمع أجسام العصبونات في مجاميع , و هذه المجاميع في الجهاز العصبي المركزي تُسمى نواة والاعصاب الصادرة عنها ارادية , أما في الجهاز العصبي المُحيطي فتُسمى هذه المجاميع عُقد والاعصاب الصادرة عنها لا ارادية



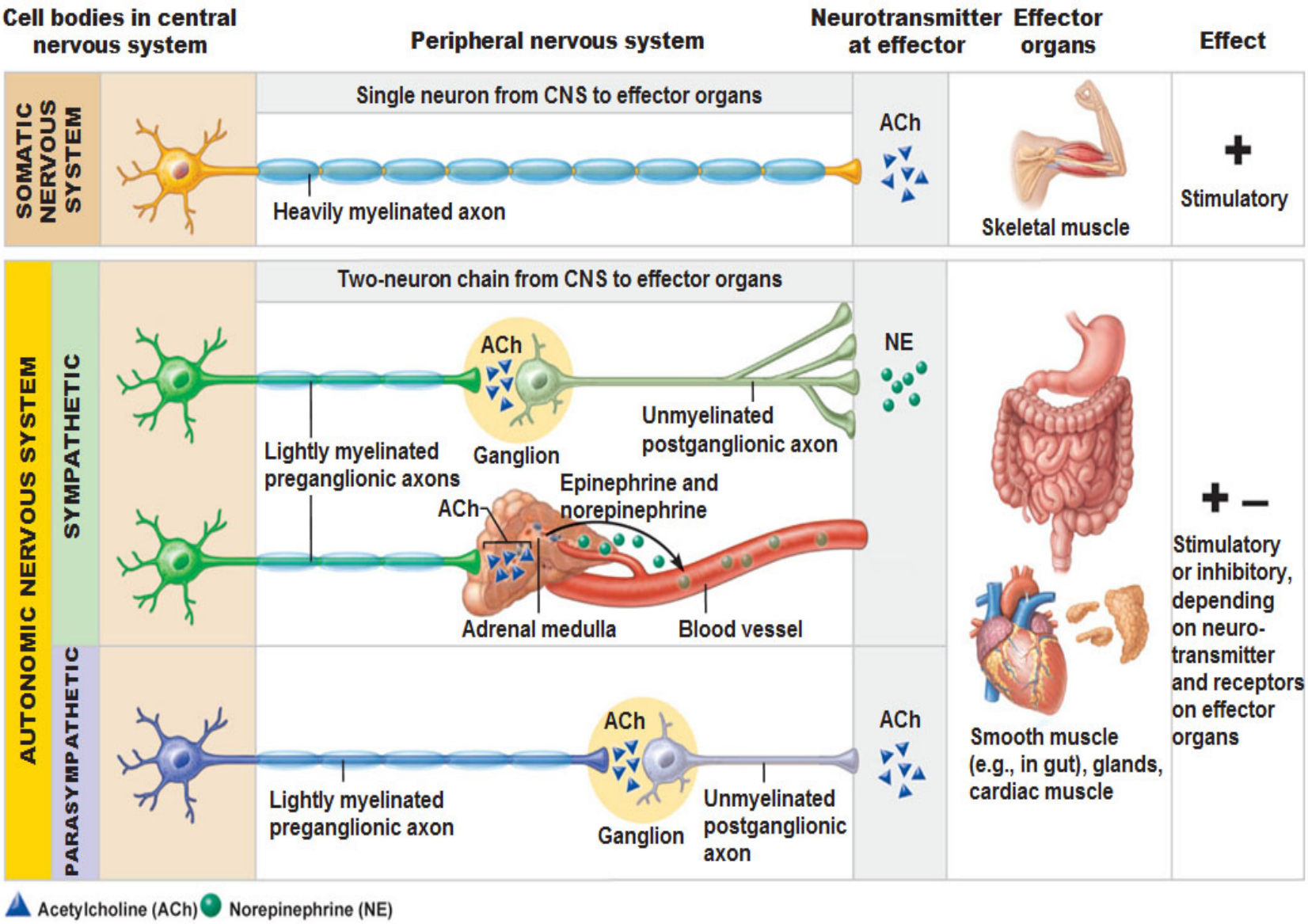
تتجمع محاور العصبونات مع بعضها لتكون الأعصاب .
وتقسم الأعصاب من حيث موقعها من العقدة الى نوعين :
1- أعصاب ماقبل العقدة
2- أعصاب مابعد العقدة

Sympathetic vs Parasympathetic

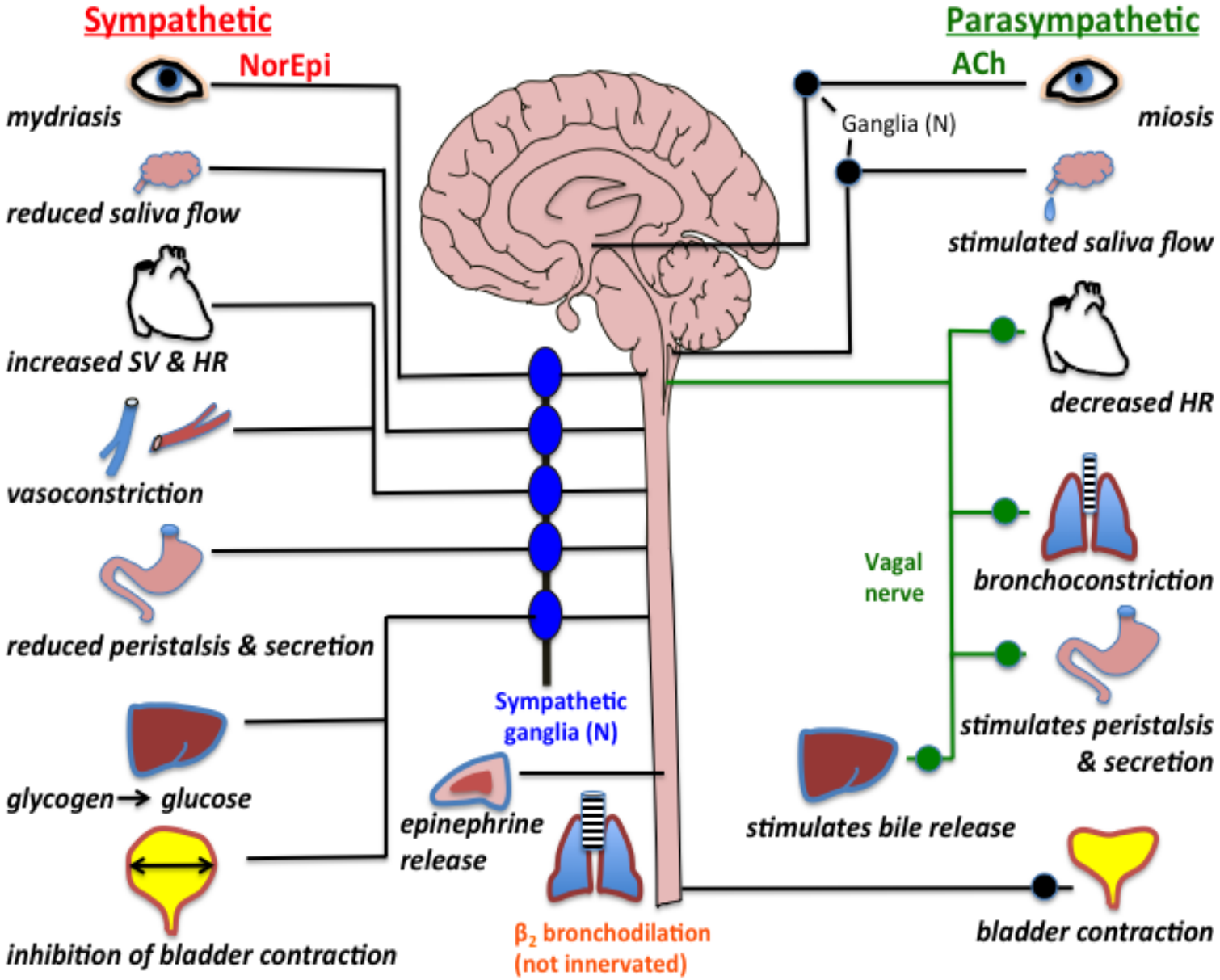
Body Organ /System	Sympathetic	Parasympathetic
Pupil	Pupil Dilation 	Pupil Constriction 
Salivary Gland	Decreased Saliva Production  ↓	Increased Saliva Production  ↑
Nasal Mucosa	Decreased Mucus Production  ↓	Increased Mucus Production  ↑
Heart Rate	Increased Heart Rate  ↑	Decreased Heart Rate  ↓
Arteries	Constriction 	Dilation 
Lungs	Bronchial Relaxation 	Bronchial Contraction 
GI System	Decreased Motility  ↓	Increased Motility  ↑
Kidney	Decreased Urine  ↓	Increased Urine  ↑
Sweat	Increased Sweating 	Normal 
Liver	Glycogen to glucose conversion 	Glycogen synthesis 


تأثيرات التنبيه
البنى
الجذع الودي
النخاع الشوكي
توسع الحدقة
عضلة القزحية
تقبض وعائي
الأوعية الدموية في الرأس
تثبيط الإفراز
الغدد الدمعية
تثبيط إفراز المخاط
المخاطية الفموية والأنفية
توسع وعائي
الأوعية الدموية الهيكلية
زيادة توتر النبض وقوته
القلب
توسع وعائي
توسع القصبات
الشريانان الإكليليان
الرغامى والقصبات
نقص التموج وإغلاق المصرات
المعدة
نقص التموج والتوتر
توسع وعائي
المعي الدقيق
زيادة تحول الغليكوجين إلى غلوكوز
الكبد
تقلص
الطحال
إفراز الأدرينالين
والنور أدرينالين في الدم
لب الكظر
نقص التموج وإغلاق المصرات
المعي الغليظ
نقص إفراز البول
الكلية
استرخاء عضلة الجدار المثانة
إغلاق المصرات
توسع وعائي بشكل عام
الأعضاء الجنسية
العقدة الرقبية العلوية
العقدة البطنية (الزاوية)
العقدة المساريقية العلوية
العقدة المساريقية السفلية
ص1
ق1
ق2
ق3
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
1
2
3

Comparison of Autonomic and Somatic Motor Systems



The Autonomic Nervous System



إن الجهاز الوُدي تقويضي (Catabolic)، ويعني أنه يحرق طاقة. إنه الوحيد المُكتَنَف في استجابة القتال – أو – التهرُّب (Fight-or-flight). ويُدعى الجهاز العصبي الوُدّي أيضاً الجهاز الصدري القطني (Thoracolumbar) لأن العُقَد تتوضع بجانب العمود الفقري في نواحي الصدر (Thoracic) والقَطَن (Lumbar) إضافة لذلك، وبما أن العُقَد مثَبَّتَة على طول الظهر، فتكون الألياف بعد العقدة طويلة الى حد بعيد. وتُشكِّل المحاور (Axons) قبل العقدة ضمن الجهاز الوُدي مَشابك (Synapses) مع العديد من الخلايا بعد العقدة، مما يعطي هذا الجهاز فعلاً واسع الانتشار. لاحظ أن ذلك مُتَّسِق مع استجابة القتال – أو – التهرُّب.

إن الجهاز اللاوُدي (Parasympathetic) ابتنائي (Anabolic)، ويعني أنه يحاول أن يحفَظْ الطاقة. وأحياناً ما يدعى الجهاز القحفي العَجُزي (Craniosacral). وتوجد العَصبونات قبل العقدة في جذع الدماغ وفي الناحية العَجُزية (Sacral) من الحبل الشوكي. تتوضع العُقَد في الجهاز اللاوُدي أقرب الى الأعضاء الهدف (ليست مثبَّتة على طول العمود الفقري). ولذلك، تميل المحاور (Axons) قبل العقدة لأن تكون طويلة وتكون الألياف بعد العقدة أقصر. يميل المحور الواحد قبل العقدة ضمن الجهاز اللاوُدي لتشكيل مَشبك مع خلية واحدة أو خليتين بعد العقدة، معطياً فعلاً أكثر تموضعاً للجهاز اللاوُدي.

تُطلِق **جميع** العَصبونات قبل العقدة الأسيتيل كولين كناقل لها. ويرتبط الأسيتيل كولين بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic) في الخلية بعد العقدة.

تُطلِق **جميع** الألياف اللاوُدية بعد العقدة الأسيتيل كولين. ويتآثر (Interacts)الأسيتيل كولين في العضو الهدف مع المستقبلات الموسكارينية

تُطلِق معظم الألياف الوُديّة بعد العقدة النورإبينفرين. ويتآثر النورإبينفرين في العضو الهدف مع ضرب من المستقبلات.

يستخدم معظم الجهاز الوُدي النور إبينفرين، ولكن يوجد أيضاً الأسيتيل كولين (في الغدد العَرَقيَّة). إضافة لذلك، إن لُب الكَظَر (Adrenal medulla) يعتبر جزء من الجهاز العصبي الوُدي ويُطلِق الإبينفرين (Epinephrine) (80٪) والنورإبينفرين.

النورإبينفرين مكافئ للنور أدرينالين الإبينفرين مكافئ للأدرينالين

المُسْتَقْبِلات (Receptors):

يوجد أصناف من المُستَقْبِلات للنواقل العصبية. وينفصم كل صنف بدوره إلى نُميطات (Subtypes) .

يوجد صنفين رئيسيين من المستقبلات للأسيتيل كولين، موسكارينية (Muscarinic) ونيكوتينية (Nicotinic)

ويوجد نُميطات للمستقبلات الموسكارينية (M_1، M_2، وهكذا)، كما يوجد نمطان من المستقبلات النيكوتينية على الأقل.



توجد المستقبلات الموسكارينية بشكل سائد في الأحشاء

توجد المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة الحركية الانتهائية (Motor end plate) وفي جميع العقد المستقلة (Autonomic ganglia)، وفي لُبّ الكُظر.

الجُملة العصبية الجسدية، التى تتحكَّم بالحركة تستخدم الأسيتيل كولين، وإن كل المستقبلات نيكوتينية.

العُقد المستقلة التي توجد في كلا الفرعين الوُدّي واللاوُدّي تُطلِقْ جميع الألياف قبل العقدة الأسيتيل كولين، الذي يتآثر مع المستقبلات النيكوتينية.

تقسم مستقبلات النورإبينفرين إلى مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). ويقسم كل من هذه المستقبلات ثانية، إلى α_1 وα_2، وβ_1، و β_2، وβ_3، على التوالي.

توجد هذه المستقبلات في أعضاء هدفية خاصة. فمثلاً ، يحوي القلب (Heart) مستقبلات β_1 بينما توجد مستقبلات β_2 في العضلة الهيكلية (Skeletal muscle) ، والأوعية الدموية (Blood vessels) والعضلة الملساء الشُعَبيَّة

وتوجد المستقبلات β_3 في النسيج الشحمي (Adipose tissue).



النواهِض كولينيَّة الفعل

النواهِض كولينيَّة الفعل المباشرة تملك فعلاً مباشراً على مستَقبِلة الأسيتيل كولين.

إسترات (Esters)	القَلَوانيات (Alkaloides)	
بيثا نيكول *(Bethanechol)*	أريكولين	(Arecoline)
كارباكول (Carbachol)	موسكارين	(Muscarine)
ميثاكولين (Methacholine)	بيلوكاربين	(Pilocarpine)

النواهِض كولينيَّة الفعل غير المباشرة تحصر استقلاب الأسيتيل كولين بواسطة الكولينسْتيراز.

مثبطات قابلة للعكس	مثبطات غير قابلة للعكس
إدروفونيوم *(Edrophonium)*	**دي إيزوبروبيل فلورو فسفات *(Diisopropyl fluorophosphate)***
نيوستجمين *(Neostigmine)*	**إيزوفلوروفات *(Isoflurophate)***
بيريدوستجمين *(Pyridostigmine)*	**سارين *(Sarin)***

المناهضات كولينيَّة الفعل

1- *المناهضات الموسكارينية*: تتنافس هذه الأدوية مع الأسيتيل كولين في الارتباط مع المستقبلة الموسكارينية.

أتروبين - إبراتروبيوم - سكوبولامين

2- *المُحصِرات العصبية العضلية* : ترتبط تنافسياً مع المستقبلة النيكوتينية

المُحصِرات مزيلة للاستقطاب

يرتبط بالمستقبلة ويفتح قناة الأيون منتجاً إزالة استقطاب

السكسينيل كولين

المُحصِرات غير مزيلة للاستقطاب

يرتبط بالمستقبلة، ولكن لا تفتح قناة الأيون.

D-توبوكورارين - جالامين - أتراكوريوم

ANTICHOLINERGIC DRUGS

Definition

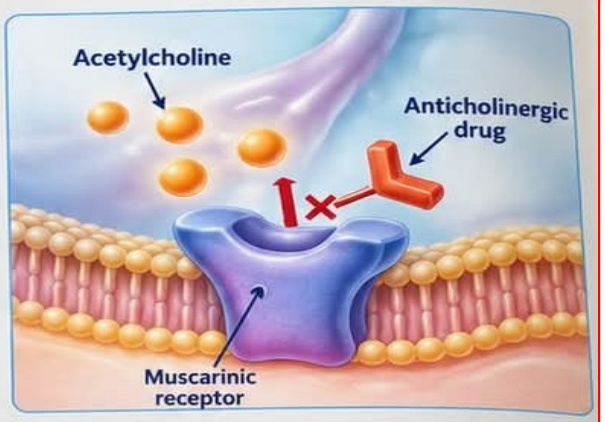
- Anticholinergic drugs block the action of acetylcholine at muscarinic receptors, reducing parasympathetic activity.

Examples

- Atropine
- Hyoscine (Scopolamine)
- Ipratropium
- Tiotropium
- Oxybutynin

Uses

- **Atropine:** Treats symptomatic bradycardia and organophosphate poisoning.
- **Ipratropium and Tiotropium:** Used in COPD and other obstructive airway diseases.
- **Oxybutynin:** Treats overactive bladder.
- **Scopolamine:** Prevents motion sickness.



Side Effects

- Dry mouth
- Blurred vision
- Constipation
- Urinary retention
- Tachycardia

Important Precautions

- Use cautiously in patients with narrow-angle glaucoma or urinary retention.
- May cause confusion, especially in older adults.
- Atropine is used in organophosphate poisoning under appropriate medical management.

Common Drugs and Uses

Drug	Uses
Atropine	Symptomatic bradycardia; organophosphate poisoning
Ipratropium/Tiotropium	COPD
Oxybutynin	Overactive bladder
Scopolamine	Motion sickness

Key Points

- Blocks muscarinic receptors.
- Common effects include dry mouth, blurred vision, constipation, and urinary retention.
- Use caution in narrow-angle glaucoma and urinary retention.

النواهِض الأدرينيَّة الفعل

مستقبلات الجهاز العصبي الوُدي الأكثر أهمية

(α_1)= معظم العضلات الملساء الوعائية؛ النواهض تُقلِّصها.

(β_1)= القلب؛ النواهض تُزيد السرعة.

(β_2)= العضلات الملساء التنفسية والرحمية؛ النواهض تُرخيها.

النواهِض ذات المفعول المباشر (Direct-acting agonists)

تعمل إما على المستقبلات الألفا (α) أو البيتا (β)

الدواء	المُستقبلة	التأثير الإكلينيكي
فينيليفرين (Phenylephrine)	ناهِض (α_1)	مزيل الاحتقان الأنفي
كلونيدين (Clonidine)	ناهِض (α_2)	ينقص ضغط الدم من خلال فعل مركزي
دوبيوتامين (Dobatamine)	ناهض (β_1)	يزيد مُعدَّل القلب والنتاج القلبي
إيزوبروتيرينول (Isoproterenol)	ناهض ($\beta_2=\beta_1$)	
ألبوتيرول (Albuterol)	ناهض (β_2)	يزيل التضيُّق القصبي
تيربوتالين (Terbutaline)		
ميتابروتيرينول (Metaproterenol)		

الدوبامين (Dopamine)

وهو طليعة للنورإبينفرين ، تتوضع مُستقبلات الدوبامين بأنحاء الجسم وفي الجهاز العصبي المركزي.

مفعول الدوبامين بالجرعات العالية مشابه جداً للإبينفرين ، يُسبب بالجرعات المنخفضة توسع الأوعية الكلوية والتاجية. كما يُفَعِّل أيضاً المستقبلات (β_1) في القلب.

العوامل ذات المفعول غير المباشر (Indirect-acting agents)

تعمل بإطلاق النورإبينفرين المخزون سابقاً.

الأمفيتامين (Amphetamine)

الإيفيدرين (Ephedrine)

الفنيل بروبانولامين (Phenylpropanolamine)

مُحصِرات المستقبلات الألفا (α) (α-Blockers)

تسمح معظم مناهضات المستقبلات الألفا(α) بتوسيع الأوعية، وبالتالي تنقص ضغط الدم.



مخطط الأُلفة النسبية لمختلف مُناهِضَات المستقبلة الألفا (α).

ALPHA BLOCKERS

Alpha blockers are drugs that block α-adrenergic receptors (α1 and/or α2), thereby inhibiting the actions of noradrenaline and adrenaline.

CLASSIFICATION

Alpha blockers

Non-selective (α1 + α2)	Selective α1 blockers	Selective α2 blockers
• Phenoxybenzamine (irreversible) • Phentolamine (reversible) • Tolazoline	• Prazosin • Terazosin • Doxazosin • Tamsulosin (uroselective) • Alfuzosin • Silodosin	• Yohimbine (rarely used)

MECHANISM OF ACTION

- Competitively block α-adrenergic receptors on postsynaptic membranes.
- α1 blockade → arteriolar and venous dilatation → ↓ peripheral resistance and ↓ blood pressure.
- In prostate and bladder neck → relaxation of smooth muscle (α1A blockade).
- α2 blockade (e.g., yohimbine) → ↑ release of noradrenaline (used in erectile dysfunction).
- Phenoxybenzamine irreversibly blocks α receptors (non-competitive).

IMPORTANT DRUGS AND USES

Drug	Selectivity	Important Uses
Phenoxybenzamine	Non-selective (α1 + α2) (irreversible)	• Pheochromocytoma (pre-operative and inoperable) • Hypertensive crises (catecholamine excess)
Phentolamine	Non-selective (α1 + α2) (reversible)	• Hypertensive emergency in pheochromocytoma (IV) • Reversal of local vasoconstrictor extravasation (e.g., adrenaline)
Prazosin	Selective α1	• Hypertension (less used) • BPH (symptomatic relief) • PTSD (nightmares)
Terazosin	Selective α1	• Hypertension • BPH
Doxazosin	Selective α1	• Hypertension • BPH
Tamsulosin	Selective α1A (uroselective)	• BPH (relaxes bladder neck and prostatic smooth muscle)
Alfuzosin	Selective α1	• BPH
Silodosin	Selective α1A	• BPH (fewer cardiovascular effects)
Yohimbine	Selective α2	• Erectile dysfunction (rarely used)

ADVERSE EFFECTS

α1 Blockers

- First dose hypotension (postural)
- Dizziness, headache
- Reflex tachycardia
- Nasal congestion
- Fluid retention, peripheral edema

Non-selective α blockers

- Severe and prolonged hypotension (phenoxybenzamine)
- Tachycardia
- Nasal stuffiness
- Intraoperative hyporeactivity to catecholamines (phenoxybenzamine)

Tamsulosin (α1A selective)

- Less cardiovascular effects
- Abnormal ejaculation (retrograde ejaculation)
- Dizziness (less common)

CONTRAINDICATIONS / CAUTIONS

- Caution in elderly (risk of falls)
- Heart failure
- Severe hypotension
- Use carefully with other antihypertensives
- Phenoxybenzamine: prolonged action, irreversible blockade

KEY POINTS

- Alpha blockers inhibit actions of noradrenaline and adrenaline at α receptors.
- Non-selective blockers (phenoxybenzamine, phentolamine) block both α1 and α2.
- Selective α1 blockers (prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin, silodosin) mainly cause vasodilatation and relax prostatic smooth muscle.
- Tamsulosin is α1A selective and preferred in BPH due to fewer cardiovascular adverse effects.
- Phenoxybenzamine is irreversible and used in pheochromocytoma.
- Phentolamine is reversible and used in hypertensive emergencies and vasoconstrictor extravasation.
- Yohimbine is an α2 blocker and increases release of noradrenaline.

CLINICAL APPLICATIONS

- **Pheochromocytoma**: phenoxybenzamine (pre-operative), phentolamine (acute crisis).
- **Hypertension**: prazosin, terazosin, doxazosin (less commonly used now).
- **Benign prostatic hyperplasia (BPH)**: prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin, silodosin.
- **Post-traumatic stress disorder (PTSD)**: prazosin (reduces nightmares).
- Erectile dysfunction: yohimbine (rarely used).

مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) (β-Blockers)

المستقبلات (β_1) = القلب؛ المُناهِضَات تنقص السرعة

المستقبلات (β_2) = العضلة الملساء؛ المُناهضات تقلِّص

إن لمُحصِرات المستقبلات البيتا (β) استعمالاً واسع الانتشار في تدبير اضطراب النَّظْم القلبي، والذَبْحَة، وفرط ضغط الدم.

معظم المستقبلات البيتا (β) في القلب هي مستقبلات (β_1) ولهذا السبب يُشار للأدوية الانتقائية للمستقبلة (β_1) بقلبية الانتقاء.

لاقلبية الانتقاء	قلبية الانتقاء
بروبرانولول (Propranolol)	أسيبوتولول (Acebutolol)
كاتيولول (Cateolol)	أتينولول (Atenolol)
ليڤوبونولول (Levobunolol)	بيتاكسولول (Betaxolol)
نادولول (Nadolol)	إزمولول (Esmolol)
بنبوتولول (Penbutolol)	ميتوبرولول (Metoprolol)
بيندولول (Pindolol)	
تيمولول (Timolol)	

المُحصِرات المختلطة للمستقبلات الألفا والبيتا (Mixed α- and β-Blockers)

مُحصِرات لكلا المستقبلات الألفا والبيتا

اللابيتالول (Labetalol)

مُحصِر للمستقبلات البيتا (β) مع بعض الفعالية المُحصِرة للمستقبلات الألفا (α)

إنه ليس انتقائياً على المستقبلة (β_1)، ولكنه نوعي على المستقبلات (α)

الكارڤيديلول (Carvedilol)

مُحصِر للمستقبلات البيتا (β) لاانتقائي

مُحصِر للمستقبلات الألفا (α1)

BETA-BLOCKERS (β-BLOCKERS): EXAM & CLINICAL OVERVIEW

WHAT ARE BETA-BLOCKERS?

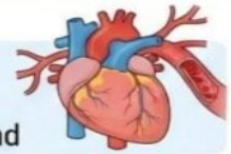
Drugs that block β-adrenergic receptors (β_1, β_2), reducing adrenaline & noradrenaline effects.

CLASSIFICATION

1 Non-selective (β_1 + β_2)	2 Cardioselective (β_1-selective)	3 Partial Agonists (ISA)	4 Alpha + Beta blockers
Propranolol, Nadolol, Timolol, Sotalol	Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol	Pindolol, Acebutolol, Celiprolol	Labetalol, Carvedilol
Block both heart & bronchial receptors	Preferred in cardiac patients	Less bradycardia	Used in hypertension & heart failure

MECHANISM OF ACTION

↓ Heart rate → ↓ Cardiac output → ↓ Renin release → ↓ Blood pressure → ↓ Myocardial oxygen demand



THERAPEUTIC USES

Cardiovascular
Hypertension, Angina, MI, Heart failure (Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol), **Arrhythmias**

CNS / Others
Migraine prophylaxis (Propranolol), **Anxiety, Tremors,** Thyrotoxicosis, **Portal hypertension**

Ophthalmology
Glaucoma (Timolol)

ADVERSE EFFECTS

Bradycardia, Hypotension, Fatigue, Cold extremities, Bronchospasm (non-selective), **Masked hypoglycemia**

CONTRAINDICATIONS

Bronchial asthma, Severe bradycardia, Heart block, Acute heart failure, Peripheral vascular disease (caution)

IMPORTANT DRUG INTERACTIONS

Verapamil / Diltiazem → severe bradycardia
Insulin → masked hypoglycemia
NSAIDs → reduced antihypertensive effect

SPECIAL POINTS

Propranolol crosses **BBB** → CNS effects
Esmolol → ultra-short acting (IV)
Nebivolol → nitric oxide release
Carvedilol → best for heart failure

MNEMONIC (Cardioselective)

"A BEAM" **Atenolol, Bisoprolol, Esmolol, Acebutolol, Metoprolol**

Cardioselective Beta-blockers

Nebivolol

Betaxolol

Bisoprolol

Acebutolol

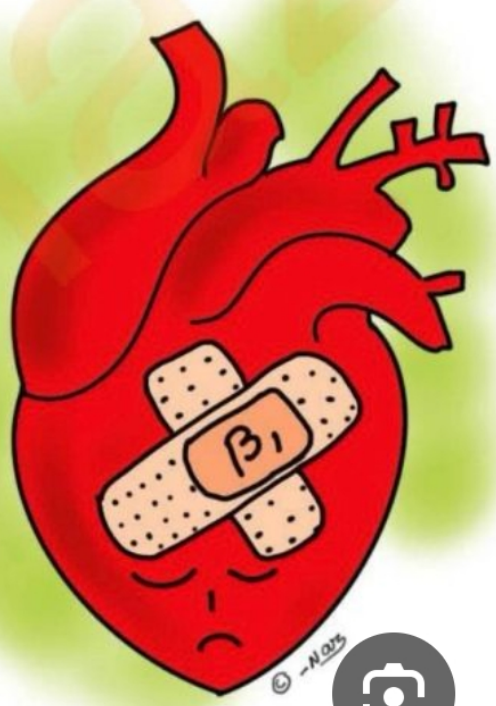
Esmolol

Atenolol

Metoprolol

Celiprolol

"**N**ew **B**eta **B**lockers **A**cting **E**xclusively **A**t **M**yo **C**ardium"



Beta Blockers

Non-selective

Mnemonic: Please Try Not Being Picky

P Propranolol

T Timolol

N Nadolol

B Bucindolol

P Pindolol



