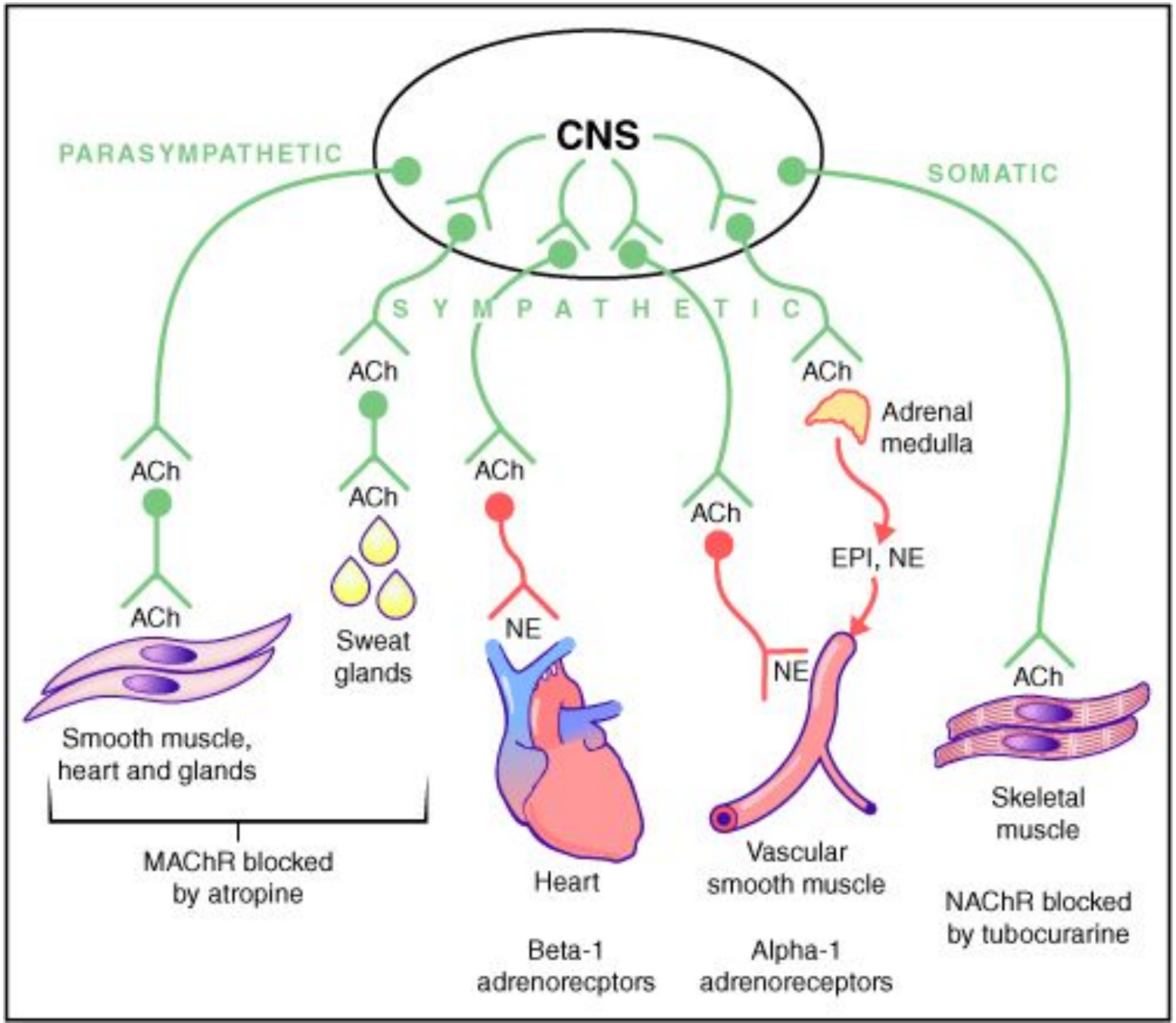
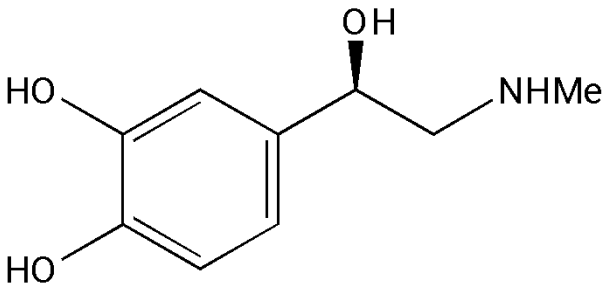
Адренергические средства

Проф. О.С.Медведев

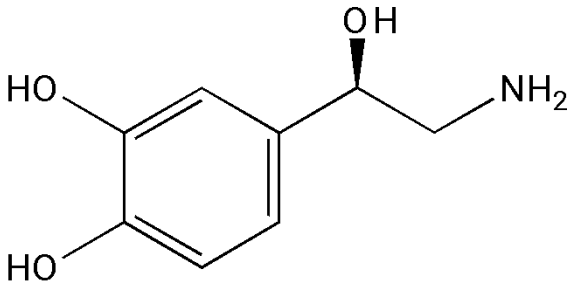
Москва, 2012


CNS
PARASYMPATHETIC
SOMATIC
SYMPATHETIC
ACh
ACh
ACh
ACh
ACh
ACh
ACh
Adrenal medulla
EPI, NE
NE
NE
Sweat glands
Smooth muscle, heart and glands
MAChR blocked by atropine
Heart
Beta-1 adrenorecptors
Vascular smooth muscle
Alpha-1 adrenoreceptors
Skeletal muscle
NAChR blocked by tubocurarine

I. Adrenergic Nervous System:



Epinephrine
(Adrenaline)



Norepinephrine
(Noradrenaline)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1936

"for their discoveries relating to chemical transmission of nerve impulses"

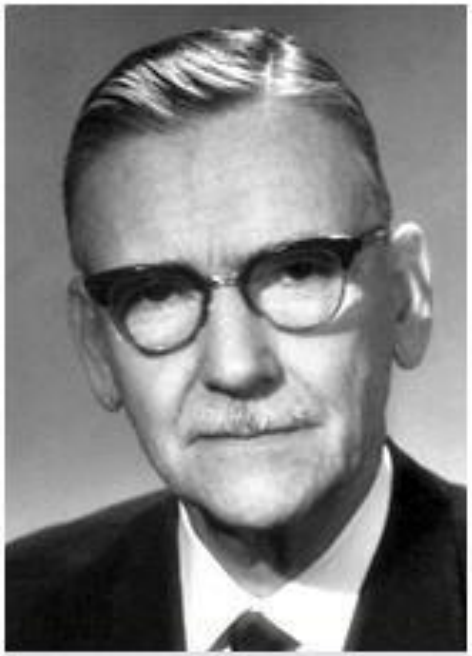
Sir Henry Hallett Dale

Otto Loewi

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1970

"for their discoveries concerning the humoral transmittors in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation"

Sir Bernard Katz



Ulf von Euler

Julius Axelrod

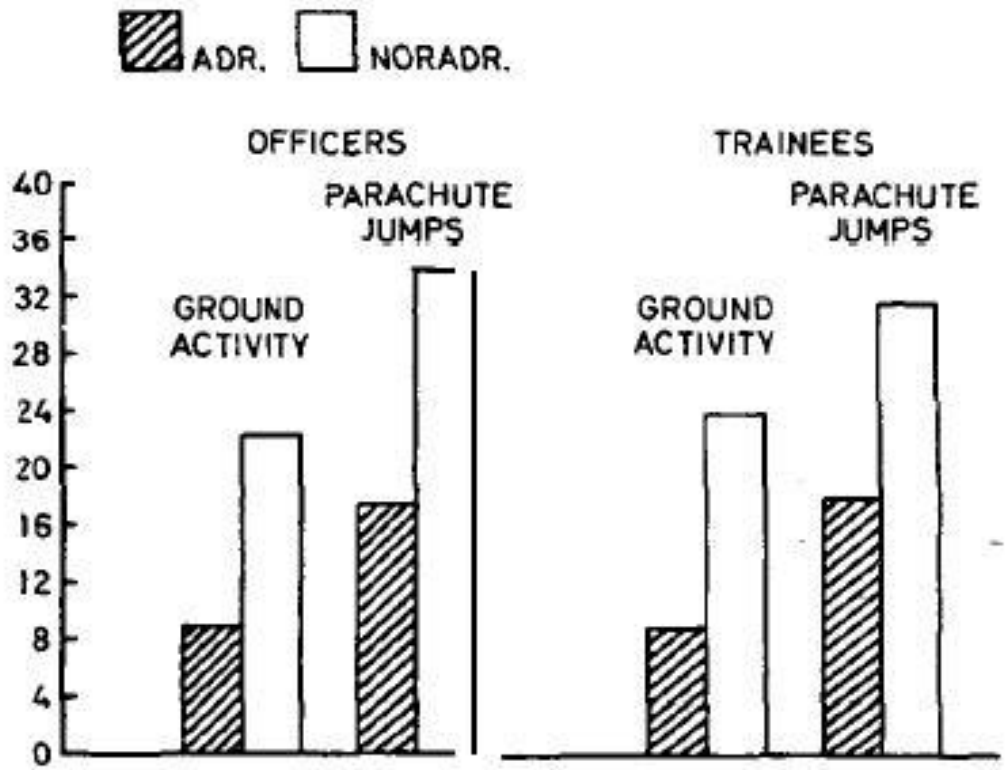


Fig. 1. Average adrenaline and noradrenaline excretion in urine in mg/min in officers and trainees during ground activity andduring a 2-3 hour period including parachute jumps. (Bloom, Von Euler and Frankenhaeuser[20])

Fight or Flight Response:

- These catecholamine hormones facilitate immediate physical reactions associated with a preparation for violent muscular action. (Gleitman, et al, 2004). These include the following:

- ・Acceleration of heart and lung action・Inhibition of stomach and intestinal action
- ・Constriction of blood vessels in many parts of the body
- ・Liberation of nutrients for muscular action
- ・Dilation of blood vessels for muscles
- ・Inhibition of tear glands and salivation
- ・Dilation of pupil
- ・Relaxation of bladder
- ・Inhibition of erection

Эффекты стимуляции симпатической нервной системы

1. Мидриаз
2. Стимуляция сердца
   - усиление и учащение сокращений,
   - повышение автоматизма проводящей системы,
   - облегчение атриовентрикулярной проводимости
3. Сужение артерий и вен
4. Повышение артериального давления
5. Расслабление гладких мышц кишечника, мочевого пузыря
6. Повышение тонуса сфинктеров кишечника, мочевого пузыря

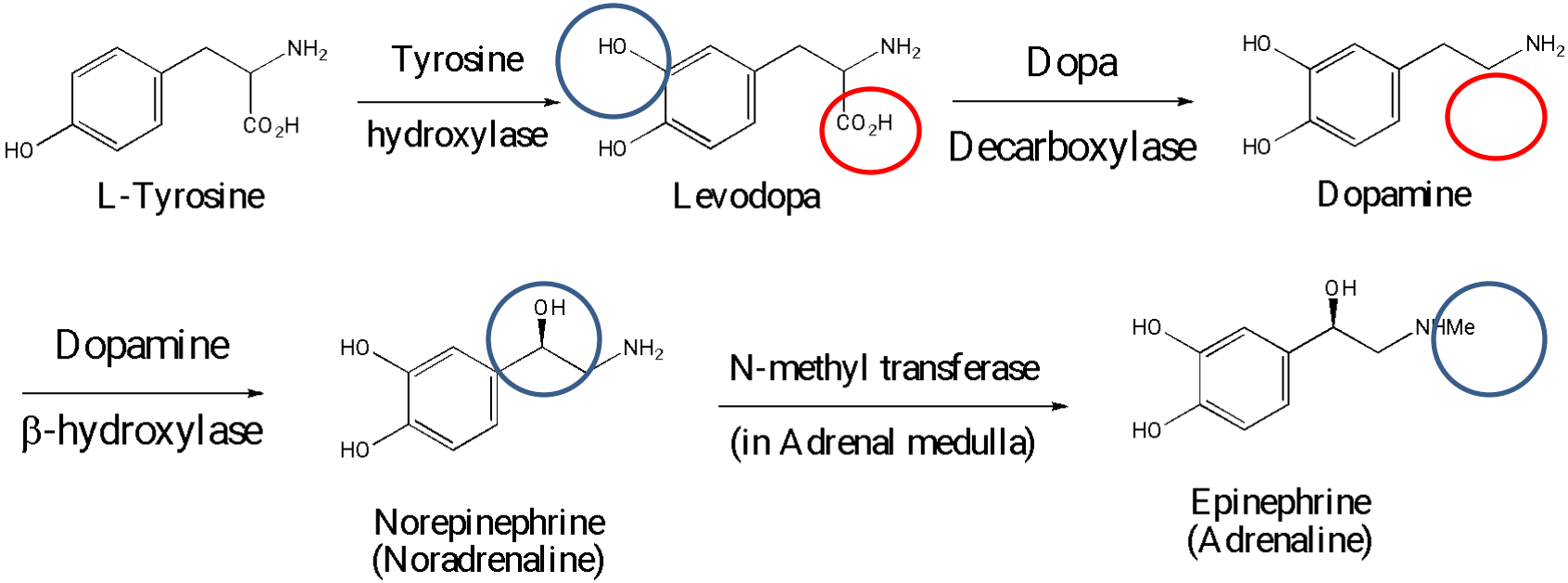
JULIUS AXELROD

Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis

Nobel Lecture, December 12, 1970

When I joined the National Institute of Mental Health in 1955, I began to think of an appropriate problem on which to work. In reading the literature I was surprised to learn that very little was known about the metabolism of noradrenaline and adrenaline. In 1946 Von Euler[1] isolated and identified nor-adrenaline in the sympathetic nervous system and was later to develop sensitive methods for measuring this catecholamine in tissues[2]. In 1954 I had been working on the *in vivo*[1] and *in vitro*[1] metabolism of amphetamines and compounds related in structure to catecholamines. Because of this background, I decided to work on the metabolism of noradrenaline and adrenaline

Biosynthesis of norepinephrine and epinephrine



Механизм обратного захвата норадреналина re-uptake 1

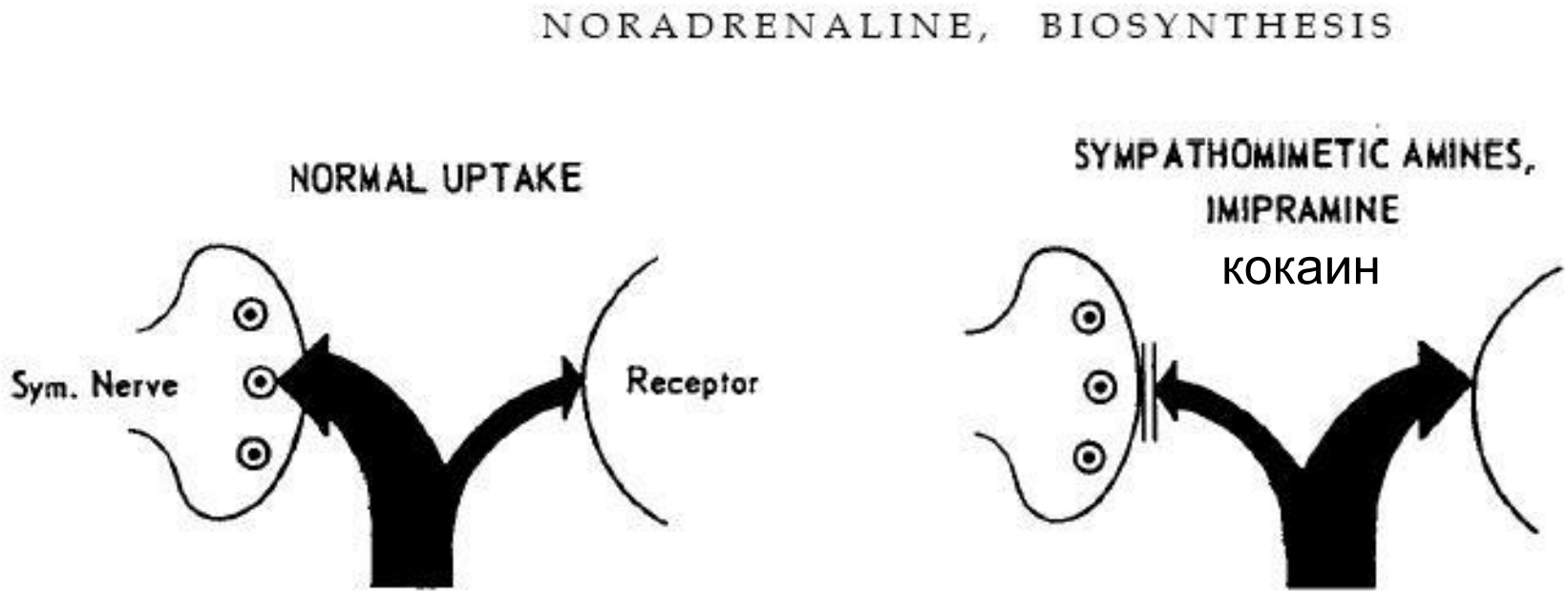
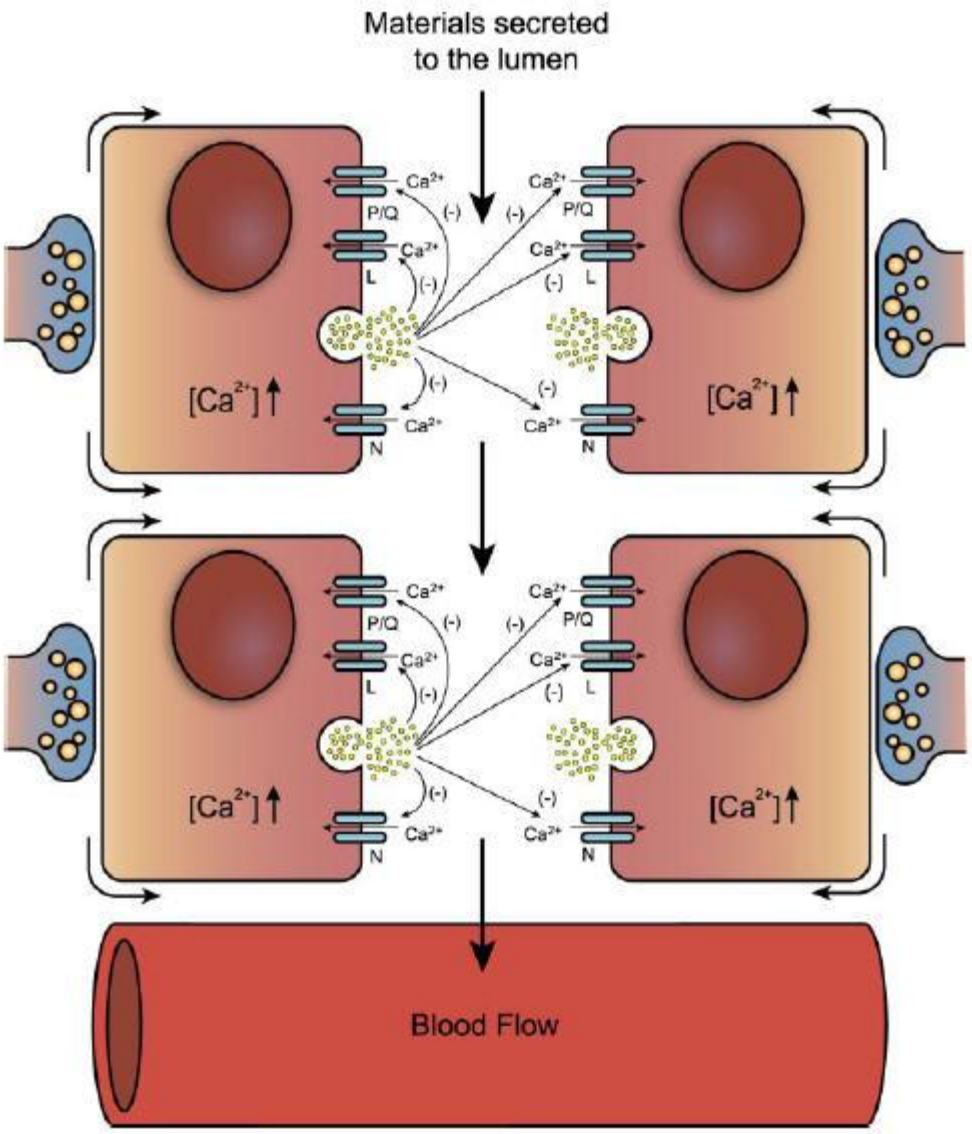
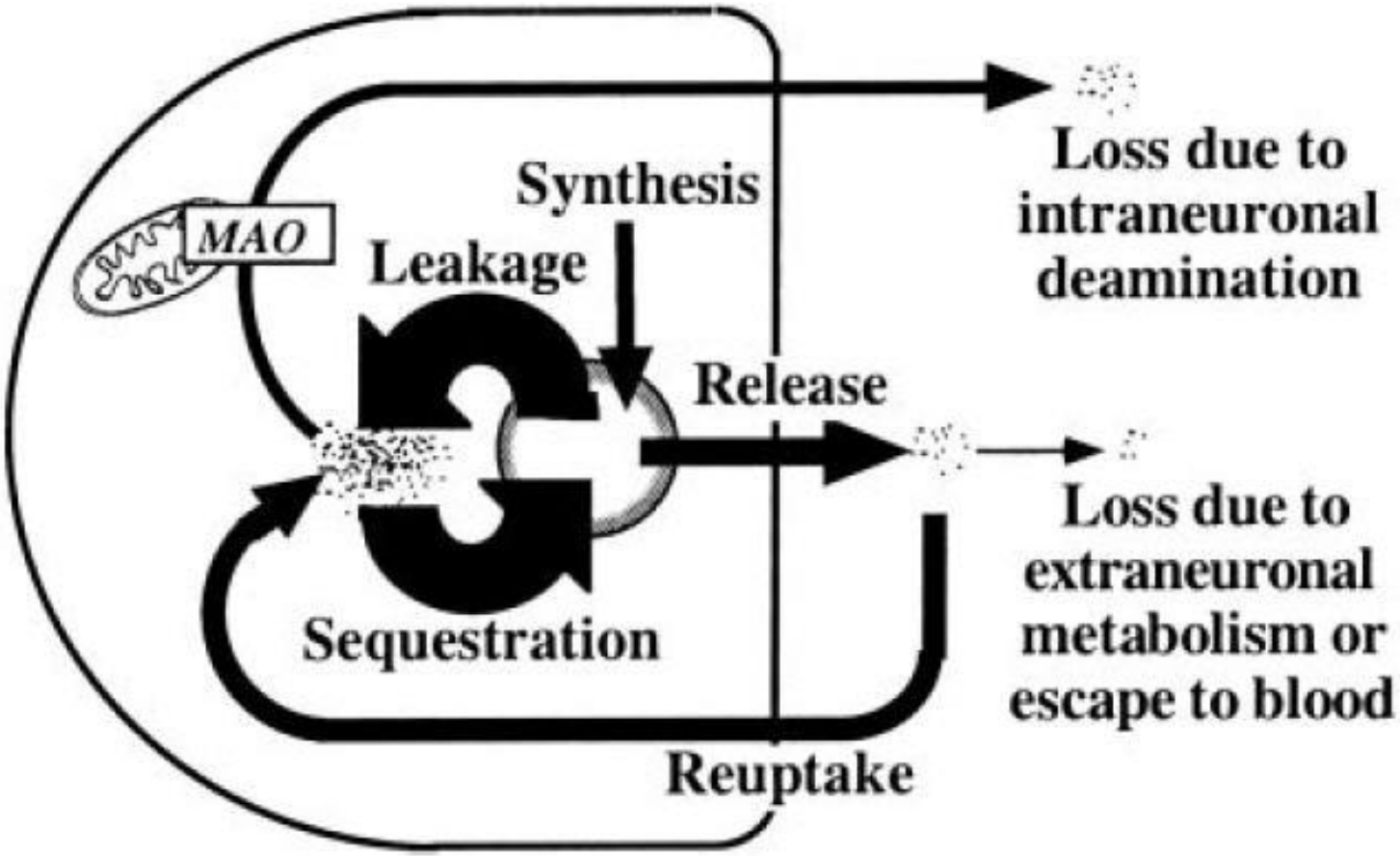


Fig. 5. Effect of drugs on uptake of noradrenaline at the sympathetic nerve terminal.

Механизм обратного захвата отсутствует в надпочечниках!!!

АТФ и опиаты,
выделяющиеся
вместе с Адр и НорАдр
ингиби-
Руют кальциевые каналы
(P_{2} и
Опиатные рецепторы)
ограничивают выброс
катехол-
аминов




MAO
Synthesis
Leakage
Release
Sequestration
Reuptake
Loss due to intraneuronal deamination
Loss due to extraneuronal metabolism or escape to blood

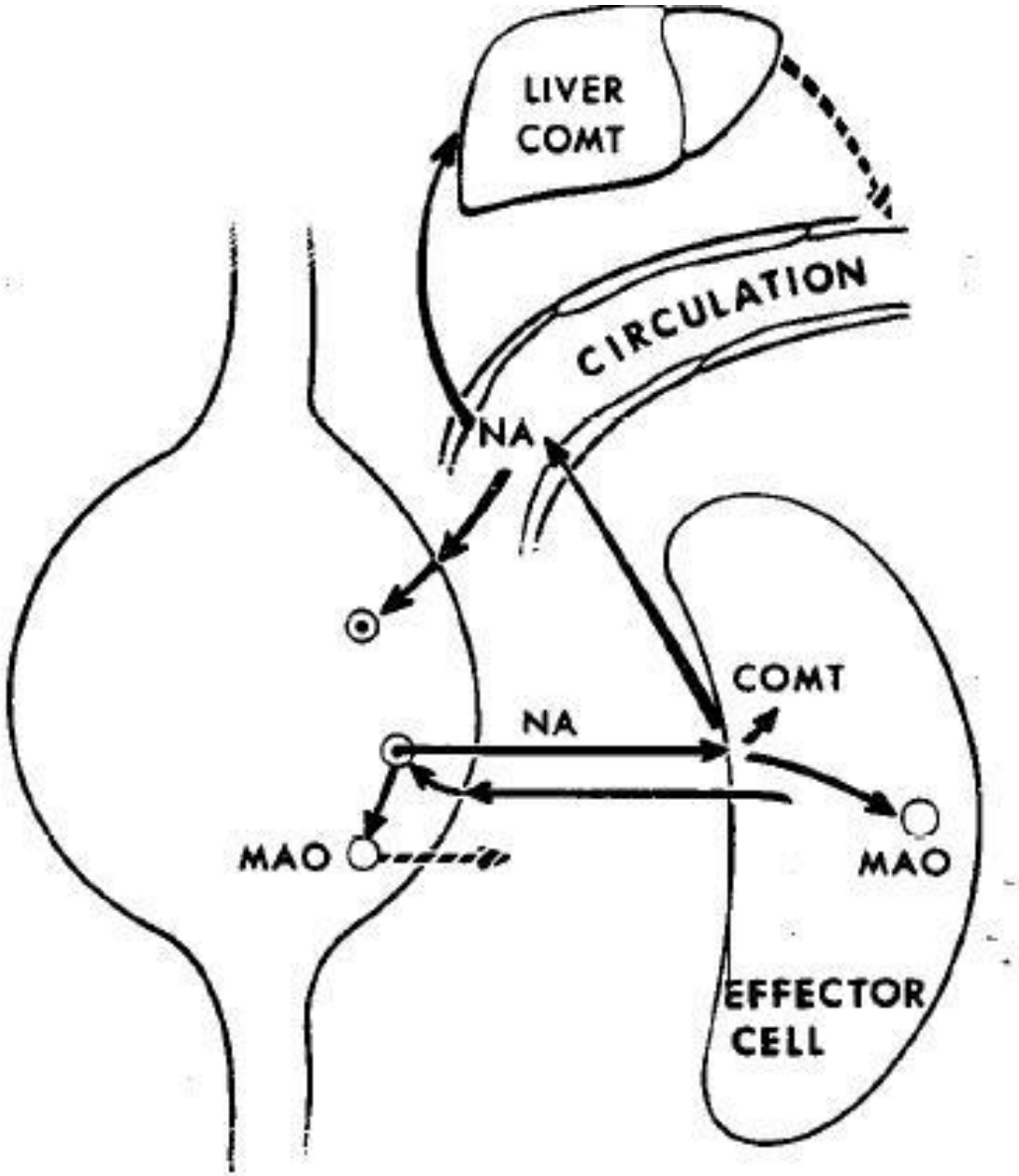
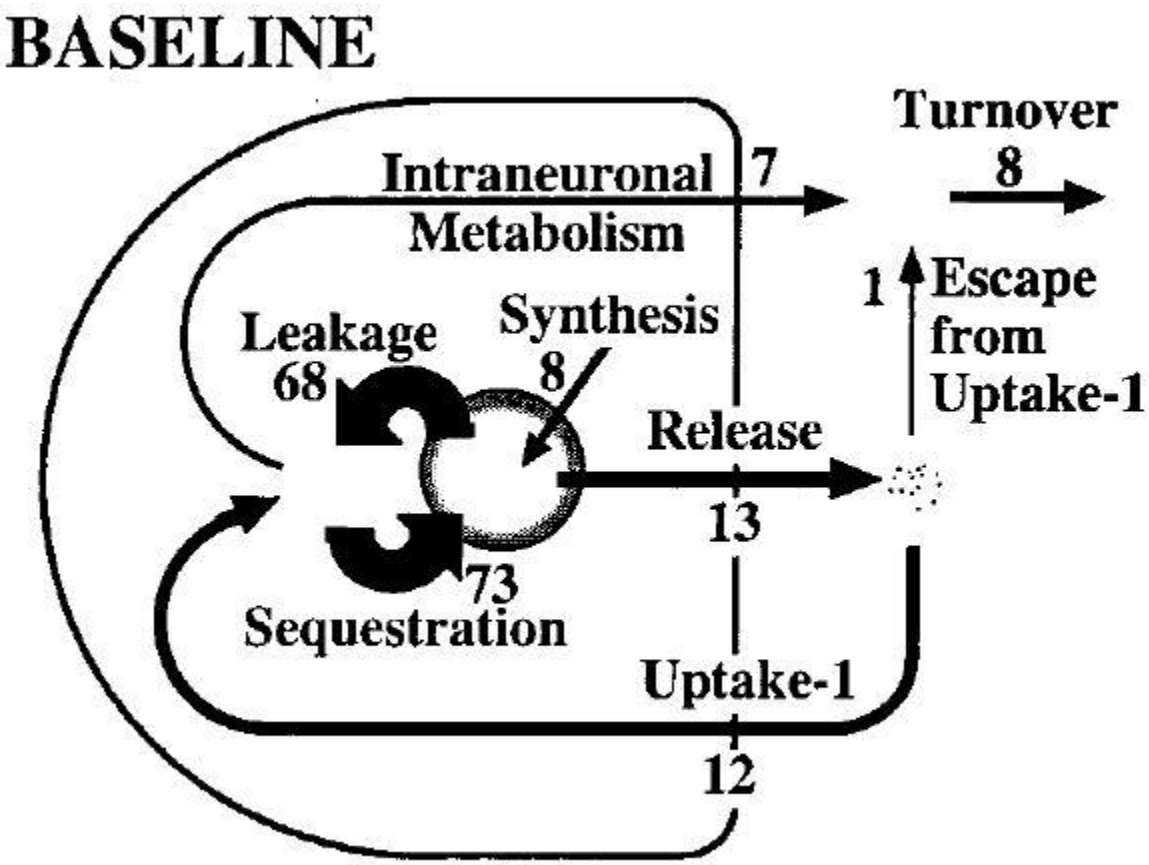
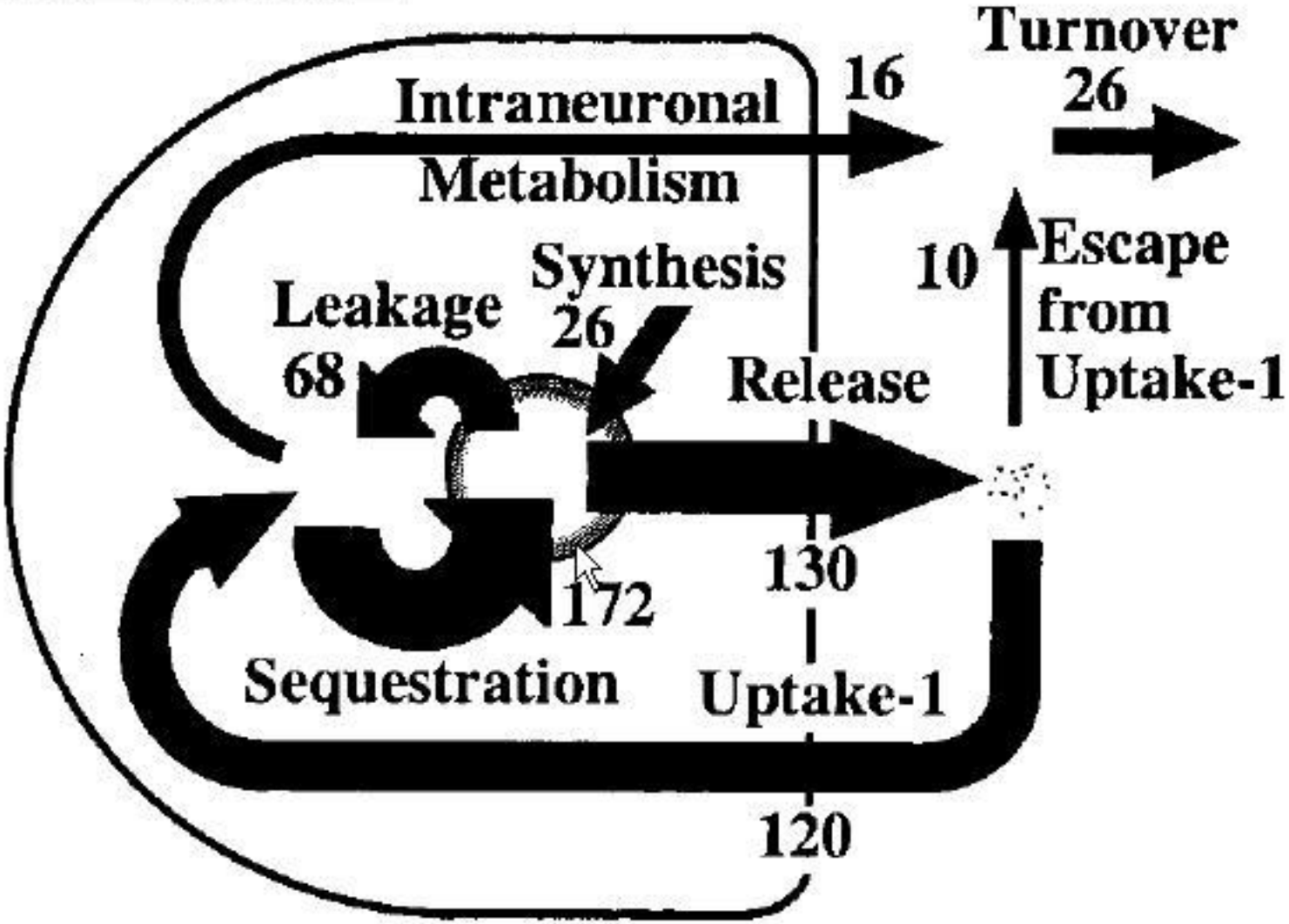


Fig. 4. Fate of noradrenaline (NA) at a varicosity of the sympathetic nerve terminal. COMT is catechol-O-methyltransferase; MAO is monoamine oxidase.

Обмен норадреналина в симпатическом окончании



EXERCISE


Turnover
26
Intraneuronal
Metabolism
16
Synthesis
26
Leakage
68
10
Escape
from
Uptake-1
Release
172
130
Sequestration
Uptake-1
120

Методы измерения симпатической активности у человека

1. Микроэлектродная регистрация активности симпатических волокон в смешанных кожных и мышечных нервах

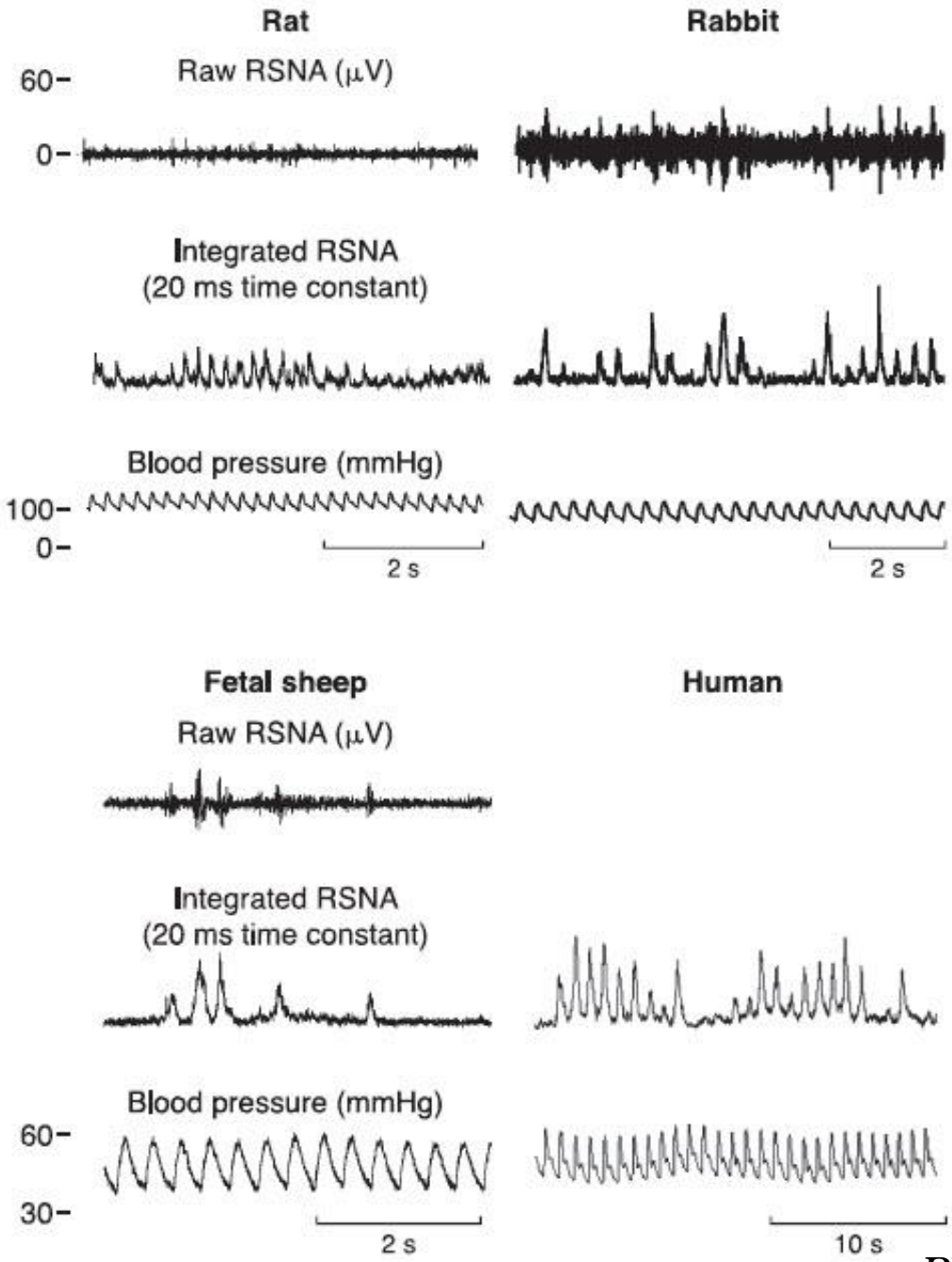
2. Метод SPILLOVER норадреналина. Основан на внутривенном введении меченого тритием норадреналина с последующим определением концентрации меченого и эндогенного уровней НА.

3. Определение концентрации катехоламинов в крови

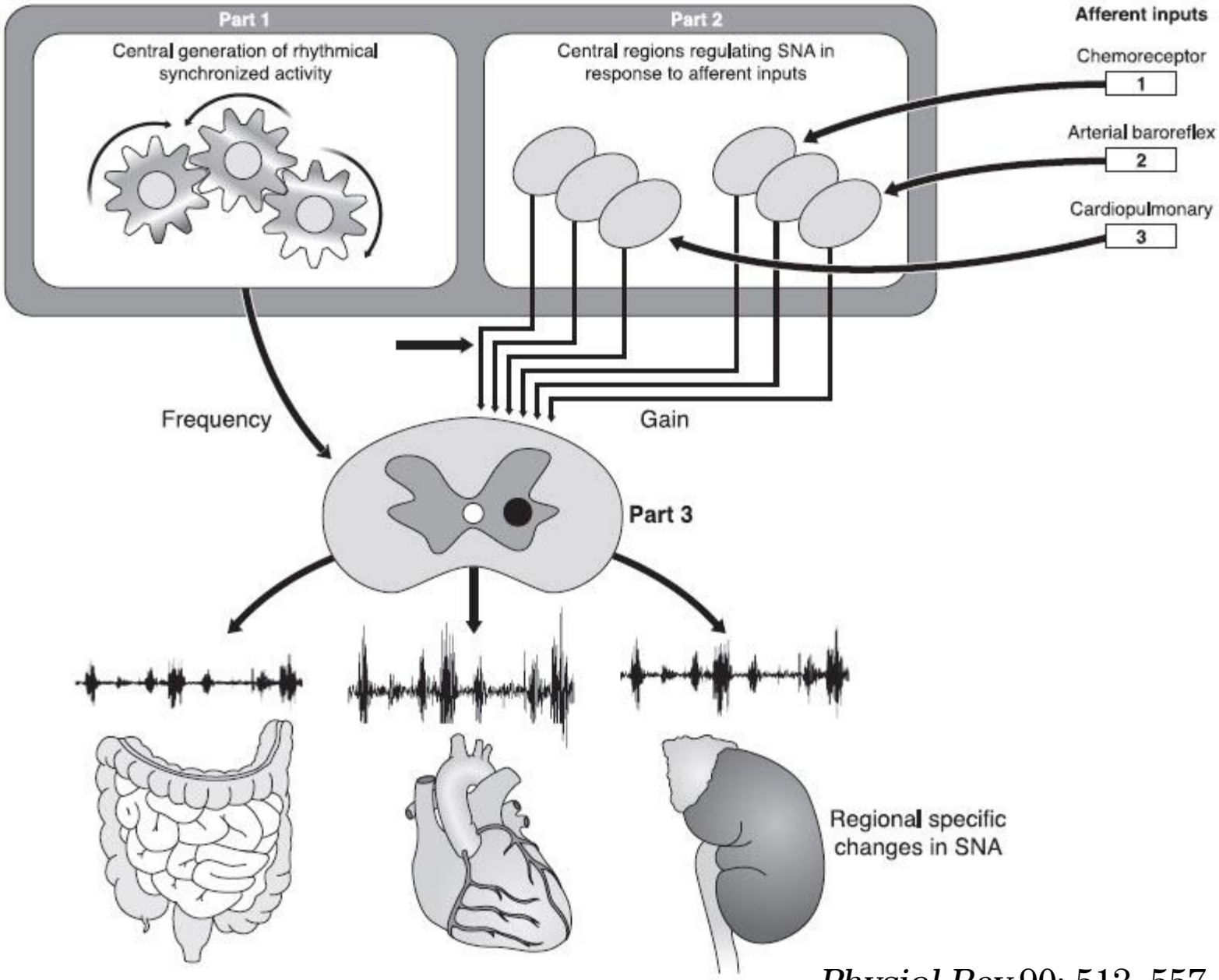
4. Определение концентрации катехоламинов в моче

5. Оценка вариабельности сердечного ритма

Достоверность

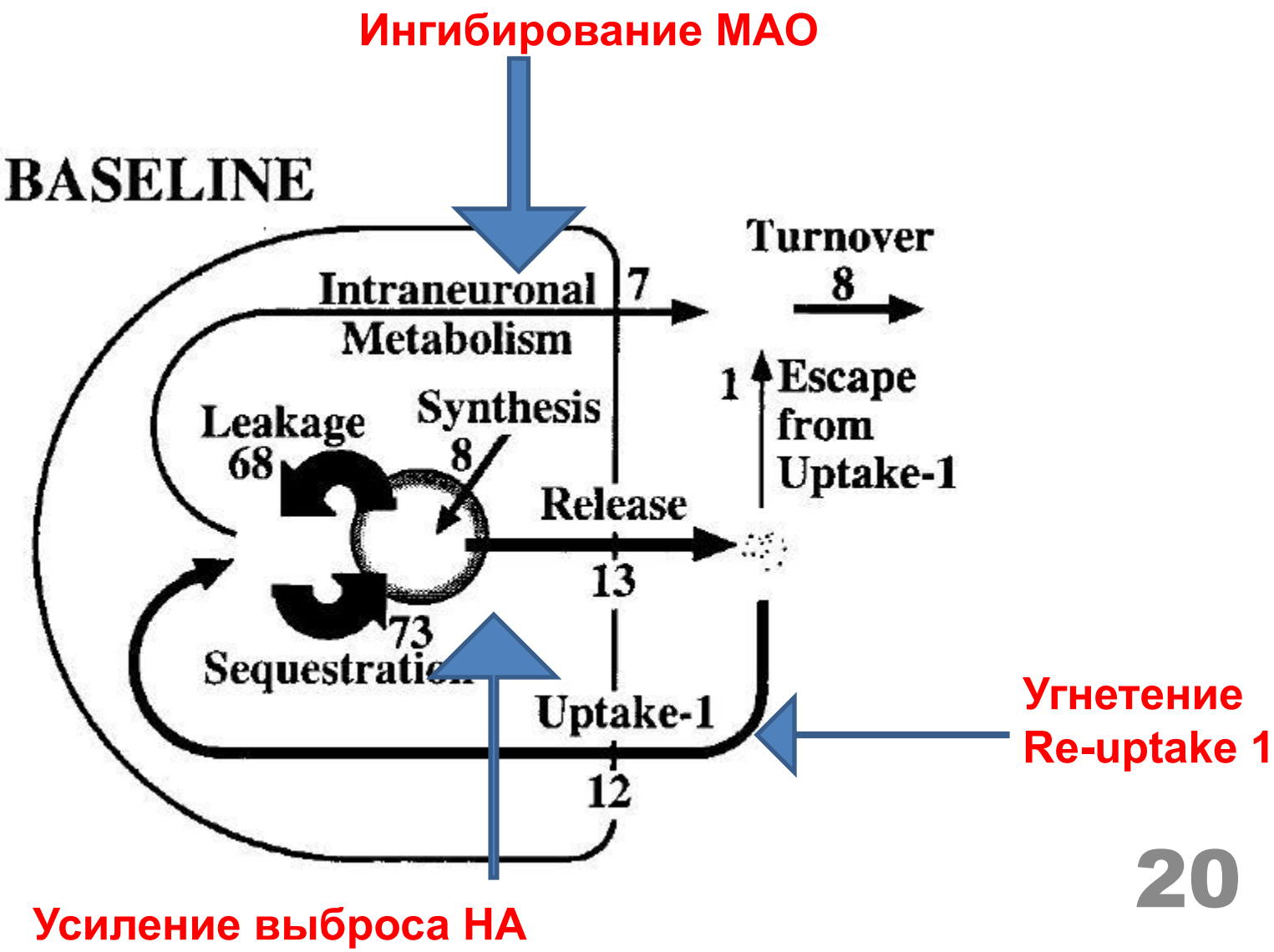


Physiol Rev 90: 513–557, 2010:



Physiol Rev 90: 513–557, 2010;

Обмен норадреналина в симпатическом окончании



Средства, усиливающие адренергическую передачу

1. Симпатомиметики

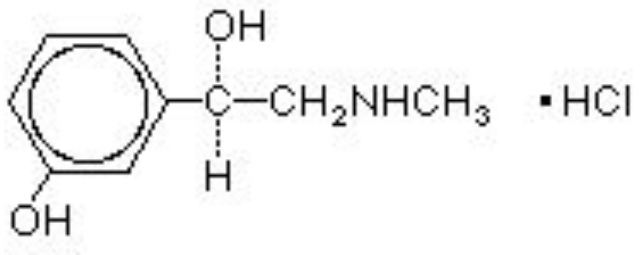
(Адреностимуляторы непрямого действия, оказывают эффект на симпатическое окончание)

2. Адреномиметики

(стимулируют адренорецепторы)

Симпатомиметики

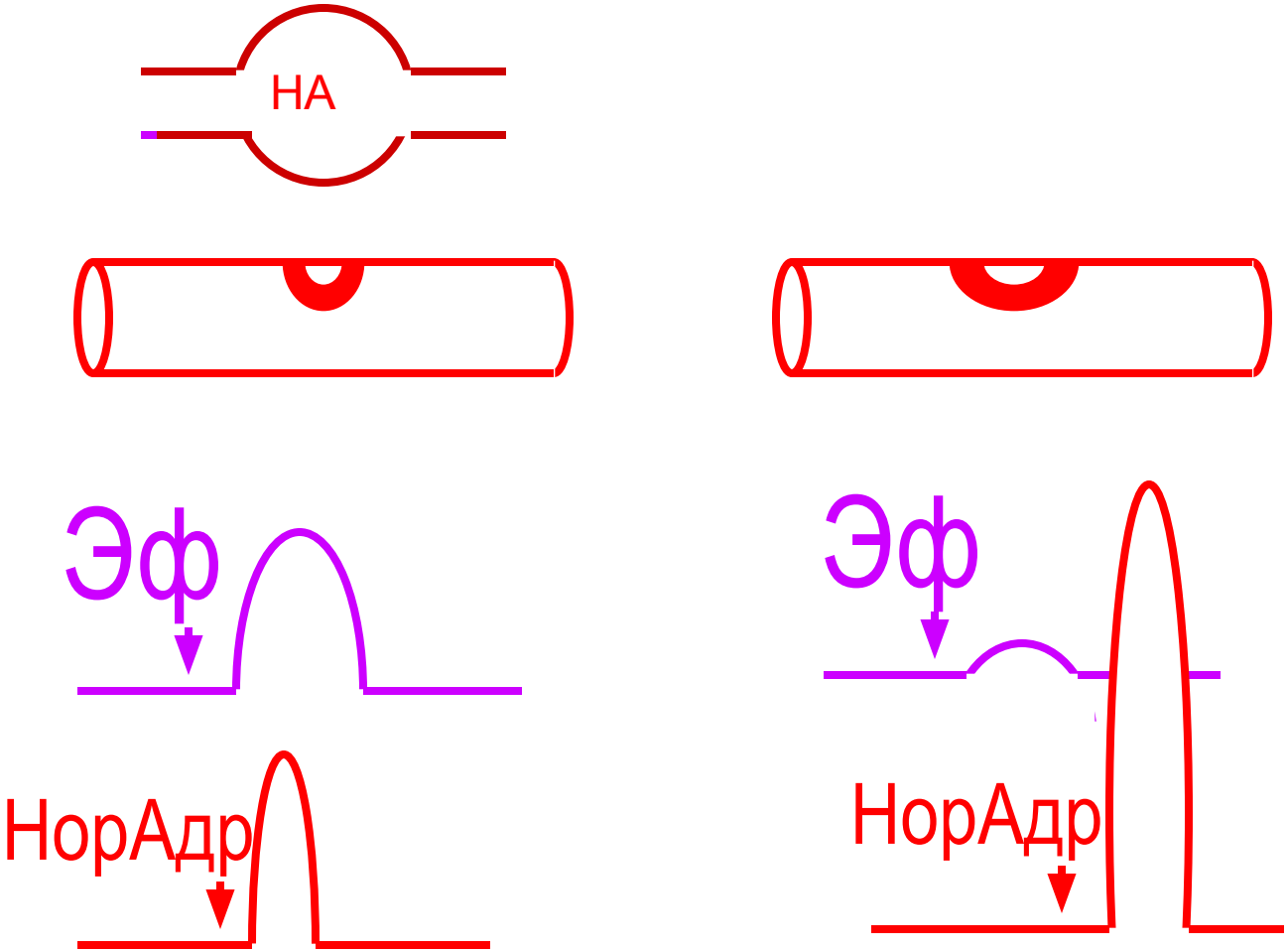
1. Усиление выброса норадреналина из везикул
   - эфедрин
   - амфетамин
   - тирамин



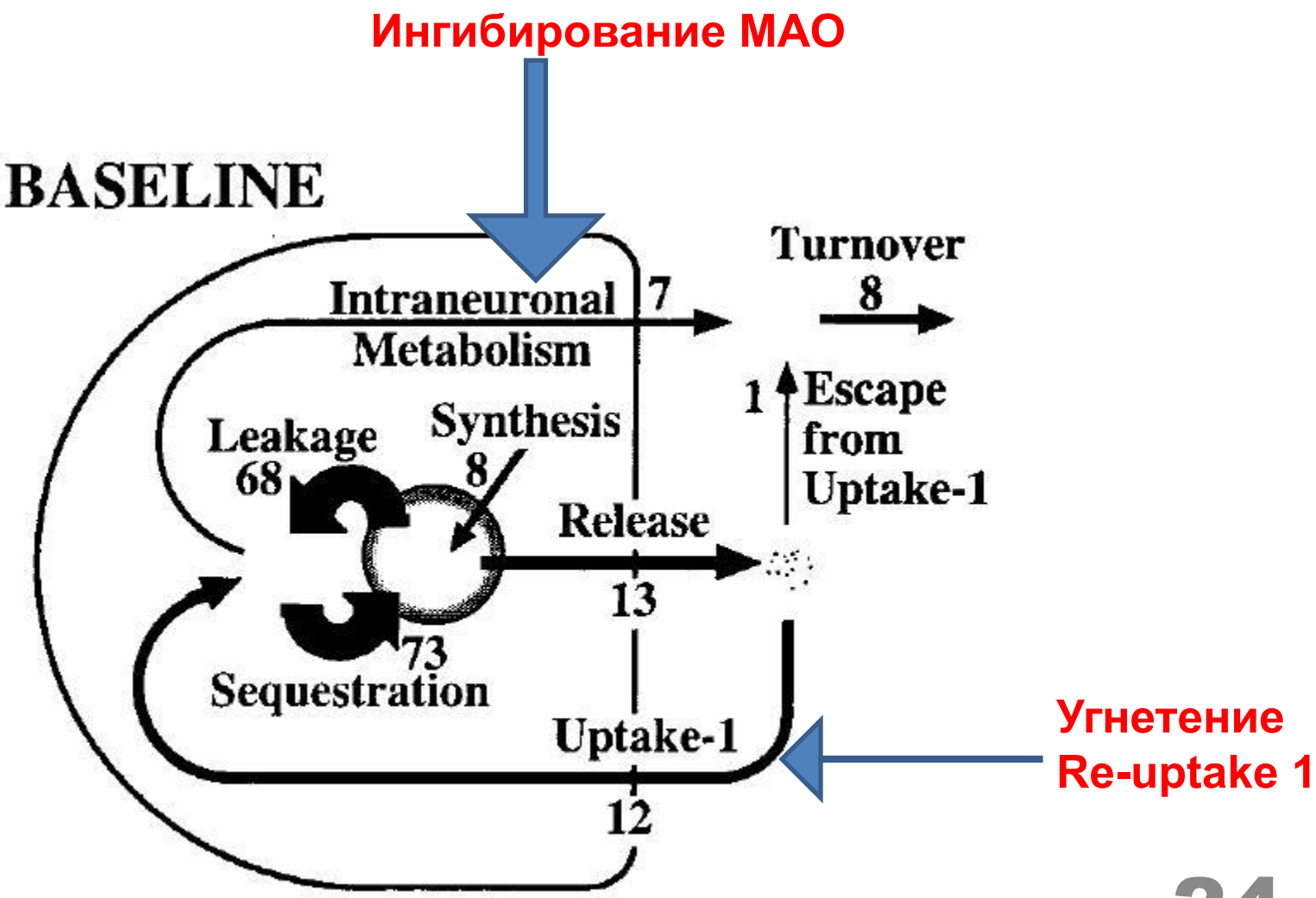
- эфедрин

$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

Тонус сосудов



Обмен норадреналина в симпатическом окончании

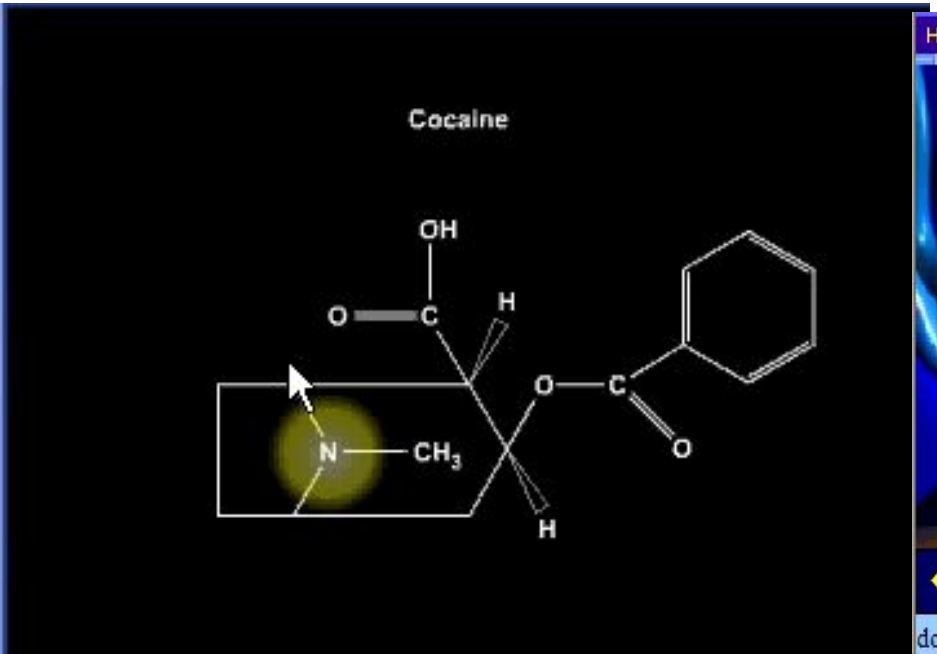


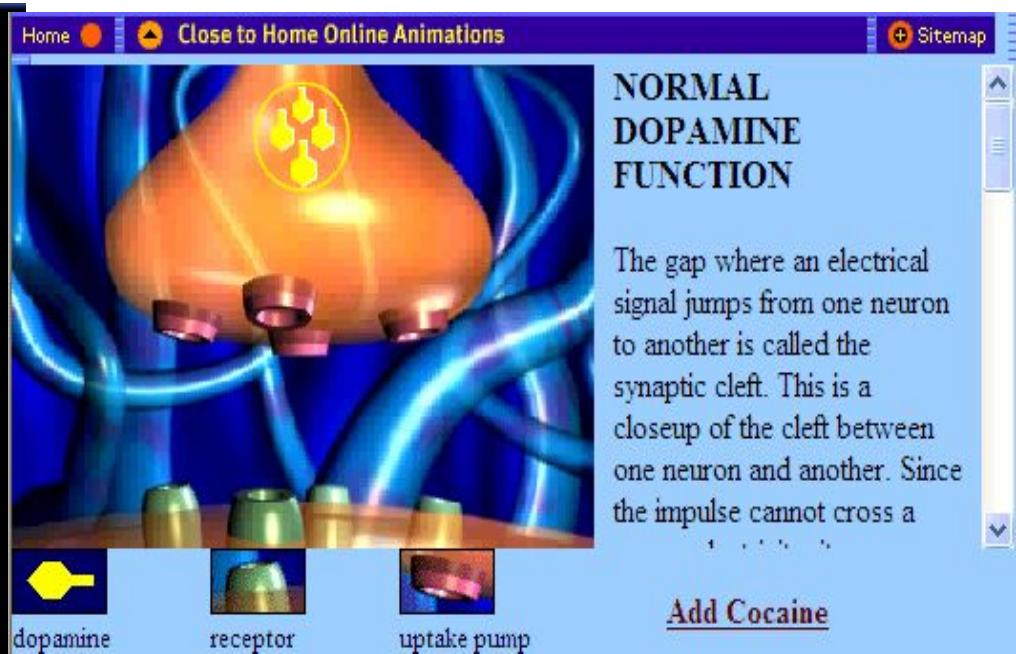
Симпатомиметики (продолж.)

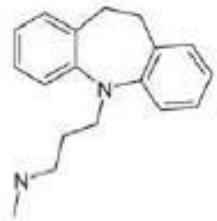
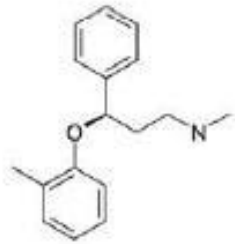
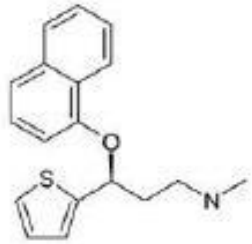
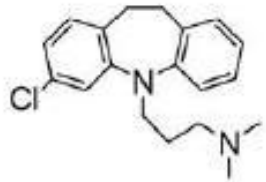
2. Ингибиторы моно-амино-оксидазы (МАО)
   - ниаламид

3. Ингибиторы обратного захвата норадреналина
   - имипрамин
   - амитриптилин
   - кокаин

Имипрамин и кокаин - ингибиторы Обратного захвата катехоламинов





Compound	Structure	[^{3}H]-Nisoxetine Binding K_i, nM	[^{3}H]-NE Uptake IC_{50}, nM
Desipramine		2.3 ± 0.2	8.9 ± 0.2
Atomoxetine		3.5 ± 0.3	5.8 ± 1.5
Duloxetine		7.3 ± 0.5	10.1 ± 2.2
Clomipramine		144 ± 21	346 ± 61

Journal of Biomolecular Screening 2007:436-441)

In 1913 Henry Dale observed that adrenaline constricted some blood vessels while relaxing others. It was not until 1948; however,

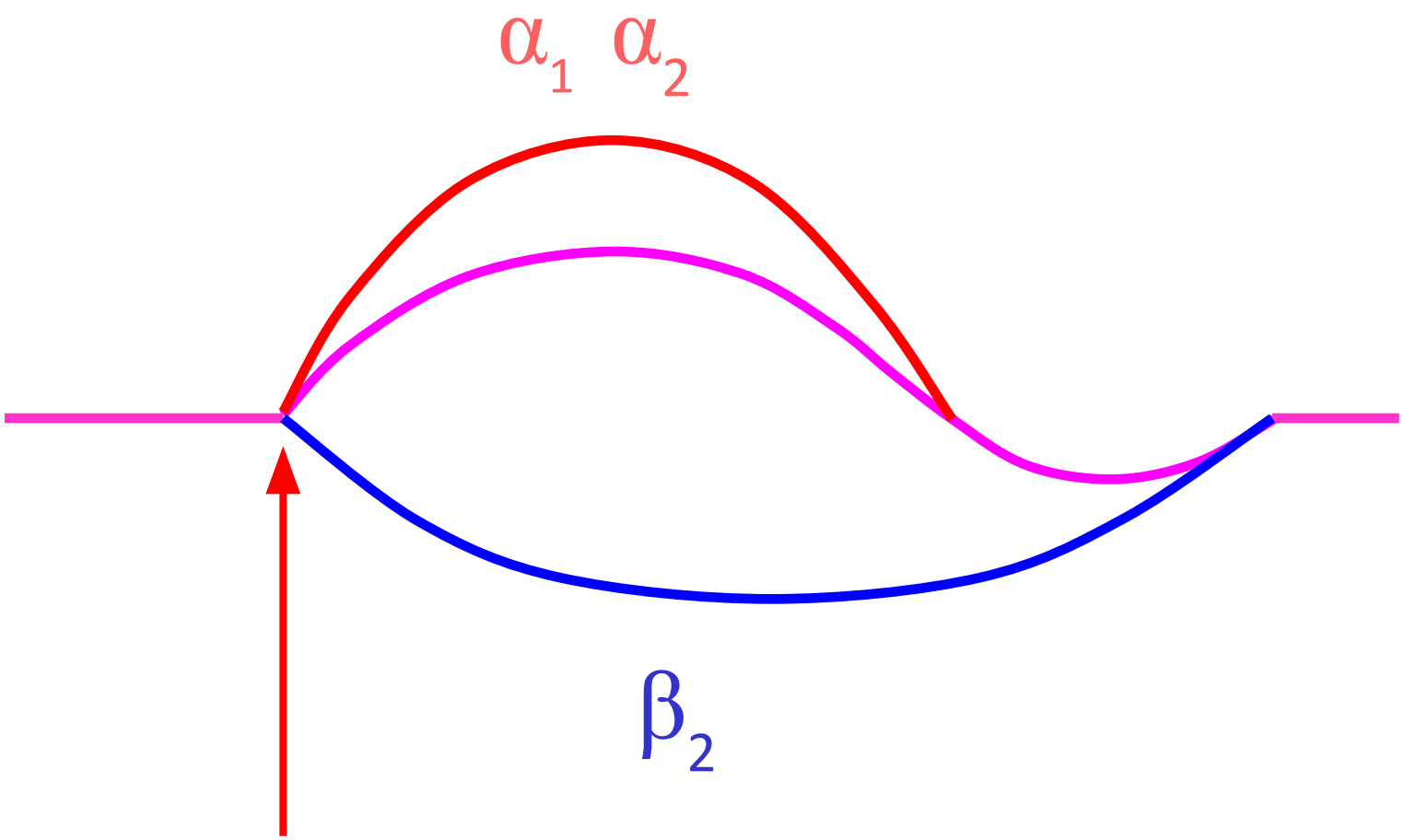
that a scientist named Ahlquist defined 2 receptor subtypes based on rank order of potency of various catecholamines, including adrenaline, noradrenaline and isoprenaline.

2 receptor subtypes were called alpha and beta and were defined in order of agonist potencies as follows

alpha -receptor -Noradrenaline > Adrenaline > Isoprenaline
beta -receptor Isoprenaline > Adrenaline > Noradrenaline

http://www.uni-graz.at/~binder/science/betaintro.htmlThe

Тонус артериальных сосудов



Адреналин

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1994

"for their discovery of G-proteins and the role of these proteins in signal transduction in cells"

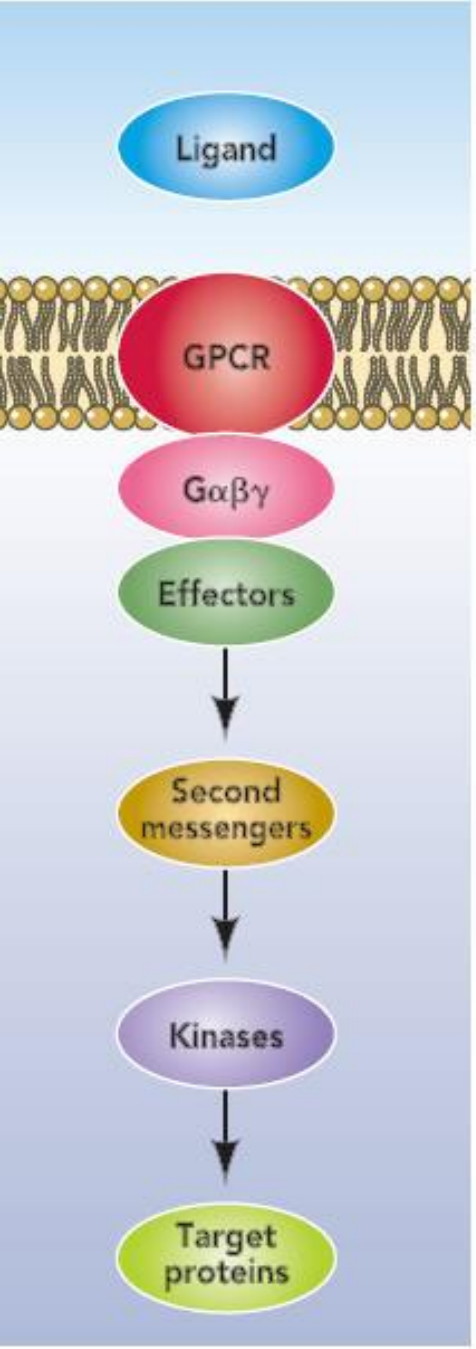
Alfred G. Gilman

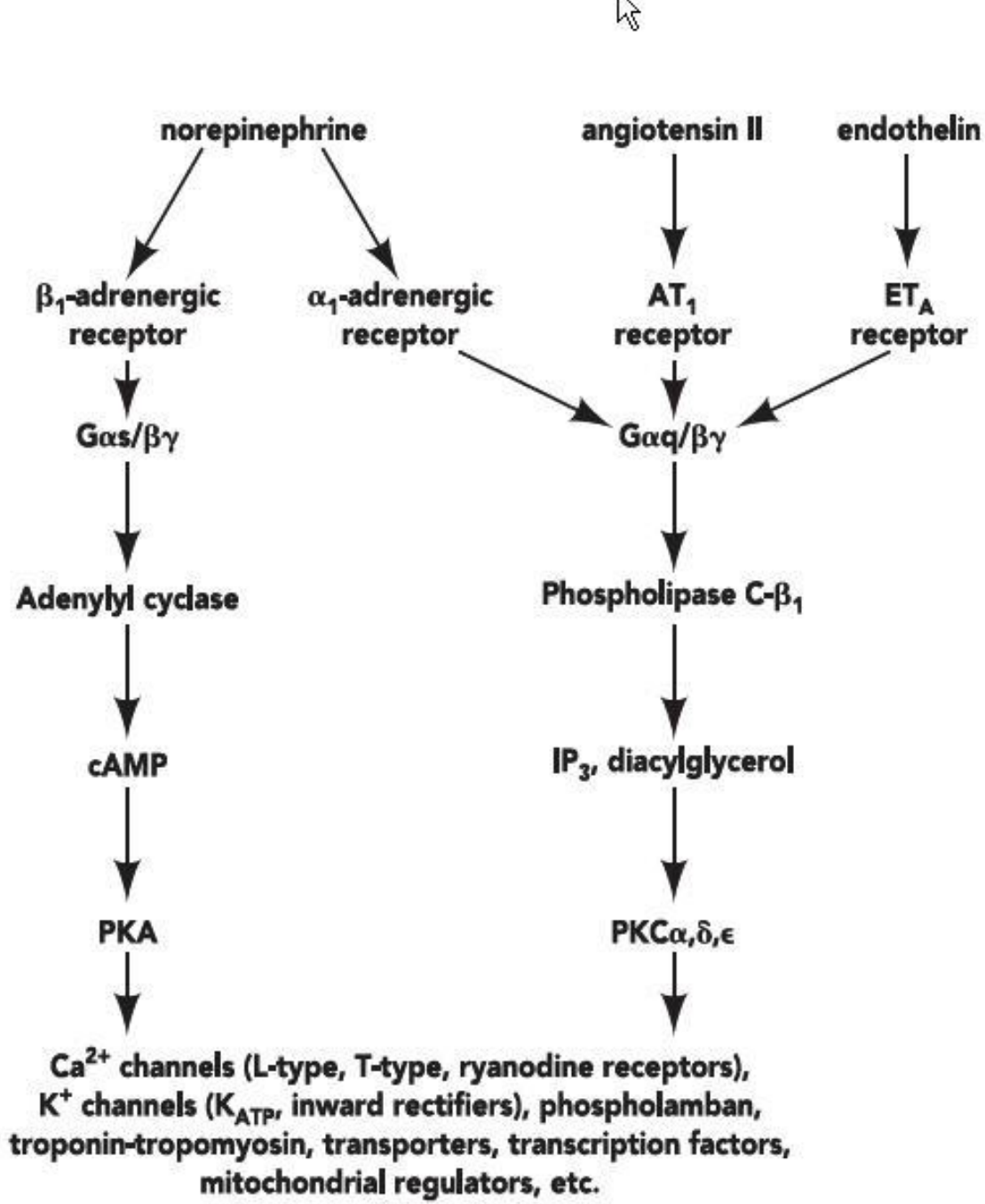
1/2 of the prize

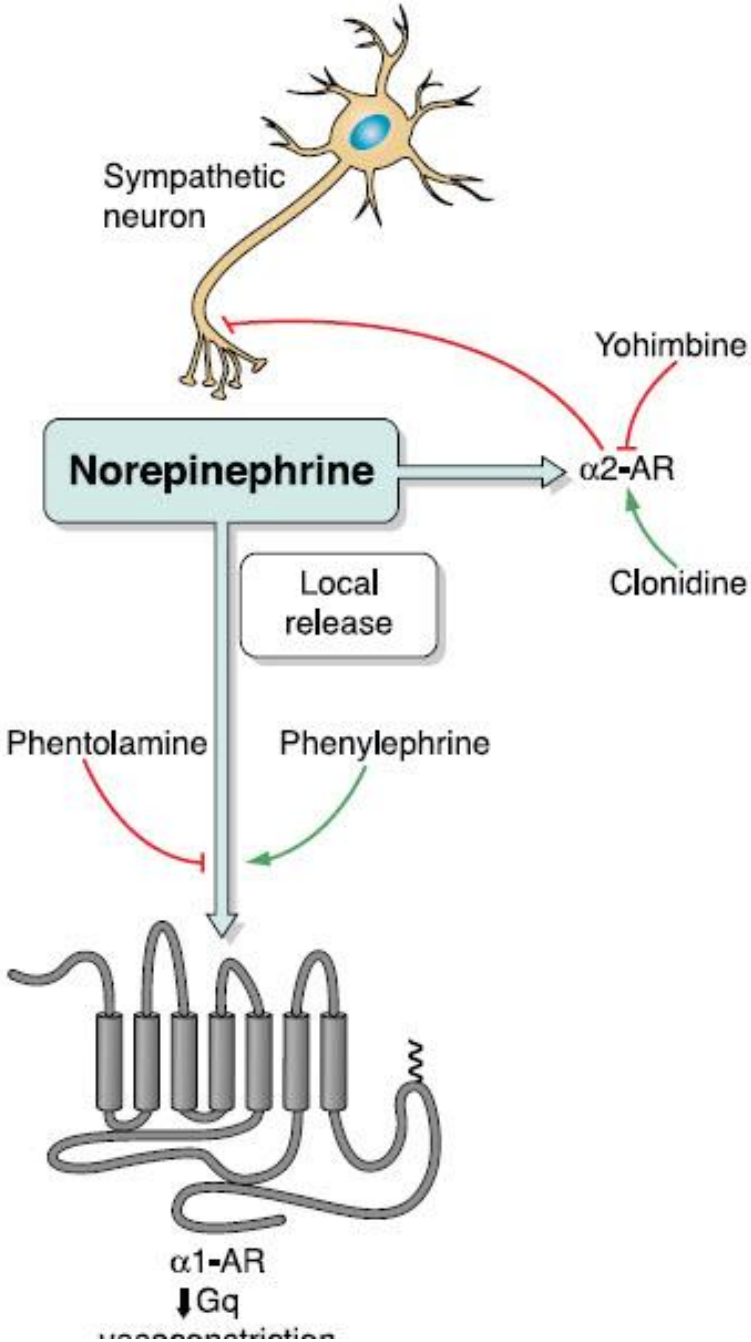
Martin Rodbell

1/2 of the prize

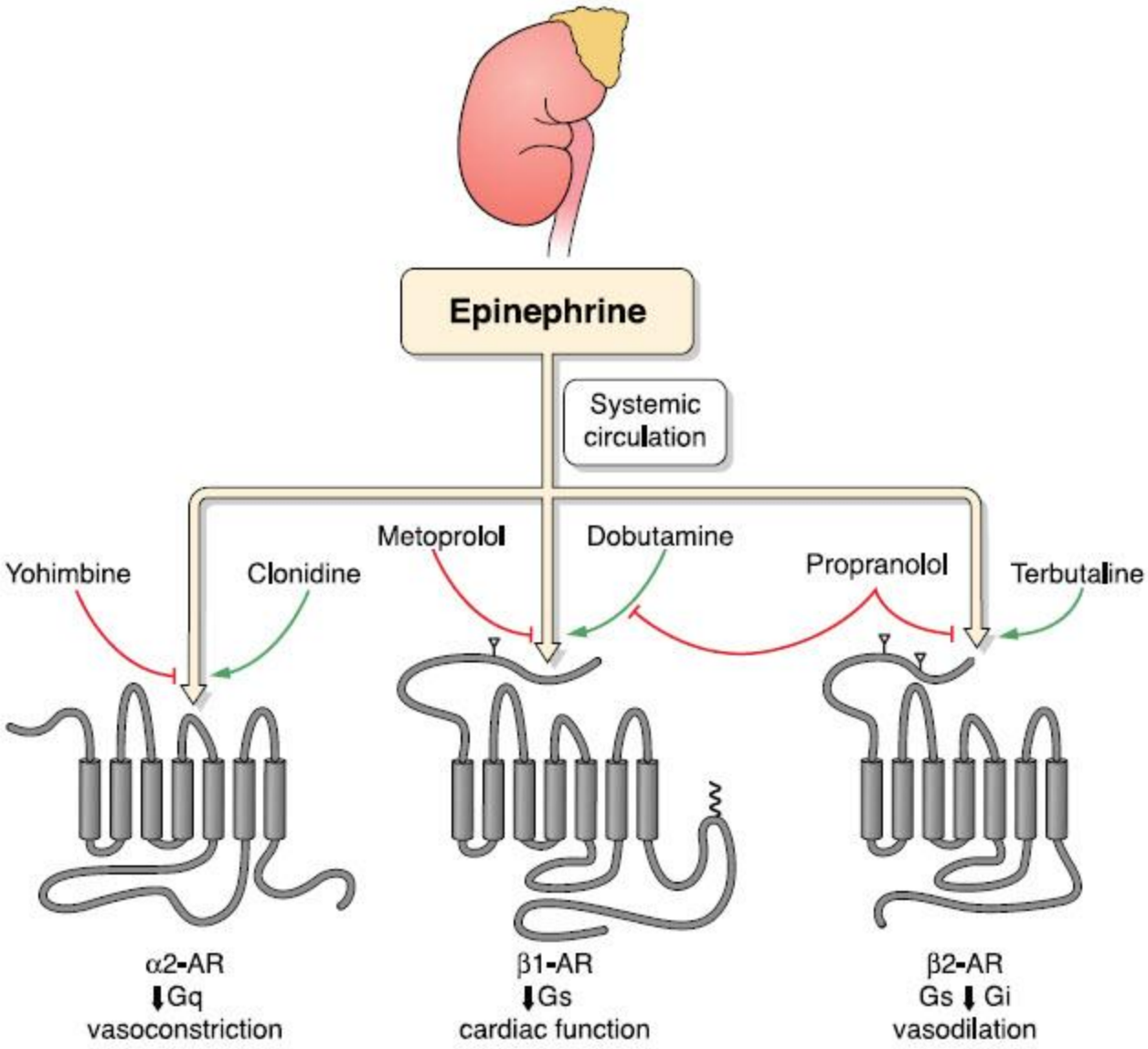
- A major new textbook of Pharmacology *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, was the fruit of the Goodman and Gilman collaboration, first published in 1941.
- I too was born in 1941 (in New Haven, Connecticut) and named Alfred Goodman Gilman. Perhaps my fate was sealed from that day; as my friend once said, I am probably the only person who was ever named after a textboook


Ligand
GPCR
Gαβγ
Effectors
Second messengers
Kinases
Target proteins


norepinephrine
angiotensin II
endothelin
β1-adrenergic receptor
α1-adrenergic receptor
AT1 receptor
ETA receptor
Gαs/βγ
Gαq/βγ
Adenylyl cyclase
Phospholipase C-β1
cAMP
IP3, diacylglycerol
PKA
PKCα,δ,ε
Ca2+ channels (L-type, T-type, ryanodine receptors),
K+ channels (KATP, inward rectifiers), phospholamban,
troponin-tropomyosin, transporters, transcription factors,
mitochondrial regulators, etc.



Physiol Rev 90: 1013–1062, 2010;



Physiol Rev 90: 1013–1062, 2010;

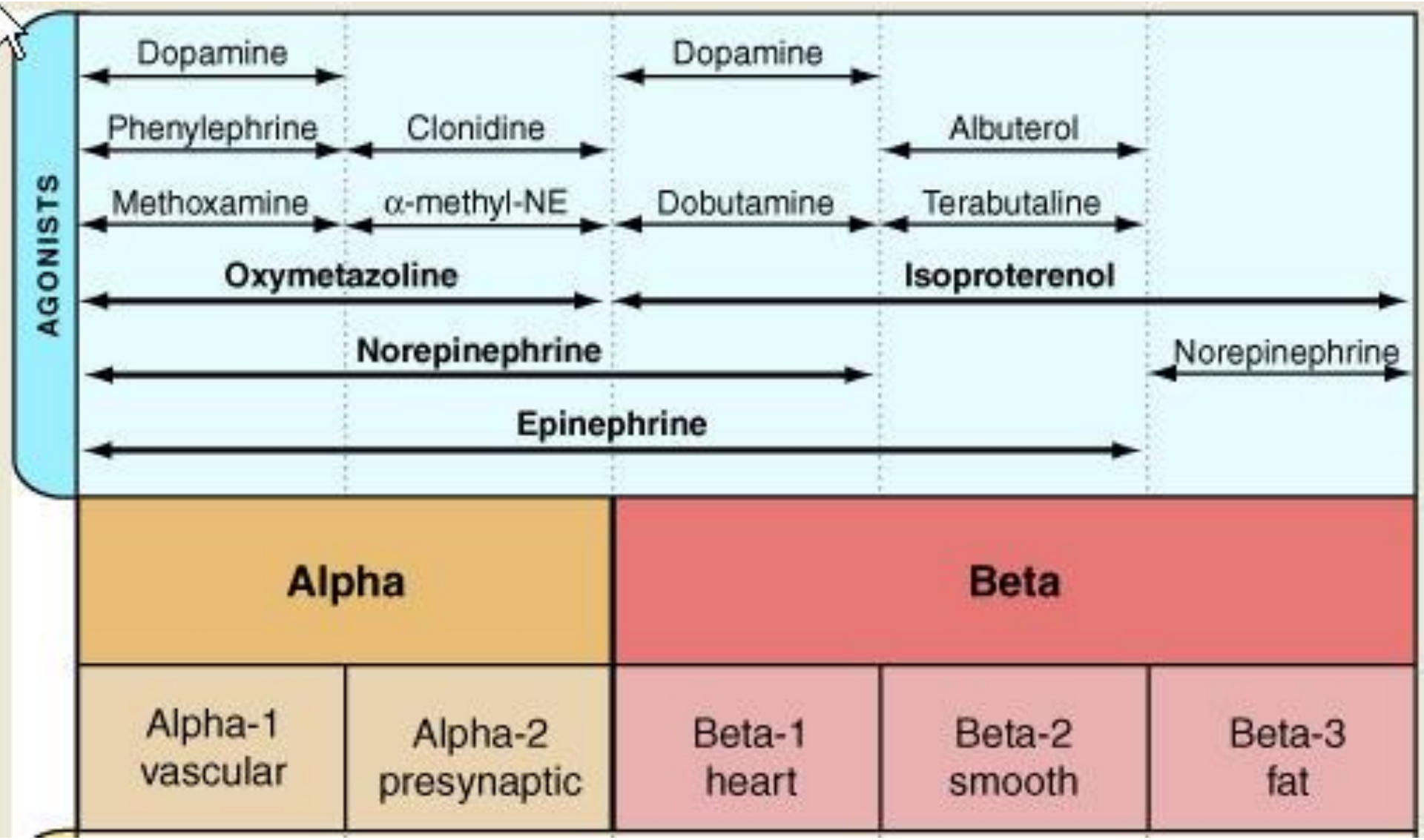
TABLE 1. *Pharmacological characteristics of adrenergic receptors by major subtype*

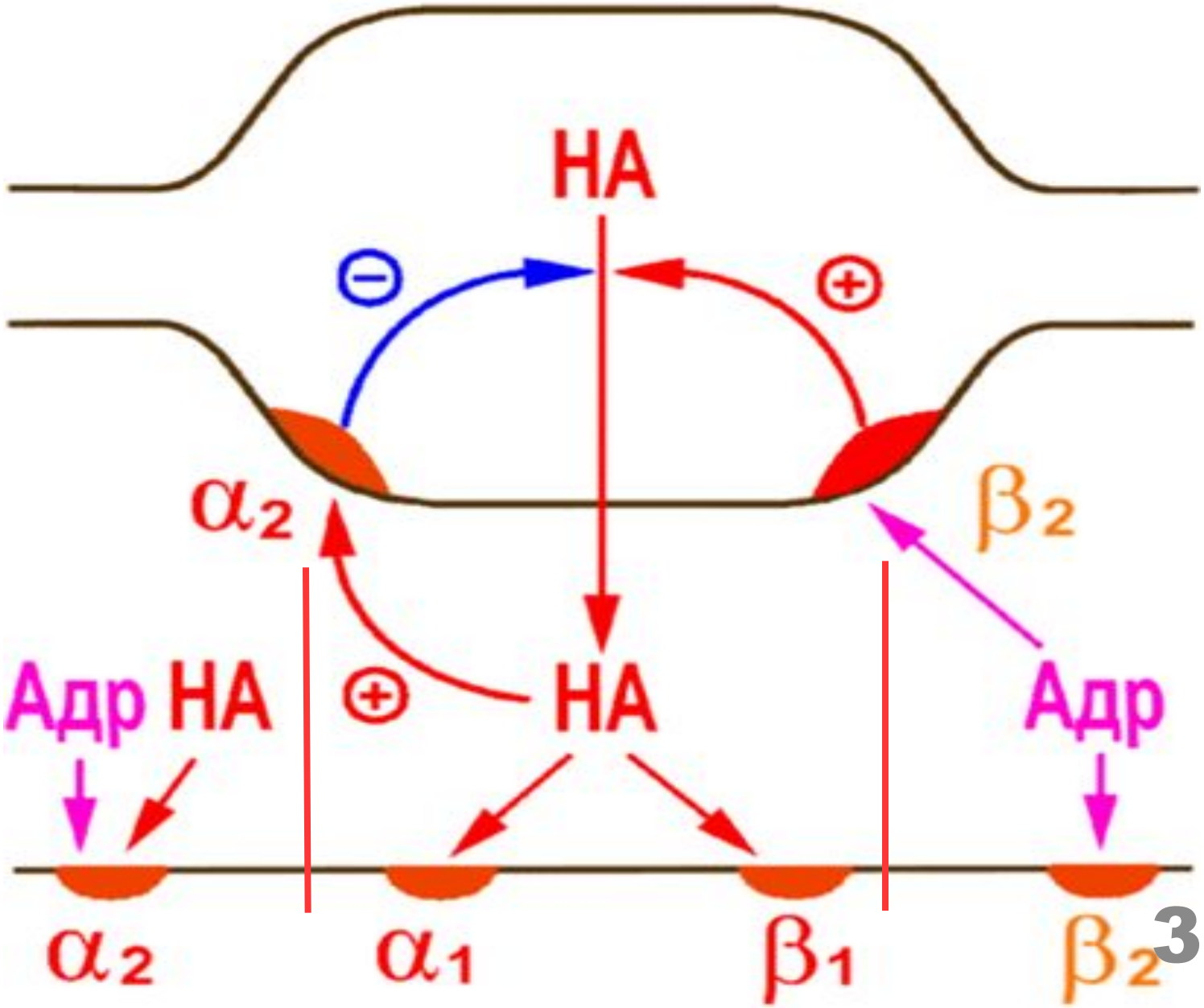
Receptor	Agonist Rank Order	Coupling	Effect	Agonist	Antagonist
α_1-AR	Norepi > Epi >> Iso	G_q/PLC/IP_3/PKC	Vasoconstrict	Phenylephrine	Phentolamine
α_2-AR	Epi > Norepi >> Iso	G_i/AC/decrease cAMP	Sympathoinhibit Vasoconstrict	Clonidine	Yohimbine
β_1-AR	Iso > Epi = Norepi	G_s/AC/increase cAMP	+Inotropy +Chronotropy +Lusitropy	Dobutamine	Metoprolol Propranolol
β_2-AR	Iso > Epi >> Norepi	G_s/AC/increase cAMP G_i/AC/decrease cAMP	Vasodilation +Inotropy	Terbutaline	Propranolol
β_3-AR	Iso = Norepi > Epi	G_s/AC/increase cAMP	Lipolysis	Solabegron	SR59230A

Agonists are as follows: Epi, epinephrine; Norepi, norepinephrine; Iso, isoproterenol/isoprenaline. Coupling factors are as follows: G_q, G_i, or G_s, G proteins, PLC, phospholipase C; IP_3, inositol trisphosphate; PKC, protein kinase C; AC, adenylyl cyclase. Agonists and antagonists are representative only, as referred to in the text.

Physiol Rev 90: 1013–1062, 2010;

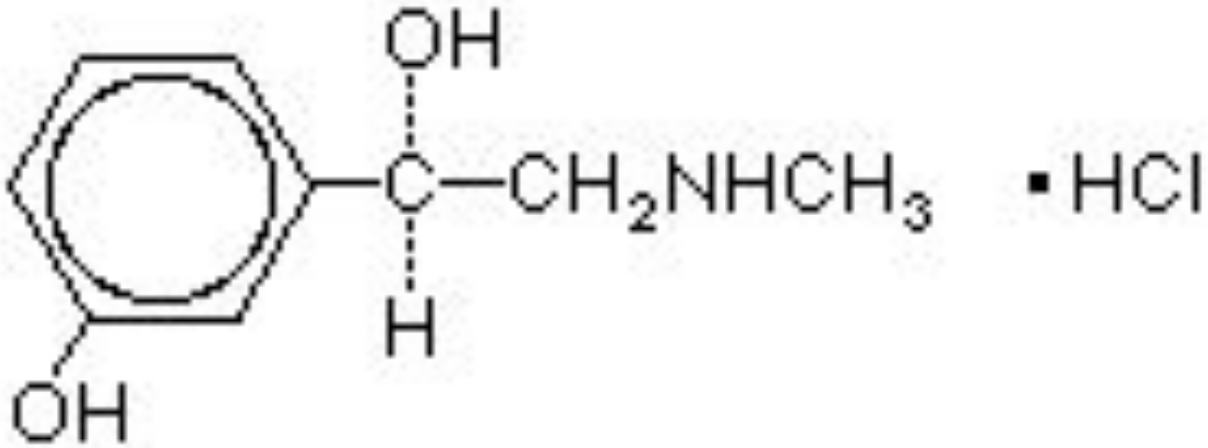
Адренергические рецепторы




НА
⊖
⊕
α2
β2
Адр НА
⊕
НА
Адр
α2
α1
β1
β2

Фенилэфрин

(мезатон)



$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

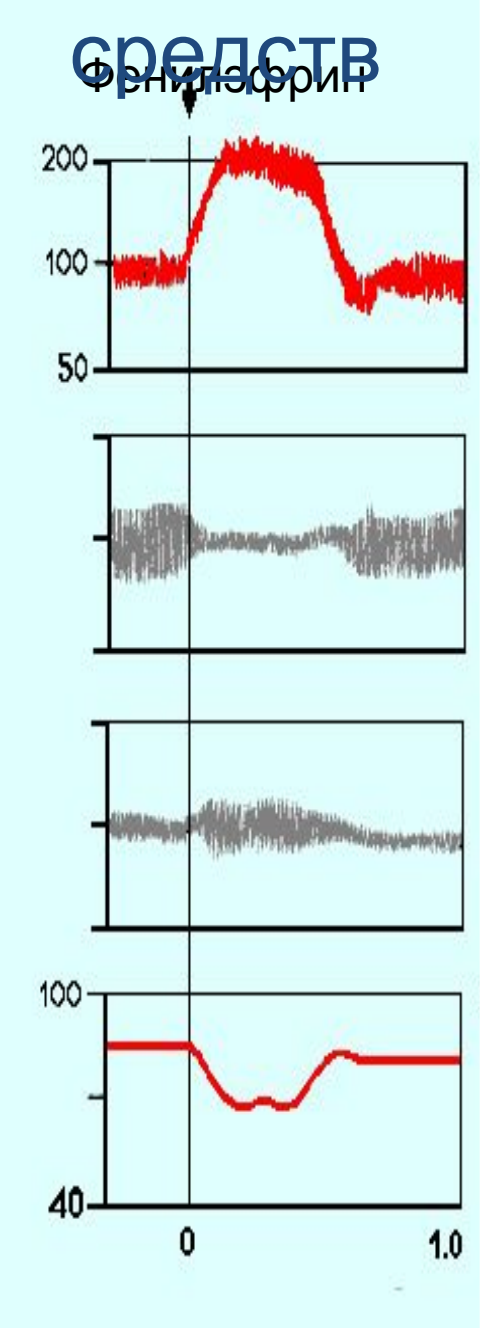
Ответы на внутривенное введение вазоактивных средств

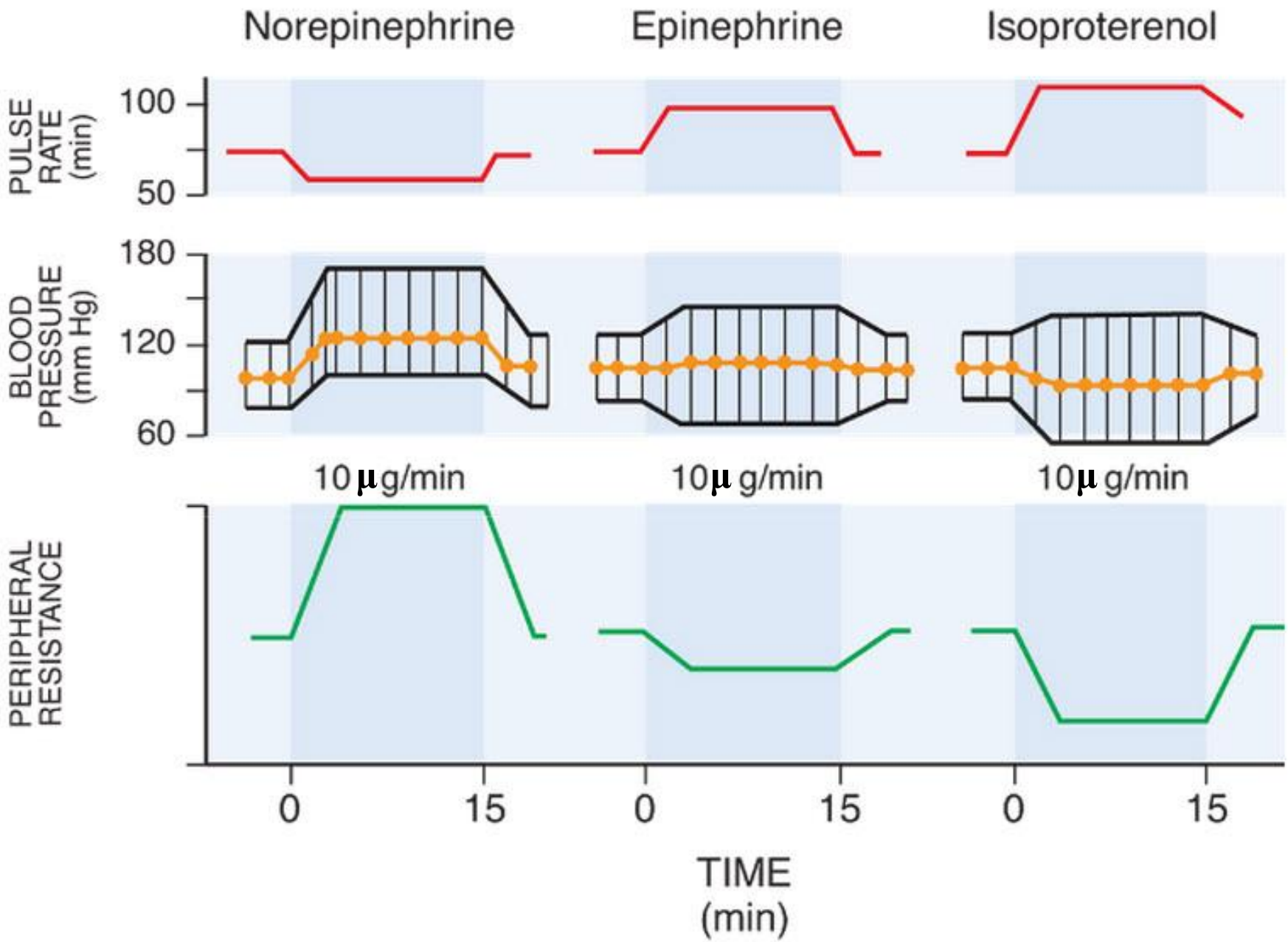
Артериальное давление (мм.рт. ст)

Симпатическая активность (усл. ед.)

Активность n.vagus (усл.ед.)

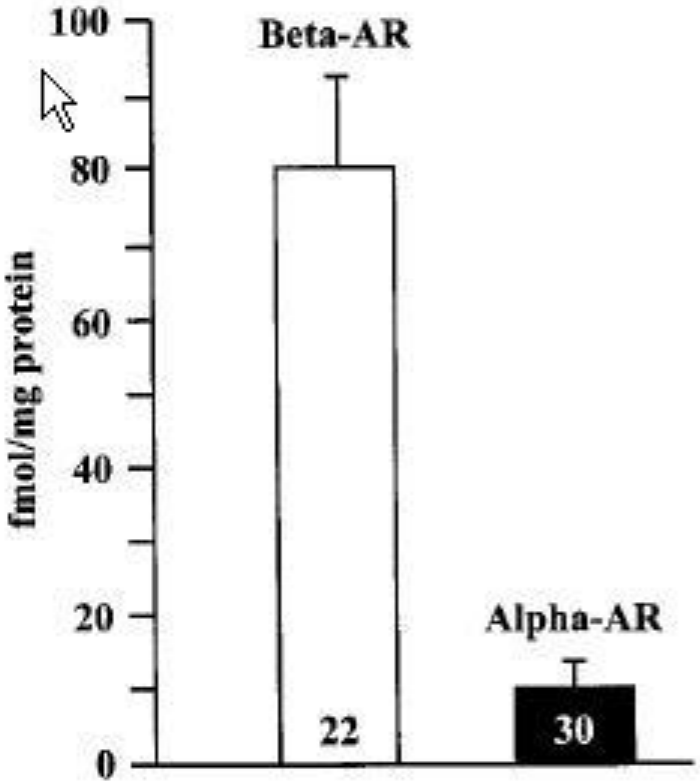
Частота сердцебиений (уд./мин)

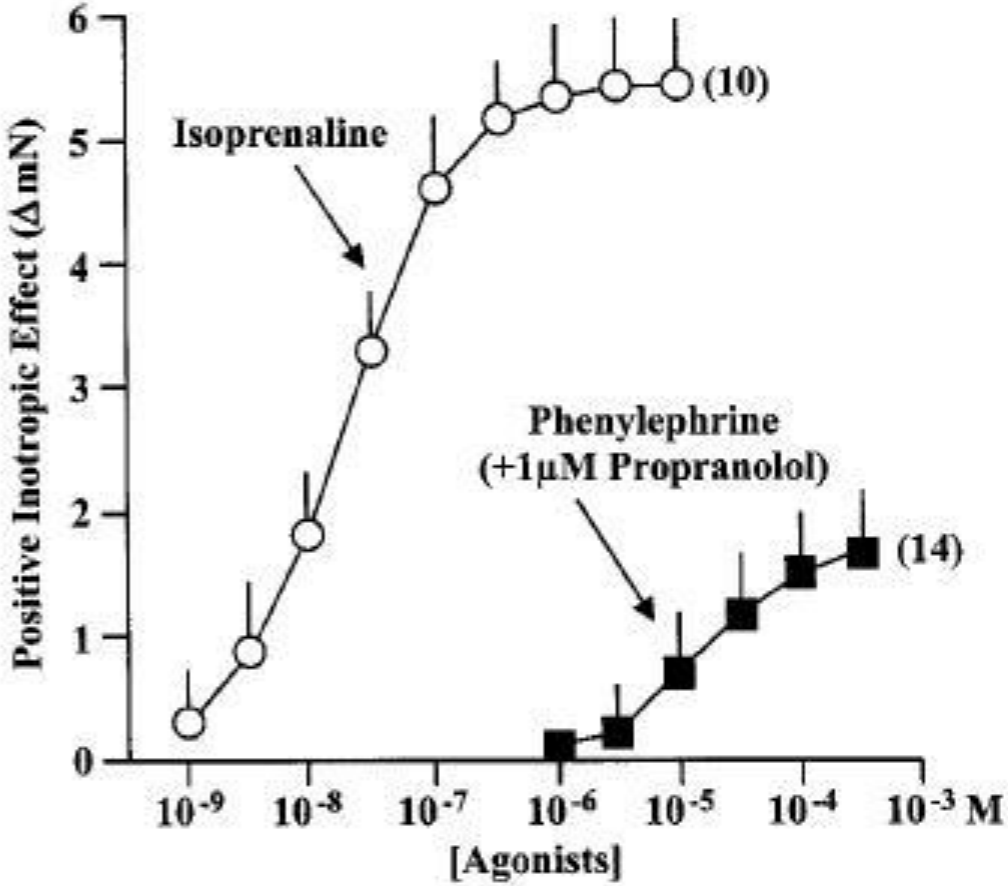




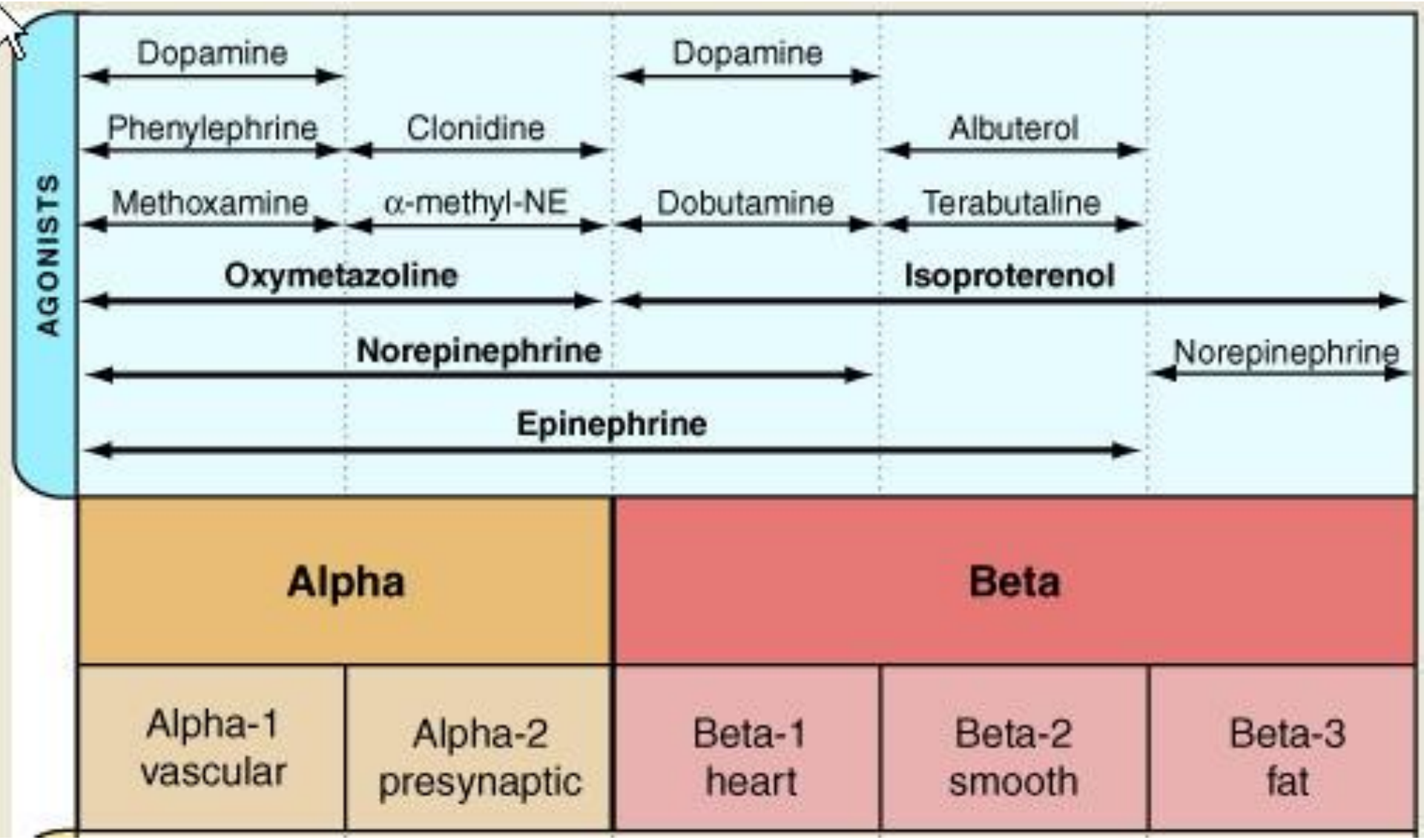
Goodman&Gillman, 12th Ed

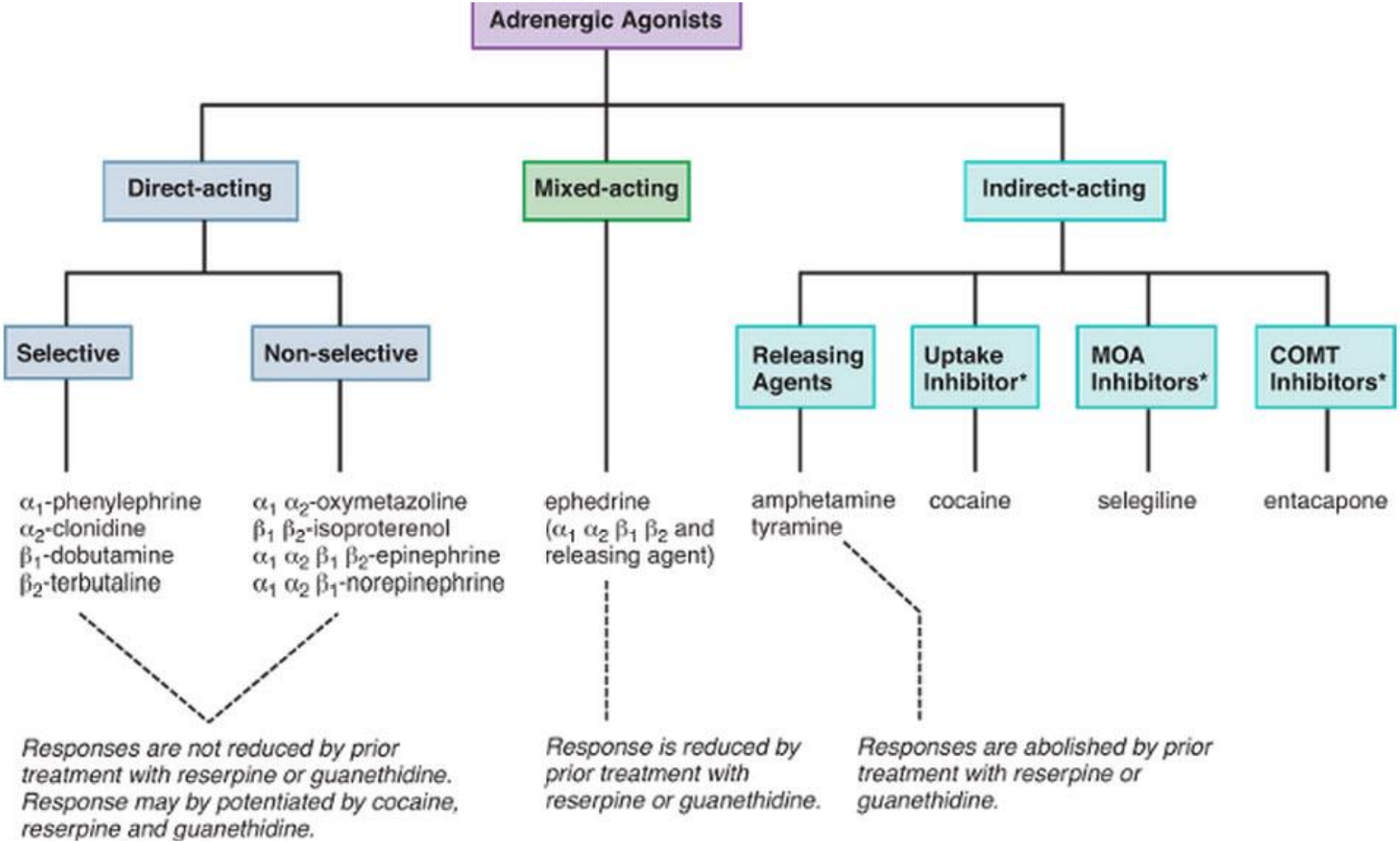
Бета- и альфа- адренорецепторы миокарда





Адренергические рецепторы

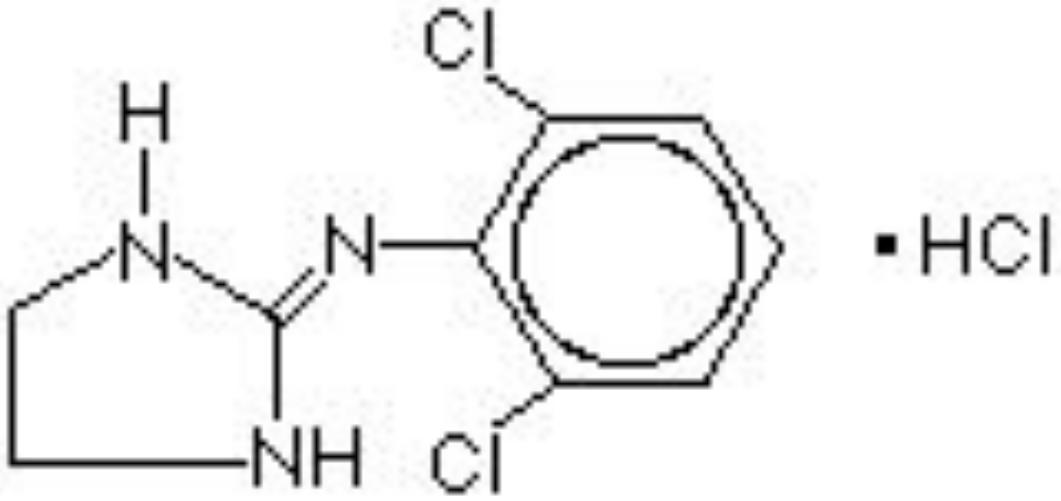




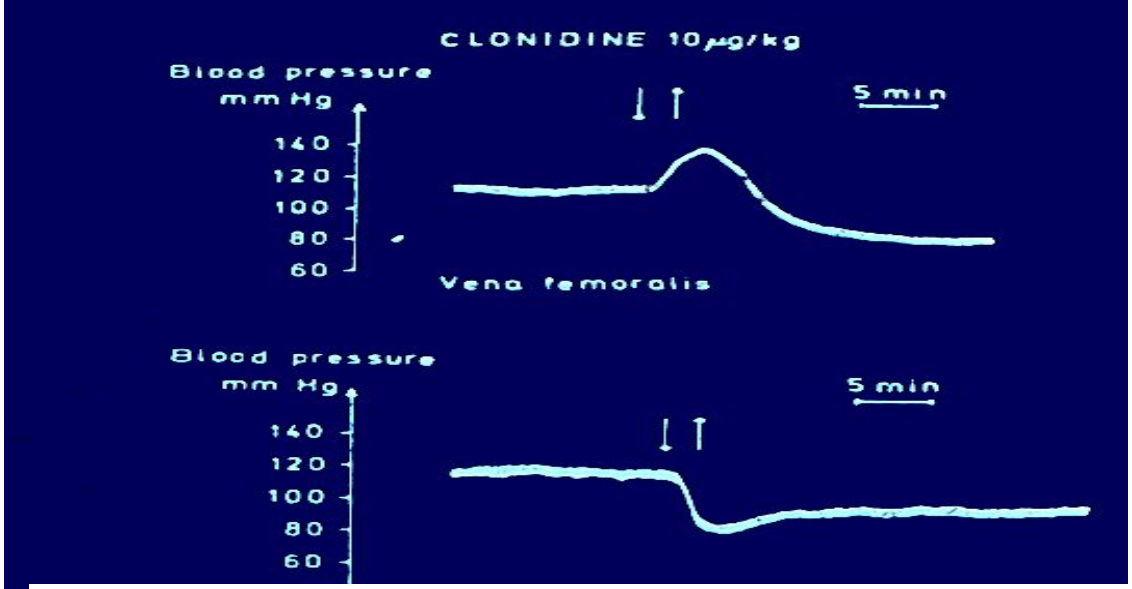
Goodman&Gillman, 12th Ed

Клонидин

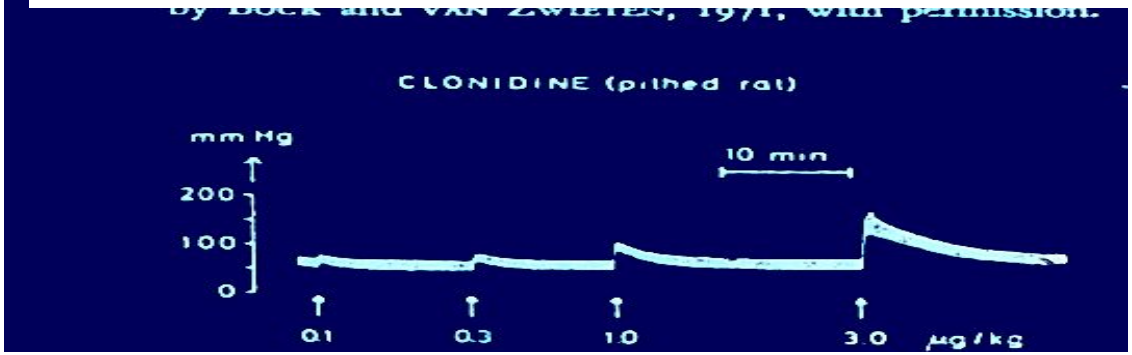
(клофелин)

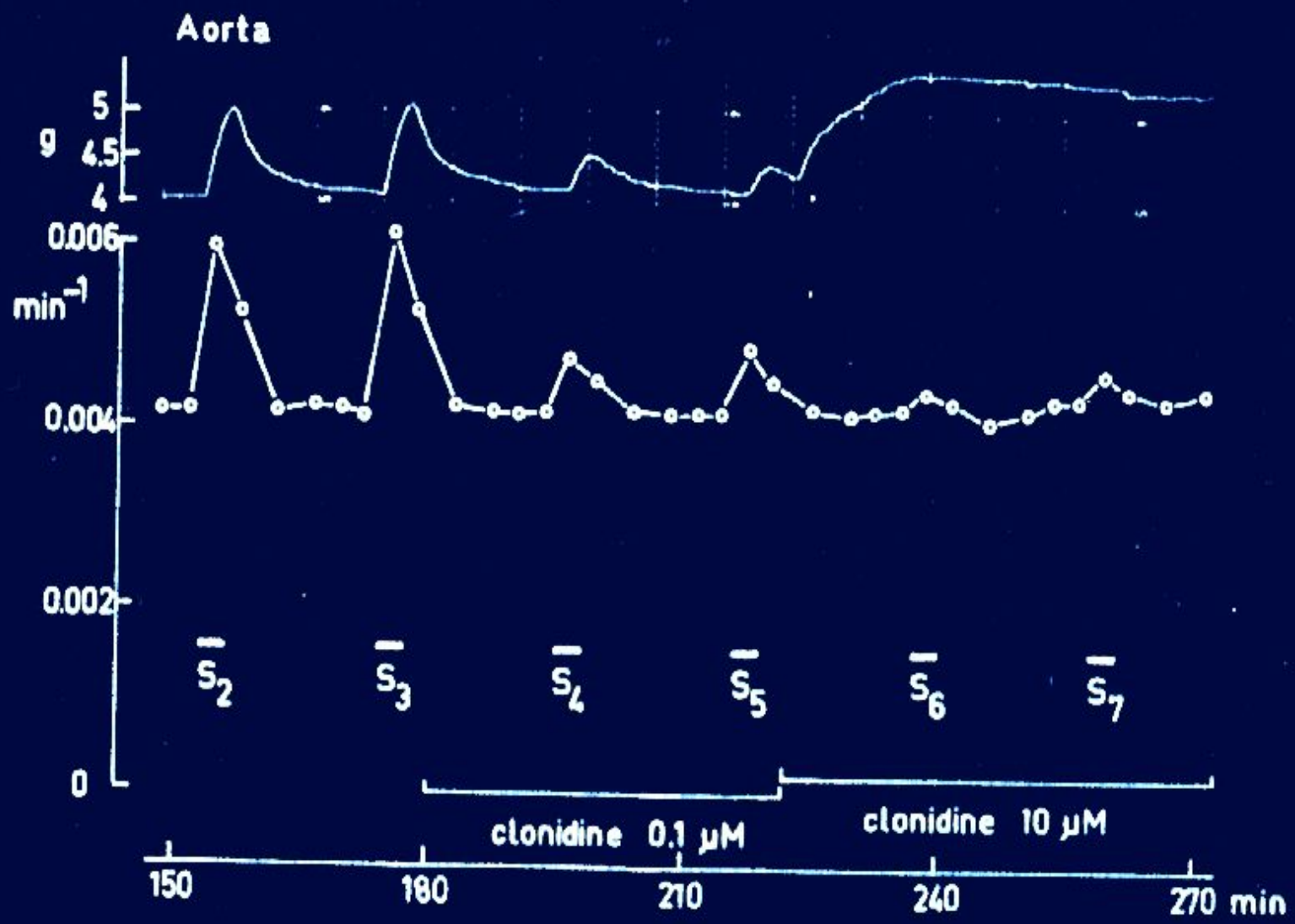


$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

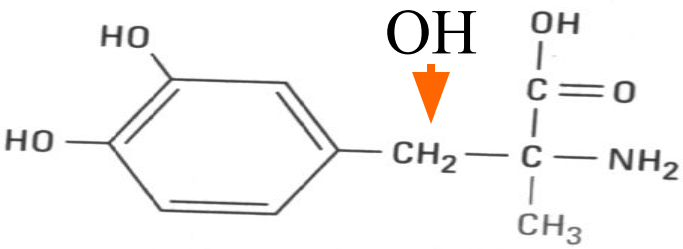


by Bock and van Zwieten, 1971, with permission.

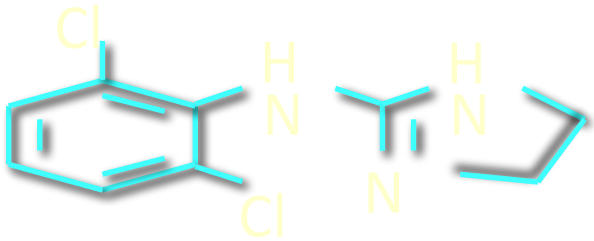



Aorta
g
5
4.5
4
0.006
min⁻¹
0.004
0.002
0
$\bar{S}_2$
$\bar{S}_3$
$\bar{S}_4$
$\bar{S}_5$
$\bar{S}_6$
$\bar{S}_7$
clonidine 0.1 μM
clonidine 10 μM
150
180
210
240
270 min

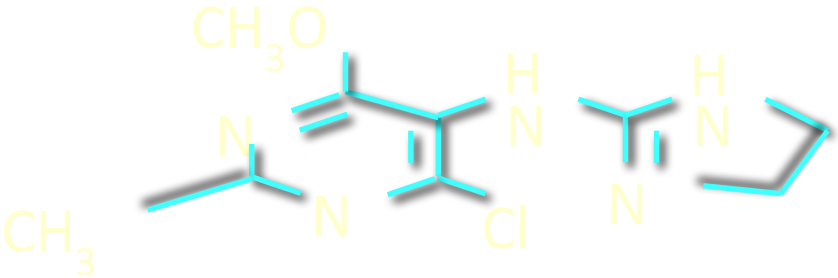
Агонисты Альфа2-адренорецепторов



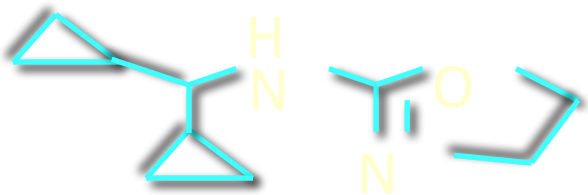
α-Methyldopa
(α-methyl group in color)



Clonidine

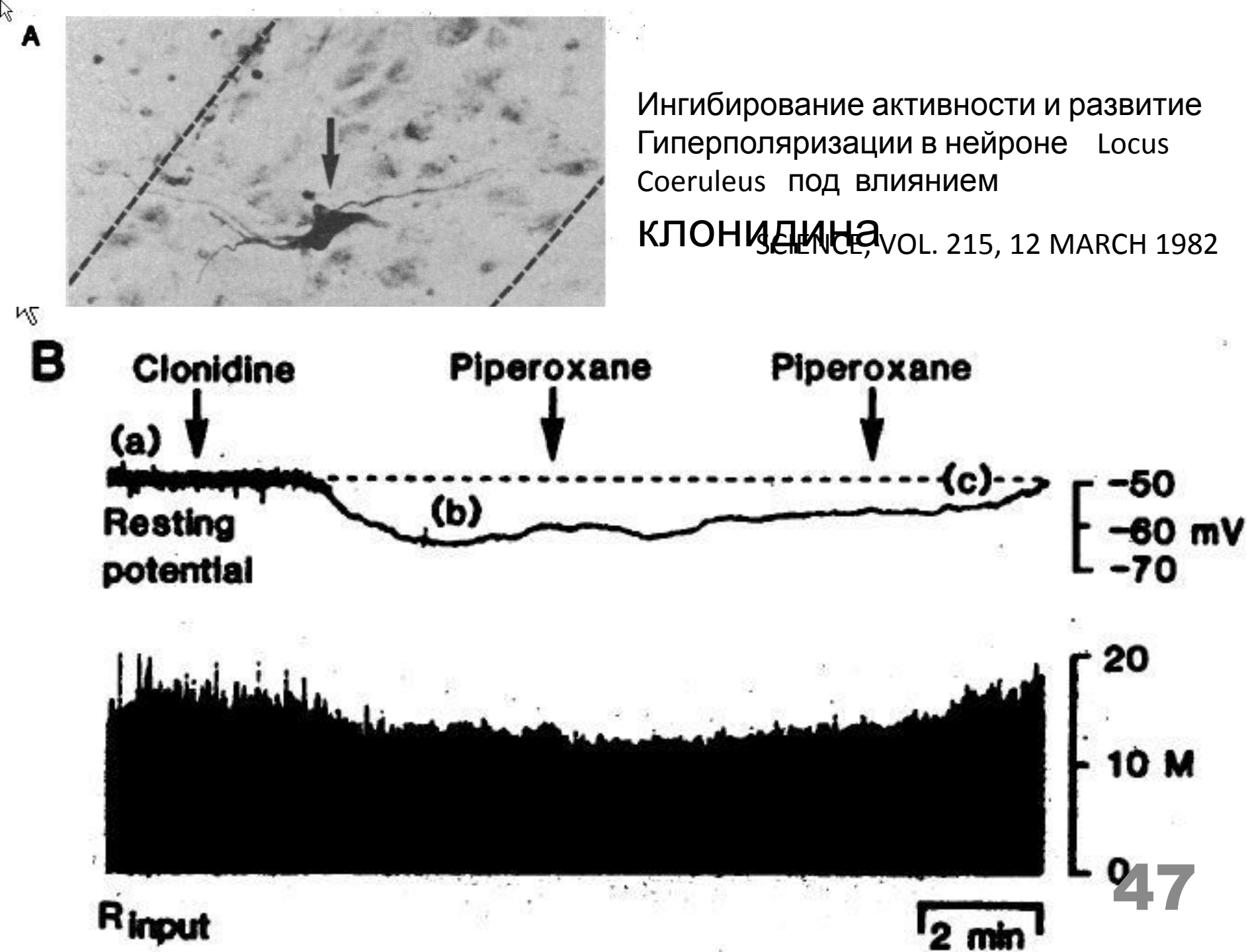


Moxonidine



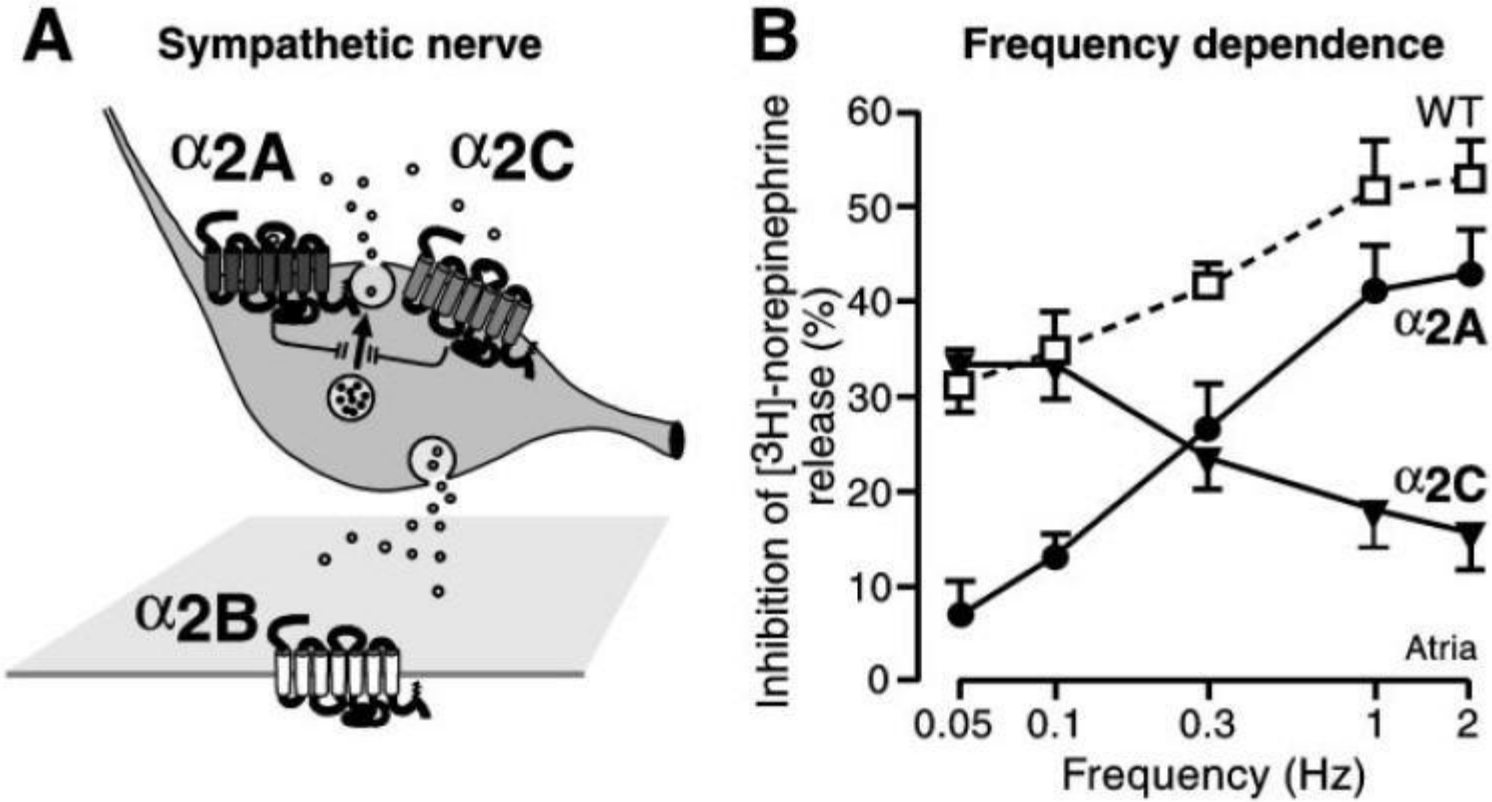
Rilmenidine

Central alpha-2 agonists and other centrally acting drugs	clonidine (Catapres†)	0.1–0.8	2
	clonidine patch (Catapres-TTS)	0.1–0.3	1 wkly
	methyldopa (Aldomet†)	250–1,000	2
	reserpine (generic)	0.1–0.25	1
	guanfacine (Tenex†)	0.5–2	1

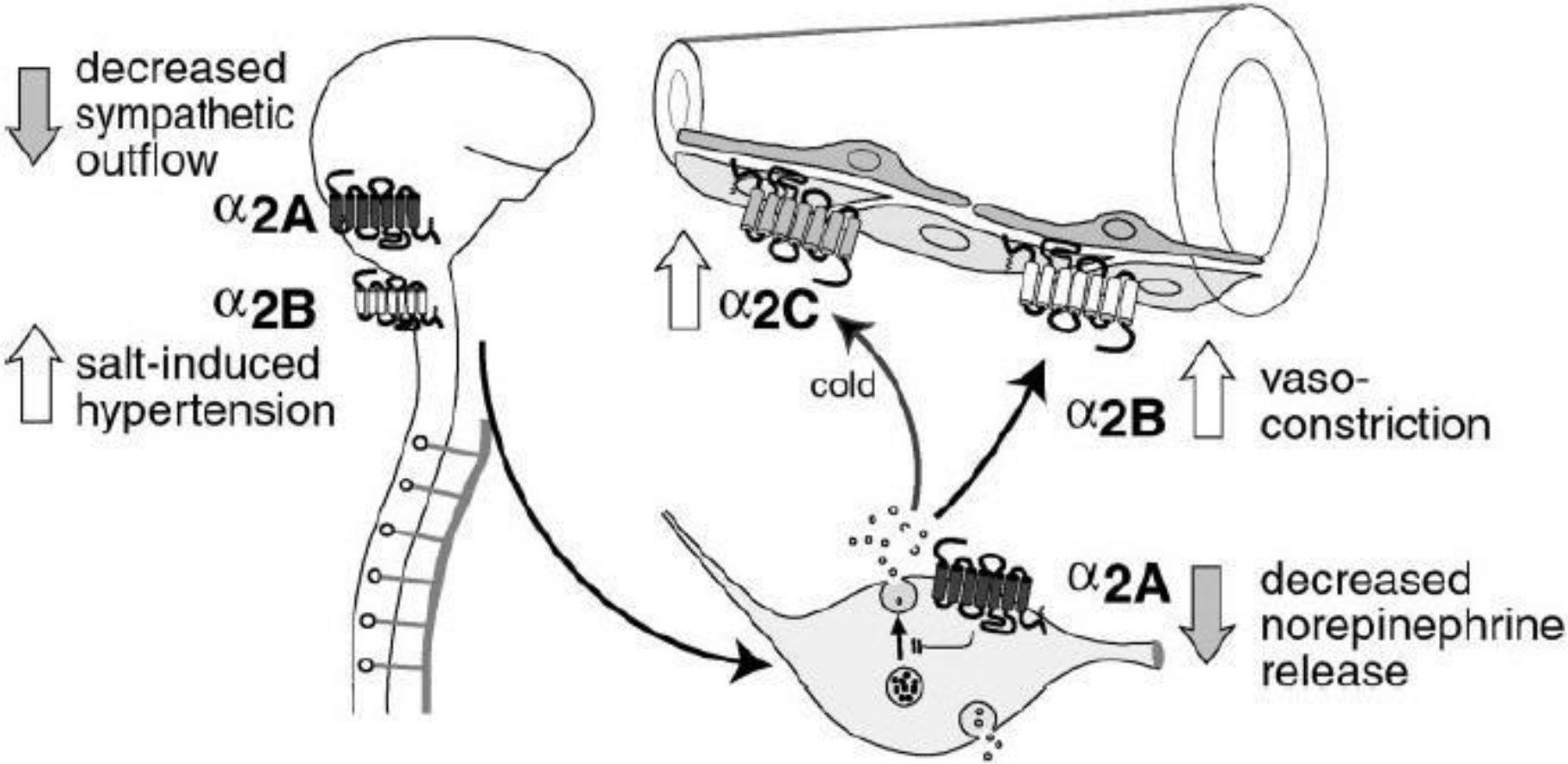


Ингибирование активности и развитие Гиперполяризации в нейроне Locus Coeruleus под влиянием клонидина

SCIENCE, VOL. 215, 12 MARCH 1982



Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;



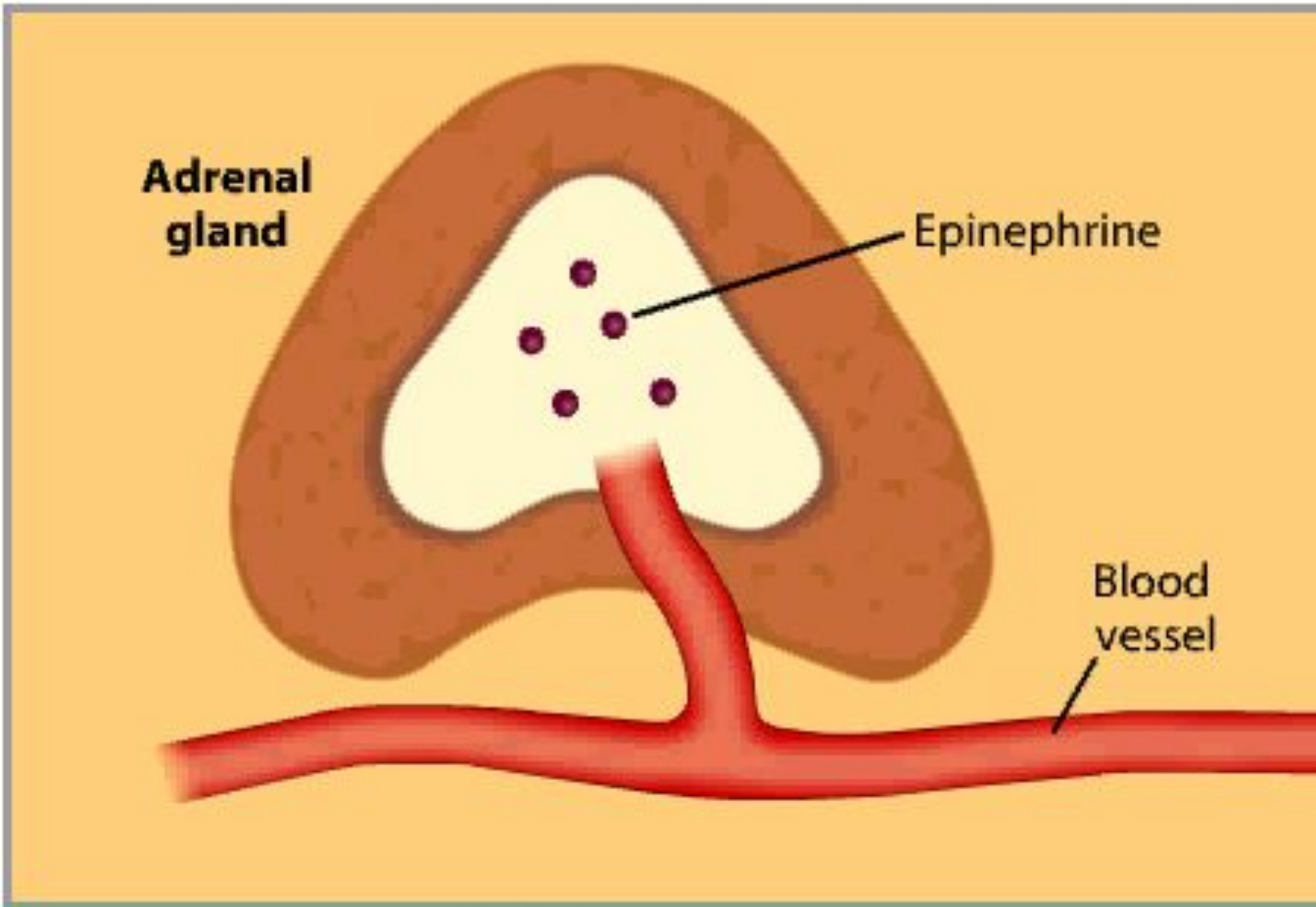
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;

Основные фармакологические эффекты адреналина

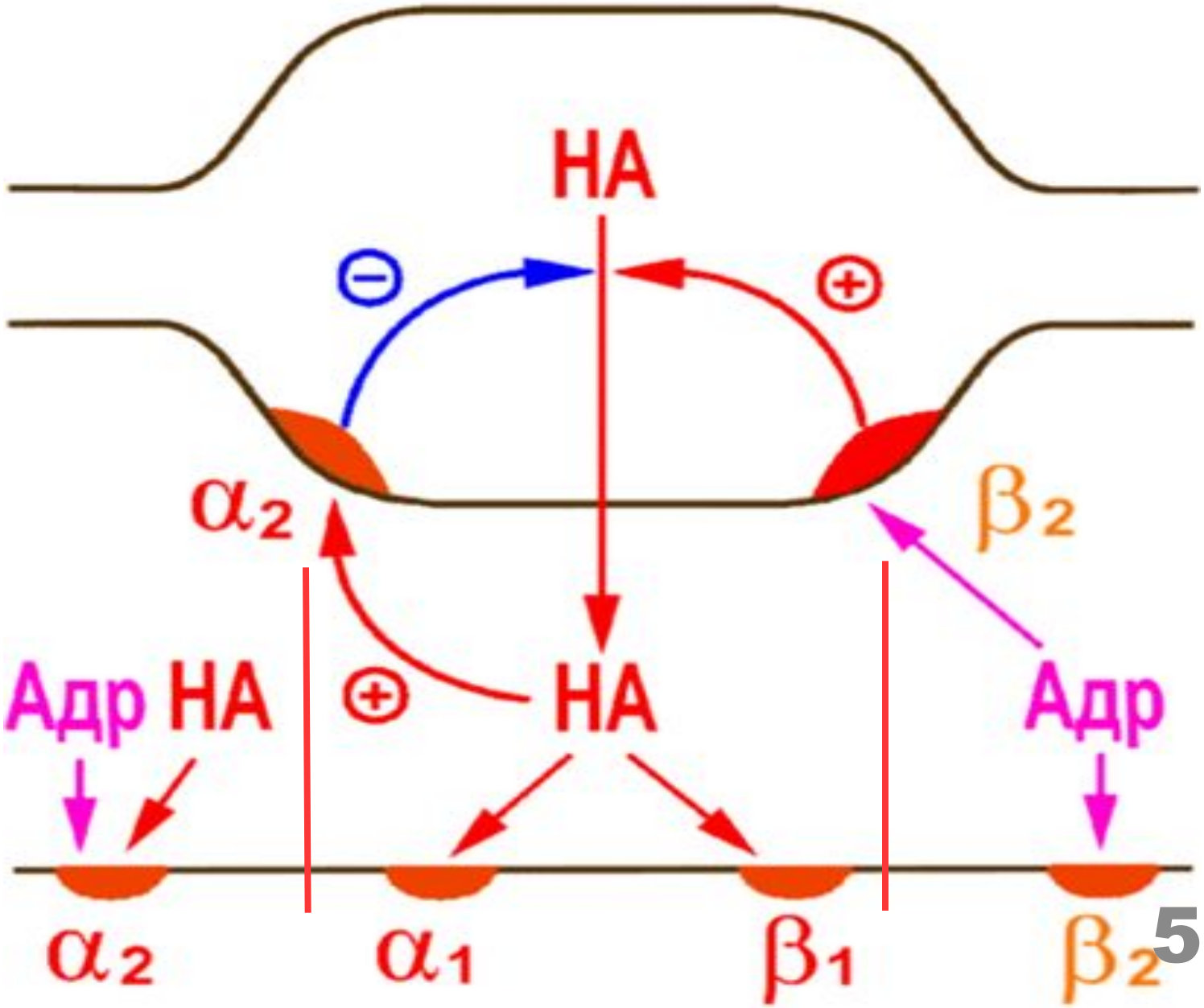
1) Мидриаз
2) Учащение и усиление сокращений сердца
3) Повышение артериального давления
4) Расслабление гладких мышц бронхов
5) Гипергликемия

Основные показания к применению адреналина

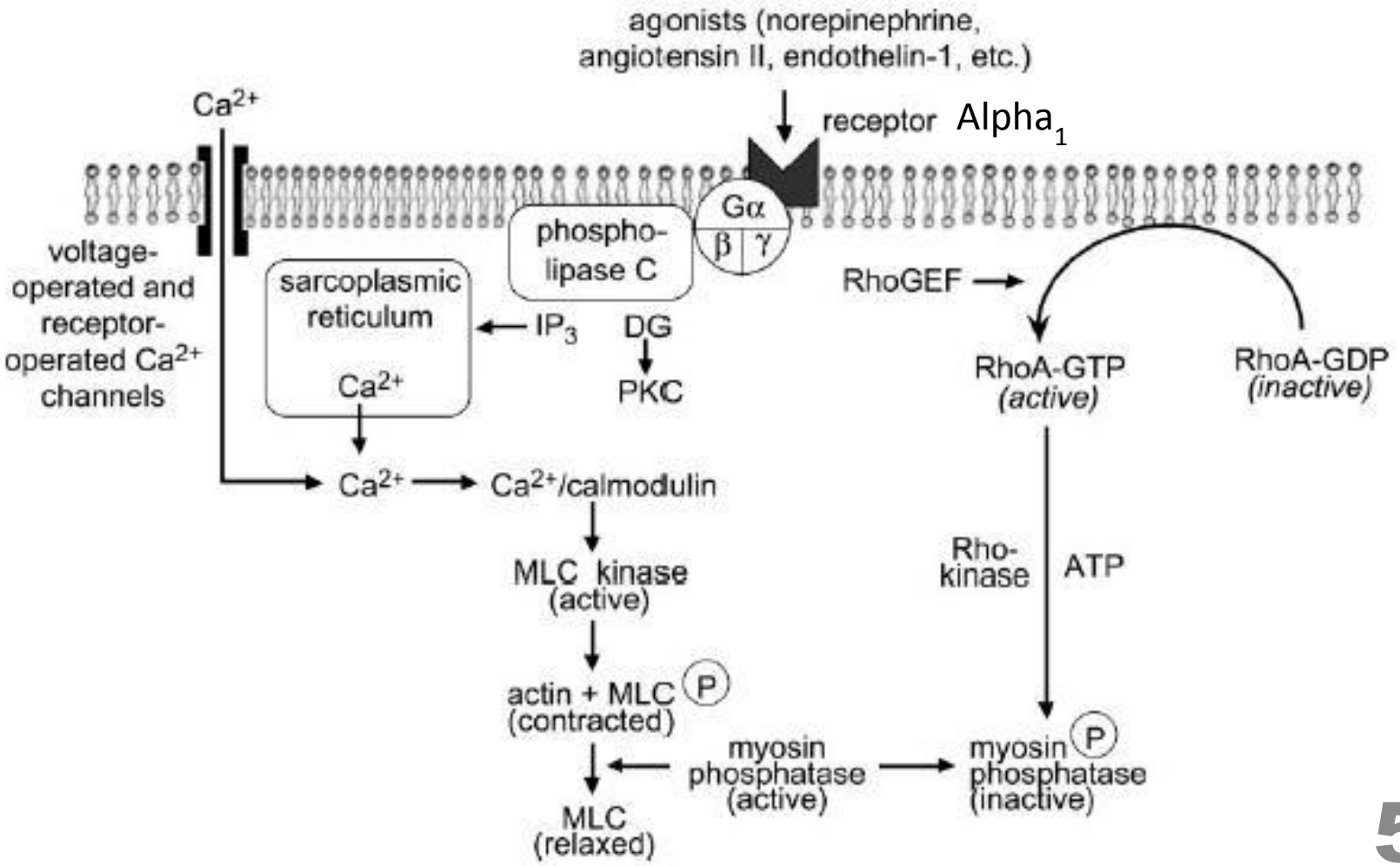
1) Анафилактический шок (в/в, в/м)
2) Остановка сердца (в полость левого желудочка)
3) Приступы бронхиальной астмы (п/к)
4) Открытоугольная глаукома (глазные капли)
5) Предупреждение резорбтивного действия и пролонгирование действия местных анестетиков
6) Гипогликемия



Menu | Rewind | Stop | Play

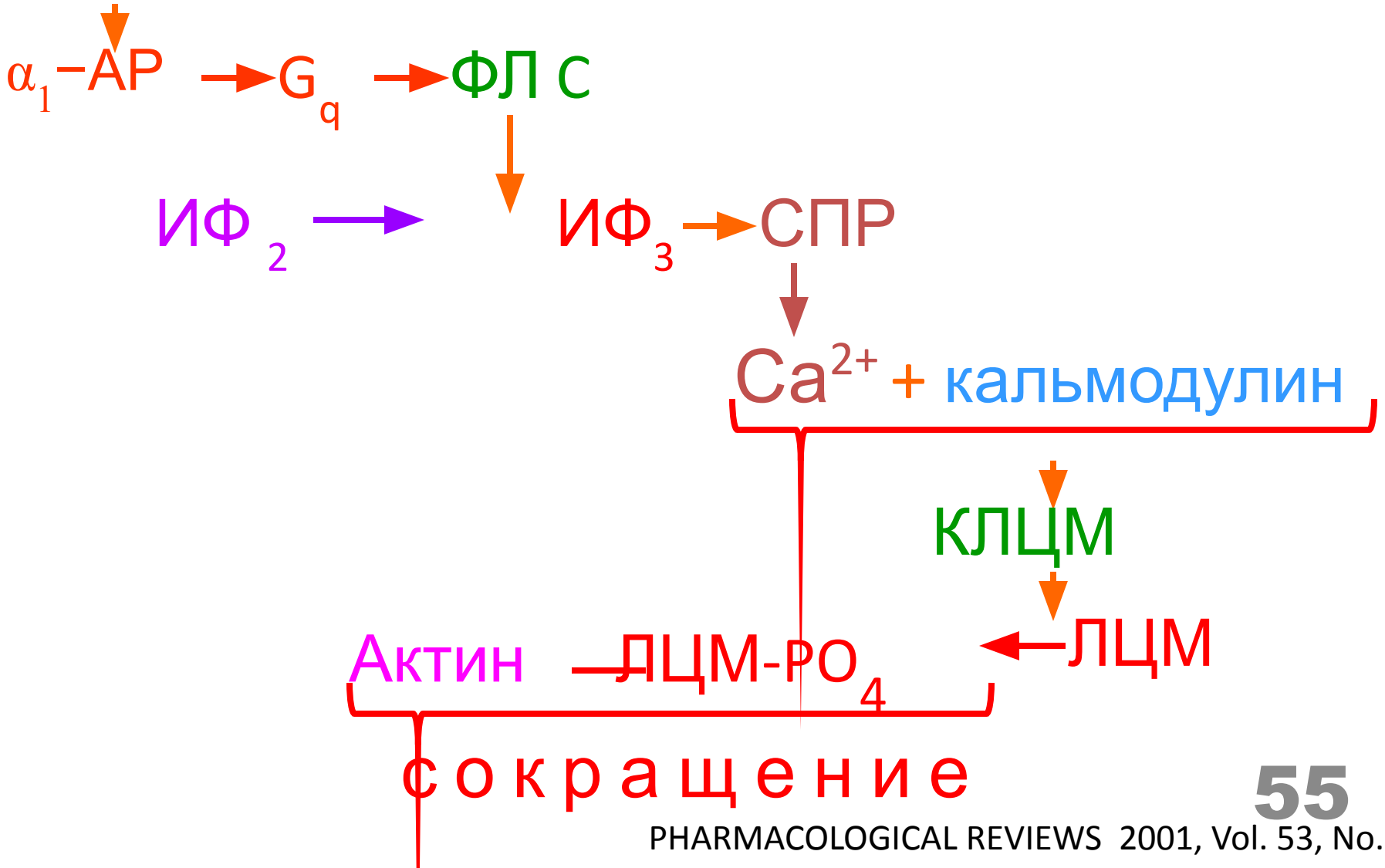

НА
⊖
⊕
α2
β2
Адр НА
⊕
НА
Адр
α2
α1
β1
β2

Механизм рецепторно-механического сопряжения в гладкой мышце сосуда



Гладкие мышцы артериальных сосудов

Симпатическая иннервация



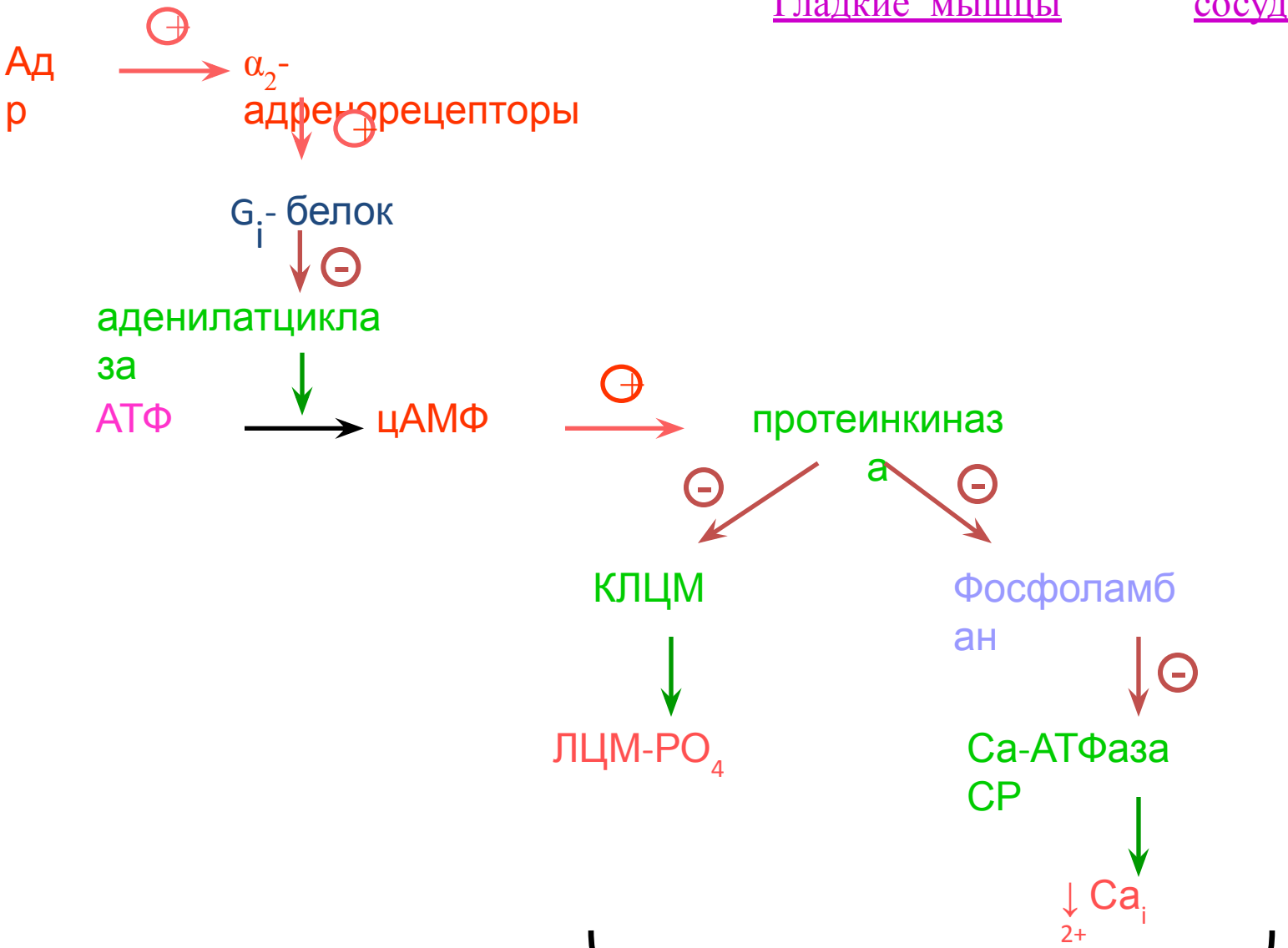
PHARMACOLOGICAL REVIEWS 2001, Vol. 53, No. 2

Основные эффекты возбуждения адренорецепторов

α_1

- мидриаз (сокращение радиальной мышцы радужки)
- сужение артерий и вен
  повышение АД

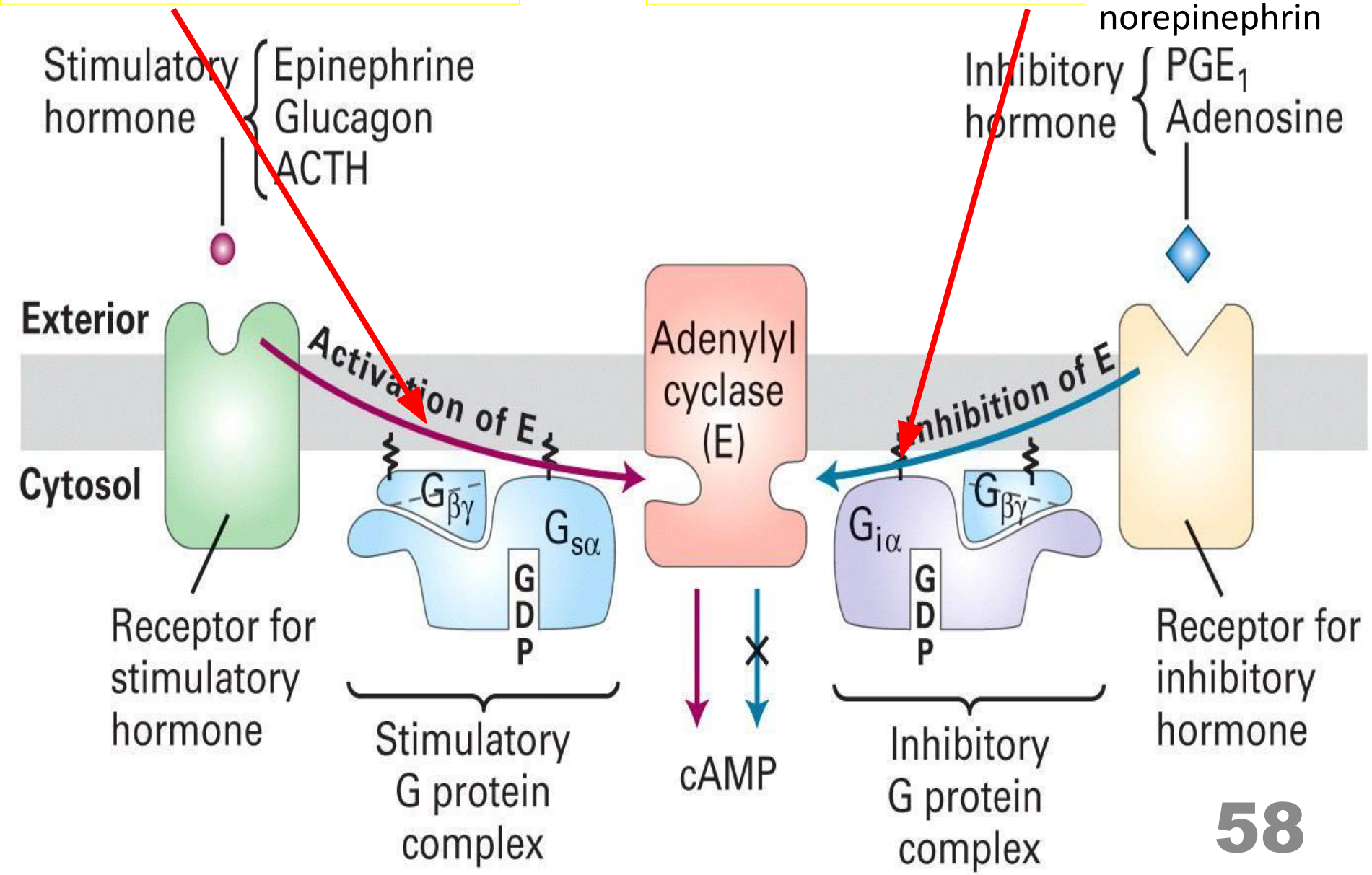
Гладкие мышцы сосудов

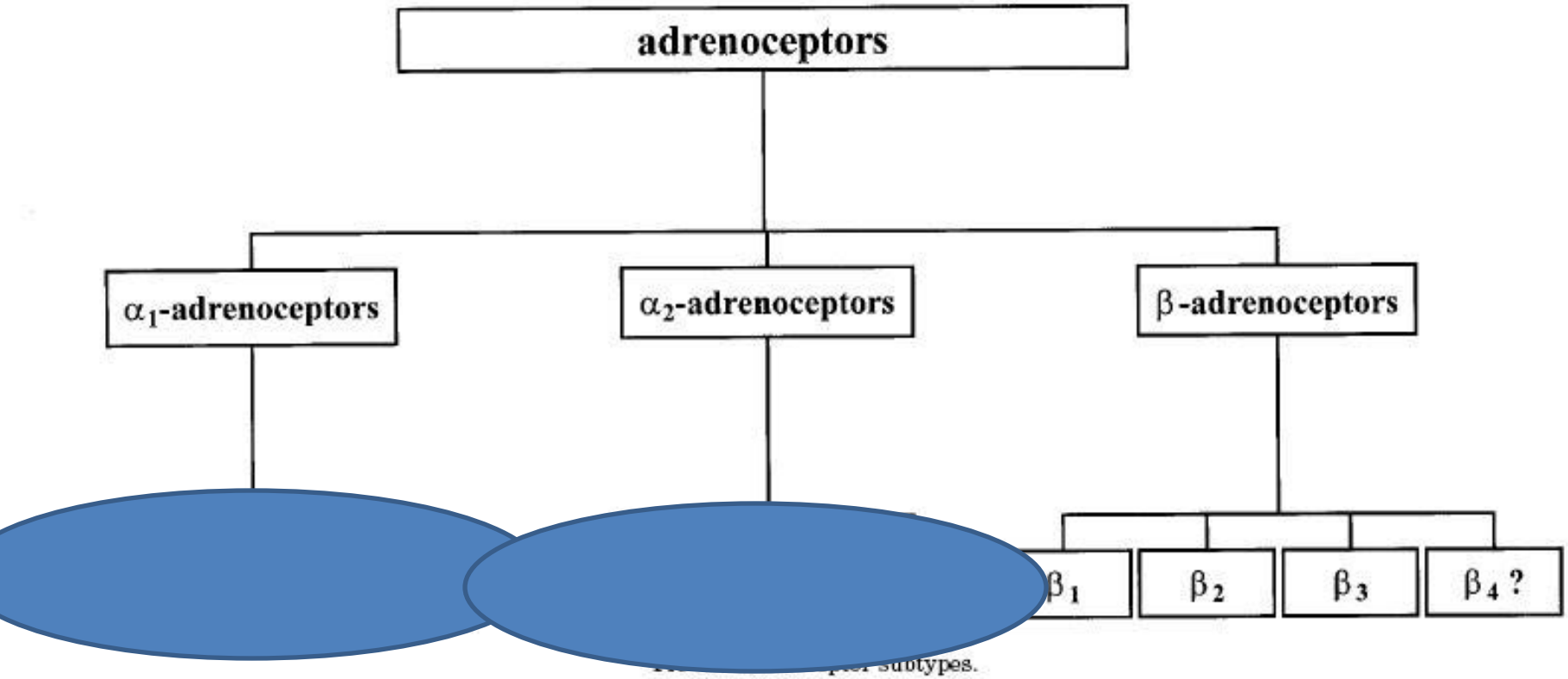


Сокращение гладких мышц

Бета-адренорецептор

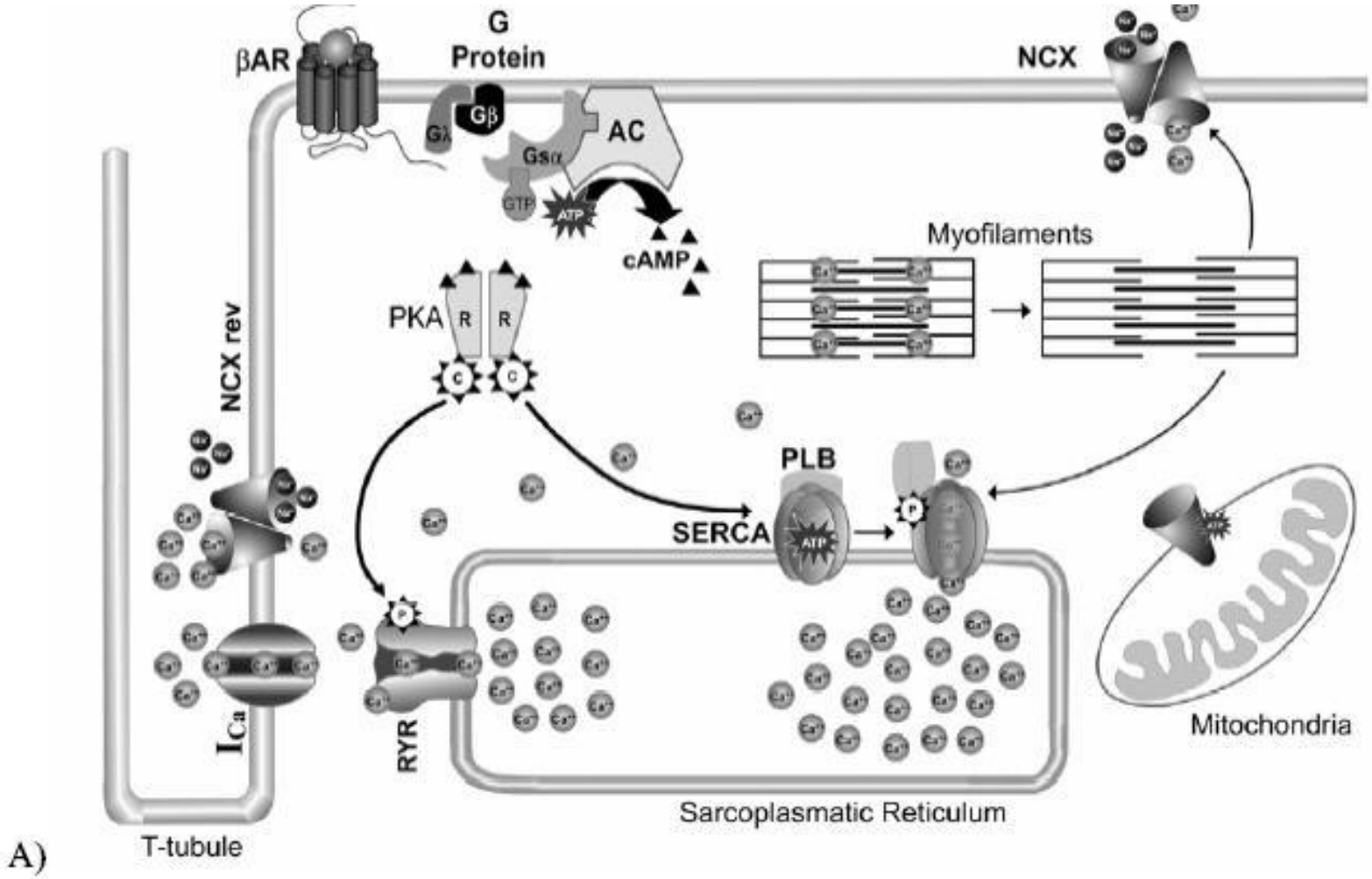
Альфа2-адренорецептор

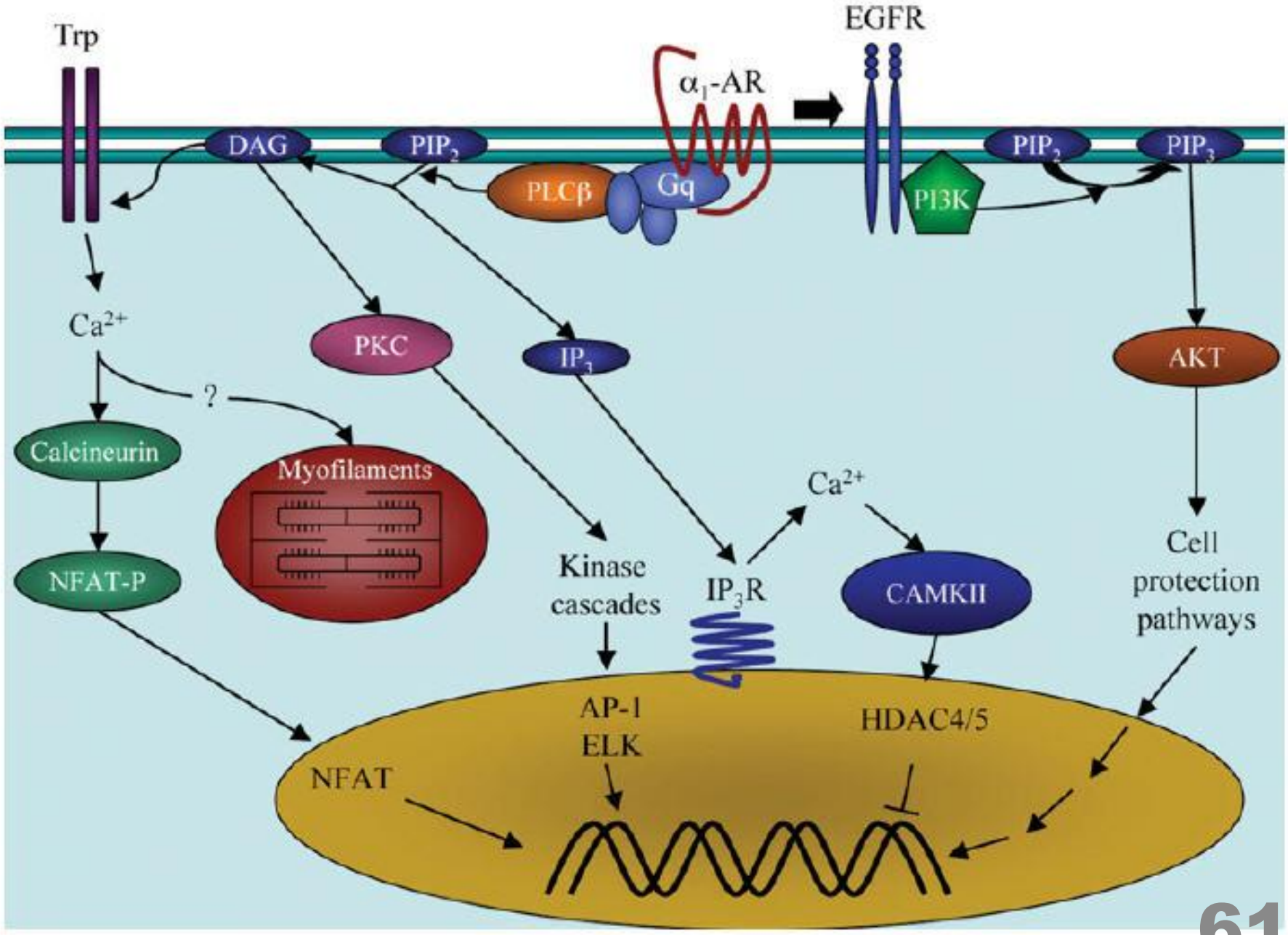



adrenoceptors
α1-adrenoceptors
α2-adrenoceptors
β-adrenoceptors
β1
β2
β3
β4 ?

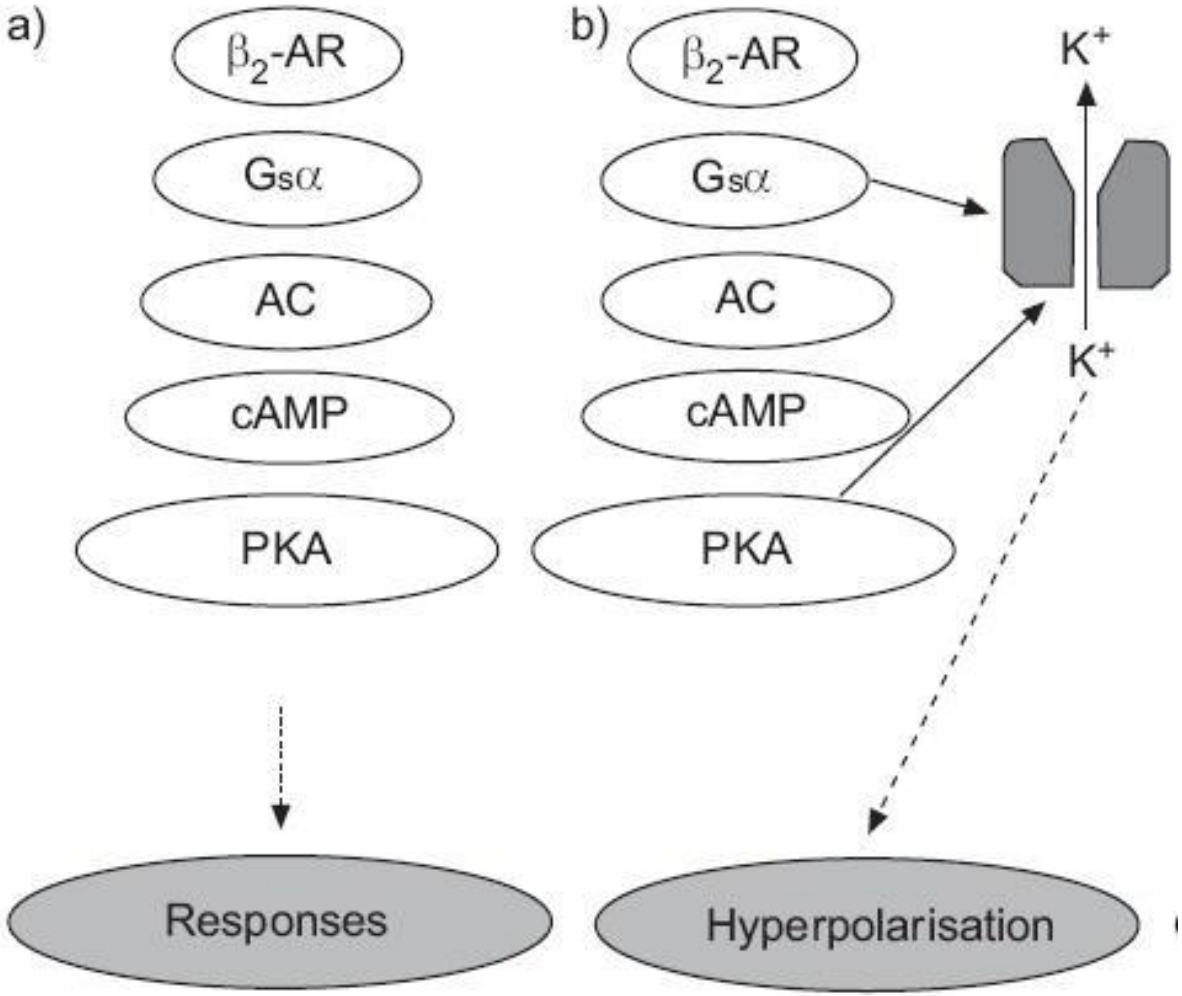
subtypes.

Проведение сигнала в кардиомиоците при активации бета-1 адренорецептора



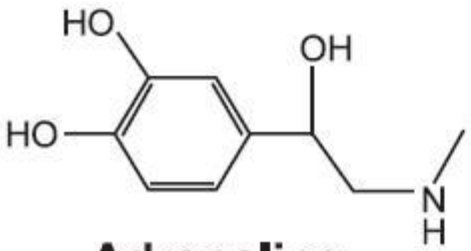

Trp
EGFR
α1-AR
DAG
PIP2
PIP2
PIP3
PLCβ
Gq
PI3K
Ca2+
PKC
IP3
AKT
?
Calcineurin
Myofilaments
Ca2+
NFAT-P
Kinase
cascades
IP3R
CAMKII
Cell
protection
pathways
AP-1
ELK
HDAC4/5
NFAT

Механизм расслабления гладких мышц
при активации бета**2-**АР

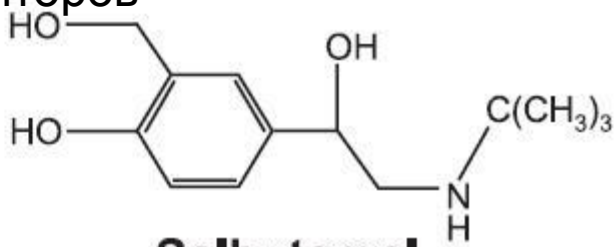


Eur Respir J 2006; 27: 1286–1306

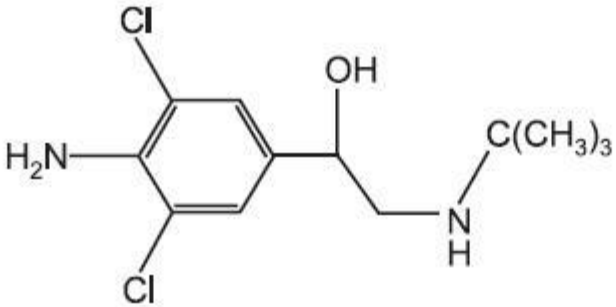
Агонисты бета2-адренорецепторов



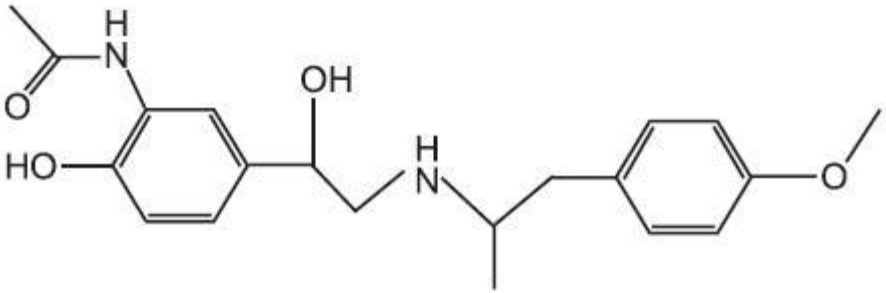
Adrenaline



Salbutamol



Clenbuterol



Formoterol

Salmeterol

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской Пр[illegible] в [illegible]

Варианты ответов:

1. За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина
2. За исследования путей метаболизма катехоламинов
3. За работы в области морфологии симпатической нервной системы
4. За установление химической природы передачи нервного импульса

Послать SMS с номером правильного ответа на тел. ном

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской Пр

1 мин 30 сек

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской Пр

1 мин 00 сек

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской Пр

0 мин 30 сек

Варианты ответов:

1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208

За какие исследования Julius Axelrod был награжден Нобелевской П

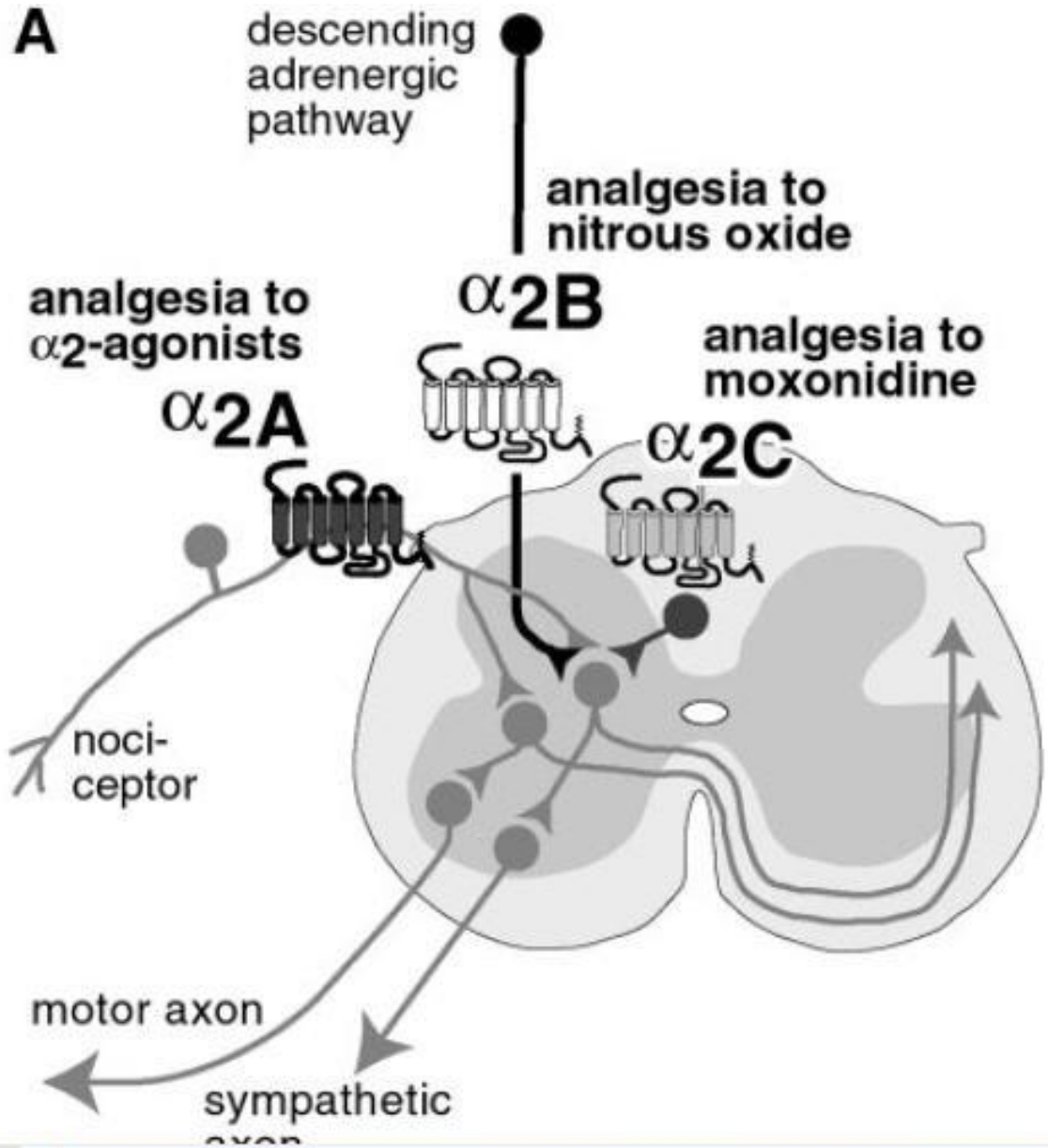
00 мин 00 сек

Варианты ответов:

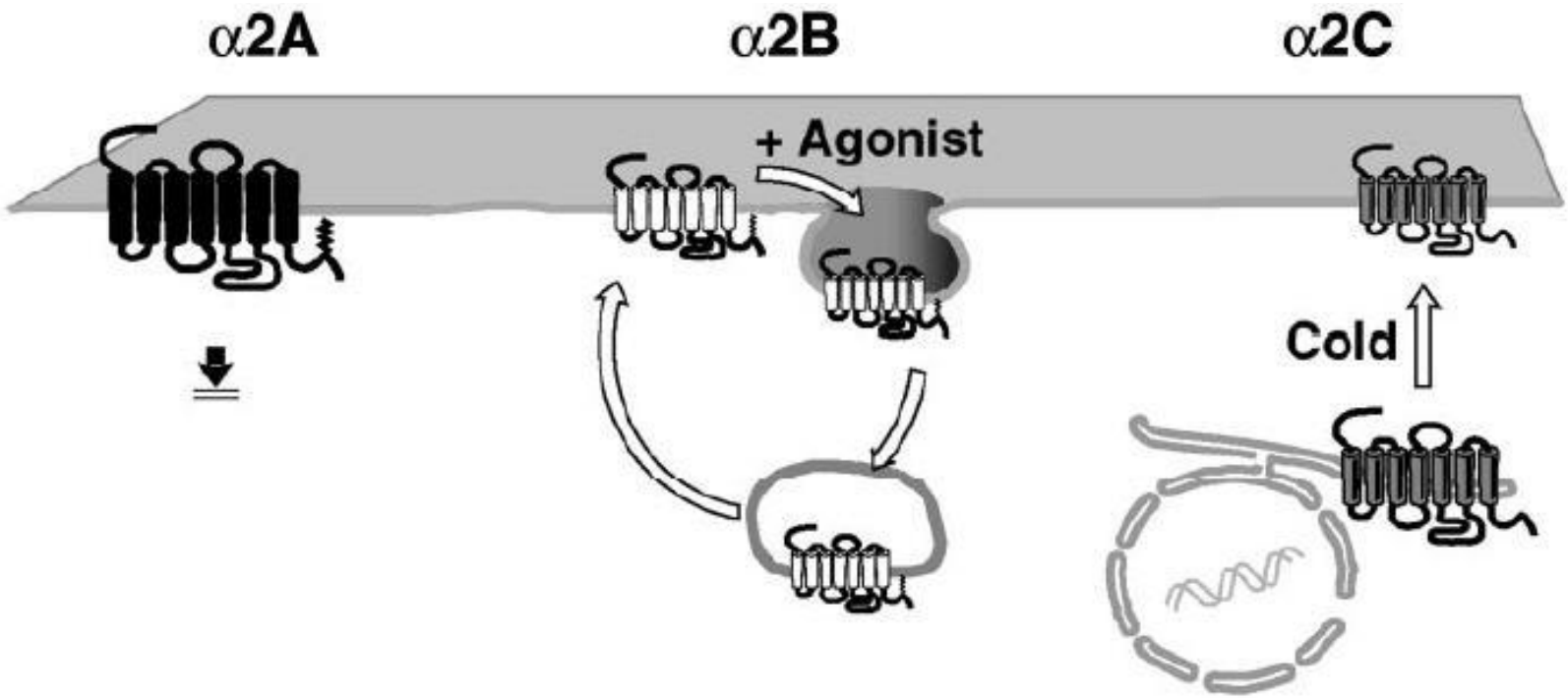
1. **За открытие гена, ответственного за синтез Норадреналина**
2. **За исследования путей метаболизма катехоламинов**
3. **За работы в области морфологии симпатической нервной системы**
4. **За установление химической природы передачи нервного импульса**

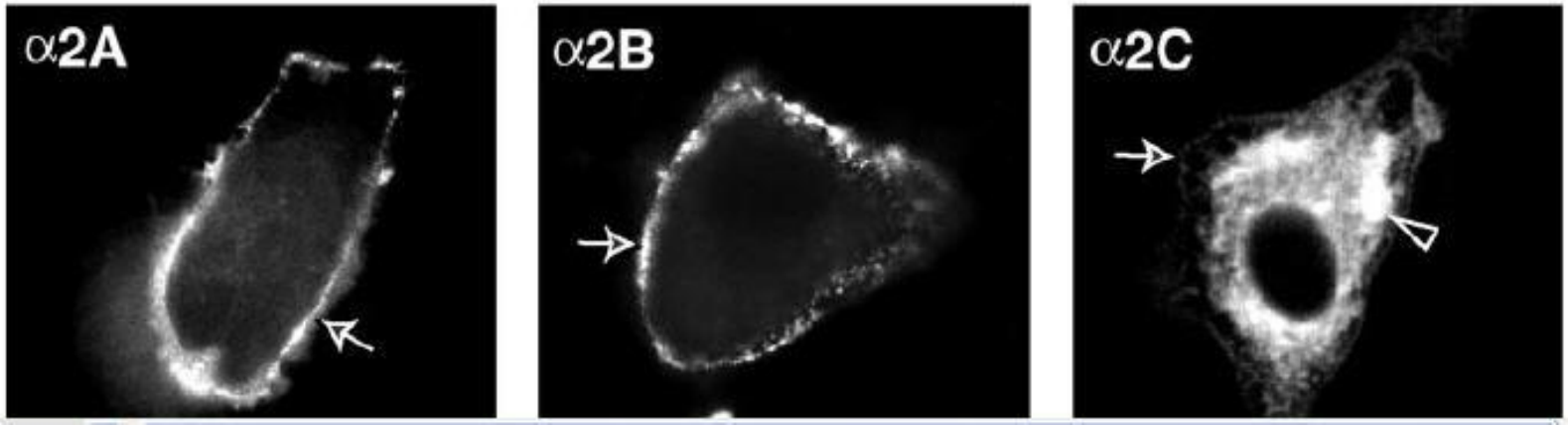
Послать SMS с номером правильного ответа на номер

+7-903-745-6208



Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;





Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 283: R287–R295, 2002;

Наука и техника

Теги:

e-Patient

treatment

online

Лицензия:
Стандартная лицензия YouTube