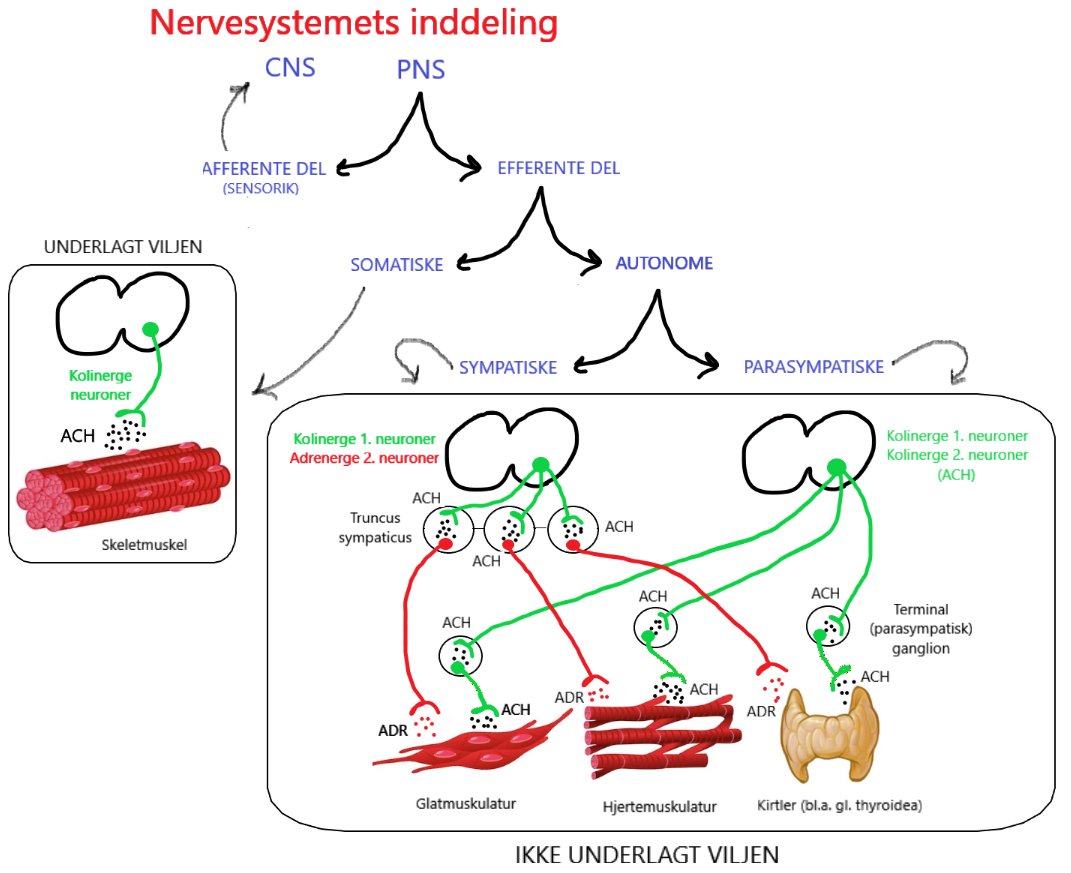
**Adrenerge og antiadrenerge farmaka  
Jeppe Følner**



**Adrenerg neurotransmission**Adrenerg neurotransmission anvendes af det sympatiske nervesystems 2. neuroner (med undtagelsen af de som innerverer svedkirtler som anvender acetylcholin). De sympatiske 2. neuroner benævnes adrenerge neuroner, da de frigiver adrenalin og noradrenalin (i særligt høj grad sidstnævnte).   
  
Noradrenalin: syntese, frigivelse, skæbne  
Noradrenalin dannes i de adrenerge neuroners axonterminal. Herfra frigives neurotransmitteren til udøvelse af sin effekt. Processen kan opsummeres i disse trin:

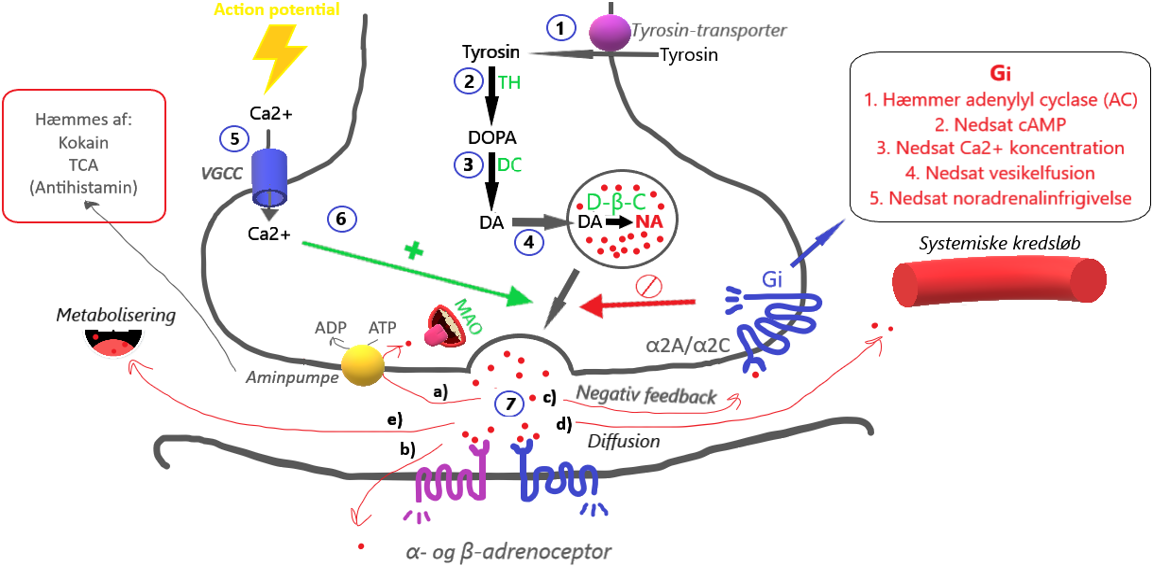
*Syntese*

1. Aminosyren tyrosin transporteres ind i den sympatiske axonterminal via tyrosin-transporter.
2. Tyrosin omdannes til DOPA (dihydroxyphenylalanin) vha. enzymet tyrosin hydroxylase (TH)
3. DOPA omdannes til dopamin (DA) vha. enzymet DOPA decarboxylase (DC)
4. Dopamin transporteres ind i neurotransmittervesikler og omdannes til noradrenalin (NA) vha. enzymet dopamin-β-carboxylase (D-β-C)

*Frigivelse*

1. Et aktionspotentiale depolariserer membranen omkring axonterminalen og inducerer Ca2+-influx gennem spændingsafhængige calciumkanaler (VGCC). Disse holdes aktive af cAMP.
2. Ca2+ influx inducerer vesikel/membran-fusion og noradrenalin frigives i synaptiske kløft

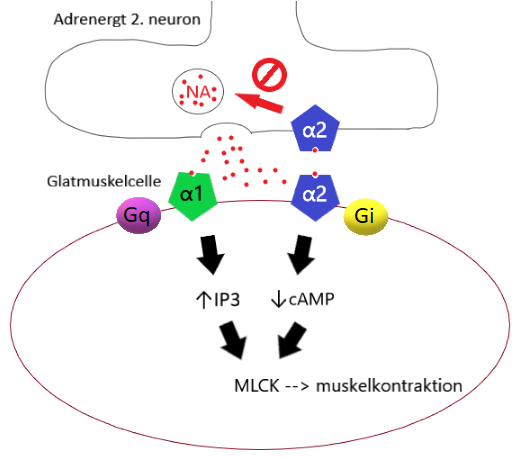
*Skæbne*

1. Noradrenalin binder først og fremmest til postsynaptiske *α- og β-adrenerge receptorer* på effektor-organ-membranen. Desuden lider noradrenalin følgende skæbner:
2. Neuronalt reuptake via *aminpumpe* (blokeres af kokain og TCA) – NA kan således genbruges eller metaboliseres i axonterminal (se e))
3. Extraneuronalt uptake (dvs. postsynaptisk uptake)
4. Negativ feedback-signalering via præsynaptisk α2-adrenoceptor (enten α2A eller α2C)
5. Diffusion ud af den synaptiske kløft til systemiske kredsløb
6. Metabolisering i a) den synaptiske kløft og b) i axonterminal *efter* reuptake (enzym: MAO)

**Adrenerge receptorer**Adrenerge receptorer (adrenoceptorer) binder katekolaminer (bl.a. adrenalin, noradrenalin, dopamin) og inddeles i 2:

|  |  |
| --- | --- |
| **Agonister (højeste potens mod laveste)** | **Subtyper** |
| Noradrenalin  Adrenalin Isoprenalin (exogen) | α1-adrenoceptorer   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **G-protein** | **Funktion** | **Sub(sub)typer** | | Gq | Glatmuskulatur Fører her til *kontraktion* 🡪Skyldes aktivering af phospolipase C, spaltning af PIP3 til DAG og IP3 som øger [Ca2+]in fra SR.  [Ca2+]in aktiverer MLCK = muskelkontraktion | α1A  α1B α1D |   α2-adrenoceptorer   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **G-protein** | **Funktion** | **Sub(sub)typer** | | Gi | Glatmuskulatur (α2B) Fører her til *kontraktion* 🡪 Skyldes nedsat cAMP, som normalt *hæmmer* muskelkontraktion gennem hæmning af MLCK  Præsynaptisk (α2A + α2C) *Negativ feedback* 🡪 Skyldes negativ effekt på [Ca2+]in som inducerer neurotransmitterfrigivelse  Direkte Gi inaktiverer Ca2+-kanaler direkte Indirekte Gi hæmmer AC hvormed [cAMP] falder. cAMP aktiverer Ca2+-kanaler. | CNS α2A  α2C  Glatmuskel α2B | |

1. α-adrenoceptorer



α-adrenoceptorer: oversigt

2. β-adrenoceptorer

|  |  |
| --- | --- |
| **Agonister (højeste mod laveste potens)** | **Subtyper** |
| Isoprenalin (exogen) Adrenalin Noradrenalin | *β1-adrenoceptorer*   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **G-protein** | **Funktion** | **Sub(sub)typer** | | Gs | Hjertemuskulatur Fører her til *kontraktion* 🡪 Skyldes aktivering af Adenylyl Cyclase (AC) og dermed øget cAMP.  *Hvorfor?* cAMP *aktiverer* i *hjertemuskelceller* åbningen af Ca2+-kanaler. Den hæmmer *ikke* MLCK, som den gør i glatmuskelceller! Ca2+ aktiverer derimod MLCK. | … |   *β2-adrenoceptorer*   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **G-protein** | **Funktion** | **Sub(sub)typer** | | Gs | Glatmuskulatur Fører her til *relaxation* 🡪 Skyldes aktivering af AC og dermed øget cAMP  *Hvorfor?* Vi er tilbage i glatmuskulatur, hvor cAMP hæmmer MLCK. Når Gi aktiveres ved glatmuskulatur husker vi *fra før* (α2A og α2C), at den manglende cAMP medfører *kontraktion*, da man hæmmer en hæmmer:    Respiration Fører her til bronko-dilatation 🡪 Skyldes dels cAMP-aktivitet, dels at Gs-proteinet åbner K+-kanaler.  Lever Aktiverer glykogen-o-lyse: dvs. øget glukose i plasma | … |   *β3-adrenoceptorer*   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **G-protein** | **Funktion** | **Sub(sub)typer** | | Gs | Lipolyse i fedtceller | … | |

**Adrenerge agonister**Adrenerge agonister påvirker kardiovaskulaturen gennem muskelkontraktion- eller relaxation.   
De α-adrenerge receptorer medfører vasokonstriktion (α1A, α1B, α1D og α2B).   
De *β*-adrenerge medfører vasodilatation (β2) og hjertekontraktion (β1).

De α-adrenerge receptorer medfører desuden negativ feedback præsynaptisk (2A og α2C).   
De *β*-adrenerge receptorer medfører desuden bronkodilatation, glykogenolyse (β2) og lipolyse (β3).

Sympatomimetika   
Er betegnelsen for farmaka der efterligner (mimer) det sympatiske nervesystems neurotransmittere. Dvs. exogene adrenerge agonister.

**Stofliste  
Endogene adrenerge agonister**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Noradrenalin (NA)** | **Adrenalin (A)** |
| **Type** | α1, α2, β1 agonist | α1, α2, β1, β2 agonist |
| **Virkning** | α1, α2, β1 agonist | α1, α2, β1, β2 agonist |
| **Effekt** | α1 (A, B, D) *Glatmuskelkontraktion/vasokonstriktion* 🡪 Aktivering af Gq 🡪 Aktivering af fosfolipase C  🡪 PIP3 omdannes til IP3 og DAG  🡪 IP3 åbner SR og [Ca2+]in stiger  🡪 [Ca2+]in aktiverer MLCK   Resultat Øget blodtryk  α2 (A, C) *Præsynaptisk negativ feedback* 🡪 Aktivering af Gi  🡪 Gi hæmmer Ca2+-kanaler 🡪 Gi hæmmer AC  🡪 Uden AC, ingen cAMP  🡪 Uden cAMP, ingen aktivering af Ca2+-kanal  🡪 Uden Ca2+ frigives NA ikke  Resultat  Nedsat tonus og motilitet i MTK  β1 *Hjertemuskelkontraktion* 🡪 Aktivering af Gs  🡪 Gs aktiverer AC 🡪 AC danner cAMP 🡪 cAMP aktiverer Ca2+-kanaler 🡪 Ca2+ forårsager kontraktion  Resultat Øget BT | α1 (A, B, D) *Samme som NA*  α2 (A, C) *Samme som NA*  β1 *Samme som NA*  β2 *Afslappet glatmuskulatur og bronkodilatation* 🡪 Aktivering af Gs 🡪 Aktivering af AC 🡪 AC danner cAMP  🡪 cAMP hæmmer MLCK (glatmusk.)  🡪 Uden MLCK, ingen kontraktion  β2 hæmmer ***ikke*** vasokonstriktion, da tunica muscularis-cellerne ikke har β2-receptorer. De findes derimod i bronkier, uterus, GI.   Resultat Nedsat tonus og motilitet i MTK Bronkodilatation |
| **Bivirkninger** | Hypertension Svimmelhed (manglende blod til hjernen)  Tremor (ufrivillig rysten) Uro | Hypertension Svimmelhed (manglende blod til hjernen)  Tremor (ufrivillig rysten)  Angst |
| **Indikationer** | Kredsløbssvigt Dvs. svigtende blodomløb  Løsning NA øger BT gennem vasokonstriktion og øget hjertekontraktilitet  Septisk shock Forbundet med hypotension (lavt blodtryk)   Løsning NA øger BT gennem vasokonstriktion og øget hjertekontraktilitet  Lokalanalgesi For at undgå diffusion fra injektionssite  Løsning NA virker vasokonstriktivt og hæmmer dermed diffusion til systemiske kredsløb delvist  Blødende sår For at mindske blodtab  Løsning  NA virker vasokonstriktivt og mindser altså blodtilførslen til blødende site. | Kredsløbssvigt Samme som NA  Septisk shock Samme som NA  Lokalanalgesi Samme som NA  Blødende sår Samme som NA |
| **Kontra-indikationer** | Forsigtighed ved Hypertension (NA er hypertenserende)  Hjerteinsufficiens ((β1 = overarbejde) | Forsigtighed ved Hypertension (A er hypertenserende) Hjerteinsufficiens (β1 = overarbejde) |
| **Interaktioner** | TCA-behandling Skyldes at TCA hæmmer aminpumpe der står for NA reuptake. Man ønsker ikke at forstærke evt. bivirkninger ved TCA-behandlingen ved yderligere NA-tilførsel  MAO-hæmmere Skyldes at MAO nedbryder NA efter neuronalt reuptake. Man ønsker ikke at forstærke evt. bevirkninger ved MAO-hæmmer-behandlingen yderligere ved yderligere at hæve NA-koncentrationen ved intravenøs tilførsel.  Beta-blokkere Kompetitiv beta-adrenoceptor antagonist til NA | TCA-behandling Samme som NA  MAO-hæmmere Samme som NA  Beta-blokkere Samme som NA 🡪 mere relevant her, da adrenalin både aktiverer β1 og β2, mens NA kun aktiverer β1 |
| **Admini-stration** | Parenteralt (IV) | Parenteralt (IV) |
| **Kinetik** | Glem det… | Glem det… |

**Exogene adrenerge agonister (sympatomimetika)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Xylometazolin** | **Terbatulin** | **Salmeterol** |
| **Type** | *Selektiv* α1 agonist | β2 agonist | β2 agonist |
| **Virkning** | α1 agonist | β2 agonist | β2 agonist |
| **Effekt** | α1 Xylometazolin virker ved at binde til α1B receptorer i *næseslimhindens lamina propria (karomsluttende bindevæv)*. Den overvejende lokalvirkning opnås gennem næsespraysadministration.   Ved binding til α1-receptorerne vasokontraheres vener og arterioler  Resultat  Nedsat hævelse (opsvulmede vener) under inflammation eller svulstdannelse | β2 Bronkodilatation gennem åbning af K+-kanaler | SAMME SOM TERBATULIN MEN VIRKER LÆNGERE |
| **Bivirkninger** | Slimhindeirritation (evt. atrofi) Slimhindeudtørring  Nysen Hypertension | *Hypo*tension (glatmuskelrelaxator) Svimmelhed | Samme som Terbatulin |
| **Indikationer** | Næseslimhindesvulst Akut sinuitis (bihulebetændelse) Akut rhinitis (forkølelse, allergi) | Astma KOL Bronkospasmer | Samme som Terbatulin |
| **Kontra-indikationer** | Forsigtighed ved Hypertension Hjerteinsufficiens | … | Samme som Terbatulin |
| **Interaktioner** | TCA-behandling ”Dobbeltkonfekt”: man ønsker ikke at hæve evt. bivirkningsprofil yderligere  MAO-hæmmere Samme som TCA (principielt)  ~~Beta-blokkere~~ Gælder kun β-agonister! | Beta-blokkere Beta-blokkere er kompetitive antagonister | Samme som Terbatulin |
| **Admini-stration** | Inhalation (næsespray) | Inhalation Peroralt | Samme som Terbatulin |
| **Kinetik** | Glem det… | Glem det… | Glem det… |

**Adrenerge antagonister (α- og β-blokkere)**Også kendt som sympatolytika: dvs. stoffer som blokerer den adrenerge neurotransmission og modvirker sympatiske NS. α β  
  
Direkte antagonister  
α- og β-receptorblokerende stoffer som binder direkte til aktive site (alle stoffer vi skal kunne befinder sig i denne kategori)

Indirekte antagonister  
Stoffer der modvirker syntese/deponering og frigivelse af sympatiske neurotransmittere

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Doxazosin** | **Metroprolol** | **Propanolol** |
| **Type** | Kompetitiv α1-antagonist | Kompetitiv β1-antagonist | Kompetitiv β1- og β2-antagonist |
| **Virkning** | … | … | … |
| **Effekt** | Modsat α1-agonist 🡪 Ingen aktivering af Gq (glat) 🡪 Ingen aktivering af PLC 🡪 Ingen omdannelse af PIP3 til IP3 og DAG 🡪 Ingen stigning i [Ca2+]in  🡪 Uden [Ca2+]in, ingen aktivering af MLCK  🡪 Ingen aktivering af MLCK, ingen muskelkontraktion  Resultat  Urinvejs-afslapning (bl.a.) (Hypotension - bivirkning) | Modsat β1-agonist *Nedsat hjertemuskelaktivitet* 🡪 Ingen aktivering af Gs (hjerte)  🡪 Ingen aktivering af AC  🡪 Ingen aktivering af cAMP  🡪 Ingen aktivering af Ca2+-kanaler  🡪 Ingen hjertemuskelkontraktion | Modsat β1-agonist  Samme som metroprolol  Modsat β2-agonist *Ingen glatmuskelrelaxation Ingen bronkodilatation* 🡪 Ingen aktivering af Gs (glat)  🡪 Ingen aktivering af AC  🡪 Ingen cAMP  🡪 Ingen cAMP, ingen hæmning af MLCK  🡪 Ingen hæmning af MLCK = glatmuskelkontraktion (modsat relaxation) |
| **Bivirkninger** | Hypotension (vasodilatation) Kan inducere takykardi sfa. hypotension | Hypotension (nedsat hjerte) Bradykardi Træthed (og muskeltræthed) | Hypertension (WHY? Den er jo kontraherende?) |
| **Indikationer** | Benign prostatahyperplasi m. urinvejsobstruktion Antikontraherende effekt  (nyeste forskning viser dog, at simpel diuretika er mere effektivt)  Hypertension Hypotensionsmiddel… I dag anvendes dog andre midler! | Angina pectoris Koagel i hjertets kranspulsårer (egen blodforsyning).  Dermed har hjertet svært ved at få nok ilt, *SÆRLIGT når det skal arbejde hårdt*.  Beta-blokkeren metroprolol nedsætter hjertets aktivitet, hvorfor hjertet kan klare sig med mindre ilt | Eksamensangst Blokerer adrenalin  Tremor Hyppig sympatisk bivirkning |
| **Kontra-indikationer** | Hypotension Du vil ikke forværre tilstanden | Hjerteinsufficiens I så fald vil man ikke nedsætte hjertets aktivitet yderligere | Astma og KOL Du ønsker her at give β2-*agonist* |
| **Interaktioner** | Hypotensiva Andre hypotensiva | MAO-hæmmere ? | NSAID Ophæver hypotensive virkning |
| **Adminis-tration** | Peroralt | Peroralt | Peroralt |
| **Kinetik** | … | … | … |