

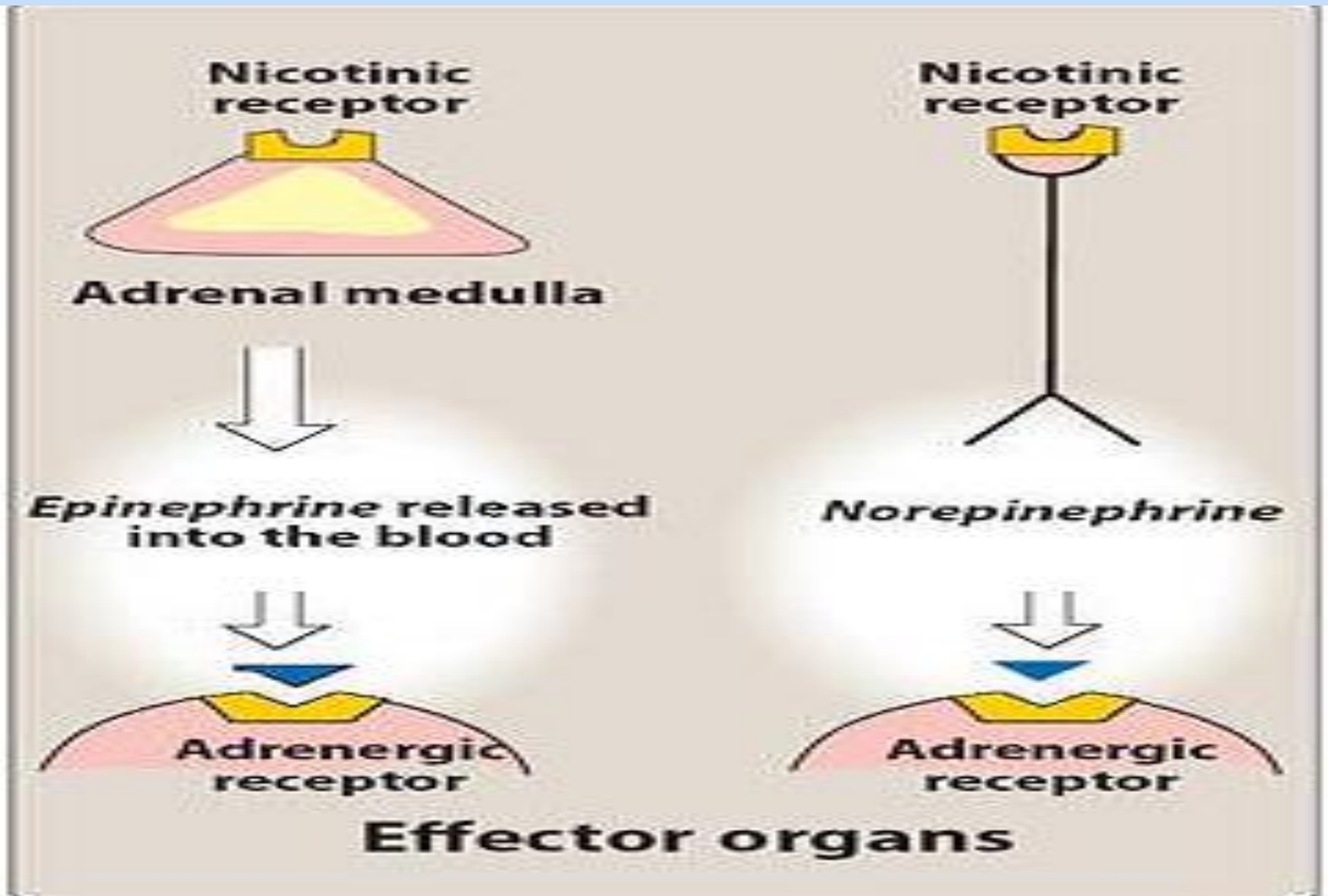


داروهای موثر بر سیستم سمپاتیک

Adrenergic Pharmacology

Dr.ebrahimpour

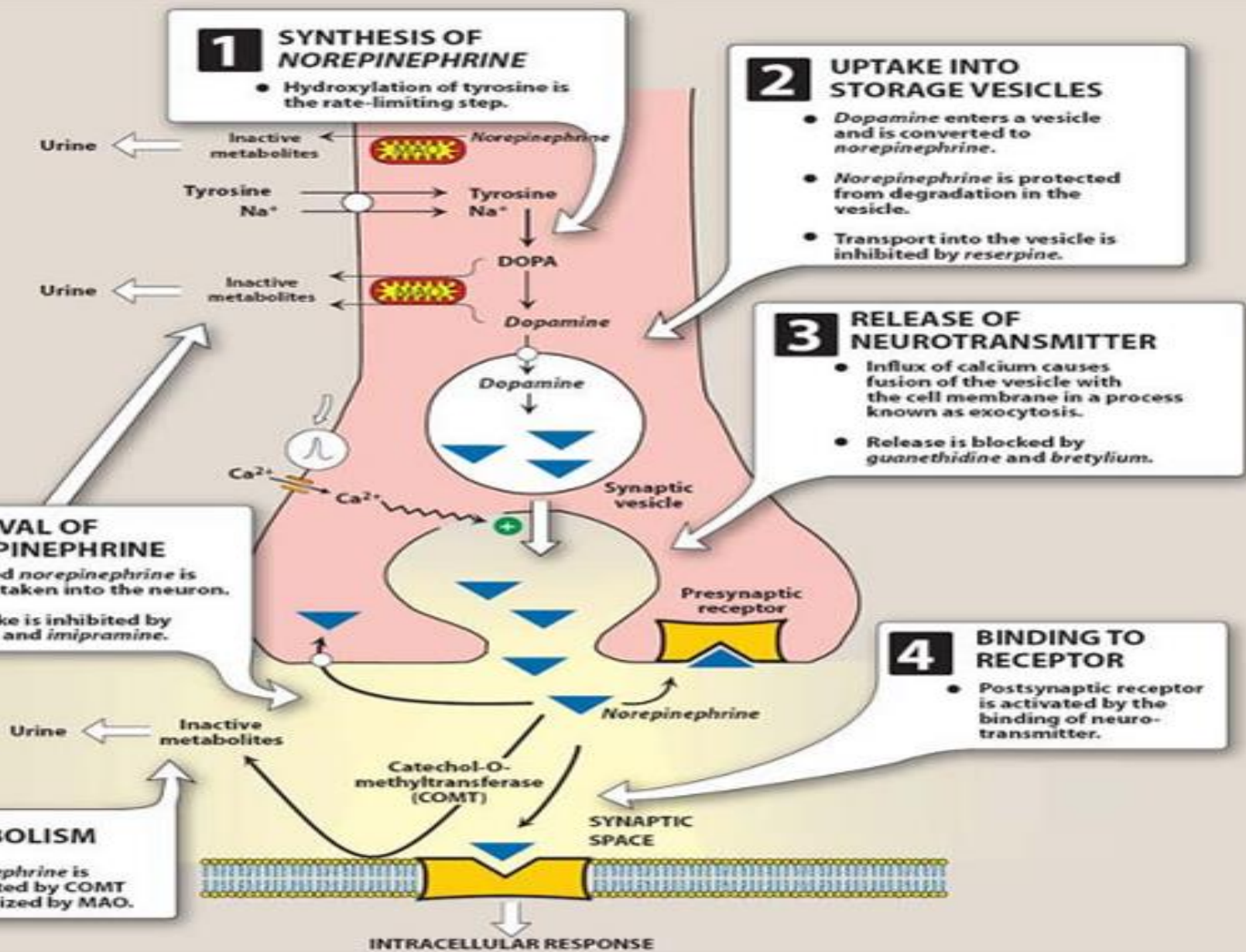
عصب گیری سیستم سمپاتیک



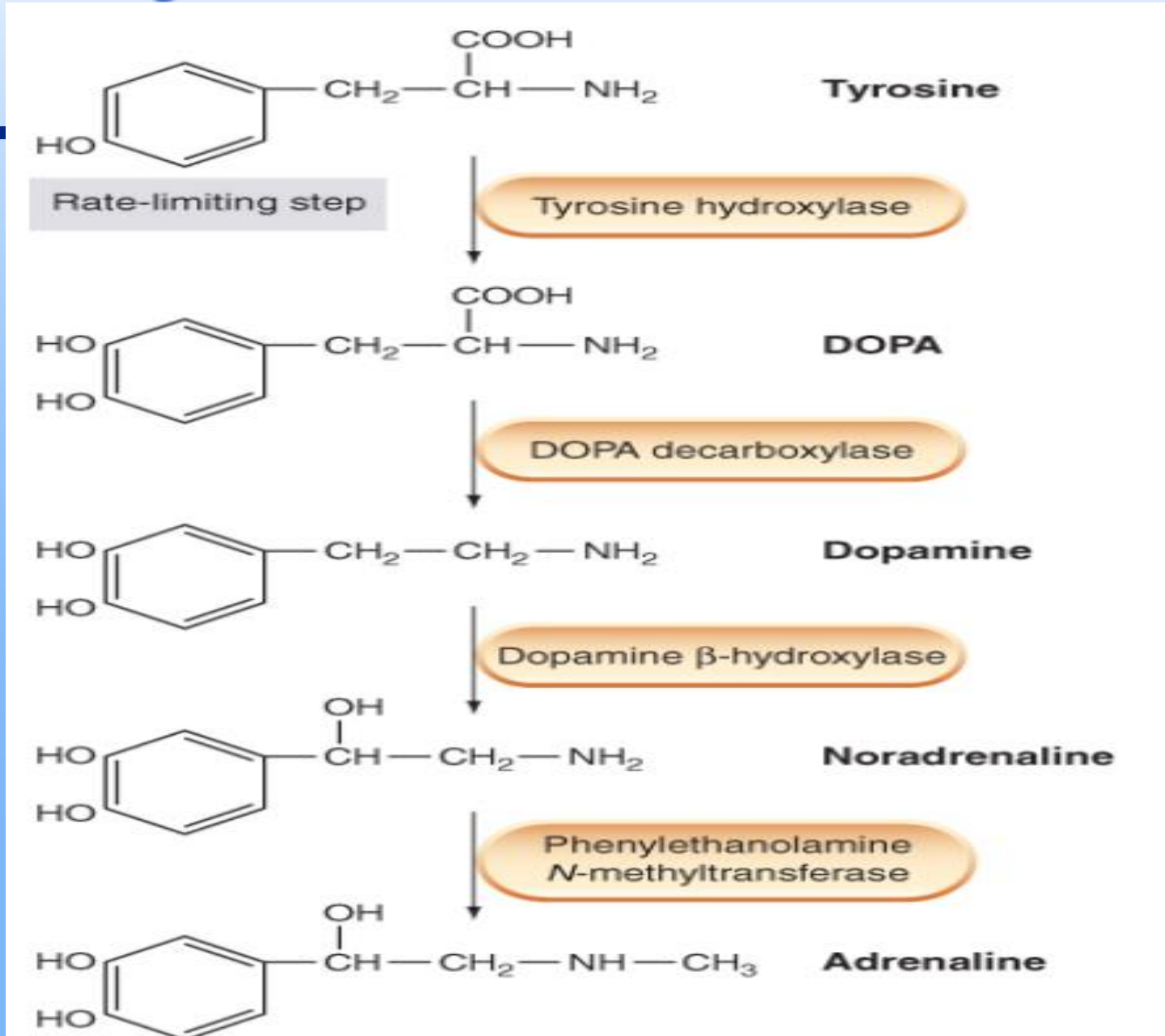
آگونیستهای غیر اختصاصی درونزا

- اپی نفرین
- نوراپی نفرین
- دوپامین

Synthesis and release of norepinephrine from the adrenergic neuron



Biosynthesis of catecholamine



انواع گیرنده های آدرنرژیک

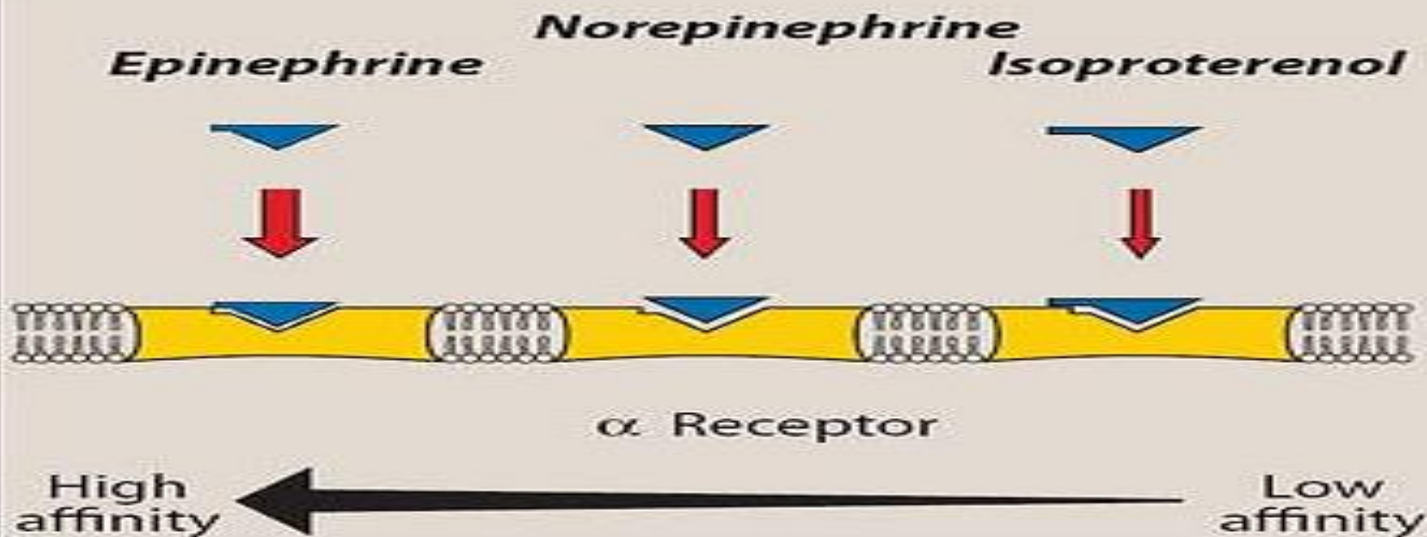
گیرنده های α_1 و α_2 □

گیرنده های β_1 و β_2 و β_3 □

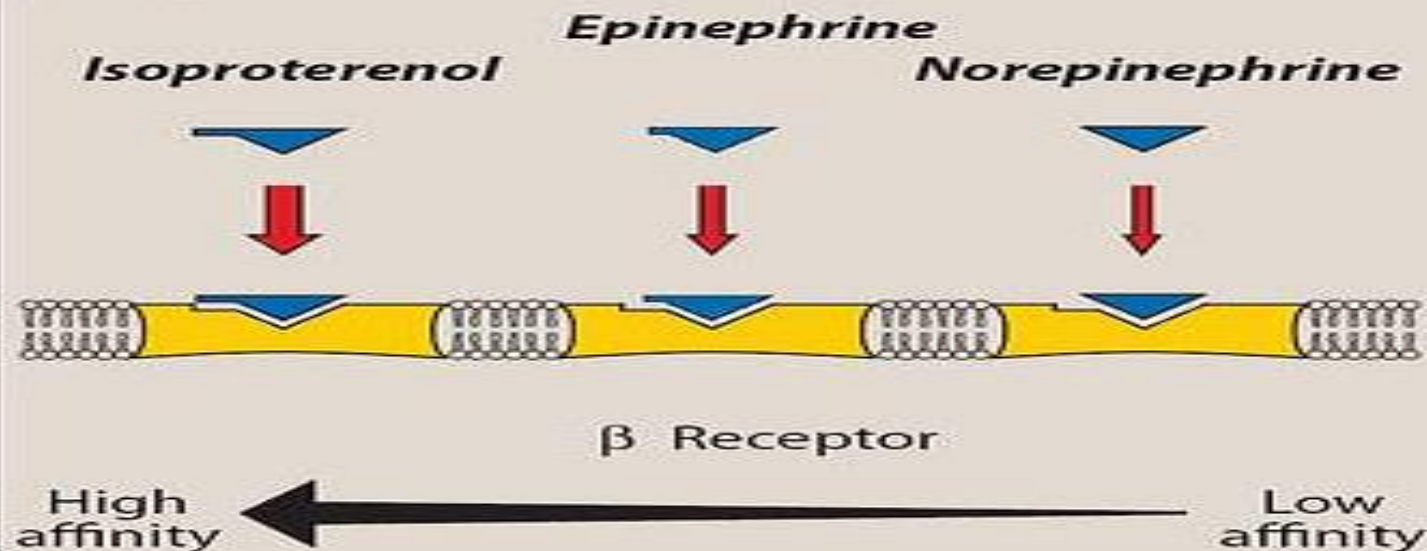
گیرنده های D_1 و D_2 □



A α Adrenoceptors



B β Adrenoceptors



گیرنده های الفا-۱

- $Epi \geq NE \gg ISO$
- Agonist= Phenylephrine, Antagonist=Prazosin
- Tissue: Vascular smooth muscle, Genitourinary smooth muscle, liver, intestinal smooth muscle

■ اثرات:

- انقباض عضلات عروق و دستگاه ادراری-تناسلی و انبساط و شل شدن عضلات دستگاه گوارش، گلیکوژنولیز، گلوگونئوژنز
- کاربرد: ضد احتقان و درمان کاهش فشار خون وضعیتی

گیرنده های الفا-۲

- Epi ≥ NE >> ISO; Agonist = Clonidine; Antagonist = Yohimbine
- Tissue: Pncreatic isles (b cells), nerve terminal, vascular smooth muscle

■ اثرات:

- کاهش آزاد شدن ناقل عصبی و جریان سمپاتیک
- کاهش فشار خون و مقاومت محیطی
- کاهش تولید مایع زلالیه

- کاربرد: درمان افزایش فشارخون، سندروم محرومیت به اویپوئیدها، الکل و تنباکو، گلوکوم

گیرنده های بتا-۱

- $ISO > Epi = NE$
- Agonist=Dobutamine, Antagonist=Metoprolol
- **بافت:** قلب و سلول های اطراف گلومرول کلیه
- **اثرات:** افزایش قدرت انقباض، تعداد ضربان و سرعت انتقال گره های دهلیزی-بطنی قلب و افزایش ترشح رنین
- **کاربرد:** درمان کوتاه مدت شوک قلبی بعد از جراحی یا در نارسایی احتقانی قلب یا انفارکتوس میوکارد

گیرنده های بتا-۲

- ISO>Epi>>NE
- Agonist=Terbutaline, Salbutamol;

■ **بافت:** عضلات صاف، عضلات اسکلتی و کبد

■ **اثر:** شل شدن عضلات (عروق، ریه، دستگاه گوارش و ادرای-تناسلی)، گلیکوژنولیز، گلیکونئوژنز، بازجذب پتاسیم توسط سلول ها

■ **کاربرد:** درمان آسم و زایمان زودرس

گیرنده های بتا-۳

- $NE > Epi$
- Agonist= ; Antagonist=

■ بافت: چربی

■ اثر: لیپولیز

ADRENOCEPTORS

α_1

- Vasoconstriction
- Increased peripheral resistance
- Increased blood pressure
- Mydriasis
- Increased closure of internal sphincter of the bladder

α_2

- Inhibition of norepinephrine release
- Inhibition of insulin release

β_1

- Tachycardia
- Increased lipolysis
- Increased myocardial contractility

β_2

- Vasodilation
- Slightly decreased peripheral resistance
- Bronchodilation
- Increased muscle and liver glycogenolysis
- Increased release of glucagon
- Relaxed uterine smooth muscle

Chief effects of adrenoceptor

- ▣ Vascular smooth muscle contraction..... α_1
- ▣ Inhibition of transmitter release..... α_2
- ▣ Cardiac stimulation..... β_1
- ▣ Vascular smooth muscle relaxation..... β_2
- ▣ Bronchiolar smooth muscle relaxation..... β_2

Smooth Muscle Effects

- **تحریک گیرنده α_1 :** افزایش کلسیم داخل سلولی از طریق IP3
- کالمودولین همراه با کلسیم باعث تحریک میوزین کیناز و فسفریله پروتئین منقبض کننده میوزین می شود
- نتیجه نهایی انقباض عروق
- **تحریک گیرنده α_2 :** مانده گیرنده α_1 ولی با تحت واحد $\beta\gamma$ جی پروتئین موجب انقباض عروق می شود.
- **تحریک گیرنده های β_2 :** از طریق Gs موجب افزایش cAMP و اتساع عروق می شود

- **داروهای آدرنرژیک:** بر روی گیرنده های تحت تاثیر EP و NE اثر تحریکی دارند
- **سمپاتومیمتیک:** داروهای فعال کننده گیرنده های آدرنرژیک یا مقلد ناقلین عصبی سیستم آدرنرژیک
- **سمپاتولیتیک:** داروهای مهار کننده اثرات بعد گانگلیونی سیستم سمپاتیک

تأثیر بر سیستم قلب و عروق

□ قلب

□ عروق

□ آگونیستهای α_1

□ آگونیستهای β_2

□ آگونیستهای دوپامین

کاربردهای بالینی سمپاتومیمتیک ها

■ چشم:

■ برای میدریاز: فنیل افرین

■ رفع قرمزی چشم: نفازولین

■ رفع احتقان بینی و آلرژی فصلی:

■ فنیل افرین، نفازولین

■ آسم و تنگی نفس:

■ سالبوتامول



کاربردهای بالینی سمپاتومیمتیک ها

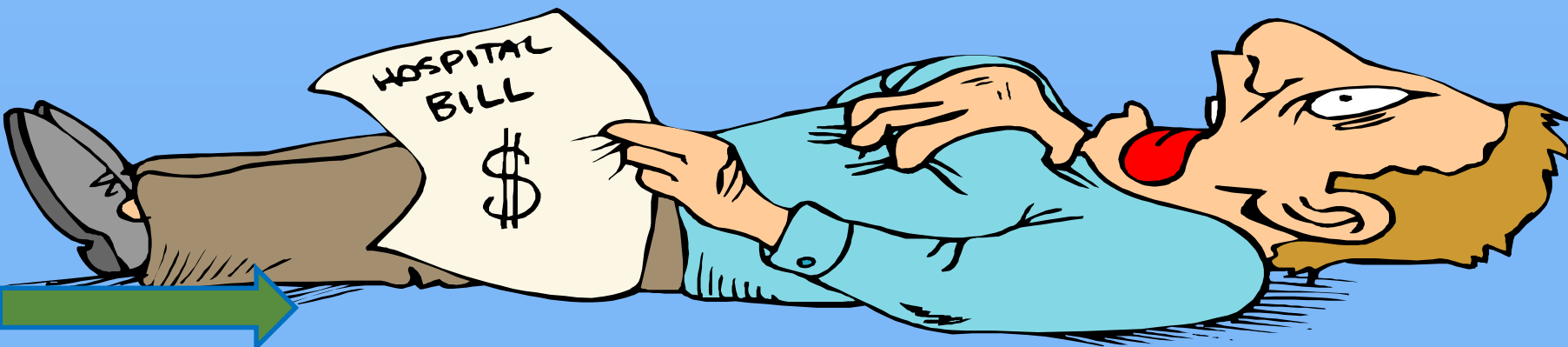


■ قلب:

■ درمان ایست قلبی: اپی نفرین

■ درمان برخی شوکها: دوپامین

■ آنافیلاکسی: اپی نفرین



کاربردهای بالینی سمپاتومیمتیک ها

■ دستگاه تناسلی

■ پیشگیری از زایمان زودرس : ریتودرین

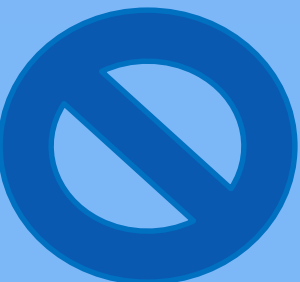
■ سیستم عصبی

■ کاهش عوارض سندرم ترک مواد مخدر: کلونیدین



انواع با اثر غیر مستقیم

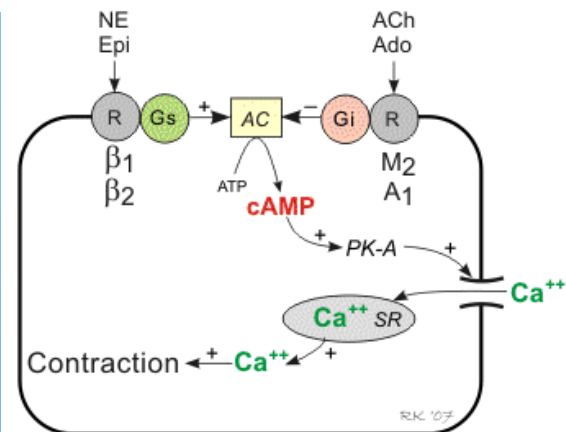
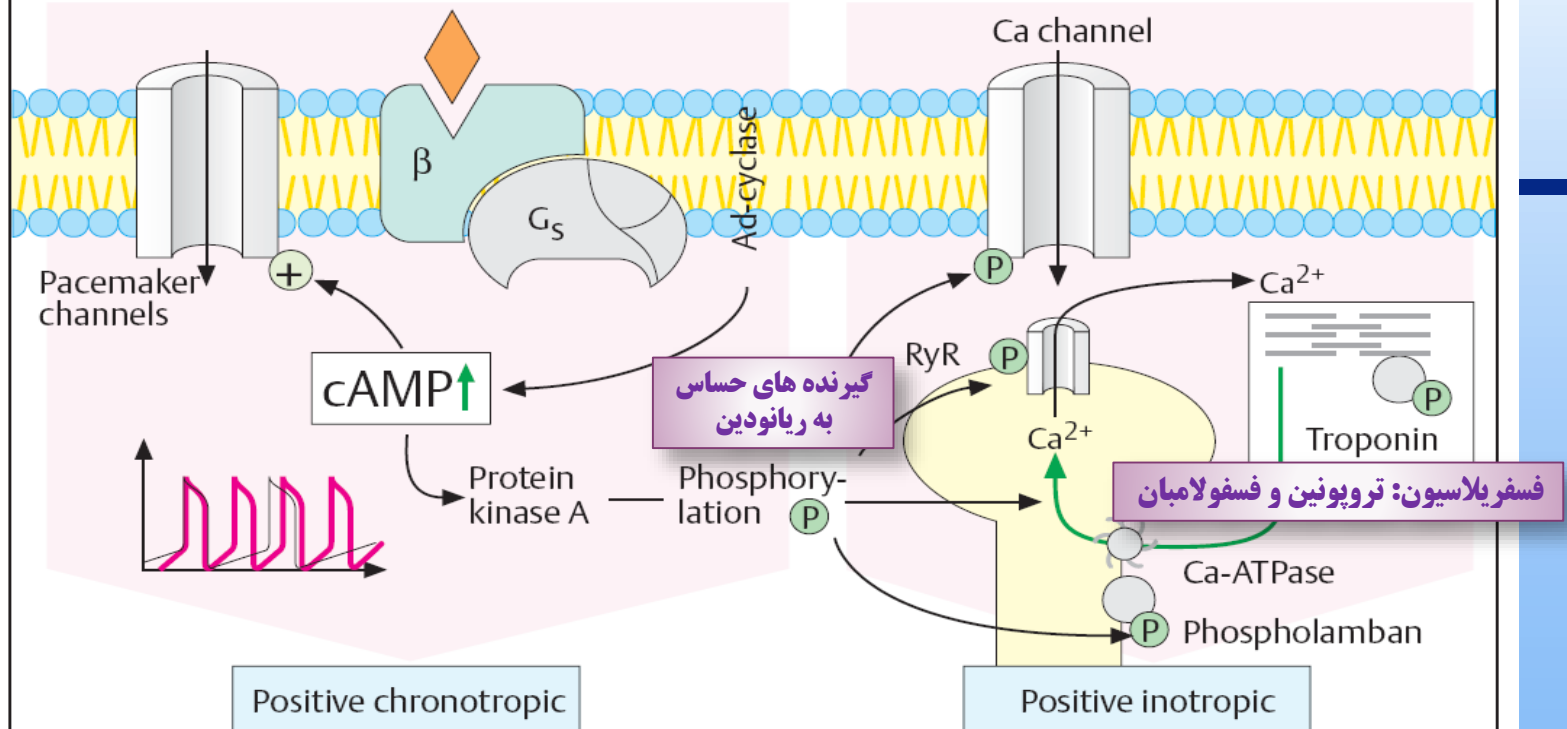
- انواع رها کننده های دوپامین و نوراپی نفرین
(آمفتامین، متیل فنیدات)
- انواع مهارکننده بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین
(کوکائین، ضد افسردگی ها)



Cardiostimulation

- **تحریک گیرنده بتا:** افزایش cAMP و تقویت تمام اعمال قلب از جمله قدرت انقباض، تعداد ضربان قلب و سرعت هدایت
- **در فیبرهای پيس میکر:** کانالهای وابسته به cAMP فعال می شوند و تقویت دیپلاریزاسیون دیاستولی
- **افزایش cAMP:** تقویت PKA: فسفریلاسیون: کانال کلسیم نوع L و گیرنده های حساس به ریانودین (RyR) و افزایش کلسیم داخل سلولی: تقویت عضله قلب
- **شلی سریعتر عضله قلب:** با فسفریلاسیون: تروپونین و فسفولامبان

B. Cardiac effects of catecholamines



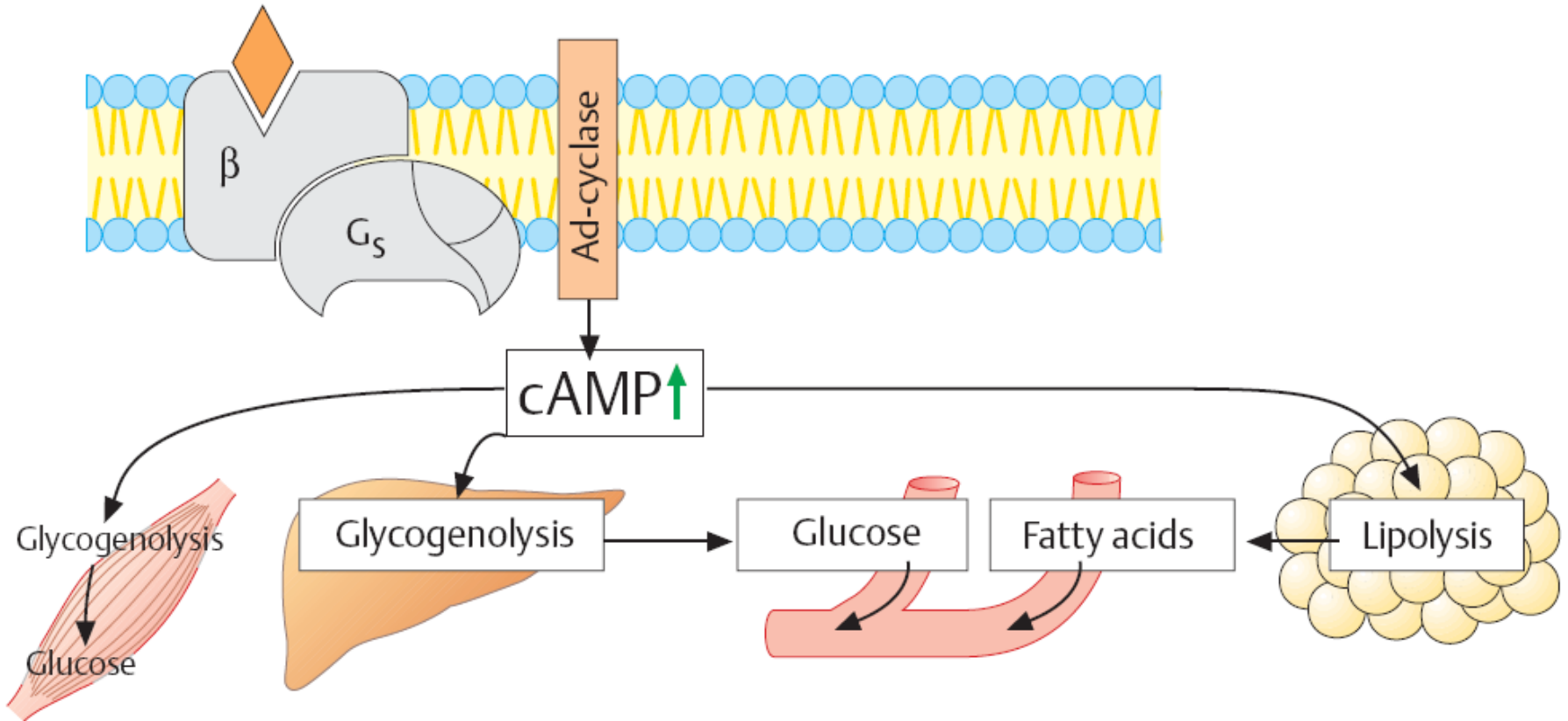
R, receptor; G_s and G_i , stimulatory and inhibitory G-proteins; AC, adenylyl cyclase; PK-A, protein kinase A; SR, sarcoplasmic reticulum; α and β , alpha and beta-adrenoceptors; Epi, epinephrine; NE, norepinephrine; ACh, acetylcholine; M_2 , muscarinic receptor; A_1 , adenosine (Ado)

اعمال متابولیک

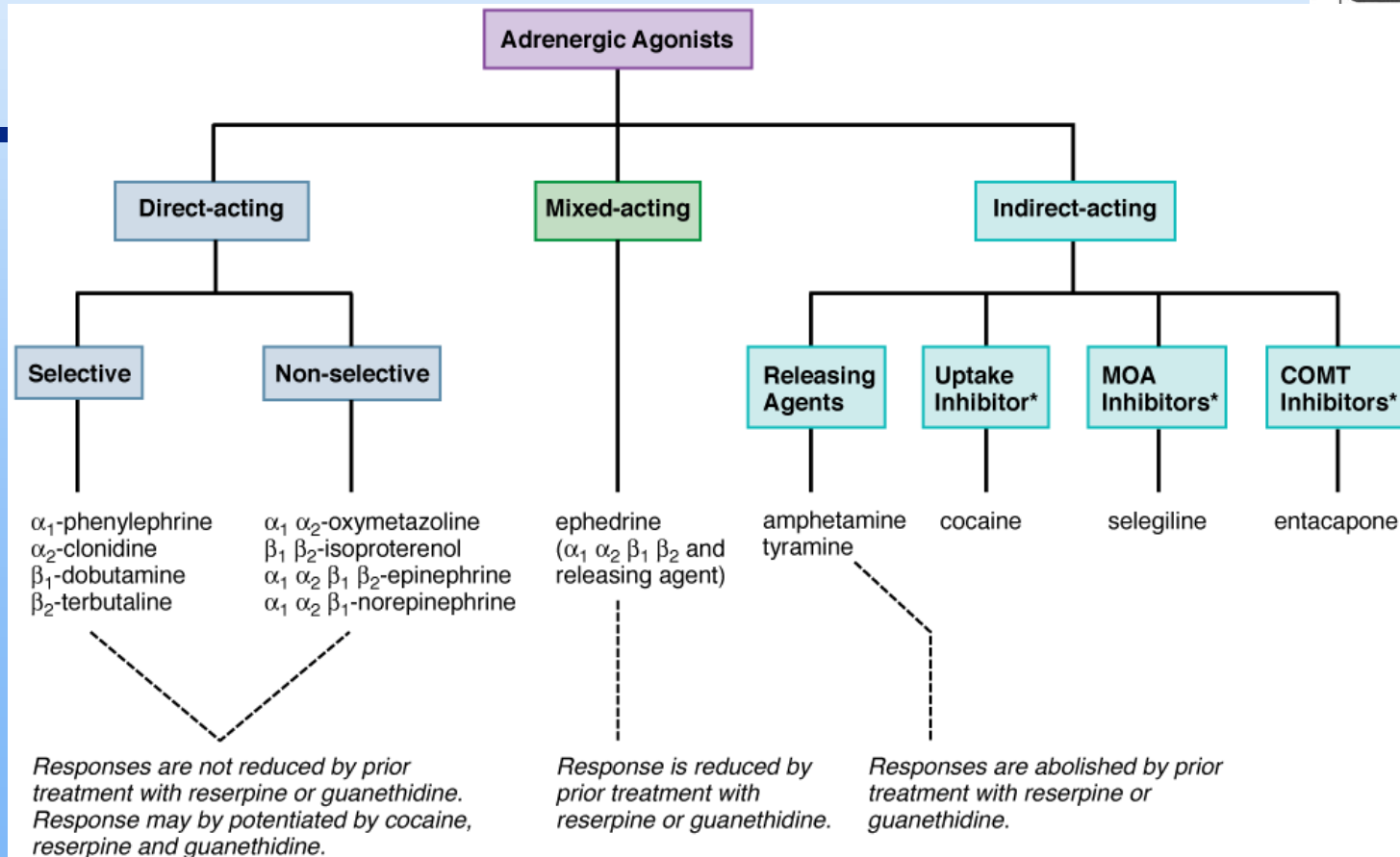
- **تحریک $\beta 2$** : افزایش cAMP افزایش عمل گلیکوژنولیز (تبدیل گلیکوژن به گلوکز) در کبد و عضله و در نهایت افزایش قند خون
- **تحریک گیرنده های $\beta 2$ - and $\beta 3$** : در بافتهای چربی: تبدیل تری گلیسیرید به اسیدهای چرب و ورود به خون

اعمال متابولیک

C. Metabolic effects of catecholamines



ADRENERGIC AGONISTS



DIRECT-ACTING

Albuterol
Clonidine
*Dobutamine**
*Dopamine**
*Epinephrine**
*Isoproterenol**
Metaproterenol
Methoxamine
*Norepinephrine**
Phenylephrine
Ritodrine
Terbutaline

INDIRECT-ACTING

Amphetamine
Tyramine

DIRECT and INDIRECT ACTING (mixed action)

Ephedrine
Metaraminol

Drug Actions: Agonists

▣ Receptors

▣ α agonists

- ▣ α_1 : treat hypotension and shock
 - ▣ phenylephrine
- ▣ α_2 : treat hypertension
 - ▣ clonidine (local effect: increase blood pressure)

▣ β agonists

- ▣ nonselective: Cardiovascular disorders
 - ▣ isoproterenol
 - ▣ dobutamine
- ▣ β_2 : Asthma
 - ▣ terbutaline
 - ▣ albuterol

Drug Actions: Antagonists

■ Receptors

■ α Antagonists

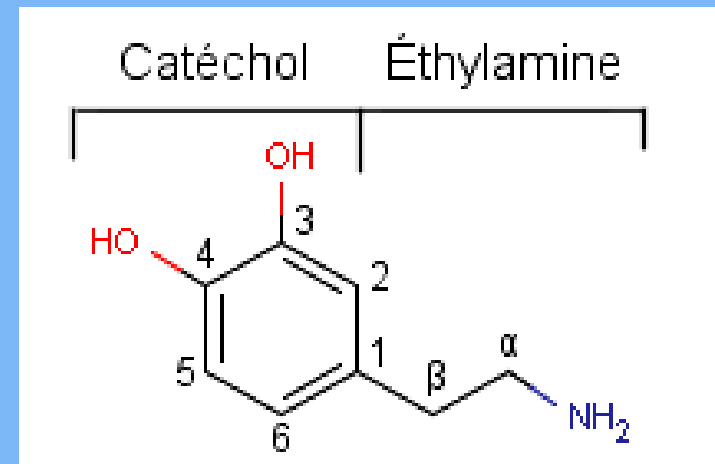
- α_1 antagonists: anti-hypertensive
 - prazosin
- α_2 antagonists: cause hypertension
 - yohimbine: male sexual dysfunction
- Ergot alkaloids

■ β Antagonists (β blockers)

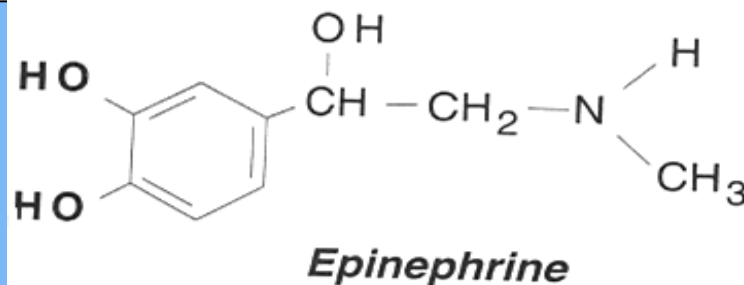
- nonselective: anti-hypertensive
 - propranolol
- β_1 antagonists: fewer adverse effects
 - atenolol: limited brain penetration
- β_2 antagonists would worsen asthma

Catecholamines

Agonists



<i>Drug</i>	<i>Receptors</i>
EPINEPHRINE	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
NOREPINEPHRINE	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$
ISOPROTERENOL	β_1, β_2
DOBUTAMINE	$\beta_1 (\alpha_1)$
DOPAMINE	D1 (α_1 and β_1 at high doses)



Epinephrine

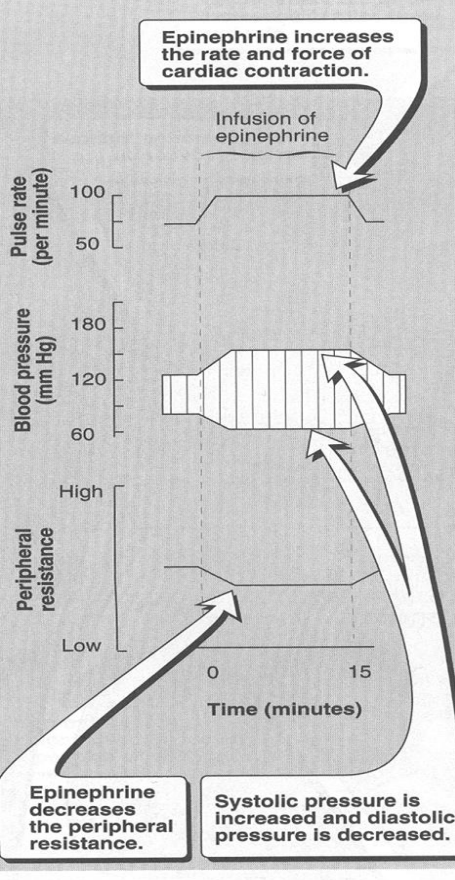
$\alpha 1: \text{EP} \geq \text{NE} > \text{ISP}$

$\beta 1: \text{ISP} > \text{EP} = \text{NE}$

$\beta 2: \text{ISP} > \text{EP} > \text{NEP}$

- با مقادیر کم با اثر بر گیرنده بتا: وازودیلاتاسیون
- با مقادیر زیاد با اثر بر گیرنده الفا: انقباض عروق

اثرات قلب و عروقی اپی نفرین



■ **گیرنده بتا ۱:** اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت: افزایش

برون ده قلبی: افزایش نیاز به اکسیژن

■ **گیرنده بتا ۲:** وازودیلاتاسیون عروق کبد و عضله اسکلتی

■ **گیرنده الفا ۱:** انقباض عروق پوست، غشای مخاطی و شکمی

کاهش جریان خون کلیوی

■ افزایش فشارخون سیستول و مقدار کمی کاهش دیاستول به دلیل کاهش مقاومت

محیطی (وازدیلاتاسیون بعضی از عروق)

اپی نفرین یا آدرنالین



■ **دستگاه تنفس:** گیرنده بتا ۲: برونکودیلاتاسیون: درمان شوک

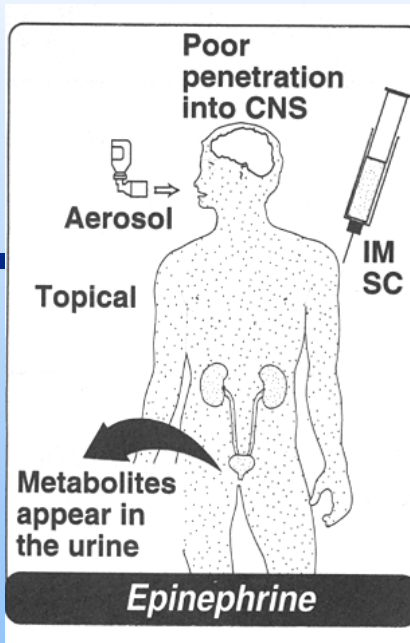
■ **هیپر گلیسمی:** بتا ۲: افزایش گلوکوزنولیز در کبد و آزاد کردن گلوکاگون؛ الفا ۲: کاهش آزاد شدن انسولین

■ **لیپولیز:** گیرنده بتا ۲ و ۳

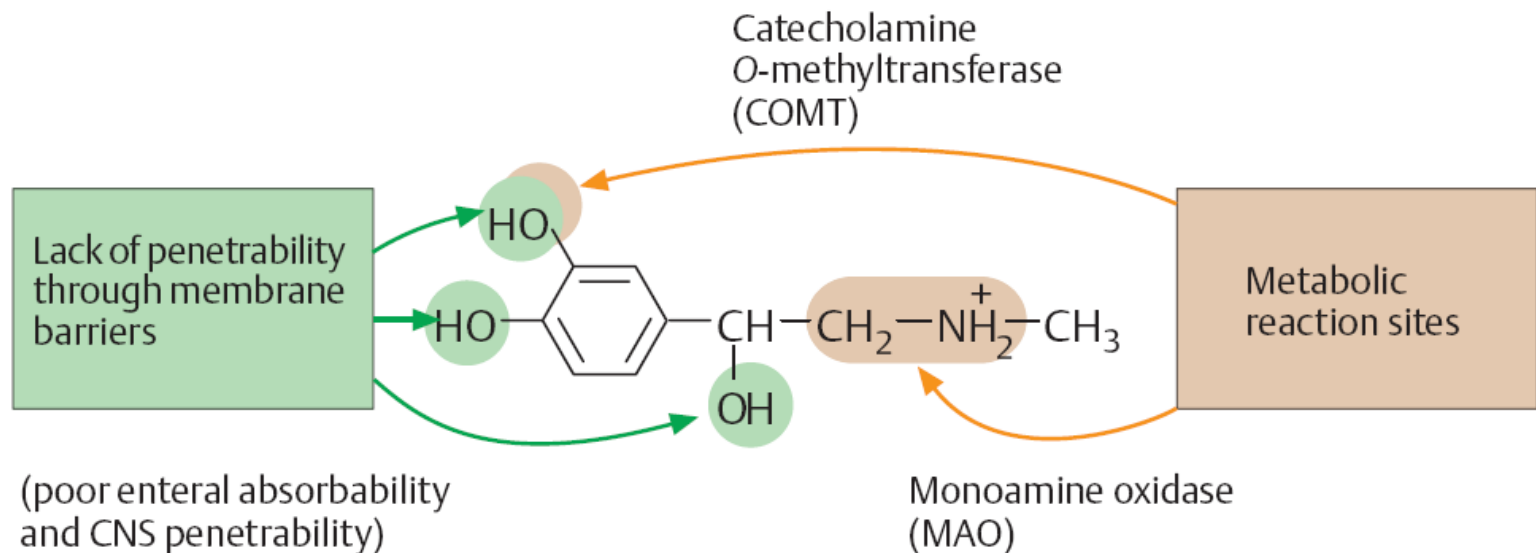
■ **کاربرد:** آسم حاد، شوک آنافیلاکتیک، گلوکوم، در بی حسی موضعی، بند آوردن خونریزی های مخاطی

فارماکو کینتیک

- دوام اثر کم و شروع اثر سریع
- غیر فعال شدن در روده و عدم جذب خوراکی
- دفع به صورت متابولیک



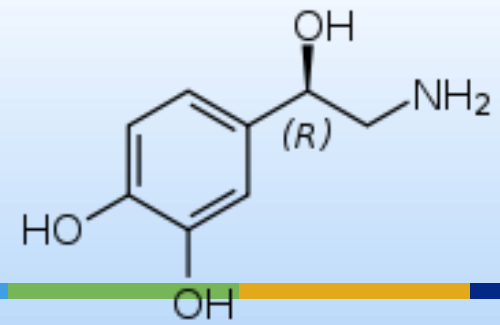
B. Structure-activity relationship of epinephrine



عوارض جانبی

- اختلال CNS: مانند ترس، تنش عصبی، سر درد، لرزش، اضطراب
- خونریزی مغزی به علت افزایش فشارخون
- آریتمی قلبی

Norepinephrine



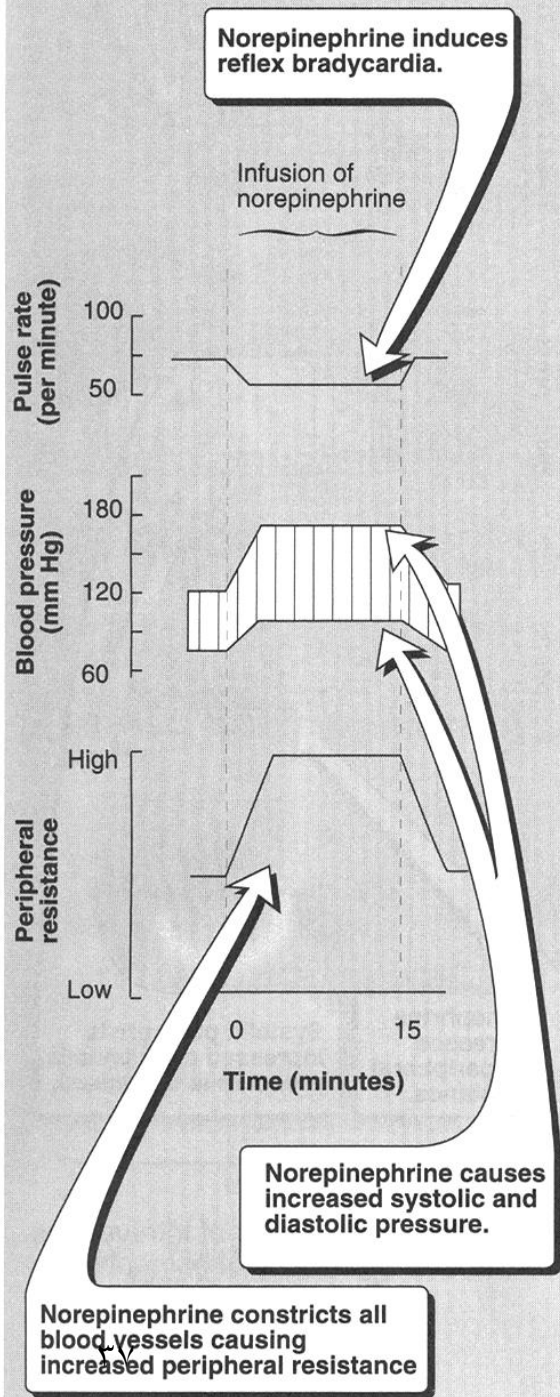
■ بیشتر گیرنده های الفا تحت تاثیر قرار می گیرند

$\alpha 1: EP \geq NE \gg ISP$

$\beta 1: ISP > EP = NE$

$\beta 2: ISP > EP \gg NE$

قلب و عروق



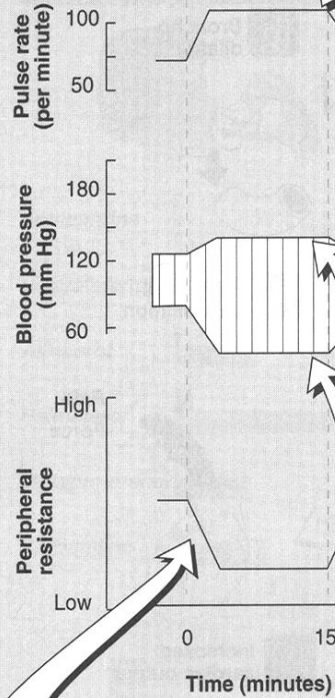
- انقباض شدید عروق از طریق گیرنده الفا
- اثر اینوتروپیک مثبت
- افزایش مقاومت محیطی و افزایش فشار دیاستول و سیستول
- در بدن افزایش فشارخون: افزایش رفلکس فعالیت واگ به علت تحریک بارورسپتورها: برادی کاردی رفلکسی: تجویز آتروپین مشاهده اثر تاکیکاردی

قلب و عروق

- افزایش قدرت انقباضی و ضربان قلب: افزایش برون ده قلب و فشار سیستول
- اتساع شریانها: کاهش مقاومت محیطی و کاهش فشار دیاستول

Isoproterenol causes vasodilation, but strongly increases cardiac force and rate.

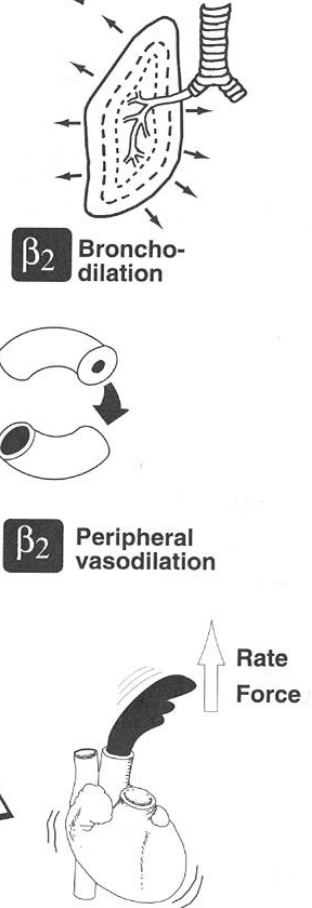
Infusion of isoproterenol

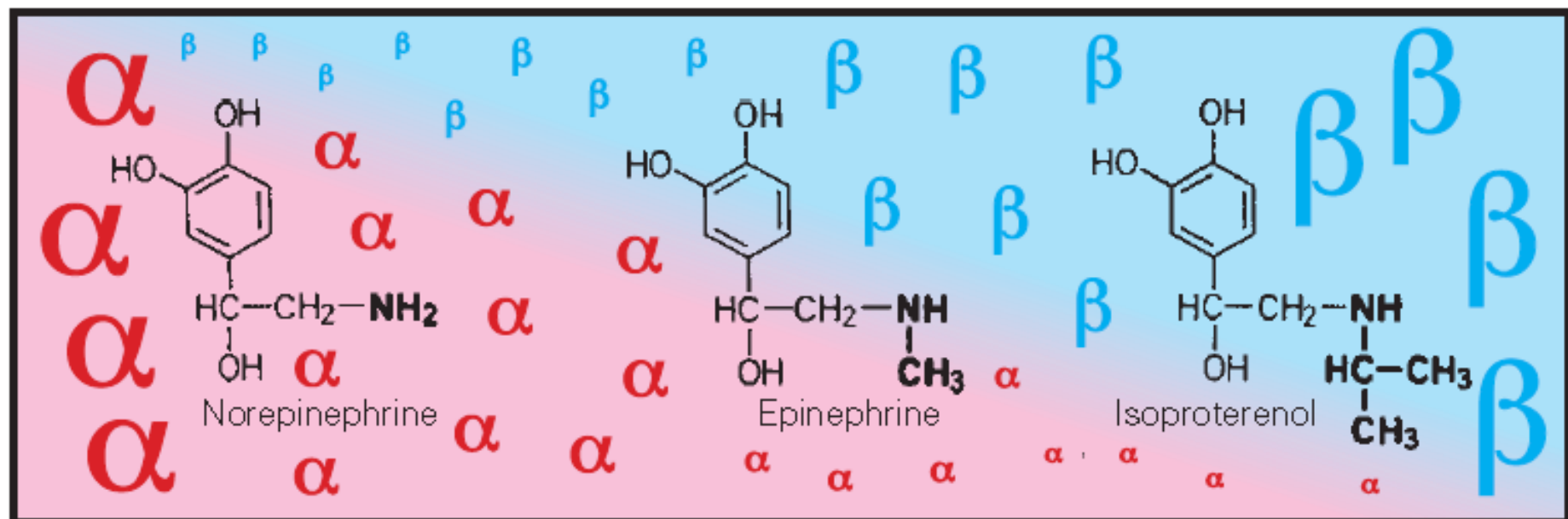


Isoproterenol causes a significant decrease in peripheral resistance.

Isoproterenol causes markedly decreased diastolic pressure, with moderately increased systolic pressure.

Isoproterenol



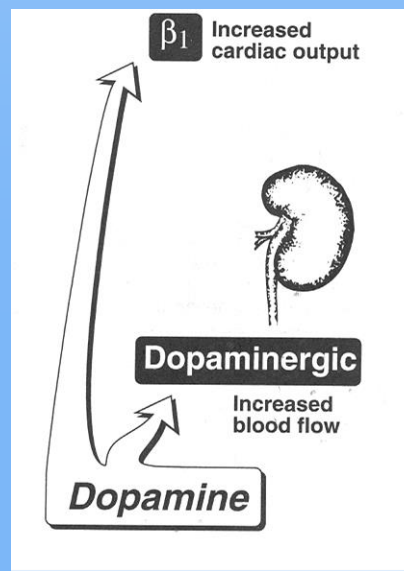


Dopamine

D1 (α 1 and β 1 at high doses)

■ Complex mixture of α and β effects

(with no particular selectivity), indirect sympathomimetic actions, and direct action on dopamine receptors



PHARMACOLOGICAL EFFECTS:

- **Vasodilation** in renal and mesenteric beds, mediated by dopamine receptors.
- **Cardiac Stimulation** - increase in rate, force, cardiac output, mediated by β_1 -receptors.
- **Vasoconstriction** - at high concentrations, mediated by α_1 -receptors.
- **THERAPEUTIC USES:** Shock/Chronic Refractory Congestive Failure

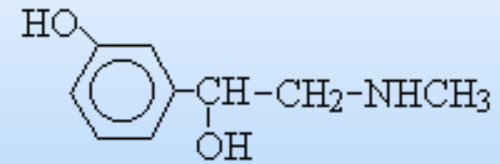
Dobutamine

- β_1 agonist

- **تحریک قلبی:** بیشتر قدرت قلب تا ضربان آن تحت تاثیر قرار می گیرد و در نتیجه برون ده قلبی بدون افزایش قابل توجه ضربان قلب افزایش می یابد.
- **کابرد:** نارسایی احتقانی قلب



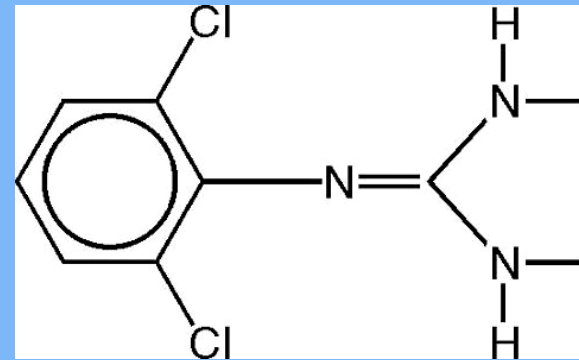
Phenylephrine



- غیر کاتکول: سوبسترا COMT نمی باشد
- الفا ۱ آگونیست
- منقبض کننده عروق و افزایش فشار خون دیاستول و سیستول
- کاربرد: ضد احتقان
- **Adult Cold** Tab. Acetaminophen 325mg + **phenylephrine HCl** 5mg+chlorpheniramine maleate 2mg
- **Antihistamine decongestant** Tab. Pseudoephedrine HCl 30mg + **Phenylephrine HCl 5mg** + Chlorpheniramine maleate 2.5mg

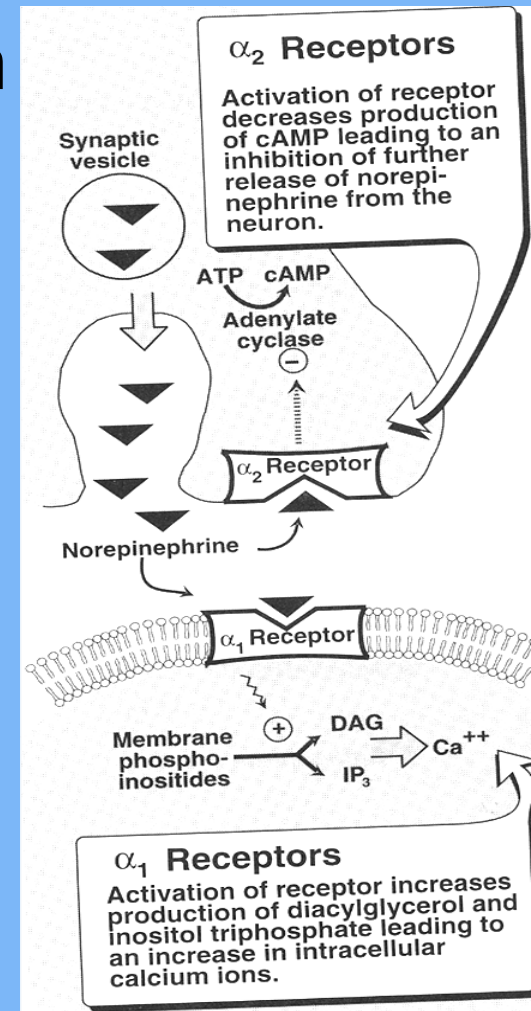
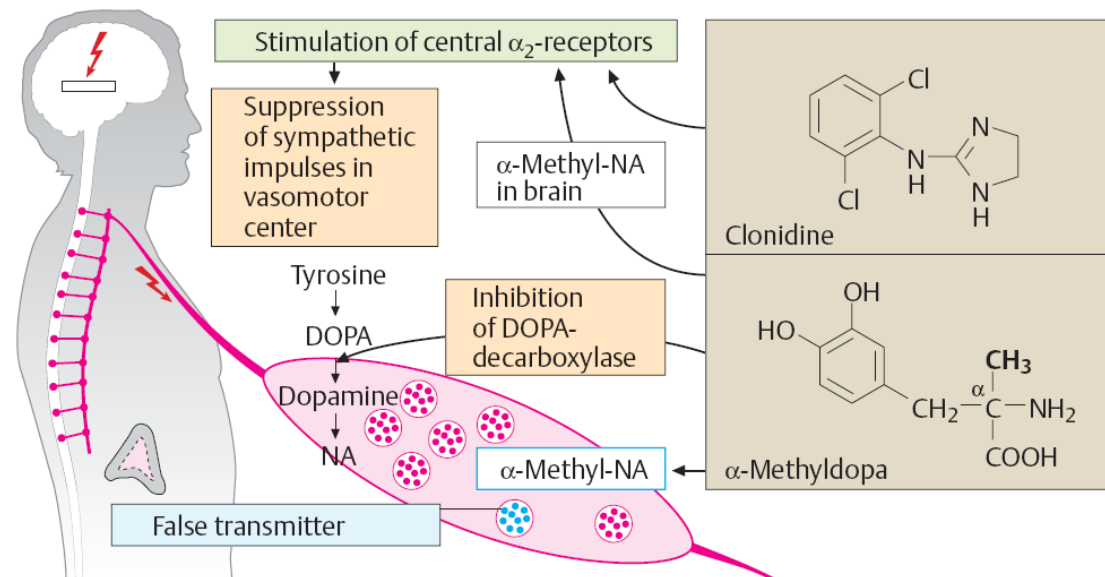


Clonidine



- stimulates α_2 -adrenoreceptors in the brain stem

A. Inhibitors of sympathetic tone



کاربرد کلونیدین

■ کنترل افزایش فشار خون

■ کاهش علائم سندروم محرومیت به اویپوئیدها، نیکوتین، الکل و ...

■ ضد درد عصبی، پیشگیری میگرن

■ کنترل بیش فعالی با نقص توجه

■ اختلالات عروقی همراه با یائسگی

α_2 adrenergic agonists

■ Brimonidine (Alphagan®)

- اگونیست محیطی گیرنده الفا -۲ که باعث انقباض عروق و کاهش ترشح مایع زلالیه در چشم می شود
- همچنین باعث افزایش ترشح پروستاگلاندین و شل شدن عضلات مژگانی و در نتیجه همچنین خروج مایع زلالیه می شود
- ضد گلوکوم



■ Tizanidine (Sirdalud®)

- a centrally acting α_2 adrenergic agonist and muscle relaxant



EPHEDRINE

- مکانیسم: اثرات مستقیم روی گیرنده های الفا و بتا و باعث آزاد شدن ناقلین عصبی
- اثرات داروشناسی: انقباض عروق، اینوتروپیک مثبت، اتساع راه های هوایی، میدریاز و تحریک CNS
- کاربرد: آسم، احتقان بینی، نارکولپسی، ایجاد میدریاز، درد اختلال قاعدگی
- خوراکی موثر
- از سد خونی-مغزی عبور می کند
- احتمال تاکیفیلاکسی به بعضی از اثرات آن

AMPHETAMINE

■ محرک مرکزی

■ سوء استفاده

■ آزاد کردن میانجی های عصبی

■ الفا: افزایش فشار خون با انقباض عروق

■ بتا: تقویت قلب

■ ترکیبات مشابه: مت آمفتامین، متیل فنیدیت (ریتالین) و متیلن دی اکسی مت آمفتامین (X)

■ کاربرد: به علت سوء استفاده توصیه نمی شود

*نارکولپسی، بیش فعالی

Some adverse effects observed with adrenergic agonists



Arrhythmias



Headache



Hyperactivity



Insomnia



Nausea



Tremors

آنتاگونیستهای آدرنرژیک



Adrenergic Blockers

α -BLOCKERS

- Doxazosin*
- Phenoxybenzamine*
- Phentolamine*
- Prazosin*
- Terazosin*

β -BLOCKERS

- Acebutolol*
- Atenolol*
- Labetalol*
- Metoprolol*
- Nadolol*
- Pindolol*
- Propranolol*
- Timolol*

DRUGS AFFECTING NEUROTRANSMITTER UPTAKE OR RELEASE

- Cocaine*
- Guanethidine*
- Reserpine*

آنتاگونیستهای آدرنرژیک

آنتاگونیستهای گیرنده های α

آنتاگونیستهای اختصاصی α_1 (پرازوسین، ترازوسین)

آنتاگونیستهای اختصاصی α_2 (یوهیمبین)

آنتاگونیستهای گیرنده های β

آنتاگونیستهای اختصاصی β_1 (آتنولول، متوپرولول)

آنتاگونیستهای غیر اختصاصی (پروپرانولول، تیمولول)

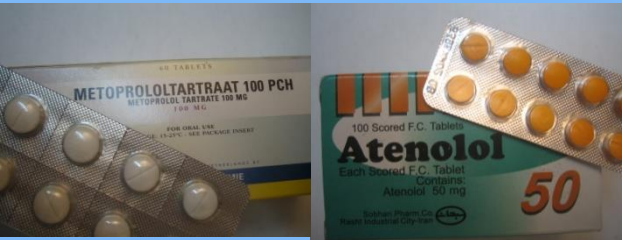
کاربرد بالینی مهارکننده های گیرنده α_1

■ هیپرتروفی پروستات (BPH) و پرفشاری خون

■ پرازوسین، ترازوسین



کاربرد بالینی مهارکننده های β



■ پر فشاری خون: همه بتابلوکرها

■ آریتمی: اسمولول

■ میگرن: پروپرانولول

■ انواعی از لرزش ها و علائم اضطراب:
پروپرانولول

■ پرکاری تیروئید: پروپرانولول

■ گلوکوم: تیمولول

■ آنژین صدری: پروپرانولول و آتنولول

