

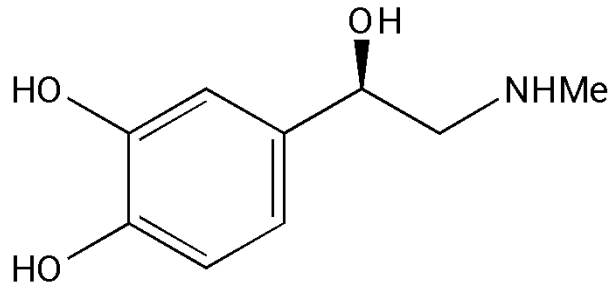
# Адренергические средства

Проф. О.С.Медведев

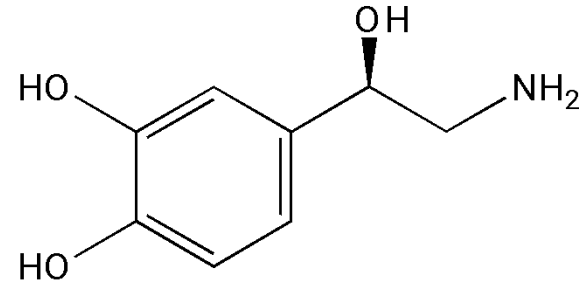
Москва, 2010



# 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 transmitters in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation"



**Sir Bernard Katz**



**Ulf von Euler**



**Julius Axelrod**

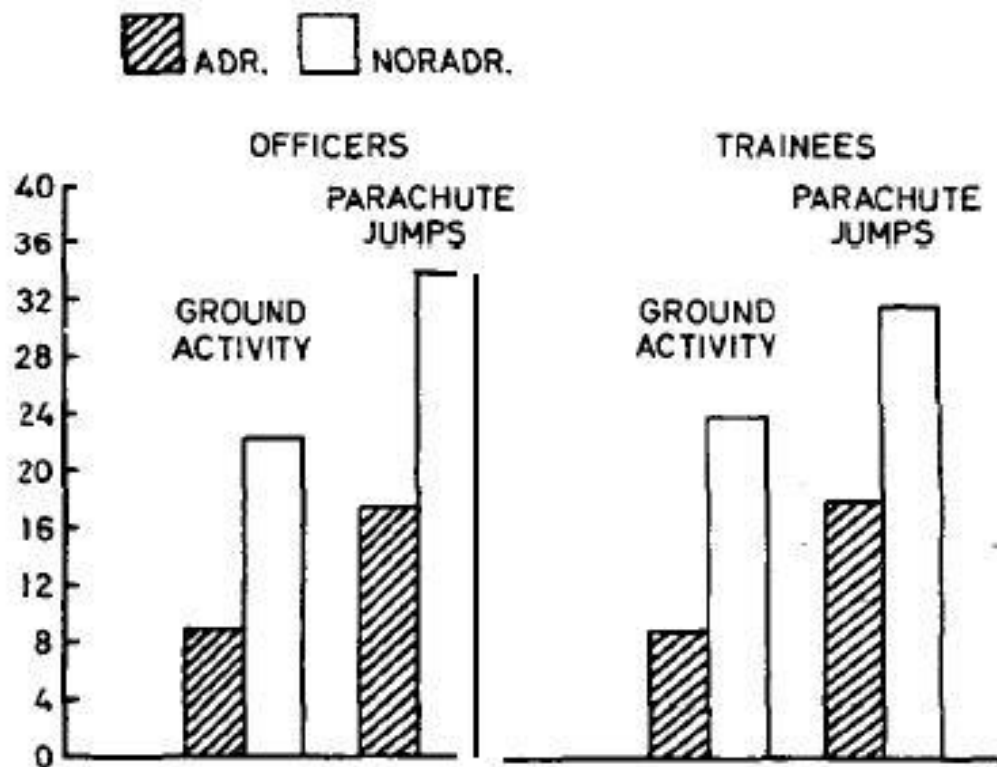


Fig. 1. Average adrenaline and noradrenaline excretion in urine in mg/min in officers and trainees during ground activity and during a 2-3 hour period including parachute jumps. (Bloom, Von Euler and Frankenhaeuser<sup>20</sup>)

# 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



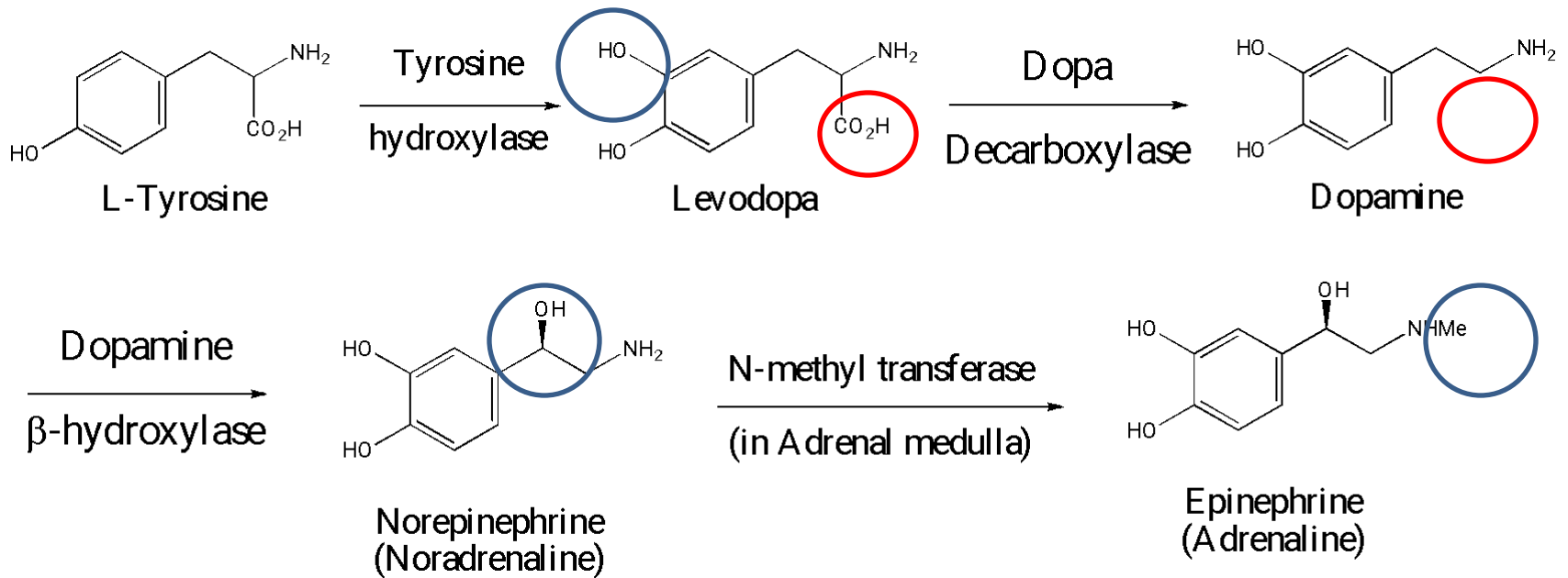
JULIUS AXELROD

## 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<sup>1</sup> isolated and identified noradrenaline in the sympathetic nervous system and was later to develop sensitive methods for measuring this catecholamine in tissues<sup>2</sup>. In 1954 I had been working on the *in vivo*<sup>1</sup> and *in vitro*<sup>1</sup> 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

NORADRENALINE, BIOSYNTHESIS

453

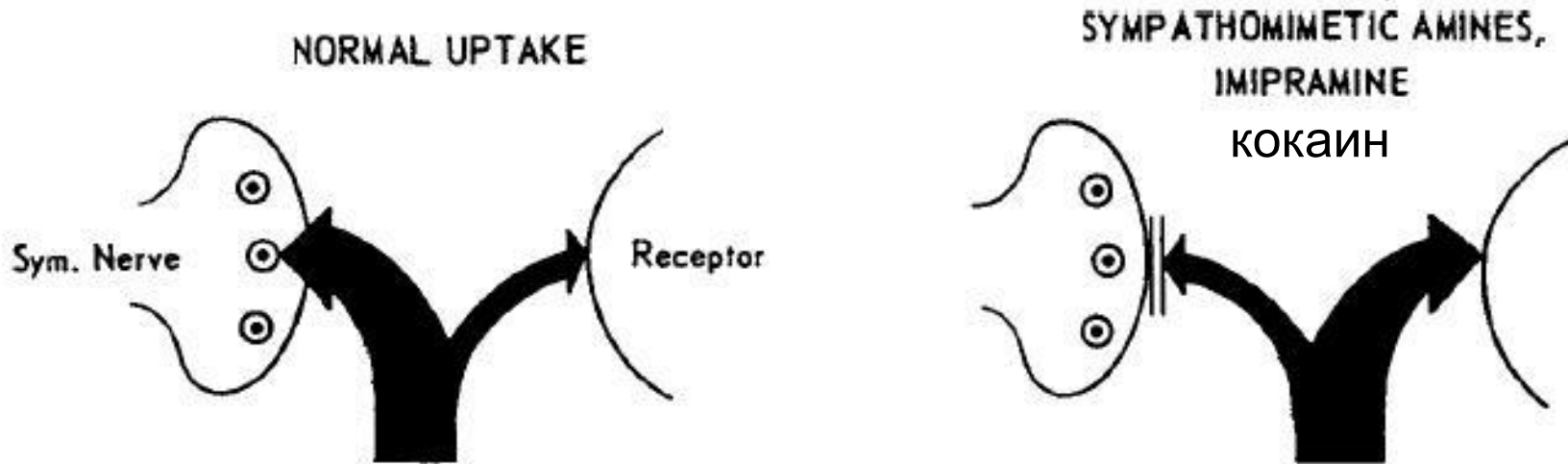
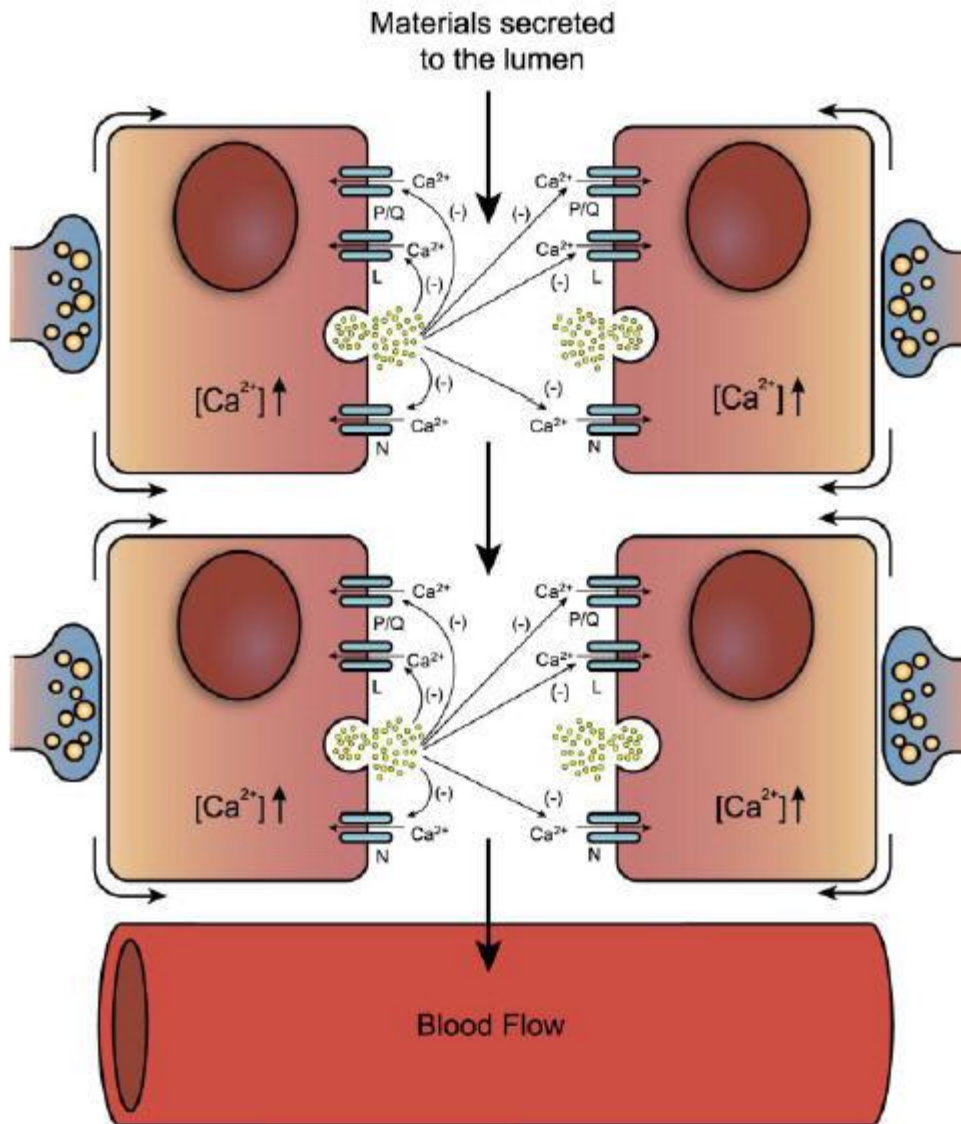
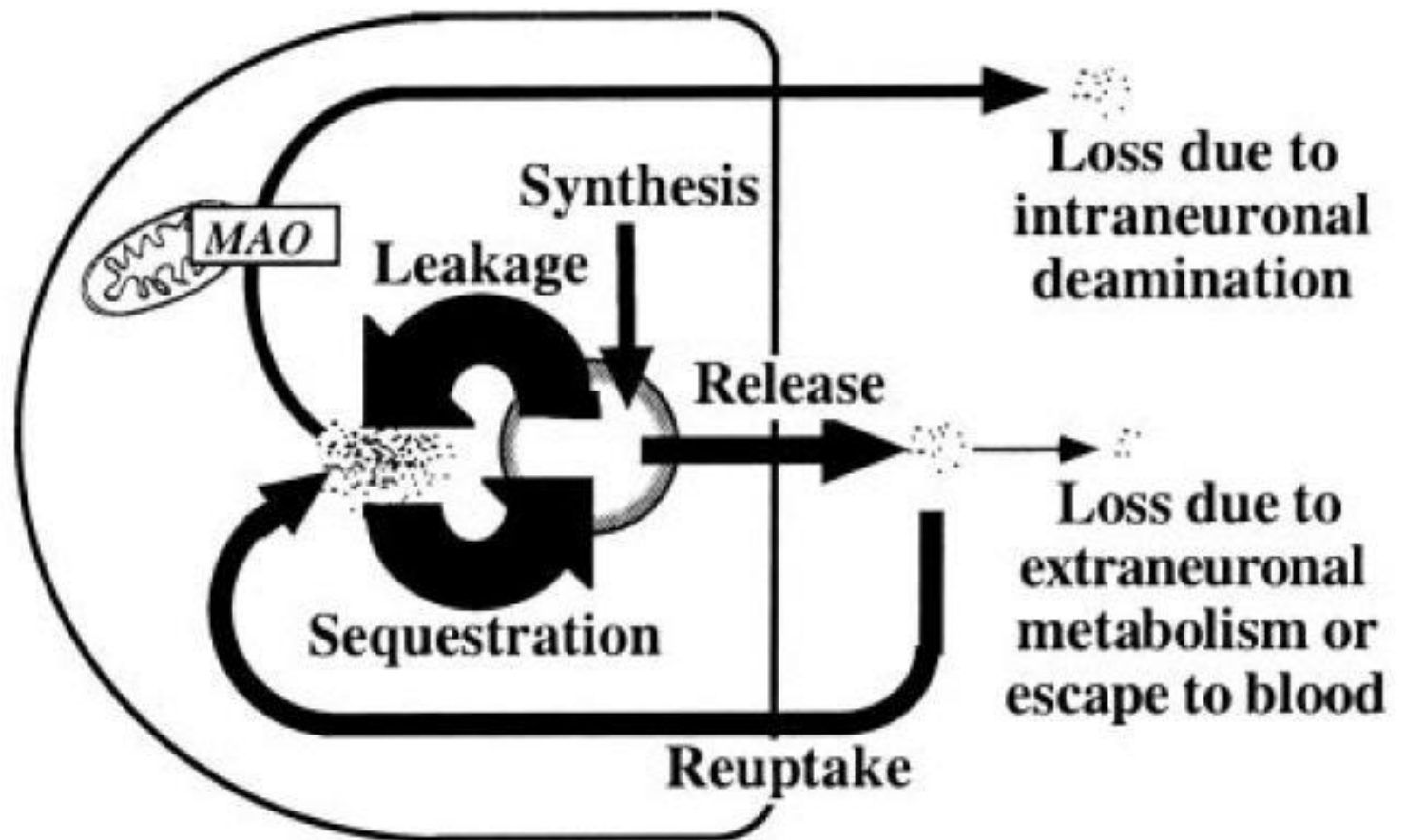


Fig. 5. Effect of drugs on uptake of noradrenaline at the sympathetic nerve terminal.

**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  
катехола-  
минов





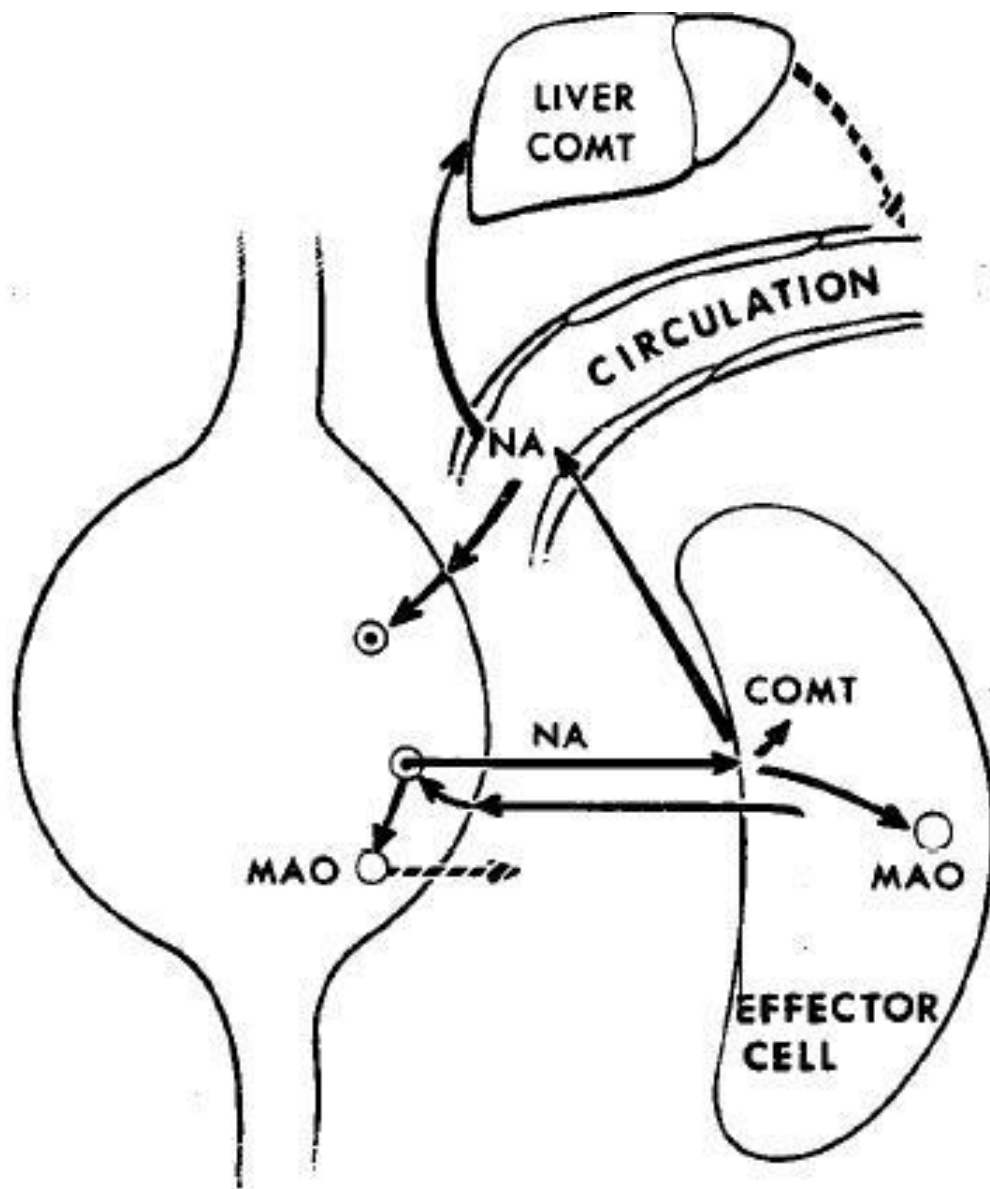
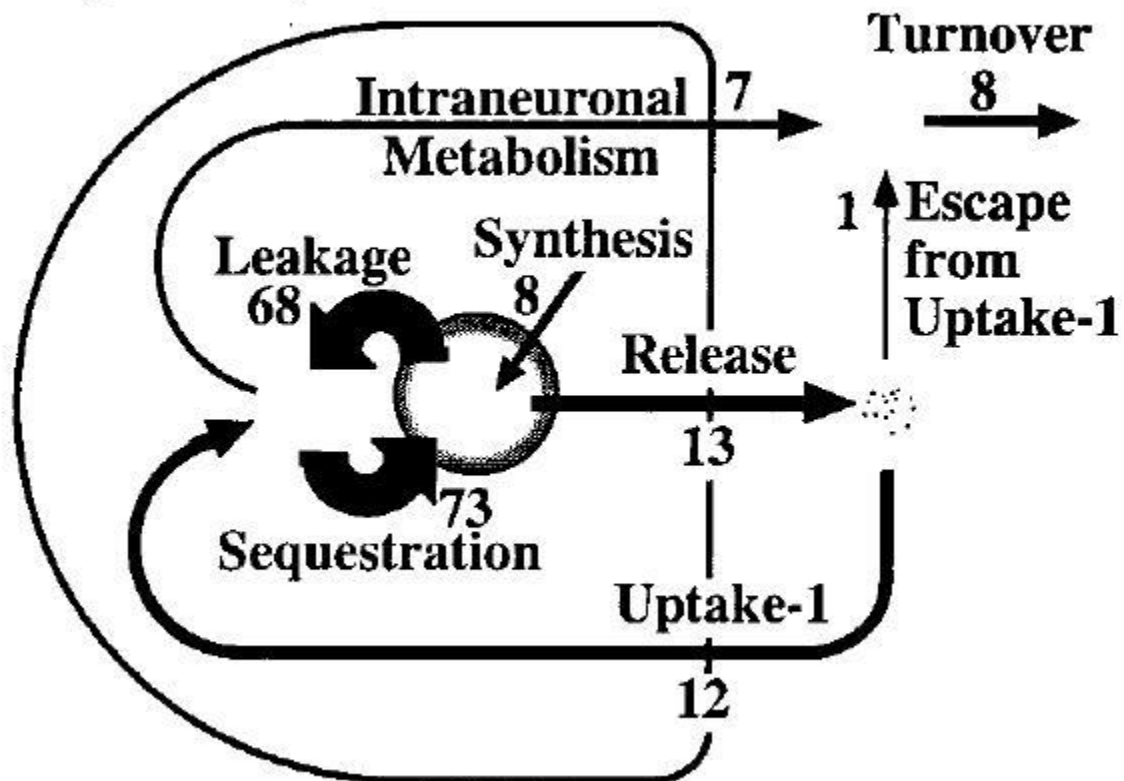


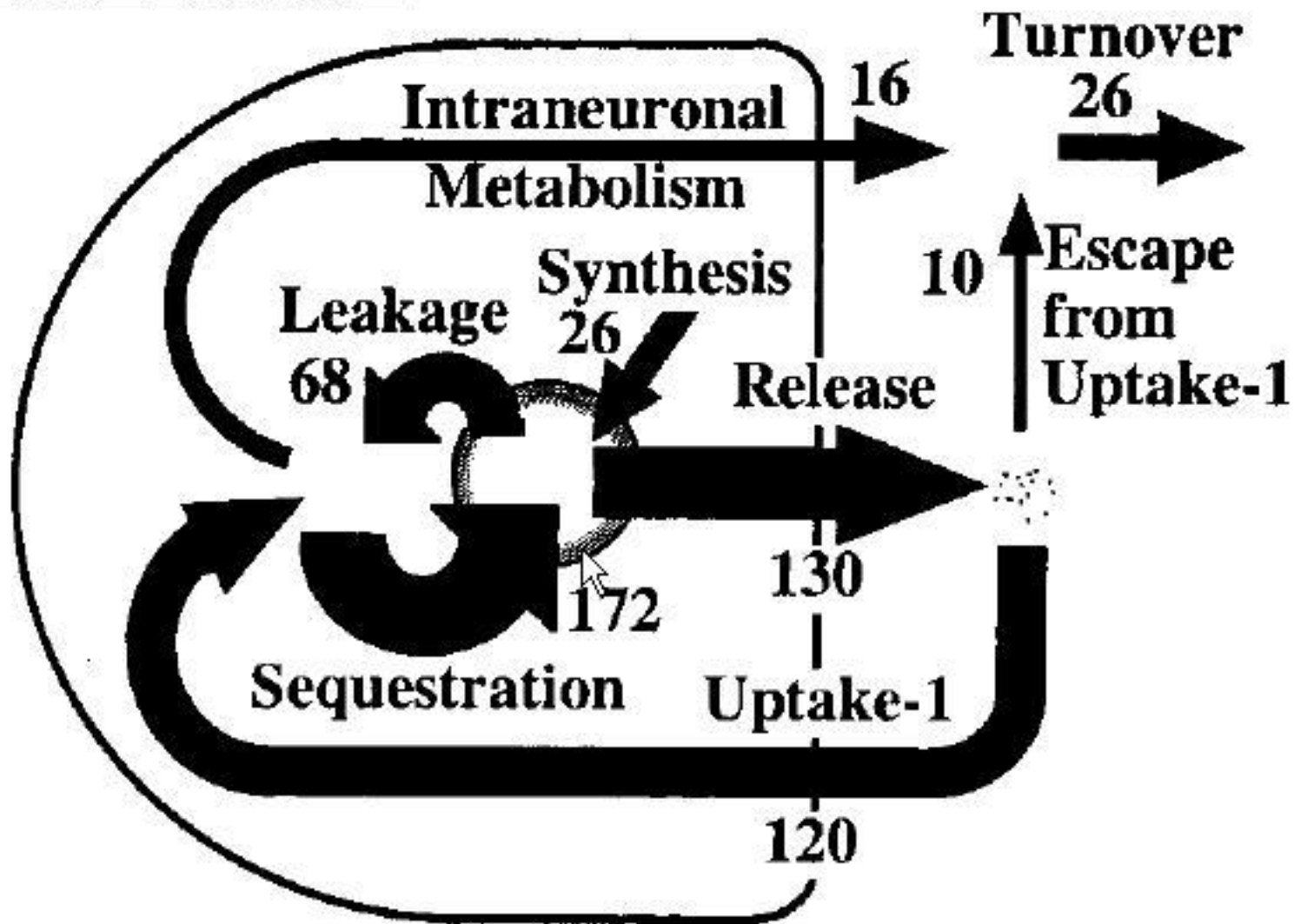
Fig. 4. Fate of noradrenaline (NA) at a varicosity of the sympathetic nerve terminal. COMT is catechol-O-methyltransferase; MAO is monoamine oxidase.

# Обмен норадреналина в симпатическом окончании

## BASELINE



# EXERCISE



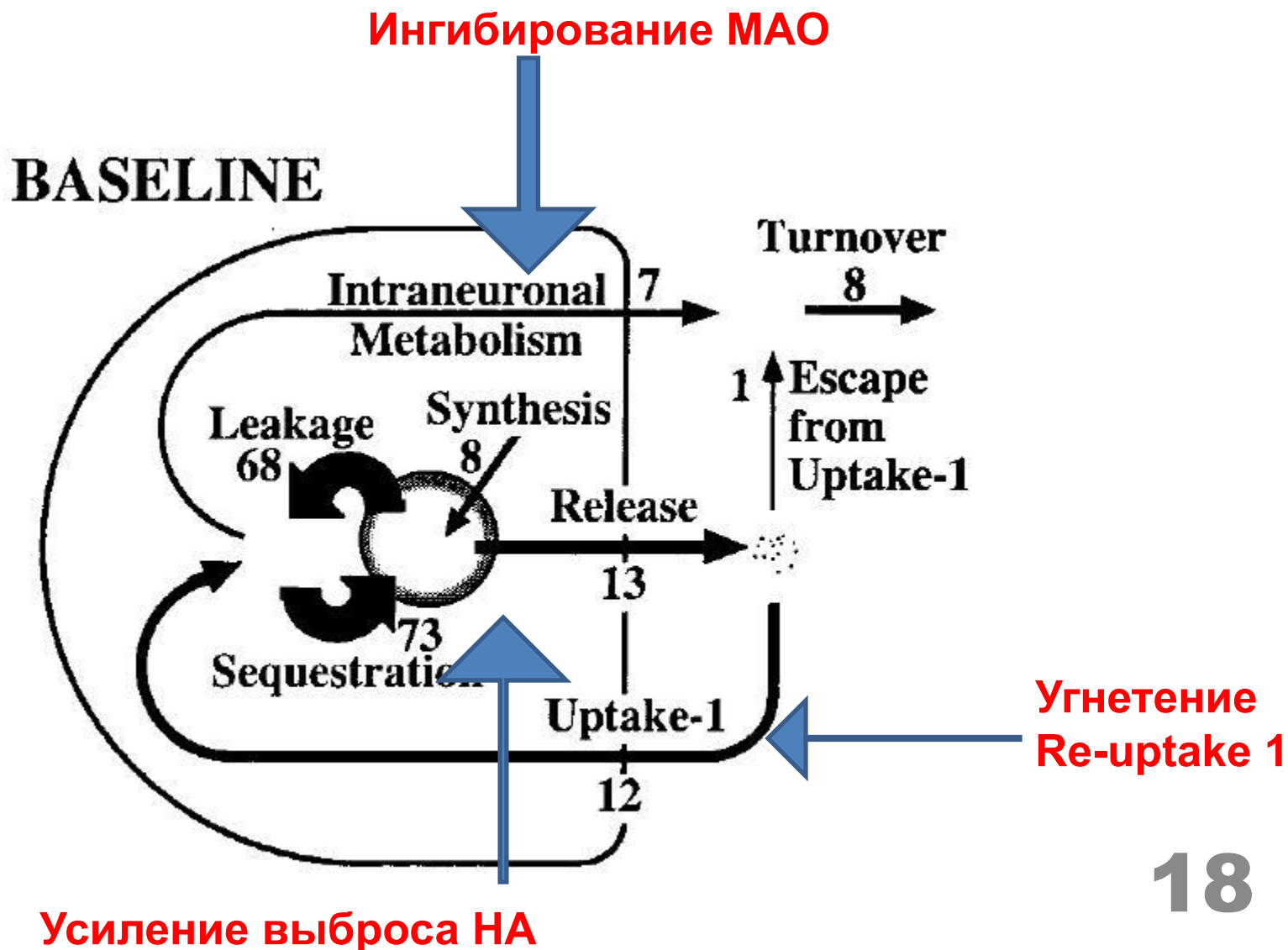


# Методы измерения симпатической активности у человека

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**

# Обмен норадреналина в симпатическом окончании



Средства, усиливающие

адренергическую передачу

1. Симпатомиметики

*(Адреностимуляторы непрямого действия, оказывают эффект на симпатическое окончание)*

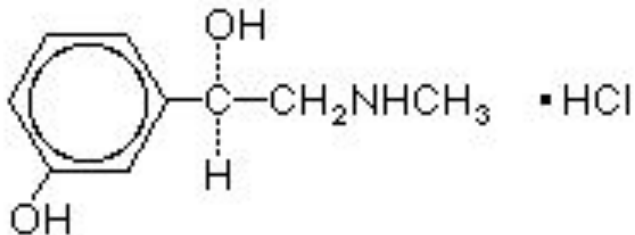
2. Адреномиметики

*(стимулируют адренорецепторы)*

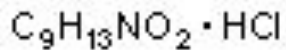
# Симпатомиметики

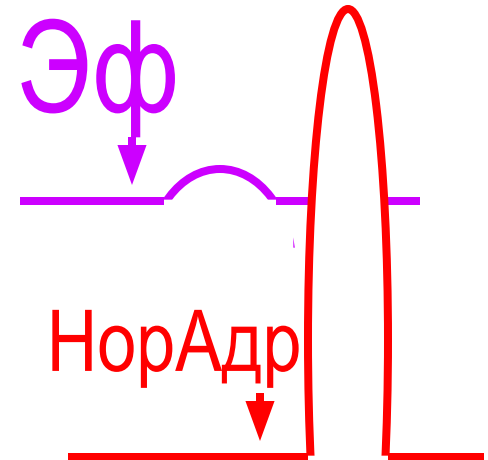
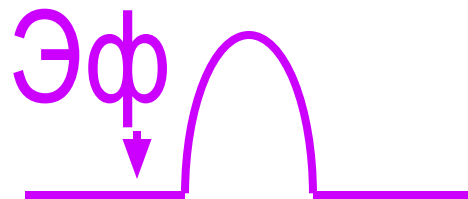
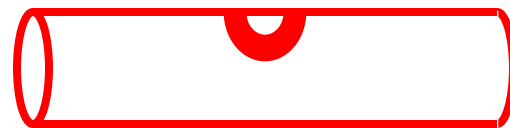
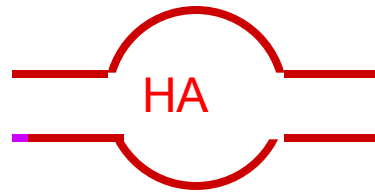
1. Усиление выброса норадреналина из везикул

- эфедрин
- амфетамин
- тирамин



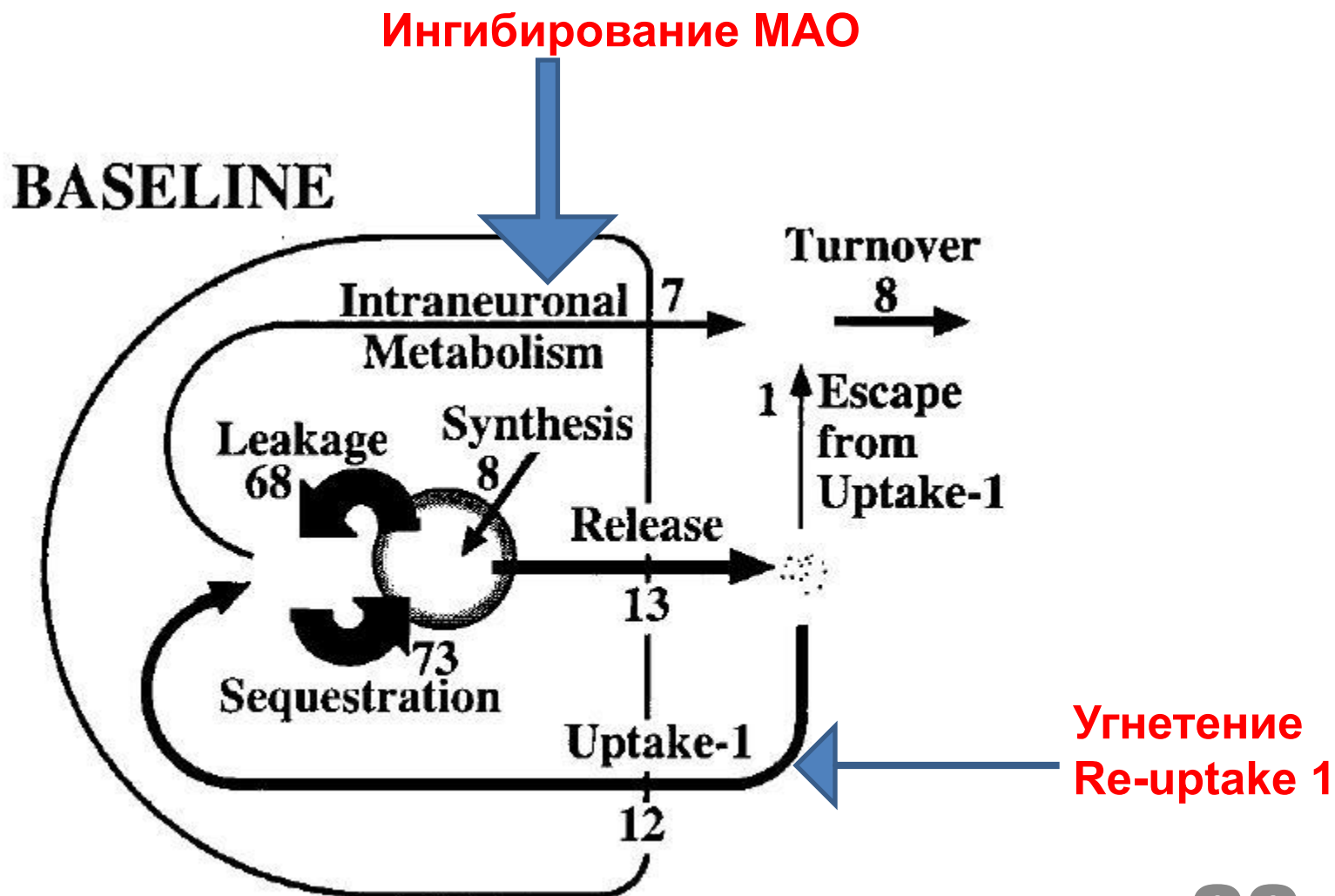
- эфедрин





Тонус  
сосудов

# Обмен норадреналина в симпатическом окончании



# Симпатомиметики (продолж.)

2. Ингибиторы моно-амино-оксидазы (МАО)

- ниаламид

3. Ингибиторы обратного захвата  
норадреналина

- имипрамин

- амитриптилин

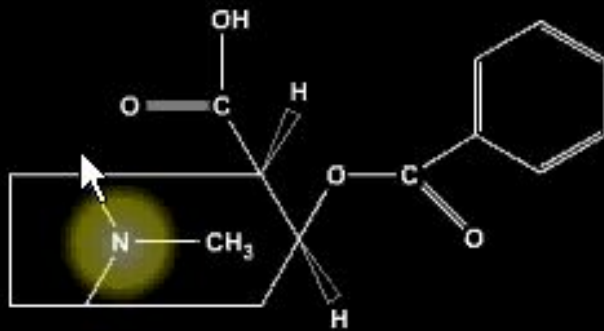
- кокаин

*erythroxylon coca*  
Cocaine

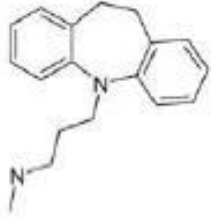
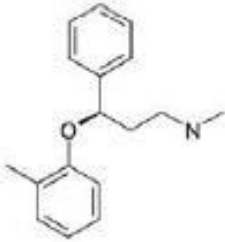
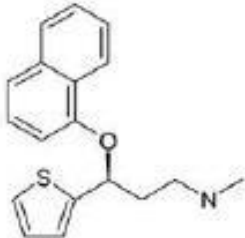
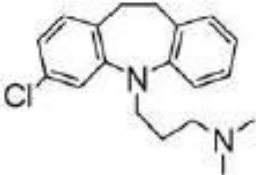


Имипрамин и кокаин - ингибиторы  
Обратного захвата катехоламинов

Cocaine





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

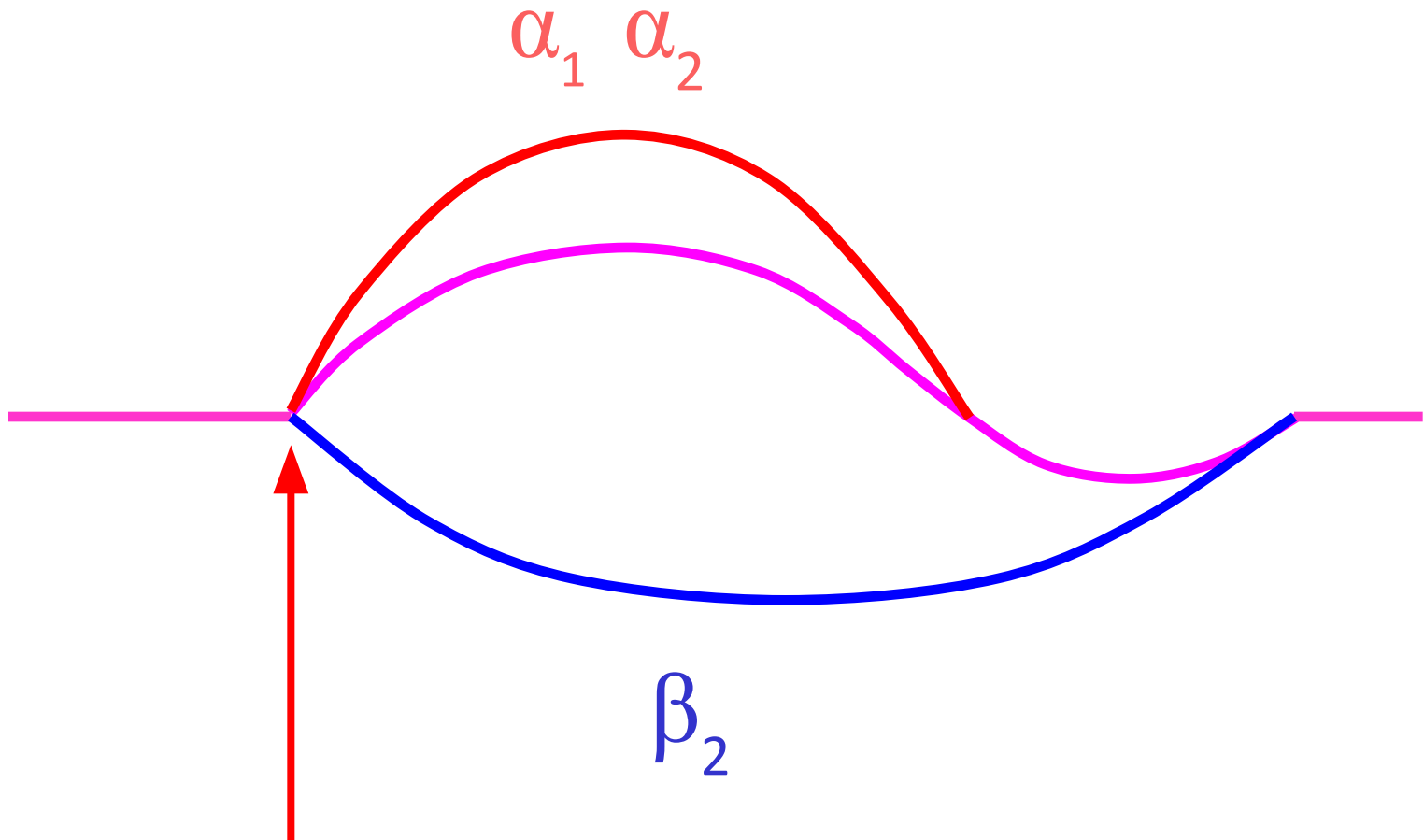
**In 1913 Henry Dale observed that adrenaline constricted some blood vessels while relaxing others. It was not until 1948; however, that a scientist named Ahlquist defined 2 receptor subtypes based on rank order of potency of various catecholamines, including adrenaline, noradrenaline and isoprenaline.**

**2 receptor subtypes were called a and b and were defined in order of agonist potencies as follows**

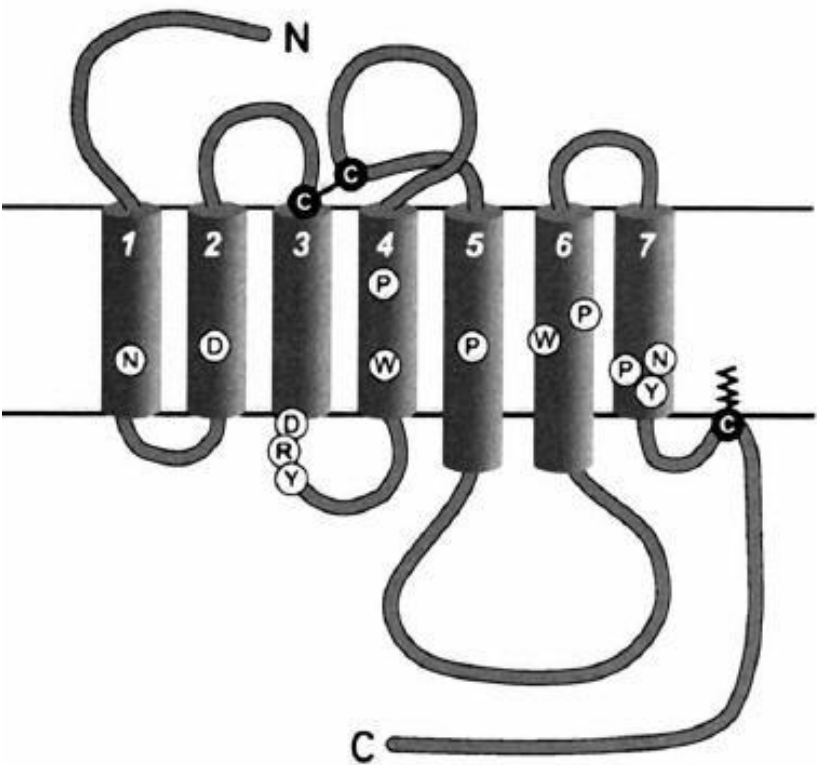
**alpha -receptor -Noradrenaline > Adrenaline > Isoprenaline  
beta -receptor Isoprenaline > Adrenaline > Noradrenaline**

**<http://www.uni-graz.at/~binder/science/betaintro.html>The**

Тонус артериальных сосудов



Адреналин



**Family A. Rhodopsin/ $\beta$ 2 adrenergic receptor-like**

Biogenic amine receptors (adrenergic, serotonin, dopamine, muscarinic, histamine)

CCK, endothelin, tachykinin, neuropeptide Y, TRH, neurotensin, bombesin, and growth hormone secretagogues receptors plus vertebrate opsins

Invertebrate opsins and bradykinin receptors

Adenosine, cannabinoid, melanocortin, and olfactory receptors.

Chemokine, fMLP, C5A, GnRH, eicosanoid, leukotriene, FSH, LH, TSH, fMLP, galanin, nucleotide, opioid, oxytocin, vasopressin, somatostatin, and protease-activated receptors plus others.

Melatonin receptors and other non-classified



## 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**

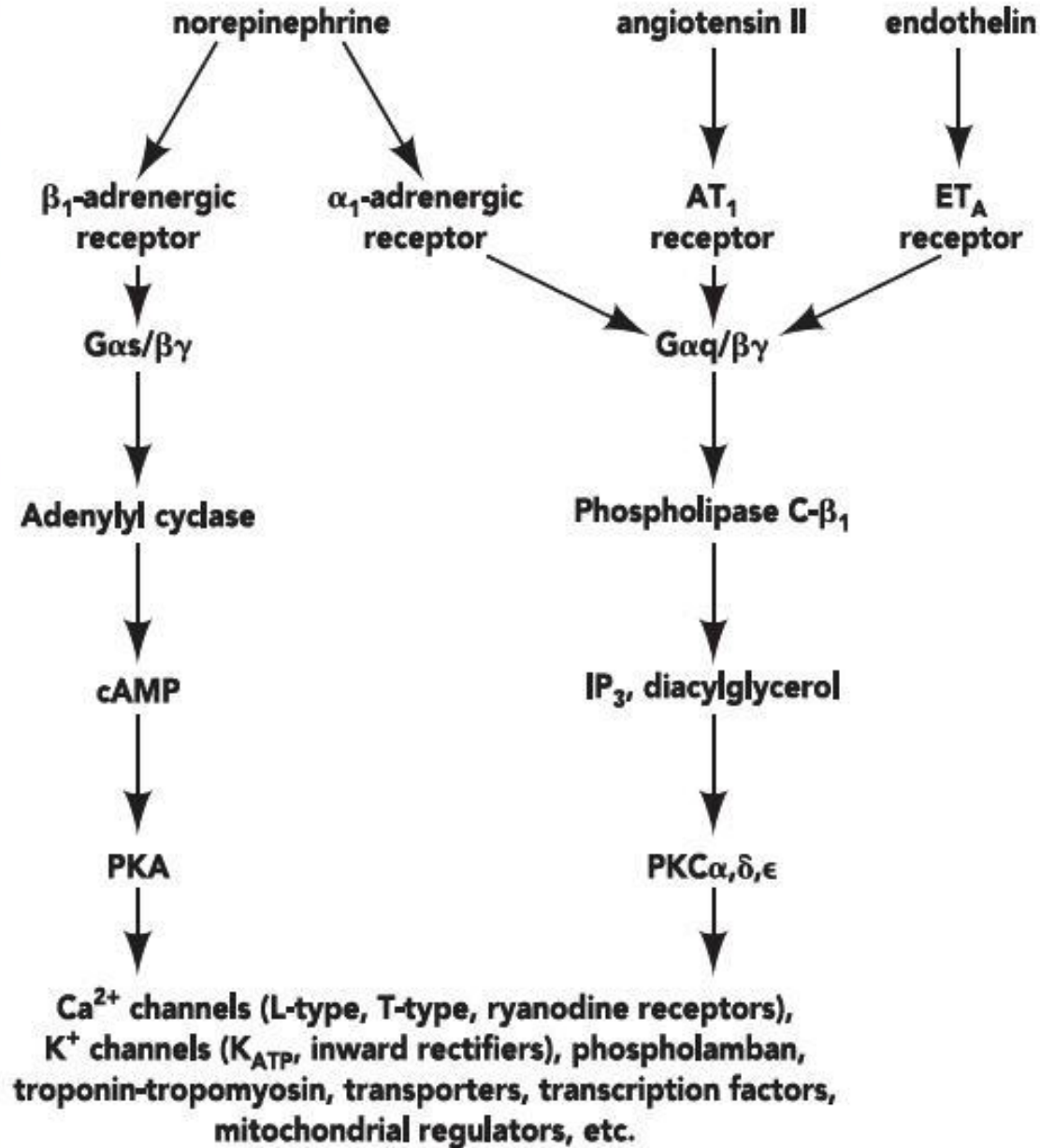
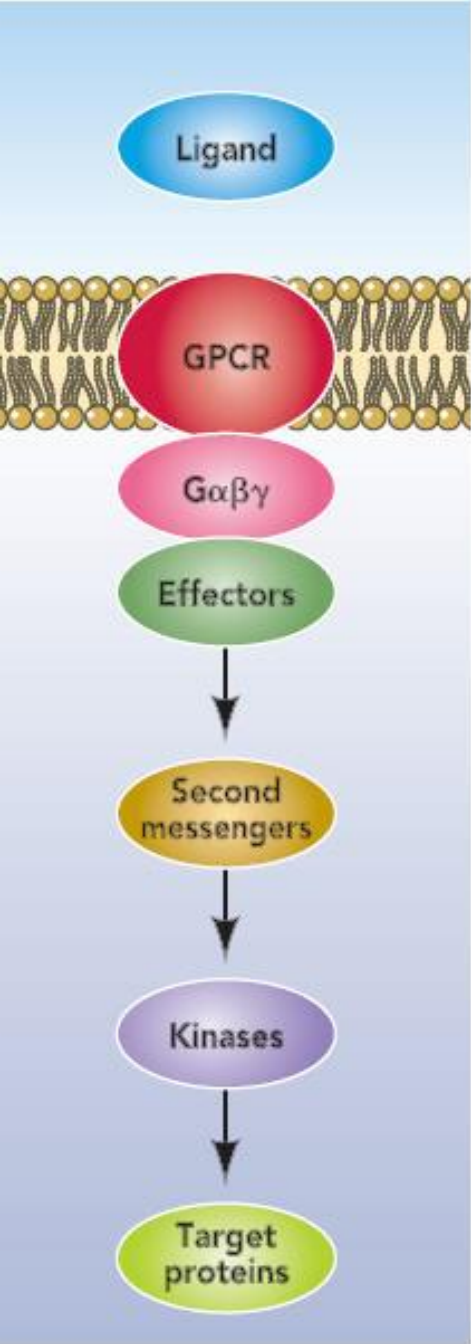
1/2 of the prize



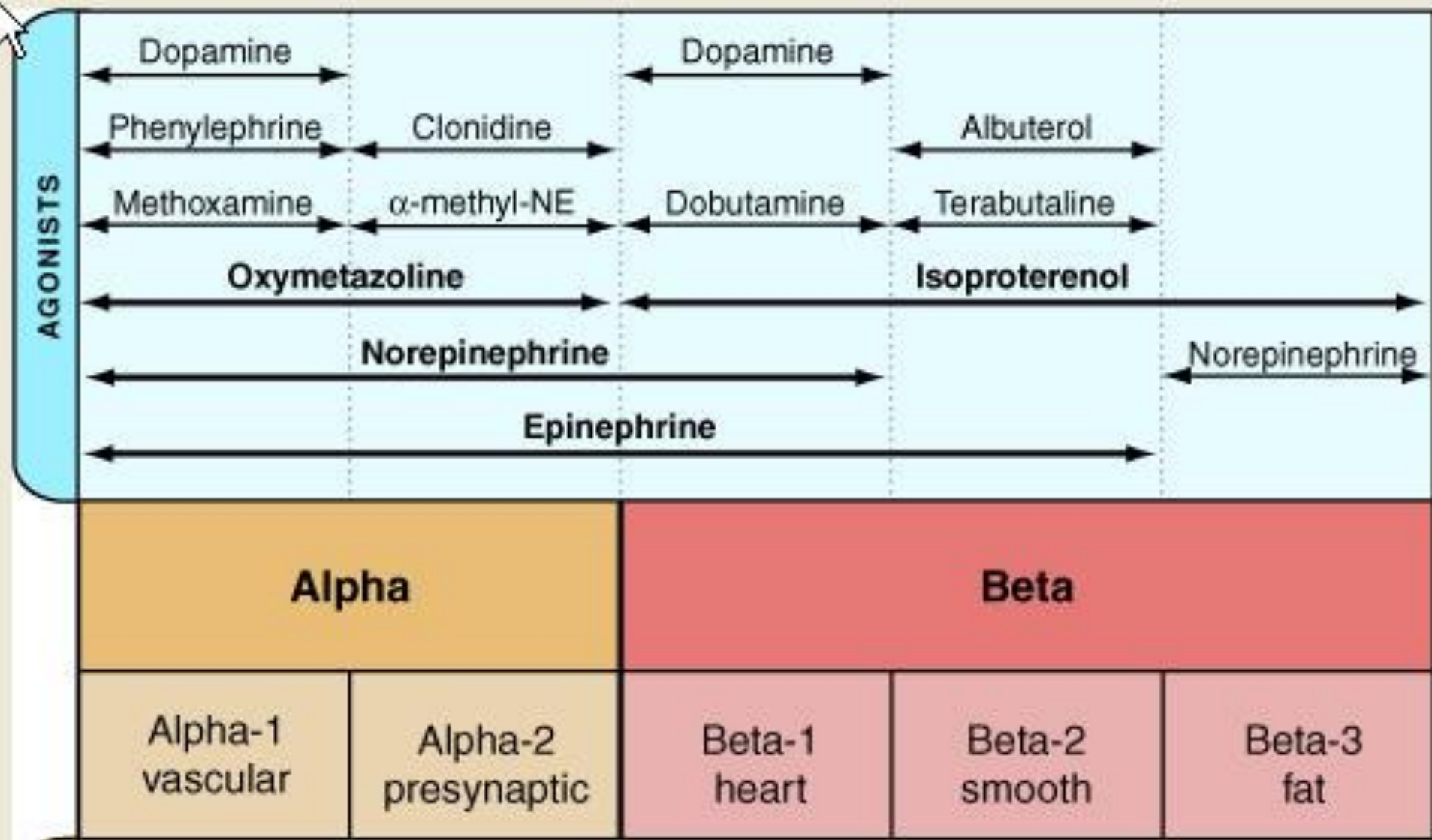
**Martin Rodbell**

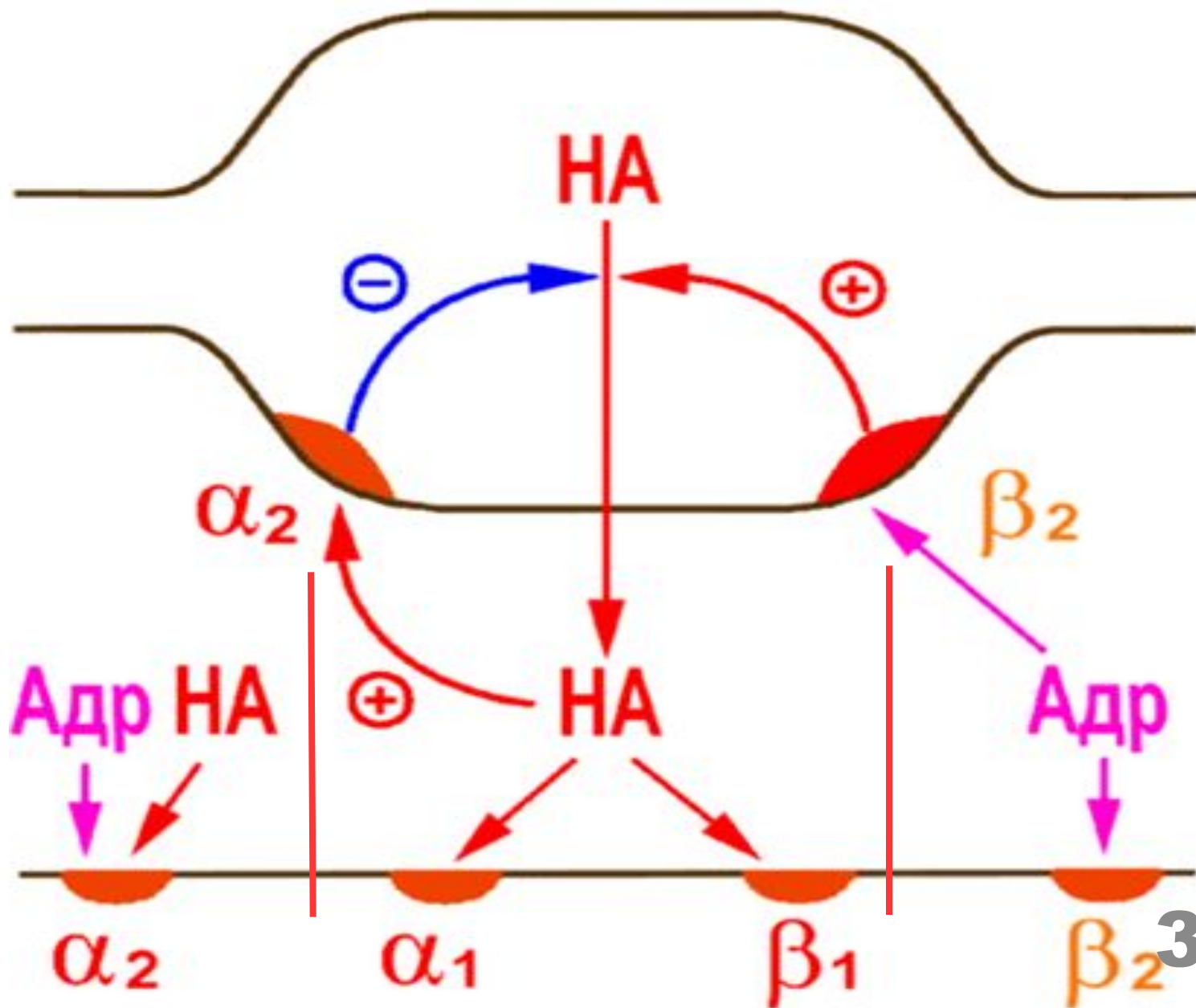
1/2 of the prize

- 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 textbook **29**



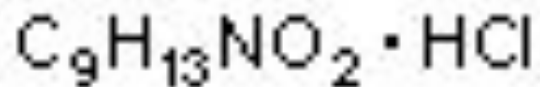
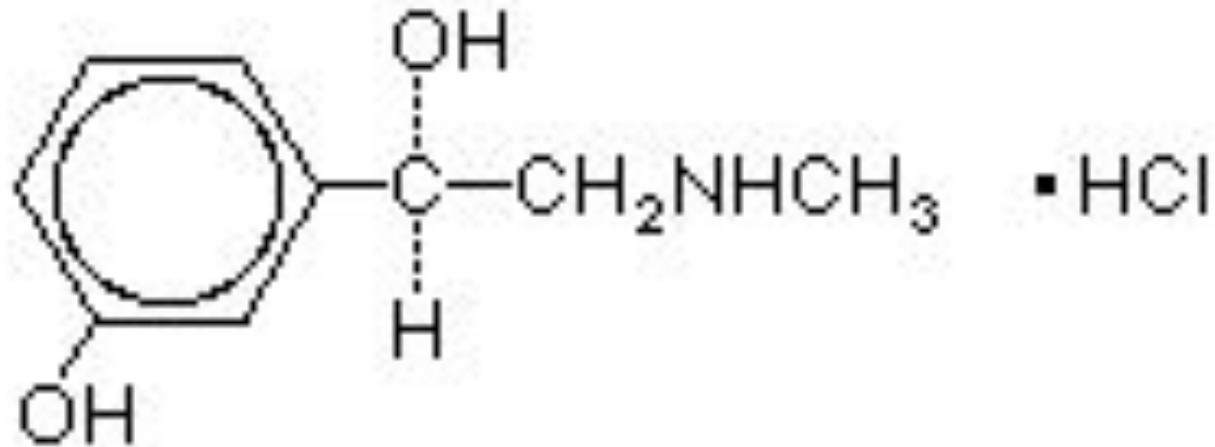
# Адренергические рецепторы







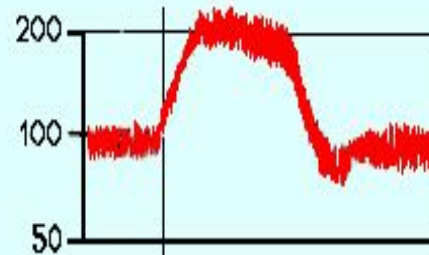
# Фенилэфрин ( мезатон )



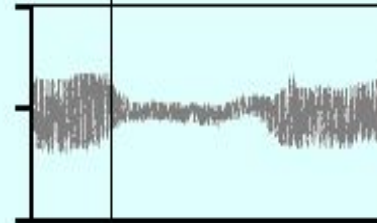
# Ответы на внутривенное введение вазоактивных

Фенилэфрин

Артериальное  
давление (мм.рт.  
ст)



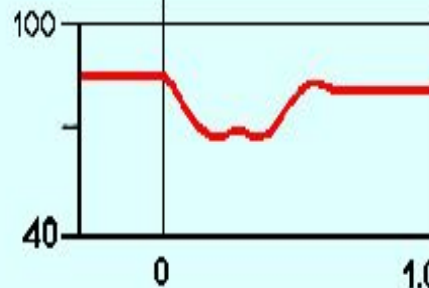
Симпатическая  
активность (усл.  
ед.)



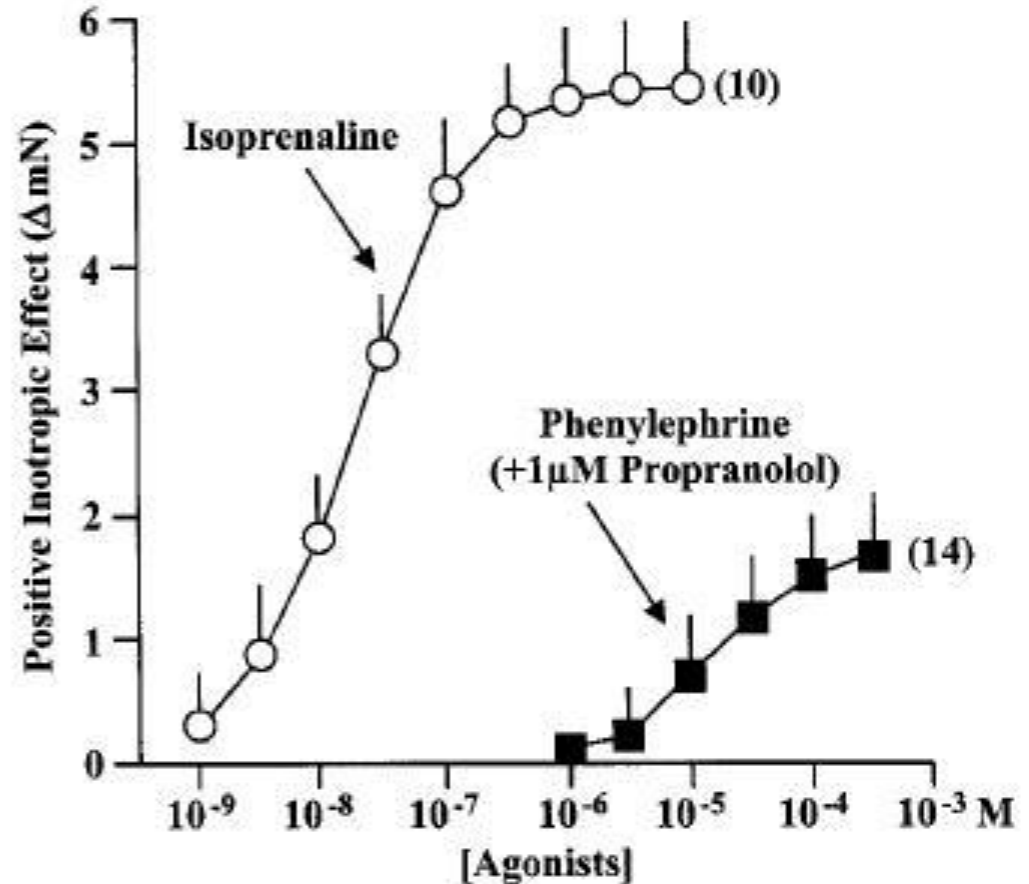
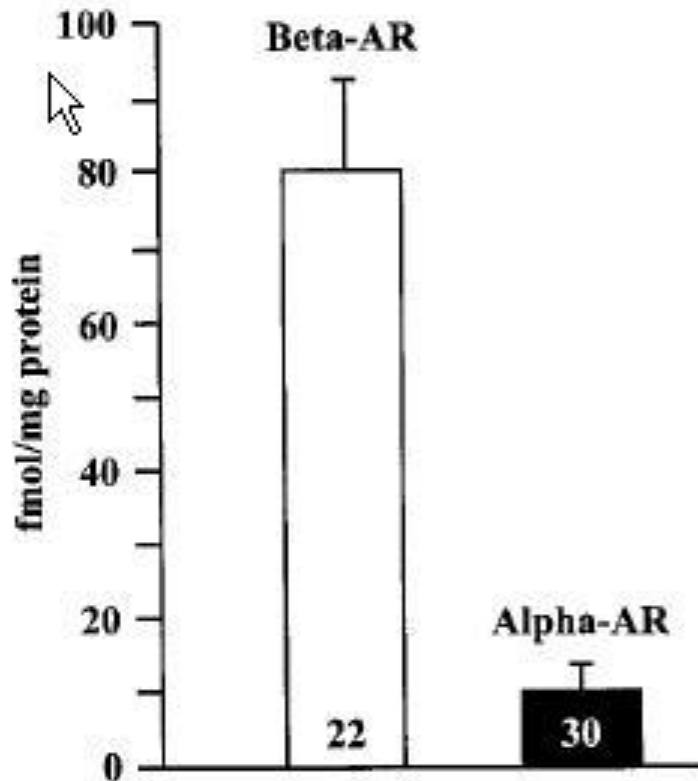
Активность  
n.vagus  
(усл.ед.)



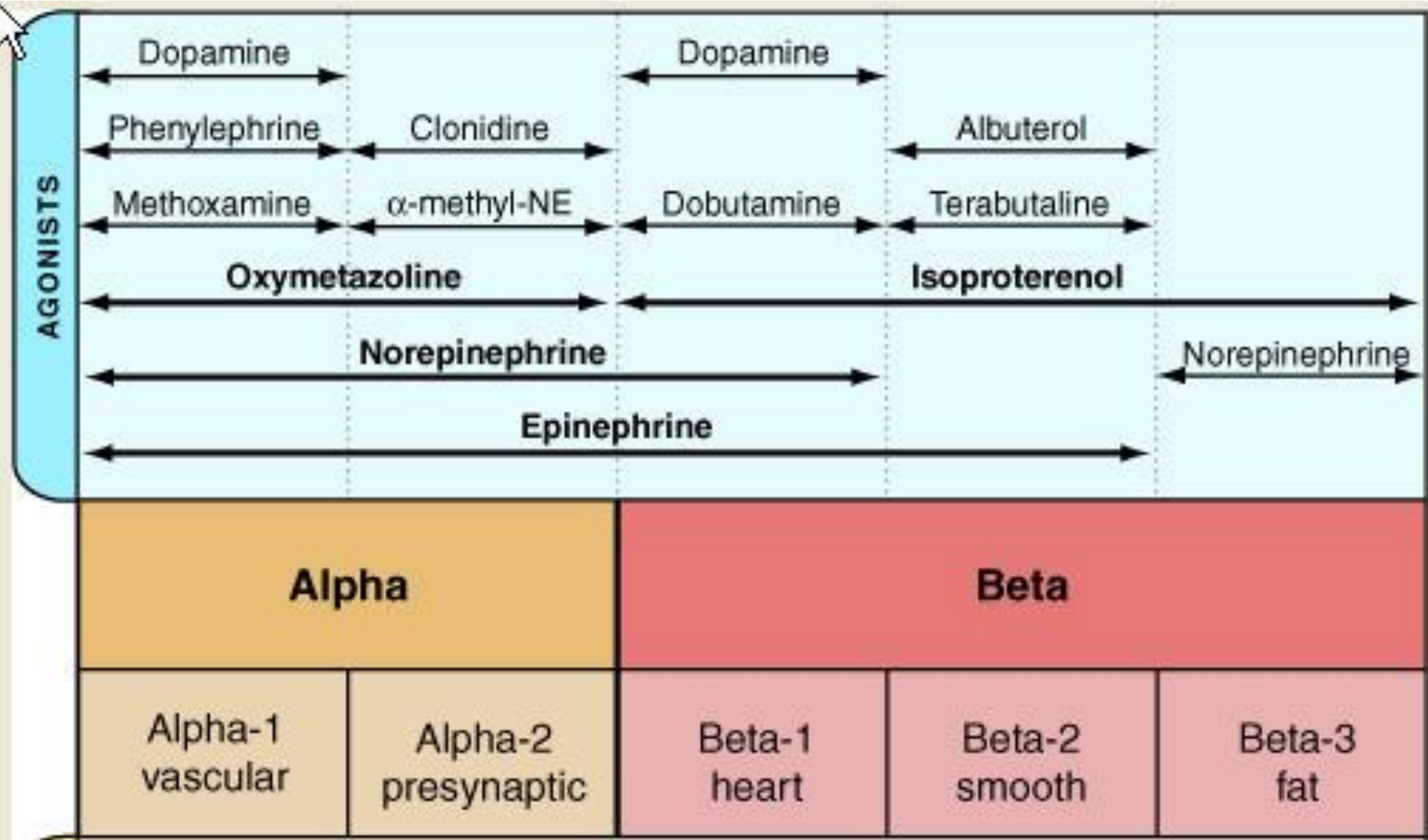
Частота  
сердцебиений  
(уд./мин)



# Бета- и альфа- адренорецепторы миокарда

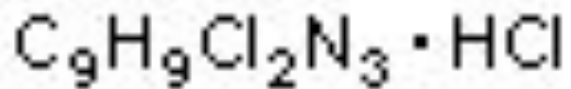
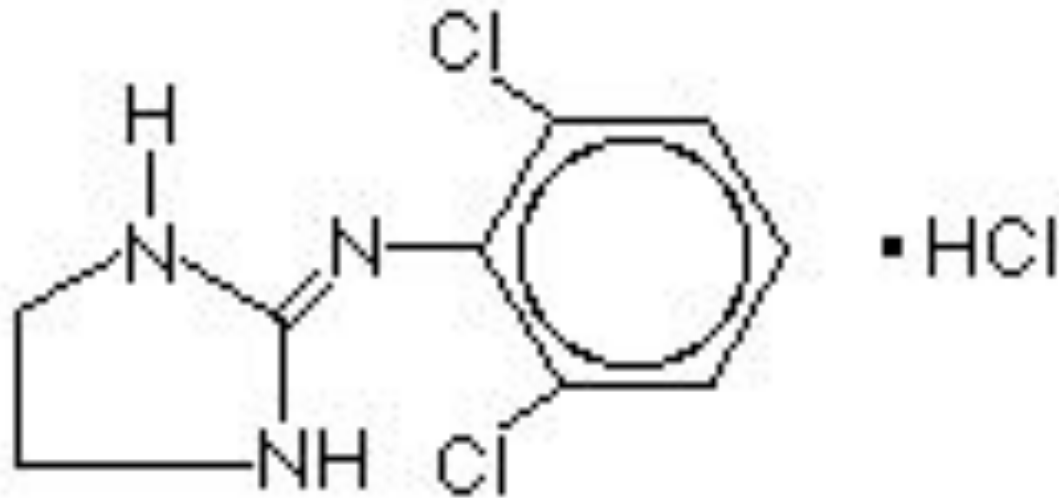


# Адренергические рецепторы



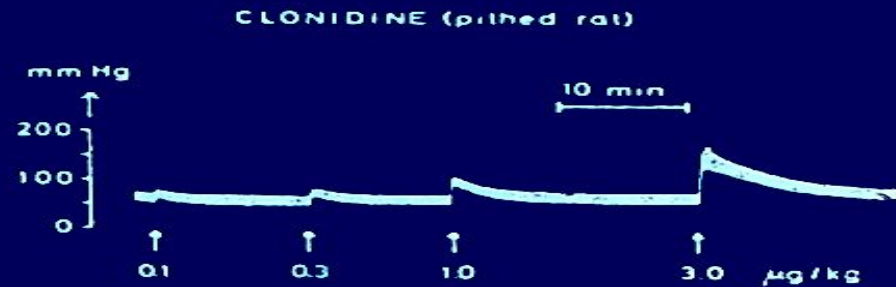
# Клонидин

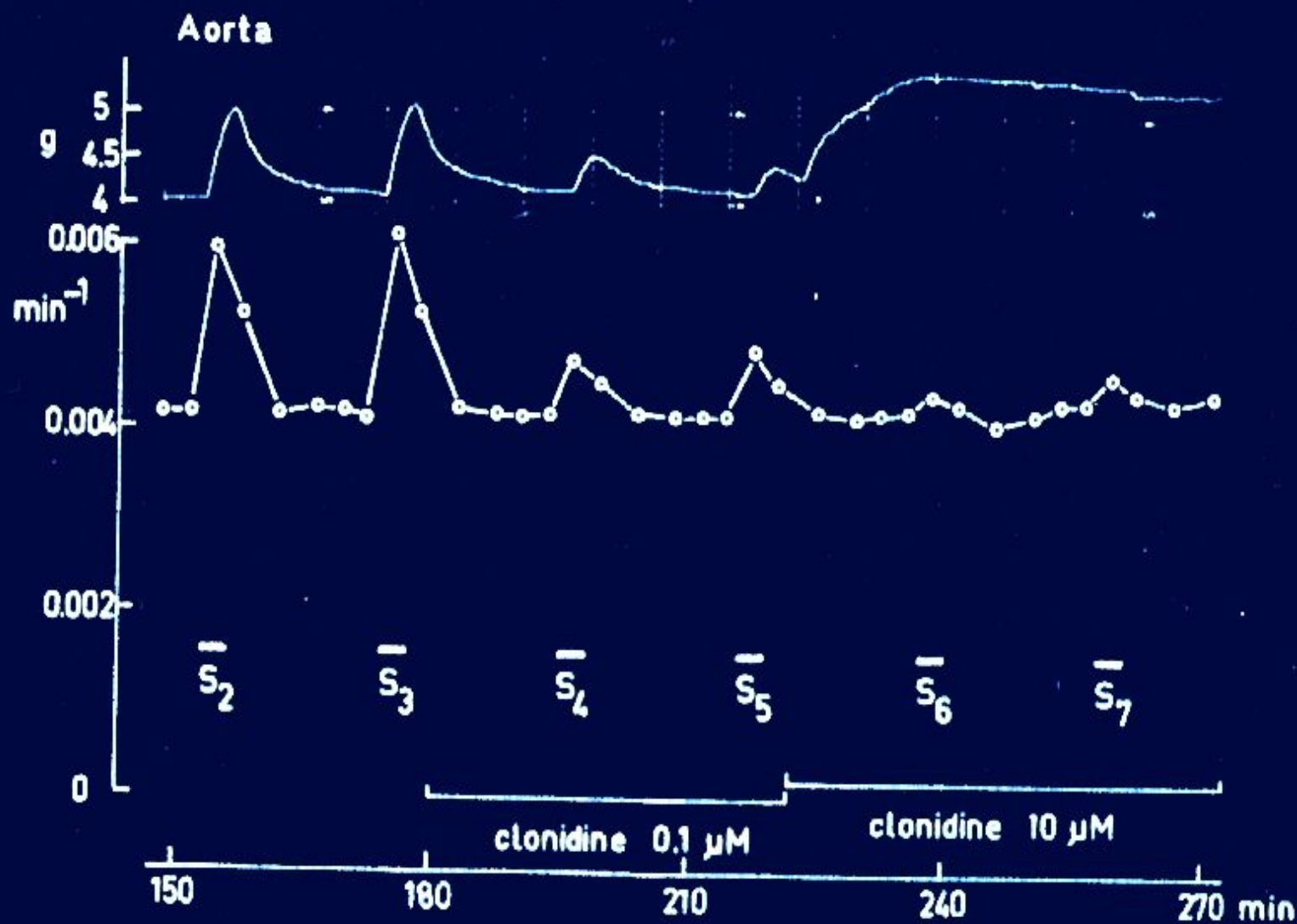
( клофелин )



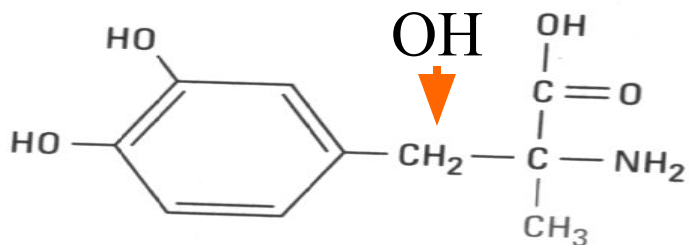


by BOCK and VAN ZWIETEN, 1971, with permission.

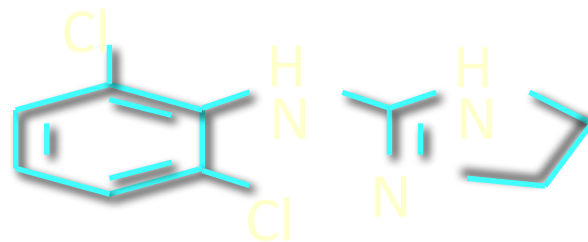




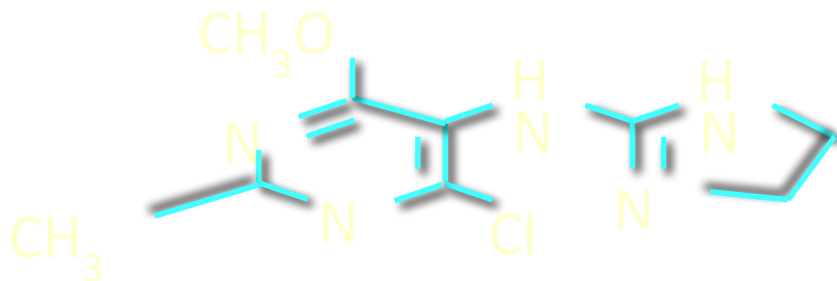
# Агонисты Альфа2-адренорецепторов



**α-Methyldopa**  
(α-methyl group in color)



Clonidine



Moxonidine



Rilmenidine

Central alpha-2 agonists and other centrally acting drugs

clonidine (Cataprest<sup>†</sup>)  
clonidine patch (Catapres-TTS)  
methyldopa (Aldomet<sup>†</sup>)  
reserpine (generic)  
guanfacine (Tenex<sup>†</sup>)

0.1-0.8

2

0.1-0.3

1 wkly

250-1,000

2

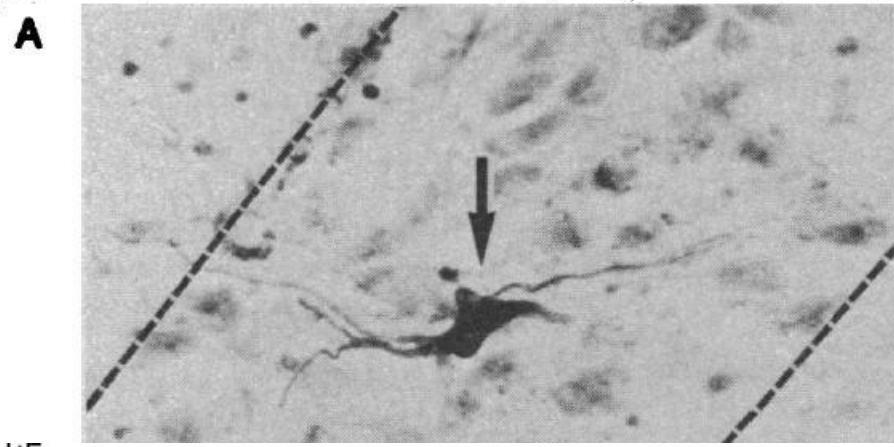
0.1-0.25

1

0.5-2

1

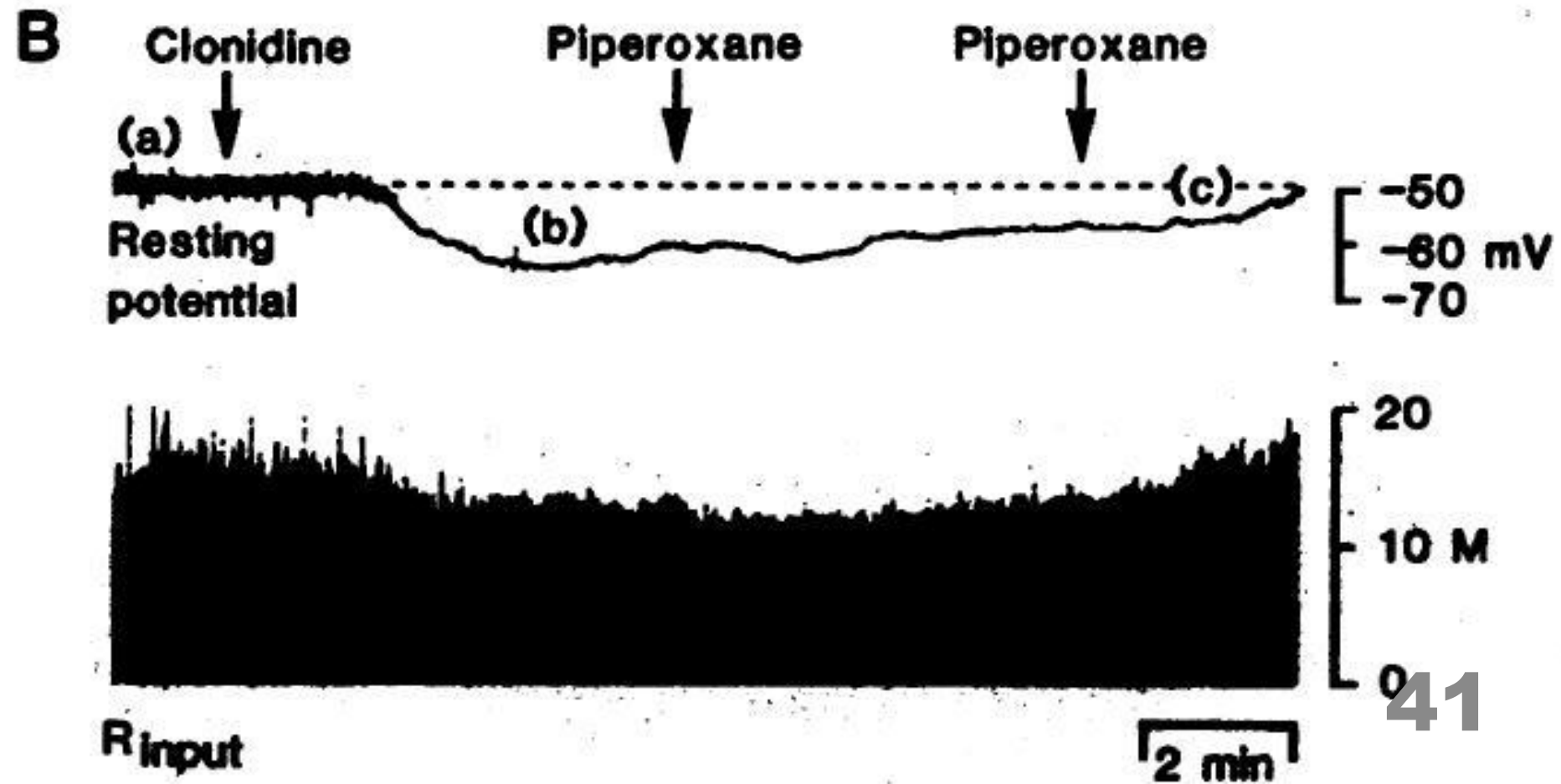


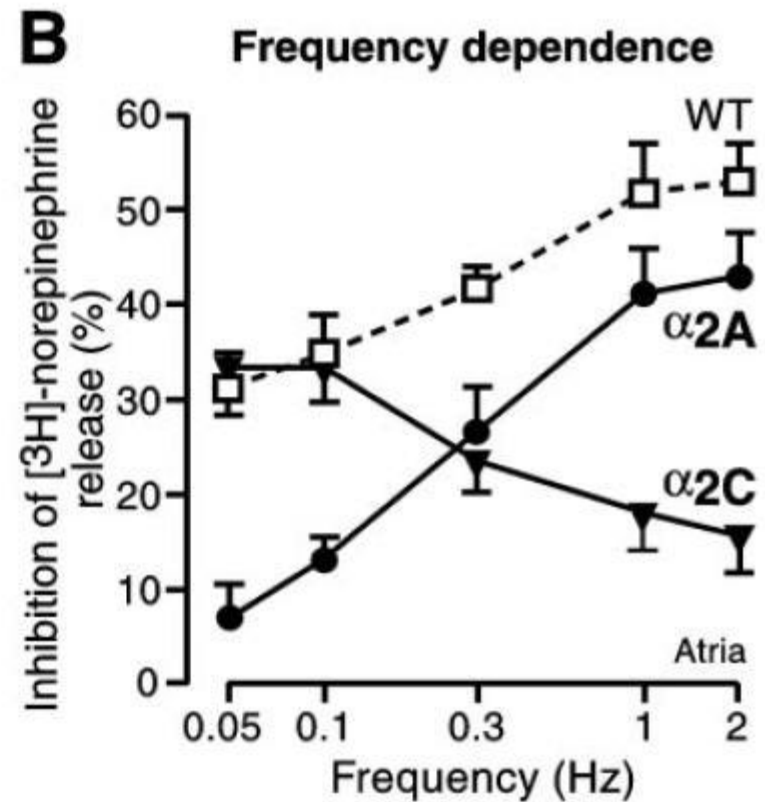
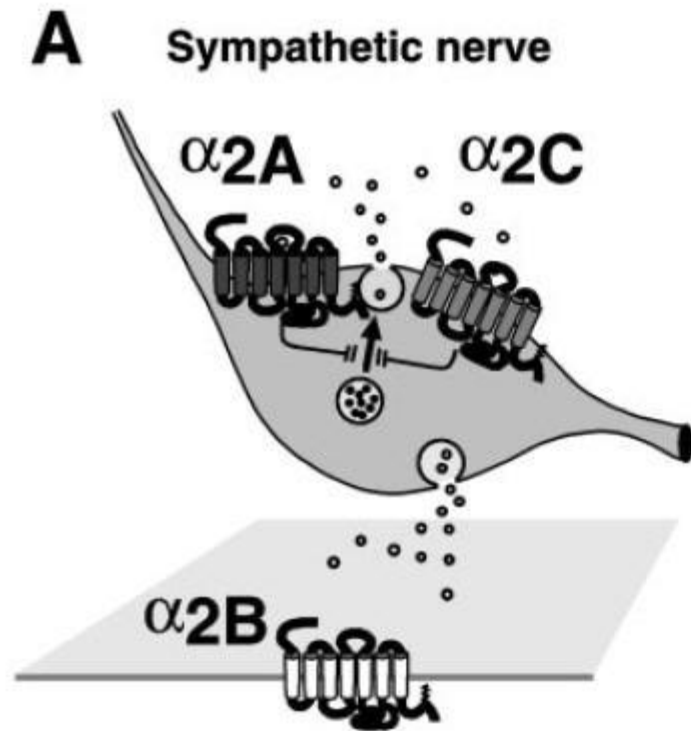


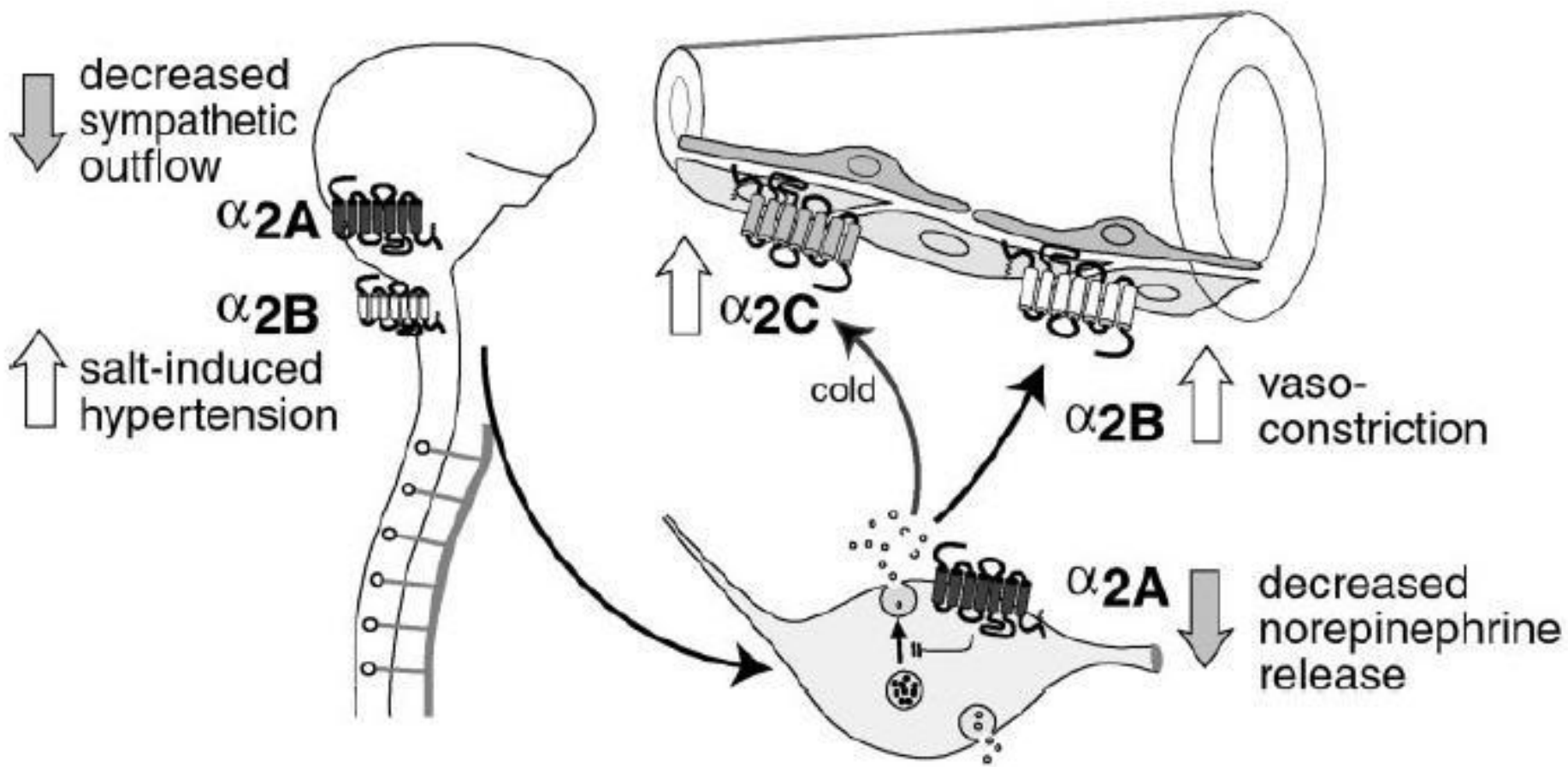
Ингибирование активности и развитие  
Гиперполяризации в нейроне Locus  
Coeruleus под влиянием

**КЛОНИДИНА**

SCIENCE, VOL. 215, 12 MARCH 1982







## 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

EpiPen (ALK-Abelló) auto-injector

Grey safety cap



1. Remove device from carton
2. Remove grey safety cap
3. Place black tip against thigh at 90°
4. Press hard into thigh until auto-injector mechanism functions (should click)
5. Hold for 10 seconds
6. Massage area for several seconds
7. Discard device safely

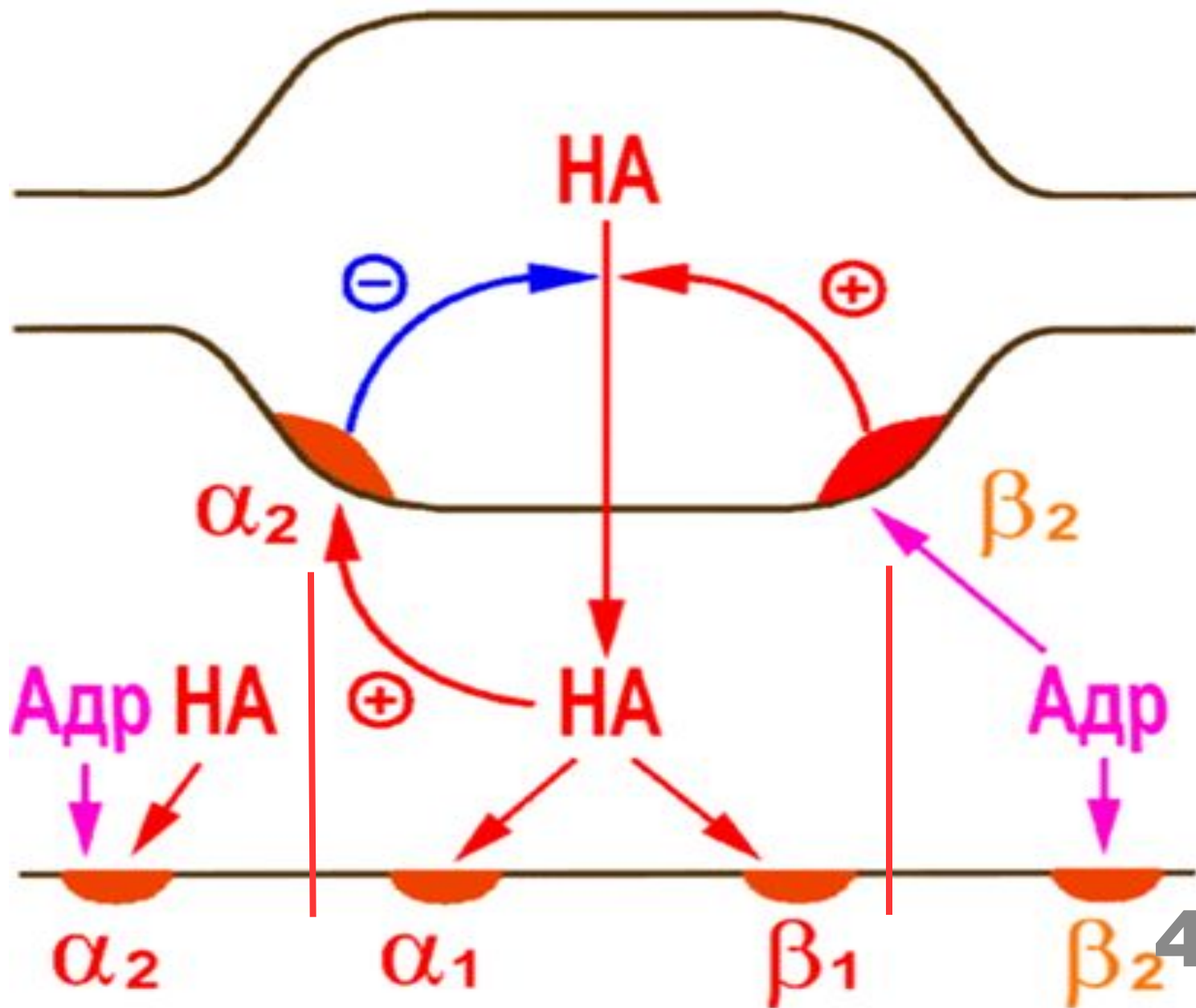
Anapen (Celltech) auto-injector

Black safety cap

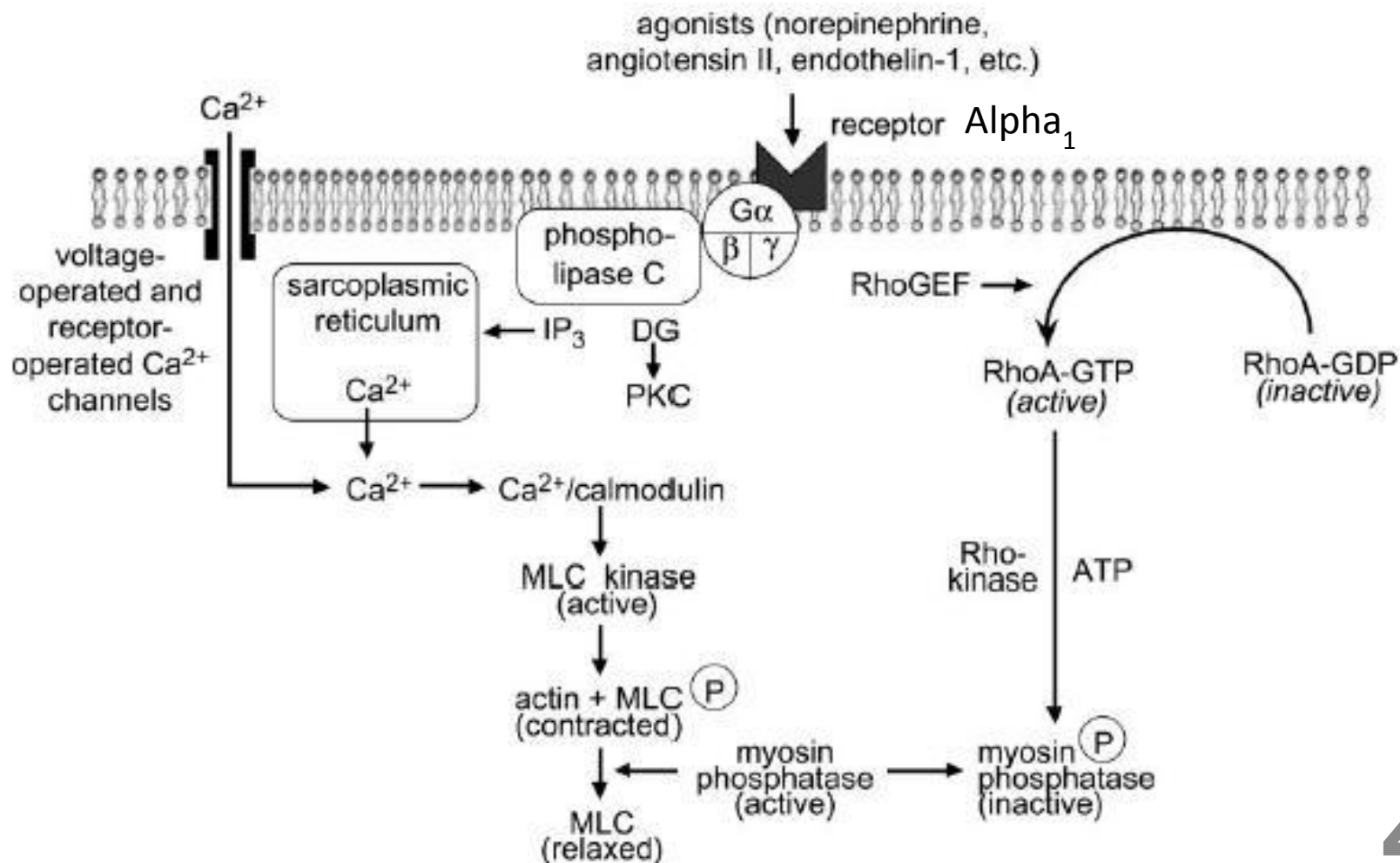


Black needle cap

1. Remove black needle cap
2. Remove black safety cap from red firing button
3. Place against thigh at 90°
4. Press red firing button
5. Hold for 10 seconds
6. Massage area for several seconds
7. Discard device safely

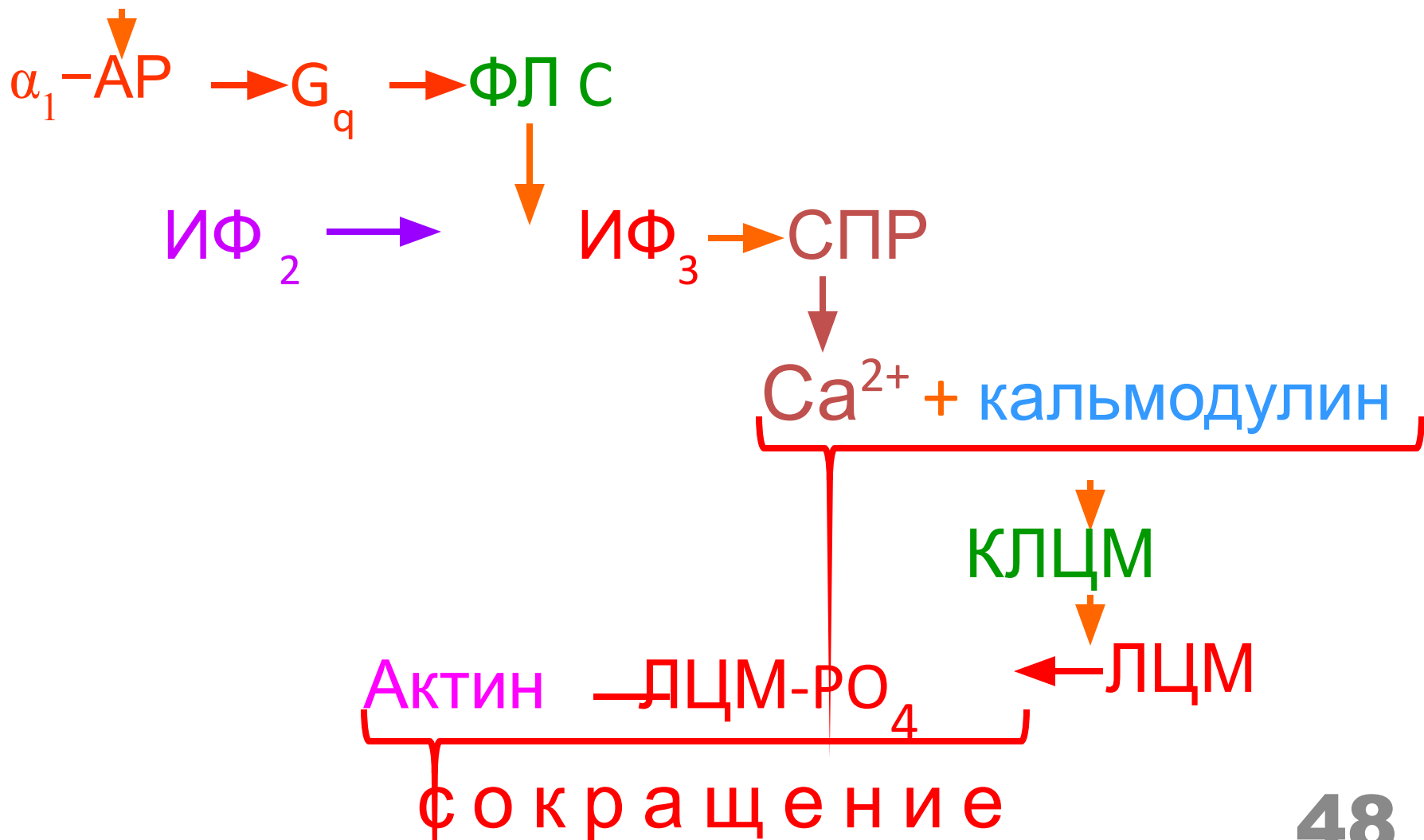


# Механизм рецепторно-механического сопряжения в гладкой мышце сосуда



# Гладкие мышцы артериальных сосудов

Симпатическая иннервация

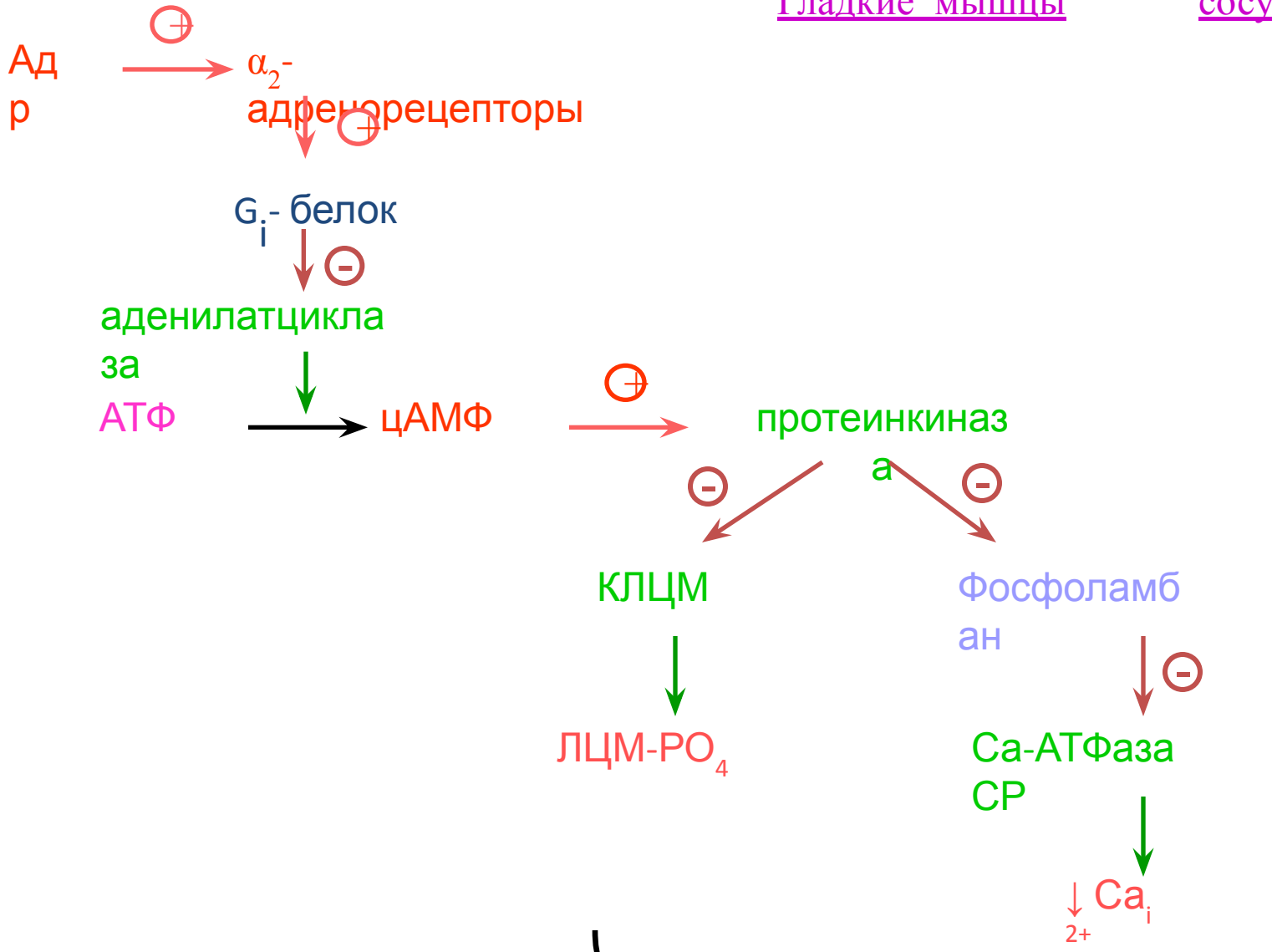




# Основные эффекты возбуждения адренорецепторов

$\alpha_1$

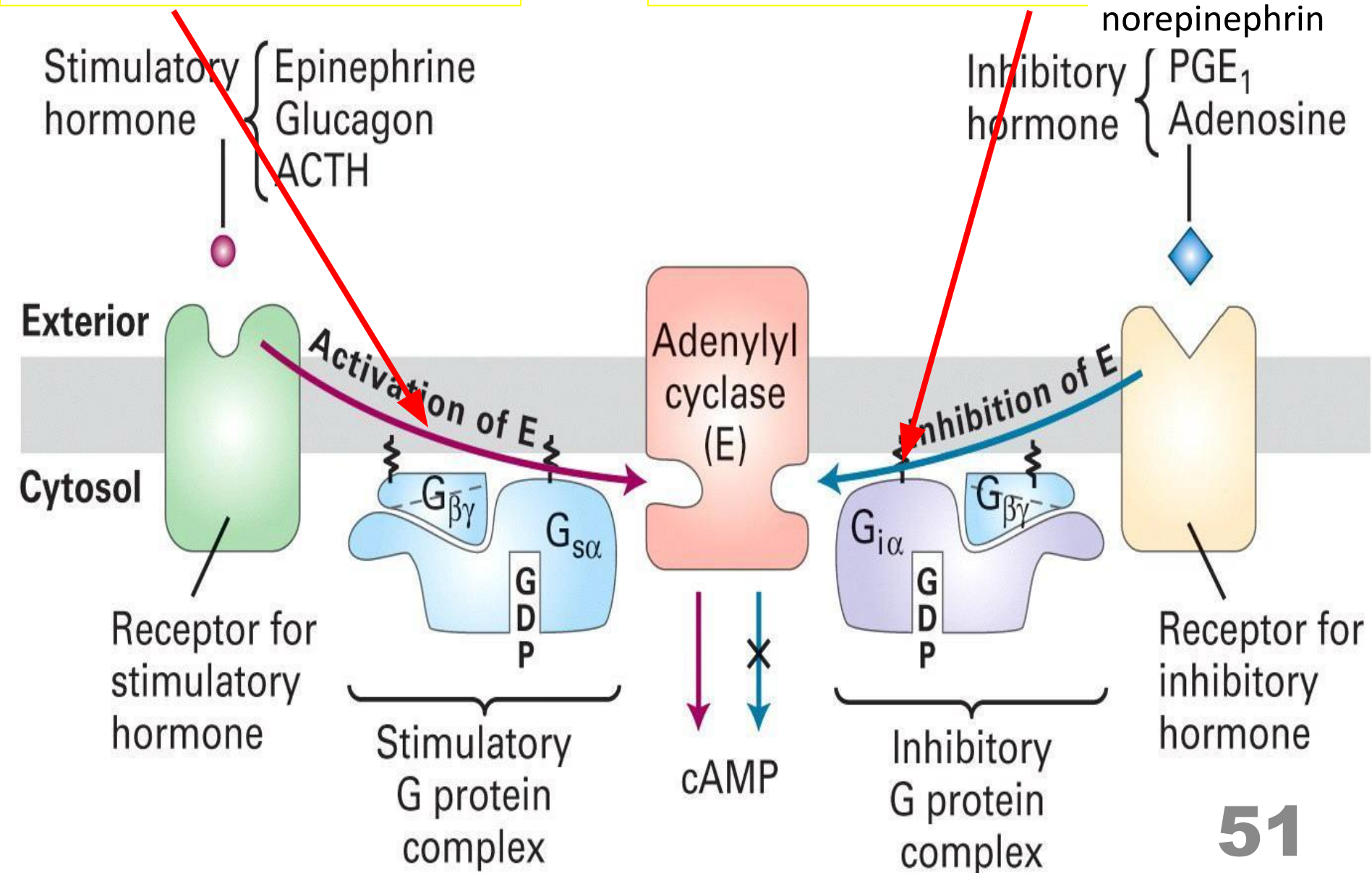
- мидриаз (сокращение радиальной мышцы радужки)
- сужение артерий и вен  
повышение АД  
→

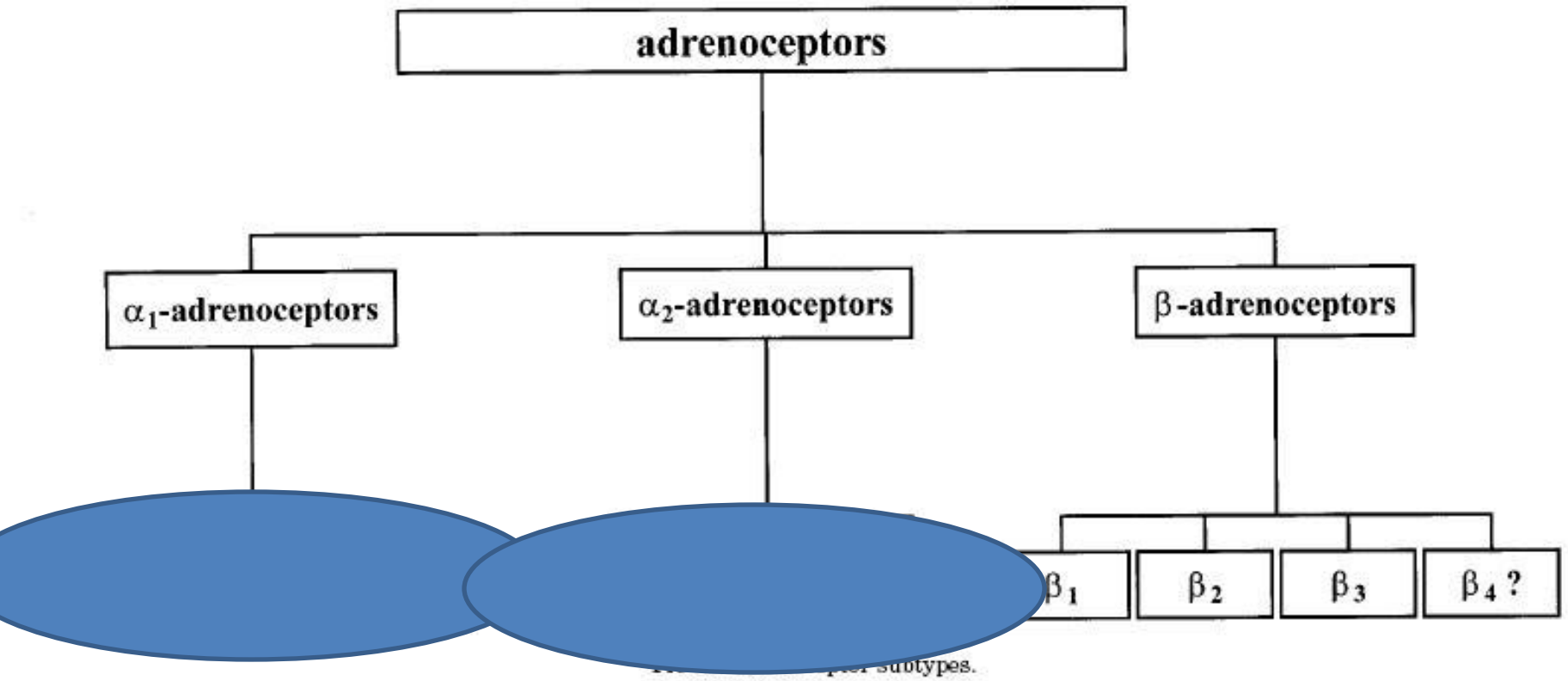


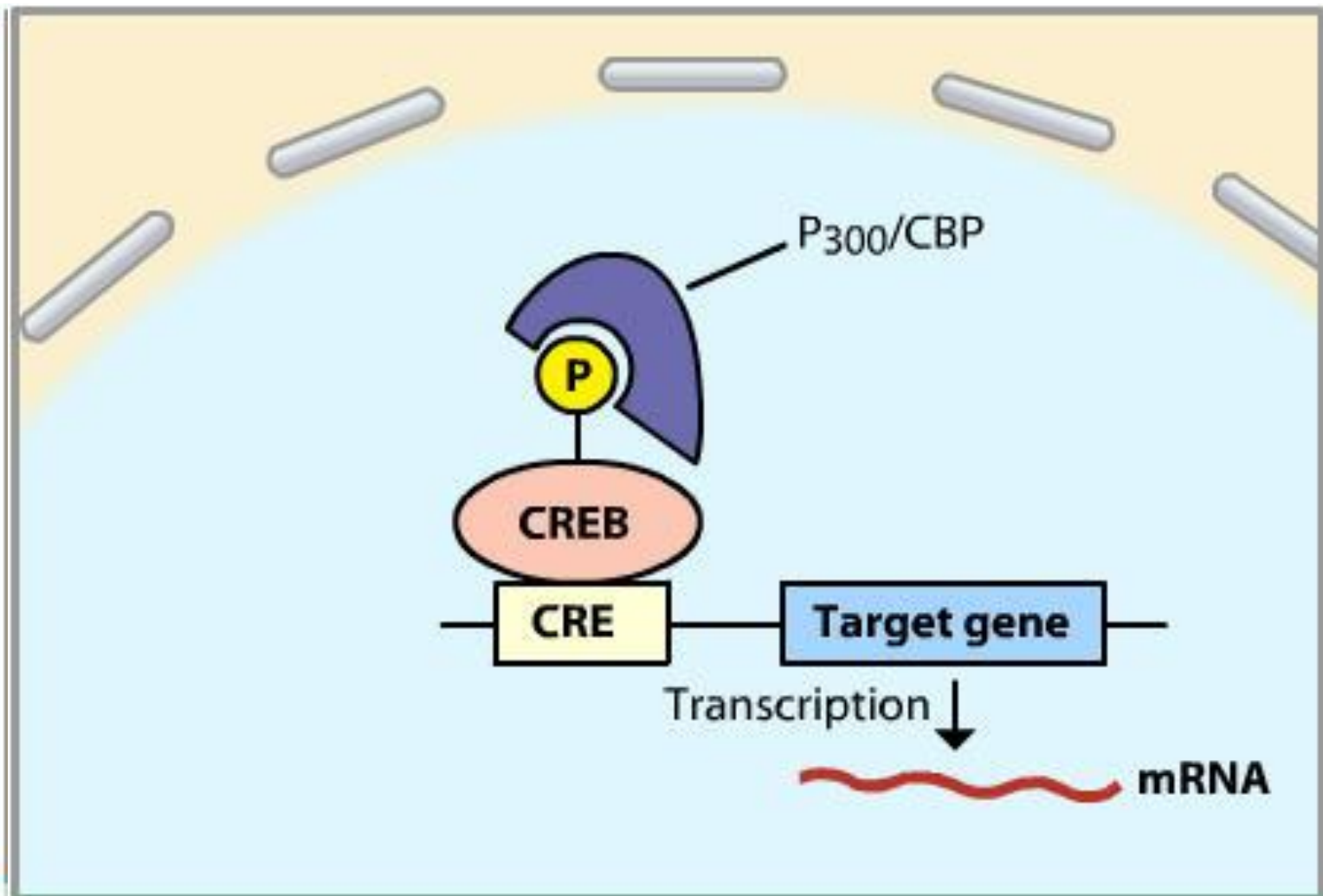
Сокращение гладких мышц

# Бета-адренорецептор

# Альфа2-адренорецептор





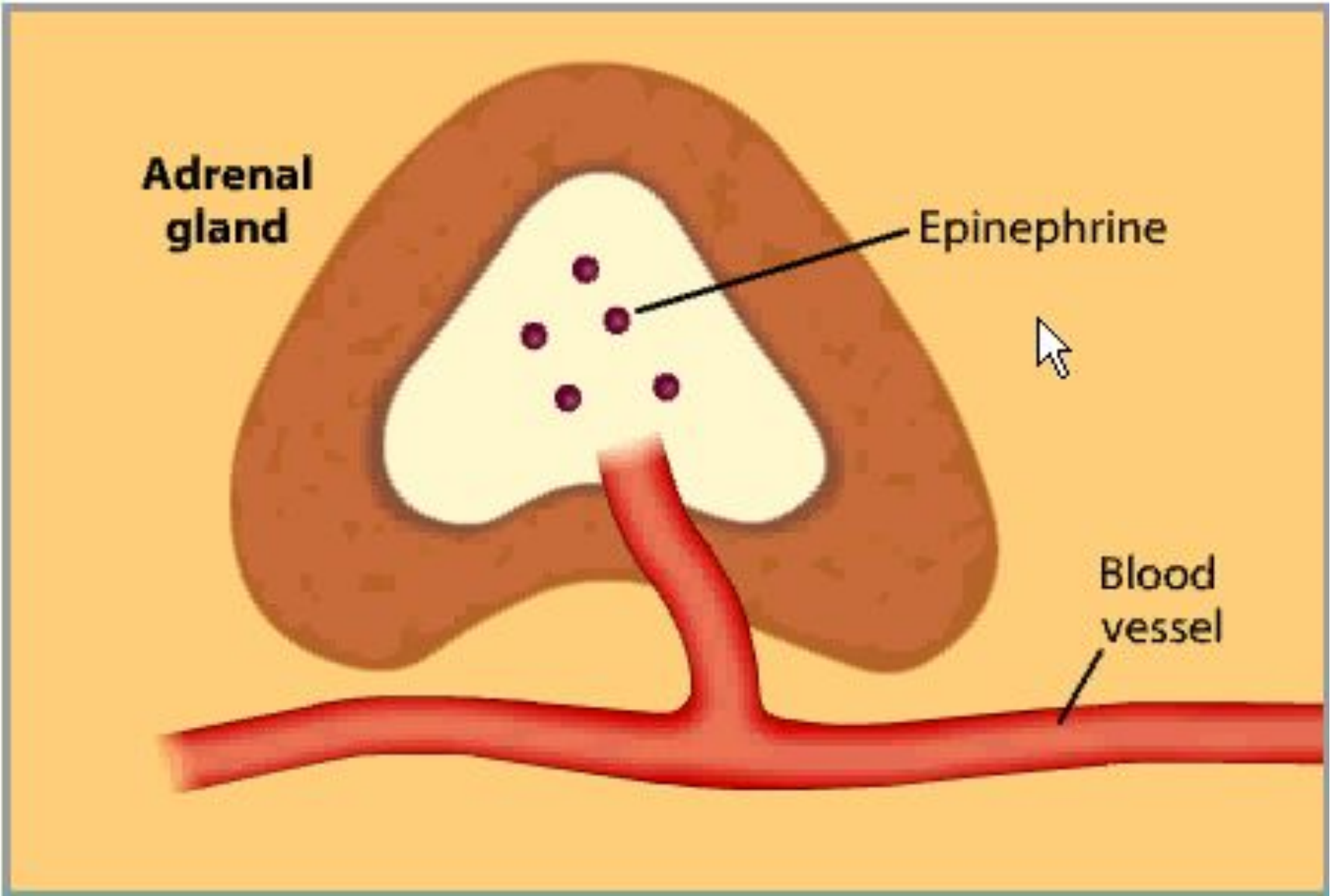


Menu | Stop | Play | Continue



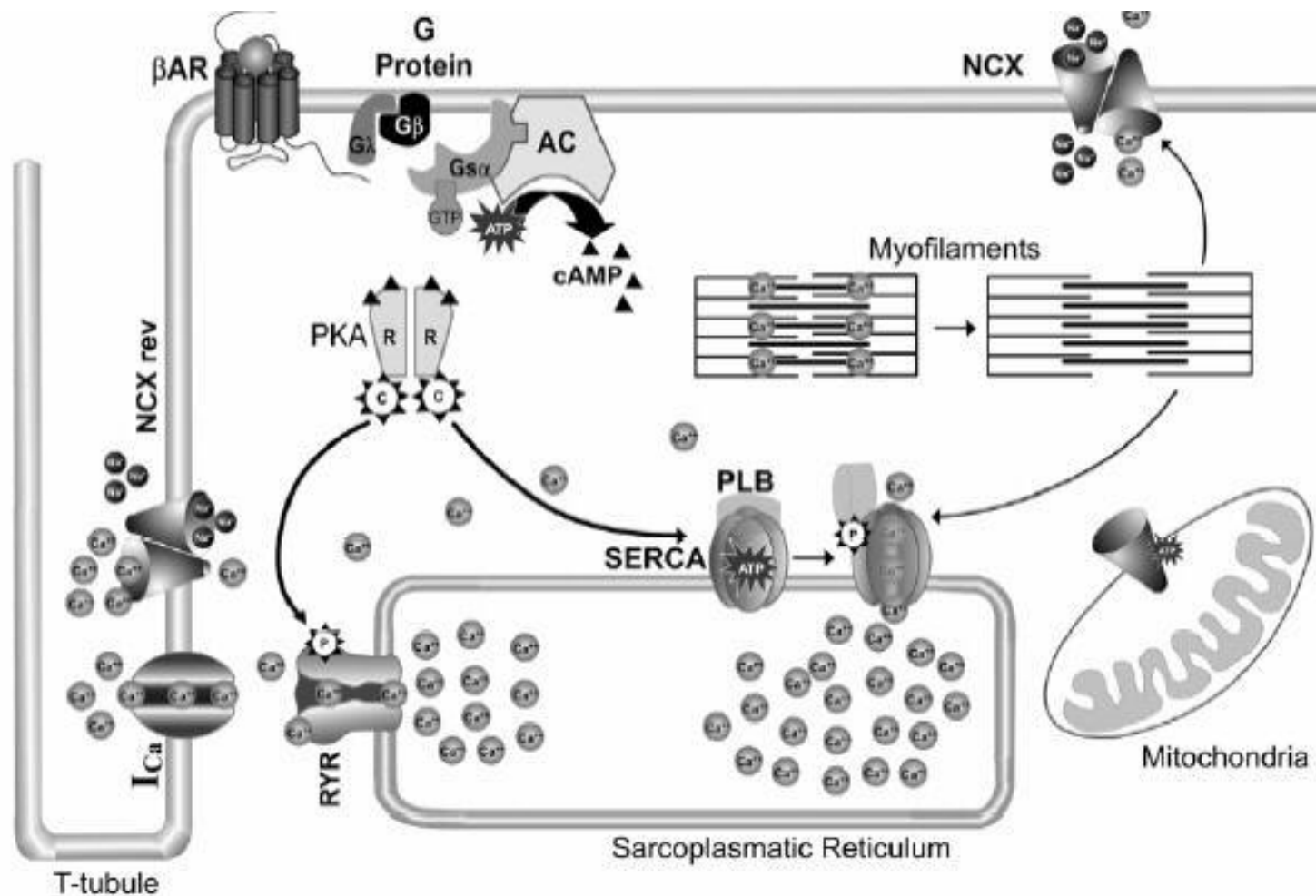
8 / 8

In liver cells, CRE-containing genes encode enzymes involved in glucose production. The end result is an increase in glucose levels, necessary to energize tissues during the stress response.

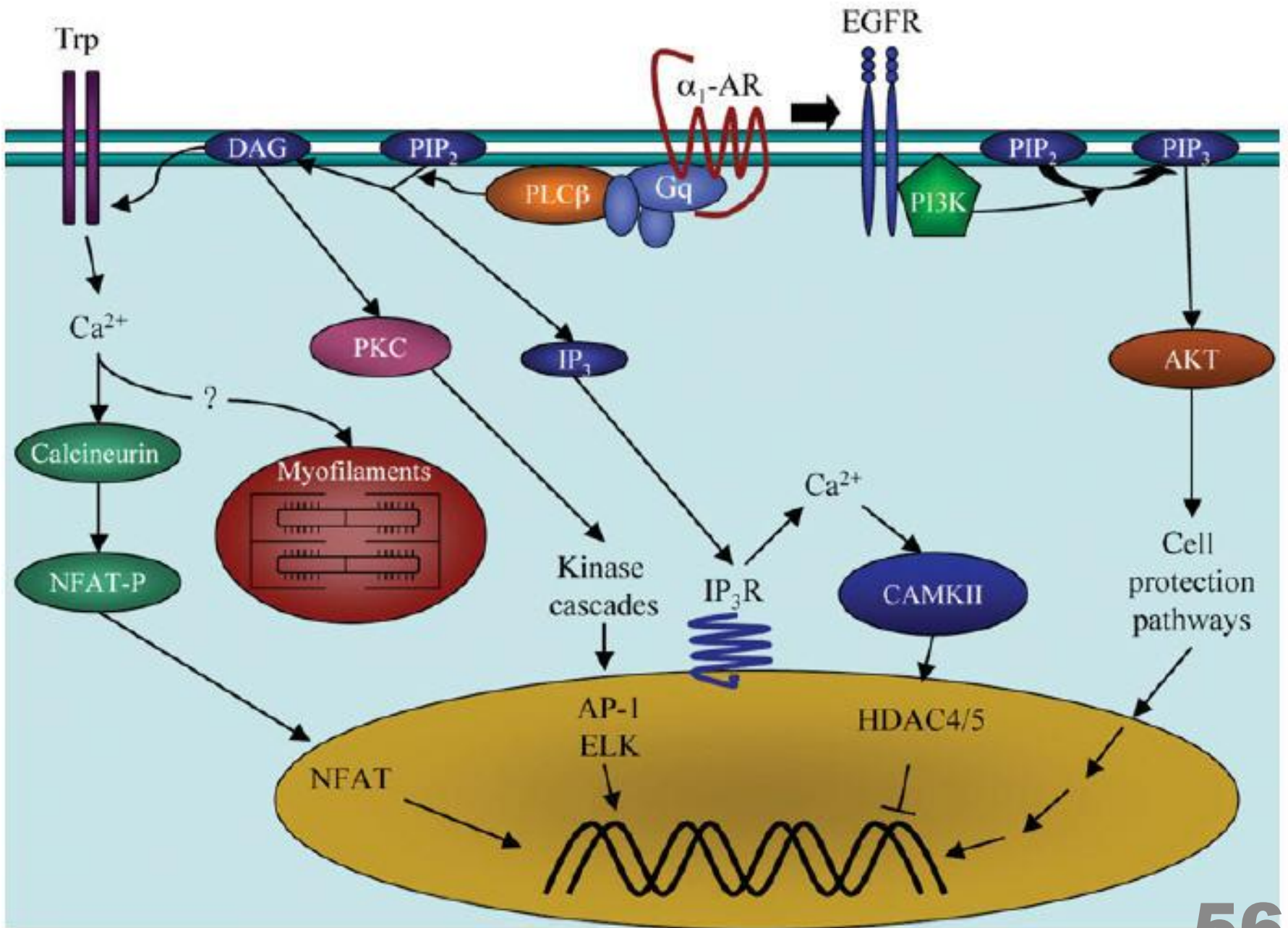


Menu | Rewind | Stop | Play |

# Проведение сигнала в кардиомиоците при активации бета-1 адренорецептора

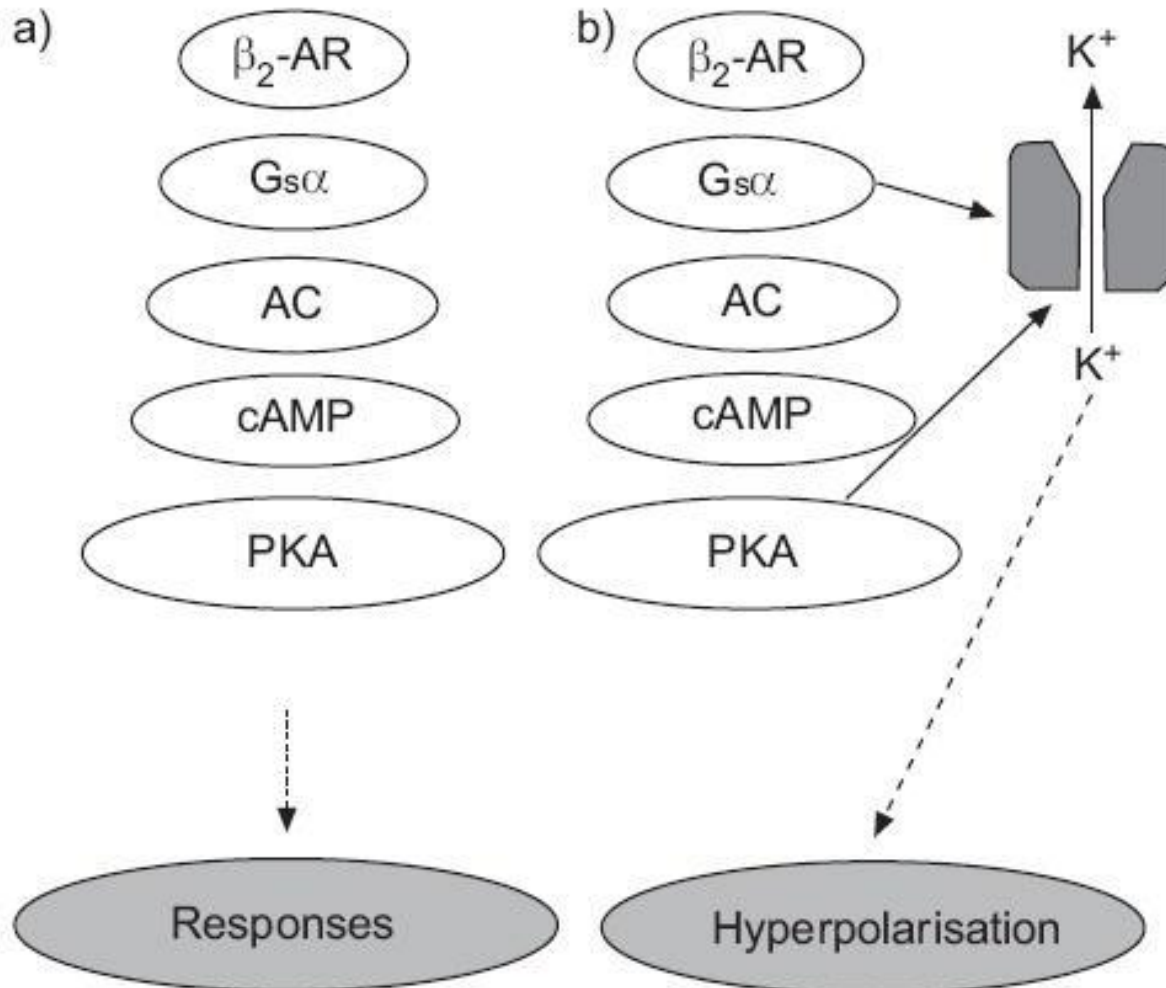


A)



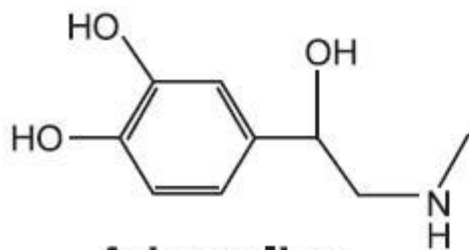


Механизм расслабления гладких мышц  
при активации бета<sup>2</sup>-АР

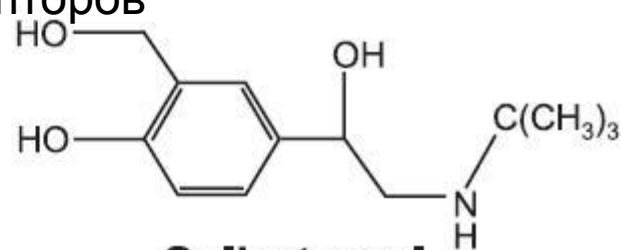


Eur Respir J 2006; 27: 1286–1306

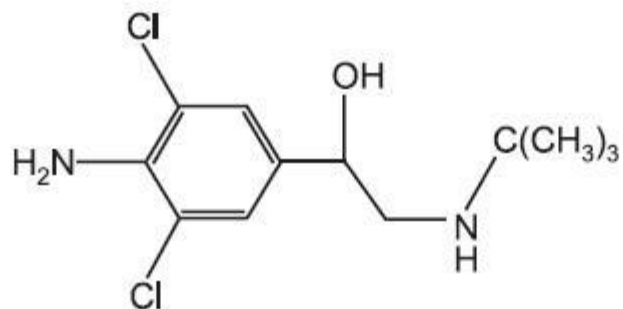
Агонисты бета2-адренорецепторов



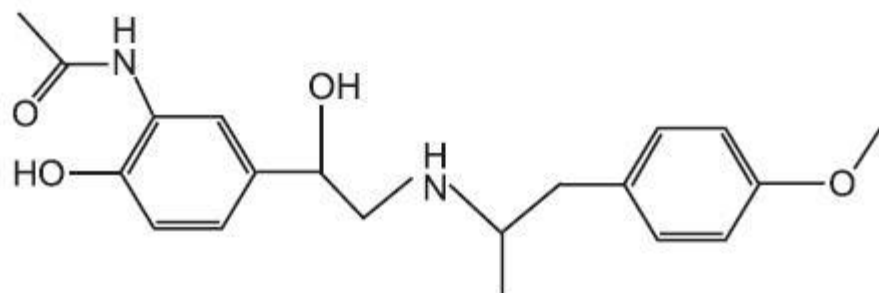
**Adrenaline**



**Salbutamol**



**Clenbuterol**



**Formoterol**

**Salmeterol**

**За какие исследования Julius  
Axelrod**

**был награжден Нобелевской**

**Премией  
Варианты  
в  
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 Премией

Варианты  
ответов:

1 мин 30 сек

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**

60

# За какие исследования Julius Axelrod был награжден

Нобелевской Премией

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 Премией

Варианты  
ответов:

0 мин 30 сек

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**

**62**

# За какие исследования Julius Axelrod был награжден

Нобелевской Премией

Варианты  
ответов:

00 мин 00 сек

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

