Artery Academy

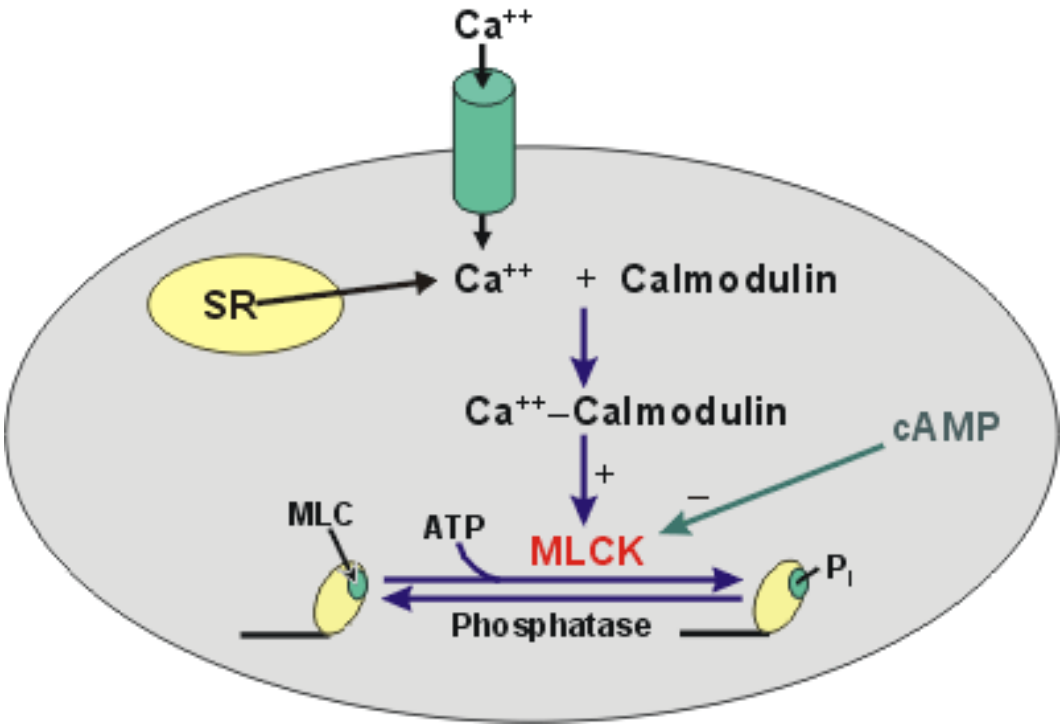
Done by Mariam

Autonomic Drugs

Pharmacology I

Dr. Heba Khader

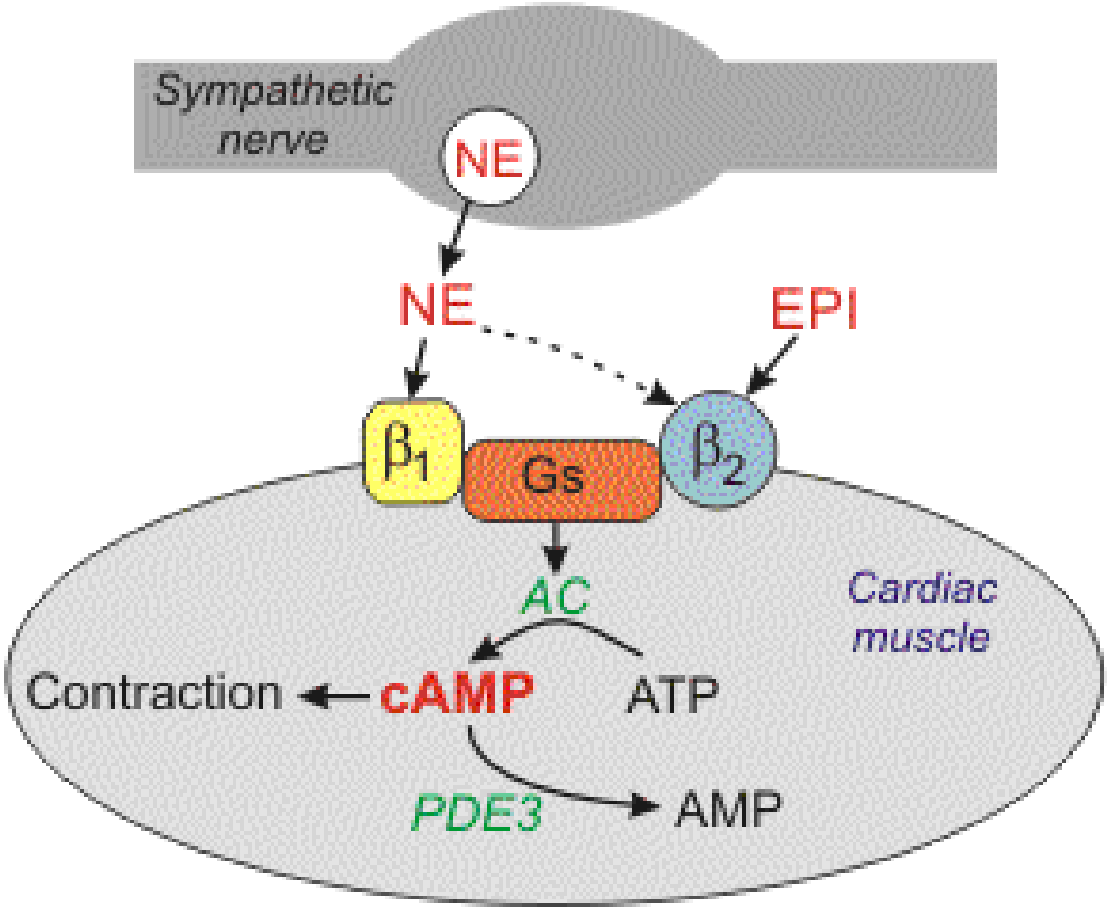
cAMP Inhibits Smooth Muscle Contraction



مبدئيًا ال cAMP بتأثر على ال muscle contraction إما stimulation أو inhibition :
هسا ال stimulation بصير بال smooth muscle contraction
أو inhibition cardiac muscle contraction
نبلش بال smooth muscle :
أول شي رح يصير opening of Ca Channel ف رح يفرز ايونات الكالسيوم
intracellular وبزيد تركيزها ، هلأ بنعرف إنه بصير storage لأيونات الكالسيوم أصلاً في
cytoplasmic reticulum ف هون رح تعمل release لأيونات الكالسيوم (يعني صار
عندي مصدرين لأيونات الكالسيوم وهم : ال SR +channel)
وبعدها الكالسيوم رح يرتبط بال calmodulin إلّي هي برضو أصلاً موجودة
intracellular
ارتباطهم رح يحفز إنزيم myosin like chain kinase (MLCK) و إلّي هو مسؤول عن ال
phosphorylation of myosin chain
نتيجة الفسفرة هاي رح يصير عنا contraction بال smooth muscle

بنعرف إنه عنا beta receptors ، بال smooth muscle بنلاقي beta2 ، هلأ إذا صار عنا
agonist of beta 2 رح ينتج عنه increase بال cAMP
ف بالتالي بتعمل inhibition لل myosin like chain kinase وبالتالي relaxation

cAMP Stimulates Cardiac Muscle Contraction



Abbreviations: NE, norepinephrine; EPI, epinephrine; Gs, Gs-protein; AC, adenylyl cyclase; PDE3, cGMP-dependent phosphodiesterase (type 3)

هسا بال cardiac ، حكينا عنا beta 1and2 ، والتنتين Gs ، بالتالي ال Activation الهم رح يزيد تركيز cAMP
طيب كيف بصيرلهم activation ؟
حكينا إنه وقت يصير administration لل epinephrine and norepinephrine ، ال epinephrine إله affinity على beta2 ، وال NE إله affinity على beta1 ، ف ال administration الهم رح يعمل activation ل beta1and2
ورح يزيد تركيز cAMP بالتالي رح يسبب increase in cGMP-dependent phosphodiesterase type 3 واختصاره PDE3 بالتالي رح يعمل stimulation cardiac muscle contraction

- **Sympathomimetic:** A drug that mimics stimulation of the sympathetic nervous system.

لما كنا نحكي عن ال **parasympathetic** كنا نحكي عنا **cholinomimetic**
هسا بال **sympathetic** رح نحكي عن **sympathomimetic** يعني هو **drug** رح يحفز ال **adrenoceptors** ورح يعمل نفس ال **action** تبعهم

يعني زي كإنه بده يشتغل **agonist**

طبعا **mimics** معناها يُحاكي

Mechanism of action of the sympathomimetics

1. **Direct-acting sympathomimitics**: act directly on α or β receptors.

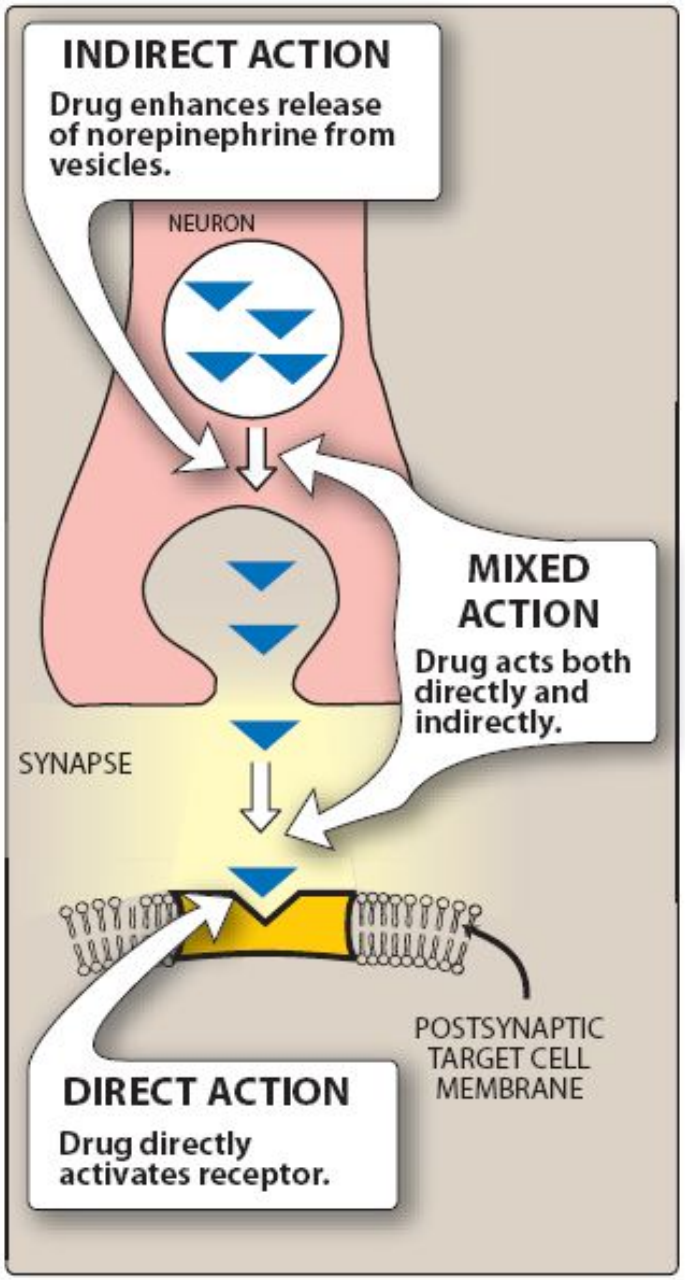
   هون أدوية بتشتغل على ال **alpha and beta** بشكل مُباشر **receptors**

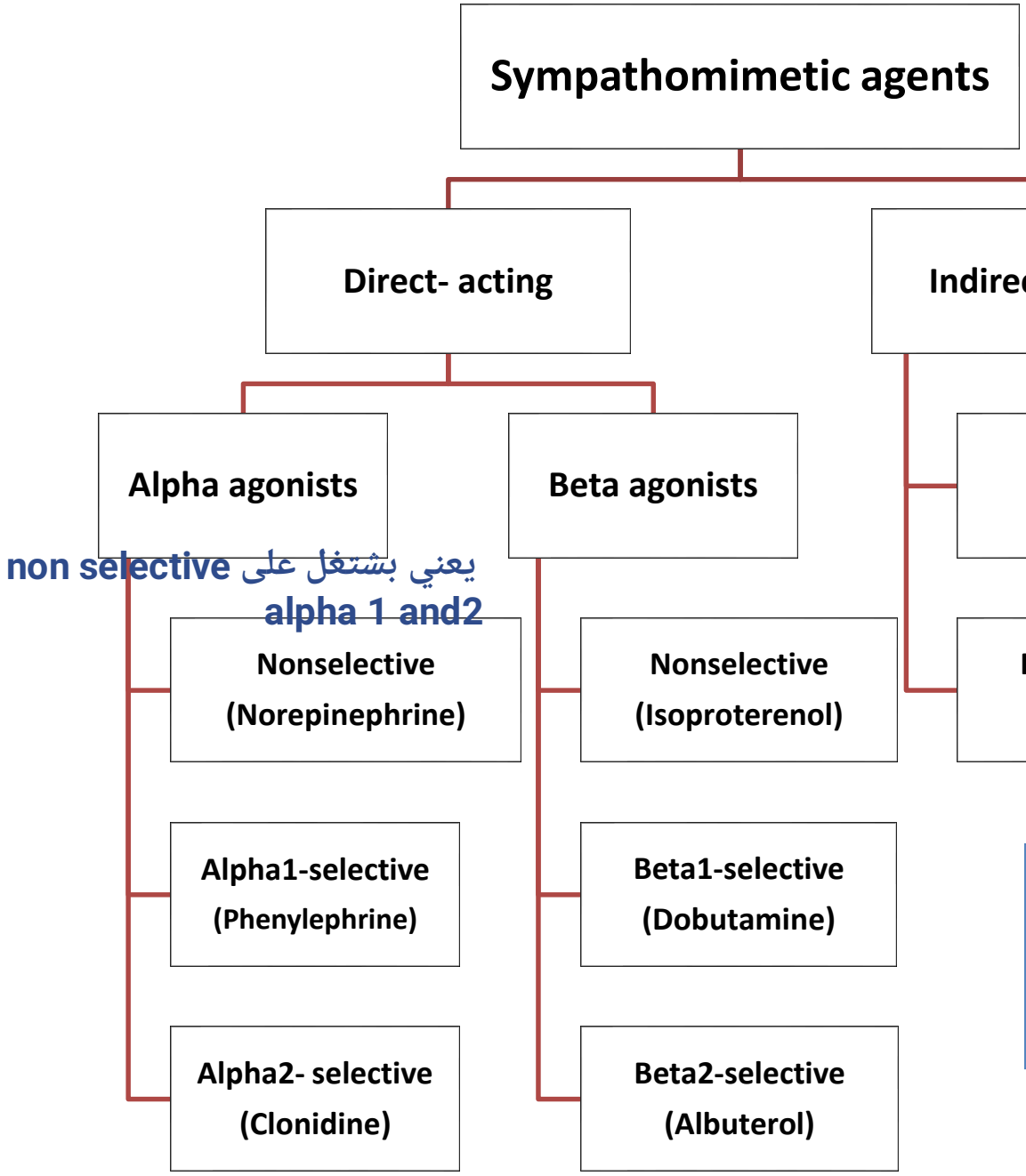
2. **Indirect-acting sympathomimitics**: enhace the release of norepinephrine or block the uptake.

   هون أي دوا رح يحفز إفراز ال **NE**

3. **Mixed-acting sympathomimitics**.

   وهون **mix** بين ال **direct and indirect** يعني رح يحفزوا إفراز ال **NE** من ال **vesicles+** برتبطوا على **alpha and beta adrenoceptors**





المخطط حفظ
يعني انسى اسمك مش مهم بس
تنساش المكتوب هون
رح نحكي عنهم بالتفصيل
بالسلايدات الجاية

non selective يعني بشتغل على
alpha 1 and2

إذا ثبّطنا ال re uptake from neurons رح نزيد ال NE ف بالتالي رح يضل تأثير ال sympathetic موجود

Drugs selectivity is relative, none are *absolutely* selective or specific

Relative receptor affinity

لو كل الأدوية عملت **activation** لل **adrenoceptors** ، إلّي بحدد ال **effect** هو ال **affinity**

	Relative Receptor Affinities
Alpha agonists	
Phenylephrine, methoxamine	$\alpha_1 > \alpha_2 >>>>> \beta$
Clonidine, methylnorepinephrine	$\alpha_2 > \alpha_1 >>>>> \beta$
Mixed alpha and beta agonists	
Norepinephrine	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 >> \beta_2$
Epinephrine	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
Beta agonists	
Dobutamine[1]	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$
Isoproterenol	$\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$
Albuterol, terbutaline, metaproterenol, ritodrine	$\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Dopamine agonists	
Dopamine	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$
Fenoldopam	$D_1 >> D_2$

D1 and D2 هم عبارة عن ال **subtypes of dopamine receptors**

رح أشرح مثال واحد والباقي قيسوا عليه مثلاً عنا ال **phenylephrine** عندها **affinity** على **alpha 1** أكتر من **alpha 2** أكتر بكتيير من **beta** يعني ممكن أستنتج إنه ال **effect** على بيتا رح يكون أقل من **alpha** لأنه ال **affinity** إلها أقل وبس شايفيين قدييه سهلة الباقي نفس النمط

Receptor regulation

- Prolonged exposure to the catecholamines reduces the responsiveness of these receptors, a phenomenon known as **desensitization**.

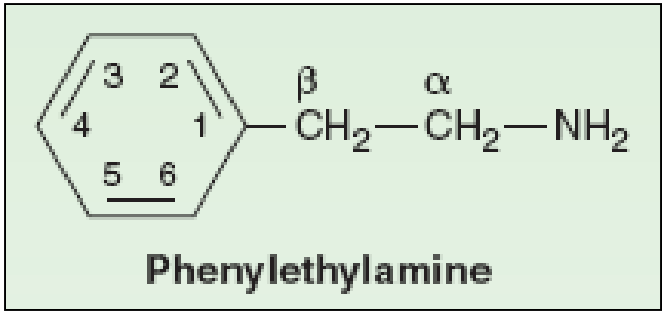
- This process has potential clinical significance because it may limit the therapeutic response to sympathomimetic agents.

هلأ ال **desensitization** هي عبارة عن **phenomenon** بتحدث نتيجة **prolonged exposure** (تعرض لفترة طويلة) لل **chatecholamines** ف بالتالي هاي ال **chatecholamines** رح تقللّي ال **responsiveness** لهاي ال **receptors**

الهم **clinical significance** لإنهم بقللوا ال **therapeutic response to sympathomimetic agents**

Chemistry & Pharmacokinetics

- Phenylethylamine is considered the parent compound from which sympathomimetic drugs are derived.



Phenylethylamine

- Substitutions may be made on:
  - (1) the benzene ring
  - (2) the terminal amino group
  - (3) the α or β carbons of the ethylamino chain.

- Substitution by –OH groups at the 3 and 4 positions yields sympathomimetic drugs collectively known as **catecholamines**.

يعني ال **sympathomimetic drug** كلهم جايين من ال **phenylethylamine** لهيك بنسمّيه **parent drug**
بالتالي أي **substitution** رح يصير على **group** من الچروبات الموجودة بال **structure of phenylethylamine** بعطيني نوع من ال **sympathomimetic drug**

طيب وين ممكن يصير **substitution** ؟ هم ٣ مواقع رح احطلكم عليها هايلايت ازرق فوق لإني مكسلة أرجع أكتبهم 🤦🏻‍♀️

آخر شي ارتباط ال **OH group** على الكربونة ٣ و ٤ رح يعطيني شي بسمّيه **Chatecholamines** و إلّي برضو رح يكون إله أكتر من نوع 🌚💔

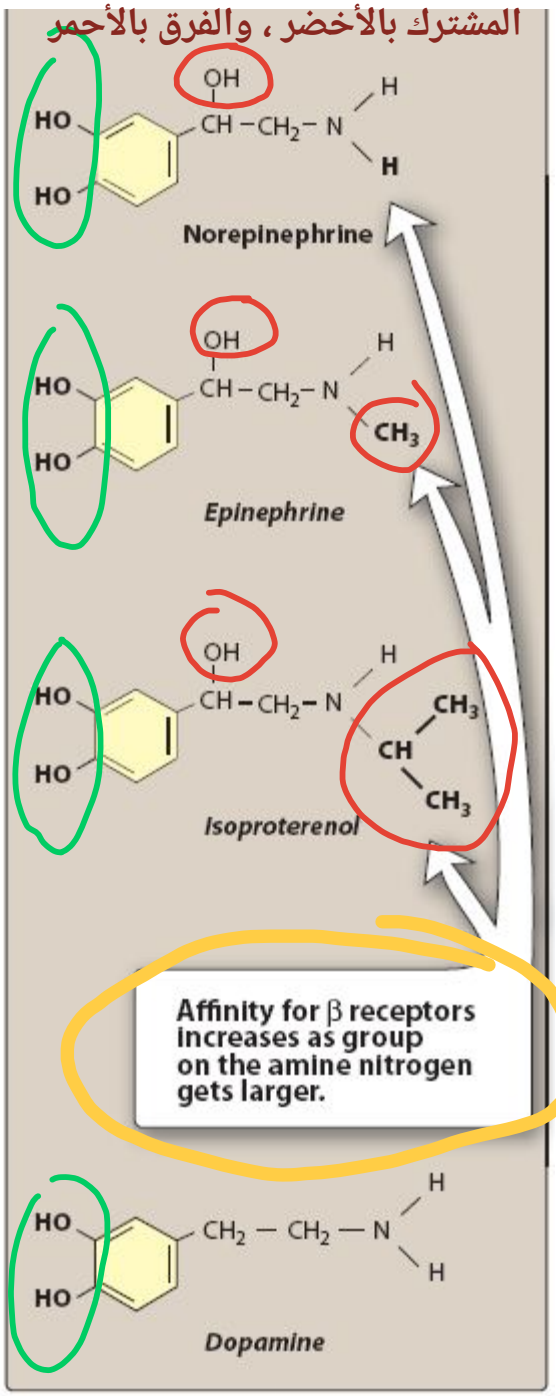
الدكتورة حكت إنه بالفارما ما بنهتم بال **structures** وإنما بس معلومة إلنا

Catecholamines

Catecholamines are sympathomimetic amines that contain the 3,4-dihydroxybenzene group such as:

- Epinephrine,
- Norepinephrine,
- Isoproterenol: synthetic catecholamine
- Dopamine

synthetic يعني مش **nature**



الشي المشترك بينهم كلهم وجود **OH group** على الكربونة التالتة والرابعة بحلقة البنزين

بس الاختلاف : عنا ال **NE** بكون في **OH group** على **beta carbon**

- بينما **epinephrine** بكون عندي **OH group** برضو على **beta carbon** + بكون عندي ال **amine group** مرتبط ب **"CH3 "methyl group**

- بال **isoproterenol** برضو **OH** على بيتا كربون + **isopropyl group**

- أخر شي **Dopamine** نفس ال **structure** تبع ال **phenylethylamine** بس بوجود **OH group** على الكربونة التالتة والرابعة بحلقة البنزين

Catecholamines

من خصائص ال Chatecholamines

Catecholamine compounds share the following properties:

1) High potency:

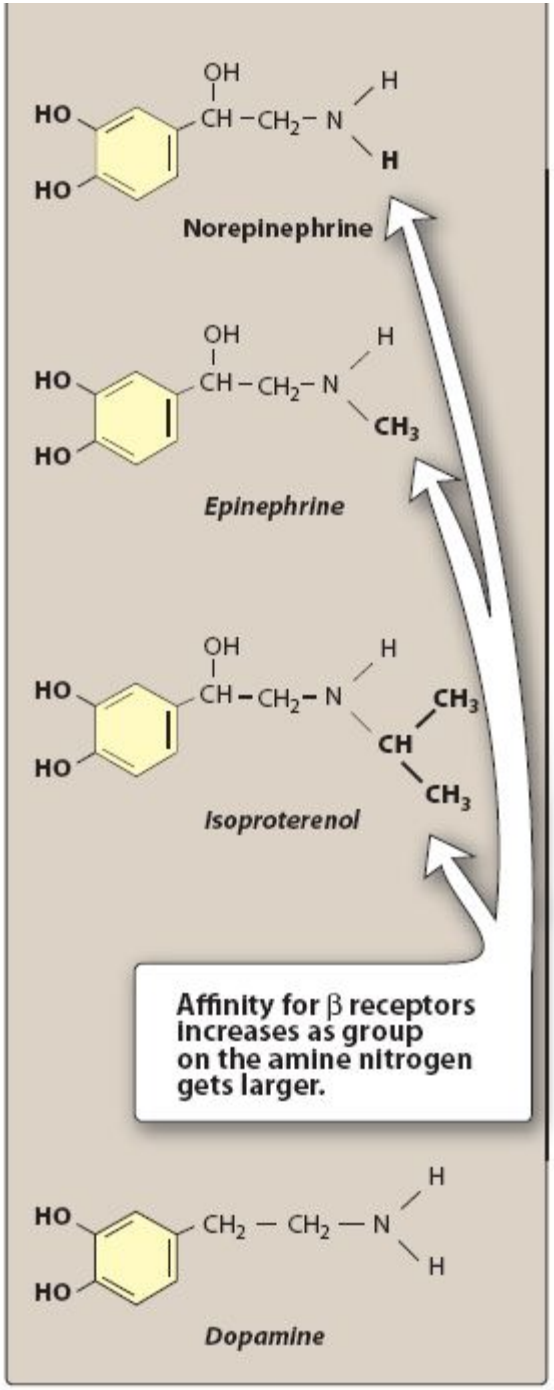
The absence of one or the other of –OH groups, particularly the hydroxyl at C3 , without other substitutions on the ring may dramatically reduce the potency of the drug.

2) Rapid inactivation:

Catecholamines are rapidly metabolized by COMT and MAO (which are found in the gut wall and the liver). When used as drugs, these adrenoceptor agonists are inactive by the oral route and must be given parenterally.

3) Poor penetration into the CNS:

Catecholamines are polar and, therefore, when given parenterally, they do not enter the central nervous system (CNS) in significant amounts.



من الخصائص : ١) high potency شو يعني ؟
لما ما يكون عندي وحدة أو other من چروبات ال OH بالذات على وجه الخصوص مجموعة ال OH الموطودة على الكربونة التالتة وبدون ما يكون عندي أي بدائل من ال other substitution على الحلقة هالشي رح يقلل من فعالية الدوا للأسف

تاني شي ٢) Rapid Inactivation : بصيرله rapid metabolism ف بالتالي بتكون ال half life إله قليلة لإنهم هدول ال chatecholamines عبارة عن substrate ل إنزيمين اسمهم COMT and MAO موجودين بشكل أساسي بال gut wall and liver ، المهم ح يعملوا Inactivation لهدول ال chatecholamines لهيك ما بنعطيها oral لأنه بصيرلها degredation وأنما بنعطيه parenterally

آخر شي ٣) poor penetration into the CNS : هدول ال chatecholamines عبارة عن polar ف بالتالي وقت أعطيهم parenterally ما رح يوصلوا لل CNS

Noncatecholamines

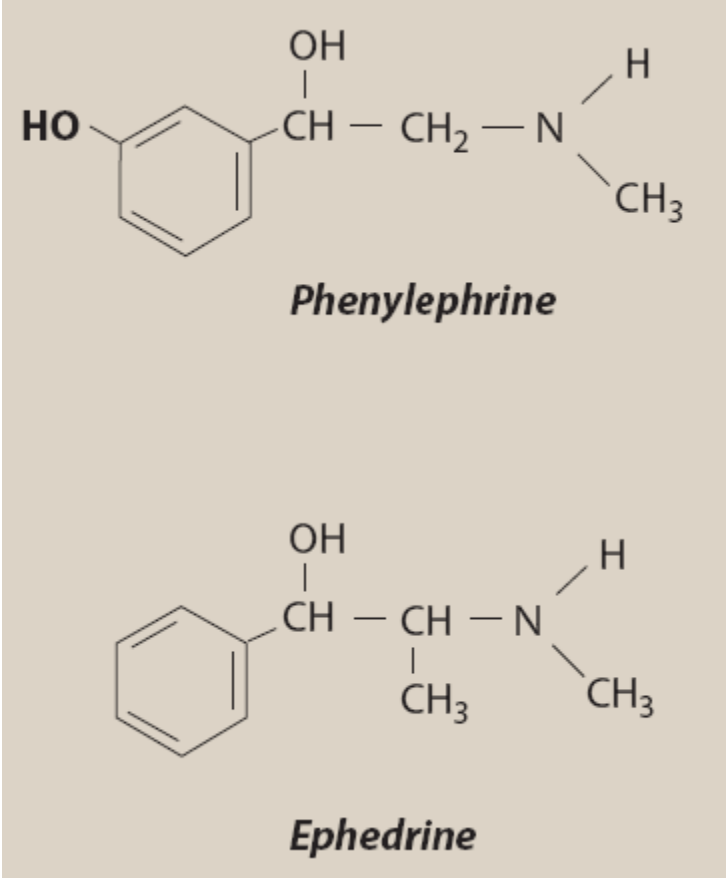
أمثلة على ال **nonchatecholamines** :

- **Ephedrine, phenylephrine** and **amphetamine** are examples of noncatecholamines.

- 1) They are active orally and have longer duration of action because they are not inactivated by COMT and they are poor substrates for MAO.

بفرقوا عن ال **Chatecholamines** إنه عادي أعطيهم اورال لإنه ما بصيرلهم **degredation**

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



وكمان فرق إنه الهم كتيير **lipid solubility** ف بالتالي بصيرلهم **penetration** داخل ال **CNS** ليشس ؟ لأنه **lack of polar OH group** حسب ما انتو شايفين ال **structures** بالصورة

هاد تلخيص الفروقات بينهم
برضو حبايبي هدول حفظ للأسف

وكلشي حكيناه بالسلايدات الماضية تقريبًا

Sympathomimitic drugs

CATECHOLAMINES	NONCATECHOLAMINES
CATECHOL NUCLEUS	NO CATECHOL NUCLEUS
CANNOT BE GIVEN ORALLY حكينا هون ما بقدر اعطيه اورال لانه بصيرله degredation	GIVEN BY ORAL ROUTE
DURATION OF ACTION SHORTER BECAUSE THESE ARE METABOLISED BY COMT & MAO وهون حكينا بسبب ال rapid metabolism رح يكون تأثيره أقل	DURATION OF ACTION IS LONGER BECAUSE NOT METABOLISED BY COMT & MAO
POLAR SUBST. CANNOT CROSS THE B.B.B. NO DIRECT STIMULANT ACTION ON CNS ولأنه polar وبنعطيه parenterally ما رح يوصل لل CNS	THESE CROSS THE B.B.B. AND HAVE A STIMULANT EFFECT ON CNS
THEY ACT DIRECTLY ON ADRENERGIC RECEPTORS بشتغل بشكل مباشر على ال adrenergic receptors	ACT BOTH DIRECTLY, INDIRECTLY & MIXED ACTION ON ADRENERGIC RECEPTORS

Major effects mediated by α and β receptors

هون بهاد السلايد بحكيلي شو ال **effect** الناتج عن ال **activation** لكل **receptors**
برضو حفظ والمفروض من الشرح الماضي نكون عارفينهم