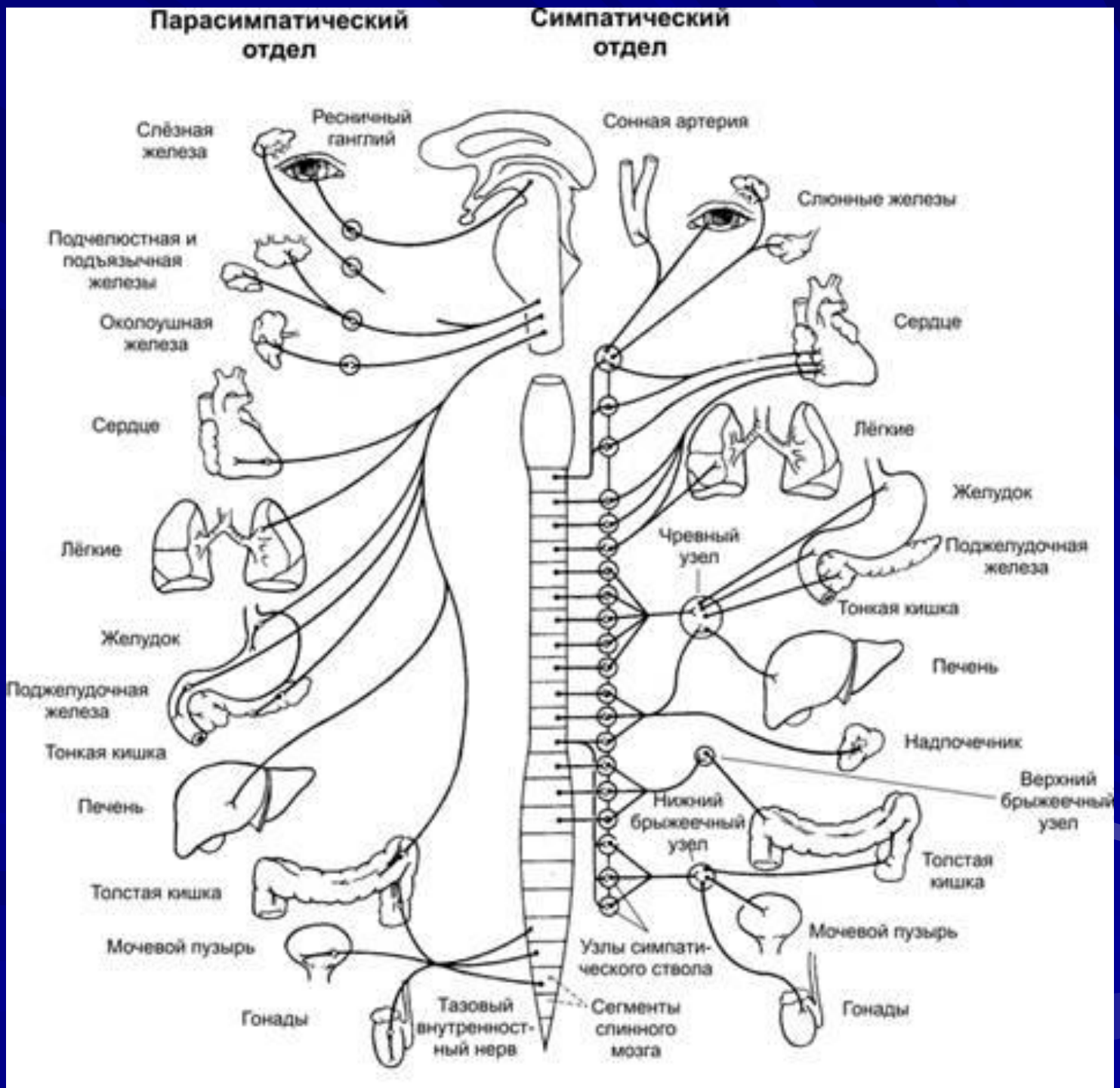
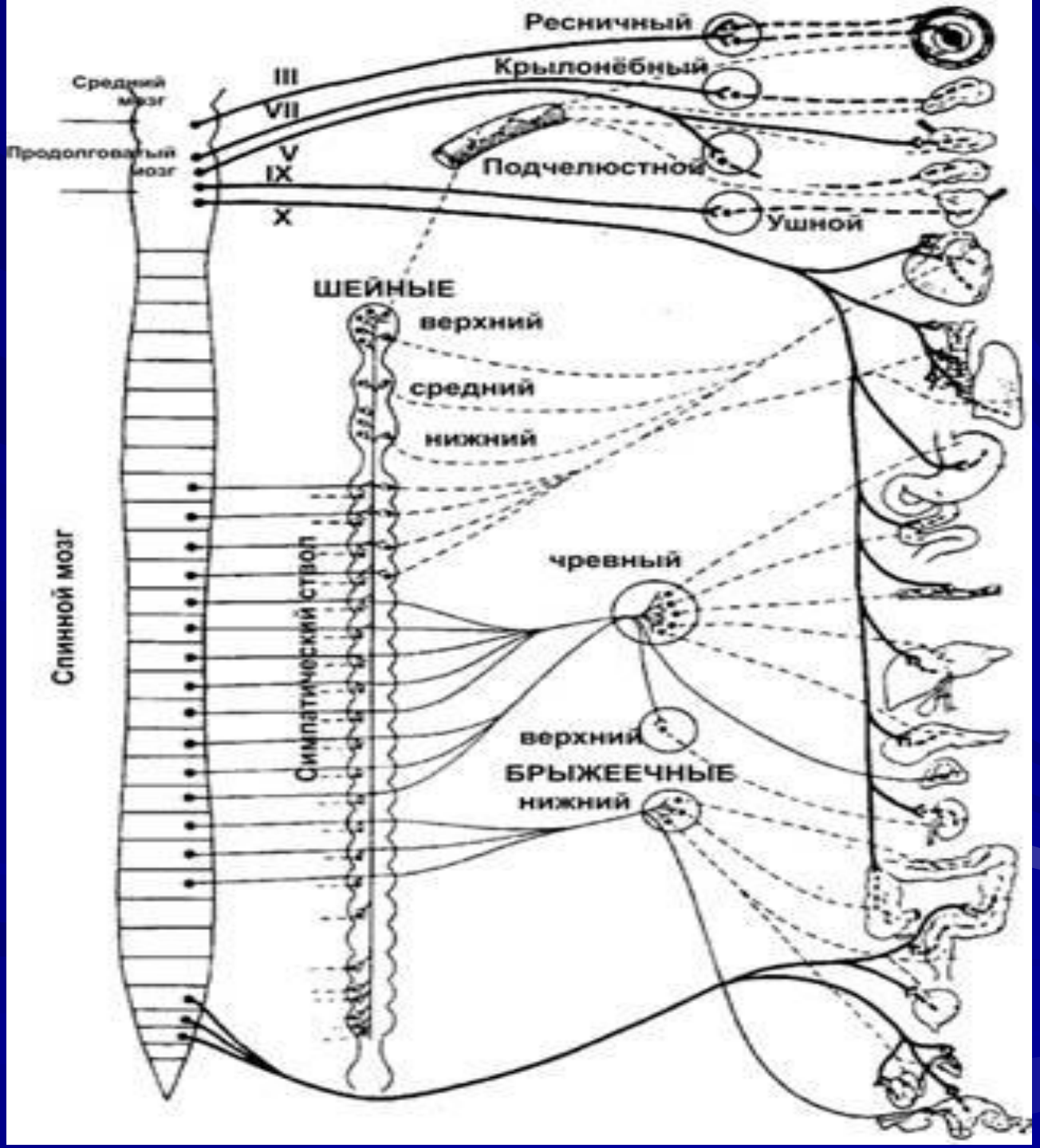
Средства, действующие на адренергческие синапсы.

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
Слёзная железа
Ресничный ганглий
Сонная артерия
Слюнные железы
Подчелюстная и подъязычная железы
Околоушная железа
Сердце
Сердце
Лёгкие
Желудок
Лёгкие
Чревный узел
Поджелудочная железа
Тонкая кишка
Желудок
Печень
Поджелудочная железа
Надпочечник
Тонкая кишка
Верхний брыжеечный узел
Печень
Нижний брыжеечный узел
Толстая кишка
Толстая кишка
Мочевой пузырь
Мочевой пузырь
Узлы симпатического ствола
Гонады
Тазовый внутренностный нерв
Сегменты спинного мозга
Гонады


Ресничный
Крылонёбный
Подчелюстной
Ушной
III
VII
V
IX
X
Средний мозг
Продолговатый мозг
Спинной мозг
ШЕЙНЫЕ
верхний
средний
нижний
Симпатический ствол
чревный
верхний
БРЫЖЕЕЧНЫЕ
нижний

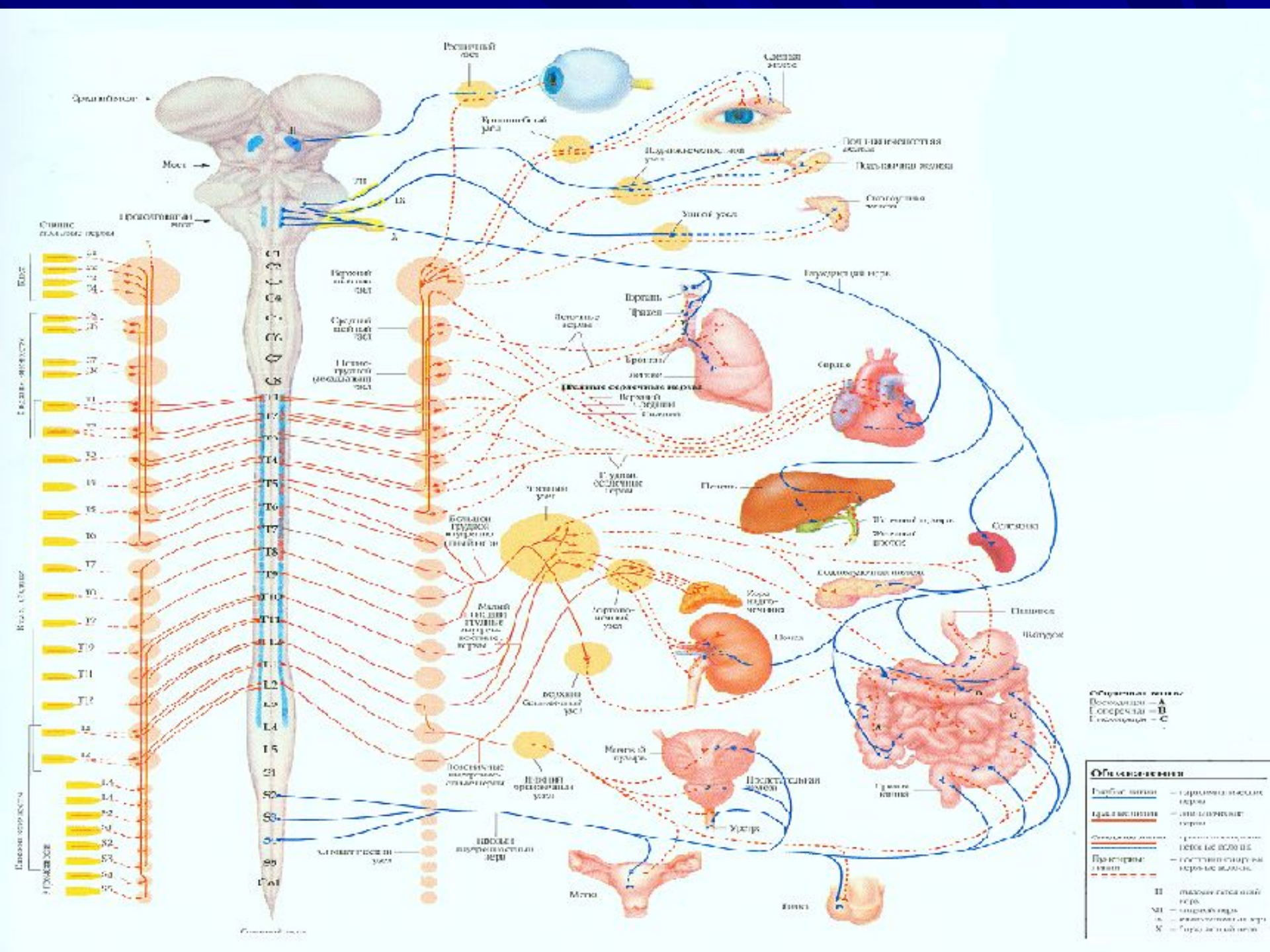

Мост
Бронхи
Трахея
Сердце
Печень
Селезенка
Поджелудочная железа
Пищевод
Желудок
Кишечник
Мочка
Мочевой пузырь
Предстательная железа
Уретра
Матка
Яичка
Обозначения

Схема синапса в СНС

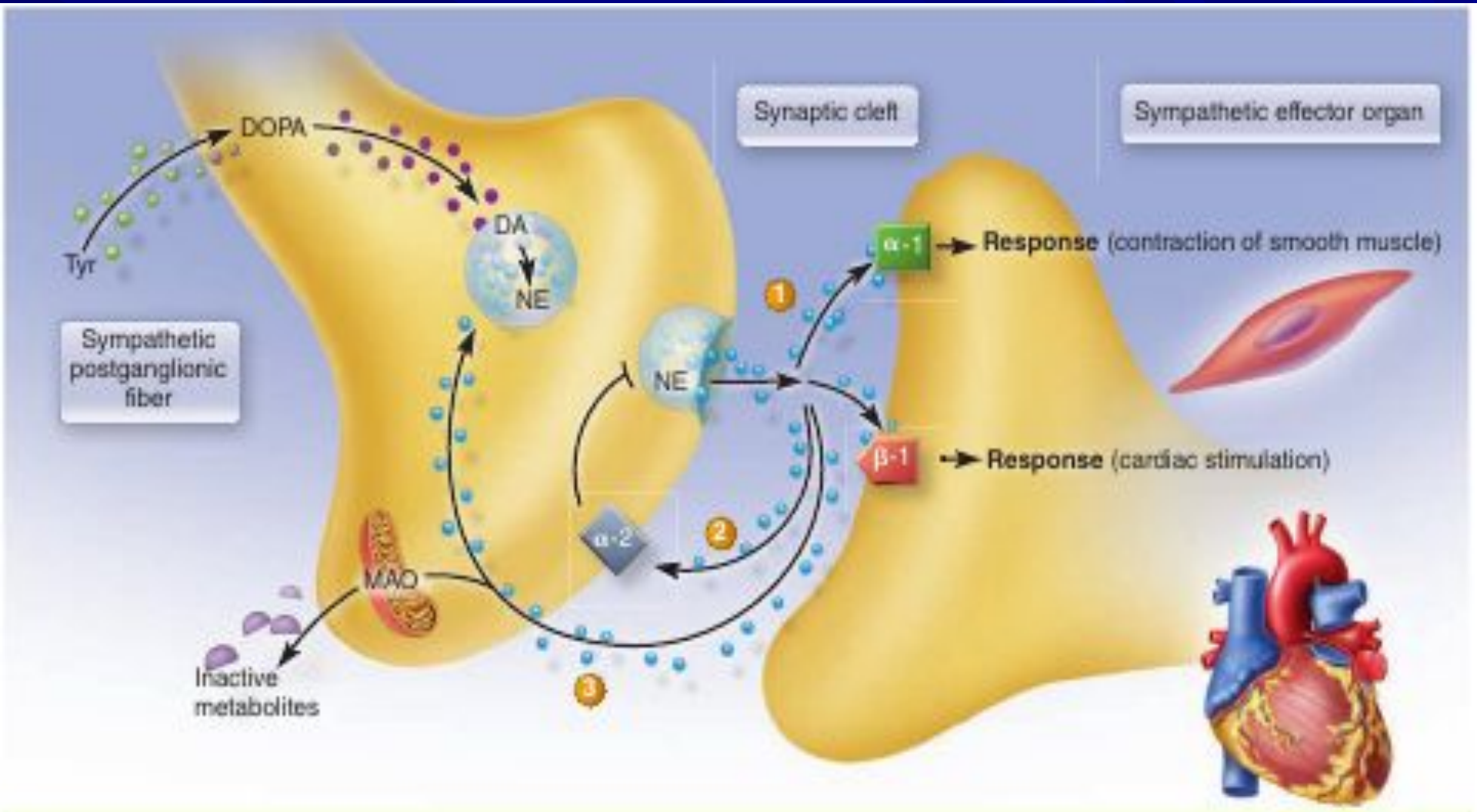


Таблица 10.1. Строение и показания к применению важнейших адренергических средств

Центральное действие

Фенилэтиламин[a]		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_2CH_3	H
Изопреналин	3-OH,4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Изоэтарин	3-OH,4-OH	OH	CH_2CH_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[b]	H	$-CH(CH_3)_2$
Мелоксамин	2-OCH$_3$,5-OCH$_3$	OH	CH_3	H

Метаболизм катехоламинов

- Тирозин
  - Тирозингидроксилаза **тетрагидробиоптерин**
- ДОФА
  - Декарбоксилаза пиридоксальфосфат
- Дофамин
  - В-монооксигеназа аскорбиновая к-та
- Норадреналин
  - N-метилтрансфераза S-аденозилметионин
- Адреналин

α1-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 [Ca2+]

α2-адренорецепторы

- Локализация: пресинаптические нервные терминали, ГМК, жировые клетки
- Эффект: зачастую ингибирование
- Механизм: ингибирование активности аденилатциклазы и уменьшение внутриклеточного [цАМФ]; активация фосфолипаз С,А; активация калиевых каналов,

β1-адренорецепторы

- Локализация: стенка сердца
- Эффект: активация
- Чувствительность к лигандам: одинаковая к адреналину и норадреналину, чувствительность выше, чем у а–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 а–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	А-рецепторы	Эффекты
Глаза		
Дилататор зрачка	α1	Мидриаз ++
Сфинктер зрачка		
Ресничная мышца	β2	Расслабление дальнее зрение +
Слезные железы	α	Усиление секреции +
Сердце		
Синусовый узел	β1,β2	Повышение ЧСС ++
Предсердия	β1,β2	Повышение сократимости и проводимости ++
АВ-узел	β1,β2	Повышение автоматизма и проводимости ++
Пучок Гиса и ВП	β1,β2	Повышение автоматизма и проводимости ++
Желудочки	β1,β2	Повышение сократимости, проводимости ++

Влияние СНС на органы

Органы	А-рецепторы	Эффекты
Артериолы		
Коронарные	α1,α2,β2	Сужение +, расширение ++
Кожи и слизистых	α1,α2	Сужение +++
Скелетных мышц	α,β2	Сужение ++, расширение ++
Головного мозга	α1	Сужение (незначительное)
Легких	α1,β2	Сужение +, расширение
Органов бр полости	α1,β2	Сужение +++, расширение +
Слюнных желез	α1,α2	Сужение +++
Почек	α1,α2,β1,β2	Сужение +++, расширение +
Вены системные	α1,α2,β2	Сужение ++, расширение ++
Легкие		
ГМ трахеи и бронхов	β2	Расслабление +
Бронхиальные железы	α1,β2	Торможение секреции, усиление

Влияние СНС на органы

Органы	А-рецепторы	Эффекты
Желудок		
Перистальтика, тонус	α1,α2,β2	Торможение (обычно) +
Сфинктеры	α1	Сокращение (обычно) +
Секреция		Торможение?
Кишечник		
Перистальтика, тонус	α1,α2,β1,β2	Торможение +
Сфинктеры	α1	Сокращение (обычно) +
Секреция	α2	Торможение
Почки		
Секреция ренина	α1,β1	Повышение +, снижение ++
ЖВП	β2	Расслабление +

Влияние СНС на органы

Органы	А-рецепторы	Эффекты
Мочевой пузырь		
Детрузор	β2	Расслабление (обычно) +
Сфинктер	А1	Сокращение ++
Мочеточник		
Перистальтика и тонус	α1	Усиление
Матка	α1,β2	Небеременная: расслабление β2 Беременная: сокращение α1 расслабление β2
Кожа		
Мышцы подн волосы	α1	Сокращение ++
Потовые железы	α1	Местное усиление секреции +
Капсула селезенки	α1, β2	Сокращение +++, расслабление +
Скелетные мышцы	β2	Повышение сократимости
Печень	α1, β2	Гликогенолиз, глюконеогенез +++

Влияние СНС на органы

Органы	А-рецепторы	Эффекты
Поджелудочная железа		
Ацинозные клетки	α	Торможение секреции +
В-клетки ОЛ	α2	Торможение секреции ++
	β2	Усиление секреции +
Слюнные железы	α1	Усиление секреции К+ и воды +
	β	Усиление секреции амилазы
Шишковидное тело	β	Усиление синтеза мелатонина
Нейрогипофиз	β1	Усиление секреции АДГ
Липоциты	α2,β1,β2,β3	Липолиз +++,торможение липолиза

Классификация

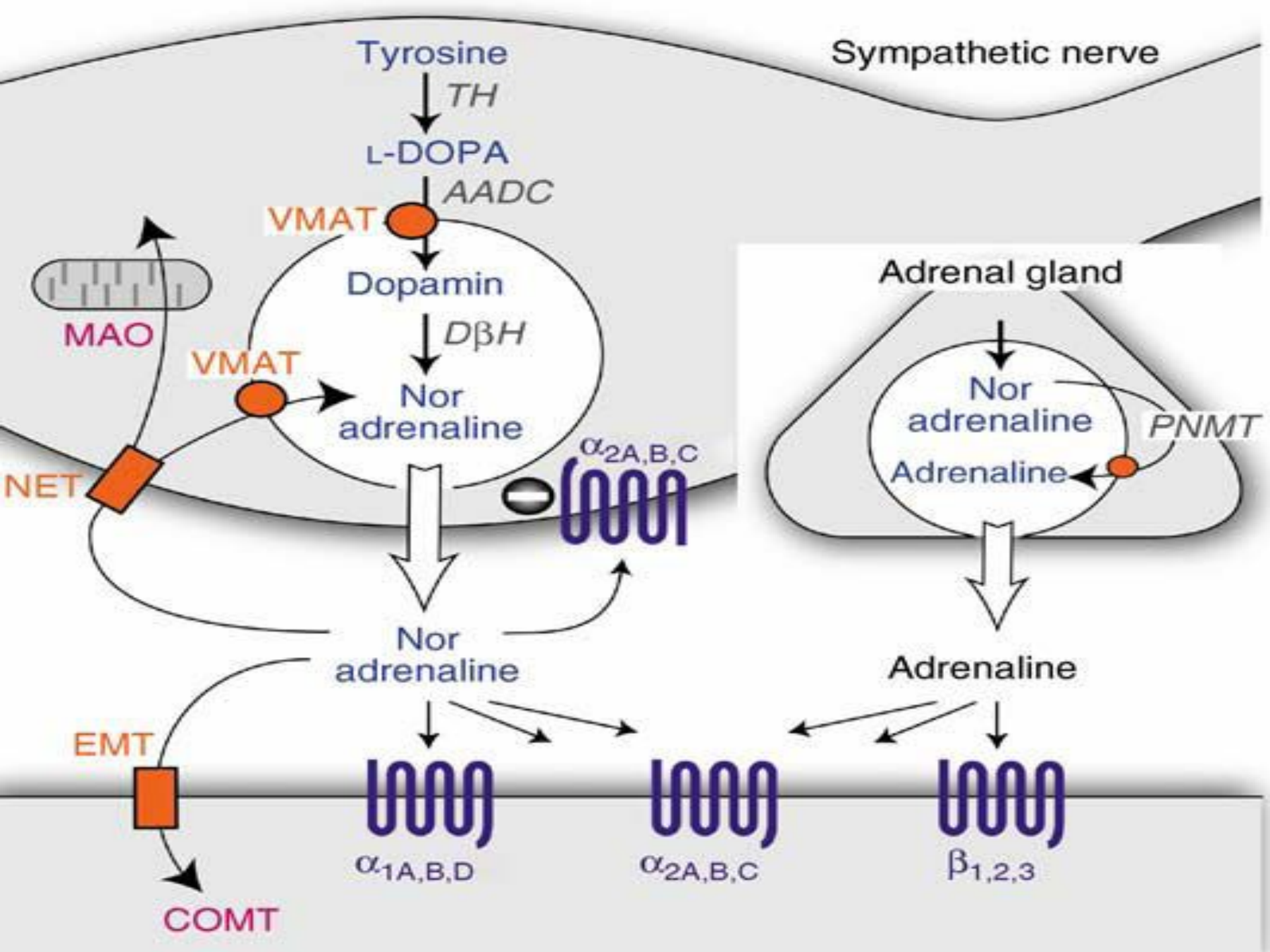
- Вещества, действующие на адренорецепторы:
  - Адреномиметики – стимулирующие АР:
    - Адреналин, норадреналин, изадрин и др.
  - Адреноблокаторы – блокирующие АР:
    - Фентоламин, тропафен, пропранолол и др.
- Вещества пресинаптического действия:
  - Симпатомиметики:
    - Тирамин, эфедрин и др.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

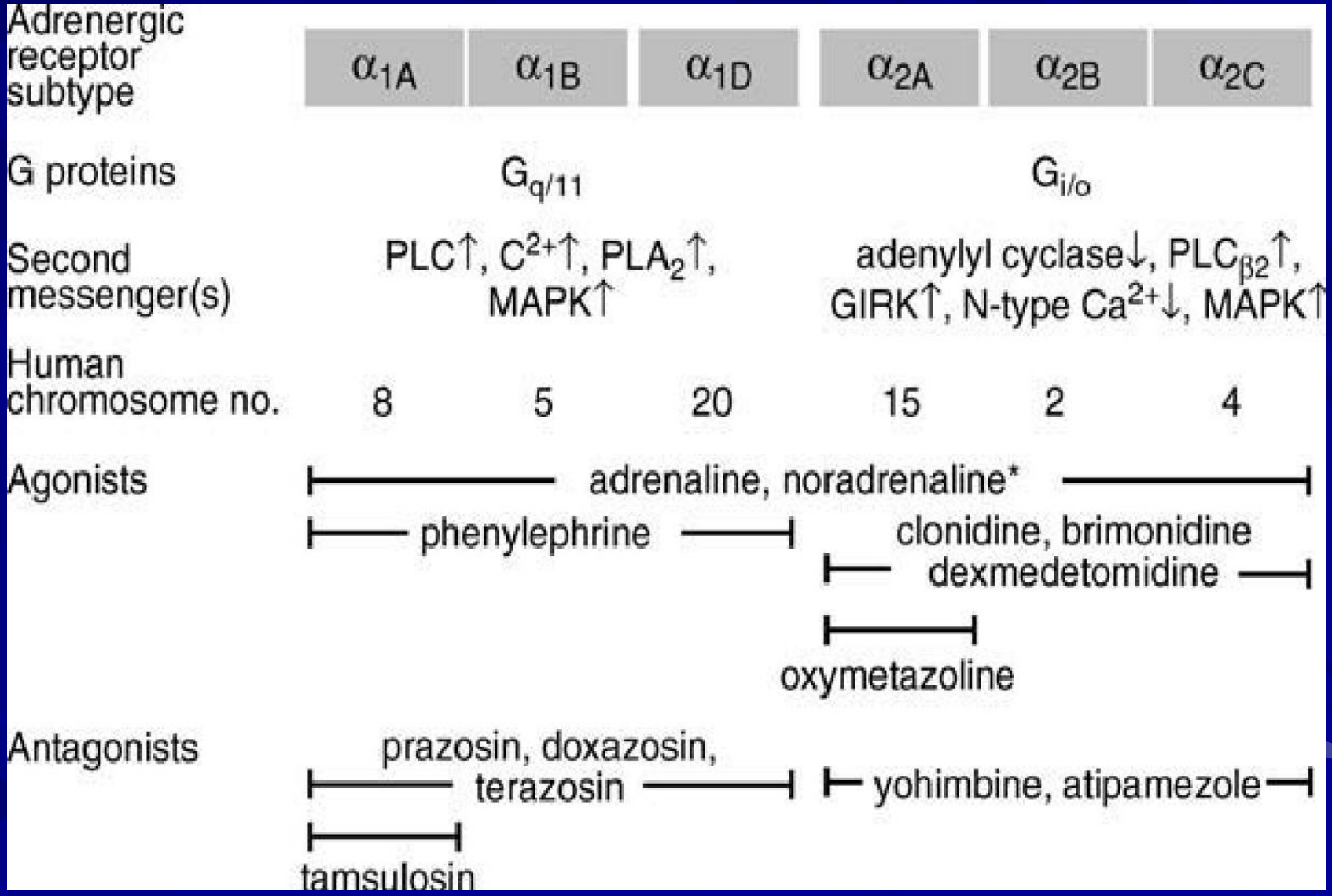
Адреномиметики прямого действия

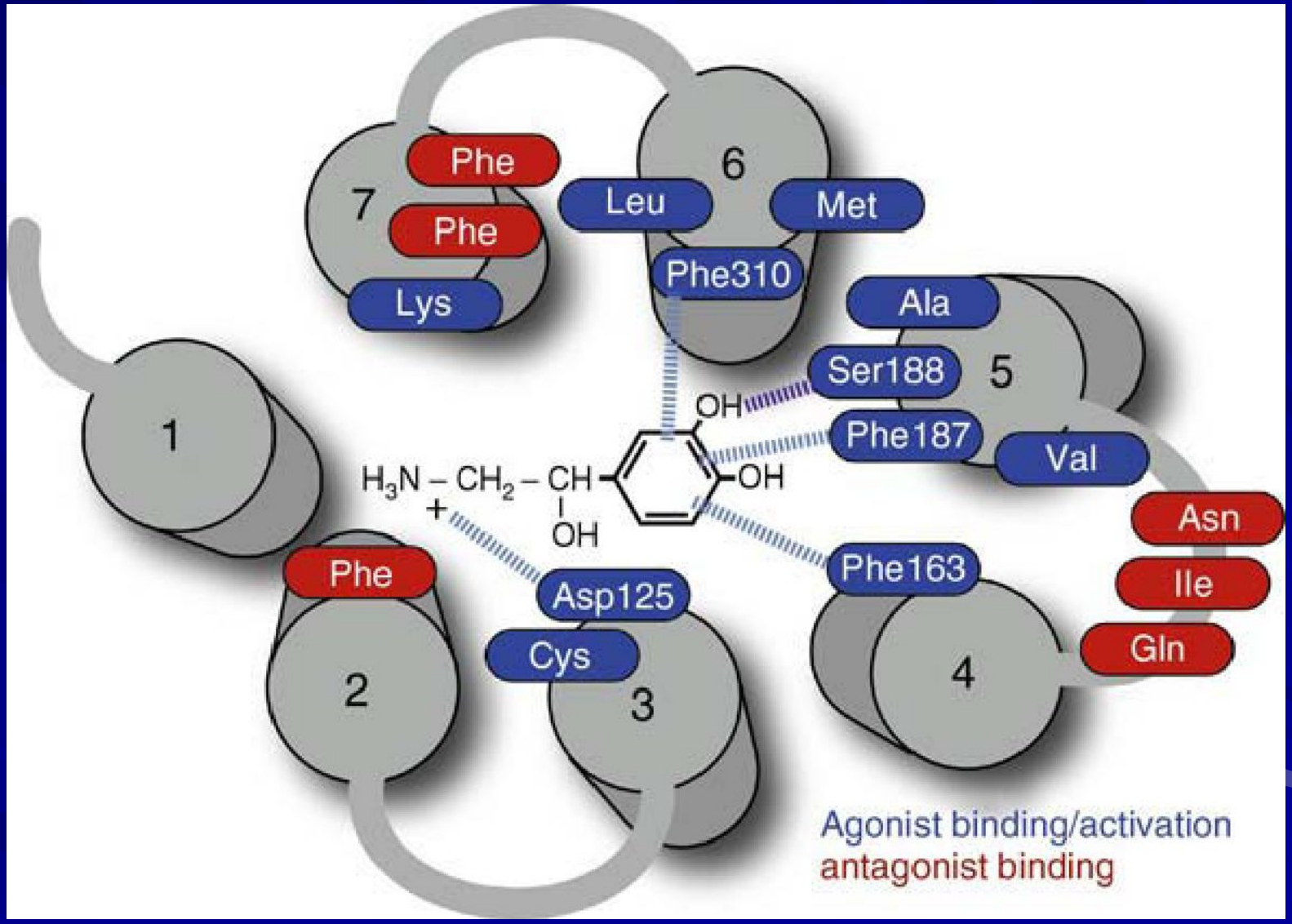
- αβ-адреномиметики (адреналин)
- α-адреномиметики (норадреналин)
- α1-адреномиметики (мезатон)
- α2-адреномиметики (клофелин)
- β-адреномиметики (изадрин)
- β1-адреномиметики (добутамин)
- β2- адреномиметики (сальбутамол)

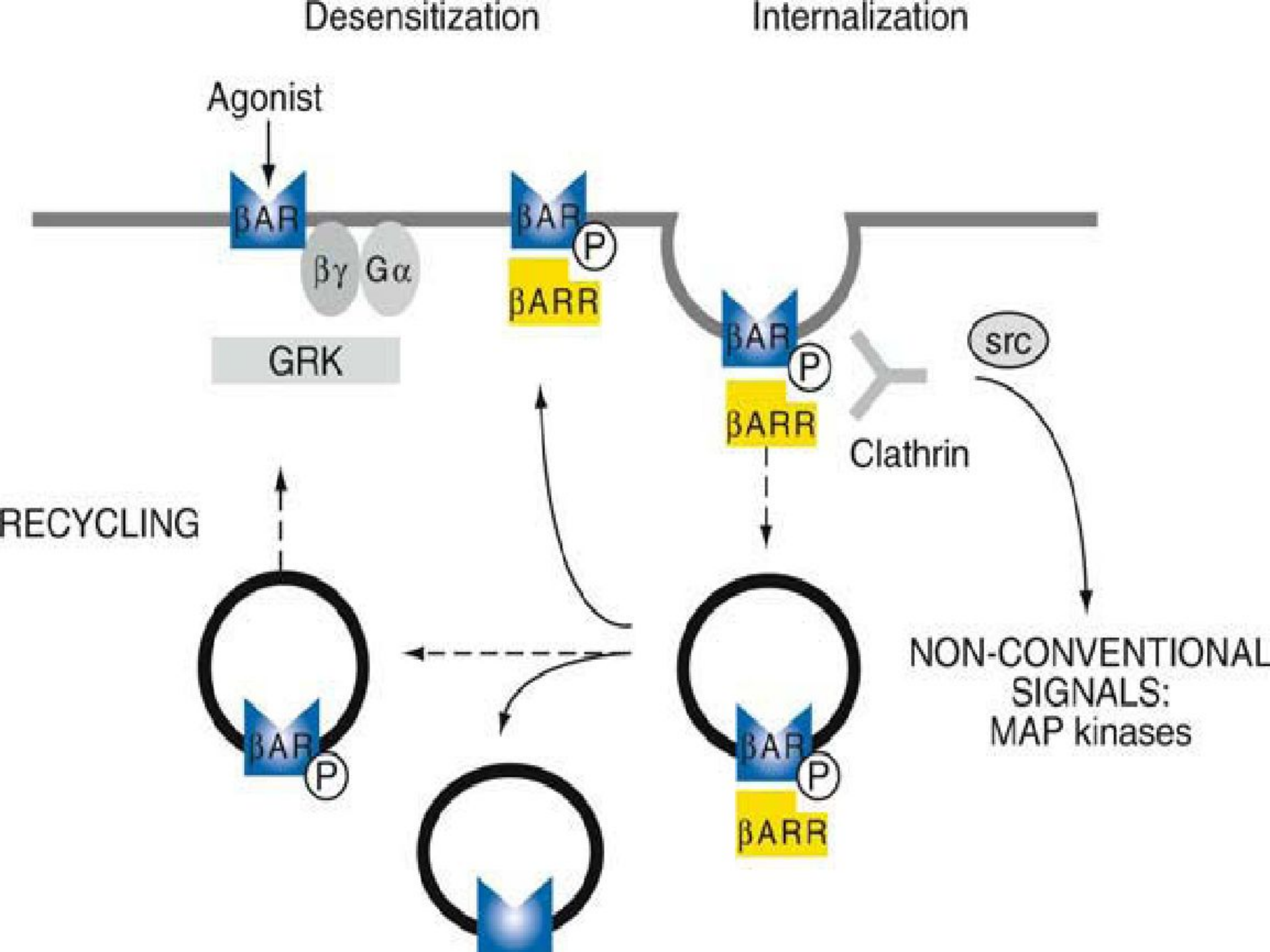
Адреноблокаторы прямого действия

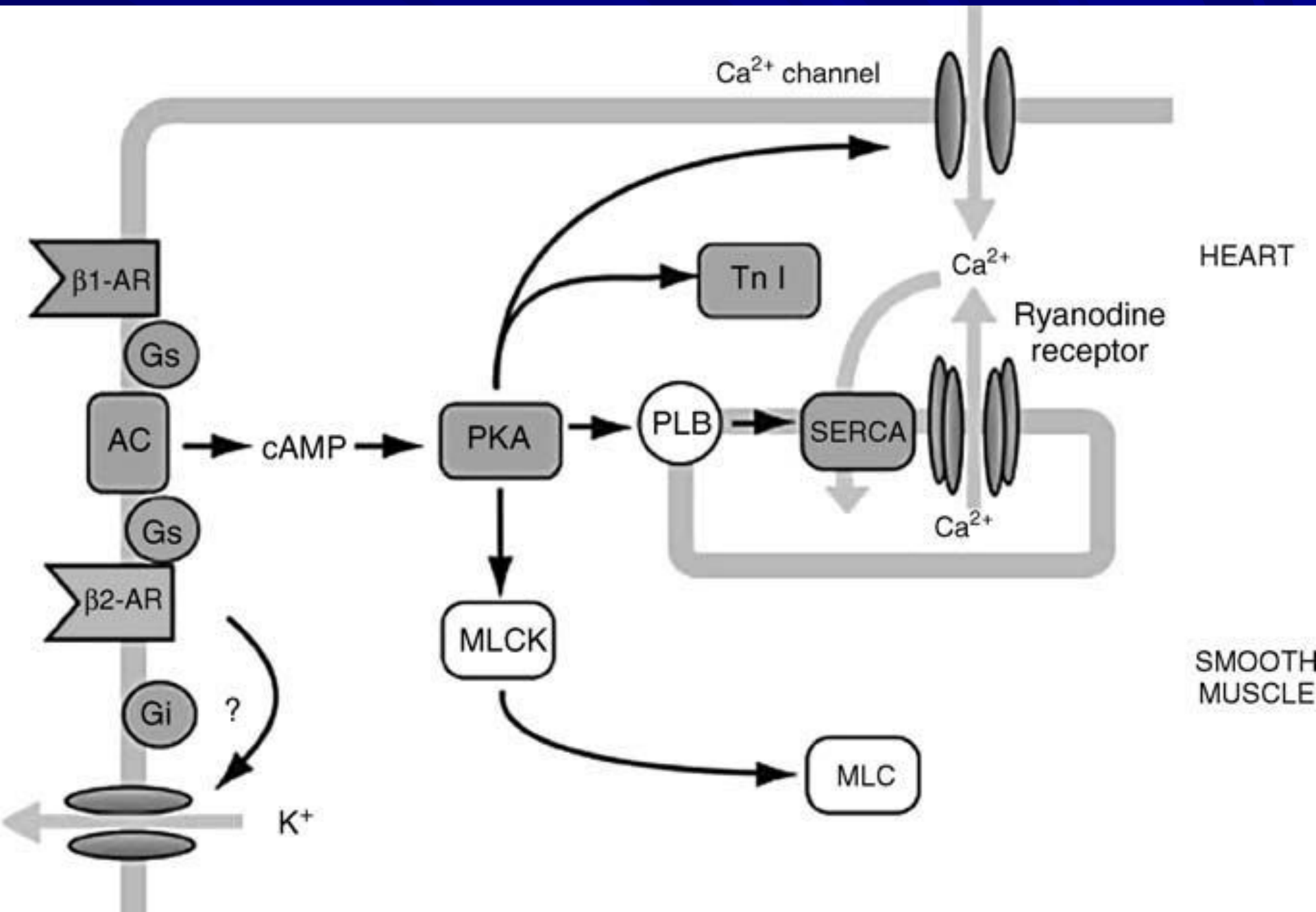
- αβ-адреноблокаторы (лабеталол, карведилол)
- α-адреноблокаторы (фентоламин)
- α1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин)
- α2-адреноблокаторы (йохимбин)
- β-адреноблокаторы (пропранолол)
- β1-адреноблокаторы (метопролол)
- β2- адреноблокаторы (бутоксамин)


Sympathetic nerve
Tyrosine
TH
L-DOPA
AADC
VMAT
Dopamin
DβH
MAO
VMAT
Nor adrenaline
NET
α2A,B,C
Adrenal gland
Nor adrenaline
PNMT
Adrenaline
Nor adrenaline
Adrenaline
EMT
α1A,B,D
α2A,B,C
β1,2,3
COMT


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↑, C^{2+}↑, PLA_2↑, MAPK↑
adenylyl cyclase↓, $PLC_{\beta 2}$↑, GIRK↑, N-type Ca^{2+}↓, MAPK↑
Human chromosome no.
8
5
20
15
2
4
Agonists
adrenaline, noradrenaline*
phenylephrine
clonidine, brimonidine
dexmedetomidine
oxymetazoline
Antagonists
prazosin, doxazosin, terazosin
yohimbine, atipamezole
tamsulosin


Phe
Phe
Lys
7
6
Leu
Met
Phe310
Ala
Ser188
5
Phe187
Val
Asn
Ile
Gln
1
OH
$H_3N - CH_2 - CH$
OH
OH
Phe
Asp125
Cys
Phe163
2
3
4
Agonist binding/activation
antagonist binding


Desensitization
Internalization
Agonist
βAR
βγ Gα
GRK
βAR
P
βARR
βAR
P
βARR
src
Clathrin
RECYCLING
βAR
P
βAR
P
βARR
NON-CONVENTIONAL
SIGNALS:
MAP kinases


Ca2+ channel
β1-AR
Gs
AC
cAMP
PKA
Tn I
PLB
SERCA
Ca2+
Ryanodine receptor
Ca2+
HEART
Gs
β2-AR
MLCK
SMOOTH MUSCLE
Gi
?
MLC
K+

Адреналин

- α1,α2,β1,β2