ضروري تكون دارس المحاضرة الماضية كويس وكل شي هون رح يكون سهل إن شاء الله
يلا بسم الله✨

CHARACTERISTICS OF ADRENERGIC AGONISTS

معناها الأدوية اللي بتشتغل نفس مبدأ الـepinephrine وNE في تحفيز الـsympathetic system

- derivatives of β-phenylethylamine

➢ **Catecholamines**

➢ **Noncatecholamines**

➢ **Substitutions on the amine nitrogen**

بحسب التصنيف الأول للـadrenergic agonist بحسب الـstructure
عنا الـcatecholamines اللي بتمثل كل الـendogenous substances اللي الهم علاقة بالـsympathetic system
موجودين بشكل أساسي بالجسم ولكن في منهم تركيبات مصنعة موجودة بالمستشفيات
مما يعني أي دواء اله نفس تركيبتهم رح يكون معرض susceptible للـrapid inactivation عن طريق الـMonomine oxidase و catechol-O-methyl transferase

Catecholamines

- Sympathomimetic amines that contain the 3,4-dihydroxybenzene group.

1 *Epinephrine*

2 *Norepinephrine*

3 *Isoproterenol*

4 *Dopamine*

-High potency
-Rapid Inactivation : MAO, COMT
-Poor CNS penetration: polar

طريقة عملها (MOA): عن طريق التحفيز المباشر لـalpha&beta receptors
بتتميز بإنه عندها high potency, بالإضافة لأنها polar بخلي عندها poor CNS penetration مما يعني إنه الـside effects الها قليلة: مثل الاكتئاب, anixety, tremor، headache وهذا ناتج عن الـreflex mechanism بسبب تحفيز الـsympathetic

Noncatecholamines

من اسمها رح تكون مختلفة عن الـcatecholamines وما يصيرلها degradation عن طريق MAO,COMT
وهذا بعطيها effect أطول بالجسم

- Compounds lacking the catechol hydroxyl groups have longer half-lives
- Not inactivated by COMT and they are poor substrates for MAO

✓ *Phenylephrine,*

✓ *Ephedrine*

✓ *Amphetamine*

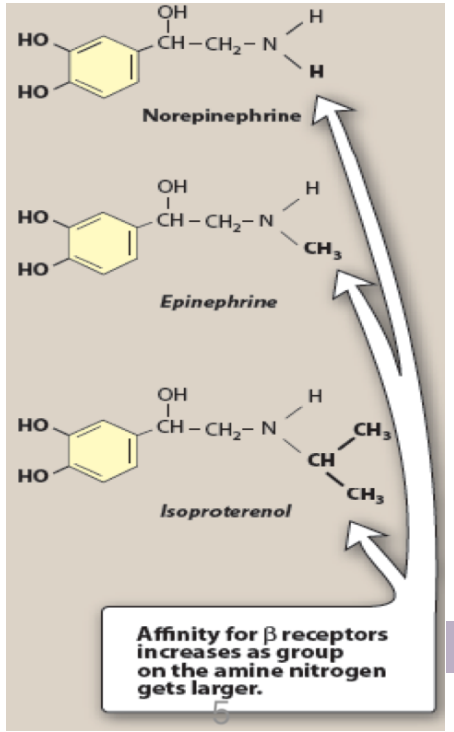
Increased lipid solubility of many of the noncatecholamines (due to lack of polar hydroxyl groups) permits greater access to the CNS.

بسبب إنه عندها high lipid solubility، بخلي عندها higher CNS penetration مما يعني رح تزيد الـside effects

Substitutions on the amine nitrogen

- The nature and bulk of the substituent on the amine nitrogen is important in determining the β selectivity of the adrenergic agonist

بعملوا تعديل على الـcatecholamine بحيث يبدلوا الـsubstiuent على الـamine
group فيها مما بزيد الـ**selectivity** للأدوية يحسب الـfunctional group المضافة



هون مثلًا بوضح تأثيرهم على الـbeta receptor

ثاني تصنيف من ناحية MOA

Mechanism of action of the adrenergic agonists

1. **Direct-acting agonists:** *epinephrine, norepinephrine, isoproterenol, and phenylephrine.* نفس شغل الـ**endogenous agonist** بارتباطهم على الـ**receptor** بشكل مباشر
2. **Indirect-acting agonists:** *amphetamine, cocaine, and tyramine,*
3. **Mixed-action agonists:** *ephedrine and its* stereoisomer, *pseudoephedrine* يعني direct وindirect بنفس الوقت

2.Indirect-acting agonists: *amphetamine, cocaine, and tyramine,*

هون بشكل **غير مباشر**، ما برتبطوا بالـ**receptor** مباشرة ولكن بزيدوا فعالية الـ**sympathetic system**, مثلًا الـ**cocaine** بعمل **sympathetic stimulation** لأنه بمنع الـ **Reuptake of norepinephrine** مما يعني رح يزيد تركيزه بالـ**synaptic cleft** ويزيد ارتباطه بالـ**receptor** ويصير عنده **effect** أعلى

أما الـ**amphetamine** بعمل **stimulation** لـ**release of norepinephrine** اللي بكون مخزن في الـ**vesicles of neurons** إلى الـ**synaptic cleft** عن طريق عملية الـ**exocytosis**

نفس الشي الـ**tyramine** ولو إنه ما اله تأثير علاجي ولكنه موجود بكثرة بالـ**fermented cheese** وهذا مشكلة لو كان الشخص بياخذ **MAO inhibtor** المستخدمة للاكتئاب، وهون بصير بعمل **inhibition** للإنزيم اللي بكسر الـ**norepinephrine** وبرضو بزيد تركيزه بشكل غير مباشر، وهذا بسويلي ارتفاع عالي بضغط الدم **(HTN Crisis/vasodepressor episodes)**

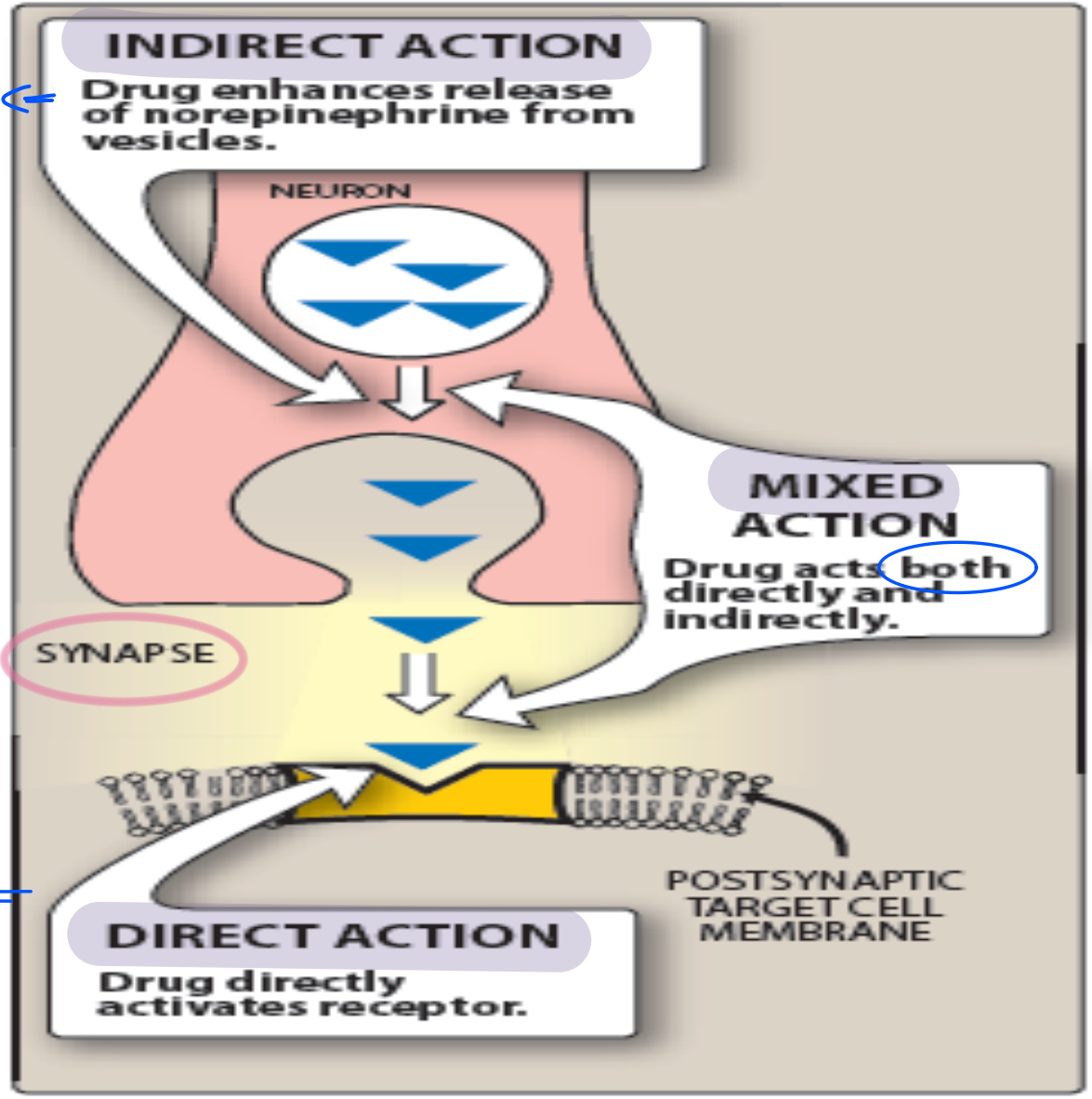


Figure 6.8
Sites of action of direct-, indirect-, and mixed-acting adrenergic agonists.

DIRECT-ACTING ADRENERGIC AGONISTS

Epinephrine

- From catecholamines
- *Epinephrine interacts with* both α and β receptors.
- At low dose –vasodilation effect (β effect) β_2
- At high dose-Vasoconstriction effect (α effect) α_1

نفس التركيبة اللي بتصنع في الـadrenal medulla في الجسم وبعمل activation لكل الـreceptors
بحسب الـdose المعطى بختلف تأثيره

Epinephrine Actions

❑ Cardiovascular :

زيادة طبيعية مش مرضية زي الـtachycardia

- Increase HR (cronotropic) and myocardium contractility(inotropic) via **β1** receptor.

مش بالضرورة يصير التأثيرين مع بعض بالدوا

- *Epinephrine activates* β1 receptors on the kidney to cause renin release

- Constricts arterioles in the skin, mucous membranes, and viscera (**α** effects) ⟶ ↑ PR → ↑ SBP

- Dilates vessels going to the liver and skeletal muscle (**β2 effects**). ⟹ ↓ DBP

- Renal blood flow is decreased

- Increase in SBP

- Decrease DBP (**β2 effects**).

في عنا فرق ما بين تأثيره على الـ**systoilc**(ضغط الدم الطالع من القلب ، وتأثيره على الـ**diastolic** (ضغط الدم الداخل على القلب) لما يشتغل على a1 يعمل **constriction of arteries** فهو بزيد الـ**perihral resistance** وبزيد الـ**sbp** ، ولكنه مع الـB2 اللي يعتمد عليه بشكل أكبر بعمل **dilation** للـ**liver** وبالتالي بقل **dbp**

حسيت الخط بشبه الروايات ما عجبني رجعت غيرته🙄

Epinephrine Actions

Respiratory

- Powerful broncho- dilation by acting directly on bronchial smooth muscle (**β2** action).
- Excellent in asthma , and life saving conditions
- *Epinephrine also inhibits the release of allergy mediators such as* histamines from mast cells

موجودة في الـ**connective tissue**، وظيفتها تحفيز إفراز الـ**histamine**
والـ**heparine** وتأثيرهم بعمل **vasocons** و **bronchodilation**

Hyperglycemia: ↑ blood glucose

Epinephrine has a significant hyperglycemic

effect :

glycogen ال، تكسير

1. Increased glycogenolysis in the liver (β2 effect)
2. Increased release of glucagon (β2 effect), and a decreased release of insulin (α2 effect).

الـglucagon وهو المسؤول عن عملية صنع الجلوكوز من الـaminoacids التي تسمى بـGluconeogenesis
الـinsulin بقل بالتالي بقل تكسير الـglucose

- **Lipolysis:** زيادة إفراز fatty acids من adipose tissue

  Epinephrine initiates lipolysis through its agonist activity on the β3 receptors of adipose tissue

- **Biotransformations:**

  Epinephrine, like the other catecholamines, is

  metabolized by two enzymatic pathways: MAO and COMT

- The preferred route of administration is IM

بعد ما يعمل activation لـB3 بصير تحفيز لـCAMP وهو 2nd messenger ، بالتالي رح
يحفز أنزيمات ثانية منها الـhormone sensitve lipase اللي وظيفته يحول
الـtriglycerides لـfatty acids و glycerol وهذا بزيد من الـlipids في الدم

Therapeutic uses of Epinephrine

- **Bronchospasm**

- **Anaphylactic shock:** drug of choice for type I hypersensitivity reactions in response to allergy

في الـshock الناتجة عن الحساسية، بصير في vasodilation وbronchocons وبقل ضغط الدم
عشان هيك بستعمله ليرفعه عن طريق عمل vasocons و bronchodilation

- **Cardiac arrest** Initiation of heart

يستخدم كمان ليزيد وقت التخدير anesthesia
بدون الـepinephrine مثلًا بكون تأثير المخدر ساعة عن طريق الـgradual release, بوجوده بعمل vasocons بالتالي بصير تضيق بالعضلة، كمية الدم الواصلة الها بتقل، وبتصير تحتاج وقت أكبر ليتوزع المخدر **وبزيد الـduration of action**

Adverse events

مرتبطة بتأثير Sympathetic

- CNS effects: anxiety, fear, tension, headache, and tremor
- cardiac arrhythmias → خاصة لو أخذه مع digoxin Tachycardia
- Pulmonary oedema
- Hyperthyroidism cause increase production of adrenergic receptors which increase sensitivity of sympathetic action.
- Hyperglycaemia in diabetes.

تذكروا الفرق بين epinephrine و NE من المحاضرات الماضية لأني شخصيًا نسيتهم هههه💀

Norepinephrine

- Theoretically it can stimulate all adrenergic receptors
- Therapeutically α receptors are most affected

➢ Cardiovascular effects :

- Vasoconstriction (α1 effect), causes increase peripheral resistance and Increase in SBP & DBP الاثنين بيرتفعوا
- Baroreceptor reflex-Bradycardia ⟹ تعتبر Compensatory mechanism نتيجة لارتفاع ضغط الدم ٠

" **weak on β2 receptor**, thus not recommended in asthma"

Therapeutic uses

- SHOCK

هو أفضل من الـepinephrine في حالة الـshock كونه برفع ضغط الدم
كثير بعكس الـanaphylactic shock اللي بتحتاج رفع الضغط بمستوى أقل

❑ Pharmacokinetics:

Norepinephrine may be given IV for **rapid onset** of action. The duration of action is 1 to 2 minutes following the end of the infusion period

❖Adverse effects:

These are similar to those of *epinephrine*

في حالة الجرعة الزايدة، بنعطي a1 antagonist اللي بشتغل عكس الـNE ومن الأمثلة عليه **Phentolamine**

Isoproterenol

- Direct-acting synthetic catecholamine
- **Non slecective β1 and β2 Agonist** صعوبة تركيزه على β receptors

ما بفضلوه الأطباء بسبب الـside effect العالية، بالتالي الـtheraputic uses اله قليلة

- **Actions:**

Cardiovascular: *Isoproterenol produces intense stimulation of* the heart to increase its rate and force of contraction, causing increased cardiac output.

activation of β_1 → HR↑ , contractility ↑

→ ↑ release of renin → ↑ B.P

- *Isoproterenol* *dilates* the arterioles of skeletal muscle (β2 effect), resulting in decreased peripheral resistance.

epinephrine ل, نفس حالة

- Because of its cardiac stimulatory action, it may increase systolic blood pressure slightly, but it greatly reduces mean arterial and diastolic blood pressure

β1 تأثير ⇐ ⇒ β_2 تأثير receptor

- Used in ER to stimulate heart ⇒ ↑ HR
- Pharmacokinetics: *Isoproterenol is a* ***marginal*** *substrate for COMT* and is stable to MAO action.

⇒ تكسير جزئي

activation of sympathetic system الناتجة عن **adverse effect** الـ واله نفس

Dopamine

- Immediate metabolic precursor of norepinephrine
- Occurs naturally in the CNS in the basal ganglia, where it functions as a neurotransmitter, as well as in the adrenal medulla
- Dopamine can activate α- and β-adrenergic receptors
- *Degraded by COMT & MAO, "**short half-life**"*

- High doses activate α_1 receptors (Vasocontriction)
- Lower doses activate β_1 cardaic receptors (augment contraction)

- Dopamine activates Dopamenergic receptors in the renal arterioles leading to vasodilation and increase renal blood perfusion

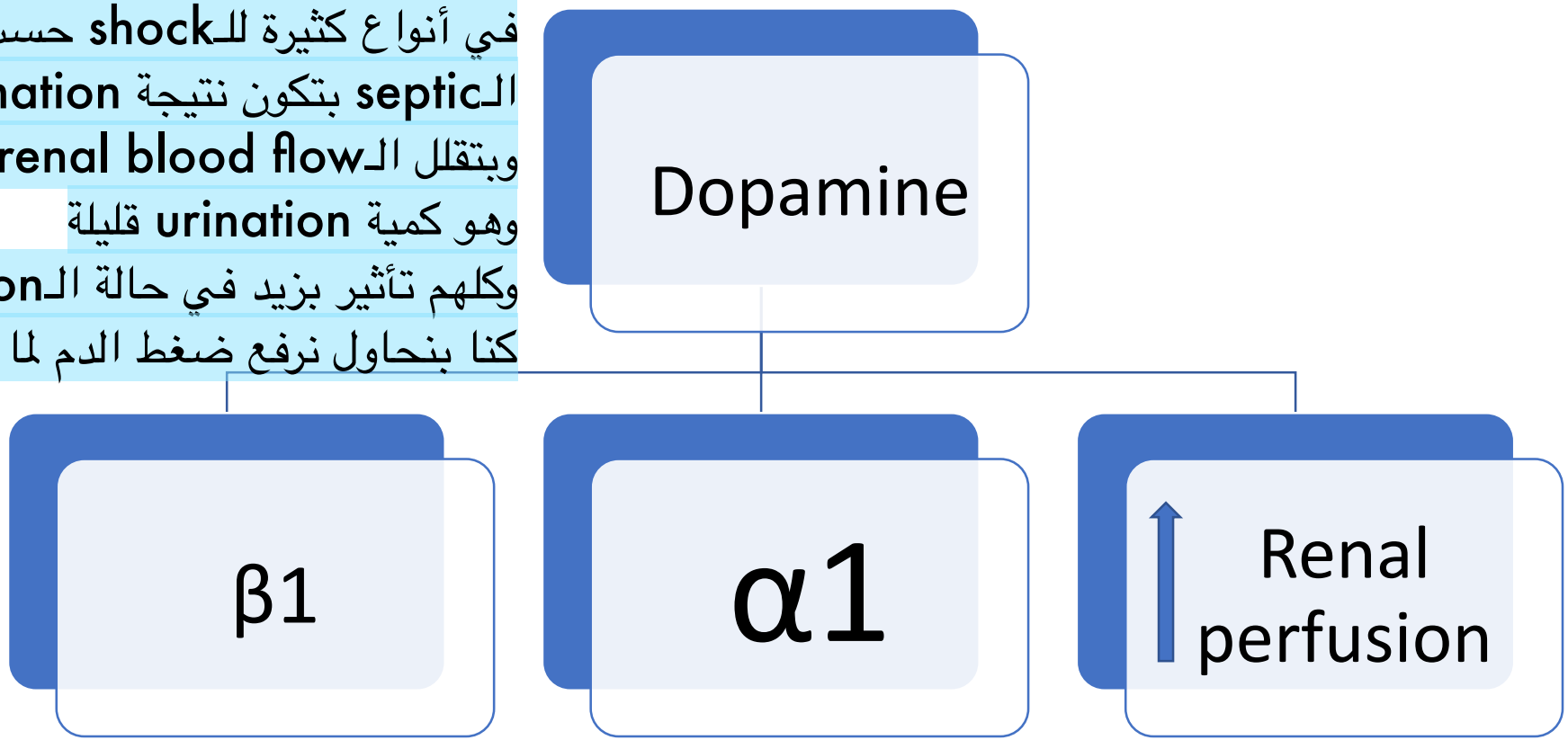
Kidney <=

لولا وجوده بصير عنا **renal failure** وهو **irreversible damage**, لما يصير تحفيز للـ**sym** بعمل **vasocons** وبزيد الـBP, والدم الواصل للكلية بالتالي رح يكون قليل وهي **sensitive to low blood perfusion**
فـ لازم ينعمل **vasodilation** حتى تشتغل بشكل طبيعي

Therapeutic uses of Dopamine

"Septic Shock"

في أنواع كثيرة للـshock حسب مسبباتها، هون الـseptic بتكون نتيجة inflammation بالدم، وبتقلل الـrenal blood flow وبسبب oleguria وهو كمية urination قليلة وكلهم تأثير بزيد في حالة الـhypotension، لهيك كنا بنحاول نرفع ضغط الدم لما تصير



It is also used to treat hypotension and severe heart failure, primarily in patients with low or normal peripheral vascular resistance and in patients who have oliguria

Fenoldopam-R

- *Dopamine D1* receptors agonist ⇒ more selective
- Moderate affinity for α2 receptors.
- It is used as a rapid-acting vasodilator to treat severe hypertension in hospitalized patients, acting on coronary arteries, kidney arterioles, and mesenteric arteries.

HTN crisis

- Extensive first-pass metabolism and
- Has a 10-minute elimination half-life after IV infusion.

short duration of action سريع، اله

وجهه بصير أحمر 😳

Side effects • Headache, flushing, dizziness, nausea, vomiting, and Reflex tachycardia

Dobutamine

- A synthetic, direct-acting catecholamine β1 receptor agonist [selective]
- Increase CO in CHF
- No increase in myocardial oxygen demand ! هاي advantge بحيث إنه عضلة القلب ما رح تحتاج أكسجين أكثر لتقوم بعملها
- Caution in Atrial Fibrilation

وهو نوع من أنواع تسارع نبضات القلب

Oxymetazoline

- A direct-acting synthetic adrenergic agonist that stimulates **both α1- and α2**-adrenergic receptors
- It is primarily used locally in the **eye** or the **nose as a vasoconstrictor** ← dryness of runny nose
- Relieves congestion by decreasing blood supply to the desired tissue

** Systemic ABS. and rebound congestion on LTU. long term use

- استخدام طويل المدى

في حال استخدمه لفترات طويلة، بعالج الاحتقان بالوضع الطبيعي ولكن هون برجع الاحتقان بشكل أقوى

Phenylephrine

- A direct-acting, synthetic adrenergic drug that binds primarily to α1 receptors
- Not a cathecolamine and not a COMT substrate.
- Raises both systolic and diastolic blood pressures, (no effect on myocardium)

استخدامه

- Nasal decongestant
- Also used in ophthalmic solutions for mydriasis

Clonidine

- An α2 agonist
- Centrally acting anti hypertensive.

يستخدم في حالات الـpregnancy
ولكن استخدامه قليل كونه في خيارات أفضل

Acts centrally to produce inhibition of sympathetic vasomotor centers, decreasing sympathetic outflow to the periphery.

- S/E :lethargy, sedation, constipation

خمول

- Abrupt discontinuance must be avoided to prevent rebound hypertension.

لازم نتجنب الإيقاف المفاجئ للدواء لأنه بزيد ضغط الدم بشكل مفاجئ كمان

Albuterol and Terbutaline

مشهورين في علاج الـasthma

- Short-acting β2 agonists used primarily as bronchodilators and administered by a metered-dose inhaler (MDI)
- Terbutalin is used off label as uterus relaxant to inhibit premature labor.

لأنه الـb2 بعملوا relaxation of smooth muscles للـuterus ، فهذا بحافظ على الـintegrity of pregnancy وبمنع الولادة المبكرة

S.E

- Tremor, anxiety,
- Tachycardia in systemic administration
- Dose titration may be needed
- C/I with MAOI

Salmeterol and Formoterol

- β2-adrenergic selective agonists that are long-acting bronchodilators.
- One dose from inhaler covers 12 hrs compared to SA agonists (3 hrs)
- Combined with Corticosteroids
- Drug of choice for Nocturnal asthma
- Inhaled powders formulations

يعني يستخدم مرتين باليوم، ممكن نضيف معه Corticosteriods
حتى نعزز فعاليته خاصة لمرضى COPD,Asthma

بتوقف التنفس خلال النوم

لا تنسونا من صالح دعاؤكم💗