

Средства, действующие на адренергические синапсы.

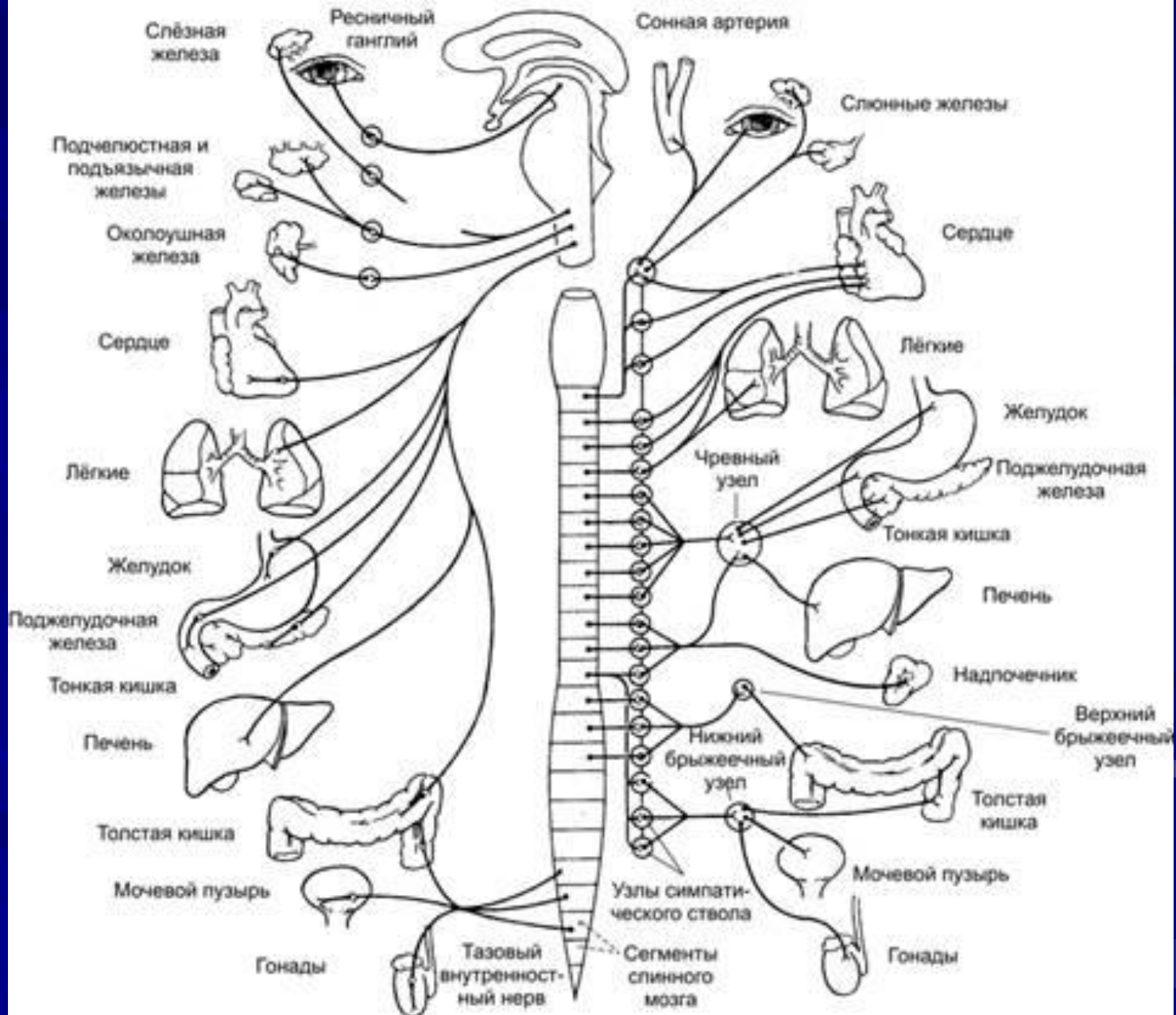
Адреномиметические средства.
Адреноблокирующие средства и
симпатолитические средства.

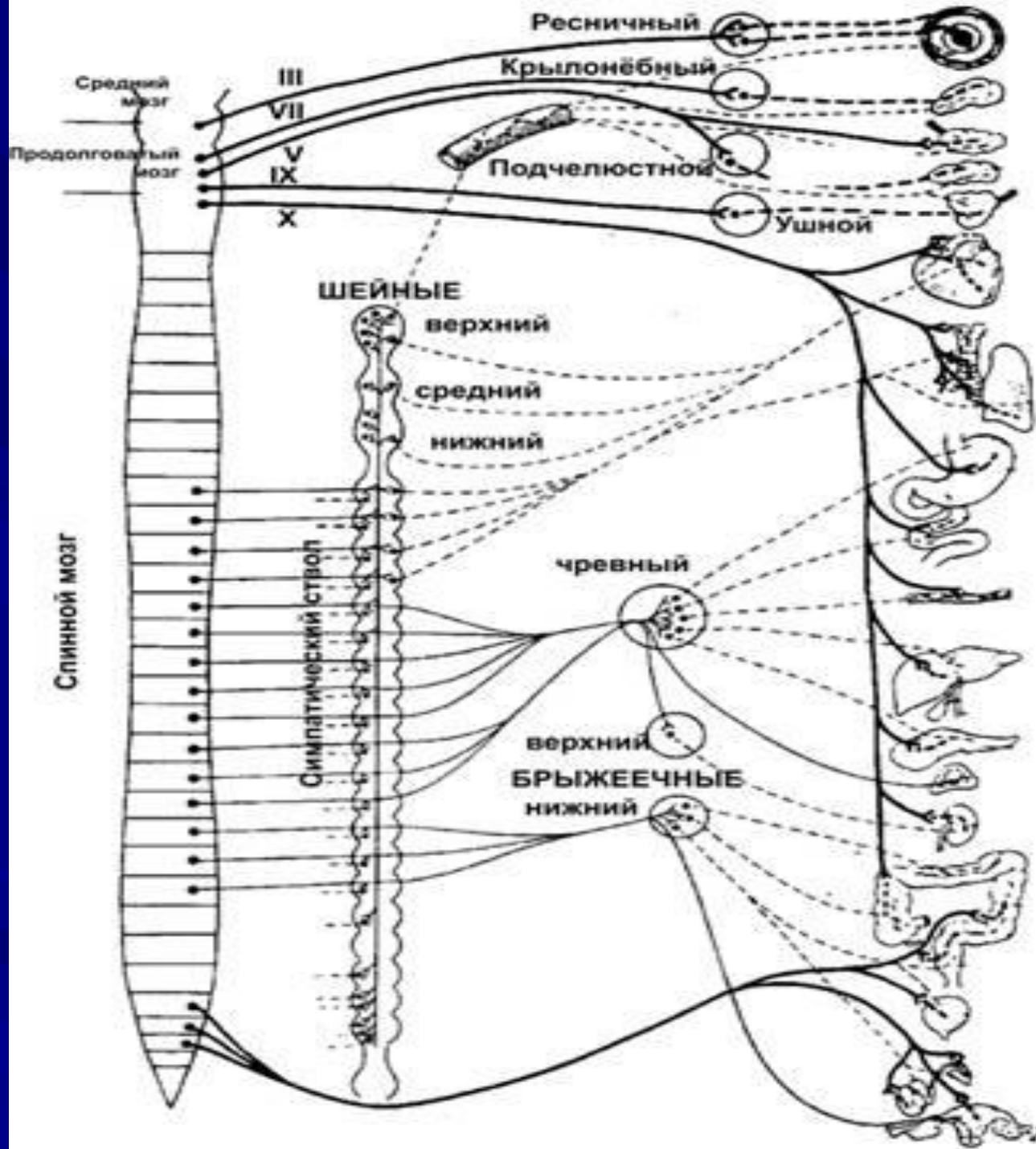
Справочная информация

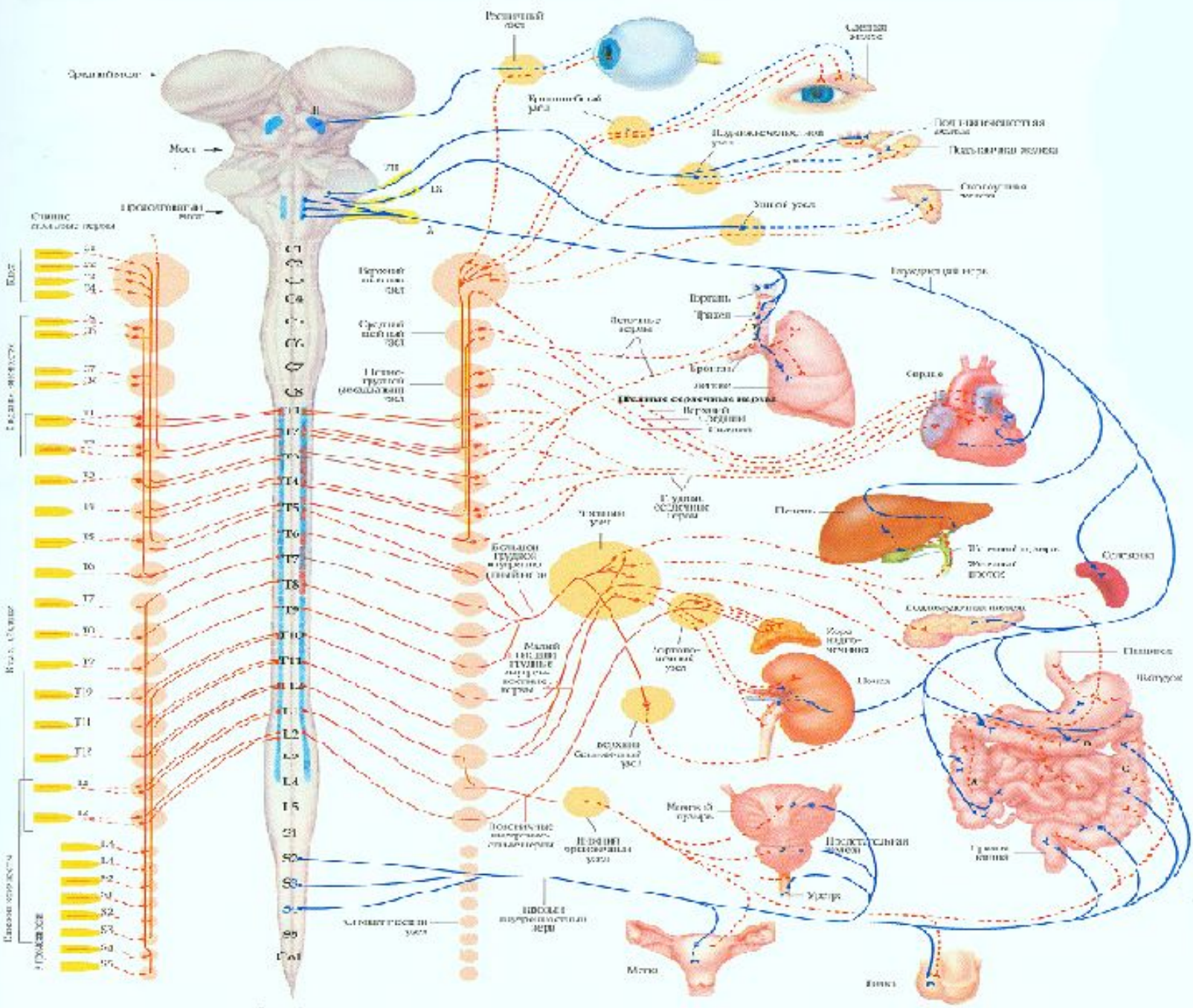
- Термины *холинергический* и *адренергический* (1954г. Дейл).
- **Адренергические** синапсы встречаются в окончаниях постганглионарных нейронов симпатической НС, **Холинергические** синапсы в окончаниях всех преганглионарных нейронов и в окончаниях постганглионарных нейронов парасимпатической НС.

Парасимпатический отдел

Симпатический отдел







Сегментарные нервы:
 Вспомогательные — А
 Симпатические — Б
 Парасимпатические — В

Общие сокращения

Головной мозг	— головной мозг
Спинальный мозг	— спинной мозг
Симпатический ствол	— симпатический ствол
Парасимпатический ствол	— парасимпатический ствол
Сенсорный нерв	— сенсорный нерв
Моторный нерв	— моторный нерв

II — второй шейный отдел
 XII — двенадцатый грудной
 V — пятый поясничный
 S — первый крестцовый

Схема синапса в СНС

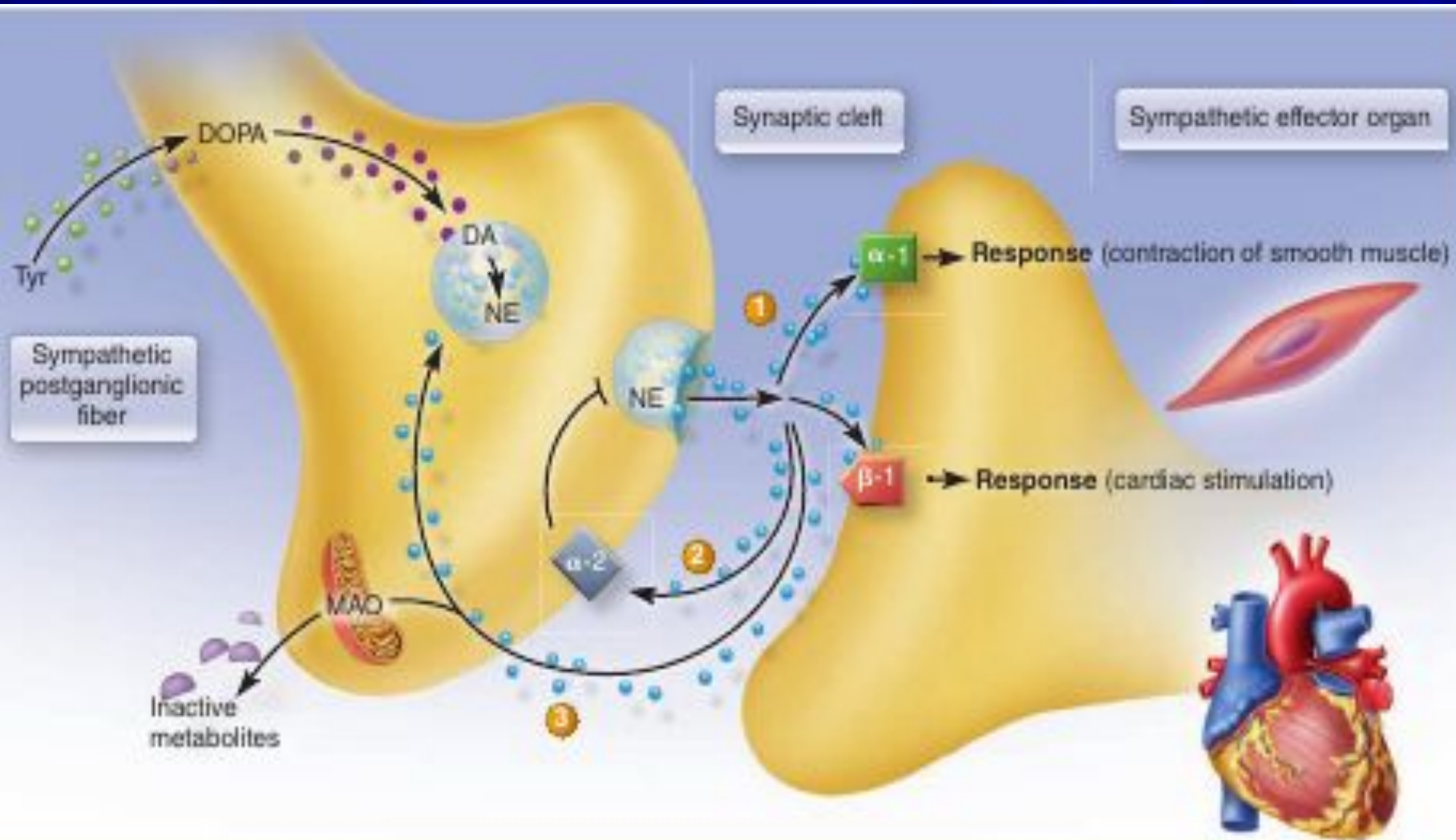
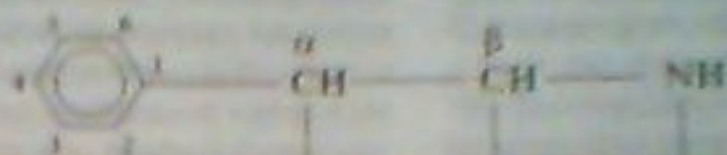


Таблица 10.1. Структура и показания к применению важнейших адренергических средств

Центральное действие



Средство	Гидрокси-группы	α-СН	β-СН	NH
Фенилэтиламин ^в		H	H	H
Адреналин	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃
Норадреналин	3-OH, 4-OH	OH	H	H
Дофамин	3-OH, 4-OH	H	H	H
Добутамин	3-OH, 4-OH	H	H	1*
Колтерол	3-OH, 4-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃
Этилнорадреналин	3-OH, 4-OH	OH	CH ₂ CH ₃	H
Изопреналин	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂
Изотарим	3-OH, 4-OH	OH	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂
Орципреналин	3-OH, 5-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂
Тербуталин	3-OH, 5-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃
Метараминол	3-OH	OH	CH ₃	H
Фенилэфрин	3-OH	OH	H	CH ₃
Тирамин	4-OH	H	H	H
Гидроксиамфетамин	4-OH	H	CH ₃	H
Ритодрин	4-OH	OH	CH ₃	2*
Преналтерол	4-OH	OH ^в	H	-CH(CH ₃) ₂
Метоксамин	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H

Метаболизм катехоламинов



α 1-адренорецепторы

- **Локализация:** ГМК (кроме ГМК бронхов)
- **Эффект:** активация
- **Чувствительность к лигандам:**
одинаковая к адреналину и норадреналину, в реальных условиях *in vivo* возбуждает норадреналин
- **Механизм:** активация фосфолипаз А,С,Д образование инозитолтрифосфата и увеличение внутриклеточного $[Ca^{2+}]$

α_2 -адренорецепторы

- **Локализация:** пресинаптические нервные терминалы, ГМК, жировые клетки
- **Эффект:** зачастую ингибирование
- **Механизм:** ингибирование активности аденилатциклазы и уменьшение внутриклеточного [цАМФ]; активация фосфолипаз C, A; активация калиевых каналов,

β 1-адренорецепторы

- **Локализация:** стенка сердца
- **Эффект:** активация
- **Чувствительность к лигандам:** одинаковая к адреналину и норадреналину, чувствительность выше, чем у α -адренорецепторов
- **Механизм:** увеличение активности аденилатциклазы и внутриклеточного [цАМФ]

β2-адренорецепторы

- **Локализация:** сосудистые ГМК, ГМК бронхов, ЖКТ
- **Эффект:** расслабление ГМК
- **Чувствительность к лигандам:** адреналин > норадреналин, чувствительность к адреналину выше, чем у α-адренорецепторов
- **Механизм:** увеличение активности аденилатциклазы и внутриклеточного [цАМФ]

Effects of Norepinephrine and Epinephrine on Alpha and Beta Receptors

Receptor	Organ	Epinephrine effect	Norepinephrine effect
Alpha-1 (contraction of smooth muscle)	Most arteries and veins	Vasoconstriction	Vasoconstriction
	Iris muscle (eye)	Contraction—pupillary dilation	Contraction—pupillary dilation
Alpha-2	Adrenergic nerve ending	Decrease release NE	Decrease release NE
Beta-1 (stimulation of cardiac muscle)	Heart	Greater increase in heart rate, force of contraction, and atrioventricular conduction	Moderate increase in heart rate, force of contraction, and atrioventricular conduction
Beta-2 (relaxation of smooth muscle)	Bronchiolar smooth muscle	Bronchodilation	Norepinephrine does not stimulate beta-2 receptors
	Uterus	Relaxation	
	Skeletal muscle vessels and coronary artery vessels	Vasodilation	

Влияние СНС на органы

Органы	A-рецепторы	Эффекты
Глаза		
Дилататор зрачка	α_1	Мидриаз ++
Сфинктер зрачка		
Ресничная мышца	β_2	Расслабление дальнее зрение +
Слезные железы	α	Усиление секреции +
Сердце		
Синусовый узел	β_1, β_2	Повышение ЧСС ++
Предсердия	β_1, β_2	Повышение сократимости и проводимости ++
АВ-узел	β_1, β_2	Повышение автоматизма и проводимости ++
Пучок Гиса и ВП	β_1, β_2	Повышение автоматизма и проводимости ++
Желудочки	β_1, β_2	Повышение сократимости, проводимости ++

Влияние СНС на органы

Органы	A-рецепторы	Эффекты
Артериолы		
Коронарные	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Сужение +, расширение ++
Кожи и слизистых	α_1, α_2	Сужение +++
Скелетных мышц	α, β_2	Сужение ++, расширение ++
Головного мозга	α_1	Сужение (незначительное)
Легких	α_1, β_2	Сужение +, расширение
Органов бр полости	α_1, β_2	Сужение +++ , расширение +
Слюнных желез	α_1, α_2	Сужение +++
Почек	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Сужение +++ , расширение +
Вены системные	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Сужение ++, расширение ++
Легкие		
ГМ трахеи и бронхов	β_2	Расслабление +
Бронхиальные железы	α_1, β_2	Торможение секреции, усиление

Влияние СНС на органы

Органы	A-рецепторы	Эффекты
Желудок		
Перистальтика, тонус	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Торможение (обычно) +
Сфинктеры	α_1	Сокращение (обычно) +
Секреция		Торможение?
Кишечник		
Перистальтика, тонус	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Торможение +
Сфинктеры	α_1	Сокращение (обычно) +
Секреция	α_2	Торможение
Почки		
Секреция ренина	α_1, β_1	Повышение +, снижение ++
ЖВП	β_2	Расслабление +

Влияние СНС на органы

Органы	A-рецепторы	Эффекты
Мочевой пузырь		
Детрузор	β_2	Расслабление (обычно) +
Сфинктер	A1	Сокращение ++
Мочеточник		
Перистальтика и тонус	α_1	Усиление
Матка	α_1, β_2	Небеременная: расслабление β_2 Беременная: сокращение α_1 расслабление β_2
Кожа		
Мышцы подн волосы	α_1	Сокращение ++
Потовые железы	α_1	Местное усиление секреции +
Капсула селезенки	α_1, β_2	Сокращение +++, расслабление +
Скелетные мышцы	β_2	Повышение сократимости
Печень	α_1, β_2	Гликогенолиз, глюконеогенез +++

Влияние СНС на органы

Органы	A-рецепторы	Эффекты
Поджелудочная железа		
Ацинозные клетки	α	Торможение секреции +
В-клетки ОЛ	$\alpha 2$	Торможение секреции ++
	$\beta 2$	Усиление секреции +
Слюнные железы	$\alpha 1$	Усиление секреции K^+ и воды +
	β	Усиление секреции амилазы
Шишковидное тело	β	Усиление синтеза мелатонина
Нейрогипофиз	$\beta 1$	Усиление секреции АДГ
Липоциты	$\alpha 2, \beta 1, \beta 2, \beta 3$	Липолиз +++, торможение липолиза

Классификация

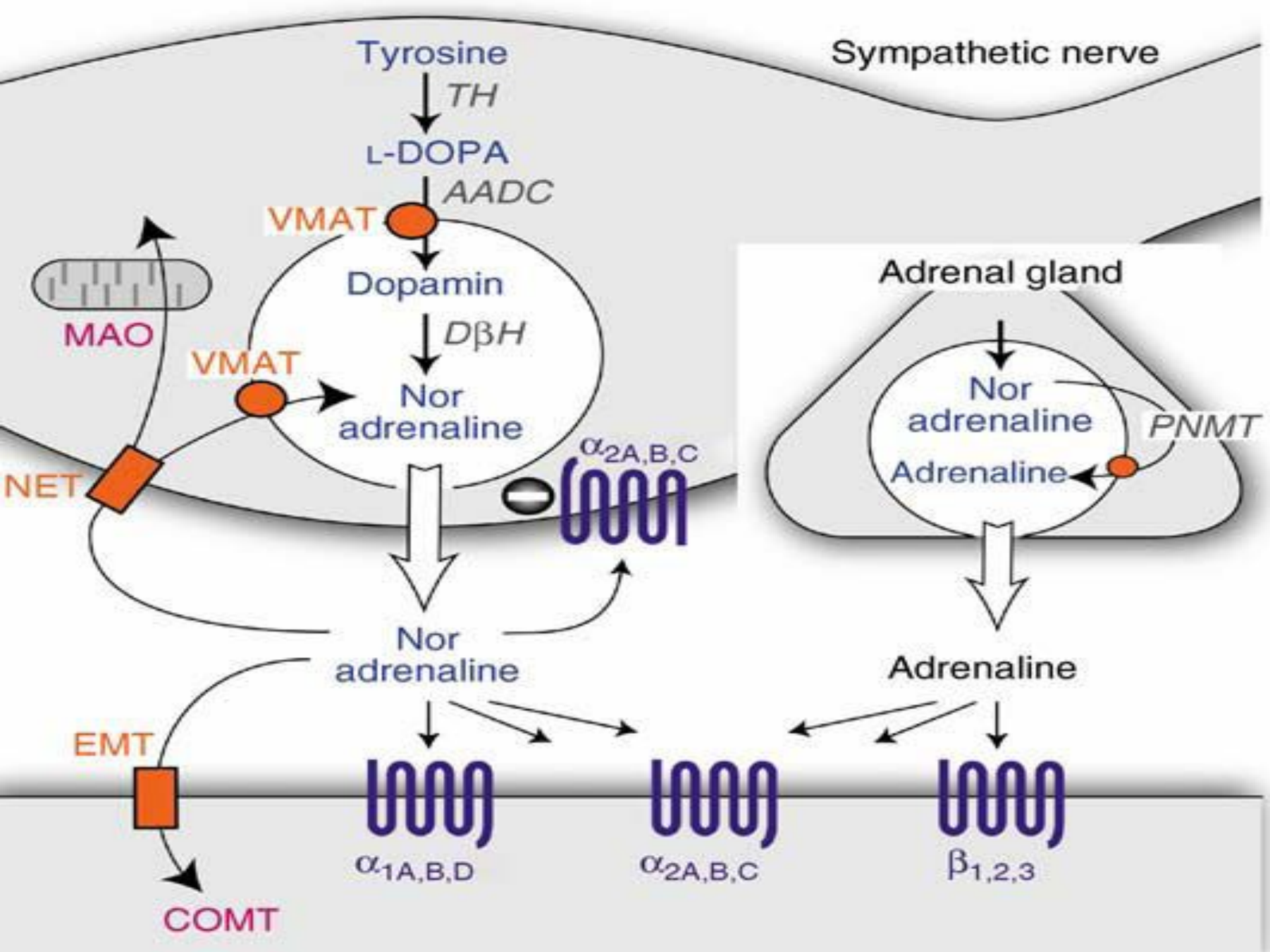
- Вещества, действующие на адренорецепторы:
 - Адреномиметики – стимулирующие АР:
 - Адреналин, норадреналин, изадрин и др.
 - Адреноблокаторы – блокирующие АР:
 - Фентоламин, тропафен, пропранолол и др.
- Вещества пресинаптического действия:
 - Симпатомиметики:
 - Тирамин, эфедрин и др.
 - Симпатолитики:
 - Октадин, резерпин, бретилий

Адреномиметики прямого действия

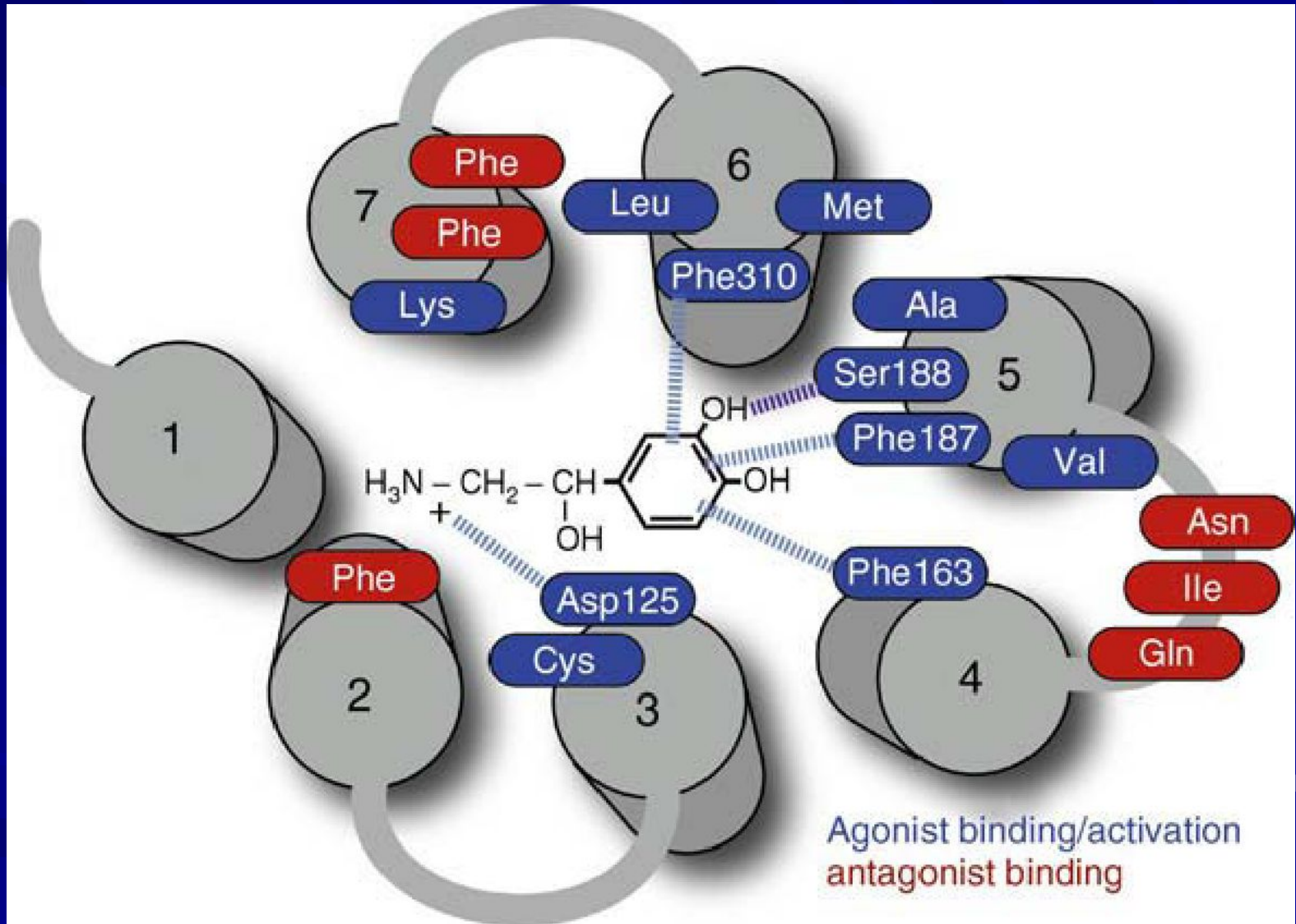
- $\alpha\beta$ -адреномиметики (адреналин)
- α -адреномиметики (норадреналин)
- α_1 -адреномиметики (мезатон)
- α_2 -адреномиметики (клофелин)
- β -адреномиметики (изадрин)
- β_1 -адреномиметики (добутамин)
- β_2 -адреномиметики (сальбутамол)

Адреноблокаторы прямого действия

- $\alpha\beta$ -адреноблокаторы (лабеталол, карведилол)
- α -адреноблокаторы (фентоламин)
- α_1 -адреноблокаторы (празозин, доксазозин)
- α_2 -адреноблокаторы (йохимбин)
- β -адреноблокаторы (пропранолол)
- β_1 -адреноблокаторы (метопролол)
- β_2 -адреноблокаторы (бутоксамин)

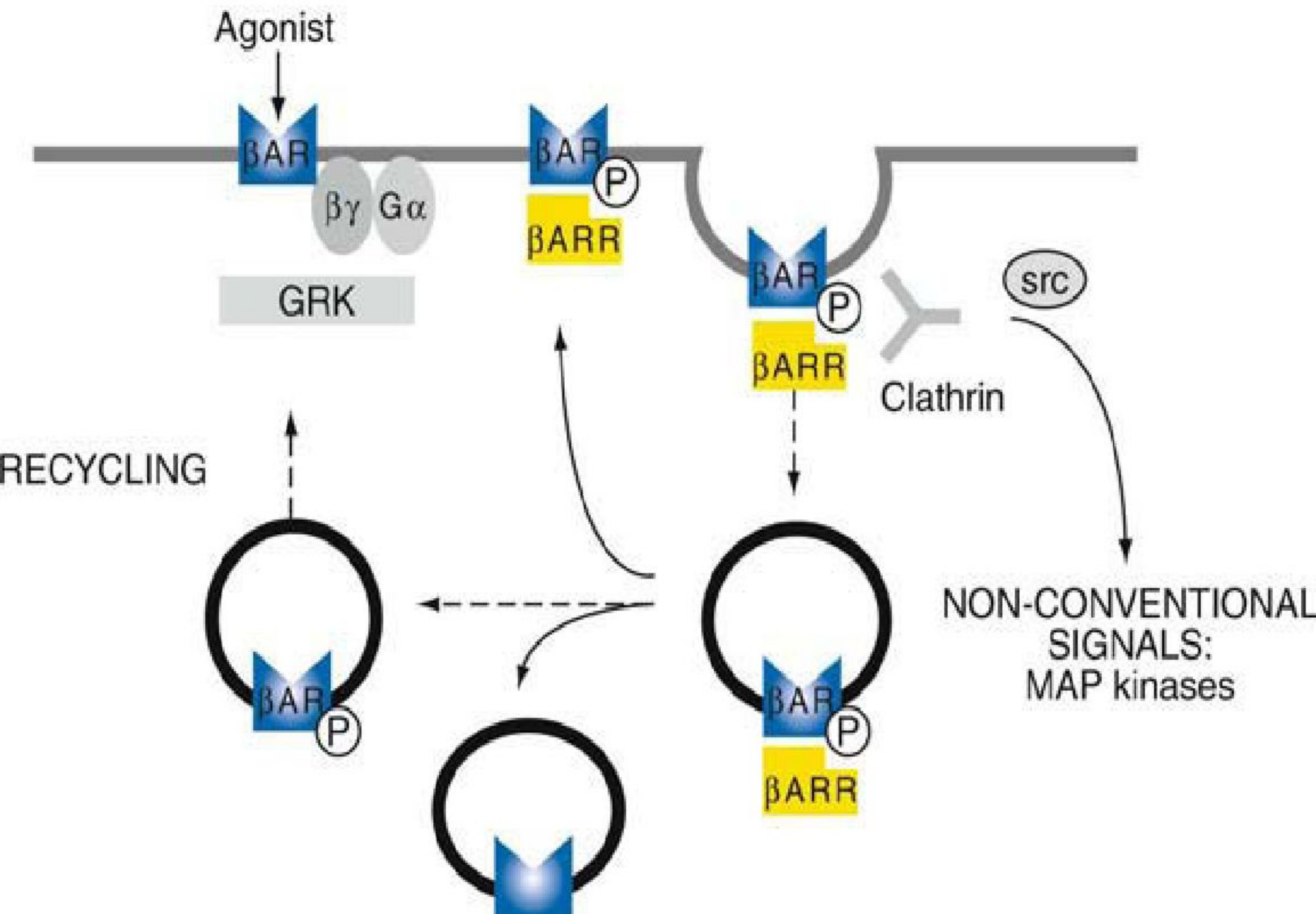


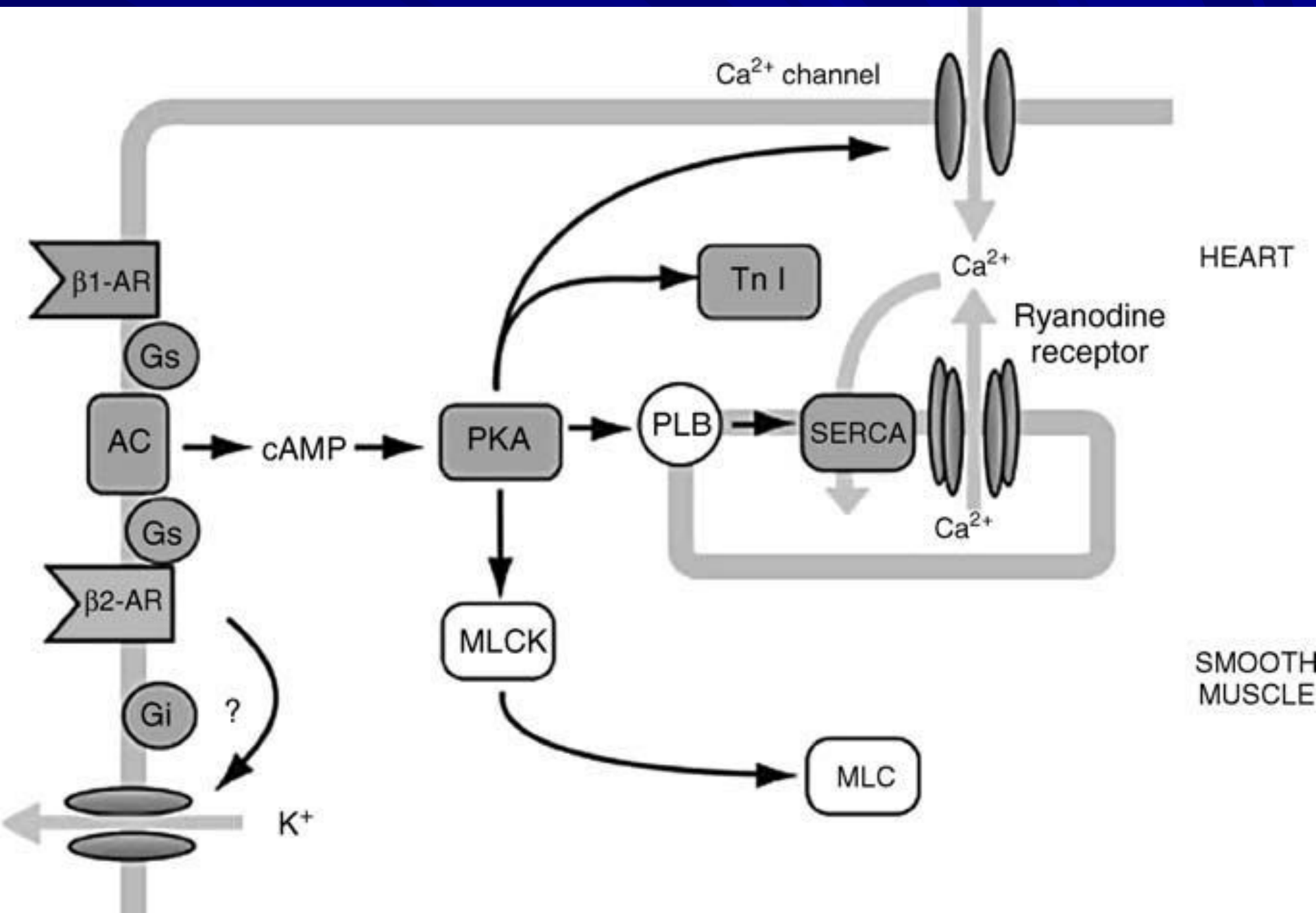
Adrenergic receptor subtype	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
G proteins	$G_{q/11}$			$G_{i/o}$		
Second messenger(s)	PLC \uparrow , $Ca^{2+}\uparrow$, PLA $_2\uparrow$, MAPK \uparrow			adenylyl cyclase \downarrow , PLC $\beta_2\uparrow$, GIRK \uparrow , N-type $Ca^{2+}\downarrow$, MAPK \uparrow		
Human chromosome no.	8	5	20	15	2	4
Agonists	<p>adrenaline, noradrenaline*</p> <p>phenylephrine</p> <p>clonidine, brimonidine</p> <p>dexmedetomidine</p> <p>oxymetazoline</p>					
Antagonists	<p>prazosin, doxazosin, terazosin</p> <p>tamsulosin</p> <p>yohimbine, atipamezole</p>					



Desensitization

Internalization





Адреналин

- $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$