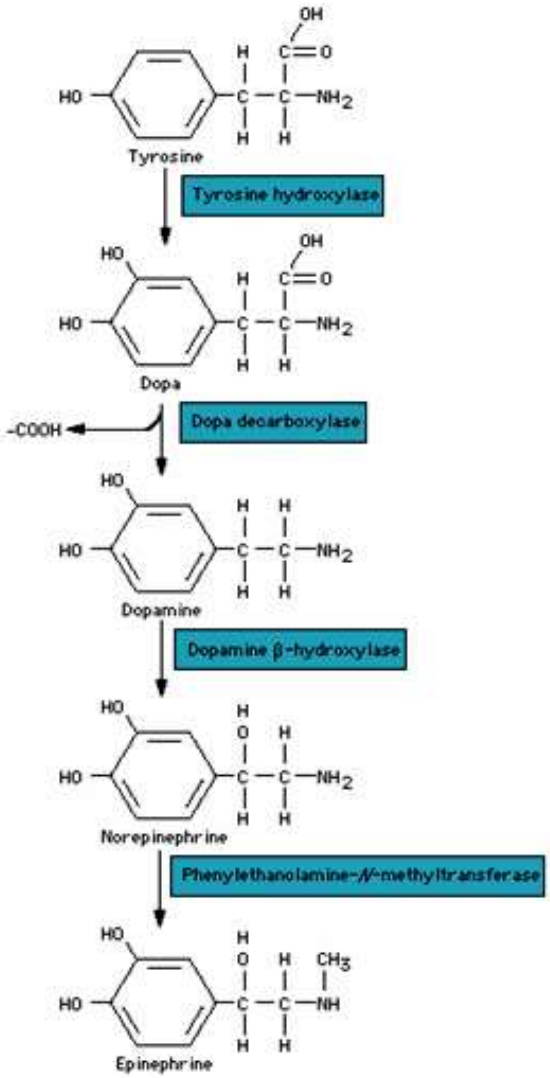
Sympathomimetika

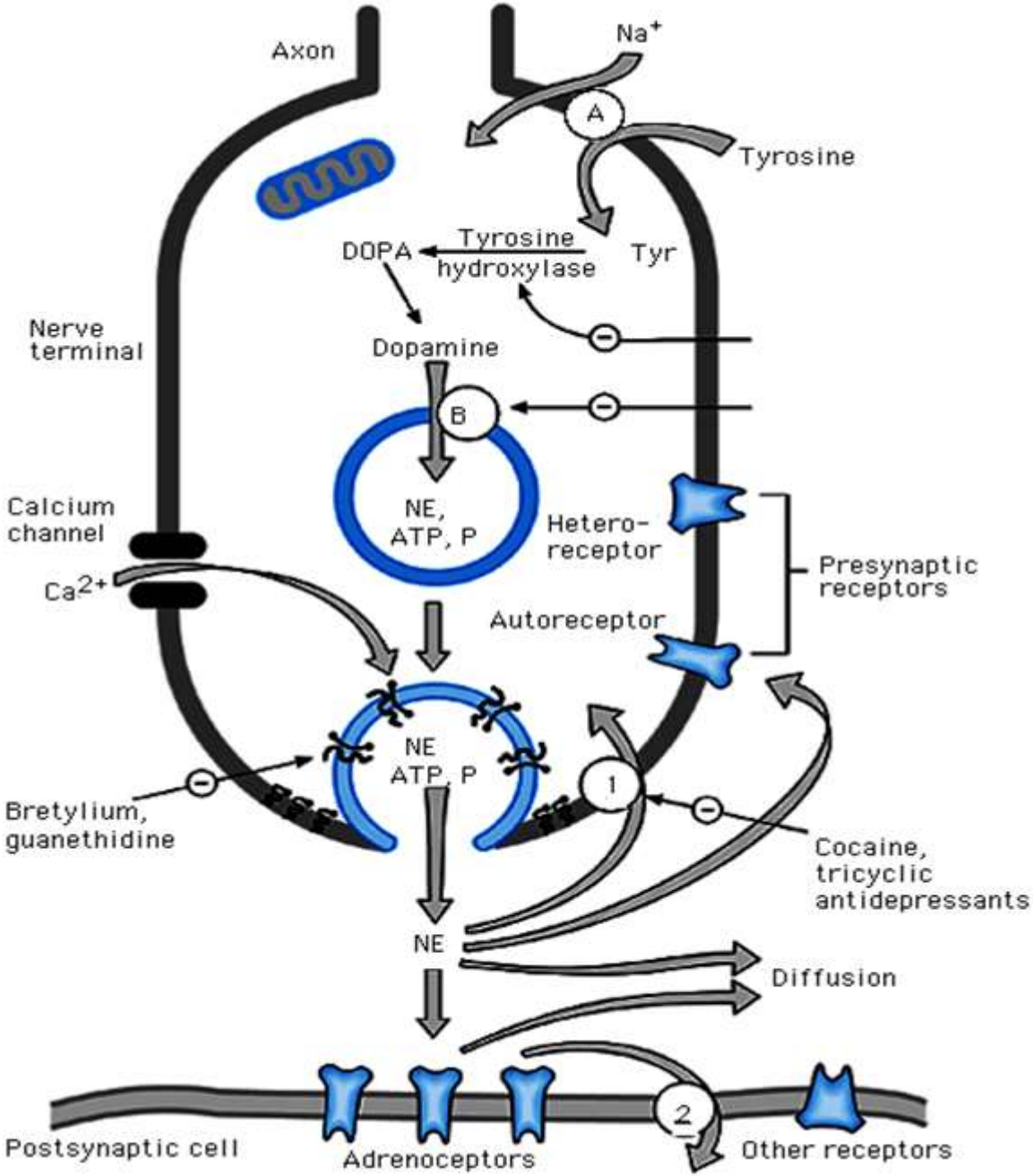
2019

Laszlo KÖLES
koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

semmelweis.hu/pharmacology

Adrenerge Nervendigungen





Adrenozeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (G_q, G_i, G_s)

- **α_1 – IP_3 - DAG - Ca^{2+},**
  Glattenmuskel - Kontraktion

- **α_2 – Hemmung der Adenylatzyklase, Verminderung der cAMP-Spiegel,**
  präsynaptische Hemmung (Feedback)
  postsynatisch - Vasonkonstriktion

- **β_1 – Adenylatzyklase ↑, cAMP ↑,**
  positive Hezwirkungen

- **β_2 – Adenylatzyklase ↑, cAMP ↑,**
  Glattenmuskel - Relaxation

- **β_3 – Adenylatzyklase ↑, cAMP ↑,**
  Fettzellen- Lipolyse

Sympathikus - Wirkungen

- Auge: Mydriasis (α_1), Kammerwasser-Produktion (β)
- Herz: positive Inotropie, Chronotropie, Dromotropie, Bathmotropie (β_1)
- Blutgefäße: Vasokonstriktion (α_1), Vasodilatation (β_2)
- Lunge: Bronchodilation (β_2)
- GI-Trakt: Erschlaffung (Motilität) (α_2, β_2), Sphincter-Kontraktion (α_1)
- Harnblase, Geschlectsorgane: Erschlaffung (Motilität) (β_2), Sphincter-Kontraktion (α_1), Uterus - Erschlaffung (β_2), Ejakulation (α_1)
- Haut: M. arrectores pilorum – Kontraktion - „Gänsehaut" (α), Apokrindrüsen - Sekretion (α)
- Leber: Glykoneogenese, Glykogenolyse (α_1 und β_2)
- Fett: Lypolyse (β_3)
- Niere: Reninfreisetzung (β_1)

Beeinflussung der adrenergen Transmission

1. Präsynaptische Erregung
2. Präsynaptische Hemmung

---

3. Postsynaptische Stimulation
4. Postsynaptische Hemmung

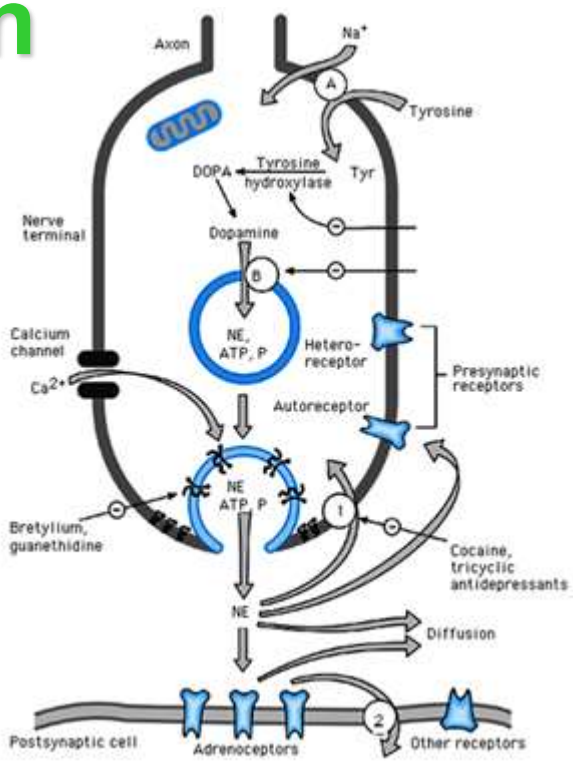
Sympathomimetika

1. Präsynaptische Erregung
2. Präsynaptische Hemmung

---

3. Postsynaptische Stimulation
4. Postsynaptische Hemmung

Präsynaptische Stimulation



- **Synthese: Vorstufe – Levodopa**
- **Freisetzung**
  - **Depolarisation: 4-Aminopyridin *(Fampridin)* (Kaliumkanalblocker)**
  - **erhöhte Ca^{2+}**
  - **Latrotoxin – explosive Freisetzung von Transmitter**

  - **Präsynaptische Rezeptoren**
    - **Aktivierung von β_2 Autorezeptoren**
    - **Hemmung der α_2 Autorezeptoren (Yohimbin, *Mianserin*)**
    - **Erregung von stimulierende präsynaptische Heterorezeptoren (z.B. AT_1 Rezeptoren)**
  - ***Indirekt wirkende Sympathomimetika* (Tyramin, Ephedrin, Amphetamin) – vermehrte Ausschüttung von NA**
- ***Wiederaufnahme-Hemmer* (Kokain, trizyklische Antidepressiva: Amitryptylin, Desipramin)**
- ***MAO Hemmer* (Tranylcypromin, Selegilin, Moclobemid)**

Postsynaptische Stimulation

direkte Sympathomimetika

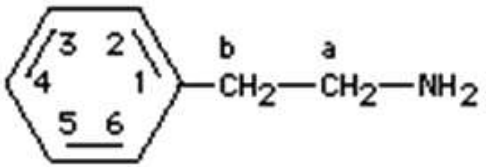
(α und/oder β Rezeptor Agonisten)

Sympathomimetika

- Catecholamine
- β_1 Rezeptor Agonisten
- (Periphere D Rezeptor Agonisten)
- β_2 Rezeptor Agonisten
- α Receptor Agonisten
- indirekt wirkende Sympathomimetika
- (Wiederaufnahme Hammer und MAO Hemmer)

Struktur-Wirkungs-Pharmakokinetik-Regeln

Sympathomimetika sind Phenylethylamin-Derivate
(Ausnahme: einige α Agonisten- Imidazoline)

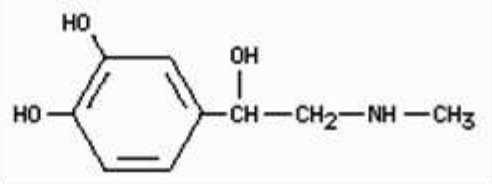


- **Substituenten am Benzolring (OH-Gruppe)**
  - **-OH-Gruppen (vor allem 3,4-OH) – bessere Pharmakodynamik, schlechtere Pharmakokinetik**
    - ***Catecholamine*** **(3,4-OH Substitution) am stärksten wirkende Sympathomimetika, schlechte Pharmakokinetik (lipophob)**
      - schlechte Resorption, Verteilung, kurze Halbwertszeit – systemsiche Therapie - parenterale Gabe, durchdringen kaum die Blut-Hirn-Schranke
      - Substrate der COMT, weiter ↓ Bioverfügbarkeit
    - ***3-OH, 4-OH oder 3,5-OH Subs. -*** **schwächere Wirkungen, aber bessere (aber nicht optimale) Pharmacokinetik**
      - wenn orale Gabe ist möglich – schlechte Bioverfügbarkeit
    - ***nicht-substituierte Stoffe -*** **sehr schwache direkte (oder nur indirekte – NA-Freisetzung) Wirkungen, aber sehr gute Pharmakokinetik (lipophil)**
      - gute Resorption, liquorgängigkeit (ZNS Wirkungen!)
- **Substituenten am Stickstoff**
  - **β (bes.β_2) Affinität ↑ (β_2-selektive Agonisten – große Substituenten)**

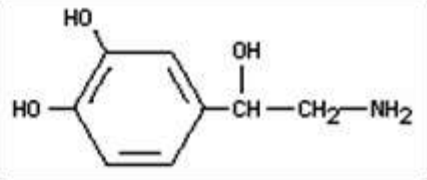
Catecholamine

Catecholamine sind am stärksten wirkende Sympathomimetika –
orale Gabe ist nicht möglich, kurze Wirkungen, schlechte Liquorgängigkeit

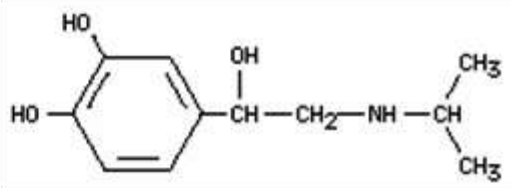
- **Adrenalin (Epinephrine)**



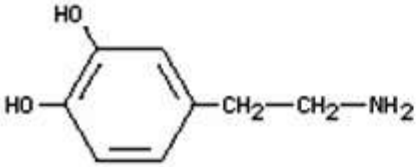
- **Noradrenalin (Norepinephrine)**



- **Isoproterenol (Isoprenaline)**



- **Dopamin**



- **Dobutamin, Dopexamin**

Adrenalin

- aktiviert alle adrenerge Rezeptortypen.
- bewirkt sowohl Vasodilatation (β_2) als auch Vasokonstriktion (α_1), (Rezeptor-Verteilung!)
- Systolischer Blutdruck erhöht, diastolischer Blutdruck sink, mittlerer arterieller Druck kaum beeinflusst.
- positiv-inotrope, chronotrope usw. Herzwirkungen.
- Bronchodilatation, Stoffwechselwirkungen usw.
- klinische Anwendung:
  - Anaphylaktischer Shock (0.3-0.5 mg sc. oder im.)
  - Kreislaufstillstand, Herzstillstand – Reanimation – Notfallmedizin (1 mg iv.)
  - status asthmaticus
  - inhalativ (lokal) - Laryngitis subglottica (Pseudokrupp)
  - lokale Gefäßverengung
    - Zusatz zu Lokalanästhetika (1:200,000) – Abtrasport wird verlangsamt
    - bei Blutungen (Nase, Mundhöhle usw.)

Noradrenalin

- aktiviert sehr stark die α und β_1 Rezeptoren, aber β_2 Rezeptoren nur sehr schwach.
- Vasokonstriktion, erhöhter Blutdruck.
- Erhöhung des Vagustonus (Barorezeptoren) – In vivo Bradycardie ist möglich (trotz β_1 Aktivierung)
- klinische Anwendung:
  - neurogener Shock (Frühphase), septischer Shock, kardiogener Shock (Prinzip: pressor Wirkung – akut Hilfe bei akuter Hypotonie)
  - lokale Gefäßverengung

Isoprenalin

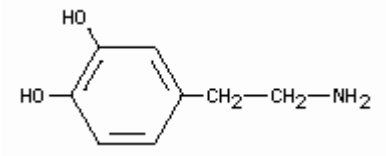
- selektiver β Agonist (β_1 und β_2).
- Positive Inotropie, Chronotropie.
- Vasodilatation, Blutdrucksenkung.
- Bronchodilatation.
- mögliche klinische Anwendung (in Deutschland nicht verfügbar):
    - Bradycardie, AV-Block

Dopamin

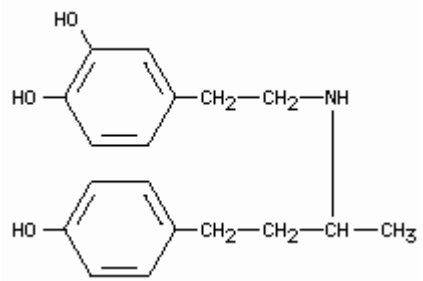
- kleine Dosen (0,5-2,5 µg/kg/min i.v.) - aktiviert selektiv D_1-Rezeptoren (renale, mesenteriale Blutgefaße - Vasodilatation – erhöhte Durchblutung – beim Shock potentiell verhindert eine Schädigung der Niere)
- mittlere Dosen (2,5-5 µg/kg/min) D_1 + β_1 Aktivierung (selektiv) (positive Inotropie)
- hohe Dosen (>5 µg/kg/min) nicht mehr selektiv (α auch).
- klinische Anwendung: kardiogener Shock (kleine-mittlere Dosen)
- Problemen: Tachycardie, erhöhte Sauerstoffbedarf, Toleranzentwicklung, ungünstige Pharmakokinetik

Selektive β_1 Agonisten

- **Dopamin (mittlere Dosen – 2,5-5 µg/kg/min)**



- **Dobutamin**



  - **weniger Tachycardie als Dopamin**

- **Ibopamin, Prenalterol**

- **Anwendung: kardiogener Shock**
- **Problemen: Tachycardie, erhöhte Sauerstoffbedarf, Toleranzentwicklung**

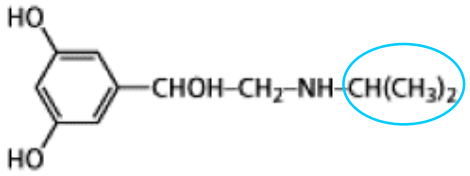
Periphere D Rezeptor Agonisten

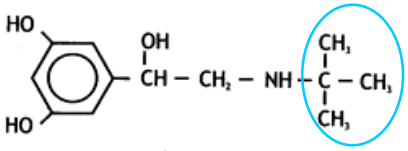
- **Dopamin – kleine Dosen**
  - **renale, mesenteriale Blutgefaße - Vasodilatation**
    - **Nierenschützende Wirkung beim Shock**
    - **therapeutische Bedeutung ? (der Nutzen ist umstritten)**
- **Fenoldopam**
  - **renale, mesenteriale Blutgefaße - Vasodilatation**
    - **i.v. Antihypertensivum (hypertensive Krise)**
- **Dopexamin**
  - **D und β_2 (β_1) Agonist, (wiederaufnahme-Hemm.)**

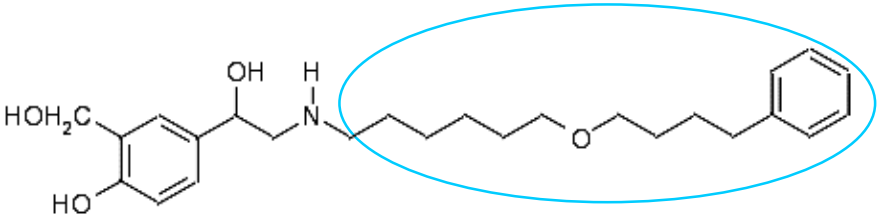
Selektive β_2 Agonisten

- **Hauptwirkungen und klinische Anwendung**
  - **Bronchodilatation (Asthma bronchiale, COPD)**
    - **SABA:** Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Levosalbutamol (Levalbuterol)
    - **LABA:** Salmeterol, Formoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Procaterol

      Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol
  - **Uterus Relaxation (Tokolyse – Hemmung der Wehentätigkeit) -** Terbutalin, Ritodrin
- mögliche **Problemen**: Tremor, Tachycardie, Hyperglykaemie, Hypokaliämie
- keine absolute Selektivität – bei Asthma bronchiale: lokale Gabe wird bevorzugt

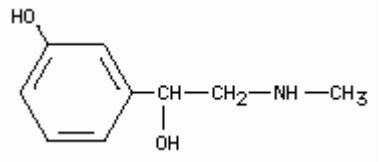






α Rezeptor Agonisten I.

- **lokale Anwendung – lokale sympatische Aktivierung**
  - **Nasentropfen (zur Abschwellung der Schleimhaut von Nase – Rhinitis, Sinusitis, Heuschnupfen)**
    - **Selektivität (α_1, α_2 or gemischte Agonist) ist weniger wichtig**
    - **Lokale Aktivierung von beiden postsynaptischen α Rezeptortypen (z.B. α_{1A}, α_{2B}) bewirkt lokale Vasokonstriktion**
    - **Naphazolin, Xylometazolin, Oxymetazolin, Phenylephrin**



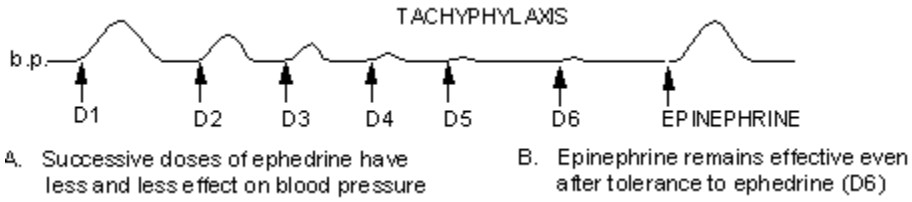
    - **NW-en: reaktiver Hyperämia, ischemische Schädigung der Schleimhaut (längerer Gebrauch),**
      geschluckt – systemische Problemen - Selektivität ist wichtig
      z.B. α_2 Agonisten – Blutdruck↓, Sedierung; α_1 Agonisten – Blutdruck↑
  - **Auge**
    - **Bindehautentzündung (Phenylephrin)**
    - **als Mydriatikum (Phenylephrin)**
    - **chronische Offenwinkelglaukom (Apraclonidin, Brimonidin)**

α Rezeptor Agonisten II.

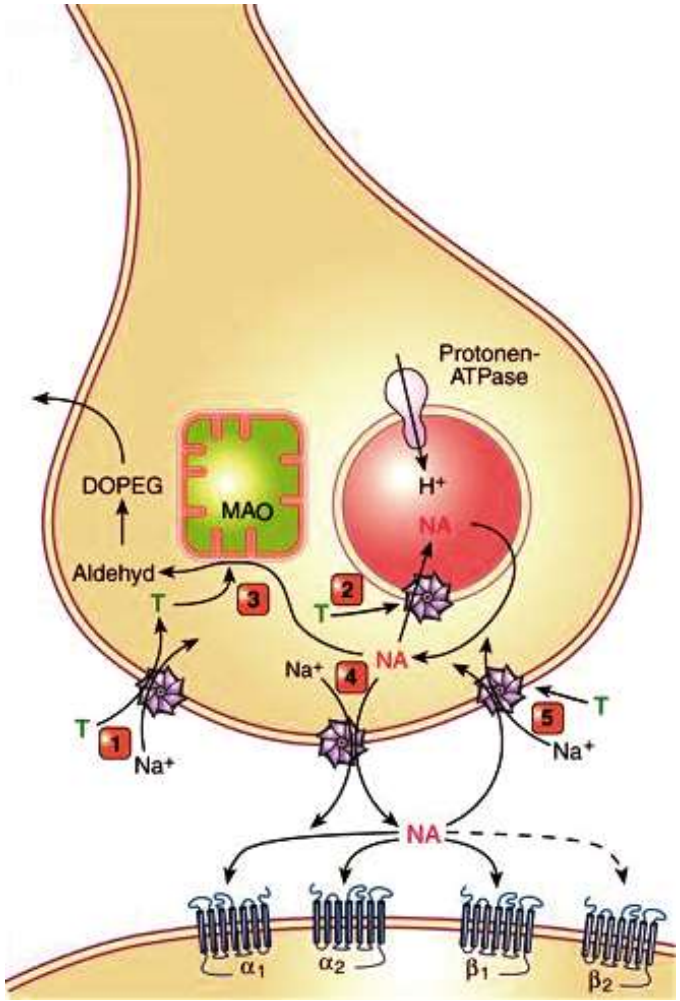
- systemische Anwendung
  - Selektivität (α_1 oder α_2) ist sehr wichtig
- selektive α_1 Agonisten – Sympathikus Aktivierung
    - Vasokonstriktion, Blutdruckerhöhung
    - z.B. Phenyleprin, Midodrin, Methoxamin
- selektive α_2 Agonisten – Antisympathotone Wirkung
    - verminderte sympatische Aktivität, Blutdrucksenkung
      (erhöhte negative Feedbackhemmung und/oder zentrale aktivierung von α_2 Rezeptoren, die in Blutdruckregulation teilnehmen)
    - z.B. Clonidin, Guanfacin, Methyldopa
    - klinische Anwendung: Antihypertensiva

Indirekt wirkende Sympathomimetika

- **nichtexozytotische Noradrenalinfreisetzung**
- **Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) ist möglich**

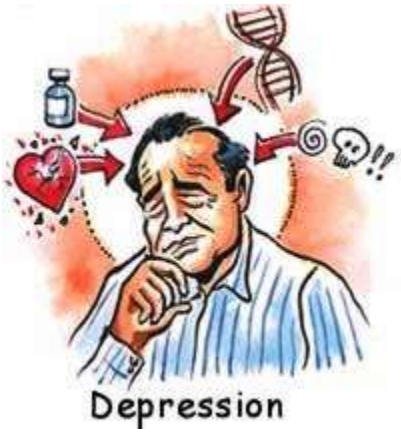


- **Tyramin, Ephedrin Amphetamin**

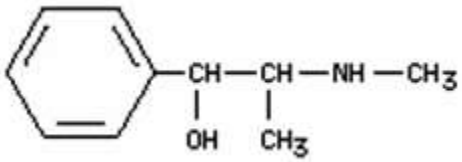


Tyramin

- kein Medikament
- kommt in Nahrungsmittel vor (Käse, Rotwein, Schokolade, -Gärung, Fermentation begünstigt die Entstehung).
- wird durch MAO-A im Darmtrakt abgebaut.
- Cheese-effect

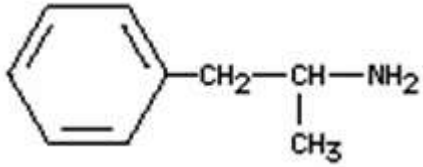


Ephedrin

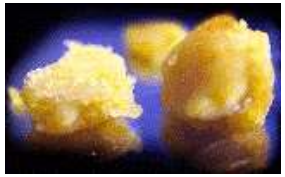


- alkaloid (chinesische Heilpflanzen, z.B. Ma-huang)
- hohe orale Bioverfügbarkeit, lange Wirkung
- liquorgängig, wirkt zentralerregend
- gemischte Wirkmechanismus: schwache Rezeptor Agonist + setzt NA nichtexozytotisch frei
- altmodische Vasokonstriktor und Bronchodilatator – therapeutisch kaum mehr verwendet
- Pseudoephedrin - häufig in Erkältungsmitteln

Amphetamin



- oral wirksam, langwirkend
- sehr liquorgängig, wirkt stark zentralerregend (Weckamin) und Psychostimulant (Müdigkeitsgefühl ↓, Aufmerksamkeit ↑, Leistungbereitschaft ↑)
- Euphorie – psychische Abhängigkeit
- Appetitzügler
- periphär – indirekt wirkende Sympathomimetikum
- ähnliche Substanzen:

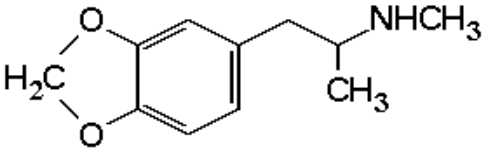


Methylphenidat (Behandlung von ADHS)

Phenmetrazin

Metamphetamin

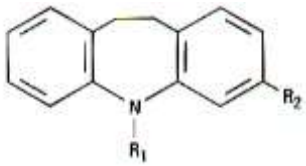
MDMA (Ecstasy, Molly)



Wiederaufnahme Hemmer und MAO Hemmer

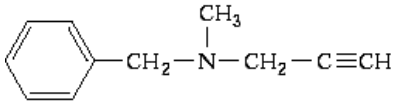
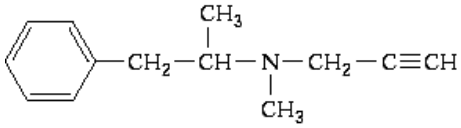
- **Wiederaufnahme Hemmer**
  - **Cocain**
    - **Lokal-anästhetikum**

    - **hemmt Na und DA wiederaufnahme (periphär und zentral) - wirkt sympathomimetisch und euphorisierend (Abhängigkeit!)**
  - **TCA und verwandte Stoffe**
    - **z.B. Desipramin, Amitriptylin**
    - **Antidepressiva**
    - **hemmen NA (und 5-HT) Wiederaufnahme zentral und periphär**



    - **blockieren auch α und M Rezeptoren – gemischte Wirkungen im VNS – kardiale Risiko**
  - **SNRI, SSNRI – z.B. Reboxetin, Venlafaxin**
    - **Antidepressiva (keine Rez.-Blockade)**

- **MAO-Hemmer**
  - **Irreversibel, nicht-selektiv**



    - **z.B. Tranylcypromin, Pargylin**
    - **altmodische Antidepressiva gefährliche NW-en (z.B. cheese-effect)**
  - **Reversibel, selektiv MAO-A Hemmer**
    - **z.B. Moclobemid**
    - **Antidepressivum, kein cheese-effect**
  - **Irreversibel, selektiv MAO-B Hemmer**
    - **Selegilin**
    - **Antiparkinsonmittel**
    - **kein cheese-effect**