



Pharmacology

Subject :

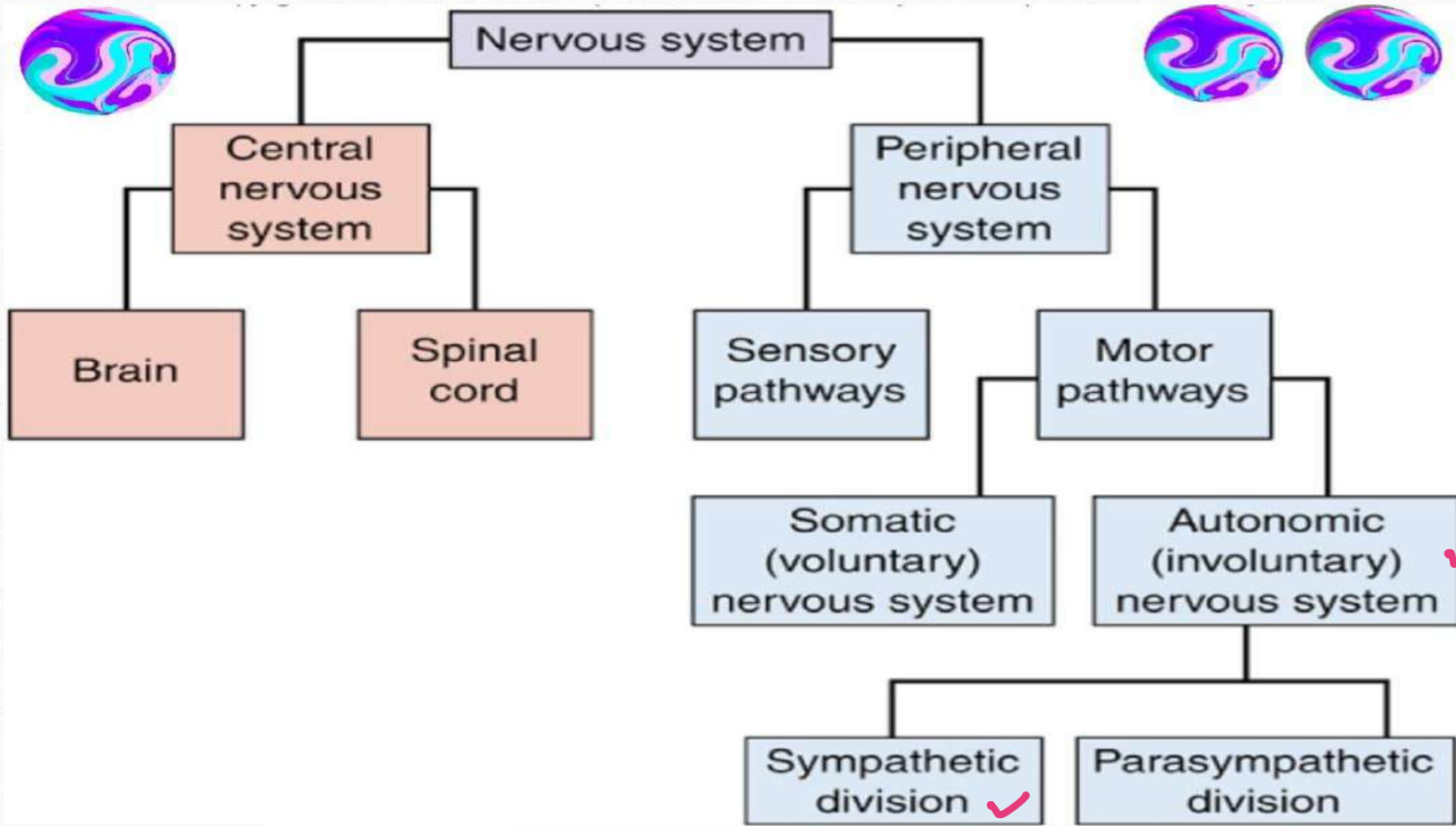
Lec no : 15

Done By : Raneem Azzam

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

*Adrenergic
Pharmacology*

*(1)
sympathomimetics*



Autonomic nervous system

It regulates involuntary functions of the body which •
are:

- 1-Cardiovascular system(CVS)
- 2-Smooth muscles fibres(SMF)
- 3- Exocrine glandsAutonomic

Autonomic nervous system includes :

-Sympathetic - Parasympathetic

Sympathetic vs. Parasympathetic **Structural** Differences

	Symp	Parasymp
Point of CNS Origin	T1 → L2 (thoracolumbar)	Brainstem, S2 → S4 (craniosacral)
Site of Peripheral Ganglia	Paravertebral – in (sympathetic chain) (معناها انو ال ganglia موحدة جنب ال vertebrae ع طول)	On or near target tissue
Length of preganglionic fiber	Short	Long
Length of postganglionic fiber	Long	Short

Central nervous system

Peripheral nervous system

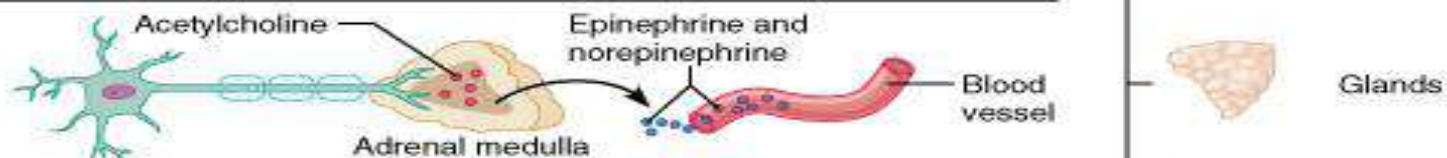
Effector organs

Somatic nervous system



Autonomic nervous system

Sympathetic division



Parasympathetic division



Key:

— = Preganglionic axons (sympathetic)

- - - = Postganglionic axons (sympathetic)

— = Myelination

— = Preganglionic axons (parasympathetic)

- - - = Postganglionic axons (parasympathetic)

الي بصير مرات انت لما تتعرض لخطر او متوتر الي يكون غالب هو sympathetic ،،، اما بالليل الي يغلب هو parasympathetic ليه؟ لانو انا بحاجة ل function of heart rate organ عندي بالجسم تقل زي

أكيد في استثناء ←

خلينا نتذكر انو انت لما تعصب او بتظهر حاجة تخوفك مفروض هون ال two systems working together to keep the function in balanced

هون مرع نقارن ال Effect	Sympathatic action	Parasympathatic action
<p><u>CVS</u></p> <p>Heart</p>	<p>(↑)</p> <p>Increase <u>all</u> cardiac properities</p>	<p>(↓)</p> <p>Decrease all cardiac properities <u>except</u> atrial conduction →</p>
<p>Blood vessels</p>	<p>VC of skin and (mm) ↑</p> <p>VD of skeletal and coronary blood vessels</p>	<p>Non innervated</p>
<p>Blood pressure</p>	<p>Hypertension</p>	<p>Hypotension</p>

مشان هيك لما تخاف من الامتحان او تكون متوتر بتحس انو جسمك بارد

Mucous membrane

ملوش دعوة بـ parasymp...

انت ماشي في الشارع وقابلك حيوان مفترس فجأة رح تعمل ائيه؟ رح يرتفع عندك الادرينالين وتجريبيبي والجري محتاج حاجات مين بعملك هيك ال sympathetic

لانو ال cardiac process تعانو اقل في parasympathetic

Sympathatic action

Parasympathatic action






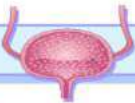


SMF

Eye	Active mydriasis الي خايف بس تتطلع بعيونو بتلاقي حدقة عينو واسعة	Miosis
Bronchi	Bronchodilatation	Bronchocnstriction
GIT	Inhibit motility of wall Contract sphincter	Contract wall Relax sphincter
Urinary tract	Inhibit motility of wall <u>Contract sphincter</u>	Contract wall <u>Relax sphincter</u>
Sex organ	Ejaculation in males Relax uterine wall in female	Erection in male
<u>Exocrine glands</u>	يعني glands الها ducts بتصب ال secretion تاعتها في ال duct (مش بشكل مباشر)	بتشعر فيها بس تنام وتقوم تصحى بذك تروح على التواليت ،، او راجل مريض و بسعل كثير ف بتلاقي بطلع رذاذ excretion
Salivary glands	Thick viscid secretion	<u>Profuse</u> watery secretion غزير
Sweet glands	Increase → (لما بتغاف بتعرف)	No effect

عكسها ال endocrine gland بتصب ال secretion في الدم عطول (بشكل مباشر)

Sympathetic and Parasympathetic Effects on Body Tissues

طبق مثال بس يطلعك حيوان مفترس كيف بتكون حالة كل عضو بجسمك

BODY TISSUE/ORGAN	SYMPATHETIC RESPONSE*	PARASYMPATHETIC RESPONSE*
Eye 	Dilates pupils	Constricts pupils
Lungs 	Dilates bronchioles	Constricts bronchioles and increases secretions
Heart 	Increases heart rate	Decreases heart rate
Blood vessels 	Constricts blood vessels	Dilates blood vessels
Gastrointestinal 	Relaxes smooth muscles of gastrointestinal tract	Increases peristalsis
Bladder 	Relaxes bladder muscle	Constricts bladder
Uterus 	Relaxes uterine muscle	
Salivary gland 		Increases salivation

*The sympathetic and parasympathetic nervous systems have opposite responses on body tissues and organs. ✂ ✂

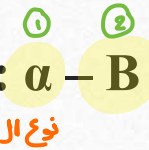
SYMPATHATIC

المتعاطف معاك الي بيحصل بحالتك النفسية هو الي بشتغل

adrenergic • relating to or denoting nerve cells in which adrenaline

2 type:

- ****Chemical transmitter**
- ****Types of (adrenergic) receptors: $\alpha - \beta$**



هه

****Mechanism of actions of adrenergic receptors:**

في محاضرة (8) حلينا شوي عنو

According to ^{*}subunit ← **G protein** نحنا منحد نوع

- **They are G protein coupled receptors**
- **1-Alpha 1: Gq proteins: stimulate**
- **Phospholipase C → ↑IP3 and DAG → ↑ intracellular ca**
- **2-Alpha 2: Gi proteins: decrease adenyl cyclase → ↓ CAMP**
- **3-Beta receptors: Gs proteins: stimulate adenyl cyclase → ↑ CAMP**

Types of G Proteins

- a. G_s (stimulatory) → increased cAMP → activation of specific proteins.
- b. G_i (inhibitory) → decreased cAMP → inhibition of specific proteins.
- c. G_q (query) → increased DAG (diacylglycerol) and IP₃ (inositol triphosphate) → increased intracellular Ca²⁺ and activate PKC (protein kinase C)

Examples:

- β-adrenergic receptors linked to G_s protein
- α₂-adrenergic receptors linked to G_i protein
- α₁-adrenergic receptors linked to G_q protein

Gi, Gs, Gq ← وفيه غيرهم Gp بس هنعمل الي بصوتي



* اعرفوا

Molecular Mechanism of Action of Sympathomimetics

Table 6-3. Characteristics of some important adrenoceptors in the ANS.

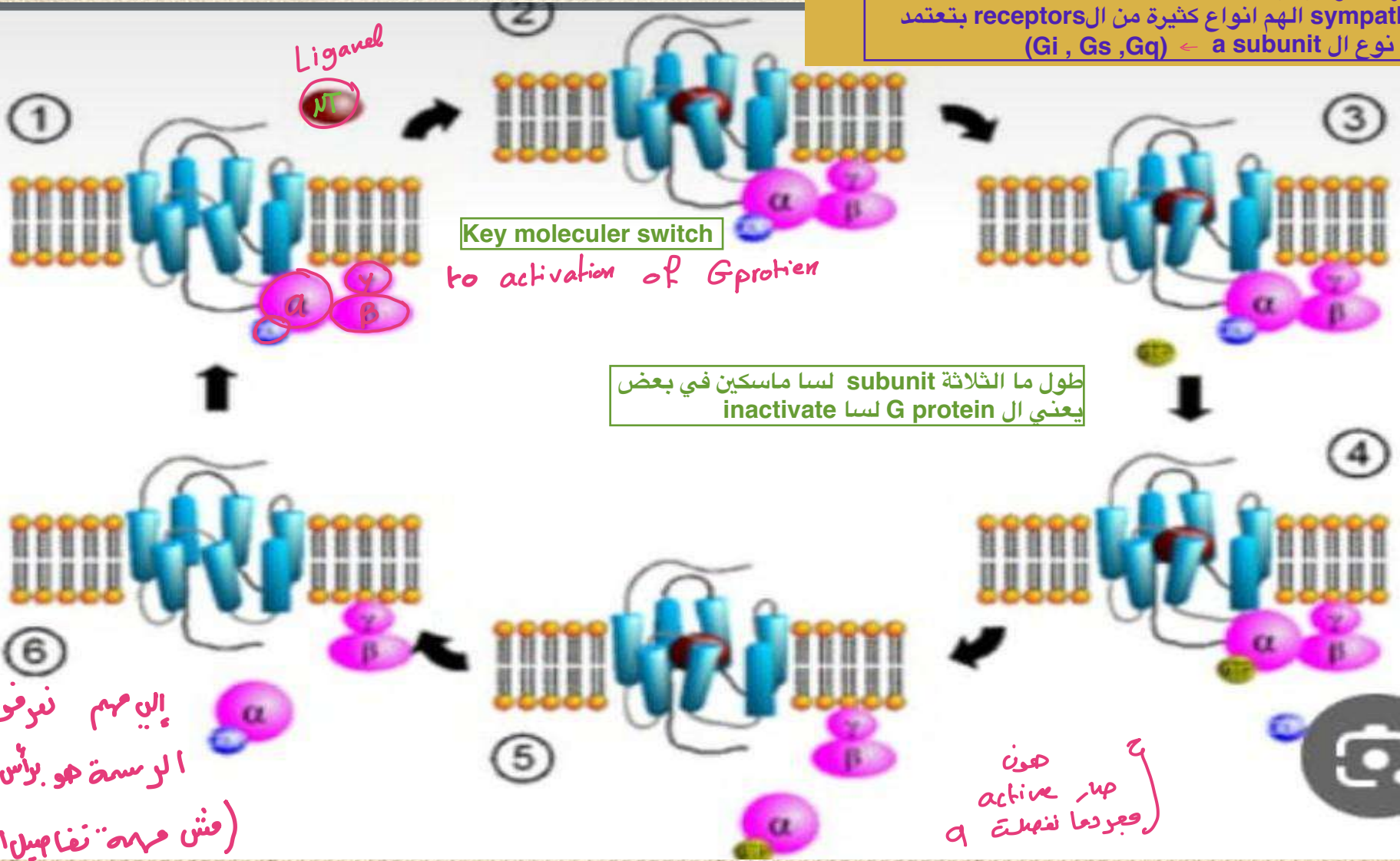
Receptor	Location	G Protein	Second Messenger	Major Functions
α_1	Effector tissues: smooth muscle, glands	G_q	$\uparrow IP_3, DAG$	$\uparrow Ca^{2+}$, causes contraction, secretion
α_2	Nerve endings, some smooth muscle	G_i	$\downarrow cAMP$	\downarrow Transmitter release, causes contraction
β_1	Cardiac muscle, juxtaglomerular apparatus	G_s	$\uparrow cAMP$	\uparrow Heart rate, \uparrow force; \uparrow renin release
β_2	Smooth muscle, cardiac muscle	G_s	$\uparrow cAMP$	Relax smooth muscle; \uparrow glycogenolysis; \uparrow heart rate, force
β_3	Adipose cells	G_s	$\uparrow cAMP$	\uparrow Lipolysis
D_1	Smooth muscle	G_s	$\uparrow cAMP$	Relax renal vascular smooth muscle

اي حاجة منجيب فيها
سيرة ال ca بتزيد يعني
بيحصل contraction

* كل receptors الـ G بروتين خاص فيه (يعتمد على نوع الفا) و بناءً عليه الـ g بروتين بيعطي تعليمات ل لانزيمات جوا ال Cell (DAG, IP3) و بناءً عليه كل انزيم بيعطي أوامر للميديوترز حتى تعمل ال biological function

متى يشتغلو مع بعض α_1 & α_2 ؟ لما يكون α_1 شغال يعمل كونتراكشن والدنيا عندو مولعة لازم فيه حد يهدي شوي الي بصير ف يشتغل α_2 ف بعمل كونترول على الي بصير

احنا لازم نعرف انو كل ال molecular mechanisms action of ال
sympathetic drug الهم انواع كثيرة من ال receptors بتعتمد
الانواع على نوع ال subunit (Gi , Gs , Gq) ←



Key molecular switch
to activation of G protein

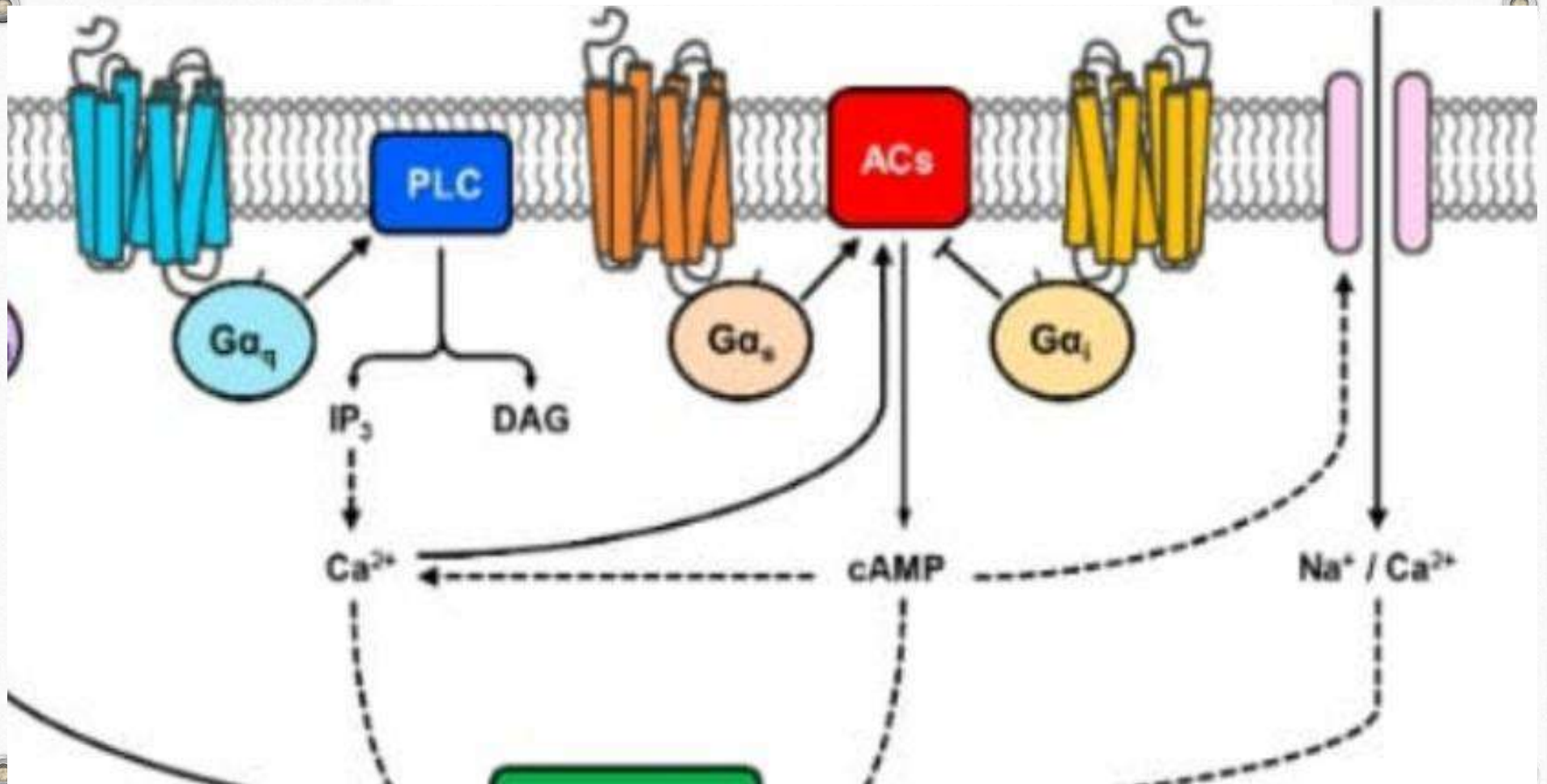
طول ما الثلاثة subunit لسا ماسكين في بعض
يعني ال G protein لسا inactive

هون
active ال
وجردما تفصلت ال

الي مهم نعرفون
الرسمه هو برأس السلايد
(فتش فيه نفاهين الصورة)



Molecular Mechanism of Action of Sympathomimetics



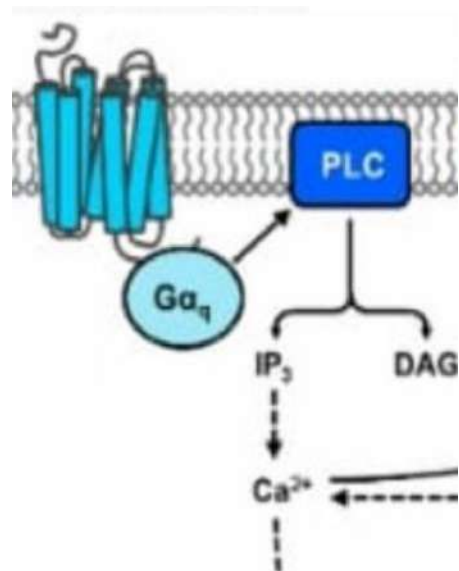
طبعا الموضوع ببلىش تسلسلى لحتى الوظيفة الكاملة الى بدى اياها اخر ايشى تتم ✓

α_1

Phospholipase C → ↑ IP3 and DAG → ↑ intracellular ca

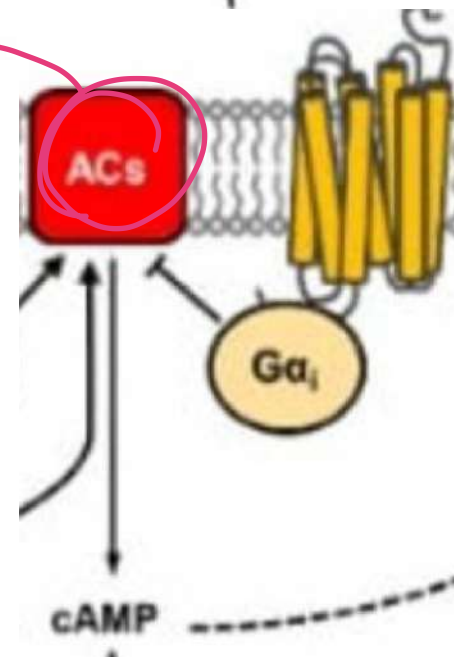
Sympathetic drug ligand receptors
ببلىش بروج وبرتبط فى

ببلىش هون ال Gq
يعطى اوامر، بعمل
activation PLC

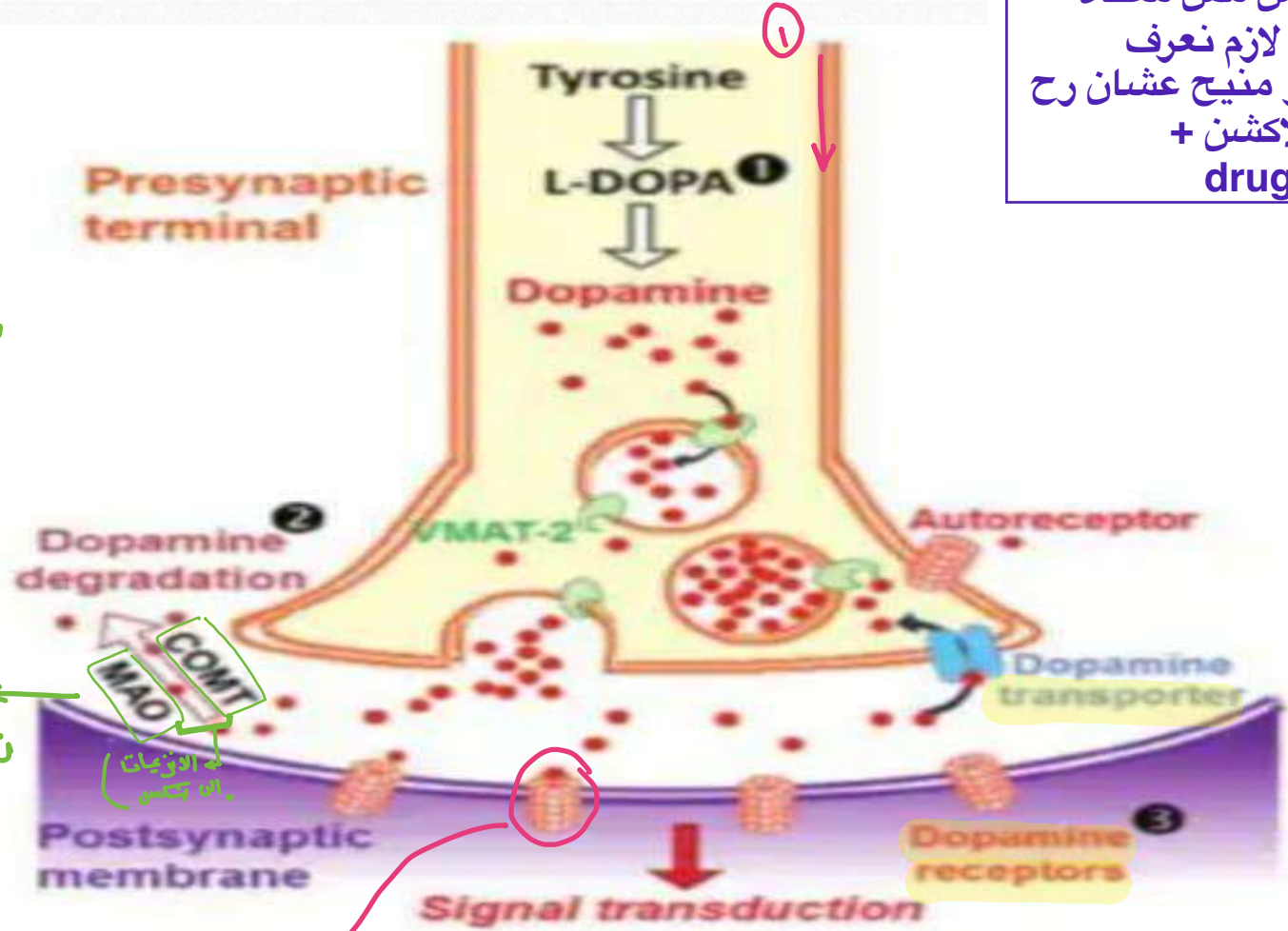


الانزيم الى أثر عليه

2-Alpha 2: Gi proteins: decrease adenyl cyclase → ↓ CAMP



* احنا مرينا عليه بسرعة لانك مفرض عارفو من الفسيو بس مش معناه مش مهم لالالال لازم نعرف ال sequence كثير منيح عشان رح نوقف على بعض الاكشن + drug mechanisms



الطريقة (٢) لتخليص
بحصل حاجة اسمها (Reuptake)

طريقة (١) لتخليص

هون بس بدنا
تخليصه منو (بس لوج) ال
الستويسين ايا كان موجود

COMT
MAO
ال ايزون
ال تيس

بس ممكن ربح يعمل
Response

α_1

1-CVS: V.C of skin and mm membrane blood vessels →

ارتدادكوانو جسمك بكون بارد
وانت متوتر

2-SMF: - Eye : Iris ms (dilator pupillae → mydriasis)

ال eye بشتغل عليها 2 muscle

3-Salivary glands

→ muscle one → الين بشتغل عليها
sympathic

← بشتغل عليها 2 receptors
مختلفين

Thick viscid secretion

α_2

(inhibitory)

1-CNS: inhibit sympathetic centres → ↓ sympathetic outflow

2-Presynaptic → It decrease NA release

زي ما حكينا فوق ال الفا ١
بتعمل balance مع الفا ٢

اماكن وجود α_1

اماكن وجود α_2

one Heart → β_1 فيه
receptors
2 Lung → β_2 فيهم
receptors

Beta 1

- 1-CVS: Heart: Increase all cardiac properties (Contractility-Conductivity-Excitability-Heart rate) and C.O.P -O₂ consumption . → انذكر بس بتكون حايض
- 2-SMF: - Eye : Ciliary epithelium → ↑ aqueous secretion (↑IOP) → هاي موجودة جوا
- 3-Other actions:
 - Kidney: Renin secretion •
 - CNS: ↑ sympathetic outflow

لاصلوة ديسوا بالكم
عليها *

Beta 2

بتلفن
الدنيا

في ال Lungs عندي
receptors B₂
معلومة نبحث عليها
الدكتور

- 1-CVS: VD of skeletal and coronary blood vessels
- 2-SMF: - Eye: Ciliary epithelium → ↑ aqueous secretion (↑ IOP)
- -Bronchi: relaxation → بس تركض انا بعاجبة انك تأفد نفس
- -GIT and urinary wall : relaxation
- -Uterus: relaxation
- 3-Other actions:
- -Liver: Glycogenolysis → ↑ glucose
- -Skeletal muscles: - Muscles tremors
- -↑ uptake of K by skeletal muscles → Hypokalemia

Beta 3

- Fat cells : ↑ lipolysis



Diameter of blood vessels



Vasoconstriction → increased afterload ≡ high TPR



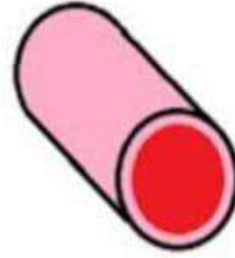
Vasodilation → decreased afterload ≡ low TPR



Normal cross-section



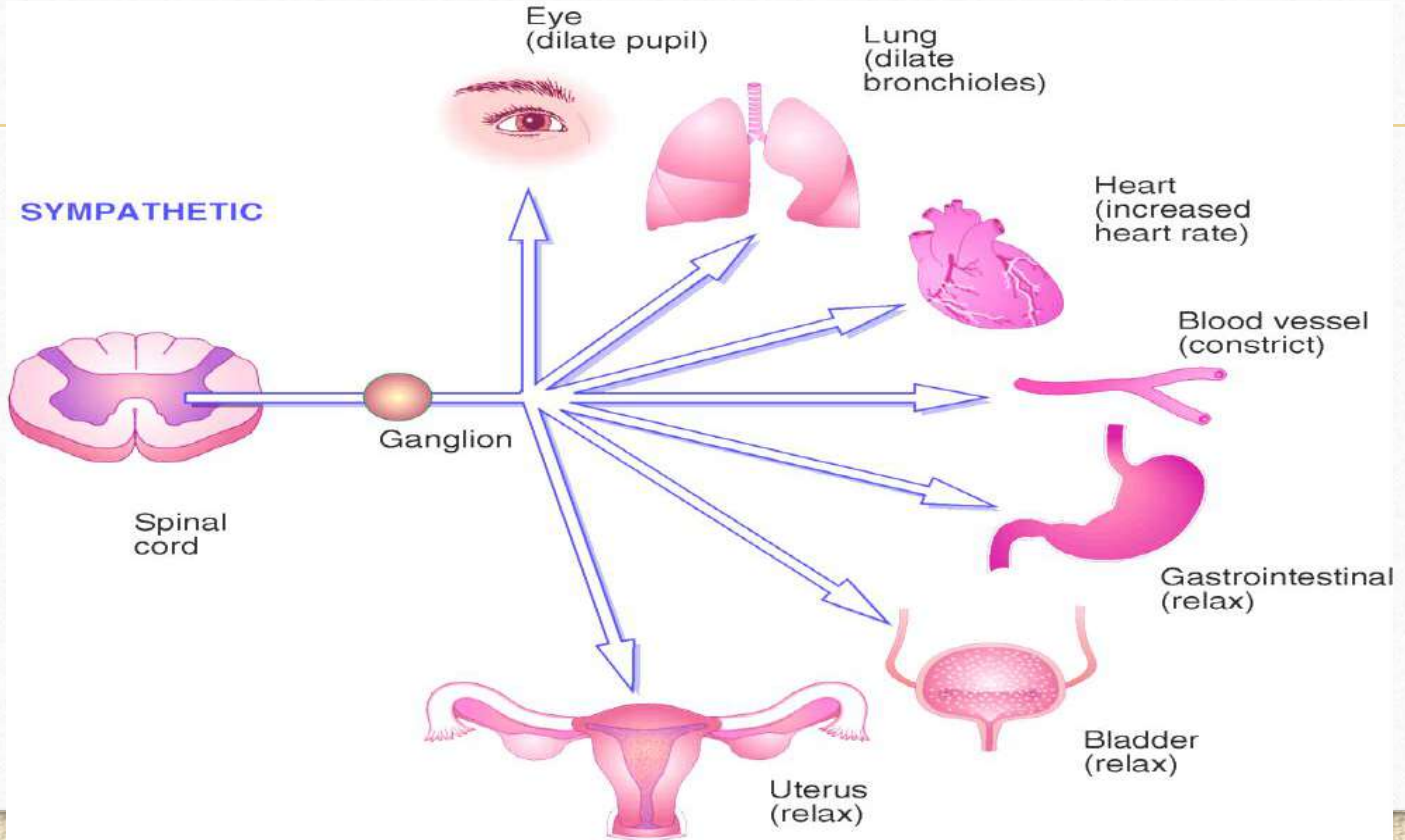
Vasoconstriction



Vasodilation

مراجعة

SYMPATHETIC RESPONSES



- **Sympathomimetics**

- **Drugs that produce actions similar to sympathetic nerve stimulation.**

انا ك دكتور ممكن احتاج ادوية تشتغل عليه ال sympathetic ،، بالطريقة الفسيولوجية الي هو يشتغل عليها بس انو انا عملتها لغرض معين

- **Classifications:**

- **1-According to Chemistry:** →

عالم حسب تركيبه ابيه

- **2. According to Mechanism of Action:** →

عالم حسب
بشغل ازاى

1-According to **Chemistry**:

صهم نعرفهم

الفرق بينهم في ال pharmacokinetic

Catecholamines	Non-catecholamine
- <u>Contain catechol nucleus</u>	- <u>Don't</u> contain catechol nucleus
- Not absorbed orally	- Well absorbed orally
- Rapid onset, short duration	- Slow onset, long duration
- can not pass BBB	can pass BBB
- Metabolized by MAO and COMT.	- Not metabolized by MAO or COMT
- Adrenaline, noradrenaline Dopamine, Isoprenaline, Dobutamine.	- Ephedrine, Amphetamine

يتكسر بسرعة

اخوه

اخوه

احنا رح ناخذ عن الادريينالين بالديتيلز الباقي ياريت تعرفو عن الريسبتور تاغو و منستخدمو في ائيه

Direct	Indirect	Dual
<p>-Direct stimulation of the receptor include:</p>	<p>Release Nor-adrenaline from vesicles</p>	<p>- Dual mechanism</p>
<p>بتروح ع نفس ال vessel وتزق فيها حتى تطلع Nt مش تروح على ال receptors "لا سمح الله"،* ما بتمشي بطريق واضح لا بتلف براني* وبعدها ال ant يروح يشتغل على receptors</p>		
<p>Effect increased after Sympathectomy (supersensitivity)</p> <p>- No Tachyphylaxis</p>	<p>Absent</p> <p>Present</p>	<p>Present</p> <p>Present</p>
<p>Adrenaline, Noradrenaline Isoprenaline Dopamine Dobutamine</p>	<p>Amphe tamine</p> <p>Tyramine</p>	<p>Ephidrine</p>

هو عيش
 عارفة
 شو وضعهم
 بس
 فاحكة
 عندهم

Catecholamine

**Adrenaline - Noradrenaline -
Dopamine - Isoprenaline, Dobutamine.**

فشن هواری
أو ICU یفلوونو

Adrenaline=Epinephrine

($\alpha + \beta$)

* على صین بیهشتغل ؟

↑

Routes of administration:

local on eye- inhalation- intracardiac- SC- not oral + not IV

Pharmacological actions:

- Systemic effects
- local effects:

* ما نذیق ال Mechanism / كما تسمأ لان كینت بشتغل لادرینالین ؟

الادرینالین بشتغل على كل
انواع الفا و البیتا فهو یعتبر
الاب الروحي لل
sympathetic NS

Table 6-3. Characteristics of some important adrenoceptors in the ANS.

Receptor	Location	G Protein	Second Messenger	Major Functions
α_1	Effector tissues: smooth muscle, glands	G_q	$\uparrow IP_3, DAG$	$\uparrow Ca^{2+}$, causes contraction, secretion
α_2	Nerve endings, some smooth muscle	G_i	$\downarrow cAMP$	\downarrow Transmitter release, causes contraction
β_1	Cardiac muscle, juxtaglomerular apparatus	G_s	$\uparrow cAMP$	\uparrow Heart rate, \uparrow force; \uparrow renin release
β_2	Smooth muscle, cardiac muscle	G_s	$\uparrow cAMP$	Relax smooth muscle; \uparrow glycogenolysis; \uparrow heart rate, force
β_3	Adipose cells	G_s	$\uparrow cAMP$	\uparrow Lipolysis

one Heart → β_1 receptors قلب
2 Lung → β_2 receptors رئتين

تذكر كروا !!

- Systemic effects:

- - Cardiovascular system:

- -heart: adrenaline increase all properties of the cardiac muscle through action on **(B 1)**.
- Increase (↑) heart rate - (↑) contractility- (↑) conductivity
- (↑) excitability and automaticity of the heart - (↑) cardiac output (C.O.P.) and cardiac work

- -Blood vessels: VC of blood vessels of skin, mucous membrane (α_1) → ↑↑ Ca
- VD of coronary and skeletal blood vessels (B2)

حتى يرفع يشغل ال heart

- - Blood pressure (BP):

- -adrenaline increase C.O.P, so increase systolic BP with slight variation in diastolic BP

(يرفع الضغط)

- **2- Eye:**

- **A- pupil size: mydriasis ($\alpha 1$) and decongestion**

عینک بتوسع و انت بتهرب او بتخانق حتی تشوف کویس

- **B- intraocular pressure (IOP) : decrease IOP (in open angle glaucoma)**

* حته بکون عنا توازن *

- **3-Respiratory system:**

- **Bronchodilation :B2**

- **Decongestion due to $\alpha 1$ stimulation of mucous membrane blood vessels**

- **4-GIT**

- **Relax wall (B2) - Contraction of sphincters ($\alpha 1$)**

- **5-Urinary**

- **Relax wall (B2)- Contraction of sphincters ($\alpha 1$)**

- **6-Sex organs**

- **Males : ejaculation ($\alpha 1$)**

- **Females: relaxation of pregnant human uterus (B2).**

- **7-Other actions:**

- 1-Kidney: Renin secretion \uparrow (B1)
- 2-Liver: Glycogenolysis \rightarrow \uparrow glucose (B2)
- 3-Sk. ms: -Muscles tremor(B2)

- - \uparrow uptake of K by sk.ms (B2)

- - Facilitate NM(neuromuscular) Transmission (α 1) •

4-Fat cells: Lipolysis(B3) •

• -CNS: affect sympathetic flow •

لو عمل stimulate للازم يعمل inhibition
ب a2 حتى يصير عننا balance

↳ بالنسبة للادرينالين \leftarrow α_2
بس هتكون راح ينجان سيرتها

- **8- antiallergic action:**

- Adrenaline is the **physiological antagonist of histamine.**

له في ال Lec 14

ظالما local يعني رح احطو على mucous membrane

• - local effects:

- 1- Vasoconstriction (VC) of cutaneous blood vessels (α_1) : used to prolong action of local anesthetics
← حتى يتكون ال absorption تامها بغيره وتشتغل لفترة أطول
- 2- VC of mucous membrane blood vessels of the nose (α_1) : used as nasal pack for hemostasis in epistaxis → ليني بصيصم زعاف
- 3- VC of conjunctival blood vessels (α_1)
- 4- VC of mucous membrane blood vessels of the bronchi (α_1) and bronchodilator (B2) : inhalation in acute bronchial asthma → local

systemic

3-Respiratory system:

Bronchodilation :B2

Decongestion due to α_1 stimulation of mucous membrane blood vessels

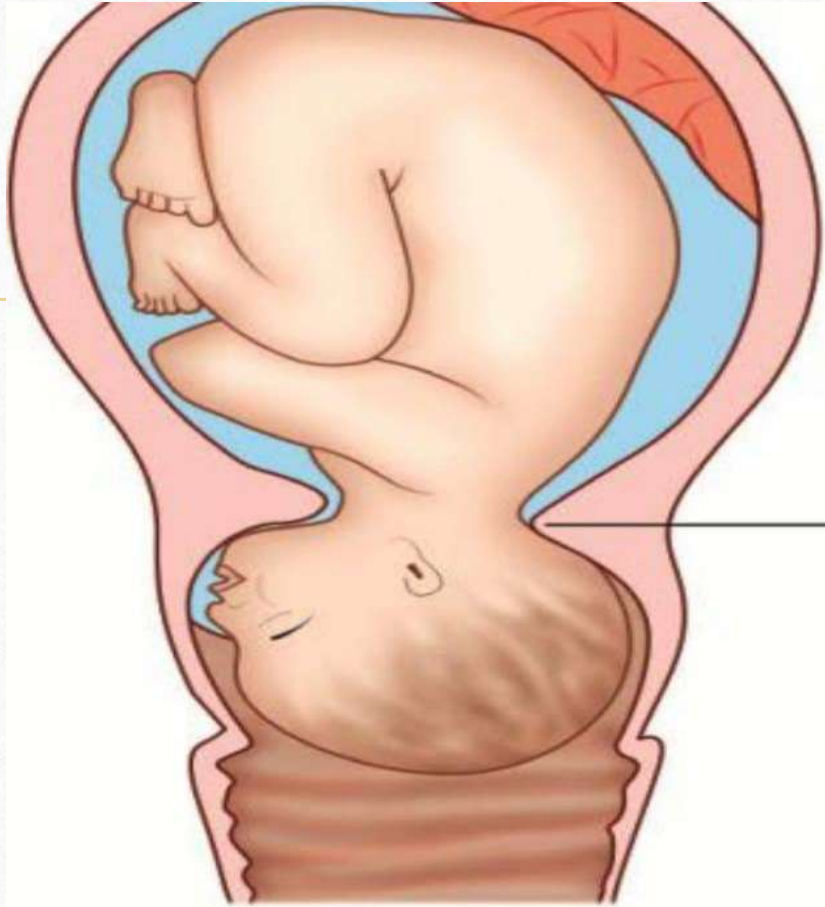
- **Therapeutic use:**

- **A- local uses:**

- 1- With local anaesthetics to prolong its effect.
- *control →* 2- local hemostatic in epistaxis and bleeding surfaces
- 3- Decongestion of m.m of nose and eye
- 4- acute bronchial asthma :inhalation
-

- **B- systemic uses:**

- **1-Cardiac resuscitation: intracardiac .**
- **2-Acute attack of bronchial asthma: SC .**
- **3-Contraction ring during labour to relax the uterus → on β_2**
- **4- Allergic reactions e.g. anaphylactic shock.**
- **5- Hypoglycemic coma (SC)**
-



Constriction ring

نعملها ريلاكسيشن نعطيهها B2 agonists



Side effects

Tachycardia, palpitation arrhythmia.

Hypertension and cerebral haemorrhage

If used with local anaesthesia in region of end arteries (Finger, toe, penis) → gangrene.

If used with general anaesthesia → ventricular fibrillation

Contraindications

✖ فوائده استخدام (قابلية لمعان عند .)

+ Arrhythmia

+ Hypertension

with local anaesthesia in region of end
+ arteries (Finger, toe, penis)

+ with general anaesthesia

لما تعرف ال drug على انو receptors بشتغل بصير تتكلم عن الدوا من غير ما تذكرو بحيث انت عارف وظيفته

• Noradrenaline (NA) = Norepinephrine

عشان رخصها موجودة بستخدمها لما يتل الضغط لاني بعرف انها بتعمل

• α + weak B1 + No β 2)

Contraction

Therapeutic uses:

- In hypotensive states to elevate BP.

Receptor	Location	G Protein	Second Messenger	Major Functions
α_1	Effector tissues: smooth muscle, glands	G_q	\uparrow IP ₃ , DAG	\uparrow Ca ²⁺ , causes contraction, secretion
α_2	Nerve endings, some smooth muscle	G_i	\downarrow cAMP	\downarrow Transmitter release, causes contraction
β_1	Cardiac muscle, juxtaglomerular apparatus	G_s	\uparrow cAMP	\uparrow Heart rate, \uparrow force; \uparrow renin release

Isoprenaline (Beta only)

-
-
- Therapeutic uses:
 - 1-Heart block
 - 2-Bronchial asthma

- Dopamine

- (Dopaminergic receptors+B1+ α)

- Therapeutic uses:

- 1-Different types of shock (Cardiogenic, hemorrhagic & Septic shock) due to: * VD of renal blood vessels \rightarrow \uparrow renal blood flow

- * increase of C.O.P and systolic blood pressure.

- 2- Heart failure, hypotension \rightarrow

خلص

دغوي

لے لانوبشقل على α / β_1

- **Dobutamine**

- **(Selective β_1 + weak α)**

دغوي تذكرا القلب

- **Therapeutic uses:**

- **1-Shock due to: increase of C.O.P and systolic blood pressure.**

- **2- Heart failure, hypotension**

-

-

Non Catecholamines

حکمت که قلوب نحفظ
فنه مثال

CNS stimulant: as Ephedrine - Amphetamine

تقليل الشهية

Anorexigenics: as Fenfluramine- Phenmetrazine

↓
ان عليهم هائلات
حکمت صحن

- **Vasopressors** as Methoxamine – Midodrine - Metraminol -
Phenyl ephrine (weaker than NA)
-

Nasal decongestant Old group: as Phenylephrine – Pseudoephedrine

Recent group: as Naphazoline – Xylometazoline

Vasodilators and uterine relaxants as Isoxsuprine- Ritodrine

Bronchodilators as Salbutamol- Terbutaline- Salmeterol