

Норадренергічна передача

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Периферійні норадренергічні нейрони та структури, які вони іннервують, є фундаментальними компонентами вегетативної системи та мішенями для багатьох терапевтичних препаратів. У цьому розділі ми розглядаємо фізіологію норадренергічних нейронів і властивості адренорецепторів (рецепторів, на які діють норадреналін і адреналін), а також обговорюємо різні класи лікарських засобів, які на них впливають. Для зручності велику частину фармакологічної інформації узагальнено в таблицях.

КАТЕХОЛАМІНИ

Катехоламіни містять фрагмент катехолу (бензольне кільце з двома сусідніми гідроксильними групами) та бічний ланцюг аміну (рис. 15.1). Найважливіші з них:

- *норадреналін (норепінефрин)* – медіатор, що вивільняється симпатичними нервовими закінченнями;
- *адреналін (епінефрин)* – гормон, що секретується хромафініними клітинами мозкової речовини надниркових залоз;
- *дофамін* – метаболічний попередник норадреналіну та адреналіну, а також медіатор/нейромодулятор ЦНС;
- *ізопреналін (ізопротеренол)* – синтетичне похідне норадреналіну та фармакологічний засіб.

КЛАСИФІКАЦІЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

У 1896 р. Олівер і Шафер (Oliver і Schafer) виявили, що внутрішньовенна ін'єкція екстракту надниркових залоз кішкам під наркозом зумовлює підвищення артеріального тиску. Адреналін був визначений як активна речовина, та в 1913 р. Дейл (Dale) довів, що він спричиняє два різні види судинного ефекту, а саме звуження судин в одних судинних руслах та розширення в інших. Дейл виявив, що судинозвужувальний компонент зникав, якщо тварині спочатку вводили похідне ріжків¹ (див. розд. 16), і

¹ Дейл був новачком у лабораторіях фармацевтичної компанії Wellcome, йому було доручено перевіряти активність серій адреналіну, що надходять із заводу. Він протестував одну серію в кінці денного експерименту на кішці, якій раніше вводив препарат ріжків. Оскільки це зумовило зниження артеріального тиску, а не очікуване підвищення, він порадив відмовитися від усієї дорогої серії препарату. Дейл не знав, що через кілька днів йому дали той самий зразок для аналізу, та повідомив, що зразок відповідає нормам. Як він пояснив це керівництву Wellcome, не зафіксовано.

вказав, що адреналін після цього зумовлював зниження, а не підвищення артеріального тиску; схожа картина спостерігалася при демонстрації ним окремих мускарин- та нікотинчутливих компонентів дії ацетилхоліну (див. розд. 14). Він унікав інтерпретування цього явища з погляду різних типів рецепторів, але пізніші фармакологічні дослідження, починаючи з роботи Алквіста (Ahlquist), чітко показали існування декількох підкласів адренорецепторів із різним розподілом у тканинах і різною дією (табл. 15.1).

У 1948 р. Алквіст виявив, що за результатами ранжування активності різних катехоламінів, включно з адреналіном, норадреналіном та ізопреналіном, формуються дві різні моделі залежно від того, яку відповідь вимірювали. Він передбачив існування двох видів рецепторів, α і β , які визначаються з погляду агоністичної активності таким чином:

α : норадреналін > адреналін > ізопреналін
 β : ізопреналін > адреналін > норадреналін

Потім було встановлено, що певні алкалоїди ріжків, які вивчав Дейл, діють як селективні антагоністи α -рецепторів і що експеримент Дейла з протилежною дією адреналіну відобразив виявлення β -ефектів адреналіну за допомогою блокади α -рецепторів. Селективні антагоністи β -рецепторів не розроблялись до 1955 р., коли їх ефекти повністю підтвердили первинну класифікацію Алквіста, а також дали змогу припустити існування додаткових підтипів як α -, так і β -рецепторів. Згодом з'ясувалося, що є два підтипи α -рецепторів (α_1 і α_2), кожен з яких включає три додаткові підкласи (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} і α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) і три підтипи β -рецепторів (β_1 , β_2 і β_3) – всього дев'ять різних підтипів – усі вони є типовими рецепторами, зв'язаними з G-білками (табл. 15.2). Генетичні варіанти рецепторів β_1 і β_2 трапляються у людини і впливають на ефекти агоністів і антагоністів (див.: Ahles & Engelhardt, 2014). Дані конкретних агоністів і антагоністів, а також дослідження мишей з «нокаутованими» рецепторами (Philipp & Hein, 2004) показали, що рецептори α_1 особливо важливі в серцево-судинній системі та нижніх сечових шляхах, в той час як рецептори α_2 є переважно нейрональними і призначені для пригнічення вивільнення медіатора як в головному мозку, так і на периферійних закінченнях вегетативних нервів. Підтип α_{2B} , ймовірно, бере участь у нейротрансмісії в спинному мозку, а α_{2C} – у регулюванні вивільнення катехоламінів з мозкової речовини надниркових залоз



(Alexander et al., 2015), але різні функції різних підкласів α_1 і α_2 адренорецепторів залишаються здебільшого незрозумілими; вони часто спільно експресують в одних і тих самих тканинах та можуть утворювати гетеродимери, що ускладнює фармакологічний аналіз.

Кожен з трьох основних підтипів рецепторів пов'язаний з певною системою вторинних месенджерів (див. табл. 15.2). Отже, рецептори α_1 зв'язані через Gq з фосфоліпазою C і виробляють свої ефекти в основному за рахунок вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} ; рецептори α_2 зв'язуються через Gi/Go для пригнічення аденілатциклази і, таким чином, зменшення утворення cAMP, а також пригнічення каналів Ca^{2+} і активації каналів K^+ ; і всі три типи β -рецепторів зв'язуються через Gs для стимуляції аденілатциклази. Агоністи β -рецепторів можуть діяти не тільки через утворення cAMP, а й через інші шляхи передачі сигналу (наприклад, шлях мітоген-активованої протеїнкінази [MAP], який може мати важливе значення в трофічних ефектах; див. розд. 3 і с. 251–252). Основні ефекти, які спричиняють адренорецептори, та основні лікарські засоби, які на них діють, наведено в табл. 15.1 і 15.2.

Різниця між рецепторами β_1 і β_2 є важливою, оскільки рецептори β_1 розташовані в основно-

Класифікація адренорецепторів

- Основна фармакологічна класифікація на підтипи α і β спочатку була заснована на ранжуванні за активністю серед агоністів, а пізніше – селективних антагоністів.
- Підтипи адренорецепторів:
 - два основні підтипи α -адренорецепторів, α_1 і α_2 , кожен з яких розділений на три додаткові підтипи (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} і α_{2A} , α_{2B} , α_{2C});
 - три підтипи β -адренорецепторів (β_1 , β_2 , β_3);
 - усі вони належать до надродини рецепторів, зв'язаних із G-білками (див. розд. 3).
- Вторинні месенджери:
 - рецептори α_1 активують фосфоліпазу C, продукуючи інозитолтрифосфат і діацилгліцерин у ролі вторинних месенджерів;
 - рецептори α_2 пригнічують аденілатциклазу (але cAMP зазвичай низький), а також модулюють канали Ca^{2+} і K^+ ;
 - усі типи β -рецепторів стимулюють аденілатциклазу.
- Основні ефекти активації рецепторів:
 - рецептори α_1 : звуження судин; розслаблення гладких м'язів травного тракту, секреція слини та глікогеноліз у печінці;
 - рецептори α_2 : пригнічення вивільнення медіатора (включно з вивільненням норадреналіну та ацетилхоліну з вегетативних нервів), спричинене відкриттям каналів K^+ і пригніченням каналів Ca^{2+} ; агрегація тромбоцитів; скорочення гладких м'язів судин; пригнічення вивільнення інсуліну;
 - рецептори β_1 : збільшення частоти та сили серцевих скорочень;
 - рецептори β_2 : розширення бронхів; розширення судин; розслаблення вісцеральних гладких м'язів; печінковий глікогеноліз; м'язовий тремор;
 - рецептори β_3 : ліполіз і термогенез; розслаблення м'язів детрузора сечового міхура.

му в серці, де вони відповідають за позитивну інотропну та хронотропну дію катехоламінів (див. розд. 22), тоді як рецептори β_2 відповідають за розслаблення гладких м'язів у багатьох органах; особливо важливою така дія є в легенях, де вони розслаблюють бронхіоли та усувають звуження бронхів у астматиків, що є корисним терапевтичним ефектом (див. розд. 29). Серцеві ефекти можуть бути шкідливими, провокуючи серцеву аритмію та збільшення потреби міокарда в кисні (див. розд. 22); отже, визначення селективних агоністів β_2 , що розслаблюють гладкі м'язи без впливу на серце, та селективних антагоністів β_1 , що чинять корисний ефект блокування на серце без одночасного блокування рецепторів β_2 , потребувало значних зусиль (див.

Таблиця 15.1 Розподіл і дія адренорецепторів

Тканини та ефекти	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Гладкий м'яз					
Кровоносні судини	Звужує	Звужує/розширює	-	Розширює	-
Бронхи	Звужує	-	-	Розширює	-
Травний тракт	Розслаблює	Розслаблює (пресинаптичний ефект)	-	Розслаблює	-
Сфінктери травного тракту	Скорочує	-	-	-	-
Матка	Скорочує	-	-	Розслаблює	-
Детрузор сечового міхура	-	-	-	Розслаблює	Розслаблює
Сфінктер сечового міхура	Скорочує	-	-	-	-
Сім'яносні шляхи	Скорочує	-	-	Розслаблює	-
Райдужка (круговий м'яз)	Скорочує	-	-	-	-
Війковий м'яз	-	-	-	Розслаблює	-
Серце					
Частота	-	-	Збільшує	Збільшує ^a	-
Сила скорочень	-	-	Збільшує	Збільшує ^a	-
Інші тканини/клітини					
Скелетний м'яз	-	-	-	Тремор Збільшення м'язової маси та швидкості скорочення Глікогеноліз	Термогенез
Печінка (гепатоцити)	Глікогеноліз	-	-	Глікогеноліз	-
Жир (адипоцити)	-	-	-	-	Ліполіз Термогенез
Острівці підшлункової залози (В-клітини)	-	Знижує секрецію інсуліну	-	-	-
Слинна залоза	Вивільнення K^+	-	Секреція амілази	-	-
Тромбоцити	-	Агрегація	-	-	-
Тучні клітини	-	-	-	Гальмування вивільнення гістаміну	-
Стовбур головного мозку	-	Гальмує симпатичний відтік	-	-	-
Нервові закінчення					
Адренергічні	-	Знижує вивільнення	-	Збільшує вивільнення	-
Холінергічні	-	Знижує вивільнення	-	-	-

^a Зазвичай незначний компонент, але може стати значним при серцевій недостатності

табл. 15.1). Наявні наразі препарати не є повністю селективними, а представлені на ринку селективні антагоністи β_1 також чинять деякий вплив на рецептори β_2 , що може зумовлювати небажані ефекти, зокрема бронхоспазм.

Стосовно судинного контролю, важливо зазначити, що обидва підтипи α - і β -рецепторів експресуються в клітинах гладких м'язів, нервових закінченнях і ендотеліальних клітинах, а їх роль у фізіологічній регуляції та фармаколо-

Таблиця 15.2 Характеристики адренорецепторів

	$\alpha_{1(A,B,D)}$	$\alpha_{2(A,B,C)}$	β_1	β_2	β_3
Зв'язані з G-білками	Gq	Gi/Go	GS	GS	GS
Вторинні месенджери та ефектори	Активация фосфоліпази C ↑ Інозитолтрифосфат ↑ Діацилгліцерин ↑ Ca ²⁺	↓ cAMP ↓ Кальцієві канали ↑ Калієві канали	↑ cAMP	↑ cAMP	↑ cAMP
Порядок активності агоністів	NA > A >> ISO	A > NA >> ISO	ISO > NA > A	ISO > A > NA	ISO > NA = A
Селективні агоністи	Фенілефрин Метоксамін	Клонідин	Добутамін Ксамотерол	Сальбутамол Тербуталін Салметерол Формотерол Гленбутерол	Мірабегрон
Селективні антагоністи	Празозин Доксазозин	Йохімбін Ідазоксан	Атенолол Метопролол	Бутоксамін	-

A – адреналін; ISO – ізопреналін; NA – норадреналін

гічних реакціях серцево-судинної системи вивчено лише частково (див.: Guimaraes & Moura, 2001).

ФІЗІОЛОГІЯ НОРАДРЕНЕРГІЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ

НОРАДРЕНЕРГІЧНИЙ НЕЙРОН

Норадренергічні нейрони на периферії – це постгангліонарні симпатичні нейрони, тіла клітин яких розташовані в симпатичних гангліях (див. розд. 13). У них зазвичай довгі² аксони, які закінчуються сукупністю розширень, що тягнуться вздовж розгалуженої мережі закінчень. Ці розширення містять численні синаптичні везикули, які є місцями синтезу й вивільнення норадреналіну та інших медіаторів, що вивільняються спільно з ним, зокрема АТФ і нейропептиду Y (див. розд. 13), які зберігаються у везикулах і вивільнюються шляхом екзоцитозу (розд. 4). У більшості периферійних тканин вміст норадреналіну майже аналогічний щільності симпатичної іннервації. За винятком мозкової речовини надниркових залоз, симпатичні нервові закінчення містять усю кількість норадреналіну в периферійних тканинах. Такі органи, як серце, селезінка, сім'явиносні протоки та деякі кровоносні судини, особливо багаті на норадреналін (5–50 нмоль/г тканини) та широко використовуються для вивчення

норадренергічної передачі. Для отримання докладної інформації про норадренергічні нейрони див.: Robertson, 2004; Cooper et al., 2002.

СИНТЕЗ НОРАДРЕНАЛІНУ

Біосинтетичний шлях синтезу норадреналіну наведено на рис. 15.1, а препарати, що впливають на синтез норадреналіну, узагальнено в табл. 15.6 (с. 245). Метаболічним попередником норадреналіну є *L*-тирозин, ароматична амінокислота, наявна в рідинах організму, яку захоплюють адренергічні нейрони. Тирозингідроксилазу, цитозольний фермент, що каталізує перетворення тирозину в *дигідроксифенілаланін* (допа), можна знайти лише в клітинах, що містять катехоламіни. Це досить селективний фермент; на відміну від інших ферментів, які беруть участь у метаболізмі катехоламінів, він не приймає похідні індолу як субстрати та не бере участі в синтезі 5-гідрокситриптаміну (5-НТ). Ця перша стадія гідроксилування є основною контрольною точкою для синтезу норадреналіну. Тирозингідроксилаза гальмується кінцевим продуктом біосинтезу норадреналіном, і це забезпечує механізм моментальної регуляції швидкості синтезу; набагато повільніша регуляція (години або дні), відбувається через зміни у швидкості вироблення ферменту.

Аналог тирозину α -метилтирозин сильно пригнічує тирозингідроксилазу та був використаний експериментально для блокування синтезу норадреналіну.

Наступна стадія, перетворення допи в дофамін, каталізується *допа-декарбоксілазою*, цитозольним ферментом, який не обмежується клітинами, що синтезують катехоламіни. Він відносно неспецифічний і каталізує декарбоксілювання декількох інших *L*-ароматичних амінокислот, зокрема *L*-гістидину та *L*-триптофану, які є попередниками в синтезі гістаміну (розд. 18) і 5-НТ (розд. 16) відповідно. Активність допа-декарбоксілази не

² Довжину можна оцінити, збільшивши діаметр тіла клітини нейрона з 20 мкм до діаметра м'яча для гольфу (діаметр ~ 40 000 мкм, коефіцієнт масштабування близько 2000); порційно аксон (довжина від ганглія симпатичного ланцюга до, скажімо, кровоносної судини в теляті; приблизно 1 метр у людини, не кажучи вже про жирафів) тепер досягне приблизно 2 км – неабияка проблема з погляду управління та контролю!

обмежує швидкість синтезу норадреналіну та не регулює синтез норадреналіну.

Дофамін- β -гідроксилаза (ДВН) також є відносно неспецифічним ферментом, але його дія обмежується клітинами, які синтезують катехоламіни. Він розташований у синаптичних везикулах, переважно в мембранозв'язаній формі. Невелика кількість ферменту вивільняється з адренергічних нервових закінчень разом із норадреналіном, що становить незначну частину в розчинній формі усередині везикули. На відміну від норадреналіну, вивільнена ДВН не схильна до швидкої деградації або захоплення, тому її концентрація в плазмі та рідинах організму може використовуватися як показник загальної активності симпатичної системи.

Багато препаратів гальмують ДВН, включно з мідь-хелатувальними агентами та дисульфірамом (препаратом, який використовується в основному через його вплив на метаболізм етанолу; див. розд. 49). Такі препарати можуть спричинити часткове виснаження запасів норадреналіну та заважати симпатичній передачі. Рідкісне генетичне захворювання, дефіцит ДВН, зумовлює порушення синтезу норадреналіну, що призводить до тяжкої ортостатичної гіпотензії (див. розд. 23).

Фенілетаноламін-*N*-метилтрансфераза (PNMT) каталізує *N*-метилування норадреналіну з утворенням адреналіну. Основне місцезнаходження цього ферменту – мозкова речовина надниркових залоз, яка містить популяцію клітин, що вивільняють адреналін (А), окремо від меншої частки клітин, що вивільняють норадреналін (НА). Клітини А, які з'являються тільки після народження, розташовані поруч із корою надниркових залоз, і вироблення PNMT індукується дією стероїдних гормонів, які секретуються корою надниркових залоз (див. розд. 34). PNMT також виявляють у певних ділянках мозку, де адреналін може діяти як медіатор, але мало що відомо про її роль у ЦНС.

У периферійних тканинах час оновлення норадреналіну зазвичай становить близько 5–15 годин, але він набагато скорочується, якщо активність симпатичної системи зростає. У нормальних умовах швидкість синтезу приблизно відповідає швидкості вивільнення, отже, вміст норадреналіну в тканинах постійний, незалежно від того, як швидко він вивільняється.

ЗБЕРІГАННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Велика частина норадреналіну в нервових закінченнях і мозковій речовині надниркових залоз міститься у везикулах; у нормальних умовах у цитоплазмі є лише незначна кількість. Концентрація у везикулах дуже висока (0,3–1,0 моль/л) і підтримується везикулярним транспортером моноамінів (VMAT), який має деякі властивості транспортера аміну, відповідального за захоплення норадреналіну нервовим закінченням (див. розд. 13), але як рушійну силу використовує трансвезикулярний

протонний градієнт. Певні препарати, зокрема **резерпін** (див. с. 253; табл. 15.3), блокують це транспортування і спричиняють виснаження запасів везикулярного норадреналіну в нервових закінченнях. Везикули містять два основні компоненти, крім норадреналіну, а саме АТФ (близько чотирьох молекул на молекулу норадреналіну) та протеїн, званий *хромогранін А*. Ці речовини вивільнюються разом із норадреналіном, і зазвичай вважається, що цей оборотний комплекс, який частково залежить від протилежних зарядів на молекулах норадреналіну та АТФ, утворюється всередині везикули. Це могло б слугувати як для зменшення осмолярності вмісту везикул, так і для зменшення тенденції витoku норадреналіну з везикул у нервовому закінченні.

Сам по собі АТФ виконує функцію медіатора в синапсах симпатичних нервів (див. рис. 13.5; розд. 17), відповідаючи за швидкий збудливий синаптичний потенціал і швидку фазу скорочення, що спричиняється активністю симпатичних нервів у багатьох гладких м'язових тканинах.

ВИВІЛЬНЕННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Процеси, що зв'язують надходження нервового імпульсу до нервового закінчення, проникнення Ca^{2+} і вивільнення медіатора, описано в розд. 4. Препарати, що впливають на вивільнення норадреналіну, узагальнені в табл. 15.6 (с. 245).

Незвичайною особливістю механізму вивільнення з розширень норадренергічних нервів є те, що ймовірність вивільнення навіть однієї везикули, коли нервовий імпульс досягає розширення, дуже низька (менше 1 з 50). Один нейрон має багато тисяч розширень, тому один імпульс спричиняє вивільнення декількох сотень везикул, розкиданих по великій площі. Це різко контрастує з нервово-м'язовим з'єднанням (розд. 14), де ймовірність вивільнення з одного закінчення є високою, а вивільнення ацетилхоліну різко локалізоване.

Регулювання вивільнення норадреналіну

На вивільнення норадреналіну впливають різні речовини, які діють на пресинаптичні рецептори (див. розд. 13). Багато типів нервових закінчень (холінергічні, норадренергічні, дофамінергічні, 5-НТ-ергічні тощо) підлягають такому контролю, а також багато різних медіаторів (ацетилхолін, який діє через мускаринові рецептори, катехоламіни, що діють через α - і β -рецептори, ангіотензин II, простагландини, пуринові нуклеотиди, нейропептиди тощо) можуть впливати на пресинаптичні закінчення. Пресинаптична модуляція є важливим фізіологічним механізмом контролю всієї нервової системи.

▼ Норадреналін, впливаючи на пресинаптичні рецептори α_2 , може регулювати власне вивільнення, а також вивільнення АТФ спільно з ним (див. розд. 13). Вважається, що це фізіологічний процес, оскільки норадреналін, який вивільнився, чинить локальну гальмівну дію на закінчення, з яких він вийшов, – так званий механізм аутогальмівного зворотного зв'язку

Таблиця 15.3 Характеристики транспортних систем норадреналіну (норепінефрину)

	Нейрональна (NET)	Екстранейрональна (EMT)	Везикулярна (VMAT)
Транспортування НА (серце щура) V_{max} (нмоль $g^{-1} \text{ хв}^{-1}$)	1,2	100	-
K_m (мкмоль/л)	0,3	250	~ 0,2
Специфічність	НА > А > ISO	А > НА > ISO	НА = А = ISO
Місцерозташування	Нейрональна мембрана	Ненейрональна клітинна мембрана (гладкий м'яз, серцевий м'яз, ендотелій)	Мембрана синаптичної везикули
Інші субстрати	Тирамін Метилнорадреналін Препарати, які блокують адренергічні нейрони (наприклад гуанетидин) Амфетамін ^a	(+)-Норадреналін Дофамін 5-Гідрокситриптамін Гістамін	Дофамін 5-Гідрокситриптамін Гуанетидин MPP ⁺ (див. розд. 41)
Інгібітори	Коканін Трициклічні антидепресанти (наприклад дезипрамін) Феноксипензамін Амфетамін ^a	Норметанефрин Стероїдні гормони (наприклад кортикостерон) Феноксипензамін	Резерпін Тетрабендазин

^a Амфетамін транспортується повільно, тому діє як субстрат і як інгібітор захоплення норадреналіну. Детальніше див.: Gainetdinov & Caron, 2003.

А – адреналін; EMT – екстранейрональний транспортер моноамінів; ISO – ізопреналін; MPP⁺ – токсичний метаболіт MPTP (див. с. 253 | розд. 41); НА – норадреналін; NET – транспортер норадреналіну; VMAT – везикулярний транспортер моноамінів

(рис. 15.2; див.: Gilsbach & Hein, 2012). Агоністи або антагоністи, що діють на пресинаптичні рецептори, можуть мати великий вплив на симпатичну передачу. Однак фізіологічне значення пресинаптичного аутогальмування в симпатичній нервовій системі все ще залишається спірним, і є свідчення того, що в більшості тканин воно менш важливе, ніж можна було б припустити на підставі біохімічних вимірів надлишку медіатора. Отже, хоча блокування ауторецепторів спричиняє великі зміни в надлишку норадреналіну – його кількості, що вивільняється в розчин для промивання або кровотік при стимуляції симпатичних нервів, – пов'язані з цим зміни в реакції тканин часто досить незначні. Це дає змогу припустити, що результати вимірювань в експериментах із надлишком можуть не бути фізіологічно важливим компонентом вивільнення медіатора.

Механізм гальмівного зворотного зв'язку діє через рецептори α_2 , які пригнічують аденілатциклазу та запобігають відкриттю кальцієвих каналів (див. рис. 15.2). Симпатичні нервові закінчення також мають рецептори β_2 , пов'язані з активацією аденілатциклази, які збільшують вивільнення норадреналіну. Чи виконують вони якусь фізіологічну функцію – не зрозуміло.

ЗАХОПЛЕННЯ ТА ДЕГРАДАЦІЯ КАТЕХОЛАМІНІВ

Дія вивільненого норадреналіну припиняється в основному за рахунок зворотного захоплення медіатора норадренергічними нервовими закінченнями. Деяка кількість також секвеструється іншими клітинами поблизу. Адреналін і

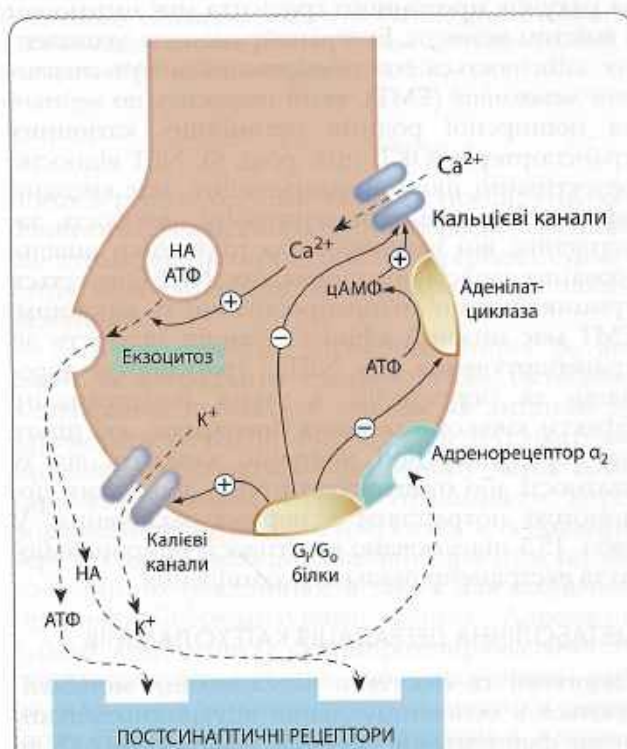


Рис. 15.2 Регулювання вивільнення норадреналіну (НА) через зворотний зв'язок. Пресинаптичний рецептор α_2 пригнічує прилив Ca^{2+} у відповідь на деполаризацію мембрани внаслідок дії субодиниць β_2 асоційованого G-білка на потенціалзалежні канали Ca^{2+} (розд. 3)

норадреналін, що циркулюють, розщеплюються ферментативно, але набагато повільніше, ніж ацетилхолін (див. розд. 14), де синаптично розташована ацетилхолінстераза інактивує медіатор за мілісекунди. Два основні ферменти, що метаболізують катехоламіни, розміщені в клітині, тому захоплення клітинами обов'язково передуює метаболічній деградації.

ЗАХОПЛЕННЯ КАТЕХОЛАМІНІВ

Близько 75 % норадреналіну, що вивільняють симпатичні нейрони, повторно захоплюється та перепаковується у везикули. Це зумовлює припинення дії вивільненого норадреналіну, а також його повторне використання. Решту 25 % захоплюють прилеглі ненейрональні клітини, що обмежує локальне поширення норадреналіну. Ці два механізми захоплення залежать від різних молекул-транспортів. Захоплення нейронами здійснюється за допомогою транспортера норадреналіну плазматичної мембрани (зазвичай відомим як NET, *транспортер норепінефрину*), який належить до родини білків-транспортів нейромедіаторів (NET, DAT, SERT тощо), специфічних для різних аміних медіаторів, описаних у розд. 13; вони діють як котранспортери Na^+ , Cl^- і розглянутого аміну, використовуючи електрохімічний градієнт Na^+ як рушійну силу. Пакування у везикули відбувається через VMAT за рахунок протонного градієнта між цитозолем і вмістом везикул. Екстранейрональне захоплення здійснюється *екстранейрональним транспортером моноамінів* (EMT), який належить до великої та поширеної родини органічних катіонних транспортів (OCT, див. розд. 9). NET відносно селективний щодо норадреналіну, має високий афінитет та низьку максимальну швидкість захоплення, він важливий для підтримки вивільнюваних запасів норадреналіну. NET блокується трициклічними антидепресантами та **кокаїном**. EMT має нижчий афінитет і вищу здатність до транспортування, ніж NET, і транспортує адреналін та ізопреналін, а також норадреналін. Ефекти кількох важливих препаратів, які діють на норадренергічні нейрони, залежать від їх здатності або пригнічувати NET, або з його допомогою потрапляти в нервові закінчення. У табл. 15.3 підсумовано властивості нейронального та екстранейронального захоплення.

МЕТАБОЛІЧНА ДЕГРАДАЦІЯ КАТЕХОЛАМІНІВ

Ендогенні та екзогенні катехоламіни метаболізуються в основному двома внутрішньоклітинними ферментами: *моноаміноксидазою* (MAO) та *катехол-О-метилтрансферазою* (COMT). MAO (що має дві різні ізоформи, MAO-A та MAO-B; див. розд. 40 і 48) зв'язується з поверхневою мембраною мітохондрій. Її багато в норадренергічних нервових закінченнях, але вона також наявна в печінці, кишковому епітелії та інших тканинах. MAO перетворює катехоламіни у відповідні їм

альдегіди³, які на периферії швидко метаболізуються *альдегіддегідрогеназою* до відповідної карбонової кислоти (3,4-дигідроксифенілгліколь утворюється з норадреналіну; рис. 15.3). MAO може також окисляти інші моноаміни, включно з дофаміном і 5-НТ. Вона пригнічується різними препаратами, які використовуються в основному через їх антидепресивну дію на ЦНС (див. розд. 48), де всі три аміни виконують функції медіаторів (див. розд. 40). Ці препарати здійснюють істотний шкідливий вплив, пов'язаний із порушеннями периферійної норадренергічної передачі. Всередині симпатичних нейронів MAO контролює вміст дофаміну та норадреналіну, а при гальмуванні ферменту вивільнюваний запас норадреналіну збільшується. MAO та її інгібітори детальніше обговорюються в розд. 48.

Другий основний шлях метаболізму катехоламінів включає метилювання однієї з гідроксильних груп катехолу за допомогою COMT з утворенням метоксипохідних. COMT відсутня в норадренергічних нейронах, але наявна у мозковій речовині надниркових залоз і багатьох інших тканинах. Кінцевий продукт, утворений послідовною дією MAO і COMT, являє собою *3-метокси-4-гідроксифенілгліколь* (MHPG; див. рис. 15.3). Це частково кон'юговані в сульфати або глюкуроніди похідні, які виводяться із сечею та відображають вивільнення норадреналіну в головному мозку, але більша частина його перетворюється у *ванілілмидальну кислоту* (VMA; див. рис. 15.3) і виводиться із сечею в цій формі. У пацієнтів із пухлинами хромафінної тканини, які секретують ці аміни (рідкісна причина високого артеріального тиску), виведення VMA із сечею помітно збільшується, що використовується як діагностичний тест для таких пухлин.

На периферії ані MAO, ані COMT не є основною причиною припинення дії медіатора, більша частина вивільненого норадреналіну швидко повторно захоплюється NET. Катехоламіни, що циркулюють, секвеструються та інактивуються комбінацією NET, EMT і COMT, відносна важливість цих процесів варіює залежно від агента. Отже, циркулювальний норадреналін видалється в основному за допомогою NET, тоді як адреналін більшою мірою залежить від EMT. Однак ізопреналін не є субстратом для NET і видалється комбінацією EMT і COMT.

У ЦНС (див. розд. 40) як засіб припинення дії медіатора MAO важливіша, ніж на периферії, й миші з «нокаутованою» MAO демонструють значніше посилення норадренергічної передачі в головному мозку, ніж миші з «нокаутованим» NET, в яких нейрональні запаси норадреналіну сильно виснажені (див.: Gainetdinov & Caron, 2003). Основним продуктом виведення норадреналіну, що вивільняється в головному мозку, є MHPG.

³ Метаболіти альдегідів є потенційно нейротоксичними та, як вважають, відіграють роль у деяких дегенеративних розладах ЦНС (див. розд. 41).

Норадренергічна передача

- Синтез медіатора включає такі стадії:
 - L-тирозин перетворюється в дигідроксифеніланін (допа) тирозингідроксилазою (стадія, що обмежує швидкість). Тирозингідроксилаза трапляється тільки в катехоламінергічних нейронах.
 - Допа перетворюється в дофамін під дією допа-декарбоксілази.
 - Дофамін перетворюється в норадреналін під дією дофамін- β -гідроксилази (DBH), розміщеної в синаптичних везикулах.
 - У мозковій речовині надниркових залоз норадреналін перетворюється в адреналін за допомогою фенілетаноламін-N-метилтрансферази.
- Зберігання медіатора: норадреналін зберігається у високій концентрації в синаптичних везикулах разом з АТФ, хромограніном і DBH, які спільно вивільнюються в результаті екзоцитозу. Транспортування норадреналіну до везикул відбувається за допомогою чутливого до резерпіну везикулярного транспортера моноамінів (VMAT). Вміст норадреналіну в цитоплазмі зазвичай низький через моноаміноксидази в нервових закінченнях.
- Вивільнення медіатора зазвичай відбувається за рахунок Ca^{2+} -опосередкованого екзоцитозу з розширень мережі закінчень. Вивільнення відмінним від екзоцитозу шляхом відбувається у відповідь на опосередковану дію симпатоміметичних препаратів (наприклад, **тираміну і амфетаміну**), які витісняють норадреналін з везикул. Норадреналін виводиться через транспортер норадреналіну (NET; зворотний транспорт).
- Дія медіатора припиняється в основному за рахунок зворотного захоплення норадреналіну нервовими закінченнями через NET-транспортер. NET блокується трициклічними антидепресантами та **кокаїном**.
- Вивільнення норадреналіну контролюється аутогальмівним зворотним зв'язком, опосередкованим рецепторами α_2 .
- Спільна передача відбувається в багатьох норадренергічних нервових закінченнях, АТФ і нейропептид Y часто вивільнюються разом з НА. АТФ опосередковує ранню фазу скорочення гладких м'язів у відповідь на активність симпатичних нервів.

використовуються інтраназально як протинаякові засоби.

АГОНІСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Приклади агоністів адренорецепторів (також відомих як *симпатоміметичні препарати прямої дії*) наведено в табл. 15.2, а характеристики окремих препаратів узагальнено в табл. 15.4.

Дія

Основні фізіологічні ефекти, опосередковані різними типами рецепторів, підсумовано в табл. 15.1.

Гладкий м'яз

Усі типи гладких м'язів, за винятком травного тракту, скорочуються у відповідь на стимуляцію адренорецепторів α_1 за рахунок активації механізму передачі сигналу, що спричиняє вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} , описане в розд. 4. Хоча гладкі м'язи судин мають рецептори як α_1 , так і α_2 , виявилось, що рецептори α_1 розміщені близько до ділянок вивільнення норадреналіну (та в основному відповідають за нервово-опосередковане звуження судин), тоді як рецептори α_2 розташовані в іншому місці на поверхні м'язових волокон.

Коли агоністи α_1 систематично вводяться експериментальним тваринам або людям, найважливішою є дія на гладкі м'язи судин, особливо дрібних артерій і артеріол шкіри та судин внутрішніх органів. Спазм цих судин визначає загальний периферійний судинний опір. Гладкі

м'язи в стінках великих артерій і вен також скорочуються, зумовлюючи зниження еластичності артерій і підвищення центрального венозного тиску, що сприяє підвищенню артеріального та венозного тиску і посиленню роботи серця. Деякі судинні русла (наприклад, церебральне, коронарне та легеневе) уражуються відносно слабо.

Як загалом у тварин, рефлекс барорецепторів активуються з підвищенням артеріального тиску, створюваним агоністами α_1 , що спричиняє рефлекторну брадикардію та пригнічення дихання.

Гладкі м'язи сім'яносних проток, капсули селезінки та м'язів - ретракторів повік (або миготливої перетинки у деяких видів) також стимулюються агоністами α_1 , ці органи колись широко використовувалися для фармакологічних досліджень.

Стимуляція β -рецепторів спричиняє розслаблення більшості видів гладких м'язів за рахунок збільшення утворення cAMP (див. розд. 4). Крім того, активація β -рецептора підсилює екструзію Ca^{2+} і зв'язування внутрішньоклітинного Ca^{2+} , обидва ефекти знижують внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} . У судинній системі β_2 -опосередковане розширення судин (особливо у людини) в основному залежить від ендотелію та опосередковується вивільненням оксиду азоту (див. розд. 21). Це відбувається в багатьох судинних руслах і особливо помітно в скелетних м'язах.

Потужний гальмівний ефект симпатичної системи на гладкі м'язи травного тракту забезпечується як α -, так і β -рецепторами, причому

Таблиця 15.4 Агоністи адренорецепторів

Препарат	Основна дія	Застосування/ функції	Побічні ефекти	Фармакокінетичні аспекти	Примітки
Норадреналін (норепінефрин)	Агоніст α/β	Іноді використовується при артеріальній гіпотензії у відділеннях інтенсивної терапії Медіатор у постгангліонарних симпатичних нейронах і в ЦНС	Артеріальна гіпертензія, звуження судин, тахікардія (або рефлекторна брадикардія), шлуночкові аритмії	Погано абсорбується через рот Швидко видалення тканинами Метаболізується MAO та COMT $t_{1/2} \sim 2$ хв	–
Адреналін (епінефрин)	Агоніст α/β	Анафілактичний шок, зупинка серця. Додається до розчинів місцевих анестетиків Основний гормон мозкової речовини надниркових залоз	Як у норепінефрину	Як у норепінефрину. Вводиться в/м або п/ш (в/в інфузія у відділеннях інтенсивної терапії)	–
Ізопреналін	Агоніст β (неселективний)	Астма (застаріло)	Тахікардія, аритмії	Захоплення деякими тканинами з подальшою інактивацією (COMT) $t_{1/2} \sim 2$ год	Наразі при лікуванні астми замінений сальбутамолом (див. розд. 29)
Добутамін	Агоніст β_1 (також має слабку активність β_2 і α_1)	Кардіогенний шок	Аритмії	$t_{1/2} \sim 2$ хв Вводиться в/в	Див. розд. 22
Сальбутамол	Агоніст β_2	Астма, передчасні пологи	Тахікардія, аритмії, тремор, розширення периферійних судин	Приймається п/о або у вигляді аерозолі Виводиться в основному в незміненому вигляді $t_{1/2} \sim 4$ год	Див. розд. 29
Сальметерол	Агоніст β_2	Астма	Як у сальбутамолу	Приймається у вигляді аерозолі Тривалої дії	Формотерол має аналогічні характеристики
Тербуталін	Агоніст β_2	Астма Затримка пологів	Як у сальбутамолу	Погано всмоктується при вживанні п/о Приймається у вигляді аерозолі Виводиться в основному в незміненому вигляді $t_{1/2} \sim 4$ год	Див. розд. 29
Гленбутерол	Агоніст β_2	«Анаболічна» дія для збільшення м'язової сили	Як у сальбутамолу	Активний при вживанні п/о Тривалої дії	Незаконне використання спортсменами, див. розд. 59
Мірабегрон	Агоніст β_3	Симптоми гіперактивного сечового міхура	Тахікардія	Активний при вживанні п/о, приймається раз на добу	Див. розд. 30
Фенілефрин	Агоніст α_1	Закладеність носа	Артеріальна гіпертензія, рефлекторна брадикардія	Вводиться інтраназально Метаболізується за допомогою MAO Короткий $t_{1/2}$	–
Метоксамін	Агоніст α (неселективний)	Закладеність носа	Як у фенілефрину	Вводиться інтраназально $t_{1/2} \sim 1$ год	–
Клонідин, лофексидин	Частковий агоніст α_2	Артеріальна гіпертензія, профілактика мігрені, вазомоторна нестабільність («припливи»); лофексидин використовується для зменшення симптомів при відміні опіоїдів	Сонливість, артеріальна гіпотензія, набряки та збільшення маси тіла, рикошетна гіпертензія	Добре всмоктується при вживанні п/о Виводиться в незміненому вигляді та у вигляді кон'югату $t_{1/2} \sim 12$ год	–

ЦНС – центральна нервова система; COMT – катехол-О-метилтрансфераза; MAO – моноаміноксидаза; $t_{1/2}$ – період напіввиведення з плазми, в/в – внутрішньовенно, п/о – перорально, п/ш – підшкірно

Таблиця 15.5 Антагоністи адренорецепторів

Препарат	Основна дія	Застосування/ функції	Побічні ефекти	Фармакокінетичні аспекти	Примітки
Антагоністи α-адренорецепторів					
Фенокси-бензамін	Антагоніст α (неселективний, незворотний) Інгібітор захоплення 1	Феохромоцитома	Постуральна гіпотензія, тахікардія, закладеність носа, імпотенція	Всмоктується при вживанні п/о $t_{1/2} \sim 12$ год	Дія перевищує наявність препарату в плазмі через ковалентне зв'язування з рецептором
Фентоламін	Антагоніст α (неселективний), судинорозширювальна	Рідко застосовується	Як у феноксибензаміну	Зазвичай призначають в/в Метаболізується в печінці $t_{1/2} \sim 2$ год	
Празозин	Антагоніст α_1	Артеріальна гіпертензія	Як у феноксибензаміну	Всмоктується при вживанні п/о Метаболізується в печінці $t_{1/2} \sim 4$ год	Доксазозин, теразозин аналогічні, але мають тривалішу дію. Див. розд. 23
Тамсулозін	Антагоніст α_{1A} («уроселективний»)	Гіперплазія передміхурової залози	Еякуляторний розлад	Всмоктується при вживанні п/о $t_{1/2} \sim 5$ год	Селективний щодо адренорецептора α_{1A}
Йохімбін	Антагоніст α_2	Не використовується клінічно Заявлений як афродизіак	Збудження, артеріальна гіпертензія	Всмоктується при вживанні п/о Метаболізується в печінці $t_{1/2} \sim 4$ год	
Антагоністи β-адренорецепторів					
Пропранолол	Антагоніст β (неселективний)	Стенокардія, артеріальна гіпертензія, серцеві аритмії, тривога, тремор, глаукома	Бронхоспазм, серцева недостатність, холодні кінцівки, втома і депресія, гіпоглікемія	Всмоктується при вживанні п/о Великий досистемний метаболізм Близько 90 % зв'язується з білками плазми $t_{1/2} \sim 4$ год	Тимолол має аналогічні характеристики та використовується в основному для лікування глаукоми. Див. розд. 22
Алпренолол	Антагоніст β (неселективний) (частковий агоніст)	Як у пропранололу	Як у пропранололу	Всмоктується при вживанні п/о Метаболізується в печінці. $t_{1/2} \sim 4$ год	Окспренолол і піндолол мають аналогічні характеристики. Див. розд. 22
Метопролол	Антагоніст β_1	Стенокардія, артеріальна гіпертензія, аритмії	Як у пропранололу, менший ризик бронхоспазму	Всмоктується при вживанні п/о Переважно метаболізується в печінці $t_{1/2} \sim 3$ год	Атенолол має аналогічні характеристики та триваліший період напіввиведення. Див. розд. 22
Небіволол	Антагоніст β_1 Посилює синтез оксиду азоту	Артеріальна гіпертензія	Втомлюваність, головний біль	Всмоктується при вживанні п/о $t_{1/2} \sim 10$ год	-
Бутоксамін	Селективний антагоніст β_2 Слабкий α агоніст	У клінічній практиці не застосовується	-	-	-
Змішані (α-/β-) антагоністи					
Лабелатол	Антагоніст α/β	Артеріальна гіпертензія при вагітності	Постуральна гіпотензія, бронхоспазм	Всмоктується при вживанні п/о Кон'югується в печінці $t_{1/2} \sim 4$ год	Див. розд. 22 і 23
Карведилол	Антагоніст β/α_1	Серцева недостатність	Як для інших адреноблокаторів β Початкове загострення серцевої недостатності Ниркова недостатність	Всмоктується при вживанні п/о $t_{1/2}$ плазми ~ 10 год	Додаткові ефекти можуть сприяти клінічній користі. Див. розд. 22

Таблиця 15.6 Препарати, що впливають на синтез, вивільнення та захоплення норадреналіну

Лікарський засіб	Основна дія	Застосування/функції	Побічні ефекти	Фармакокінетичні аспекти	Примітки
Препарати, що впливають на синтез НА					
α -Метил-р-тирозин	Пригнічує тирозингідроксилазу	Іноді використовується при феохромоцитомі	Артеріальна гіпотензія, седация	–	–
Карбідоба	Пригнічує допа-декарбоксілазу	Використовується як доповнення до леводопи для запобігання периферійним ефектам	–	Всмоктується при вживанні п/о Не надходить до головного мозку	Див. розд. 41
Метилдопа	Псевдопередник медіатора	Артеріальна гіпертензія при вагітності	Артеріальна гіпотензія, сонливість, діарея, імпотенція, реакції гіперчутливості	Повільно всмоктується через рот Виводиться в незміненому вигляді або у вигляді кон'югату $t_{1/2} \sim 6$ год	Див. розд. 23
Дроксидоба (L-дигідроксифенілсерин, L-DOPS)	Перетворюється в НА під дією допа-декарбоксілази, тим самим збільшуючи синтез і вивільнення НА	Нейрогенна ортостатична гіпертензія	Невідомо	Всмоктується при вживанні п/о Тривалість дії ~ 6 год	Схвалено FDA
Препарати, що вивільняють НА (симпатоміметичні аміни непрямої дії)					
Тирамін	Вивільнення НА	Не використовується в клінічній практиці Нааявний у різних продуктах харчування	Як у норепінефрину	Зазвичай руйнується MAO в кишках. Не потрапляє в мозок	Див. розд. 48 про взаємодію з інгібіторами MAO
Амфетамін	Вивільнення НА, інгібітор MAO, інгібітор NET, стимулятор ЦНС	Використовується як стимулятор ЦНС при нарколепсії, а також (як це не парадоксально) у гіперактивних дітей Пригнічення апетиту Препарат, що спричиняє залежність	Артеріальна гіпертензія, тахікардія, безсоння Гострий психоз при передозуванні Залежність	Добре всмоктується при вживанні п/о Безперешкодно проникає в мозок Виводиться в незміненому вигляді із сечею $t_{1/2} \sim 12$ год, залежно від потоку сечі та pH	Див. розд. 49 Метилфенідат і атомксетин мають аналогічні характеристики (використовуються для впливу на ЦНС; див. розд. 49)
Ефедрин	Вивільнення НА, β -агоніст, слабка стимулювальна дія на ЦНС	Закладеність носа	Як у амфетаміну, але менш виражені	Особливості, подібні амфетаміну	Взаємодіє з інгібіторами MAO, розд. 48
Препарати, що пригнічують вивільнення НА					
Резерпін	Виснажує запаси НА через пригнічення VMAT	Артеріальна гіпертензія (застаріло)	Як у метилдопи Також депресія, паркінсонізм, гінекомастія	Погано всмоктується при вживанні п/о Повільно метаболізується $t_{1/2} \sim 100$ год Екскретується з молоком	Гіпотензивний ефект розвивається повільно та зберігається після припинення застосування препарату
Гуанетидин	Пригнічує вивільнення НА. Також спричиняє виснаження НА та може необоротно пошкодити нейрони НА	Артеріальна гіпертензія (застаріло)	Як у метилдопи Артеріальна гіпертензія при першому застосуванні	Погано всмоктується при вживанні п/о Екскретується переважно в незміненому вигляді із сечею. $t_{1/2} \sim 100$ год	Інгібітори NET запобігають впливу
Препарати, що впливають на захоплення НА					
Іміпрамін	Блокує нейрональний транспортер (NET) Також має атропіноподібну дію	Депресія	Атропіноподібні побічні ефекти Порушення серцевого ритму при передозуванні	Добре всмоктується при вживанні п/о 95 % зв'язується з білками плазми Перетворюється в активний метаболіт (десметиліміпрамін) $t_{1/2} \sim 4$ год	Дезипрамін і амітриптілін мають аналогічні характеристики Див. розд. 48
Кокаїн	Місцевий анестетик; блокує NET Стимулятор ЦНС	Рідко використовується як місцевий анестетик Основний препарат, що спричиняє залежність	Артеріальна гіпертензія, збудження, судоми, залежність	Добре всмоктується при вживанні п/о або інтраназально	Див. розд. 44 і 50

ЦНС – центральна нервова система; MAO – моноаміноксидаза; НА – норадреналін; NET – транспортер норадреналіну; VMAT – везикулярний транспортер моноамінів; $t_{1/2}$ – період напіввиведення з плазми

ця тканина незвичайна тим, що в більшості ділянок розслаблення спричиняють α -рецептори. Частково ефект обумовлений стимуляцією пресинаптичних рецепторів α_2 (див. нижче), які гальмують вивільнення збуджувальних медіаторів (наприклад ацетилхоліну) з інтрамуральних нервів, але на м'язових клітинах також є рецептори α_1 і α_2 , стимуляція яких спричиняє гіперполяризацію клітин (за рахунок збільшення проникності мембрани для K^+) і пригнічує розряд потенціалу дії. Сфінктери травного тракту скорочуються за рахунок активації α -рецепторів.

Гладкі м'язи бронхів розслабляються за рахунок активації адренорецепторів β_2 , тому селективні агоністи β_2 важливі при лікуванні астми (див. розд. 29). Гладкі м'язи матки реагують аналогічним чином, і ці препарати також використовуються для відтермінування передчасних пологів (розд. 36). М'яз детрузора сечового міхура розслаблюється за рахунок активації адренорецепторів β_3 , тому селективні агоністи β_3 використовуються для лікування симптомів гіперактивного сечового міхура (див.: Sacco & Bientinesi, 2012).

Адренорецептори α_1 мають тривалу трофічну дію, яка стимулює розростання гладких м'язів у різних тканинах, наприклад у кровоносних судинах і передміхуровій залозі, що має патологічне значення. *Доброякісна гіперплазія передміхурової залози* (див. розд. 36) зазвичай лікується антагоністами адренорецепторів α_1 . «Перехресний зв'язок» між адренорецепторами α_1 та сигнальними шляхами фактора росту (див. розд. 3), ймовірно, сприяє клінічному ефекту на додаток до негайного симптоматичного поліпшення, яке, ймовірно, опосередковується розслабленням гладких м'язів.

Нервові закінчення

Пресинаптичні адренорецептори наявні як на холінергічних, так і на норадренергічних нервових закінченнях (див. розд. 4 і 13). Як згадувалося раніше, основним ефектом (α_2 -опосередкованим) є гальмівний, але також описано більш слабку сприятливу дію β -рецепторів на норадренергічні нервові закінчення.

Серце

Катехоламіни, діючи на рецептори β_1 , чинять сильну стимулювальну дію на серце (див. розд. 22). Збільшуються як частота серцевих скорочень (*хронотропний ефект*), так і сила скорочень (*іотропний ефект*), що призводить до значного збільшення серцевого викиду та споживання кисню серцем. Ефективність впливу на серце (див. розд. 22) знижена. Катехоламіни також можуть порушувати серцевий ритм, що призводить до фібриляції шлуночків. (Як це не парадоксально, але важливо, що адреналін також використовується для лікування зупинки серця внаслідок фібриляції шлуночків, а також інших форм зупинки серця; розд. 22.) На рис. 15.4 показано

загальну картину серцево-судинних реакцій на інфузії катехоламінів у людини, що відображає їх дію як на серце, так і на судинну систему.

Гіпертрофія серця виникає у відповідь на активацію рецепторів β_1 і α_1 , ймовірно, за механізмом, аналогічним гіпертрофії гладких м'язів судин і передміхурової залози. Це може бути важливо в патології артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності (яка пов'язана з гіперактивністю симпатичної нервової системи); див. розд. 22 і 23.

Метаболізм

Катехоламіни сприяють перетворенню запасів енергії (глікогену та жиру) у вільно доступне паливо (глюкозу й вільні жирні кислоти) та спричиняють підвищення концентрації останніх в плазмі крові. Докладні біохімічні механізми (див. огляд: Nonogaki, 2000) варіюють залежно від виду, але в більшості випадків вплив на метаболізм вуглеводів у печінці та м'язах (рис. 15.5) опосередковується рецепторами β_1 , а стимуляція ліполізу та термогенезу відбувається через рецептори β_3 (див. табл. 15.1). Активація рецепторів α_2 пригнічує секрецію інсуліну, що додатково сприяє гіперглікемії. Також пригнічується вироблення *лептину* жировою тканиною (див. розд. 33). Адреналін-індукована гіперглікемія у людини повністю блокується комбінацією α - і β -антагоністів, але жодним з них окремо.

Інші ефекти

На скелетні м'язи впливає адреналін, який діє на рецептори β_2 , але цей вплив значно менший, ніж на серце. Посмикування швидкоскорочувальних волокон (білий м'яз) посилюється під дією адреналіну, особливо якщо м'яз стомлений, тоді як посмикування повільноскорочувальних (червоних) м'язів зменшується. Ці ефекти залежать від впливу на скоротливі білки, а не на мембрану, але механізм вивчений. У людини адреналін та інші агоністи β_2 спричиняють виражений тремор; прикладом є тремтіння, яке супроводжує страх, збудження, відмову від алкоголю (розд. 49) або надмірне використання агоністів β_2 (наприклад *сальбутамолу*) при лікуванні астми. Це, ймовірно, є результатом збільшення розряду м'язового веретена в поєднанні з впливом на кінетику скорочення волокон, ці ефекти в сукупності створюють нестабільність рефлекторного контролю довжини м'яза. Антагоністи β -рецепторів іноді використовуються для контролю патологічного тремору. Вважається, що підвищена сприйнятливості до серцевих аритмій, пов'язана з агоністами β_2 , частково пояснюється гіпокаліємією, спричиненою збільшенням захоплення K^+ скелетними м'язами. Агоністи β_2 також зумовлюють довготривалі зміни в експресії білків саркоплазматичного ретикулу, які контролюють кінетику скорочення й у такий спосіб збільшують частоту та силу скорочень скелетних м'язів. **Кленбутерол**, «анаболічний» препарат,

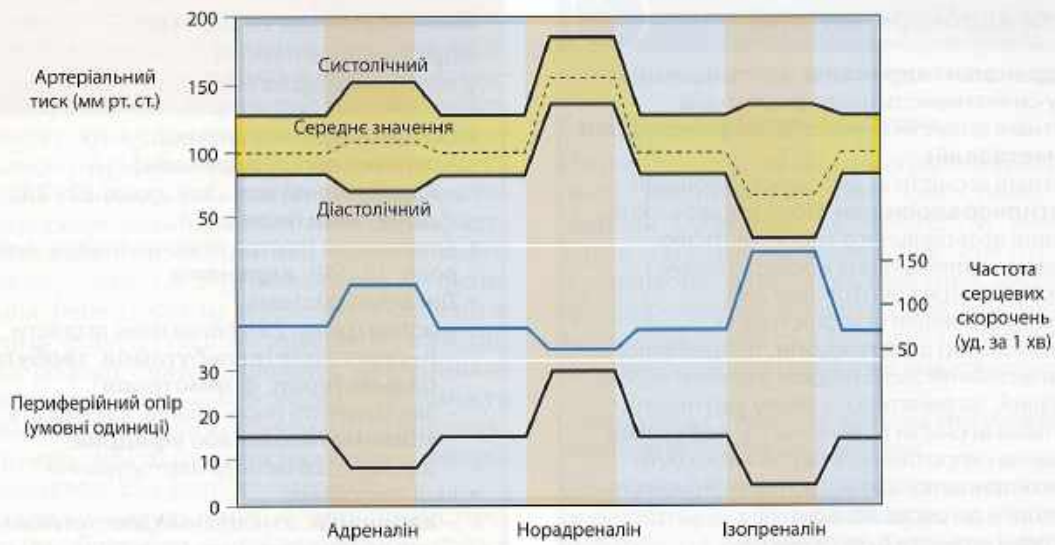


Рис. 15.4 Схематичне зображення серцево-судинних ефектів внутрішньовенних інфузій адреналіну, норадреналіну та ізопреналіну в людини. Норадреналін (переважно α -агоніст) спричиняє звуження судин і підвищення систолічного та діастолічного тиску з рефлекторною брадикардією. Ізопреналін (β -агоніст) є судинорозширювальним засобом, але істотно збільшує силу та частоту серцевих скорочень. Середнє значення артеріального тиску знижується. Адреналін поєднує обидві дії

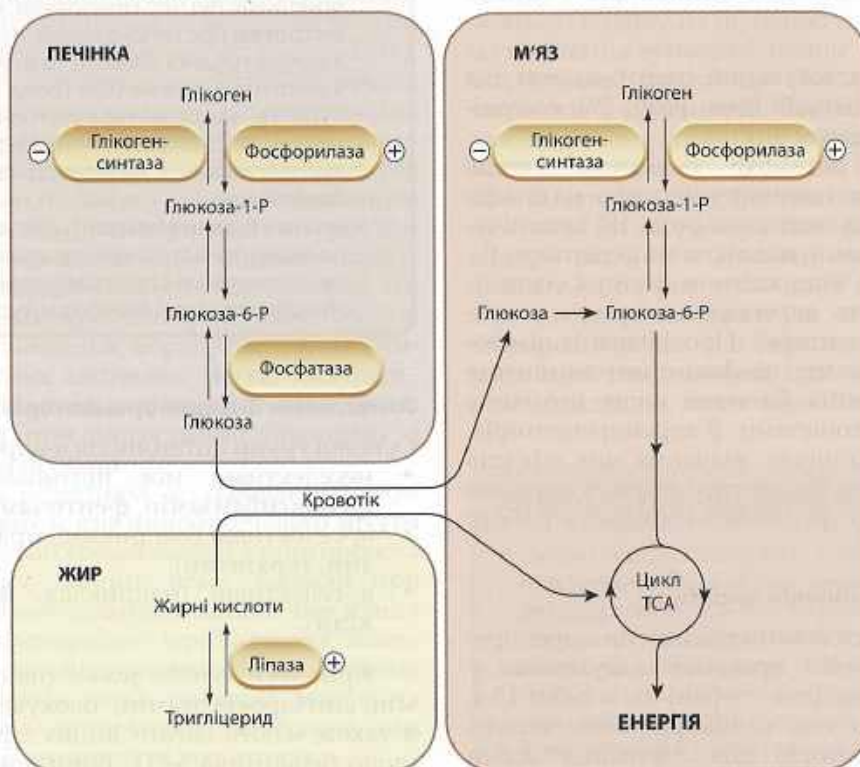


Рис. 15.5 Регулювання енергетичного обміну за допомогою катехоламінів. Основні ферментні стадії, на які впливає активація β -адренорецепторів, позначені знаками + і -, що означає стимуляцію та пригнічення відповідно. Загальний ефект полягає в мобілізації запасів глікогену та жиру для задоволення енергетичних потреб. ТСА – трикарбонова кислота

Агоністи адренорецепторів

- **Норадреналін** і **адреналін** мають відносно низьку селективність щодо рецепторів.
- Селективні агоністи α_1 включають **фенілефрин** і **оксиметазолін**.
- Селективні агоністи α_2 включають **клонідин** і **α -метилнорадреналін**. Вони спричиняють зниження артеріального тиску, частково пригнічуючи вивільнення норадреналіну, а частково – через центральну дію. Метилнорадреналін утворюється як псевдомедіатор з **метилдопи**, розробленої як гіпотензивний засіб (наразі значною мірою застарілий, за винятком періоду вагітності).
- Селективні агоністи β_1 включають **добутамін**. Підвищена скоротливість серця може бути клінічно корисною, але всі агоністи β_1 можуть призводити до серцевої аритмії.
- Селективні агоністи β_2 включають **сальбутамол**, **тербуталін** та **сальметерол**; використовуються в основному з огляду на їх бронхолітичну дію при астмі.
- Селективний агоніст β_3 , **мірабегрон**, використовується для лікування гіперактивного сечового міхура; агоністи β_3 сприяють ліполізу та мають потенціал в лікуванні ожиріння.

незаконно використовуваний спортсменами для поліпшення результатів (див. розд. 59), є агоністом β_2 , який діє таким чином.

Вивільнення гістаміну тканиною легень людини та морської свинки у відповідь на анафілактичне навантаження (див. розд. 18) пригнічується катехоламінами, що діють на рецептори β_2 .

Лімфоцити та інші клітини імунної системи також експресують адренорецептори (в основному β -адренорецептори). Проліферація лімфоцитів, опосередковане лімфоцитами знищення клітин і вироблення багатьох видів цитокінів пригнічуються агоністами β -адренорецепторів. Фізіологічне та клінічне значення цих ефектів ще не встановлене. Вплив симпатичної нервової системи на імунну функцію висвітлено в роботі: Elenkov et al., 2000.

Застосування у клінічній практиці

Основні види застосування агоністів адренорецепторів у клінічній практиці підсумовано у відповідному блоці (див. поруч) та в табл. 15.4, найважливішим з них є використання агоністів β -адренорецепторів для лікування астми (розд. 29).

АНТАГОНІСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Основні препарати наведені в табл. 15.2, а додаткова інформація – в табл. 15.5. Більшість з них селективні щодо α - або β -рецепторів, а багато також є селективними за підтипом.

Застосування агоністів адренорецепторів у клінічній практиці

- Серцево-судинна система:
 - зупинка серця: адреналін;
 - кардіогенний шок (див. розд. 22 і 23): **добутамін** (агоніст β_1).
- Анафілаксія (гостра гіперчутливість, див. розд. 18 і 29): **адреналін**.
- Дихальна система:
 - астма (розд. 29): селективні агоністи β_2 -рецепторів (**сальбутамол**, **тербуталін**, **сальметерол**, **формотерол**);
 - закладеність носа: краплі, що містять **ксилومتазолін** або **ефедрин**, для короточасного застосування.
- Інші показання:
 - **адреналін**: з місцевими анестетиками для подовження їх дії (див. розд. 44);
 - передчасні пологи (сальбутамол; див. розд. 36);
 - агоністи α_2 (наприклад, **клонідин**, **лофексидин**): для зниження артеріального тиску, але нині їх рідко призначають, за винятком окремих випадків (розд. 23) і внутрішньоочного тиску; лофексидин використовується як допоміжний засіб у період відміни опіоїдів, для зменшення припливів під час менопаузи, особливо коли **естроген** протипоказаний, як у пацієнток з раком грудної залози, та для зниження частоти нападів мігрені (розд. 16). Синдром Туретта, що характеризується множинними тиками та спалахами нецензурних висловлювань, є незатвердженим показанням;
 - агоніст β_3 (**мірабегрон**): для лікування позивів, почастищення сечовипускання та нетримання сечі (симптоми гіперактивного сечового міхура).

Антагоністи α -адренорецепторів

Основні групи антагоністів α -адренорецепторів:

- неселективні між підтипами (наприклад, **феноксифензамін**, **фентоламін**);
- α_1 -селективні (наприклад, **празозин**, **доксазозин**, **теразозин**);
- α_2 -селективні (наприклад, **йохімбін**, **ідазоксан**).

Крім того, *похідні ріжків* (наприклад, **ергогамін**, **дигідроергогамін**) блокують α -рецептори, а також мають багато інших ефектів, особливо щодо рецепторів 5-HT. Вони описані в розд. 16. Їх дія на α -адренорецептори становить фармакологічний інтерес, але не використовується з терапевтичною метою.

Неселективні антагоністи α -адренорецепторів

Феноксифензамін є неспецифічним щодо α -рецепторів, а також протидіє впливу ацетилхоліну,

гістаміну і 5-НТ. Його дія є тривалою, оскільки він ковалентно зв'язується з рецептором. **Фентоламін** більш селективний, але він зв'язується оборотно, та його дія не тривала. У людини ці препарати спричиняють зниження артеріального тиску (внаслідок блокування опосередкованого α -рецепторами звуження судин) і постуральну гіпотензію. Серцевий викид і частота серцевих скорочень збільшуються. Це рефлекторна відповідь на зниження артеріального тиску, опосередкована β -рецепторами. Супутнє блокування рецепторів α_2 зумовлює збільшення вивільнення норадреналіну, внаслідок чого посилюється рефлекторна тахікардія, яка виникає при застосуванні будь-якого засобу, що знижує артеріальний тиск. Феноксibenзамін залишається незамінним при підготовці пацієнтів з *феохромоцитомою* (розд. 23 і далі) до операції.

Лабеталол і **карведилол**⁵ є змішаними препаратами, що блокують α_1 - і β -рецептори, хоча в клінічних дозах вони діють переважно на β -рецептори. Карведилол використовується в основному для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності (див. розд. 21 і 22); лабеталол застосовують для лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності.

Селективні антагоністи рецепторів α_1

Празозин був першим селективним антагоністом / зворотним агоністом α_1 ; він діє на всі три підтипи рецептора α_1 (Alexander et al., 2016). Наразі перевага надається аналогічним препаратам з тривалішим періодом напіввиведення (наприклад, **доксазозин**, **теразозин**), які мають ту перевагу, що їх можна приймати один раз на добу. Вони мають високу селективність щодо адренорецепторів α_1 та спричиняють розширення судин і зниження артеріального тиску, але меншу тахікардію, ніж у неселективних антагоністів α -рецепторів, імовірно тому, що не збільшують вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень. Легка постуральна гіпотензія трапляється часто, але вона менш проблемна, ніж при застосуванні празозину з коротшою тривалістю дії.

Антагоністи рецептора α_1 зумовлюють розслаблення гладких м'язів шийки сечового міхура та капсули передміхурової залози і пригнічують гіпертрофію цих тканин, отже, корисні при лікуванні затримки сечовипускання, пов'язаної з *доброякісною гіпертрофією передміхурової залози*. **Тамсулозин**, антагоніст рецепторів α_{1A} , виявляє деяку селективність щодо сечового міхура та спричиняє меншу артеріальну гіпотензію, ніж менш селективні антагоністи рецепторів α_1 .

Вважається, що рецептори α_{1A} відіграють роль у патологічній гіпертрофії не тільки передміхурової залози та гладких м'язів судин, але також у гіпертрофії серця, яка виникає при арте-

ріальній гіпертензії та серцевій недостатності (Parau et al., 2013), тож вивчається використання селективних антагоністів рецепторів α_{1A} для лікування цих хронічних захворювань.

Селективні антагоністи рецепторів α_2

Йохімбін – це алкалоїд, що трапляється в природі; були виготовлені різні синтетичні аналоги, зокрема **ідазоксан**. Ці препарати використовуються експериментально для аналізу підтипів α -рецепторів, а йохімбін, можливо, завдяки своєму судинорозширювальному ефекту, історично був загальновідомий як афродизіак, але з терапевтичною метою ці препарати не використовуються.

Застосування у клінічній практиці та небажані ефекти антагоністів α -адренорецепторів

Основні сфери застосування антагоністів α -адренорецепторів у клінічній практиці пов'язані з їх впливом на серцево-судинну систему та коротко описані в блоці на с. 250. Ці препарати мають лише обмежене терапевтичне застосування. Неселективні α -адреноблокатори є незадовільними при лікуванні артеріальної гіпертензії через їх здатність спричинити тахікардію, постуральну гіпотензію та симптоми з боку травного тракту. Однак селективні антагоністи рецепторів α_1 (особливо сполуки тривалої дії **доксазозин** і **теразозин**) є корисними. Вони не мають помітного прямого впливу на функцію серця, й постуральна гіпотензія зумовлює менше проблем, ніж при застосуванні празозину або неселективних антагоністів α -рецепторів. Вони використовуються для лікування тяжкої артеріальної гіпертензії, коли їх додають до лікування препаратами першої та другої лінії, але самі як препарати першої лінії не застосовуються (див. розд. 23). На відміну від інших гіпотензивних засобів, спричиняють помірне зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності та підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (див. розд. 24), хоча клінічне значення цих потенційно корисних ефектів не визначене. Також використову-

Антагоністи α -адренорецепторів



- Селективні антагоністи α_1 (наприклад, **празозин**, **доксазозин**, **теразозин**) використовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії та доброякісної гіпертрофії передміхурової залози. Небажані ефекти – постуральна гіпотензія, нетримання сечі при напруженні та імпотенція.
- **Тамсулозин** є селективним до α_{1A} і діє в основному на сечостатеву систему. Він використовується для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози та спричиняє меншу постуральну гіпотензію, ніж інші агоністи α_1 .
- **Йохімбін** – селективний антагоніст α_2 . Не використовується у клінічній практиці.

⁵ Карведилол також є однобічним агоністом, який діє через арестин (розд. 3).

Застосування у клінічній практиці антагоністів α -адренорецепторів



- Тяжка артеріальна гіпертензія (див. розд. 23): α_1 -селективні антагоністи (наприклад **доксазозин**) у комбінації з іншими препаратами.
- Доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (наприклад **тамсулозин**, селективний антагоніст α_{1A} -рецепторів).
- Феохромочитома: **феноксibenзамін** (незворотний антагоніст) при підготовці до операції.

ються для контролю обструктивних симптомів у пацієнтів із доброякісною гіпертрофією передміхурової залози.

Феохромочитома – це пухлина хромафінної тканини, яка секретує катехоламін і спричиняє тяжку та спочатку епізодичну гіпертензію. Комбінація антагоністів α - і β -рецепторів є найефективнішим способом контролю артеріального тиску. Пухлина може бути видалена хірургічним шляхом, і важливо заблокувати α - і β -рецептори до початку операції, щоб уникнути наслідків раптового вивільнення катехоламінів при травмуванні пухлини. Для цієї мети феноксibenзамін, незворотний α -антагоніст, який демонструє максимальне зниження агоніста на кривій доза-відповідь (див. розд. 2, рис. 2.4, Б), комбінується з антагоністом β -адренорецепторів.

Антагоністи β -адренорецепторів

Антагоністи β -адренорецепторів мають терапевтичне значення. Уперше вони були виявлені в 1958 р., через 10 років після того, як Аلكвіст передбачив існування β -адренорецепторів. Перша сполука, **дихлорізопреналін**, була частковим агоністом. Подальші розробки привели до створення **пропранололу**, який є набагато потужнішим і чистим антагоністом, що однаково блокує рецептори β_1 і β_2 . Потенційні клінічні переваги препаратів із частковою агоністичною активністю та/або селективністю щодо рецепторів β_1 дали поштовх до розробки **практололу** (селективного щодо рецепторів β_1 , але через нецільову токсичність застосування лікарського засобу припинили), **окспренололу** та **алпренололу** (неселективних зі значною частковою агоністичною активністю), а також **атенололу** (β_1 -селективного без агоністичної активності). Двома новими препаратами є **карведилол** (неселективний антагоніст β -адренорецепторів із додатковою активністю з блокування α_1 -рецепторів) і **небіволол** (β_1 -селективний антагоніст із судинорозширювальною активністю, опосередкованою оксидом азоту; див. розд. 21). Обидва ці препарати виявилися ефективнішими за звичайні антагоністи β -адренорецепторів при лікуванні серцевої недостатності (див. розд. 22 і 23).

Характеристики найважливіших сполук наведено в табл. 15.5. Більшість клінічно доступних антагоністів β -рецепторів неактивні щодо β_3 -рецепторів, тому не впливають на ліполіз.

Дія

Основні фармакологічні ефекти антагоністів β -рецепторів можна визначити з табл. 15.1. Спричинені у людини гострі ефекти залежать від ступеня симпатичної активності; в осіб у стані спокою вони незначні. Найважливішими є ефекти на серцево-судинну систему та гладкі м'язи бронхів (див. розд. 22, 23 і 29).

У здорової особи в стані спокою пропранолол зумовлює помірні зміни частоти серцевих скорочень, серцевого викиду або артеріального тиску, але β -блокада помітно знижує вплив фізичних вправ або збудження на ці показники (рис. 15.6). Препарати з частковою агоністичною активністю, зокрема окспренолол, збільшують частоту серцевих скорочень у стані спокою, але знижують її під час вправ. У здорових людей значно знижується максимальна толерантність до фізичного навантаження, частково через обмеження серцевої реакції, а частково через зниження β -опосередкованого розширення судин у скелетних м'язах. Коронарний кровотік знижений, але відносно менше, ніж споживання кисню міокардом, тому оксигенація міокарда поліпшується, що має важливе значення при лікуванні стенокардії (див. розд. 22). У здорових осіб зменшення сили скорочення серця неважливе, на відміну від пацієнтів із серцевими захворюваннями (див. далі в розділі).

Важливим і дещо несподіваним ефектом антагоністів β -рецепторів є антигіпертензивна дія (див. розд. 23). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігається поступове зниження артеріального тиску, яке досягає максимуму через кілька днів. Механізм складний і включає:

- зниження серцевого викиду;
- зменшення вивільнення реніну з юктагломерулярних клітин нирок;
- центральну дію, зниження симпатичної активності.

Розширення судин може сприяти антигіпертензивній дії препаратів (наприклад, карведилолу та небівололу, див. раніше) з такими властивостями.

Блокада стимулювальної дії пресинаптичних β -рецепторів на вивільнення норадреналіну (див. табл. 15.1) також може сприяти антигіпертензивному ефекту. Антигіпертензивний ефект антагоністів β -рецепторів має клінічну користь. Оскільки рефлекторне звуження судин збережене, постуральна гіпотензія та артеріальна гіпотензія, зумовлена фізичним навантаженням, менш небезпечні, ніж при застосуванні багатьох інших гіпотензивних препаратів.

Багато антагоністів β -рецепторів мають важливу антиаритмічну дію на серце (див. розд. 22).

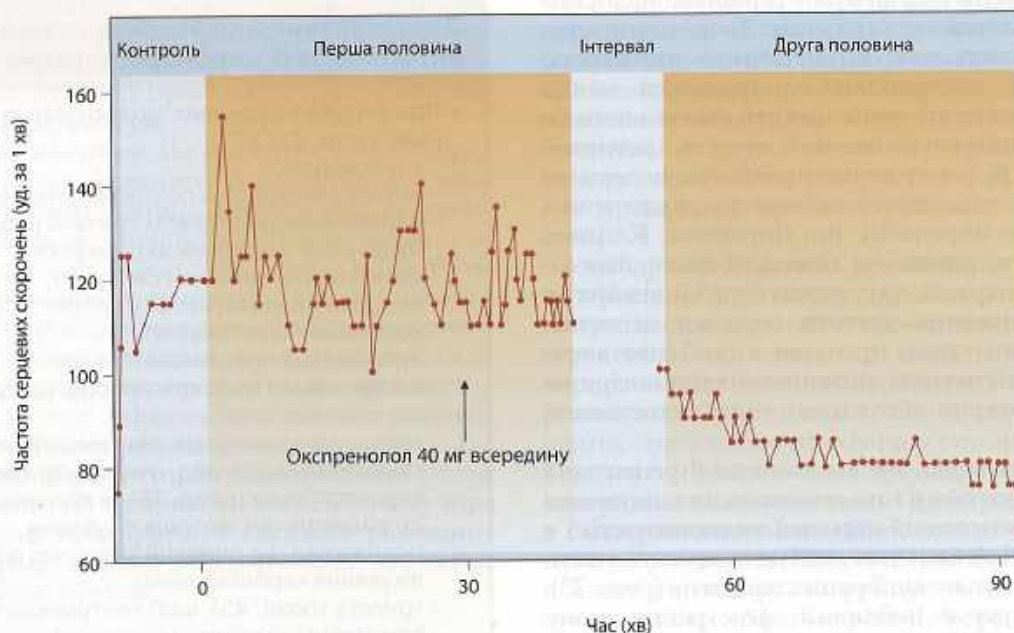


Рис. 15.6 Частота серцевих скорочень, що безперервно реєструється у глядача, який спостерігає за футбольним матчем у прямому ефірі, демонструє дію антагоніста β -адренорецепторів окспренололу. (За мат.: Taylor, S.H., Meeran, M.K., 1973 // Burley et al. (Eds.) *New Perspectives in Beta-Blockade*, CIBA Laboratories, Horsham)

Опір дихальних шляхів у здорових людей зовсім неістотно підвищується антагоністами β -рецепторів, і це не має жодного значення. Однак у астматиків неселективні антагоністи β -рецепторів (зокрема пропранолол) можуть спричиняти тяжкий бронхоспазм, який, звісно, не реагує на звичайні дози препаратів, таких як салбутамол або адреналін. Ця небезпека менша при застосуванні β_1 -селективних антагоністів, але жоден із них не є настільки селективним, щоб її можна було ігнорувати.

Незважаючи на участь β -рецепторів у гіперглікемічній дії адреналіну, антагоністи β -рецепторів спричиняють лише незначні метаболічні зміни у здорових людей. Вони не впливають на виникнення гіпоглікемії після ін'єкції інсуліну, але дещо затримують відновлення концентрації глюкози в крові. У пацієнтів із цукровим діабетом використання антагоністів β -рецепторів збільшує ймовірність гіпоглікемії внаслідок фізичного навантаження, оскільки нормальне вивільнення глюкози з печінки, спричинене адреналіном, знижується. Більш того, антагоністи β -рецепторів можуть змінювати усвідомлення гіпоглікемії, притуплюючи її симптоми (див. розд. 32 і далі, с. 252).

Застосування у клінічній практиці

Основні показання до застосування антагоністів β -рецепторів пов'язані з їх впливом на серцево-судинну систему та обговорюються в розд. 22 і 23. Інформацію щодо них коротко викладено в блоці про застосування в клінічній практиці (с. 252).

Антагоністи β -адренорецепторів

- Неселективні між β_1 - і β_2 -адренорецепторами: **пропранолол, алпренолол, окспренолол**.
- β_1 -Селективні: **атенолол, небіволол**.
- **Алпренолол і окспренолол** мають часткову агоністичну активність.
- Багато видів клінічного застосування (див. блок про застосування у клінічній практиці далі).
- Важливими ризиками є бронхоспазм, брадикардія та серцева недостатність (при використанні у нестабільних пацієнтів з погіршеною серцевою функцією).
- Побічні ефекти включають холодні кінцівки, безсоння, депресію, стомлюваність.
- Деякі препарати (наприклад пропранолол) демонструють швидкий досистемний метаболізм, отже, мають низьку біодоступність.
- Окремі засоби (наприклад, **лабеталол, карведилол**) блокують як α -, так і β -адренорецептори.

Особливої уваги заслуговує використання антагоністів β -рецепторів при серцевій недостатності, оскільки думка клініцистів щодо цього кардинально змінилася. Пацієнти із серцевими захворюваннями потребують певного рівня симпатичного стимулювання серця для підтримки достатнього серцевого викиду, та його припинення шляхом блокування β -рецепторів може погіршити серцеву недостатність, тому використання

цих препаратів у пацієнтів з серцевою недостатністю вважалося недоцільним. Теоретично препарати з частковою агоністичною активністю (наприклад, окспренолол, алпренолол) мають перевагу, оскільки вони можуть своєю власною дією підтримувати певний ступінь активації рецепторів β_1 , у той же час пригнічуючи серцеву реакцію на підвищену активність симпатичної системи або адреналін, що циркулює. Клінічні дослідження, однак, не показали явної переваги цих препаратів, яку можна було б виміряти, зокрема зниження частоти серцевої недостатності, а один такий препарат з особливо вираженою агоністичною активністю явно погіршив стан (**ксамотерол**, після цього його застосування припинили).

Парадоксально, але антагоністи β -рецепторів використовуються в низьких дозах для лікування добре компенсованої серцевої недостатності, і є переконливі докази того, що це покращує виживаність у ретельно відібраних пацієнтів (розд. 23), хоча спочатку є небезпека загострення стану (Bristow, 2011). Для цих цілей часто використовуються **карведилол**.

Дитяча гемангіома – найпоширеніша пухлина м'яких тканин у дітей, що трапляється у 3–10 % немовлят і зазвичай регресує без лікування. Приблизно в 12 % з них виникають ускладнення, зокрема ураження життєво важливих органів, наприклад очей, що потребує втручання. У 2008 р. випадкове спостереження, що лікування серцевої недостатності пропранололом у двох маленьких дітей з тяжкими гемангіомами було пов'язане з їхнім регресом, привело до клінічних досліджень, які підтвердили ефективність пропранололу за цим показанням. Таке використання було схвалене FDA, а також в Європі, й пропранолол наразі є стандартом терапії тяжкої дитячої гемангіоми. Докази такої помітної ефективності (Léauté-Labrèze et al., 2015) підкреслюють ймовірну важливість трофічних ефектів, опосередкованих β -адренорецепторами, принаймні в цій дитячій ендотеліальній пухлині. Легші неускладнені форми дитячої гемангіоми іноді лікують місцевим застосуванням тимололу або пропранололу.

Побічні ефекти

Основні побічні ефекти антагоністів β -рецепторів при терапевтичному використанні є результатом їхньої основної (рецептор-блокувальної) дії.

Бронхоспазм. Він не має великого значення за відсутності захворювання дихальних шляхів, але для пацієнтів з бронхіальною астмою ефект може бути небезпечним для життя. Він також є клінічно важливим для пацієнтів з іншими формами обструктивного захворювання легень (наприклад, хронічний бронхіт, емфізема), хоча співвідношення ризику та користі може свідчити про перевагу обережного лікування окремих пацієнтів, і, як згадувалося раніше, було висловлено припущення, що антагоністи β -рецепторів

Застосування в клінічній практиці антагоністів β -адренорецепторів



- При серцево-судинних захворюваннях (див. розд. 22 і 23):
 - стенокардія;
 - інфаркт міокарда з повторним інфарктом;
 - запобігання рецидивам аритмій (особливо якщо вони зумовлені активацією симпатичної нервової системи);
 - серцева недостатність (у добре компенсованих пацієнтів);
 - артеріальна гіпертензія (більше не препарати першого вибору; розд. 23).
- Інше використання:
 - тяжка/ускладнена дитяча гемангіома;
 - глаукома (наприклад, очні краплі **ТИМОЛОЛ**);
 - тиреотоксикоз (розд. 35) як доповнення до радикальних методів лікування (наприклад, до операції та під час початку лікування карбімазолом);
 - тривога (розд. 45), щоб контролювати соматичні симптоми (наприклад, серцебиття, тремор);
 - профілактика мігрені (розд. 16);
 - доброякісний есенціальний тремор (сімейне захворювання).

насправді можуть мати значення при лікуванні стабільних пацієнтів з бронхіальною астмою.

Пригнічення серцевої діяльності. Може виникнути пригнічення серцевої діяльності, що призводить до ознак серцевої недостатності, особливо в осіб похилого віку. У пацієнтів, які страждають на серцеву недостатність і отримують лікування антагоністами β -рецепторів (див. раніше), часто спостерігається симптоматичне погіршення в перші кілька тижнів до розвитку позитивного ефекту.

Брадикардія. Синусова брадикардія може прогресувати до небезпечної для життя блокади серця, особливо якщо антагоністи β -адренорецепторів приймаються одночасно з іншими протиаритмічними препаратами, що порушують серцеву провідність (див. розд. 22).

Гіпоглікемія. Вивільнення глюкози у відповідь на адреналін – це безпечна реакція, яка може бути важливою для пацієнтів з цукровим діабетом та інших осіб, схильних до нападів гіпоглікемії. Симпатична реакція на гіпоглікемію зумовлює симптоми (особливо тахікардію), які попереджають пацієнтів про термінову потребу у вуглеводах (зазвичай у формі солодкого напою). Антагоністи β -рецепторів зменшують ці симптоми, отже, якщо виникає гіпоглікемія, вона з більшою ймовірністю залишиться непоміченою пацієнтом. Використання β_1 -селективних препаратів надає теоретичну перевагу, оскільки вивільнення глюкози з печінки контролюється рецепторами β_2 .

Втомлюваність. Ймовірно, вона пов'язана зі зниженням серцевого викиду та зменшенням кровопостачання м'язів під час вправ. Це часта скарга пацієнтів, які приймають препарати, що блокують β -рецептори.

Холодні кінцівки. Це звичайне явище через втрату опосередкованого β -рецепторами розширення судин шкіри. Теоретично β_1 -селективні препарати з меншою ймовірністю будуть спричиняти цей ефект, він також може бути менш виражений у пацієнтів, що приймають антагоністи β -адренорецепторів з додатковими судинорозширювальними властивостями, але невідомо, чи підтверджується це на практиці.

Інші побічні ефекти, пов'язані з антагоністами β -рецепторів, вочевидь, не є результатом блокади β -рецепторів. Одним з них є поява поганих снів, які трапляються в основному при застосуванні препаратів з високою розчинністю в жирах, зокрема пропранололу, які легко потрапляють у мозок.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НОРАДРЕНЕРГІЧНІ НЕЙРОНИ

Особливу увагу в цьому розділі приділено периферійній симпатичній передачі. Однак ті самі принципи застосовні й до ЦНС (див. розд. 40, де також описано багато зі згаданих тут препаратів). Основні лікарські засоби та механізми дії наведено в табл. 15.6.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИНТЕЗ НОРАДРЕНАЛІНУ

α -Метилтирозин, який пригнічує тирозингідроксилазу, застосовувався експериментально, але більше не використовується в клінічній практиці. Насправді далеко не всі клінічно важливі препарати безпосередньо впливають на синтез норадреналіну. Одним із прикладів є **карбідopa**, гідразинове похідне допи, яка пригнічує допа-декарбоксілазу та використовується при лікуванні паркінсонізму (див. розд. 41).

Метилдопа, яка все ще використовується для лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності (див. розд. 23), захоплюється норадренергічними нейронами, де вона перетворюється на псевдомедіатор α -метилнорадреналін. Ця речовина не дезамінується всередині нейрона під дією MAO, тому вона накопичується та витісняє норадреналін із синаптичних везикул. α -Метилнорадреналін вивільняється так само, як і норадреналін, але є менш активним щодо рецепторів α_1 і, отже, менш ефективним щодо звуження судин. Однак він чинить більш активну дію на пресинаптичні рецептори (α_2), тому механізм аутогальмівного зворотного зв'язку працює краще, ніж зазвичай, що знижує вивільнення медіатора. Обидва ці ефекти (а також центральний ефект, ймовірно, зумовлений одним і тим самим клітинним механізмом) сприяють гіпотензивній дії. Він спричиняє побічні ефекти, типові для ан-

тидренергічних препаратів центральної дії (наприклад седативний ефект), а також «нецільові» ризики виникнення імунних гемолітичних реакцій і токсичності для печінки, тому наразі його мало використовують, за винятком артеріальної гіпертензії в другій половині вагітності, коли є значний досвід його використання та немає жодних припущень про шкоду для майбутньої дитини.

6-Гідроксидофамін (ідентичний дофаміну, за винятком додаткової гідроксильної групи) – нейротоксин за типом троянського коня. Він селективно поглинається норадренергічними нервовими закінченнями, де перетворюється на реактивний хінон, який руйнує нервові закінчення, спричиняючи «хімічну симпатектомію». Тіла клітин виживають, і, зрештою, симпатична іннервація відновлюється. Препарат корисний в експериментальних цілях, але не має клінічного застосування. При введенні безпосередньо в мозок він вибірково руйнує ті нервові закінчення (тобто дофамінергічні, норадренергічні та адренергічні), які його захоплюють, але не досягає мозку при системному введенні.

МРТР (1-метил-4-феніл-1,2,3,5-тетрагідропіридин; див. розд. 41) є подібним селективним нейротоксином, що діє на дофамінергічні нейрони.

Дроксідона (дигідроксифенілсерин, L-DOPS) вивчається з метою лікування артеріальної гіпертензії. Вона проникає через гематоенцефалічний бар'єр і є проліками, які перетворюються на норадреналін під дією допа-декарбоксілази, минаючи стадію гідроксилювання, що каталізується DBH. Підвищує артеріальний тиск за рахунок збільшення вивільнення норадреналіну.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЗБЕРІГАННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Резерпін – це алкалоїд *раувольфії* (чагарник), який століттями використовувався в Індії для лікування психічних розладів. Резерпін потужно блокує транспортування норадреналіну та інших амінів у везикули зберігання, унеможливаючи VMAT. Замість цього норадреналін накопичується в цитоплазмі, де він розщеплюється MAO. Вміст норадреналіну в тканинах знижується, й симпатична передача блокується. Резерпін також виснажує 5-HT і дофамін у нейронах мозку, де ці аміни є медіаторами (див. розд. 40). Резерпін нині застосовується тільки експериментально, але колись використовувався як гіпотензивний засіб. Його центральні ефекти, особливо депресія, яка, ймовірно, є наслідком порушення норадренергічної та 5-HT-опосередкованої передачі в головному мозку (див. розд. 48), стали серйозною проблемою в разі збільшення дози.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИВІЛЬНЕННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Препарати можуть впливати на вивільнення норадреналіну чотирма основними способами:

- шляхом прямого блокування вивільнення (препарати, що блокують норадренергічні нейрони);
- спричиняючи вивільнення норадреналіну за відсутності деполяризації нервових закінчень (симпатоміметичні препарати непрямої дії);
- впливаючи на пресинаптичні рецептори, які опосередковано гальмують або підсилюють вивільнення, зумовлене деполяризацією; прикладами є агоністи α_2 , ангіотензин II, дофамін і простагландини;
- збільшуючи або зменшуючи доступні запаси норадреналіну (наприклад, резерпін, див. с. 253; інгібітори MAO, див. розд. 48).

ПРЕПАРАТИ, ЩО БЛОКУЮТЬ НОРАДРЕНЕРГІЧНІ НЕЙРОНИ

Препарати, що блокують норадренергічні нейрони (наприклад **гуанетидин**), були відкриті в середині 1950-х років, коли шукали альтернативу гангліоблокаторам для лікування артеріальної гіпертензії. Основна дія гуанетидину – пригнічення вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень. Він слабо впливає на мозкову речовину надниркових залоз і не чинить жодної дії на нервові закінчення, які виділяють медіатори, відмінні від норадреналіну. До споріднених препаратів належать **бретилій**, **бетанідин** і **дебризохін** (наразі становлять інтерес в основному як засоби для вивчення метаболізму препаратів; див. розд. 12).

Дія

Лікарські засоби цього класу зменшують або усувають реакцію тканин на стимуляцію симпатичного нерва.

▼ Дія гуанетидину на норадренергічну передачу комплексна. Він селективно накопичується норадренергічними нервовими закінченнями як субстрат для NET (див. табл. 15.6). Його первинна активність обумовлена блокуванням проведення імпульсів у нервових закінченнях, які селективно накопичують препарат, діючи як місцевий анестетик, селективний щодо норадренергічних нервів, причому селективність зводиться до захоплення гуанетидину NET у закінченнях цих аксонів. Отже, його дії запобігають такі препарати, як *трициклічні антидепресанти* (див. розд. 48), які блокують NET.

Гуанетидин також концентрується в синаптичних везикулах за допомогою везикулярного транспортера VMAT, можливо, впливаючи на їх здатність піддаватися екзоцитозу та витісняючи норадреналін. Таким чином, він спричиняє поступове й тривале виснаження норадреналіну в симпатичних нервових закінченнях, подібно до ефекту резерпіну.

Великі дози гуанетидину призводять до структурних пошкоджень норадренергічних нейронів, ймовірно, через його високу концентрацію в нервових закінченнях. Тому препарат можна використовувати експериментально як нейротоксин, селективний щодо симпатичних нейронів.

Тепер, коли доступні кращі гіпотензивні препарати, гуанетидин, бетанідин і дебризохін більше не використовуються в клінічній практиці. Хоча вони надзвичайно ефективні для зниження артеріального

тиску у вертикальному положенні, проте спричиняють серйозні побічні ефекти, пов'язані з втратою симпатичних рефлексів. До найнеприємніших належать постуральна гіпотензія, діарея, закладеність носа та розлади еякуляції. Вони також не можуть ефективно знижувати артеріальний тиск вночі, коли пацієнти перебувають у горизонтальному положенні.

СИМПАТОМІМЕТИЧНІ АМІНИ НЕПРЯМОЇ ДІЇ

Механізм дії та взаємозв'язок структура–активність

Тирамін, **амфетамін** і **ефедрин** структурно пов'язані з норадреналіном і, хоча й менш ефективні, мають якісно схожі ефекти. Однак замість прямого впливу на адренорецептори вони в основному діють опосередковано, вивільняючи ендogenous норадреналін із закінчень симпатичних нервів. Препарати, які діють аналогічно та використовуються через їх центральні ефекти (див. розд. 49), включають **метилфенідат** і **атомоксетин**.

Ці препарати слабо діють на адренорецептори, але достатньою мірою нагадують норадреналін, щоб транспортуватися в нервові закінчення за допомогою NET. Потрапивши всередину нервових закінчень, вони захоплюються везикулами за допомогою VMAT в обмін на норадреналін, який переходить у цитозоль. Цитозольний норадреналін виходить через NET в обмін на чужорідний моноамін, щоб впливати на постсинаптичні рецептори (рис. 15.7). Процес вивільнення відбувається без залучення екзоцитозу, тому дія цих препаратів не потребує наявності Ca^{2+} . Вони не повністю специфічні в своїх ефектах і діють частково шляхом прямого впливу на адренорецептори, частково через пригнічення NET (тим самим посилюючи ефект вивільненого норадреналіну) та частково через пригнічення MAO.

Як і слід було очікувати, на ефекти цих лікарських засобів сильно впливають інші препарати, які змінюють норадренергічну передачу. Отже, резерпін і 6-гідроксидофамін усувають свої ефекти, виснажуючи закінчення норадреналіну. Інгібітори MAO, з іншого боку, суттєво посилюють їх дію, запобігаючи, в межах нервових закінчень, інактивації нейромедіатора, який витісняється з везикул. Інгібування MAO особливо посилює дію тираміну, оскільки ця речовина сама є субстратом для MAO. Зазвичай MAO руйнує харчовий тирамін у стінці кишок та печінці ще до того, як він досягне системного кровообігу. Інгібування MAO цьому запобігає, а вживання в їжу продуктів, багатих на тирамін, таких як ферментований сир (наприклад стиглій Брі), може спровокувати раптове та небезпечне підвищення артеріального тиску. Інгібітори NET, такі як **іміпрамін** (див. табл. 15.6), перешкоджають впливу симпатоміметичних амінів непрямої дії, запобігаючи їх поглинанню в нервові закінчення.

Ці засоби, особливо амфетамін, здійснюють важливий вплив на ЦНС (див. розд. 49 та 50), який залежить від їх здатності вивільняти не лише

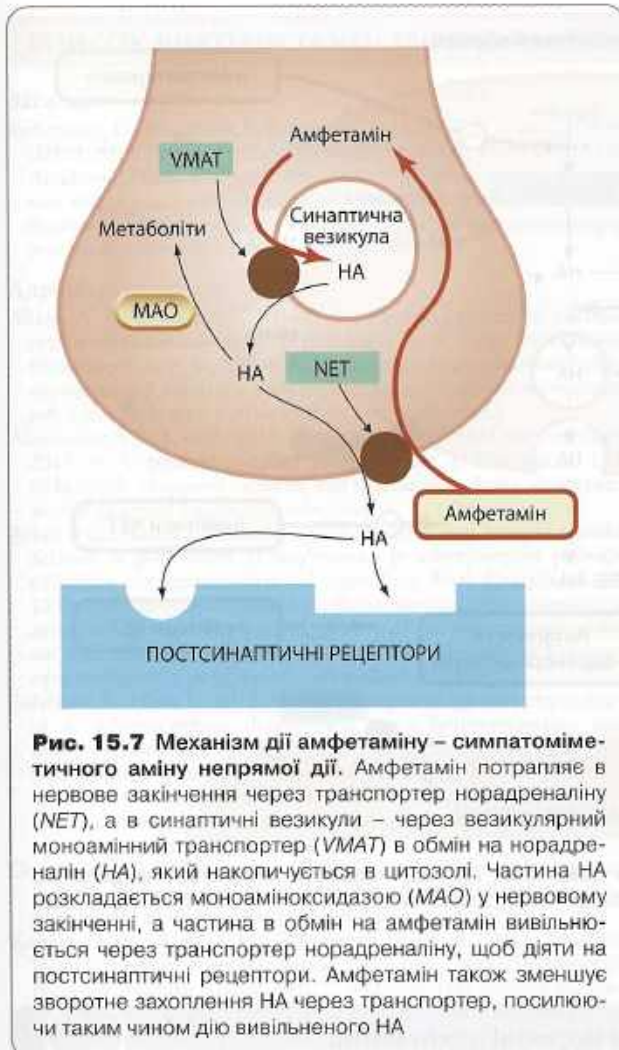


Рис. 15.7 Механізм дії амфетаміну – симпатоміметичного аміну непрямої дії. Амфетамін потрапляє в нервові закінчення через транспортер норадреналіну (NET), а в синаптичні везикули – через везикулярний моноамінний транспортер (VMAT) в обмін на норадреналін (НА), який накопичується в цитозолі. Частина НА розкладається моноаміноксидазою (MAO) у нервовому закінченні, а частина в обмін на амфетамін вивільнюється через транспортер норадреналіну, щоб діяти на постсинаптичні рецептори. Амфетамін також зменшує зворотне захоплення НА через транспортер, посилюючи таким чином дію вивільненого НА.

норадреналін, але й 5-НТ та дофамін з нервових закінчень у головному мозку. Важливою характеристикою застосування симпатоміметичних амінів непрямої дії є розвиток вираженої переносимості. Наприклад, багаторазові дози амфетаміну або тираміну зумовлюють дедалі слабшу пресорну реакцію. Можливо, це спричинено виснаженням запасів норадреналіну для вивільнення. Окрім того, при багаторазовому застосуванні також розвивається толерантність до центральних ефектів.

Дія

До периферійних ефектів симпатоміметичних амінів непрямої дії належать бронходилатація, підвищений артеріальний тиск, звуження периферійних судин, збільшення частоти серцевих скорочень і сили скорочення міокарда, а також пригнічення перистальтики кишківника. Саме їх центральні дії обумовлюють значний потенціал

зловживання цими засобами та обмежене терапевтичне застосування (див. розд. 49, 50 та 59). Окрім ефедрину, який досі використовується як засіб проти закладеності носа, оскільки його центральна дія незначна, ці препарати більше не застосовуються з огляду на їх периферійні симпатоміметичні ефекти.

ІНГІБИТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

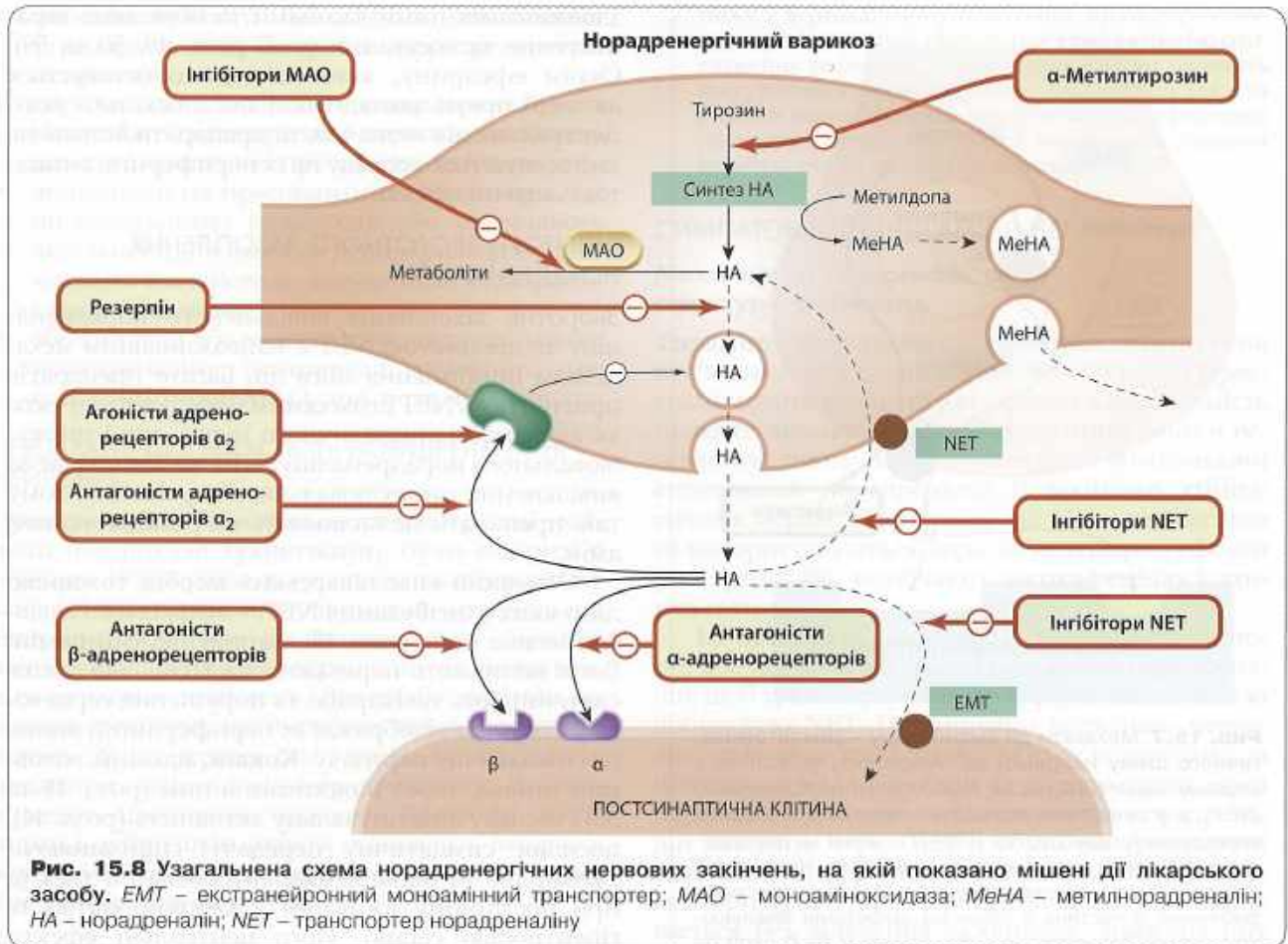
Зворотне захоплення вивільненого норадреналіну за допомогою NET є найважливішим механізмом припинення його дії. Багато препаратів пригнічують NET і тим самим посилюють ефекти як активності симпатичного нерва, так і циркулювального норадреналіну. NET не відповідає за вивільнення циркулювального адреналіну, тому такі препарати не впливають на реакцію на цей амін.

Основний клас лікарських засобів, головною дією яких є інгібування NET, – трициклічні антидепресанти (див. розд. 48), наприклад іміпрамін. Вони впливають переважно на ЦНС, але також спричиняють тахікардію та порушення серцевого ритму, що відображає їх периферійний вплив на симпатичну передачу. Кокаїн, відомий, головним чином, через зловживання ним (розд. 49 та 50) і місцеву анестезувальну активність (розд. 44), посилює симпатичну передачу, спричиняючи тахікардію та підвищений артеріальний тиск (а при постійному вживанні – кардіоміопатію та гіпертрофію серця). Його центральні ефекти ейфорії та збудження (розд. 49) – це, ймовірно, прояв того самого механізму, що діє через дофамін та 5-НТ у головному мозку. Він суттєво посилює дію норадреналіну в лабораторних тварин або в ізольованих тканинах за умови неушкодженості закінчень симпатичного нерва.

Багато лікарських засобів, які діють переважно на інших етапах симпатичної передачі, також певною мірою інгібують NET, ймовірно, внаслідок структурних особливостей молекули-носія, спільних з іншими ділянками розпізнавання норадреналіну, такими як рецептори та деструктивні ферменти.

Більшість препаратів, які блокують NET, не впливають на екстранейронний моноамінний транспортер ЕМТ, що є важливим для очищення крові від циркулювального адреналіну. Однак його інгібують феноксифензамін та різні кортикостероїди (див. розд. 27). Така дія кортикостероїдів може мати певне значення для їх терапевтичного ефекту при таких захворюваннях, як бронхіальна астма, але, ймовірно, несуттєве.

Основні мішені дії лікарських засобів, які впливають на адренергічну передачу, наведено на рис. 15.8.



Препарати, які впливають на норадренергічні нервові закінчення

- Препарати, які пригнічують синтез норадреналіну, включають:
 - **α-метилтирозин**: блокує тирозингідроксилазу; не застосовується у клінічній практиці;
 - **карбідопу**: блокує допа-декарбоксілазу та застосовується для лікування паркінсонізму (див. розд. 41); на синтез норадреналіну впливає несуттєво.
- **α-Метилдопа** спричиняє появу псевдо-нейромедіатора (α-метилнорадреналін), який є потужним агоністом α₂, зумовлюючи тим самим потужний пресинаптичний інгібувальний зворотний зв'язок (а також центральні дії). Наразі застосування цього засобу як антигіпертензивного обмежується в основному періодом вагітності.
- **Резерпін** блокує накопичення норадреналіну у везикулах за допомогою везикулярного моноамінного транспортера (VMAT), виснажуючи таким чином запаси норадреналіну та блокуючи передачу. Ефективний при артеріальній гіпертензії, але може спричинити тяжку депресію. Втратив клінічну актуальність.
- Засоби, які блокують норадренергічні нейрони (наприклад, **гуанетидин**, **бетанідин**), селективно концентруються у закінченнях та везикулах (за допомогою транспортера норадреналіну [NET] та VMAT відповідно) та блокують вивільнення нейромедіатора, частково шляхом місцевої анестезувальної дії. Ефективні при артеріальній гіпертензії, але спричиняють тяжкі побічні реакції (ортостатичну гіпотензію, діарею, закладеність носа тощо), тому нині мало використовуються.
- **6-Гідроксидофамін** є селективно нейротоксичним для норадренергічних нейронів, оскільки поглинається та перетворюється на токсичний метаболіт. Експериментально використовується для усунення норадренергічних нейронів, клінічно не застосовується.
- Симпатоміметичні аміни непрямої дії (наприклад, **амфетамін**, **ефедрин**, **тирамін**) накопичуються за допомогою NET і витісняють норадреналін з везикул, внаслідок чого він вивільняється. Ефект значно посилюється інгибуванням моноаміноксидази (MAO), що може призвести до тяжкої артеріальної гіпертензії після вживання продуктів, багатих на тирамін, у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами MAO.
- Симпатоміметичні засоби непрямої дії є стимуляторами центральної нервової системи. **Метилфенідат** і **атомоксетин** застосовуються для лікування синдрому порушення активності та уваги.
- Лікарські засоби, які пригнічують NET, включають кокаїн та **трициклічні антидепресанти**. Ці засоби посилюють симпатичну дію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Загальні

Robertson, D., Biaggioni, I., Burnstock, G., Low, P.A., Paton, G.F.R. (Eds.), 2012. Primer on the autonomic nervous system, third ed. Academic Press, Elsevier, Amsterdam. (Першокласний вичерпний підручник з усіх аспектів вегетативної нервової системи, включно з фармакологією. У жодному разі не про елементарні речі, незважаючи на «Вступний курс» у назві.)

Адренорецептори

- Ahles, A., Engelhardt, S., 2014. Polymorphic variants of adrenoceptors: pharmacology, physiology, and role in disease. *Pharmacol. Rev.* 66, 598–637. (Вичерпний огляд різновидів адренорецепторів з погляду модуляції функцій та експресії рецепторів, а також їх ролі у фізіології та захворюваннях.)
- Alexander, S.P.H., et al., 2015. The Concise Guide to Pharmacology 2015/16: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.* 172, 5744–5869. (Короткі статті про цілі застосування лікарських засобів включно з адренорецепторами.)
- Baker, J.G., Hall, I.P., Hill, S.J., 2003. Agonist and inverse agonist actions of β -blockers at the human β_2 -adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signalling. *Mol. Pharmacol.* 64, 1357–1369. (β -Адреноблокатори вирізняються своєю здатністю активувати та блокувати шляхи cAMP та мітоген-активованої протеїнкінази, що вказує на можливі відмінності клінічної ефективності між різними представниками класу.)
- Gilsbach, R., Hein, L., 2012. Are the pharmacology and physiology of α_2 adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br. J. Pharmacol.* 165, 90–102. (Наводяться аргументи щодо значущості ауто- та гетерорецепторів у опосередкуванні фізіологічних функцій адренорецепторів α_2 та фармакологічних функцій препаратів агоністів адренорецепторів α_2 відповідно.)
- Guimaraes, S., Moura, D., 2001. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 53, 319–356. (В огляді описано складну роль різних адренорецепторів у кровоносних судинах.)
- Kahsai, A.W., Xiao, K.H., Rajagopal, S., et al., 2011. Multiple ligand-specific conformations of the beta(2)-adrenergic receptor. *Nature Chem. Biol.* 7, 692–700. (На відміну від двох старіх моделей активності рецепторів, існує суттєва мінливість конформацій рецептора, індукованих різними лігандами, що має наслідки для розробки нових терапевтичних засобів.)
- Papay, R.S., Ting, S., Piascik, M.T., Prasad, S.V.N., Perez, D.M., 2013. α_{1A} -Adrenergic receptors regulate cardiac hypertrophy in vivo through interleukin-6 secretion. *Mol. Pharmacol.* 83, 939–948. (Докази того, що у мишей IL-6 є основним медіатором гіпертрофії серця α_{1A} -AR.)
- Philipp, M., Hein, L., 2004. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharm. Ther.* 101, 65–74.

Різні питання

- Birmingham, D.P., Blakely, R.D., 2016. Kinase-dependent regulation of monoamine neurotransmitter transporters. *Pharmacol. Rev.* 68, 888–953. (Огляд доказів кіназа-залежного контролю DAT, NET та SERT.)
- Biaggioni, I., 2017. The pharmacology of autonomic failure: from hypotension to hypertension. *Pharmacol. Rev.* 69, 53–62. (Чудова прикладна фармакологія щодо відносно рідкісного, але надзвичайно важливого розладу.)
- Bristow, M.R., 2011. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ. Res.* 109, 1176–1194. (Наводяться аргументи на підтримку того, що є «широкий простір для вдосконалення антиадренергічної терапії за допомогою нових підходів, у яких застосовуються нюанси біології рецепторів та/або внутрішньоклітинної сигналізації, а також шляхом цілеспрямованого фармакогенетичного впливу».)
- Eisenhofer, G., Kopin, I.J., Goldstein, D.S., 2004. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol. Rev.* 56, 331–349. (Огляд, в якому висвітлено низку хибних уявлень про шляхи метаболізму та виведення катехоламінів з різних джерел.)
- Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., et al., 2000. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev.* 52, 595–638. (Докладний каталог впливу катехоламінів та симпатичної нервової системи на імунну систему.)
- Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Monoamine transporters: from genes to behaviour. *Annu. Rev. Toxicol.* 43, 261–284. (Оглядова стаття, присвячена характеристикам трансгенних мишей, які не мають специфічних транспортерів моноаміну.)
- Léauté-Labrèze, C., Hoeger, P., Mazereeuw-Hautier, J., et al., 2015. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N. Engl. J. Med.* 372, 735–746. (Рандомізоване контрольоване дослідження з адаптивним планом, в якому зрозуміло визначається високоефективний режим дозування. Чи стимулюватиме воно проведення більш «базових» досліджень механізмів β -адренорецепторів у рості та розвитку ендотеліальних клітин?)
- Nonogaki, K., 2000. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 43, 533–549. (Огляд комплексного адренорецепторного впливу на метаболізм печінки, м'язів та жирової тканини.)
- Sacco, E., Bientinesi, R., 2012. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *Ther. Adv. Urol.* 4, 315–324. (Фармакологія селективного агоніста адренорецепторів β_3 , який дозволений для лікування симптомів гіперактивного сечового міхура.)