

Rozdział 1. Podstawy farmakologii układu autonomicznego

Zadanie 1. Układ nerwowy somatyczny i autonomiczny

- a) *Jaka część układu nerwowego zadziałała?*
Somatyczny układ nerwowy
- b) *Jaka część układu nerwowego jest wówczas aktywowana?*
Przywspółczulny układ nerwowy
- c) *Jaka część układu nerwowego jest wówczas aktywowana?*
Współczulny układ nerwowy

Tabela 1.1. Różnice między układem somatycznym i autonomicznym

	Układ somatyczny	Układ autonomiczny
Unerwiane narządy/tkanki	Mięśnie szkieletowe	Narządy wewnętrzne, naczynia krwionośne
Układ zależny/niezależny od woli	Zależny	Niezależny

Rycina 1.1. Schemat budowy układu somatycznego i autonomicznego

Układ somatyczny

Układ autonomiczny

Zadanie 2. Budowa i fizjologia układu somatycznego i autonomicznego

- a) *Nazwij struktury oznaczone na rycinie 1.1:*
1 – neuron ruchowy
2 – neuron przedzwojowy
3 – neuron zazwojowy
4 – zwój autonomiczny
- b) *Jakie neuroprzekaźniki są uwalniane w synapsach oznaczonych na rycinie 1.1 w miejscach oznaczonych odpowiednimi literami?*
A – ...acetylocholina
B – ...acetylocholina
C – ...noradrenalina...i ...acetylocholina...
- c) *Jakiego typu receptory występują w synapsach oznaczonych na rycinie 1.1 (wstaw znak „+” w odpowiedniej kolumnie)?*

Tabela 1.2. Typy receptorów w układzie somatycznym i autonomicznym

Synapsa	Receptor związanyz kanałem jonowym	Receptor przężonyz białkiem G
A	+	

B	+	
C		+

Zadanie 3. Części układu autonomicznego

Rycina 1.2. Części układu autonomicznego

a) *Nazwij każdą z części układu autonomicznego.*

- a) Układ współczulny
- b) Układ przywspółczulny

b) *Jakie neuroprzekazniki są uwalniane w synapsach oznaczonych na rycinie 1.2 w miejscach oznaczonych odpowiednimi literami?*

- A – acetylocholina
- B – noradrenalina
- C – acetylocholina
- D – acetylocholina

c) *Jakie receptory występują w synapsach oznaczonych na rycinie 1.2? Podaj ich nazwy fizjologiczne oraz czy jest to receptor jonotropowy, czy metabotropowy.*

- A – receptor nikotynowy – jonotropowy
- B – receptor adrenergiczny – metabotropowy
- C – receptor nikotynowy – jonotropowy
- D – receptor muskarynowy – metabotropowy

Zadanie 4. Efekty pobudzenia układu współczulnego i przywspółczulnego

	Układ współczulny	Układ przywspółczulny
Układ aktywowany po posiłku, w czasie odpoczynku (reakcje typu <i>rest and digest</i>) (tak/nie)		Tak
Układ aktywowany w czasie stresu? (reakcje typu <i>fight orflight</i>) (tak/nie)	Tak	
Przewaga działania układu w ciągu dnia czy w ciągu nocy?	Dzień	Noc
Wpływ na częstość akcji serca (↑ czy ↓ czy ↔)	↑	↓
Wpływ na siłę skurczu mięśnia sercowego (↑, ↓ czy ↔)	↑	↔
Wpływ na mięśniówkę gładką oskrzeli (rozkurcz/skurcz)	Rozkurcz	Skurcz
Wpływ na perystaltykę przewodu pokarmowego(↑ czy ↓ czy ↔)	↓	↑
Wpływ na zwieracze przewodu pokarmowego(rozkurcz/skurcz)	Skurcz	Rozkurcz
Wpływ na mięsień wypieracz pęcherza moczowego(rozkurcz/skurcz)	Rozkurcz	Skurcz
Wpływ na mięsień zwieracz pęcherza moczowego(rozkurcz/skurcz)	Skurcz	Rozkurcz

Wpływ na źrenicę (<i>miosis/mydriasis</i>)	Mydriasis	Miosis
--	-----------	--------

Zadanie 5. Agoniści układu współczulnego

a) Nazwij zaznaczone na rycinie 1.4 mechanizmy działania. Na podstawie rysunku określ, w jaki sposób lek mógłby nasilać działanie układu współczulnego i nazwij te procesy.

A – Pobudzanie receptorów postsynaptycznych i presynaptycznych/działanie agonistyczne na receptory postsynaptyczne i antagonistyczne na receptory presynaptyczne.

B – Wchłanianie zwrotne neuroprzekaźnika/hamowanie zwrotnego wchłaniania neuroprzekaźnika.

C – Magazynowanie neuroprzekaźnika w pęcherzykach synaptycznych/usprawnienie transportu neuroprzekaźnika do pęcherzyków.

D – Rozkład neuroprzekaźnika przez MAO/zahamowanie aktywności MAO.

E – Rozkład neuroprzekaźnika przez COMT/zahamowanie aktywności COMT.

b) Na podstawie ryciny 1.4 i powyższych informacji wpisz w odpowiednie miejsca w tabeli 1.4 mechanizmy działania leków oznaczone jako A, B, C, D i E z ryciny 1.4.

Tabela 1.4. Mechanizmy pobudzania układu współczulnego

Działanie na receptory układu współczulnego	
Działanie bezpośrednie	Działanie pośrednie
A	B, C, D, E

c) Dopasuj do związków podanych w tabeli 1.5 mechanizmy działania. Określ, czy dany związek należy do grupy agonistów bezpośrednich, pośrednich czy o działaniu złożonym. Określ też, czy jest adrenomimetykiem czy sympatykomimetykiem.

Tabela 1.5. Mechanizmy działania agonistów układu współczulnego

Związki o działaniu agonistycznym	Mechanizm(-y) działania	Grupa agonistów	Adrenomimetyk/sympatykomimetyk
Adrenalina	Pobudza wszystkie receptory adrenergiczne	Bezpośredni	Adrenomimetyk
Amfetamina	Uwalnianie neuroprzekaźnika do synapsy	Pośredni	Sympatykomimetyk
Dobutamina	Pobudza receptor β_1 -adrenergiczny	Bezpośredni	Adrenomimetyk
Efedryna	Pobudza receptory adrenergiczne i uwalnia neuroprzekaźnik do synapsy	Mieszany	Sympatykomimetyk
Fenylefryna	Pobudza receptor	Bezpośredni	Adrenomimetyk

	α_1 -adrenergiczny (postsynaptyczny)		
Klonidyna	Pobudza receptor α_2 -adrenergiczny (presynaptyczny)	Bezpośredni	Adrenomimetyk/sympatykolit yk
Kokaina	Hamuje zwrotne wchłanianie neuroprzekaźników	Pośredni	Sympatykomimetyk
Pseudoefedryna	Pobudza receptory adrenergiczne i uwalnia neuroprzekaźnik do synapsy	Mieszany	Sympatykomimetyk
Wenlafaksyna	Hamuje zwrotne wchłanianie noradrenaliny i serotoniny	Pośredni	
Moklobemid	Hamuje MAO	Pośredni	

Określ, które ze związków wymienionych w tabeli 1.5 są agonistami selektywnymi, a które nieselektywnymi w stosunku do receptorów adrenergicznych. Podaj, do jakich grup należą (o działaniu bezpośrednim, pośrednim, złożonym) (tab. 1.6).

Tabela 1.6. Rodzaje sympatykomimetyków

	Sympatykomimetyk		
	Bezpośredni (adrenomimetyk)	Złożony	Pośredni
Selektywny dla receptora adrenergicznego	Dobutamina, fenylefryna		
Nieselektywny dla receptorów adrenergicznych	Adrenalina	Efedryna, pseudoefedryna	Amfetamina, kokaina

Rozdział 2. Leki α -adrenomimentyczne

Zadanie 1. Agoniści receptorów α -adrenergicznych – wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału

- Uzupełnij puste miejsca na rycinie 2.1 przedstawiającej wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału receptorów α -adrenergicznych pobudzanych przez adrenalinę.
Receptor α_1 → Białko Gq → fosfolipaza C → IP3 i DAG → \uparrow Ca⁺⁺
Receptor α_2 → Białko Gi → \downarrow cyklaza adenylanowa → \downarrow cAMP → \downarrow Ca⁺⁺
- Jaka jest różnica w lokalizacji w obrębie synapsy funkcji receptora α_1 -adrenergicznego i α_2 -adrenergicznego?
Receptor α_1 -adrenergiczny – błona postsynaptyczna
Receptor α_2 -adrenergiczny – błona presynaptyczna

Zadanie 2. Agoniści receptorów α_1 -adrenergicznych – wskazania do stosowania i działania terapeutyczne

- a) *Na jakie receptory układu współczulnego i w jaki sposób działa fenylefryna?*
 Agonista receptorów α_1
- b) *Jakie zmiany w komórkach mięśni gładkich zachodzą pod wpływem fenylefryny?*
 Uzupełnij puste miejsca na schemacie (ryc. 2.2).
 \downarrow Ca⁺⁺; kalmodulina; kompleks Ca⁺⁺-kalmodulina; Nieaktywna kinaza lekkich łańcuchów miozyny; Aktywna kinaza lekkich łańcuchów miozyny; miozyna nieufosforylowana (nieaktywna); miozyna ufosforylowana (aktywna)
- c) *U tego pacjenta terapeutyczny efekt fenylefryny wynika z jej działania na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych w błonie śluzowej nosa. Jak zmieni się średnica naczyń pod wpływem fenylefryny? – zaznacz na rycinie 2.3, wypełniając przestrzeń między odpowiednimi okręgami.*
 Skurcz naczyń krwionośnych – zmniejszenie światła naczynia
- d) *Jaki efekt kliniczny jest spodziewany po podaniu leku (zaznacz w tabeli, nasilenie których objawów powinno ulec zmniejszeniu)?*

Tabela 2.1. Efekt terapeutyczny fenylefryny

Objaw	Stan podgorączkowy	Ból głowy	Obrzęk i przekrwienie błony śluzowej nosa	Nadmierność wydzieliny śluzowej z nosa	Kichanie
Znoszenie objawu (tak lub nie)	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak

- e) *Jaką drogą, oprócz drogi doustnej, można podawać fenylefrynę jako lek zmniejszający produkcję wydzieliny i poprawiający drożność nosa? Wypełnij tabelę 2.2.*

Tabela 2.2. Efekt działania fenylefryny zależny od drogi podania

Droga podania fenylefryny	Działanie miejscowe czy ogólnoustrojowe?	Zalety i wady drogi podania
Doustna	Ogólnoustrojowe	Zalety – łatwość stosowania Wady – wystąpienie działań niepożądanych ogólnoustrojowych
Donosowa	Miejscowe	Zalety – zmniejszenie działań niepożądanych ogólnoustrojowych Wady – utrudnione stosowanie, dyskomfort podczas aplikacji

- f) *Wymień inne leki, o takim samym mechanizmie działania jak fenylefryna, stosowane jako leki poprawiające drożność nosa. Jakimi drogami są one podawane?*
Nafazolina, ksylometazolina, – podawane donosowo w kroplach

Zadanie 3. Agoniści receptorów α_1 -adrenergicznych – wskazania do stosowania i działania terapeutyczne

- a) *Wymień leki o takim samym mechanizmie działania jak fenylefryna, stosowane w postaci kropli do oczu.*
Nafazolina
- b) *Jakie są wskazania do stosowania tych leków w kroplach do oczu?*
Zapalenie spojówek; w celu zmniejszenia objawów zapalenia spojówek, np. zaczerwienienia. Wskazania można znaleźć w ChPL dla leków tj. nafazolina – krople do oczu.

Zadanie 4. Agoniści receptorów α_1 -adrenergicznych – wskazania do stosowania i działania terapeutyczne

- a) *Jakiej zmiany w wyglądzie źrenicy spodziewasz się u tej kobiety? – zaznacz na rycinie 2.4.*
Rozszerzenie źrenicy
- b) *Czy u tej pacjentki wystąpi zaburzenie akomodacji oka?*
Nie

Zadanie 5. Agoniści receptorów α_1 -adrenergicznych – działania niepożądane

- a) *30-letni mężczyzna z nieżytem nosa zastosował doustnie lek złożony zawierający fenylefrynę. W jaki sposób wpłynie ona na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych? Jaki wpływ może mieć ta zmiana na ciśnienie tętnicze? – zaznacz na wykresie (ryc. 2.5) (przy stosowaniu fenylefryny w dawkach terapeutycznych ten efekt występuje rzadko).*
Skurcz mięśni gładkich → zwężenie naczyń krwionośnych → wzrost ciśnienia tętniczego
- b) *Zmiana ciśnienia tętniczego po podaniu leków uruchamia mechanizmy odruchowe w układzie krążenia.*
↑ ciśnienie tętnicze → baroreceptory w zatoce szyjnej i łuku aorty → ośrodek naczynioruchowy → ↑ aktywność nerwu błędnego → odruchowa bradykardia
- c) *Receptory α_1 -adrenergiczne znajdują się także w zwieraczu wewnętrznym pęcherza moczowego. Jaki wpływ może mieć fenylefryna na funkcję zwieracza (skurcz czy rozluźnienie – zaznacz na rysunku)? Jakiego rodzaju zaburzenia oddawania moczu mogą wystąpić u pacjentów stosujących fenylefrynę doustnie (szczególnie u mężczyzn z przerostem prostaty)? Zaznacz/dorysuj na rycinie 2.7 po prawej, jaka zmiana zachodzi w drogach moczowych pod wpływem leku.*
Skurcz zwieracza → utrudnienie oddawania moczu
- d) *30-letniej kobiecie, uskarżającej się na omdlenia, zawroty głowy, mroczki przed oczami w wyniku hipotonii ortostatycznej, lekarz przepisał midodrynę – selektywnego*

agonistę receptorów α_1 . Pacjentka zauważyła, że po zażyciu leku pojawił się u niej objaw skórny o charakterze „gęsiej skórki” zlokalizowanej na przedramionach. Wyjaśnij mechanizm tego zjawiska, ilustrując zmianę ułożenia włosa pod wpływem leku.

Skurcz mięśnia prowadzi do wyprostowania włosa.

- e) Na podstawie sytuacji pacjentów przedstawionych powyżej wymień w tabeli 2.3 działania niepożądane, jakie mogą towarzyszyć terapii lekami α_1 -adrenomimetycznymi.

Patrz tabela 2.3.

- f) Wiedząc, jakie działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania α_1 -adrenomimetyków, wymień, jakich ostrzeżeń udzielisz pacjentowi, przepisując/wydając z apteki te leki. Jakie są przeciwwskazania do stosowania tej grupy leków?

Tabela 2.3. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania α_1 -adrenomimetyków

Działania niepożądane α_1 -adrenomimetyków	Ostrzeżenia dla pacjenta podczas terapii α_1 -adrenomimetykami	Przeciwwskazania do stosowania α_1 -adrenomimetyków
Wzrost ciśnienia tętniczego	Może podwyższać ciśnienie tętnicze u pacjentów	Nadciśnienie tętnicze
Odruchowa bradykardia	chorujących z powodu nadciśnienia lub innych	Choroby układu sercowo-naczyniowego
Utrudnione oddawanie moczu	chorób sercowo-naczyniowych	Rozrost gruczołu krokowego
Wystąpienie gęsiej skórki	Może nasilać objawy rozrostu gruczołu krokowego	

Więcej przeciwwskazań i ostrzeżeń Czytelnik znajdzie w ChPL preparatów zawierających fenylefrynę.

Zadanie 6. Leki α -adrenomimetyczne – ich zastosowanie w zależności od postaci

Tabela 2.4. Zastosowanie α -adrenomimetyków w zależności od postaci leku

Lek	Droga(-i) podania	Wskazania
Ksylometazolina	Donosowo	Alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa
Nafazolina	Donosowo, dospojówkowo	Nieżyt nosa, zapalenie spojówek
Tetryzolina	Dospojówkowo	Zmniejszanie przekrwienia spojówek u pacjentów z niezakaźnym podrażnieniem oka
Midodryna	Doustnie	Niedociśnienie ortostatyczne wywołane zaburzeniami czynności układu autonomicznego

Fenylefryna	Doustnie Donosowo	Nieżyt nosa
	Dospojówkowo	Rozszerzenia źrenicy w celu wykonania badania dna oka

Zadanie 7. Klonidyna – mechanizm działania

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 2.9) synapsy adrenergicznej miejsce działania klonidyny. Jaki jest wpływ pobudzenia receptora przez klonidynę na przekaznictwo adrenergiczne w tej synapsie? Zaznacz na rysunku.*
Pobudzenie receptora α_2 -adrenergicznego i zahamowanie uwalniania noradrenaliny do szczeliny synaptycznej.
- b) *Jaki jest efekt działania klonidyny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)? Jakie są efekty tych zmian w układzie krążenia? (zaznacz na ryc. 2.10 \uparrow czy \downarrow).*
Nerw błędny \uparrow ; Nerwy współczulne \downarrow ; Skurcz/rozkurcz?; Opór obwodowy \downarrow ; Częstość akcji serca \downarrow ; Siła skurczu \downarrow ; Pojemność minutowa \downarrow ; Ciśnienie krwi \downarrow
- c) *Narysuj na układzie współrzędnych zmiany ciśnienia tętniczego po podaniu dożylnym klonidyny. Zaznacz na rycinie 2.11, czy jest to działanie ośrodkowe czy obwodowe oraz jakie receptory odpowiadają za zmiany ciśnienia.*
Początkowo wzrost ciśnienia tętniczego – działanie obwodowe, pobudzenie receptorów α_1 -adrenergicznych; następnie obniżenie ciśnienia tętniczego – działanie ośrodkowe, pobudzenie receptorów α_2 -adrenergicznych.
- d) *Jakie zmiany receptorowe mogą nastąpić podczas przewlekłego stosowania klonidyny i – w związku z tym – jakie objawy mogą wystąpić w trakcie terapii i przy nagłym jej przerwaniu? Zaznacz w tabeli 2.5.*

Tabela 2.5. Objawy występujące w trakcie terapii klonidyną i po nagłym jej zakończeniu

Objaw	Początek terapii	Kontynuacja	Po nagłym odstawieniu
Drżenie rąk			+
Gęsia skórka			+
Kołatanie serca			+
Lęk			+
Nadmierna senność	+	+	
Omdlenia ortostatyczne	+		Wzrost ciśnienia

Spadek ciśnienia tętniczego		+	
Uderzenia gorąca	+		
Zaczerwienienie twarzy	+		

Zadanie 8. Zastosowanie klonidyny

Zadanie polegające na stymulacji Czytelnika do poszukiwania.

Zadanie 9. Zastosowania terapeutyczne pochodnych klonidyny

Tabela 2.6. Zastosowania terapeutyczne pochodnych klonidyny

	Droga podania	Zastosowanie terapeutyczne
Brymonidyna	Dospojówkowo	Jaskra z otwartym kątem przesączania, nadciśnienie oczne
Apraklonidyna	Dospojówkowo	Profilaktyka i zmniejszanie wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego po operacji oka
Tyzanidyna	Doustnie	Wzmoczone napięcie mięśni szkieletowych

Zadanie 10. Mechanizm działania metyldopy

- Co oznacza w tym wypadku pojęcie fałszywego przekaźnika i jak działa α -metyldopa? α -metylonoradrenalina*
- Jaki mechanizm działania wykazuje fałszywy przekaźnik powstały z metyldopy w porównaniu z noradrenaliną?*
Powstający fałszywy neuroprzekaźnik pobudza presynaptyczny receptor α_2 -adrenergiczny i hamuje uwalnianie noradrenaliny.
- Zaznacz na rycinie 2.13 receptory, na które działa metabolit powstały z metyldopy.*

Pobudza receptor α_2 -adrenergiczny i hamuje uwalnianie noradrenaliny.

Zadanie 11. Porównanie klonidyny z metyldopą

Tabela 2.7. Porównanie klonidyny z metyldopą

Opis	Klonidyna	Metyldopa
Jest prekursorem α -metylonoradrenaliny – wstaw „+” lub „-”	-	+
Silniej pobudza receptory α_2 -adrenergiczne niż α_1 -adrenergiczne	+	+
Jest agonistą receptora imidazolowego I ₁ zlokalizowanego w jądrze siatkowatym bocznym pnia	+	-

mózgu α_2 -adrenergicznego		
Zaznacz, który z leków działa tylko ośrodkowo, a który ma działanie ośrodkowe i obwodowe	Ośrodkowe i obwodowe	Ośrodkowe

Zadanie 12. Działanie klonidyny i metyldopy na układ współczulny

Zastanów się, czy ze względu na ich wpływ na aktywność układu współczulnego należy je zaliczyć do sympatykolytyków czy sympatykomimetyków

Sympatykolytyków

Rozdział 3. Leki β -adrenomimetyczne

Zadanie 1. Agoniści receptorów β -adrenergicznych – wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału

- a) *Uzupełnij puste miejsca na rycinie 3.1 przedstawiającej wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału receptorów β -adrenergicznych pobudzanych przez izoprenalinę.*

Izoprenalina \rightarrow Receptor β_1 i β_2 \rightarrow Białko Gs \rightarrow \uparrow cyklaza adenylanowa \rightarrow \uparrow cAMP

- b) *Podaj w tabeli przykłady względnie selektywnych β_1 - i β_2 -adrenomimetyków.*

Tabela 3.1. Przykłady β_1 - i β_2 -adrenomimetyków

Przykłady β_1 -adrenomimetyków	Przykłady β_2 -adrenomimetyków
Dobutamina	Fenoterol

Zadanie 2. Działanie agonisty receptora β_1 -adrenergicznego na serce

Jakie zmiany wywołał ten lek w komórkach węzła zatokowego i w kardiomiocytach (zaznacz na ryc. 3.2)?

\uparrow cAMP; PKA; Fosforylacja kanałów wapniowych; \uparrow napływ Ca^{++} do komórek; \uparrow szybkość spoczynkowej depolaryzacji i narastania potencjału czynnościowego; Uwalnianie wapnia z siateczki śródplazmatycznej; wzrost siły skurczu mięśnia sercowego (wykres do uzupełnienia)

Zadanie 3. Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych – mechanizm działania terapeutycznego

- a) *Na jakie receptory układu współczulnego i w jaki sposób działa formoterol? Agonista receptorów β_2*
- b) *Jakie zmiany w komórkach mięśni gładkich oskrzeli zachodzą pod wpływem formoterolu? Zaznacz przebieg szlaku, który jest aktywowany w komórce mięśnia gładkiego bez obecności formoterolu i w jaki sposób ulega on zmianie po pobudzeniu receptora przez formoterol. Uzupełnij puste miejsca na schemacie (ryc. 3.3).*

↑cAMP; Aktywna kinaza lekkich łańcuchów miozyny; Nieaktywna kinaza lekkich łańcuchów miozyny; Miozyna nieufosforylowana (nieaktywna); Miozyna ufosforylowana (aktywna); Fosfataza lekkich łańcuchów miozyny

- c) *Jaki jest efekt działania formoterolu na przepływ powietrza w drogach oddechowych?*
Zwiększa

Zadanie 4. Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych – właściwości farmakokinetyczne i ich wpływ na zastosowanie leków

- a) *Oprócz formoterolu do powszechnie stosowanych leków bronchodylatacyjnych należą fenoterol, salbutamol i salmeterol. Na poniższym schemacie, ilustrującym czas działania bronchodylatorów, dopasuj prostokąty do wszystkich czterech nazw leków. Salbutamol i fenoterol/formoterol/salmeterol*

- b) *Uporządkuj wymienione leki w tabeli 3.2.*

Tabela 3.2. Początek działania i czas działania leków β_2 -adrenomimetycznych

Początek działania	Czas działania		
	Krótki – 4–6 h	Długi – ok. 12 h	Bardzo długi – ok. 24 h
Szybki – po 1–5 min	Fenoterol, salbutamol	Formoterol	Olodaterol
Pośredni – w ciągu 15 min			Indakaterol Wilanterol
Wolny – po 30 min		Salmeterol	

- c) *Które bronchodylatory można stosować doraźnie, kiedy zachodzi konieczność szybkiego odwrócenia skurczu oskrzeli? Które leki nadają się do stosowania w leczeniu podtrzymującym?*

Tabela 3.3. Zastosowania leków bronchodylatacyjnych

Leki do stosowania doraźnego	Leki do stosowania w leczeniu podtrzymującym
Fenoterol	Formoterol
Formoterol	Indakaterol
Salbutamol	Olodaterol
	Salmeterol
	Wilanterol

Zadanie 5. Grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych

Wyjaśnij, co oznacza skrót SABA, a co LABA. Podaj przykłady leków. Który lek z grupy LABA będzie stosował ten pacjent – uzasadnij odpowiedź?

Tabela 3.4. Grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych

	SABA	LABA
Rozwiń skrót	Short-acting beta-	Long-acting beta-agonists

	agonists	
Początek działania leku	1–5 min	Różny, w zależności od leku
Czas działania leku	4–6 h	Ok. 12 h i dłużej
Przykłady leków	fenoterol	Salmeterol

Zadanie 6. Aktywność i selektywność agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych

- Określ, które leki – agonisci receptora β_2 – są agonistami pełnymi, a które częściowymi. Aktywność wewnętrzna równa 1 – pełny agonista; aktywność wewnętrzna poniżej 1 – częściowy agonista.
- Uporządkuj leki – agonistów receptora β_2 – w kolejności od najmniej do najbardziej wybiórczego wobec receptora β_2 .
Izoprenalina, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol

Zadanie 7. Działania niepożądane agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych

- Określ na podstawie ryciny 3.5, jakie działania niepożądane agonistów receptora β_2 -adrenergicznego mogą wynikać z ich działania na wskazane narządy i czy wynikają one z pobudzenia receptorów β_2 - czy β_1 -adrenergicznych.

Tabela 3.6. Działania niepożądane agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych

	Narząd	Działanie niepożądane	Receptor
A	Naczynia krwionośne	Rozkurcz \rightarrow ↓ ciśnienie	β_2 -adrenergiczny
B	Węzeł zatokowy	Odruch z baroreceptorów \rightarrow przyspieszenie akcji serca	β_1 -adrenergiczny
C	Węzeł zatokowy	Przyspieszenie akcji serca	β_1 -, β_2 -adrenergiczny
D	Mięsień sercowy	Inotropizm dodatni	β_1 -adrenergiczny
E	Mięsień szkieletowy	Drżenia	β_2 -adrenergiczny

- Porównaj ChPL bronchodylatorów z tabeli 3.5, aby się przekonać, czy różnice farmakologiczne selektywności receptorowej znajdują odzwierciedlenie w danych klinicznych.
Do własnej analizy według polecenia
- Jakimi drogami można podawać agonistów receptora β_2 ? Która droga podania stwarza największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Wziewnie, doustnie, dożylnie.
Doustna i dożylna
- Na poniższym wykresie (ryc. 3.6) przedstawiono zależność dawka–efekt w działaniu na mięśniówkę gładką oskrzeli (linia ciągła) i częstość akcji serca (linia przerywana) dla izoprenaliny. Narysuj analogiczne pary krzywych dla fenoterolu i formoterolu w odniesieniu do aktywności izoprenaliny wobec receptora β_1 wynoszącej 1,0.

Im większa selektywność, tym niższa dawka powoduje rozszerzenie oskrzeli (przesunięcie krzywej w lewo) i tym wyższa dawka powoduje przyspieszenie akcji serca (przesunięcie krzywej w prawo).

- e) *Jakie mogą być konsekwencje kliniczne odmiennej aktywności wewnętrznej β_2 -drenomimetyków?*

Im większa aktywność wewnętrzna, tym niższa dawka.

Zadanie 8. Wpływ agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych na stężenie glukozy i potasu we krwi

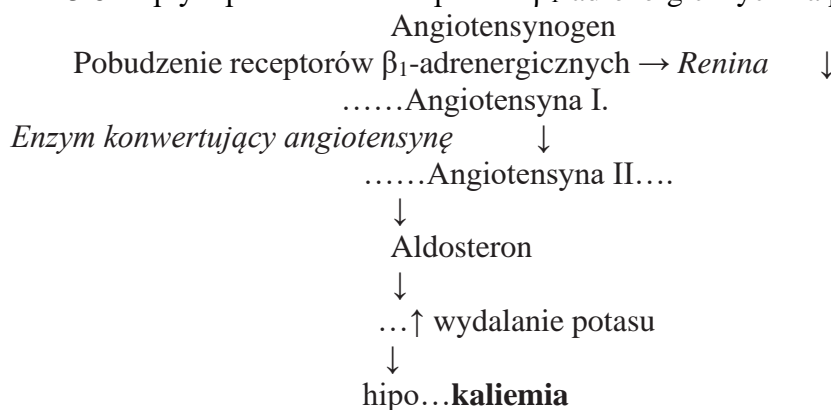
Uzupełnij puste miejsca na schemacie (ryc. 3.7), określ, jaki może być efekt działania agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych na stężenie glukozy i potasu we krwi (Ag – agonista receptora).

Rycina 3.7. Wpływ agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych na stężenie glukozy i potasu we krwi

Pobudzenie receptora β_2 w wątrobie \rightarrow \uparrow glikogenoliza \rightarrow \uparrow stężenie glukozy we krwi \rightarrow \uparrow uwalnianie insuliny z trzustki \rightarrow pobudzenie receptora insulinowego w mięśniach szkieletowych \rightarrow aktywacja Na^+/K^+ ATP-azy \rightarrow \uparrow transport potasu do komórek mięśni szkieletowych

Pobudzenie receptora β_2 w mięśniach szkieletowych \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow aktywacja Na^+/K^+ ATP-azy \rightarrow \uparrow transport potasu do komórek mięśni szkieletowych

Rycina 3.8. Wpływ pobudzenia receptorów β_1 -adrenergicznych na poziom potasu



Rozdział 4. Aminy katecholowe i leki o działaniu złożonym

Zadanie 1. Działania adrenaliny w układzie krążenia

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 4.1), jak zmieni się średnica naczyń krwionośnych pod wpływem małej i dużej dawki adrenaliny oraz które receptory są odpowiedzialne za te zmiany. Zwróć uwagę na odmienną gęstość receptorów w różnych łożyskach naczyniowych: α_1 -adrenergiczne (naczynia skóry, trzewi, mięśni szkieletowych) i β_2 -adrenergiczne (naczynia mięśni szkieletowych).*

Rycina 4.1. Działanie małej i dużej dawki adrenaliny na naczynia krwionośne
mała dawka – rozszerzenie – receptory β_2 -adrenergiczne, duża dawka – zwężenie – receptory α_1 -adrenergiczne

- b) *Jak zmieni się całkowity opór obwodowy (TPR, total peripheral resistance) po podaniu pacjentowi małej i dużej dawki adrenaliny? Dorysuj odpowiednie słupki na wykresie. Pobudzenie których receptorów jest odpowiedzialne za te zmiany?*

Rycina 4.2. Działanie małej i dużej dawki adrenaliny na całkowity opór obwodowy
 mała dawka – zmniejszenie TPR – receptory β_2 -adrenergiczne, duża dawka – wzrost TPR – receptory α_1 -adrenergiczne

Zadanie 2. Działanie adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym

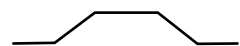
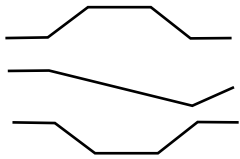

- a) *Jakie działania ratujące życie wywarła adrenalina u tej pacjentki? Uzupełnij tabelę 4.1, podając receptory, na które zadziałał lek i efekty działania adrenaliny.*

Tabela 4.1. Działania adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym

Narząd		Receptor	Efekt działania adrenaliny w narządzie	Efekt kliniczny
Serce	Węzeł zatokowy	β_1	Chronotropizm +	Wzrost ciśnienia tętniczego
	Mięsień sercowy	β_1	Inotropizm +	
Naczynia krwionośne		α_1	Skurcz	
Oskrzela		β_2	Rozkurcz	Zwiększenie światła oskrzeli

- b) *Uzupełnij tabelę 4.2, wyjaśniając mechanizm przedstawionych zmian parametrów hemodynamicznych, które wystąpiły u kobiety po wstrzyknięciu adrenaliny.*

Tabela 4.2. Zmiany parametrów hemodynamicznych pod wpływem adrenaliny

	Zmiany parametrów hemodynamicznych po podaniu adrenaliny	Które receptory odpowiadają za przedstawione efekty	W jakim narządzie są zlokalizowane te receptory?
HR (częstość)		β_1 -adrenergiczne	Węzeł zatokowy w sercu
BP (ciśnienie skurczowe, średnie i rozkurczowe)		β_1 -adrenergiczne β_1 - i β_2 -adrenergiczne	Węzeł zatokowy w sercu i mięsień sercowy W naczyniach krwionośnych
TPR		β_2 -adrenergiczne	W naczyniach krwionośnych

- c) *Uzupełnij tabelę dotyczącą podawania adrenaliny samodzielnie przez pacjenta oraz przez lekarza. Jak często lekarz może, w razie potrzeby, powtarzać podawanie adrenaliny?*

Tabela 4.3. Dawkowanie i drogi podawania adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym

Osoba podająca lek	Dawka adrenaliny	Droga podania adrenaliny
Osoba uczulona	300–500 µg	Domięśniowo
Lekarz	500 µg	Domięśniowo (zalecana), dożylnie (w szczególnych przypadkach)

- d) *Adrenalinę można podać innymi drogami w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego? Wyjaśnij dlaczego?*

Dożylnie – po rozcieńczeniu (10-krotnym lub większym); wyłącznie u pacjentów w ciężkim, zagrażającym życiu wstrząsie lub w sytuacjach szczególnych, np. w trakcie znieczulenia ogólnego. Związane z większym ryzykiem wystąpieniem powikłań niż podanie domięśniowe (zaburzenia rytmu serca mogące prowadzić do zatrzymania czynności serca; nagły wzrost ciśnienia tętniczego mogący prowadzić do wylewu krwi do mózgu)

Podskórnie – nie.

Doustnie – nie – adrenalina jest rozkładana w przewodzie pokarmowym.

Zadanie 3. Zastosowanie katecholamin w różnych rodzajach wstrząsu

- a) *Uzupełnij w tabeli 4.4 informacje dotyczące wpływu adrenaliny i noradrenaliny na parametry hemodynamiczne i układ oddechowy.*

Tabela 4.4. Działania katecholamin

	Adrenalina	Noradrenalina
Pobudzone receptory	α_1 -, α_2 -, β_1 i β_2 -adrenergiczne	α_1 -, α_2 - β_1 -adrenergiczne
Częstość akcji serca	Wzrasta	Odruchowe zwolnienie
Objętość wyrzutowa	Wzrasta	Wzrasta lub bez zmian
Pojemność minutowa	Wzrasta	Wzrasta lub bez zmian
Ciśnienie skurczowe	Wzrasta	Wzrasta
Ciśnienie rozkurczowe	Spada lub wzrasta	Wzrasta
Średnie ciśnienie tętnicze	Spada lub wzrasta	Wzrasta
Przepływ powietrza w drogach oddechowych	Wzrasta	Brak wpływu

- b) *Opierając się na informacjach z tabeli 4.4, wyjaśnij, dlaczego przyjmuje się, że adrenalina (a nie noradrenalina) jest lekiem pierwszego rzutu we wstrząsie anafilaktycznym, a noradrenalina (a nie adrenalina) jest lekiem pierwszego rzutu we wstrząsie septycznym.*

Wynika z odmiennego wpływu na różne receptory adrenergiczne (różnice we wpływie na oskrzela i na ciśnienie tętnicze).

Zadanie 4. Wskazania do stosowania katecholamin

- a) *Zaznacz w tabeli 4.5 pobudzenie, których receptorów adrenergicznych jest istotne w poszczególnych wskazaniach. Określ, która z katecholamin może być stosowana w tym wskazaniu.*

Tabela 4.5. Wskazania do stosowania katecholamin

Wskazanie	Pobudzone receptory	Stosowana(-e) katecholamina(-y)
Zatrzymanie krążenia	β_1 i α_1 -adrenergiczne	Adrenalina
Lek kurczący naczynia dodawany do leku miejscowo znieczulającego	α_1 -adrenergiczne	Adrenalina i noradrenalina
Skurcz oskrzeli nieustępujący po innych lekach	β_2 -adrenergiczne	Adrenalina

- b) *Jakie działanie nefarmakologiczne jest konieczne u pacjenta z zatrzymaniem krążenia, aby adrenalina dotarła do miejsca działania.*

Masaż serca

Zadanie 5. Działanie dopaminy

- a) *Odszukaj w ChPL dopaminy, jaki zakres dawek odpowiada dawce małej, średniej i dużej. Uzupełnij tabelę 4.6 i dokończ rycinę poniżej.*

Tabela 4.6. Dawki dopaminy

Dawka	$\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$
Mała	0,5–2 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$
Średnia	2–10 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$
Duża	Powyżej 10 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$

Rycina 4.3. Działanie receptorowe dopaminy w zależności od dawki

Od dołu rysunku – receptory dopaminergiczne/ receptory β_1 -adrenergiczne /receptory α_1 -adrenergiczne

- b) *Dopasuj w tabeli 4.7 dawki dopaminy do narządów/naczyń, na które działają. Podaj efekty działania dopaminy na narządy/naczynia. Za pośrednictwem jakich receptorów dopamina wpływa na funkcje tych narządów/naczyń?*

Tabela 4.7. Działanie dopaminy w zależności od dawki

		Tętnice nerkowe i trzewne	Serce	Naczynia krwionośne
Receptory		Dopaminergiczne	β_1 -adrenergiczne	α_1 -adrenergiczne
Zakres dawek	Mała	Zwiększenie przepływu nerkowego		
	Średnia	Zwiększenie przepływu nerkowego i działanie inotropowo dodatnie		
	Duża	Zwiększenie przepływu nerkowego, działanie inotropowo dodatnie oraz zwężenie naczyń obwodowych i wzrost ciśnienia tętniczego		

Zadanie 6. Leki sympatykomimetyczne o działaniu złożonym

- a) Wyjaśnij mechanizm sympatykomimetycznego działania efedryny i pseudoefedryny. Uwalnianie noradrenaliny z ziarnistości i pobudzanie receptorów adrenergicznych.
- b) Porównaj właściwości efedryny i pseudoefedryny (tab. 4.8).

Tabela 4.8. Właściwości efedryny i pseudoefedryny

	Efedryna	Pseudoefedryna
Pochodzenie (związek naturalny/półsyntetyczny), jeśli naturalny, to skąd można pozyskać?	Naturalny z rośliny: przęśl chińska (<i>Ephedra sinica</i>)	Półsyntetyczny
Dystrybucja – przechodzenie przez barierę krew–mózg – wstaw „tak” lub „nie”	Tak	Nie (bardzo słabo)
Działania niepożądane	Bezsenność, wzrost ciśnienia tętniczego tachykardia	wzrost ciśnienia tętniczego tachykardia
Przynależność do środków dopingujących	Tak	Tak
Różnica w budowie chemicznej	Enancjomery o konfiguracji 1S,2R i 1S,2R	Enancjomery o konfiguracji 1S,2S i 1R,2R

Zadanie 7. Efedryna jako środek dopingujący

Jaki efekt był oczekiwany, a jaki został osiągnięty? Wypełnij tabelę 4.9.

Tabela 4.9. Efekty działania efedryny w zależności od dawki

	Efekt oczekiwany	Efekt uzyskany na skutek przedawkowania
Wpływ na naczynia krwionośne w mięśniach	Rozkurcz	Skurcz
Wpływ na podaż tlenu i glukozy	Zwiększona podaż	Zmniejszona podaż
Wpływ na mięśnie szkieletowe	Poprawa pracy mięśni	Oslabienie pracy mięśni
Wpływ na serce i ciśnienie tętnicze	Przyspieszenie akcji serca, umiarkowany wzrost ciśnienia	Tachykardia, uczucie kołatania serca, nadmierny wzrost ciśnienia
Wpływ na OUN	Niewielkie pobudzenie	Niepokój, gonitwa myśli

Rozdział 5. Leki α -adrenolityczne

Zadanie 1. Charakterystyka nioselektywnych leków α -adrenolitycznych

- a) *Scharakteryzuj, uzupełniając tabelę 5.1, nioselektywnych antagonistów receptorów α -adrenergicznych.*

Tabela 5.1. Charakterystyka nioselektywnych leków α -adrenolitycznych

	Fenoksybenzamina	Fentolamina
Blokowane receptory	α_1 - i α_2 -adrenergiczne	α_1 - i α_2 -adrenergiczne
Antagonista kompetycyjny/niekompetycyjny	Antagonista niekompetycyjny	Antagonista kompetycyjny
Antagonista odwracalny/nieodwracalny	Nieodwracalny	Odwracalny
Czas działania	≥ 3 dni ($T_{1/2} \cong 24$ h)	30–45 min (IM); 15–30 min (IV); $T_{1/2}$ 19 min (IV)
Wskazania do stosowania	Guz chromochłonny nadnerczy	Guz chromochłonny nadnerczy (nadciśnienie podczas zabiegu usuwania), podanie adrenaliny lub adrenaliny w obwodowe części ciała, przełom nadciśnieniowy

- b) *Na wykresie (ryc. 5.1) przedstawiono zależność dawka–efekt dla naczyniokurczącego działania noradrenaliny (skurcz fragmentu ściany tętnicy skórnej *in vitro*). Narysuj, w jaki sposób zmieni się przebieg krzywej, jeżeli do układu, przed dodaniem noradrenaliny, zostanie dodana fenoksybenzamina (antagonista niekompetycyjny) lub fentolamina (antagonista kompetycyjny). W rozwiązaniu tego zadania może pomóc Ci zadanie z FOiK, rozdz. 12, zad. 5 i 6.*

Rycina 5.1. Zmiana efektu działania noradrenaliny w obecności fenoksybenzaminy i fentolaminy

Fenoksybenzamina przesuwają krzywą w dół i lekko w prawo, zmniejsza efekt noradrenaliny.

Fentolamina przesuwają krzywą w prawo, noradrenalina wykaże ten sam efekt, ale przy wyższej dawce.

Zadanie 2. Wskazania do stosowania selektywnych leków α_1 -adrenolitycznych

- a) *Zaznacz, który z poniżej wymienionych leków należy do selektywnych α_1 -adrenolityków.*
Alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna
- b) *Zaznacz na schematach (ryc. 5.2) efekt zablokowania receptorów α_1 -adrenergicznych na naczynia krwionośne oraz zwieracz pęcherza moczowego i cewkę moczową. Rozkurcz naczyń krwionośnych, rozkurcz zwieracza pęcherza moczowego.*
- c) *Uzupełnij schemat (ryc. 5.3) – określ podtypy receptorów α_1 -adrenergicznych w naczyniach krwionośnych (w osi rysunku) i w drogach moczowych, podaj, jakie leki są antagonistami tych receptorów (uzupełnij pola w prostokątach) i jak te leki wpływają na ciśnienie tętnicze (wykropkowane miejsca w prostokątach na dole).*

Rycina 5.3. Działanie antagonistów różnych podtypów receptorów α_1 -adrenergicznych Odpowiedź czytelnik znajdzie w zadaniu 5/43.

- d) *Biorąc pod uwagę wpływ różnych antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych i dróg moczowych, określ wskazania do stosowania poszczególnych leków (umieść je w odpowiednich miejscach na ryc. 5.4).*

Rycina 5.4. Wskazania do stosowania antagonistów różnych podtypów receptorów α_1 -adrenergicznych

Nadciśnienie tętnicze – doksazosyna i terazosyna; łagodny rozrost prostaty – alfuzosyna i tamsulozyna

Zadanie 3. Działanie doksazosyny *in vitro* vs *in vivo*

Zadanie do przemyślenia. Należy wziąć pod uwagę neuroprzekaznik, który prowadzi do skurczu.

Zadanie 4. Działania niepożądane selektywnych leków α_1 -adrenolitycznych

- a) *Na jakie działania niepożądane mogą się skarżyć pacjenci podczas stosowania doksazosyny? Wypełnij tabelę 5.2.*

Tabela 5.2. Działania niepożądane selektywnych leków α_1 -adrenolitycznych

Pacjent A	Pacjent B
Np. odruchowa tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie twarzy, zatkanie nosa, nietrzymanie moczu	Np. odruchowa tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie twarzy, zatkanie nosa, niskie ciśnienie tętnicze (osłabienie, senność, zawroty głowy, omdlenia)

- b) *Aby zmniejszyć nasilenie działań niepożądanych u pacjenta B, lekarz zamienił doksazosynę na...*
Np. na tamsulozynę
- c) *Zaznacz w tabeli 5.3, które z niżej wymienionych działań niepożądanych mogą wystąpić podczas stosowania selektywnych leków α_1 -adrenolitycznych.*

Tabela 5.3. Działania niepożądane selektywnych leków α_1 -adrenolitycznych

Działanie niepożądane	+ / ++ lub –	Wyjaśnij mechanizm działania niepożądanego leków α_1 -adrenolitycznych
Bradykardia	–	
Uczucie kołatania serca	+	Odruchowa tachykardia
Nietrzymanie moczu	+	Rozkurcz zwieracza wewnętrznego cewki moczowej
Omdlenie przy wstawaniu	++	Hipotonia ortostatyczna na skutek zablokowania

rano z łóżka lub w nocy		receptorów α_1 w naczyniach
Utrudnione oddawanie moczu	–	
Zatkany nos, obrzęk błon śluzowych nosa	+	Rozszerzenie naczyń krwionośnych w błonie śluzowej nosa
Zawroty głowy	+	Obniżenie ciśnienia

Zadanie 5. Różnice między lekami α_1 -adrenolitycznymi

Podane poniżej leki są sugestią autorów:

Pacjent A – alfuzosyna; Pacjent B – tamsulozyna, Pacjent C – doksazosyna

Zadanie 6. Urapidy

Urapidil wykazuje działanie obwodowe i ośrodkowe. Określ na rycinie 5.5, na czym polega każde z tych działań.

Blokowanie postsynaptycznego receptora α_1 -adrenergicznego/rozszerzenie naczyń żylnych i tętniczych.

Aktywacja receptorów α_2 i 5-HT_{1A}/zapobiega odruchowemu pobudzeniu układu współczulnego.

Rozdział 6. Leki β -adrenolityczne

Zadanie 1. Podziały leków β -adrenolitycznych

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 6.1), które receptory są blokowane przez leki selektywne, a które przez leki nieselektywne. Który podtyp receptora przeważa w danym narządzie? Na podstawie informacji podanych w tabeli 6.1 podziel β -adrenolityki na β_1 -selektywne i nieselektywne.*

Rycina 6.1. Selektowność leków β -adrenolitycznych

β -adrenolityki nieselektywne – blokują receptory β_1 -adrenergiczne (przeważają w sercu) i receptory β_2 -adrenergiczne (występują w naczyniach krwionośnych i drogach oddechowych).

β -adrenolityki selektywne – blokują receptory β_1 -adrenergiczne (przeważają w sercu).

Tabela 6.1. Selektowność leków β -adrenolitycznych

Najbardziej selektywny lek wobec receptora β_1 -adrenergicznego to ten z najwyższą wartością selektowności β_1/β_2 .

- b) *Leki β -adrenolityczne zazwyczaj dzieli się na trzy generacje w zależności od ich selektowności i dodatkowego działania naczyniorozszerzającego. W tabeli 6.2 podaj przykłady leków z każdej generacji.*

Tabela 6.2. Generacje leków β -adrenolitycznych

Generacja	Selektowność w stosunku do receptorów β_1 (wpisz + lub –)	Działanie naczyniorozszerzające (wpisz + lub –)	Przykłady leków
-----------	---	---	-----------------

I	-	-	Propranolol, tymolol
II	+	-	Acebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol
III	-	+	Labetalol, karwedilol
	+	+	Betaksolol, celiprolol, nebiwolol

Zadanie 2. Działania leków β -adrenolitycznych na serce

Rycina 6.2. Działania leków β -adrenolitycznych na serce

Ujemne działanie chronotropowe, dromotropowe, inotropowe, batmotropowe.

Dodatnie działanie lusitropowe.

Zadanie 3. Mechanizmy działania naczyniorozszerzającego leków β -adrenolitycznych III generacji

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 6.3), na które punkty uchwytu działają poszczególne β -adrenolityki naczyniorozszerzające oraz czy jest to działanie pobudzające, czy hamujące?*

Rycina 6.3. Mechanizmy działania naczyniorozszerzającego leków β -adrenolitycznych III generacji

Podane w tabeli 6.3.

- b) *Wpisz w tabeli 6.3 nazwy międzynarodowe β -adrenolityków wykazujących określone działanie w naczyniach.*

Tabela 6.3. Mechanizmy działania naczyniorozszerzającego leków β -adrenolitycznych III generacji

Działanie	Nazwy międzynarodowe leków
Blokuje receptor α_1 -adrenergiczny	Labetalol, karwedilol
Pobudza receptor β_2 -adrenergiczny	Celiprolol
Pobudza receptor β_3 -adrenergiczny	Nebiwolol
Uwalnia tlenek azotu	Nebiwolol
Blokuje kanały wapniowe	Betaksolol

Zadanie 4. Wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych

- a) *Uzupełnij tabelę 6.4. Wymień wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych. Dla każdego wskazania podaj przykłady leków oraz określ, do której generacji one należą.*

Tabela 6.4. Wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych

Podano tylko przykłady, aby naprowadzić Czytelnika.

Wskazania	Przykłady leków	Generacja
-----------	-----------------	-----------

Choroby układu krążenia: Choroba niedokrwienna serca Niewydolność serca	Metoprolol Karwedilol	II III
Choroby poza układem krążenia: Jaskra Drżenie samoistne	Timolol Propranolol	I I

- b) *Które generacje leków β -adrenolitycznych są preferowane w chorobach układu krążenia, a które w schorzeniach spoza układu krążenia?*
II i III w chorobach układu krążenia, I w innych.
- c) *W grupie β -adrenolityków występuje wiele leków, który najlepiej zastosować w określonej sytuacji. Dla każdego pacjenta zaproponuj odpowiedni dla niego β -adrenolityk (tab. 6.5).*

Tabela 6.5. Dobór β -adrenolityku dla pacjenta

Opis przypadku	Wybrany β -adrenolityk
Pacjentka, lat 40, z częstymi napadami migreny (> 15 dni w miesiącu z migrenowym bólem głowy); zdecydowano o rozpoczęciu stosowania leku zmniejszającego częstość napadów migreny	Propranolol
66-letni mężczyzna z dysfunkcją skurczową lewej komory (EF 35%) w II okresie hemodynamicznym wg NYHA. Zaproponuj lek, który u tego pacjenta zmniejszy ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	Bisoprolol
Pacjent ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego i postępującym zanikiem nerwu wzrokowego, dodatkowo pacjent ma centralne zmętnienie soczewki	Betaksolol
50-letni mężczyzna, u którego pojawiło się samoistne drżenie rąk	Propranolol
26-letnia kobieta, która zaczęła prowadzić kursy szybkiego czytania i okazało się, że ma bardzo dużą treść przed wystąpieniami publicznymi, której towarzyszą somatyczne objawy lęku	Propranolol

Zadanie 5. Zastosowanie β -adrenolityków w nadczynności tarczycy

Wymień właściwości leku i objawy, które zadecydowały o przepisaniu pacjentce propranololu.

Objawy: przyspieszony miarowy rytm serca, drżenie rąk.

Właściwości: hamowanie układu autonomicznego i hamowanie przekształcania hormonu T4 w T3.

Zadanie 6. Działania leków β -adrenolitycznych w chorobach serca

Wymień sytuacje/choroby, w których działanie β -adrenolityków na wskazane struktury serca jest korzystne oraz jakie objawy niepożądane mogą być konsekwencją tych działań (tab. 6.6).

Tabela 6.6. Efekty działania leków β -adrenolitycznych na serce

Struktura w sercu	Sytuacje/choroby, w których działanie β -adrenolityków na daną strukturę jest korzystne	Objawy niepożądane wynikające z działania β -adrenolityków na daną strukturę
Węzeł zatokowy	Tachykardia	Bradykardia
Węzeł przedsionkowo-komorowy i pęczek Hisa	Migotanie przedsionków	Blok przedsionkowo-komorowy
Mięsień sercowy	Choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca	Zmniejszenie objętości wyrzutowej

Zadanie 7. Aktywność wewnętrzna leków β -adrenolitycznych

- Wymień β -adrenolityki, które wykazują wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną. Acebutolol, celiprolol, pindolol
- Wykres (ryc. 6.4) przedstawia zależność dawka–efekt izoprenaliny (I) i metoprololu (M) w kurczliwości mięśnia sercowego. Narysuj analogiczną krzywą dla β -adrenolityku wykazującego wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną (acebutolol).
Krzywa jak dla częściowego agonisty (FOiK).

Zadanie 8. Działania niepożądane leków β -adrenolitycznych

Do podanego działania dopisz, blokowanie którego receptora za nie odpowiada (β_1/β_2) i wpisz przykład leku, który może takie działanie wykazywać (tab. 6.7).

Tabela 6.7. Działanie β -adrenolityków w zależności od wpływu na podtyp receptora

	Receptor odpowiedzialny za działanie	Przykład leku, który w szczególności wywołuje takie działanie
Bradykardia	β_1	Metoprolol
Skurcz oskrzeli	β_2	Propranolol
Maskowanie objawów hipoglikemii	β_2	Propranolol
Hiperkaliemia	β_1	Metoprolol
Blok przedsionkowo-komorowy	β_1	Metoprolol
Pogorszenie kurczliwości mięśnia sercowego	β_1	Metoprolol
Zimne kończyny	β_2	Propranolol
Pogorszenie sprawności seksualnej mężczyzn	β_2	Propranolol

Zadanie 9. Przeciwwskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych

U którego z wymienionych pacjentów stosowanie leków β -adrenolitycznych jest przeciwwskazane lub ich stosowanie wymaga szczególnej ostrożności? Uzupełnij tabelę 6.8.

Tabela 6.8. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych

	Stosowanie β-adrenolityków wskazane/przeciwwskazane/wymaga szczególnej ostrożności	Uzasadnienie
Mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym i akcją serca do 50 uderzeń/min	Przeciwwskazanie	Dalsze zwolnienie akcji serca może spowodować objawową bradykardię
Kobieta z nadciśnieniem tętniczym i tachykardią zatokową	Wskazanie	Zwalniają akcję serca i obniżają ciśnienie tętnicze
Kobieta z chorobą niedokrwienną serca i miażdżycą naczyń obwodowych	Przeciwwskazanie/szczególna ostrożność i dobór β_1 -adrenolityku naczyniorozszerzającego	Zmniejsza zapotrzebowanie serca na tlen (+), niewłaściwy β -adrenolityk może obkurczać naczynia (-)
Kobieta z chorobą niedokrwienną serca i astmą oskrzelową	Przeciwwskazanie/szczególna ostrożność i dobór β_1 -adrenolityku kardioselektywnego	Zmniejsza zapotrzebowanie serca na tlen (+), nieselektywny β -adrenolityk może spowodować skurcz oskrzeli (-)
Mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym i astmą oskrzelową źle kontrolowaną	Przeciwwskazanie	Ze względu na możliwy skurcz oskrzeli
Mężczyzna z tachykardią POChP	Z dużą ostrożnością i dobór β_1 -adrenolityku kardioselektywnego	Zwalnia akcję serca (+), ale nieselektywny β -adrenolityk może spowodować skurcz oskrzeli (-)
Kobieta z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2	Cukrzyca stanowi przeciwwskazanie; przy nadciśnieniu można zastosować lek hipotensyjny z innej grupy	Maskuje objawy hipoglikemii i opóźnia uwalnianie glukozy (-)
Kobieta z zaburzeniami przewodzenia (bloki przedsionkowo-komorowe II i III stopnia)	Przeciwwskazanie	Dromotropizm ujemny
Kobieta z dusznicą Prinzmetalą	Przeciwwskazanie	Skurcz naczyń

Zadanie 10. Przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków

- a) Który z leków mógł wywołać objawy luszczyca?
Metoprolol

- b) *Jaki mechanizm tego leku (grupy leków) odpowiada za tego typu zmiany? Obniżenie poziomu jakiego wtórnego przekaźnika indukuje proliferację keratynocytów?*
Obniżenie cAMP

Zadanie 11. Farmakokinetyczne właściwości β -adrenolityków

- a) *Uzupełnij tabelę 6.9, w której porównano właściwości farmakokinetyczne β -adrenolityków lipofilnych i hydrofilnych.*

Tabela 6.9. Właściwości farmakokinetyczne β -adrenolityków lipofilnych i hydrofilnych

	propranolol – metoprolol – karwedilol/nebiwolol – bisoprolol – betaksolol – atenolol	
	← lipofilny	↔ hydrofilny →
Biodostępność (zmiennosc)	Mała	Duża
Biologiczny okres półtrwania	Krótszy	Dłuższy
Podlega efektowi I przejścia	W znacznym stopniu	W bardzo małym stopniu
Przenikanie bariery krew–mózg	Tak	Nie lub bardzo słabo

- b) *Czy istnieje korelacja między lipofilnością/hydrofilnością a drogą eliminacji β -adrenolityku?*

Tak, β -adrenolityki hydrofilne są eliminowane przez nerki.

- c) *Jaka rodzina cytochromu P450 bierze udział w metabolizmie β -adrenolityków?*
CYP 2D6

- d) *Wymień działania niepożądane β -adrenolityków wynikające z działania na ośrodkowy układ nerwowy. Która grupa β -adrenolityków wykazuje większe ryzyko tych działań niepożądanych, jeśli jest stosowana w chorobach układu krążenia?*

Zaburzenia snu, koszmary nocne, omamy, uczucie oszołomienia; β -adrenolityki lipofilne

Zadanie 12. Czynniki wpływające na biodostępność β -adrenolityków

Czym może być spowodowana różnica w biodostępności u obu pacjentów? Czy może to być uwarunkowane genetycznie? Jeśli tak, to w zakresie jakiego enzymu?

Może być uwarunkowane genetycznie, polimorfizm związany z CYP2D6. Zmienia się biodostępność i biologiczny okres półtrwania. ChPL nebiwololu.

Zadanie 13. Interakcje farmakokinetyczne β -adrenolityków

- a) *Podaj przykłady leków będących inhibitorami CYP2D6 i określ, jaki może być efekt ich interakcji z β -adrenolitykiem (tab. 6.10).*

Tabela 6.10. Interakcje farmakokinetyczne β -adrenolityków i ich efekt

β -adrenolityki metabolizowane przez CYP2D6	Inhibitory CYP2D6	Efekt interakcji
Nebivolol	Fluoksetyna, paroksetyna	Wzrost stężenia nebiwololu

b) *Jakie objawy mogą wystąpić u pacjenta stosującego oba leki, będące skutkiem interakcji?*

Bradykardia

Rozdział 7. Leki parasympatykomimetyczne

Zadanie 1. Muskarynowe i nikotynowe działania acetylocholin

a) *Które z zaznaczonych na schemacie (ryc. 7.1) działań acetylocholin to działania nikotynowe, a które muskarynowe? Wpisz odpowiednie litery.*

Działanie nikotynowe: A, B, D

Działanie muskarynowe: C

b) *Jakich części układu nerwowego dotyczą nikotynowe i muskarynowe działania acetylocholin? Uzupełnij tabelę, wstawiając „+” lub „-”.*

Tabela 7.1. Nikotynowe i muskarynowe działania acetylocholin

Działanie acetylocholin	Układ somatyczny	Układ przywspółczulny		Układ współczulny	
		Zwoje	Narządy docelowe	Zwoje	Narządy docelowe
Nikotynowe	+	+	-	+	-
Muskarynowe	-	-	+	-	+

(gruczoły potowe)

c) *Które z działań acetylocholin są obserwowane tylko w układzie przywspółczulnym, a które występują także poza nim?*

Działania muskarynowe – tylko układ przywspółczulny (drobny wyjątek – gruczoły potowe są unerwione przez włókna współczulne wydzielające ACh).

Działania nikotynowe – układ przywspółczulny i współczulny.

Zadanie 2. Działanie narządowe acetylocholin

Uzupełnij tabelę 7.2, opisując działanie narządowe acetylocholin.

Tabela 7.2. Działanie narządowe acetylocholin

Narząd	Efekt działania acetylocholin	Podtyp receptora muskarynowego, pobudzanego przez acetycholiny
Oko	Skurcz zwieracza źrenicy, skurcz mięśnia rzęskowego	M3
Jama ustna	Wydzielanie śliny przez	M3

	gruczoły ślinowe	
Oskrzela	Skurcz mięśni gładkich oskrzeli	M3
Żołądek	Wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe	M1
Jelita	Pobudzenie motoryki przewodu pokarmowego i rozkurcz zwieraczy	M3
Pęcherz moczowy	Skurcz wypieracza pęcherza moczowego, i rozkurcz zwieracza	M3

Zadanie 3. Efekty działania układu przywspółczulnego na serce

Nazwij efekty działania na serce. Zaznacz, które z tych działań wykazuje acetylocholina i czy są to działania dodatnie, czy ujemne.

Rycina 7.2. Efekty działania układu przywspółczulnego na serce

Nazwy tropizmów po kolei od góry: chronotropowe, dromotropowe, inotropowe, batmotropowe, tonotropowe.

Acetylocholina wykazuje ujemne działanie chronotropowe i dromotropowe.

Zadanie 4. Agoniści układu przywspółczulnego

- a) Nazwij zaznaczone na rycinie 7.3 cząsteczki 1 i 2 oraz enzym oznaczony literą E.

Rycina 7.3. Mechanizmy działania agonistów układu przywspółczulnego

1 – cholina

2 – octan

E – enzym acetylocholinoesteraza

- b) Nazwij zaznaczone na rycinie 7.3 mechanizmy działania.

A – pobudzanie receptorów muskarynowych

B – hamowanie enzymu acetylocholinoesterazy

Zadanie 5. Receptory muskarynowe – wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału

- a) Jakie szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału zostają uruchomione po podaniu pilokarpiny? Uzupełnij puste miejsca na schematach.

Rycina 7.4. Wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału uruchamiane przez pobudzenie receptorów muskarynowych

Pilokarpina → receptor M1 i M3 → białko Gq → ↑aktywności fosfolipazy C → IP3 i DAG → ↑Ca²⁺

Pilokarpina → receptor M2 → białko Gi → ↓aktywności cykazy adenylnowej → ↓cAMP → zamknięcie kanałów wapniowych → ↓Ca²⁺ → otwarcie kanałów potasowych → ↓K⁺

- b) Jakie efekty może mieć pobudzenie receptorów M3 na kurczliwość mięśni gładkich w zależności od tego, który szlak wewnątrzkomórkowy jest uruchamiany? Porównaj z zadaniem w tabeli 7.2.

Pobudzenie szlaku opisanego w punkcie a) na komórkach mięśni gładkich → skurcz mięśni gładkich. Pobudzenie tego szlaku na niektórych komórkach nabłonkowych → ↑ produkcji tlenu azotu w komórkach mięśni gładkich i rozkurcz (porównaj tabela 7.2 i zadanie 8).

- c) *Jakie jeszcze rodzaje receptorów muskarynowych występują w organizmie, oprócz wymienionych na rysunku? Uzupełnij tabelę z informacjami o tych receptorach.*

Tabela 7.3. Niektóre typy receptorów muskarynowych

Typ receptora	Lokalizacja	Białko G, z którym jest sprzężony receptor
M4	OUN (zwłaszcza przodomózgowie, także prążkowie, kora mózgowa, hipokamp)	G _i /G ₀
M5	OUN (zwłaszcza istota czarna i pole brzuszne nakrywki)	G _{q/11}

Zadanie 6. Receptory nikotynowe – efekty pobudzenia

- a) *Receptor nikotynowy jest receptorem jonotropowym związanym z kanałem... (dla jakiego jonu?).*
Sodu
- b) *W którym kierunku nasili się przepływ jonów przez błonę komórkową po pobudzeniu receptora?*
Do wnętrza komórki
- c) *Jakie są efekty pobudzenia receptorów nikotynowych o różnej lokalizacji? Uzupełnij tabelę 7.4.*

Tabela 7.4. Lokalizacja i efekty pobudzenia receptorów nikotynowych

Typ receptora	Efekty pobudzenia receptora		
	Zwoje układu autonomicznego	Rdzeń nadnerczy	Złącze nerwowo-mięśniowe
Mięśniowy	–	–	Skurcz mięśni szkieletowych
Nerwowy	Pobudzenie do uwalniania neuroprzekaźnika na zakończeniu włókna zazwojowego	Uwalnianie adrenaliny	–

Zadanie 7. Agoniści receptorów muskarynowych – efekty działania w różnych typach komórek

Jakie mogą być efekty pobudzenia przez pilokarpinę receptorów muskarynowych na różnych rodzajach komórek? Uzupełnij tabelę 7.5.

Tabela 7.5. Komórkowe efekty pobudzenia różnych typów receptorów muskarynowych

Komórka	Typ receptora	Efekt pobudzenia receptora w komórce
Komórka gruczołowa (np. komórka okładzinowa żołądka)	M1	Wydzielanie soku żołądkowego
Komórka gruczołowa (np. komórka wydzielnicza w gruczołach ślinowych)	M3	Wydzielanie wodnistej śliny
Komórka węzła zatokowego	M2	Chronotropowo ujemne
Komórka mięśnia gładkiego (np. mięśniówka pęcherza moczowego)	M3	Rozkurcz
Błona presynaptyczna neuronu zazwojowego (synapsa cholinergiczna w gruczołach łzowych)	M2	Zahamowanie uwalniania ACh

Zadanie 8. Działanie acetylocholin na mięśnie gładkie za pośrednictwem tlenku azotu

Uzupełnij schemat (ryc. 7.5) przedstawiający współdziałanie acetylocholin i tlenku azotu na mięśnie gładkie.

Rycina 7.5. Działanie acetylocholin na mięśniówkę gładką za pośrednictwem tlenku azotu (NO)

Co kryje się pod znakiem zapytania w komórce nabłonkowej ? – Ca^{2+} , w komórce mięśnia gładkiego ? – cGMP.

Zadanie 9. Estry cholin – wskazania do stosowania

a) Uzupełnij w tabeli 7.6 informacje o tych lekach.

Tabela 7.6. Zastosowania estrów cholin

Pacjent	Lek	Droga podania	Spodziewany efekt leku
A	Karbachol	Wstrzyknięcie do przedniej komory oka	Całkowite zwężenie źrenicy podczas zabiegu chirurgicznego wewnątrz gałki ocznej
B	Betanechol	Doustna lub podskórna	Pobudzenie motoryki przewodu pokarmowego
C	Metacholina	Wziewna	Efekt, jaki wystąpi, jeżeli pacjent ma nadreaktywność oskrzeli: skurcz oskrzeli (duszność, kaszel, pogorszenie wyników spirometrii)
			Efekt, jaki wystąpi, jeżeli pacjent ma normalną reaktywność oskrzeli: brak pogorszenia wyników spirometrii przy inhalacji określonego stężenia leku

b) U którego z pacjentów zamiast zastosowanego leku można by użyć acetylocholin?
U pacjenta A

- c) *Uzupełnij tabelę 7.7 i na podstawie zestawienia właściwości acetylocholino i innych estrów choliny. Wyjaśnij, dlaczego jako leki preferowane są syntetyczne estry choliny.*

Tabela 7.7. Porównanie estrów choliny

	Wrażliwość na esterazy (czas działania)	Działanie nikotynowe	Działanie muskarynowe
ACh	Tak (krótki)	Tak	Tak
Karbachol	Brak (długi)	Tak	Tak
Betanechol	Brak (długi)	Nie	Tak
Metacholina	Niewielka (długi)	Nie	Tak

- d) *Jakie działania wykazują te leki – nikotynowe czy muskarynowe?*
Acetylocholina i karbachol – nikotynowe i muskarynowe; metacholina i betanechol – muskarynowe.

Zadanie 10. Działania pilokarpiny w gałce ocznej

- a) *Jakie zmiany w wymienionych strukturach w oku spowodował ten lek?*
Mięsień rzęskowy – skurcz; więzadełko – rozluźnienie, soczewka – wypuklenie; utkanie beleczkowe – rozluźnienie; kąć tęczęwkowo-rogówkowy – rozszerzenie; źrenica – zwężenie; mięsień zwieracz źrenicy – skurcz.
- b) *Które z tych zmian miały znaczenie lecznicze w przypadku tej pacjentki i jaki efekt w oku wywołały?*
Odpływ cieczy wodnistej przez utkanie beleczkowe i dzięki zwężeniu źrenicy – obniżenie ciśnienia śródgałkowego.
- c) *Jakie znaczenie dla akomodacji oka miała zmiana kształtu soczewki spowodowana przez pilokarpinę?*
Akomodacja do widzenia bliskich obiektów.
- d) *Jaki efekt wywarła pilokarpina na gruczoły łzowe?*
Nasiliła wydzielanie łez.
- e) *Co należy zrobić po dośpojówkowym podaniu pilokarpiny, aby zapobiec działaniom ogólnoustrojowym? Wskaż, które z postępowañ przedstawionych na rycinie 7.7 (A, B czy C) jest poprawne?*
Rycina 7.7. – A
- f) *Obecnie pilokarpina nie jest zalecana w przewlekłym leczeniu jaskry. Wyjaśnij dlaczego.*
Krótkotrwałe działanie (ok. 6–8 godz.) powoduje konieczność stosowania 3–4 x na dobę, co jest często nieprzebrane i powoduje to wahania ciśnienia. Zwężenie źrenicy pogarsza widzenie, szczególnie w przyćmionym świetle. Przewlekłe stosowanie pilokarpiny powoduje zarastanie przezźrenicznej drogi przepływu cieczy wodnistej, co może paradoksalnie spowodować trwały wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Zadanie 11. Stosowanie pilokarpiny u pacjentów z kserostomią

- a) *Co oznaczają określenia „kseroftalmia” i „kserostomia”?*
Kseroftalmia – zespół suchego oka; kserostomia – suchość w jamie ustnej.
- b) *Jakie działanie lecznicze wywiera pilokarpina u pacjentów z kserostomią? Jaki jest warunek skuteczności pilokarpiny u pacjentów z kserostomią?*
Wydzielanie śliny przez gruczoły ślinowe.
- c) *U którego z pacjentów – A czy B – jest zasadne stosowanie pilokarpiny?*
U pacjenta A
- d) *Jakimi drogami może być stosowana pilokarpina u pacjentów z kserostomią?*
Doustnie lub do płukania jamy ustnej.
- e) *Czy lek zawierający pilokarpinę do stosowania w kserostomii jest dostępny w Polsce w postaci gotowej?*
Nie, dlatego wykonuje się odpowiedni roztwór w recepturze aptecznej.
- f) *Do którego wykazu w zależności od siły działania wg Farmakopei Polskiej należy pilokarpina? Jak są oznaczone leki recepturowe wydawane z apteki, zawierające substancje należące do tego wykazu?*
Do wykazu A – bardzo silnie działających, oznaczane trupią czaszką.

Zadanie 12. Działania niepożądane agonistów receptorów muskarynowych

- a) *W języku angielskim istnieje akronim ułatwiający zapamiętanie niektórych działań niepożądanych agonistów receptorów muskarynowych. Rozszyfruj ten akronim. Zauważ związek z tabelą 7.2.*

Tabela 7.8. Działania niepożądane agonistów receptorów muskarynowych

Skrót	Działanie niepożądane	Narząd(-y)
S	Salivation	Gruczoły egzokrynne
L	Lacrimation	
U	Urination	Układ moczowy
D	Diarrhea	Przewód pokarmowy
G	Gastrointestinal upset	
E	Emesis	
B	Bronchoconstriction	Układ oddechowy
B	Bradycardia	Układ krążenia

- b) *Wymień inne działania niepożądane agonistów receptorów muskarynowych, pominięte w powyższym akronimie. Uzupełnij tabelę 7.9.*

Tabela 7.9. Działania niepożądane agonistów receptorów muskarynowych

Narząd	Działanie niepożądane
Oko	Omówione powyżej
Drogi oddechowe	Skurcz i wydzielanie śluzu

Żołądek	Wydzielanie kwasu solnego
Ciśnienie tętnicze	Obniżenie ciśnienia tętniczego

Rozdział 8. Leki parasympatykolityczne

Zadanie 1. Wskazania do stosowania atropiny

- Jaki jest receptorowy mechanizm działania atropiny?*
Blokowanie receptorów muskarynowych
- Jaki jest terapeutyczny efekt działania atropiny w każdym z podanych wskazań i jaką drogą należy ją podać?*

Tabela 8.1. Wskazania do stosowania atropiny i drogi jej podania w różnych sytuacjach klinicznych

Wskazanie	Pożądany efekt	Droga podania
Bradykardia zatokowa	Przyspieszenie akcji serca	<i>i.v.</i> , <i>i.m.</i>
Kolka nerkowa	Działanie rozkurczające mięśnie gładkie	Doustna, <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i>
Premedykacja przed zabiegiem chirurgicznym	Zapobieganie odruchowemu zatrzymaniu akcji serca	Podskórnice, <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i>
Ślinotok prawdziwy	Zahamowanie wydzielania śliny	Doustnie
Zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego	Rozszerzenie źrenicy	Dospojówkowe

Zadanie 2. Działania atropiny w gałce ocznej

- Jakie zmiany w wymienionych strukturach w oku spowodował ten lek?*
Mięsień rzęskowy – rozkurcz; więzadełko – wzrost napięcia, soczewka – spłaszczenie; kąć tęczęwkowo-rogówkowy – zwężenie; źrenica – rozszerzenie; mięsień zwieracz źrenicy – rozkurcz
- Które z tych zmian miały znaczenie lecznicze w przypadku tego pacjenta? Wyjaśnij dlaczego.*
Rozszerzenie źrenicy – zapobiega zrostom tęczęwkowo-soczewkowym
- Jakie znaczenie dla akomodacji oka miała zmiana kształtu soczewki spowodowana przez atropinę?*
Zaburzenie widzenia bliskich obiektów.
- Jaki niepożądany efekt mogłaby wyrzucić atropina podana dospojówkowo, gdyby ten pacjent chorował na jaskrę?*
Wzrost ciśnienie śródgałkowego.

Zadanie 3. Stosowanie leków cholinolitycznych w okulistyce

- a) *Podaj czas działania każdego z tych leków.*

Tabela 8.2. Czasy działania leków rozszerzających źrenicę

Lek	Czas działania po podaniu dospojówkowym
Atropina	7–8 dni
Homatropina	24 h
Skopolamina	5 dni
Cyklopentolat	24 h
Tropikamid	2–4 h

- b) *Który lek najprawdopodobniej zastosuje okulista u następujących pacjentów i jakie dawkowanie zaleci? Uzasadnij wybór leku.*

Tabela 8.3. Zastosowania różnych mydriatyków

Pacjent	Lek	Dawkowanie (częstotliwość podawania i czas stosowania)
30-letni mężczyzna ma mieć wykonane badanie dna oka – badanie potrwa prawdopodobnie ok. 30 min	Tropikamid	Jednorazowo, 15–20 min. przed badaniem
3-letnia dziewczynka z podejrzeniem krótkowzroczności – ma mieć wykonane badanie oceniające wady refrakcji	Atropina	2 razy na dobę przez 3 dni przed badaniem
25-letnia kobieta z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego	Atropina	2 razy na dobę, do kilku tygodni
U dorosłego zaplanowano wykonanie badania w kierunku wad refrakcji	Cyklopentolat	Jednorazowo, 30–40 min. przed badaniem

- c) *Jakich wskazówek dotyczących zachowania przez kilka godzin po badaniu oka powinien udzielić lekarz pierwszemu pacjentowi?*
 Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać maszyn do czasu powrotu prawidłowego widzenia.
- d) *Jakich wskazówek dotyczących postępowania z dzieckiem w okresie przygotowywania do badania oka oraz przez kilka dni po nim powinien udzielić lekarz rodzicom 3-letniej dziewczynki?*
 Dziecko może potykać się o różne przedmioty, może mieć światłowstręt, dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym mogą mieć trudności w czytaniu, pisaniu i rysowaniu.

Zadanie 4. Leki cholinolityczne stosowane jako leki spazmolityczne

- a) *Porównaj niektóre właściwości wymienionych leków spazmolitycznych i odpowiedź na pytania dotyczące ich zastosowania.*

Tabela 8.4. Właściwości farmakokinetyczne niektórych leków cholinolitycznych

Lek	Atropina	Hioscyna (skopolamina)	Butylobromek hioscyny (skopolaminy)
Pochodzenie – w jakiej roślinie występuje	Pokrzyk wilcza jagoda	Bieluń dziędzierzawa	Półsyntetyczny
Przechodzenie przez barierę krew–mózg	Tak	Tak	Nie
Działanie na OUN	Pobudzające	Uspokajające, halucynacje	Brak

- b) *Który lek zaleciłbyś 40-letniemu mężczyźnie z bardzo bolesną kolką nerkową? Atropina lub butylobromek skopolaminy*
- c) *Który lek zaleciłbyś 50-letniej kobiecie z pobołowaniem w prawym podżebrzu spowodowanym skurczami pęcherzyka żółciowego? Butylobromek skopolaminy*
- d) *Jaka jest konsekwencja odmienności chemicznej hioscyny i jej butylobromku? Który z nich przenika przez barierę krew–mózg? Wystąpienie cząsteczki w formie zjonizowanej lub niezjonizowanej.*

Zadanie 5. Działania atropiny na serce

- a) *Czy jest to typowe działanie atropiny na serce?*
Nie
- b) *Zaznacz na schemacie miejsca działania atropiny, które wywołało taki efekt. Zablokowanie receptora M2 na błonie presynaptycznej neuronu zazwojowego, ośrodkowo – pobudzenie nerwu błędnego.*
- c) *Jak należy postąpić, aby przyspieszyć akcję serca u tego pacjenta, dysponując tylko atropiną? Zaznacz na schemacie miejsce działania leku, które spowoduje przyspieszenie akcji serca.*
Podać kolejną dawkę leku; zablokowanie receptora M2 na błonie postsynaptycznej.

Zadanie 6. Leki cholinolityczne w zespole pęcherza nadreaktywnego

- a) *Umieść dostępne w Polsce leki cholinolityczne zalecane w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego w tabeli, zgodnie z częstotliwością dawkowania.*

Tabela 8.5. Leki cholinolityczne stosowane w zespole pęcherza nadreaktywnego

2–3 dawki na dobę	2 dawki na dobę	1 dawka na dobę	
		Tabletki o przedłużonym działaniu	Lek o długim czasie działania

Oksybutynina	Tolterodyna	Tolterodyna, darifenacyna	Solifenacyna
--------------	-------------	---------------------------	--------------

- b) *Na jaki typ receptora działają te leki?*
M3
- c) *Zaznacz w tabeli 8.5 lek, który jest najmniej wybiórczy w stosunku do receptorów zlokalizowanych w pęcherzu moczowym i najczęściej powoduje działania niepożądane.*
Oksybutynina
- d) *Zaznacz na rycinie 8.4 i nazwij części pęcherza moczowego, na które działają wymienione w tabeli leki, oraz wskaż, w jakim kierunku to działanie występuje.*
Rycina 8.4. Miejsce działania leków cholinolitycznych stosowanych w zespole pęcherza nadreaktywnego
Rozkurcz mięśnia wypieracza i skurcz mięśnia zwieracza.

Zadanie 7. Leki cholinolityczne stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych

- a) *Uzupełnij puste pola na schemacie i zaznacz miejsce działania przepisanego leku.*
Rycina 8.5. Miejsce działania leków cholinolitycznych stosowanych w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Zablokowanie receptora M3 uniemożliwia jego pobudzenie przez ACh i uruchomienie przedstawionej na rycinie kaskady
Receptor M3 → Białko Gq → ↑aktywności fosfolipazy C → DAG i IP3 → ↑Ca²⁺
- b) *Jaki jest skutek działania układu przywspółczulnego na oskrzela? Czy leki o działaniu cholinolitycznym mogą odwrócić skurcz oskrzeli?*
Układ przywspółczulny może spowodować skurcz oskrzeli. Leki o działaniu cholinolitycznym mogą raczej zapobiec skurczowi oskrzeli, a nie go odwrócić.
- c) *Uzupełnij w tabeli 8.6 informacje o właściwościach farmakokinetycznych dwóch często stosowanych leków cholinolitycznych. Jaka jest zalecana droga stosowania tych leków?*

Tabela 8.6. Leki cholinolityczne stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych

Droga stosowania – wziewna

Lek	Początek działania	Czas działania	Liczba dawek na dobę
Ipratropium	Ok. 5 min	6–8 h	4 dawki
Tiotropium	Ok. 30 min	ponad 24 h	1 dawka

- d) *Podaj przykłady innych leków cholinolitycznych o długim czasie działania, stosowanych w leczeniu POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc).*
Bromek aklidynium, umeklydinium, bromek glikopyronium
- e) *SAMA i LAMA (rozwiń akronimy, podaj polskie tłumaczenie).*

SAMA – *Short-Acting Muscarinic Antagonist*; krótko działający antagonist receptorów muskarynowych

LAMA – *Long-Acting Muscarinic Antagonist*; długo działający antagonist receptorów muskarynowych

Zadanie 8. Działania niepożądane leków cholinolitycznych

Wyjaśnij mechanizmy tych działań niepożądanych:

- *nieostre widzenie z bliska* – porażenie akomodacji oka na skutek rozkurczu mięśnia rzęskowego i spłaszczenia soczewki
- *przyspieszenie rytmu serca* – zablokowanie działania nerwu błędnego na serce
- *utrudnione i bolesne oddawanie moczu* – skurcz zwieracza cewki moczowej
- *suchość w jamie ustnej* – zahamowanie wydzielania śliny
- *światłowstręt* – rozszerzenie źrenicy
- *zaparcia* – spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego
- *zaburzenia poznawcze* – zablokowanie działania acetylocholino w OUN

Zadanie 9. Przeciwwskazania do stosowania cholinolityków

Wypowiedz się, czy w poniżej przedstawionych sytuacjach (tab. 8.8) można zastosować lek o właściwościach cholinolitycznych. Jeśli nie, wyjaśnij dlaczego.

Tabela 8.8. Przeciwwskazania do stosowania cholinolityków

Opis przypadku	Tak/nie	Dlaczego NIE?
69-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza z powodu kolki nerkowej. Leczy się on już z powodu rozrostu gruczołu krokowego	Nie	Nasilają objawy rozrostu gruczołu krokowego
72-letnia kobieta leczy się z powodu początkowych objawów demencji. Obecnie zgłosiła się do lekarza z powodu objawów pęcherza nadreaktywnego	Nie	Nasili objawy demencji
52-letnia kobieta będąca przedstawicielem medycznymi często udająca się w związku z wykonywaną pracą w dalekie podróże autem zgłosiła się z powodu objawów pęcherza nadreaktywnego	Nie	Rozszerzenie źrenicy i światłowstręt
71-letni mężczyzna stosuje betaksolol w kroplach do oczu. Obecnie zgłosił się z powodu napadów kolki wątrobowej	Tak	

Zadanie 10. Działania niepożądane leków cholinolitycznych oraz efekty nieprawidłowego ich stosowania

- W jakim celu stosowała skopolaminę w plastrach? Zmniejszenie objawów choroby lokomocyjnej.*
- Jakie efekty wystąpią po wprowadzeniu skopolaminy do oka? Wymień wszystkie, które mogą wystąpić, nie tylko te, które pojawiły się u kobiety.*

Odpowiedzi do zadania 2a.

- c) *Jak długo te objawy mogą się utrzymywać u kobiety ze statku?*
Okolo 5 dni
- d) *Opracuj ulotkę z informacją dla pacjenta, jak zmieniać plaster, aby do takich sytuacji nie dochodziło.*
Przy zmianie plastra zwrócić uwagę na umycie rąk i niedotykanie okolic oczu, niepocieranie nieumytą ręką.

Zadanie 11. Właściwości cholinolityczne leków o różnym zastosowaniu

Do podanego w tabeli 8.9 opisu dopisz lek, który dodatkowo wykazuje działanie atropinopodobne.

Tabela 8.9. Leki o działaniu cholinolitycznym (atropinopodobnym)

Opis	Lek	Działanie atropinopodobne jest niekorzystne/korzystne
Lek stosowany przeciwłękowo, jego podstawowe działanie to blokowanie receptora histaminowego H ₁	Hydroksyzyna	Niekorzystne
Lek wykazuje działanie przeciwwymiotne. Stosowany w chorobie lokomocyjnej. Blokuje receptor H ₁ , ale także M	Dimenhidrynat	Korzystne
Lek przeciwbólowy, stosowany tylko doraźnie, nie w leczeniu bólu przewlekłego. Należy do grupy opioidów	Petydyna	Korzystne i niekorzystne
Trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny. Może być również stosowany w bólu neuropatycznym	Amitryptylina	Niekorzystne
Lek o działaniu przeciwpsychotycznym, stosowany także jako lek przeciwwymiotny oraz w uporczywej czkawce	chlorpromazyna	Niekorzystne

Zadanie 12. Ostry zespół antycholinergiczny

- a) *Jaki związek(-ki) toksyczny(-e) występują w roślinie bielun dziedzierzawa (Datura stramonium)?*
Skopolamina i atropina (w mniejszym stopniu)
- b) *W jakich innych roślinach mogą występować związki hamujące aktywność układu przywspółczulnego?*
Lulek czarny, pokrzyk wilcza jagoda

- c) *Opisz dokładnie objawy, jakie mogą wystąpić w tego typu zespole, w tym celu posłuż się rymowanką opisującą osobę w stanie takiego zatrucia. Wyjaśnij, dlaczego takie objawy wystąpiły.*

Tabela 8.10. Objawy zespołu antycholinergicznego

	Objawy zespołu antycholinergicznego	Przyczyny występujących objawów
Niespokojny jak tygrys w klatce	Pobudzenie	Wpływ na OUN
Suchy jak pieprz	Sucha skóra, suchość w jamie ustnej, zmniejszenie wydzielania łez	Zmniejszone wydzielanie śliny, łez, potu, śluzu
Czerwony jak burak	Rozszerzenie naczyń skórnych	Zahamowanie wydzielania potu, prowadzi do wydalania ciepła przez rozszerzenie naczyń
Ślepy jak nietoperz	Światłowstręt i zaburzenie widzenia z bliska	Rozszerzenie źrenicy i porażenie akomodacji oka
Rozgrzany jak piec	Hipertermia	Zahamowanie pocenia utrudnia oddawanie ciepła przez organizm

Rozdział 9. Leki parasympatykomimetyczne działające pośrednio – inhibitory acetylocholinoesterazy

Zadanie 1. Mechanizm działania neostygminy

- a) *Zaznacz na rycinie 9.1 podstawowe miejsce działania neostygminy. Rozkład acetylocholinoesterazy*
- b) *Uzupełnij w tabeli 9.1 informacje dotyczące grupy leków, do której należy neostygmina.*

Tabela 9.1. Inhibitory acetylocholinoesterazy

Nazwa enzymu hamowanego przez leki	Acetylocholinoesteraza (AChE)
Efekt zahamowania enzymu	Zwiększenie stężenia acetylocholinoesterazy w synapsie, przedłużone i silniejsze pobudzanie receptorów
Nazwa receptora/ów pobudzanego/ych w efekcie działania leku	Muskarynowy, nikotynowy

Zadanie 2. Działania receptorowe inhibitorów acetylocholinoesterazy

- a) *Określ, jaki był terapeutyczny efekt neostygminy u każdego z tych pacjentów oraz pobudzenie którego z receptorów cholinergicznych było odpowiedzialne za lecznicze działanie neostygminy. Uzupełnij tabelę 9.2.*

Tabela 9.2. Wskazania do stosowania neostygminy

Pacjent	Terapeutyczny efekt neostygminy	Receptor
30-letnia kobieta z pooperacyjnym zatrzymaniem moczu	Skurcz pęcherza moczowego	M3
20-letnia kobieta z nużliwością mięśni	Zwiększenie siły mięśniowej	Nikotynowy
50-letni mężczyzna, któremu w trakcie zabiegu operacyjnego podano pankuronium i zamierzono odwrócić jego działanie	Wyparcie przez acetylocholinę pankuronium z połączeń z receptorami, przywrócenie napięcia mięśni szkieletowych	Nikotynowy

- b) *Neostygmina, w odróżnieniu od innych leków z grupy inhibitorów AChE, ma jeszcze dodatkowy mechanizm działania. Zaznacz na schemacie (ryc. 9.1) dodatkowe miejsce działania neostygminy. U których z wymienionych pacjentów mechanizm ten ma znaczenie terapeutyczne?*

Bezpośrednie pobudzenie receptora nikotynowego; pacjent drugi i trzeci.

Zadanie 3. Właściwości różnych inhibitorów acetylocholinoesterazy

- a) *Porównaj właściwości farmakokinetyczne fizostygminy oraz neostygminy i pirydostygminy.*

Tabela 9.3. Właściwości farmakokinetyczne fizostygminy oraz neostygminy i pirydostygminy

Cecha	Fizostygmina	Neostygmina i pirydostygmina
Pochodzenie – czy i z jakiej rośliny pochodzą?	Tak, bobotrutka kalabarska	Związki syntetyczne
Polarność cząsteczki	Nie	Tak
Wchłanianie z przewodu pokarmowego	Tak	Słabo
Przechodzenie przez barierę krew–mózg	Tak	Nie

- b) *Jednym ze wskazań do stosowania inhibitorów AChE jest zatrucie lekami o działaniu cholinolitycznym. Biorąc pod uwagę tabelę 9.3, który z leków zastosowałbyś w zatruciu atropiną? Która właściwość leku zdecydowała o Twoim wyborze?*
- Fizostygmina; przechodzenie przez barierę krew–mózg.

Zadanie 4. Czas działania inhibitorów acetylocholinoesterazy a ich zastosowania

- a) *Podaj czasy działania wymienionych inhibitorów acetylocholinoesterazy.*

Tabela 9.4. Czasy działania inhibitorów acetylocholinoesterazy

Lek	Czas działania
Edrofonium	Ok. 5 min
Pirydostygmina	4 h
Ambenonium	4 h
Ekotiopat	1–4 tygodnie

b) *Biorąc pod uwagę czas działania, określ, który z leków:*

- Edrofonium
- Pirydostygmina, ambenonium
- Ekotiopat

Zadanie 5. Objawy zatrucia inhibitorami acetylocholinoesterazy

a) *Pogrupuj wymienione objawy w zależności od mechanizmu ich powstawania (tab. 9.5).*

Tabela 9.5. Objawy zatrucia inhibitorami acetylocholinoesterazy

Pobudzenie obwodowych receptorów muskarynowych	Pobudzenie obwodowych receptorów nikotynowych	Pobudzenie receptorów ośrodkowych
Bradykardia, rozszerzenie źrenic, intensywne łzawienie i ślinienie, nietrzymanie moczu	Drżenia mięśniowe, osłabienie i porażenie mięśni szkieletowych	Niepokój i lęk, splątanie

- b) *Zespół objawów spowodowanych nadmiarem acetylocholinoesterazy lub egzogennej substancji pobudzającej układ przywspółczulny określany jest jako...*
Zespół cholinergiczny (toksydrom cholinergiczny)
- c) *Jakie leki należy zastosować w leczeniu tego pacjenta? Zaznacz na schemacie (ryc. 9.2) punkty uchwytu działania tych leków.*
Atropina – blokowanie receptora muskarynowego; oksymy – reaktywacja AChE

Zadanie 6. Skład zestawu na wypadek zatrucia nieodwracalnymi inhibitorami AChE

- a) *Zaznacz, na którym etapie powstawania stabilnego kompleksu AChE–inhibitor (1, 2 czy 3) należy podać pralidoksym, aby skutecznie zadziałał, regenerując enzym.*
Etap 2
- b) *Jaką rolę odgrywa każdy ze składników?*
Atropina – blokowanie receptora muskarynowego.
Pralidoksym – reaktywacja AChE.
Diazepam – hamowanie nadmiernego pobudzenia i/lub drgawek.
- c) *W jakiej kolejności są stosowane?*
Wstępna dawka atropiny, pralidoksym, powtarzanie dawek atropiny, diazepam (w razie potrzeby).

- d) *W jakich innych sytuacjach taki zestaw może zostać zastosowany?*
Zatrucie związkami fosforoorganicznymi (insektycydami lub herbicydami).
- e) *W jaki sposób gazy bojowe wpływają na serce? Uzupełnij schemat poniżej.*
Bradykardia; działanie antagonistyczne na receptory muskarynowe – przyspieszenie akcji serca.

Zadanie 7. Leki pobudzające układ przywspółczulny

- a) *Na rycinie 9.5 przedstawiono klasyfikację tej grupy związków. Podaj przykłady substancji dla każdej podgrupy.*
Fizostygmina
Pirydostygmina
Paration, malation
Ekotiopat
- b) *Jakie właściwości chemiczne mają leki, które przechodzą przez barierę krew–mózg, a jakie te, które działają tylko obwodowo?*
Cząsteczka niepolarna vs. Polarna
- c) *Jakie są wskazania terapeutyczne leków działających ośrodkowo o działaniu parasympatykomimetycznym?*
Zatrucie związkami cholinolitycznymi, choroba Alzheimera, stany otępienne.

Zadanie 8. Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera

Scharakteryzuj te leki, uzupełniając tabelę 9.6. W wierszu tabeli 9.6 „Mechanizm(-y) działania” wpisz odpowiednie cyfry z ryciny 9.6.

Tabela 9.6. Właściwości inhibitorów AChE stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera

	Donepezil	Galantamina	Rywastygmina
Mechanizm(-y) działania	1	1, 3	1, 2
Metabolizm	Wątrobowy	Wątrobowy	AChE, BuChE
Czas działania	T _{1/2} 70–80 h	T _{1/2} 5 h	T _{1/2} ok. 1 h

Rozdział 10. Zadania zbiorcze z zakresu układu autonomicznego

Zadanie 1. Wzajemne relacje leków układu autonomicznego

Spójrz na to rozgałęzione drzewo i podsumuj wszystkie leki wcześniej omawiane – umieść je na odpowiednich gałęziach drzewa.

Rycina 10.1a. Relacje leków układu współczulnego

Agoniści receptora α_1 -adrenergicznego: fenylefryna, ksylometazolina

Agoniści receptora α_2 -adrenergicznego: klonidyna

Antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego: fentolamina, urapidil, doksazosyna, terazosyna

Nieselektywni agoniści: noradrenalina, dopamina, adrenalina, efedryna

Agoniści receptora β_1 -adrenergicznego: dobutamina

Agoniści receptora β_2 -adrenergicznego: fenoterol, formoterol

Antagoniści receptora β_1 -adrenergicznego: tymolol, propranolol, metoprolol, karwedilol, celiprolol, nebiwolol

Rycina 10.1b. Relacje leków układu przywspółczulnego

Agoniści: karbachol, pilokarpina, cewimelina, edrofonium, neostygmina, pirydostygmina, donepezil

Sukcynylocholina, pankuronium

Antagoniści: atropina, skopolamina, butylobromek skopolaminy, oksybutynina, ipratropium, biperiden, tropikamid, homatropina, cyklopentolat, tolterodyna, darifenacyna, solifenacyna

Zadanie 2. Relacje między działaniami różnych grup leków

Uzupełnij tabelę 10.1 na podstawie przykładu.

Tabela 10.1. Relacje między działaniami adrenomimetyków a adrenolityków

Receptor	Wskazania terapeutyczne adrenomimetyków	Działania niepożądane adrenolityków
α_1 -adrenergiczny	Niedociśnienie	Hipotonia ortostatyczna
β_1 -adrenergiczny	Niewydolność serca	Działanie inotropowe ujemne
β_2 -adrenergiczny	Astma oskrzelowa	Skurcz oskrzeli
Receptor	Wskazania terapeutyczne adrenolityków	Działania niepożądane adrenomimetyków
α_1 -adrenergiczny	Nadciśnienie	Nadmierny wzrost ciśnienia
β_1 -adrenergiczny	Tachykardia zatokowa	Tachykardia
β_2 -adrenergiczny	Drżenie samoistne	Drżenie rąk

Zadanie 3. Mechanizmy działania leków stosowanych w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego

Uzupełnij w tabeli 10.2. informacje o midodrynie i etylefrynie, a także zaproponuj dla każdej z pacjentek odpowiedni lek.

Tabela 10.2. Charakterystyka leków stosowanych w niedociśnieniu ortostatycznym

Lek	Midodryna	Etylefryna
Lek jest agonistą receptora(-ów) – podaj nazwy	α_1 -adrenergicznych	α_1 i β_1 -adrenergicznych
Wpływ na ciśnienie tętnicze – wstaw \uparrow , \downarrow lub „brak”	\uparrow	\uparrow
Potencjalny, bezpośredni wpływ na częstość akcji serca	Brak	\uparrow
Potencjalny, pośredni wpływ na częstość akcji serca	\downarrow	Brak
Lek wskazany u pacjentki	Pacjentka B i C	Pacjentka A i C

Zadanie 4. Dobór leku dla pacjenta/określonej sytuacji

Do podanych sytuacji dobrać odpowiedni(e) lek(i) wpływający(-e) na układ autonomiczny. Jaki efekt działania leku oraz jaka cecha choroby pacjenta zdecydowała o wyborze danego leku?

Tabela 10.3. Dobór leku wpływającego na układ autonomiczny

Opis stanu klinicznego pacjenta	Wybrany lek	Cecha choroby decydująca o wyborze leku	Pożądany efekt leku
Chory, lat 78, z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory (EF 25%), został przyjęty na oddział kardiologii w IV okresie hemodynamicznym wg NYHA, Killip III, z obrzękami kończyn dolnych, hipotonią (RR 80/40 mm Hg). Pomimo intensyfikacji leczenia utrzymywała się hipotonia z tachykardią zatokową 130/min, duszność	Noradrenalina	Ostra niewydolność serca z hipotonią i tachykardią	Poprawa wartości hemodynamicznych, w tym podniesienie wartości ciśnienia tętniczego
Pacjentka, lat 87, z kardiomiopatią rozstrzeniową, przyjęta na oddział z powodu duszności spoczynkowej, spadku ciśnienia tętniczego do 80/40 mm Hg. Przy przyjęciu w EKG rytm zatokowy 55/min, migotanie przedsionków	Dopamina	Ostra niewydolność serca z hipotonią i bradykardią bez względu na to, czy rytm jest zatokowy czy migotanie przedsionków (te dwa rozpoznania się wykluczają)	Poprawa wartości hemodynamicznych, w tym podniesienie wartości ciśnienia tętniczego.
Pacjentka, lat 24, po użądleniu przez osę, z obrzękiem twarzy, uskarża się na osłabienie i duszność	Adrenalina	Spadek ciśnienia, skurcz oskrzeli pod wpływem histaminy	Odwrócenie działania histaminy na naczynia krwionośne i oskrzela
Pacjent, lat 55, z nietypowymi dolegliwościami stenokardialnymi, zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, został zakwalifikowany do badania echokardiografii obciążeniowej (STRES ECHO). W trakcie badania został podany lek pobudzający kurczliwość i/lub wywołujący kontrolowane niedotlenienie mięśnia sercowego z jednoczesną echokardiograficzną oceną jego kurczliwości	Dobutamina	Zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen	Tachykardia

Pacjent, lat 57, został przyjęty na oddział chirurgii ogólnej z powodusiłnego bólu brzucha. Po przeprowadzeniu badań rozpoznano u niego perforację przewodu pokarmowego. Chorego zakwalifikowano w trybie pilnym do zabiegu operacyjnego. Podczas intubacji pacjenta wystąpiła bradykardia zatokowa 45/min z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (136/70 mm Hg) i saturacji (98%)	Atropina	Bradykardia	Zablokowanie działania nerwu błędnego na serce
---	----------	-------------	--

Zadanie 5. Leki wpływające na drożność dróg nosowych/ stosowane w nieżyty nosa

- a) *Jakie leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa można zastosować u każdego z tych pacjentów w celu szybkiego, doraźnego zmniejszenia niedrożności nosa, a jakie tylko u niektórych pacjentów? Uzupełnij tabelę 10.4.*

Tabela 10.4. Porównanie leków stosowanych w niedrożności nosa

	Efedryna	Pseudoefedryna	Fenylefryna	Nafazolina
Droga podania	Donosowo	Doustnie	Donosowo i doustnie	Donosowo
Mechanizm działania	Uwalnia NA z nerwów współczulnych, pobudza receptory α - i β -adrenergiczne	Uwalnia NA z nerwów współczulnych, pobudza receptory α - i β -adrenergiczne	Pobudza receptory α_1 -adrenergiczne	Pobudza receptory α_1 -adrenergiczne
Którym pacjentom i jaką drogą można podać lek?	A, B	A, B	C i D donosowo; A i B donosowo i doustnie	A, B, C, D

- b) *Przez jaki okres pacjenci mogą stosować leki udrażniające nos? Wydając lek pacjentowi, przekaz mu istotne informacje. Nie dłużej niż 5 dni.*

Zadanie 6. Leki wpływające na układ oddechowy

- a) *Które leki przepisał lekarz w obu przypadkach? Uzupełnij tabelę 10.5.*
Pacjent A – formoterol lub salmeterol; salbutamol.
Pacjent B – formoterol lub salmeterol; tiotropium.
- b) *Porównaj leki bronchodylatacyjne. Wstaw „+” jako „tak” i „-” jako „nie”.*

Tabela 10.5. Porównanie leków bronchodylatacyjnych

	Salbutamol	Formoterol	Salmeterol	Ipratropium	Tiotropium
Pobudzenie receptora β_1 -adrenergicznego	-/+	-/+	-/+	-	-
Pobudzenie receptora β_2 -adrenergicznego	+	+	+	-	-
Blokowanie receptora M_3 -muskarynowego	-	-	-	+	+
Zastosowanie doraźne w ataku astmy oskrzelowej	+	+	-	-	-
Zastosowanie w profilaktyce skurczu oskrzeli w astmie	-	+	+	-	-
Zastosowanie do leczenia przewlekłego w POChP	-	+	+	+	+
Zastosowanie w nebulizacji	-	-	-	+	-
Początek działania leku po podaniu wziewnym	Szybki, do 5 min	Szybki, do 5 min	Wolny, do 30 min	Szybki, do 5 min	Wolny, do 30 min
Czas działania leku	Krótki	Długi	Długi	Krótki	Długi

Zadanie 7. Analiza składników preparatu złożonego zawierającego fenoterol i ipratropium

a) *Jaką funkcję pełni każdy ze składników preparatu złożonego Berodual?*

Tabela 10.6. Porównanie fenoterolu i ipratropium

	Fenoterol	Ipratropium
Pobudzenie receptora β_2 -adrenergicznego	Tak	Nie
Blokowanie receptora M_1 - i M_3 -muskarynowego	Nie	Tak
Blokowanie receptora M_2 -muskarynowego	Nie	Nie
Początek działania	Szybki, do 5 min	Szybki, do 5 min
Czas działania	Krótki, do 6 h	Krótki, do 8 h
Sposób dawkowania	W odstępie 4 h	

Podaj informację, jak ma stosować dany lek	Wziewnie lub w nebulizacji
--	----------------------------

- b) *Na dalszym schemacie (ryc. 10.2) zaznacz miejsce występowania receptorów β -adrenergicznych i M-muskarynowych oraz miejsce działania poszczególnych leków zamieszczonych w tabeli 10.6.*

Rycina 10.2: czarne kwadraty – receptory M3, białe kółka – receptory β_2

- c) *Na podstawie poniższych schematów (ryc. 10.3), przedstawiających mechanizm molekularny każdego z leków, dopasuj szlak do leku.*

Lek X – fenoterol, lek Y ipratropium

- d) *Który lek ma możliwość spowodowania rozkurczu mięśni w stanach spastycznych, a który może tylko zapobiegać skurczowi?*

Odpowiednio – fenoterol, ipratropium

- e) *Dlaczego jeden rozkurcza oskrzela, a drugi zapobiega skurczom?*

Lek X stymuluje receptor i powstawanie wtórnego przekaźnika, Lek Y blokuje receptor oraz powstawanie i działanie wtórnych przekaźników.

Zadanie 8. Rośliny zawierające związki, które wpływają na układ autonomiczny

Połącz w tabeli 10.7 roślinę z nazwą związku, który zawarty jest w tej roślinie w dużej ilości.

Tabela 10.7. Rośliny zawierające związki działające na układ autonomiczny

Roślina	
Prześl dwukłosowa (<i>Ephedra distachya</i>)	Efedryna
Bieluń dziędzierzawa (<i>Datura stramonium</i>)	Skopolamina (hioscyna), L-hioscyjamina
Kokainowiec pospolity (<i>Erythroxylon coca</i>)	Kokaina
Lulek czarny (<i>Hyoscyamus niger</i>)	Skopolamina (hioscyna), L-hioscyjamina
Pokrzyk wilcza jagoda (<i>Atropa belladonna</i>)	Atropina (hioscyjamina), L-hioscyjamina
Potoślin jaboradin (<i>Pilocarpus jaborandi</i>)	Pilokarpina
Rauwolfia wężowa (<i>Rauwolfia serpentina</i>)	Rezerpina
Bób kalabarski (<i>Physostigma venenosum</i>)	Fizostygmina
Tytoń szlachetny (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Nikotyna
Grzyby z rodzaju strzępiaki lejkówka	Muskaryna

Porównaj właściwości alkaloidów tropanowych (wstaw + lub ++).

Tabela 10.8. Porównanie atropiny i skopolaminy

	Atropina	Skopolamina
Obecność w roślinach	+	+
Działanie uspokajające		++
Przyspieszenie częstości akcji serca	++	+
Rozkurcz mięśni gładkich	++	+
Zapobieganie chorobie lokomocyjnej, nudnościom		+

Zadanie 9. Zatrucia ziołami

- a) *Jaki składnik i o jakim działaniu zawierają zakupione przez kobietę zioła?*
Efedrynę
- b) *Jakie objawy mogły wystąpić po zażyciu jednorazowym oraz przewlekłym stosowaniu tych ziół?*
Wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, bezsenność/rozwój nadciśnienia tętniczego, niepokój

Zadanie 10. Receptory układu autonomicznego w drogach moczowych

Na rycinie 10.4 przedstawiono miejsca występowania receptorów układu autonomicznego w drogach moczowych. Na podstawie tych danych wypełnij tabelę 10.9.

Tabela 10.9. Receptory pęcherza moczowego i efekt ich pobudzenia

Receptor przedstawiony na rycinie	Lokalizacja	Fizjologiczny efekt pobudzenia	Wtórne przekaźniki	Efekt zależny/niezależny od woli
M ₃ -muskarynowy	Mięsień wypieracz pęcherza	Skurcz	IP ₃ , DAG, Ca ²⁺	Niezależny
M ₃ -muskarynowy	Nabłonek cewki moczowej	Rozkurcz	Komórka nabłonkowa – IP ₃ , DAG, Ca ²⁺ , NO; komórka mięśniowa – NO, cGMP	Niezależny
β ₃ -adrenergiczny	Mięsień wypieracz pęcherza	Rozkurcz	cAMP	Niezależny
α ₁ -adrenergiczny	Mięsień wewnętrzny cewki moczowej	Skurcz	IP ₃ , DAG, Ca ²⁺	Niezależny
N-nikotynowy	Mięsień zwieracz zewnętrzny cewki moczowej	Skurcz	Na ⁺	Zależny

Zadanie 11. Leki wpływające na pęcherz moczowy i cewkę moczową
Dopasuj lek do mechanizmu działania, określ efekty działania leków i ich możliwe zastosowania w leczeniu zaburzeń funkcjonowania pęcherza moczowego. Uzupełnij tabelę 10.10.

Tabela 10.10. Wpływ leków układu autonomicznego na drogi moczowe

Mięsień wypieracz pęcherza moczowego				
	Agonista receptora M₃	Antagonista receptora M₃	Agonista receptora β₃-adrenergicznego	
Lek	Betanechol, neostygmina	Darifenacyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna, amitryptylina	Mirabegron	
Efekt działania	Skurcz	Rozkurcz	Rozkurcz	
Zastosowanie	Atonia pęcherza moczowego (pooperacyjna, poporodowa)	Nietrzymanie moczu Pęcherz nadreaktywny	Nietrzymanie moczu	
Mięsień zwieracz cewki wewnętrznej				
	Agonista receptora M₃	Antagonista receptora M₃	Pobudzenie receptora α₁-adrenergicznego	Blokowanie receptora α₁-adrenergicznego
Lek	Betanechol, neostygmina	Darifenacyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna, amitryptylina	Fenylefryna, duloksetyna	Alfuzosyna, doksazosyna, silodosyna, tamsulozyna
Efekt działania	Rozkurcz	Skurcz	Skurcz	Rozkurcz
Zastosowanie lub niekorzystne działanie	Pooperacyjna atonia pęcherza moczowego	ND: Utrudnione oddawanie moczu	Nietrzymanie moczu ND: Utrudnione oddawanie moczu	Rozrost gruczołu krokowego

Zadanie 12. Dobór leku dla pacjenta z zaburzeniami funkcjonowania układu moczowego

Dobierz dla każdego pacjenta najodpowiedniejszy lek.

M65: doksazosyna

M68: doksazosyna/tamsulozyna

M: doksazosyna/tamsulozyna

K62 (z jaskrą): oksybutynina/mirabegron

K z demencją: solifenacyna/mirabegron

K z zaparciami: oksybutynina/mirabegron

Zadanie 13. Farmakokinetyka leków stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego

Porównaj leki znajdujące się w tabeli 10.11 i podaj, z jakimi lekami mogą wchodzić w interakcje na etapie metabolizmu.

Cytochrom P450	CYP3A4	CYP2D6
Leki stosowane w nadreaktywnym pęcherzu moczowym, metabolizowane przez izoenzym CYP	Oksybutynina, tolterodyna, darifenacyna, solifenacyna	Mirabegron
Inne leki metabolizowane przez wymienione izoenzymy i których metabolizm może zostać osłabiony przez zastosowanie powyższych leków	Atorwastatyna	Propafenon, tiorydazyna, imipramina

Zadanie 14. Porównanie leków stosowanych w diagnostyce okulistycznej

W tabeli 10.12 wymieniono leki wpływające na układ autonomiczny stosowane w diagnostyce okulistycznej. Porównaj te leki.

Tabela 10.12. Porównanie leków stosowanych w diagnostyce okulistycznej

Lek	Atropina	Tropikamid	Fenylefryna
Grupa wiekowa (w jakiej grupie wiekowej leki są stosowane?)	Dzieci	Dorośli	Dorośli
Rodzaj badania diagnostycznego	Badanie dna oka, badania refrakcji	Badanie dna oka, badanie refrakcji	Badanie dna oka, diagnozowanie zapalenia spojówki i występującego równocześnie zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego
Mechanizm działania	Blokowanie receptora M3	Blokowanie receptora M3	Pobudzenie receptora α_1 -adren.
Czas działania	Ok. 7 dni	Ok. 4 h	Ok. 5 h
Wpływ na źrenicę	Rozszerzenie	Rozszerzenie	Rozszerzenie
Wpływ na akomodację oka	Porażenie	Porażenie	Brak

Zadanie 15. Porównanie leków wpływających na układ przywspółczulny, stosowanych w okulistyce

Porównaj wymienione w tabeli 10.13 leki stosowane w okulistyce, które działają poprzez wpływ na układ przywspółczulny.

Tabela 10.13. Porównanie pilokarpiny z atropiną

	Pilokarpina	Atropina
Mechanizm działania	Pobudzenie receptora M3	Blokowanie receptora M3
Zastosowanie	Jaskra (ostry napad)	Do celów diagnostycznych u dzieci – badanie refrakcji,

		badanie dna oka; leczenie krótkowzroczności u dzieci; leczenie zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego
Wpływ na źrenicę	Zwężenie	Rozszerzenie
Wpływ na ciśnienie śródgałkowe	Obniżenie	Wzrost
Wpływ na akomodację oka	Porażenie akomodacji do dali	Porażenie akomodacji do widzenia z bliska

Zadanie 16. Mechanizm działania leków układu autonomicznego stosowanych w terapii jaskry

Wymienione leki dopisz do przedstawionych w tabeli 10.14 sposobów obniżania ciśnienia śródgałkowego.

Tabela 10.14. Mechanizm działania leków wpływających na układ autonomiczny i stosowanych w terapii jaskry

	Wymień lek	Opisz, w jaki sposób wpływa na układ autonomiczny
Leki zmniejszające wytwarzanie cieczy wodnistej	Betaksolol, karteolol, tymolol Brimonidyna	Antagonista receptora β -adrenergicznego Agonista receptora α_2 -adrenergicznego
Leki ułatwiające odpływ cieczy wodnistej	Pilokarpina	Agonista receptora M-muskarynowego

Zadanie 17. Porównanie β -adrenolityków stosowanych w terapii jaskry

W terapii jaskry są stosowane β -adrenolityki, tj. tymolol i betaksolol. Porównaj te dwa leki w tabeli 10.15.

Tabela 10.15. Porównanie β -adrenolityków stosowanych w terapii jaskry

	Tymolol	Betaksolol
Blokuje receptor β_1 -adrenergiczny	Tak	Tak
Blokuje receptor β_2 -adrenergiczny	Tak	Nie
Który z leków silniej obniża ciśnienie tętnicze?		+
Który z leków z większym prawdopodobieństwem może wywołać skurcz oskrzeli?	+	

Zadanie 18. Wpływ leków układu autonomicznego na źrenicę

Pogrupuj leki ze względu na wpływ na źrenicę, podaj przykłady leków o podanych mechanizmach działania (tab. 10.16).

Tabela 10.16. Leki wpływające na szerokość źrenicy

	Lek rozszerzający źrenice	Lek zwężający źrenice
α_1 -adrenomimetyk stosowany w celu zmniejszenia przekrwienia, również przed badaniem diagnostycznym	Fenylefryna	
Środek miejscowo znieczulający, jednocześnie pobudza układ autonomiczny poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania NA w synapsie	Kokaina	
Agonista receptora α_2 -adrenergicznego, stosowany miejscowo w leczeniu jaskry		Brymonidyna
Lek cholinolityczny stosowany u dzieci w leczeniu niedowidzenia lub w badaniu refrakcji	Atropina	
Lek cholinolityczny stosowany do badania diagnostycznego dna oka	Tropikamid	
Lek parasympatykomimetyczny stosowany w leczeniu jaskry		Pilokarpina
Syntetyczny ester choliny, pobudzający receptory muskarynowe, stosowany podczas operacji ze względu na szybki efekt	Karbachol	
Czwartorzędowa pochodna amoniowa o bardzo krótkim działaniu ze względu na szybki jej rozkład przez acetylocholinoesterazę. Stosowana w diagnostyce zaburzeń ruchowych źrenicy i anizokorii		Edrofonium

Zadanie 19. Zatrucie lekiem/substancją wpływającą na układ autonomiczny

Do podanych objawów dopasuj związek, lek, grupę leków, która może być przyczyną takich objawów w wyniku zatrucia lub przedawkowania powyższymi związkami. Podaj także przykłady leków stosowanych w leczeniu zatrucia/ przedawkowania (tab. 10.17).

Tabela 10.17. Zatrucie lekiem/substancją wpływającą na układ autonomiczny i leczenie zatruc

Objawy	Przyczyna	Leczenie zatrucia
Ślinienie, łzawienie, nudności, wymioty, ból głowy, zaburzenia wzrokowe, kolka brzuszna, biegunka, skurcz oskrzeli, bradykardia, niedociśnienie	Pilokarpina	Atropina

Omamy wzrokowe i słuchowe, sucha i czerwona skóra, suche i intensywnie czerwone błony śluzowe, duża suchość gardła i jamy ustnej oraz trudności w połykaniu, przejściowa utrata mowy, pragnienie z równoczesnym lękiem przed przyjmowaniem napojów z uwagi na trudność w połykaniu, częste parcie na mocz z trudnością jego oddawania, dezorientacja z nierozpoznawaniem otoczenia, przyspieszenie oddechu, rozszerzenie źrenic i zaburzenia widzenia z jego całkowitą przejściową utratą, napady ogromnej wściekłości i szału, w dalszym etapie duże uspokojenie, niekiedy drgawki kloniczne, wzrost temperatury ciała do 41°C, narkotyczny sen, podczas którego może nastąpić zgon wskutek porażenia ośrodkowego w rdzeniu przedłużonym	Atropina	Fizostygmina/neostygmina
Pobudzenie, uczucie lęku, bezsenność, agresywne zachowania, halucynacje, rozszerzenie źrenic, wzmożona potliwość, suchość w ustach, nudności, drżenia, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, ból wieńcowy, w EKG możliwe cechy niedokrwienia mięśnia sercowego	Amfetamina	Diazepam przy pobudzeniu. W przypadku zawału mięśnia sercowego – leczenie standardowe; nie ma typowego antidotum
Nudności, wymioty, ból i zawroty głowy, podwójne widzenie, oziębienie kończyn, senność, a nawet śpiączka, drgawki, spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia, bloki w układzie przewodzącym serca, asystolia, kwasica metaboliczna, hipoglikemia, hiperkaliemia	Propranolol	Atropina, glukagon, izoprenalina, dopamina, noradrenalina, dobutamina; salbutamol, aminofilina; diazepam

Rozdział 11. Leki hamujące układ RAA

Zadanie 1. Leki hamujące działanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA)

Wymień i wpisz do tabeli grupy leków hamujących działanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), działające w miejscach zaznaczonych na schemacie (ryc. 11.1). Dla każdej grupy podaj przykład leku.

Tabela 11.1. Grupy i przykłady leków hamujących działanie układu RAA

Punkt uchwytu	Nazwa grupy leków	Przykład leku
1	Inhibitory reniny	Aliskiren
2	Inhibitory konwertazy angiotensynowej (IKA)	Perindopril
3	Antagoniści receptorów AT ₁ (sartany)	Walsartan
4	Antagoniści receptorów mienerałokortykosteroidowych	Spironolakton

Zadanie 2. Wewnątrzkomórkowy mechanizm przekazywania sygnału po pobudzeniu receptora AT₁

- Zaznacz na schemacie przedstawionym na rycinie 11.2 miejsca działania leków. Perindopril – KA; losartan – Receptor AT₁
- Jakie zmiany w wewnątrzkomórkowym szlaku przekazywania sygnału, w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, występują pod wpływem leków? Nie dochodzi do pobudzenia receptora AT₁, brak wzrostu Ca²⁺, brak skurczu mięśni gładkich.
- Jaki efekt podawania leków zaobserwowano w naczyniach krwionośnych? Rozkurcz naczyń krwionośnych.

Zadanie 3. Efekty działania angiotensyny II prowadzące do podwyższenia ciśnienia tętniczego

- Jakie zmiany czynnościowe, prowadzące do podwyższenia ciśnienia tętniczego, wywiera angiotensyna II we wskazanych narządach przed rozpoczęciem leczenia? Odpowiedź w tabeli 11.2.
- Jakich zmian w czynności tych narządów należy się spodziewać podczas leczenia IKA?

Tabela 11.2. Wpływ angiotensyny II na czynność narządów, prowadzący do wzrostu ciśnienia tętniczego oraz efekty działania IKA

Narząd	Efekt działania angiotensyny II	Zmiana podczas leczenia IKA
Mięśniówka gładka naczyń krwionośnych	Skurcz	Rozkurcz
Synapsy współczulne	Uwalnianie NA	Zahamowanie uwalniania NA
Kora nadnerczy	Wydzielanie aldosteronu	Zahamowanie wydzielania aldosterone
Rdzeń nadnerczy	Uwalnianie katecholamin	Zahamowanie uwalniania katecholamin
Przysadka mózgowa (tylny płat)	Uwalnianie ADH	Zahamowanie uwalniania ADH
Nerki (tętniczki doprowadzające kłębuszków nerkowych)	Skurcz → ↓GFR	Rozkurcz
Serce (kurczliwość)	Wzrost (napływ Ca ⁺⁺)	Zmniejszenie
Serce (częstość akcji serca – efekt pośredni)	Wzrost (układ współczulny)	Brak wzrostu

Zadanie 4. Mechanizmy działania angiotensyny II na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych – efekt szybki i efekt opóźniony

Jakie zmiany występują w ścianie naczyń krwionośnych pod wpływem działania angiotensyny II? Który z tych efektów zachodzi szybko (w ciągu kilku–kilkunastu minut), a który jest efektem opóźnionym?

Rycina 11.3. Wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału aktywowane przez angiotensynę II

Szybko: białko Gi → ↓cyklaza adenylanowa → ↓cAMP → skurcz

Szybko: białko Gq → ↑fosfolipaza C → ↑IP3 i DAG → ↑Ca²⁺ i PKC – skurcz

Z opóźnieniem: białko Gq → ↑MAP, JAK, STAT – przerost mięśni gładki naczyń

Zadanie 5. Alternatywne drogi powstawania angiotensyny II

- a) *Nazwij enzymy, które biorą udział w przekształcaniu angiotensynogenu w angiotensynę II w szlakach oznaczonych na rycinie 11.4.*

Rycina 11.4. Klasyczny szlak i alternatywne drogi powstawania angiotensyny II
Renina, konwertaza angiotensynowa, chymaza

- b) *Który(-e) z tych szlaków jest/są hamowany(-e), a który(-e) aktywne u pacjenta M.N.?*
Hamowana KA, a aktywny enzym tkankowy.

Zadanie 6. Osoczowe i tkankowe inhibitory ACE

- a) *Angiotensyna II może działać na komórki w sposób endokrynnny, parakrynnny i autokrynnny. Nazwij sposoby działania angiotensyny II zaznaczone na rycinie 11.5.*

Rycina 11.5. Osoczowy i tkankowy układ RAS. Sposoby działania angiotensyny II

1 – endokrynnny

2 – parakrynnny

3- autokrynnny

- b) *Który z układów RAS zaznaczonych (fragmentarycznie) na rycinie 11.5 jest układem osoczowym, a który tkankowym?*

M – osoczowy

N – tkankowy

- c) *Podziel podane w tabeli 11.3 inhibitory ACE na te, które będą hamowały przede wszystkim enzym osoczowy, i na te, które mogą hamować również enzym tkankowy. Wpisz leki w odpowiednie kolumny tabeli 11.4.*

Tabela 11.4. „Osoczowe” i „tkankowe” inhibitory ACE

„Osoczowe” inhibitory ACE	„Tkankowe” inhibitory ACE
Cylazapryl	Chinapryl
Enalapril	Fosynopryl
Kaptopril	Peryndopryl
	Ramipryl
	Trandolapryl
	Zofenopryl

Lizynopryl, Benazepryl w zależności od źródła różnie są klasyfikowane.

- d) *Jakie właściwości mają „osoczowe”, a jakie „tkankowe” inhibitory ACE (wpisz w odpowiednich kolumnach tab. 11.5)?*

Tabela 11.5. Właściwości „osoczowych” i „tkankowych” inhibitorów ACE

Inhibitory „osoczowe”	Właściwość cząsteczki	Inhibitory „tkankowe”
Niższa	Lipofilność (niższa, wyższa)	Wyższa
Większa	Wielkość cząsteczki (mniejsza, większa)	Mniejsza

- e) *Które z wymienionych inhibitorów ACE można przepisać obu pacjentom, a które będą miały skuteczne działanie lecznicze tylko u pacjenta A?*
 Inhibitory „tkankowe” będą skuteczne u obu pacjentów, inhibitory „osoczowe” tylko u pacjenta A.
- f) *U których z poniższych pacjentów można zastosować inhibitory ACE? Zaznacz, czy powinien to być inhibitor „tkankowy”, czy można zastosować także inhibitor „osoczowy”:*
- Tkankowy lub osoczowy
 - Tkankowy lub osoczowy
 - Tkankowy

Zadanie 7. Właściwości farmakokinetyczne inhibitorów ACE

- a) *Umieść inhibitory ACE wymienione w tabeli 11.3 w odpowiednich miejscach poniższej tabeli 11.6. Podaj przykłady nazw czynnych metabolitów inhibitorów ACE będących prolekami.*

Tabela 11.6. Właściwości farmakokinetyczne inhibitorów ACE (część 1)

Inhibitory ACE niewymagające metabolizmu do postaci czynnej	Inhibitory ACE – proleki	Czynne metabolity inhibitorów ACE
Kaptopryl i lizynopryl	Chinapryl Cylazapryl Enalapril Fosynopryl Peryndopryl Ramipryl Trandolapryl Zofenopryl	Chinaprylat Cylazaprylat Enalaprilat Fosynoprylat Peryndoprylat Ramiprylat Trandolaprylat Zofenoprylat

- b) *Większość inhibitorów ACE i ich czynnych metabolitów jest wydalana głównie przez nerki. Jednak niektóre z nich wydalane są także inną drogą. Umieść inhibitory ACE wymienione w tabeli 11.3 w odpowiednich miejscach tabeli 11.7.*

Tabela 11.7. Właściwości farmakokinetyczne inhibitorów ACE (część 2)

Leki wydalone przez nerki	Leki wydalone w ponad 60% z kałem
Chinapryl	Fosynopryl (~50%)
Cylazapryl	Trandolapryl (~66%)
Enalapril	
Kaptopryl	
Lizynopryl	
Peryndopryl	
Ramipryl	
Zofenopryl	

Zadanie 8. Mechanizmy naczyniorozszerzającego działania inhibitorów ACE

- a) *Uzupełnij wykropkowane miejsca na rycinie 11.6. Podaj brakujące nazwy receptorów i związku działającego na receptor. Określ, przy strzałkach, sposób działania wskazanych związków (+ lub -).*

Rycina 11.6. Mechanizmy naczyniorozszerzającego działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (BK – bradykinina)

Enzym ACE odpowiada za $\rightarrow \uparrow$ Ang II oraz \downarrow BK

- Ang II odpowiada za \uparrow NA
- Ang II pobudza receptor AT₁
- BK pobudza receptor B2

- b) *Określ, w jaki sposób działają pokazane na rycinie 11.6 związki na średnicę naczyń krwionośnych.*

NA \rightarrow receptor α_1 \rightarrow skurcz naczyń; Ang II \rightarrow receptor AT₁ \rightarrow skurcz naczyń

BK \rightarrow receptor B2 (bradykininowy) \rightarrow rozkurcz naczyń

- c) *Zaznacz miejsce działania peryndoprylu i określ, w jaki sposób po podaniu tego leku zmienia się ilość pokazanych na rycinie 11.6 związków.*

Perindopril hamuje enzym ACE $\rightarrow \downarrow$ Ang II oraz \uparrow BK

- d) *Wymień mechanizmy naczyniorozszerzającego działania peryndoprylu.*

Zahamowanie ACE \rightarrow

- Brak Ang II \rightarrow brak pobudzenia receptora AT₁
- Zmniejszenie wydzielania NA \rightarrow zmniejszenie pobudzenia receptora α_1
- Wzrost bradykininy \rightarrow silniejsze pobudzenie receptora B2 i uwalnianie NO

Zadanie 9. Wpływ inhibitorów ACE na wydalanie sodu

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 11.7), w jaki sposób angiotensyna II działa na wskazane części nefronu.*

Rycina 11.7. Działanie angiotensyny II na wydalanie sodu z moczem

- kanalik bliższy – wzrost ekspresji transportera Na⁺/glukoza; nasilenie wymiany Na⁺/H⁺
- kanalik dalszy i zbiorczy – nasilenie wymiany Na⁺/K⁺ (pośrednio, przez zwiększenie wydzielania aldosteronu)

- b) *Uzupełnij tabelę 11.8 informacjami o wpływie angiotensyny II na wydalanie sodu z moczem i wpływie peryndoprylu na jej działania.*

Tabela 11.8. Wpływ angiotensyny II i IKA na wydalanie sodu z moczem

	Kanalik bliższy	Kanalik dalszy i zbiorczy
Działanie angiotensyny II na wydalanie sodu (↓ czy ↑)	↓	↓
Mechanizm działania angiotensyny II	Nasilenie reabsorbcji sodu	Nasilenie uwalniania aldosteronu
Efekt podania peryndoprylu	Zwiększenie wydalania sodu	Zwiększenie wydalania sodu

Zadanie 10. „Wagomimetyczne” działanie inhibitorów ACE

- a) *Na podstawie schematu (ryc. 11.8) i wykresu (ryc. 11.9) wyjaśnij wpływ angiotensyny II na częstość akcji serca.*
 Zwolnienie akcji serca po podaniu związków naczyniokurczących (i podnoszących ciśnienie tętnicze) jest spowodowane odruchem z baroreceptorów, w którym uczestniczy nerw błędny. Ang II hamuje ośrodkowo czynność nerwu błędnego, dlatego po podaniu dożylnym Ang II powoduje tylko początkowo niewielkie zwolnienie akcji serca, ale tętno szybko wraca do wartości podstawowych.
- b) *Wyjaśnij, dlaczego zahamowanie syntezy angiotensyny II po podaniu IKA nie powoduje odruchowej tachykardii, mimo spadku ciśnienia tętniczego.*
 Zahamowanie syntezy Ang II po podaniu IKA powoduje wzrost ciśnienia, ale równocześnie odhamowuje nerw błędny. Ponadto zahamowanie działania Ang II na układ współczulny powoduje spadek jego aktywności. Obydwa efekty zapobiegają odruchowej tachykardii.

Zadanie 11. Wpływ inhibitorów ACE na hemodynamikę nerek

- a) *Zaznacz na rycinie 11.10, jak zmieni się średnica tętniczki doprowadzającej i GFR, jeżeli wzrośnie stężenie angiotensyny II we krwi.*
 Skurcz tętniczki doprowadzającej → ↓GFR
- b) *Zaznacz na rycinie 11.11, w jaki sposób zmieniło się stężenie angiotensyny II u pacjenta po rozpoczęciu leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny i jak ta zmiana wpłynęła na średnicę tętniczki odprowadzającej.*
 ↓Ang II → rozkurcz tętniczki odprowadzającej → ↓GFR
- c) *Jak zmienił się GFR u tego pacjenta po rozpoczęciu terapii perindoprylem?*
 ↓GFR
- d) *Wyjaśnij, dlaczego obustronne zwężenie tętnic nerkowych jest przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny.*
 W obustronnym zwężeniu tętnic nerkowych Ang II powoduje skurcz tętniczki odprowadzającej i utrzymuje GFR na poziomie niezbędnym do utrzymania prawidłowej produkcji moczu.

- e) 60-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza z powodu osłabienia, obrzęków kończyn dolnych, powiększenia obwodu brzucha, duszności i męczącego mokrego kaszlu. Rok wcześniej pacjent przeżył zawał serca, mimo to leki przyjmował nieregularnie. U pacjenta rozpoznano niewydolność serca w okresie hemodynamicznym II/III wg NYHA. Rozpoczęto u niego odpowiednie leczenie, m.in. peryndoprylem w dawce dobowej 2,5 mg. Klirens kreatyniny u pacjenta początkowo wynosił 55 ml/min. Podczas leczenia kontrolowano klirens kreatyniny – po tygodniu wynosił on 50 ml/min, a po dwóch tygodniach 60 ml/min. Wyjaśnij mechanizm zmian klirensu kreatyniny u tego mężczyzny podczas stosowania peryndoprylu.

Przed rozpoczęciem leczenia klirens kreatyniny u pacjenta był obniżony, najprawdopodobniej ze względu na hipoperfuzję nerek. Czynnikiem utrzymującym filtrację kłębuszkową była w tej sytuacji Ang II powodująca skurcz tętniczki odprowadzającej. Po rozpoczęciu leczenia klirens kreatyniny początkowo spadł, ponieważ zmniejszyło się stężenie Ang II. Zwiększenie objętości wyrzutowej, spowodowane spadkiem obciążenia następczego podczas stosowania perindoprylu, doprowadziło do zwiększenia tkankowego przepływu krwi, w tym przepływu krwi przez nerki i skurcz tętniczki odprowadzającej pod wpływem Ang II nie był już konieczny do utrzymania GFR, co poprawiło filtrację kłębuszkową i spowodowało wzrost klirensu kreatyniny.

Zadanie 12. Wpływ inhibitorów ACE na stężenie bradykininy. Konsekwencje zmian stężenia bradykininy

- a) W jaki sposób zahamowanie działania ACE przez podanie inhibitora konwertazy wpłynie na stężenia peptydów zaznaczonych na rycinie 11.12 (wstaw ↑ lub ↓)?
 ↑Ang I i ↓Ang II oraz ↑bradykininy i ↓nieczynnych metabolitów bradykininy
- b) W jaki sposób zmiana stężenia bradykininy w tkankach i osoczu pod wpływem IKA przyczynia się do terapeutycznych i niepożądanych działań IKA? Wpisz w tabeli 11.9.

Tabela 11.9. Terapeutyczne i niepożądane działania IKA związane ze zmianą stężenia bradykininy

↑ bradykinina ↓ Receptor B ₂			
	Naczynia krwionośne	Nerki	Oskrzela
Działania lecznicze IKA	Rozszerzenie, spadek ciśnienia krwi i obciążenia następczego serca	Wzrost nerkowego przepływu krwi	Brak
Działania niepożądane IKA	Nadmierne rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń i obrzęk naczynioruchowy	Brak	Pobudzenie odruchu kaszlowego

Zadanie 13. Rozszerzony układ RAA – działania angiotensyny (1–7) oraz wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na działanie rozszerzonego układu RAA

- a) Jaki jest efekt działania Ang (1–7) na naczynia krwionośne?

Rozszerzenie naczyń krwionośnych.

- b) *Na podstawie poniższego schematu (ryc. 11.13) określ, w jaki sposób działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny wpływa na działanie Ang (1-7) i czy jest to działanie korzystne, czy niepożądane tej grupy leków.*
 Zmniejsza poziom Ang (1-7) i osłabia działanie rozszerzające naczynia krwionośne poprzez zmniejszenie Ang (1-7).

Zadanie 14. Działania terapeutyczne antagonistów receptora AT₁

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 11.14) miejsca działania grup leków hamujących układ RAA, należących do leków hipotensyjnych I rzutu.*
 IKA hamują ACE; sartany blokują receptor dla Ang II, czyli receptor AT₁
- b) *Zaznacz czerwonym kolorem na schemacie szlaki, które są blokowane przez jedną z grup leków, postaw strzałkę w górę lub w dół przy peptydach, jeśli następuje wzrost lub spadek ich stężenia. Podobne czynności, tylko innym kolorem, wykonaj dla drugiej grupy leków. Wymień efekty zaznaczonych zmian poziomu peptydów.*
 IKA → ↓ACE → ↓Ang II → brak działania na receptor AT₁ oraz ↑ bradykinina
 Sartany → zablokowanie AT₁ → Ang II pobudza receptor AT₂ prowadząc do rozkurcz naczyń krwionośnych oraz Ang II jest przekształcana do Ang (1-7) i w ten sposób też rozszerza naczynia krwionośne.
- c) *Jakich działań niepożądanych inhibitorów konwertazy są pozbawione leki blokujące receptor AT₁? Odpowiedz na podstawie ryciny 11.14.*
 Nie powodują kaszlu, gdyż nie powodują wzrostu poziomu bradykininy.
- d) *Na podstawie schematu przedstawionego na rycinie 11.15 określ, w jaki sposób antagoniści receptora AT₁ działają na układ ujemnego sprzężenia zwrotnego w nerkach i jak to działanie przyczynia się do ich efektu hipotensyjnego.*
 Blokują AT₁, zatem powodują ↑reniny i ↑Ang II, która poprzez pobudzenie receptora AT₂ i poprzez ↑Ang (1-7) powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych.
- e) *Porównaj wpływ inhibitorów konwertazy i antagonistów receptora AT₁ na aktywność poszczególnych elementów układu RAA (uzupełnij tab. 11.10, używając symboli ↑, ↓ lub ↔).*

Tabela 11.10. Wpływ inhibitorów konwertazy i antagonistów receptora AT₁ na aktywność układu RAA

	Wpływ elementu układu RAA na ciśnienie tętnicze	Inhibitory ACE	Antagoniści AT ₁
Aktywność reniny	↑	↑	↑
Aktywność ACE	↑	↓	↔
Stężenie angiotensyny II	↑	↓	↑
Stężenie angiotensyny (1-7)	↓	↓	↑
Stężenie bradykininy	↓	↑	↔

Pobudzenie receptora AT ₁	↑	↓	↓
Pobudzenie receptora AT ₂	↓	↓	↑

- f) *Na podstawie powyższych zadań oraz schematów określ, jakie dodatkowe właściwości posiadają obie grupy inhibitorów układu RAA, tj. inhibitory ACE oraz antagoniści AT₁.*

Tabela 11.11. Dodatkowe właściwości inhibitorów ACE i antagonistów AT₁

	Inhibitory ACE		Antagoniści AT ₁	
	Działanie (tak/nie)	Jaki mechanizm jest odpowiedzialny?	Działanie (tak/nie)	Jaki mechanizm jest odpowiedzialny?
Może powodować kaszel	Tak	Wzrost poziomu bradykininy	Nie	Brak wzrostu poziomu bradykininy
Uwalnia prostacyklinę i NO	Tak	Poprzez wzrost poziomu bradykininy	Tak	Poprzez działanie Ang II na receptor AT ₂ i Ang (1-7)

Zadanie 15. Wpływ antagonisty receptora AT₁ na wydalanie kwasu moczowego

- a) *Który z antagonistów receptora AT₁, ze względu na budowę chemiczną, ma zdolność hamowania wymiennika moczanowo-anionowego URAT-1?*
Losartan
- b) *Jak zmieni się wydalanie kwasu moczowego z moczem i stężenie kwasu moczowego w surowicy u tego pacjenta podczas stosowania wybranego antagonisty receptora AT₁?*
Następuje wydalanie kwasu moczowego i jego stężenie w surowicy obniża się.

Zadanie 16. Wpływ leków na uwalnianie reniny

Uzupełnij tabelę 11.12 – określ, w których punktach i w jaki sposób wymienione leki będą wpływały na uwalnianie reniny.

Tabela 11.12. Wpływ leków na uwalnianie reniny

Lek	Miejsce działania	Wpływ na uwalnianie reniny (↑ czy ↓)	Wpływ leków na stężenie potasu w surowicy
Furosemid	B, C	↑	↓
Metoprolol	A	↓	↑
Doksazosyna	B	↑	↓
Ibuprofen	D	↓	↑
Minoksydyl	B	↑	↓
Hydrochlorotiazyd	B	↑	↓

Zadanie 17. Działania niepożądane IKA oraz sartanów

W tabeli 11.13 określ, jaki lek spowodował wymienione działanie niepożądane, jaki był mechanizm tego działania oraz jakich korekt w terapii należy dokonać.

Tabela 11.13. Działania niepożądane IKA i sartanów

Pacjent	Działanie niepożądane	Przyczyna – jaki lek?	Mechanizm działania niepożądanego	Korekta w terapii
A	Kaszel	IKA	↑ bradykininy	Zmiana IKA na sartan
B	Hiperkaliemia	IKA i sartan	Zahamowanie wydzielania aldosteronu	Kontrola poziomu potasu, ograniczenie podaży potasu
	Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej	IKA i sartan	Rozkurcz tętniczki nerkowej odprowadzającej	Zmniejszenie dawki lub czasowe odstawienie leku
	Hipotonia	IKA	Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Zmniejszenie dawki lub czasowe odstawienie leku
C	Obrzęk Quinckego	IKA	↑ bradykininy	Zmiana na sartan

Zadanie 18. Działanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego

- Zaznacz na schemacie (ryc. 11.18), która pula aldosteronu wywiera działanie endokrynne, a która para- i autokrynne.
Rycina 11.18. Schemat syntezy aldosteronu
Osoczkowy układ RAA → aldosteron → działanie endokrynne
Tkankowe układy RAA i alternatywne drogi syntezy aldosteronu → aldosteron → działanie para- i autokrynne
- Powstawanie której puli aldosteronu jest najsilniej hamowane przez inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora AT_1 ?
Endokrynnej
- Jaka grupa leków skutecznie hamuje działania aldosteronu niezależnie od drogi powstawania? Wymień leki należące do tej grupy.
Antagoniści receptora mineralokortykosteroidowego: spironolakton i eplerenon

Zadanie 19. Właściwości antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego

Porównaj właściwości, zastosowania terapeutyczne i działania niepożądane antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego.

Tabela 11.14. Charakterystyka antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego

	Spironolakton	Eplerenon
Droga podania	doustna	doustna
Selektywność wobec receptora mineralokortykosteroidowego	nieselektywny	selektywny
Działanie antagonistyczne na receptor androgenowy	Tak	Nie

Prolek (konieczność przekształcenia do czynnego metabolitu)	Tak	Nie
Zdolność hamowania przerostu mięśnia sercowego	Tak	Tak
Zdolność obniżania ciśnienia tętniczego	Tak	Tak
Hamowanie wydalania potasu z moczem	Tak	Tak
Zastosowanie w ostrej niewydolności serca	Nie	Nie
Zastosowanie w przewlekłej niewydolności serca	Tak	Tak
Działania niepożądane		
Hiperkaliemia	Tak	Tak
Zmniejszenie libido	Tak	Nie
Ginekomastia	Tak	Nie
Zaburzenia miesiączkowania	Tak	Nie

Zadanie 20. Mechanizm działania aliskirenu

- a) *Zaznacz na schemacie (ryc. 11.19) miejsce działania aliskirenu*
 Rycina 11.19. Mechanizm działania aliskirenu
 Aliskiren blokuje działanie reniny i tym samym przejście angiotensynogenu do angiotensyny I
- b) *Porównaj w tabeli 11.15 wpływ różnych inhibitorów układu RAA na aktywność reninową osocza, stężenie angiotensyny I i angiotensyny II (wstaw symbol ↑ lub ↓).*

Tabela 11.15. Wpływ inhibitorów układu RAA na aktywność reninową osocza (PRA, plasma renin activity) oraz stężenie angiotensyny I i angiotensyny II

Lek/grupa leków	PRA	Angiotensyna I	Angiotensyna II
Aliskiren	↓	↓	↓
IKA	↑	↑	↓
Antagoniści receptora AT ₁	↑	↑	↑

- c) *W jakim wskazaniu jest stosowany aliskiren? Czy terapia skojarzona aliskirenu z innymi inhibitorami RAA jest słuszna.*
 Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego. Nie należy łączyć z innymi inhibitorami RAA.

Rozdział 12. Leki moczopędne

Zadanie 1. Leki wpływające na filtrację kłębuszkową i diurezę

- a) *Na rycinie 12.1 zaznacz miejsce działania poniżej wymienionych leków:*
- Acetazolamid – kanalik bliższy
 - Eplerenon – kanalik dalszy i zbiorczy
 - Furosemid – pętla Henlego
 - Ibuprofen – kanalik bliższy
 - Indapamid – kanalik dalszy
 - Mannitol – kanalik bliższy i pętla Henlego
 - Perindopril – kanalik bliższy, kanalik dalszy i zbiorczy (pośrednio przez aldosteron)

- Hydrochlorotiazyd – kanalik dalszy
 - Amilorid – kanalik dalszy i zbiorczy
- b) *Które z leków wymienionych w punkcie a) są klasyfikowane jako diuretyki?*
Acetazolamid, eplerenon, furosemid, indapamid, mannitol, hydrochlorotiazyd, amiloride
- c) *Wskaż miejsca wydalania wskazanych poniżej metabolitów i leków oraz miejsca i warunki, jakie muszą być spełnione, aby uległy reabsorpcji.*
- Efedryna jest wydalana z moczem, ale może ulegać zwrotnemu wchłanianiu w kanalikach nerkowych na drodze prostej dyfuzji. Zwrotne wchłanianie efedryny, która jest zasadą, następuje przy zasadowym pH moczu.
 - Furosemid wydalany jest na drodze filtracji kłębuszkowej i sekrecji w kanaliku proksymalnym przy udziale odpowiednich transporterów.
 - Gentamycyna wydalana jest w postaci niezmienionej (czynnej) na drodze filtracji kłębuszkowej.
 - Indapamid wydalany jest na drodze filtracji kłębuszkowej i sekrecji w kanaliku proksymalnym przy udziale odpowiednich transporterów.
 - Kwas moczowy – wydalany jest na drodze filtracji kłębuszkowej i sekrecji w kanaliku proksymalnym przy udziale odpowiednich transporterów. W kwaśnym moczu może ulegać reabsorpcji.
 - Kwas salicylowy – wydalany jest na drodze filtracji kłębuszkowej. W kwaśnym moczu może ulegać reabsorpcji.

Zadanie 2. Mechanizmy działania leków moczopędnych

W tabeli 12.1 przedstawiono mechanizmy działania leków moczopędnych. Dopisz do każdego mechanizmu grupę leków, która go wykazuje i podaj przykład leku.

Tabela 12.1. Dopasowanie leku moczopędnego do mechanizmu działania

Mechanizm działania	Grupa leków	Przykład leku
Blokowanie kanałów sodowych ENaC	Diuretyki oszczędzające potas – blokujące kanały sodowe	Amilorid
Blokowanie receptorów dla aldosteronu	Diuretyki oszczędzające potas – antagoniści receptora mineralokortykoidowego	Spirololakton
Hamowanie enzymu katalizującego odwracalną reakcję powstawania jonu wodorowęglanowego z wody i dwutlenku węgla	Inhibitory anhidrazy węglanowej	Acetazolamid
Hamowanie kotransportera Na^+/Cl^-	Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne	Hydrochlorotiazyd
Hamowanie kotransportera $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$	Diuretyki pętlowe	Furosemid
Podwyższanie ciśnienia osmotycznego w nefronie	Diuretyki osmotyczne	Mannitol

Zadanie 3. Wpływ diuretyków na wydalanie sodu i potasu

Uzupełnij tabelę 12.2 informacjami o wpływie wymienionych diuretyków na wydalanie sodu i potasu (użyj symboli ↑, ↑↑, ↑↑↑ lub ↓).

Tabela 12.2. Wpływ diuretyków na wydalanie sodu i potasu

Grupa diuretyków	Wydalenie sodu	Wydalenie potasu
Diuretyki oszczędzające potas	↑	↓
Tiazydy	↑↑	↑
Diuretyki pętlowe	↑↑↑	↑

Zadanie 4. Porównanie maksymalnego efektu natriuretycznego różnych grup diuretyków

Dopasuj do każdej krzywej nazwę leku.

Rycina 12.2. Wpływ furosemidu, hydrochlorotiazydu i spironolaktonu na wydalanie sodu
Od góry – furosemid, hydrochlorotiazyd, spironolakton

Zadanie 5. Mechanizm zwiększonego wydalania potasu podczas stosowania diuretyków tiazydowych i diuretyków pętlowych

Zaznacz na schemacie, w których częściach nefronu diuretyki tiazydowe i pętlowe mogą powodować zwiększoną wymianę sodu na potas. Jakie mechanizmy są odpowiedzialne za taką wymianę w zaznaczonych odcinkach?

Diuretyki tiazydowe – kanalik dalszy i zbiorczy (część nefronu wrażliwa na aldosteron)

Diuretyki pętlowe – kanalik dalszy i zbiorczy

Zadanie 6. Mechanizmy powstawania zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej podczas stosowania diuretyków

Rycina 12.4. Mechanizm powstawania zasadowicy metabolicznej jako konsekwencji hipokaliemii

- W których odcinkach nefronu występują mechanizmy biorące udział w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej?*
Kanalik bliższy, kanalik dalszy, kanalik dalszy
- W jaki sposób i które diuretyki zaburzają funkcjonowanie mechanizmów biorących udział w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej w kanalikach nerkowych?*
Inhibitory anhidrazy węglanowej – zwiększają wydalanie wodorowęglanów.
Diuretyki pętlowe i tiazydowe – zwiększają ilość sodu i potasu dostarczanych do kanalika dalszego, co nasila ich wymianę na jony H^+ .
- Które diuretyki mogą powodować hipokaliemię, która przyczynia się do rozwoju zasadowicy?*
Hipokaliemia – diuretyki pętlowe i tiazydowe.
Zasadowica – diuretyki pętlowe i tiazydowe
- Jaki lek zaliczany do diuretyków stosował każdy z poniższych pacjentów?*
 - Furosemid

- Acetazolamid

Zadanie 7. Wpływ diuretyków na równowagę wapniową

- a) *Uzupełnij tabelę 12.3 – określ wpływ podanych diuretyków na reabsorpcję wapnia w nefronie, wydalanie wapnia, zmianę stężenia wapnia w moczu i w osoczu (użyj symboli ↑ lub ↓). Jaki niepożądany efekt wynikający ze zmian stężenia wapnia w osoczu mogą spowodować te leki?*

Tabela 12.3. Wpływ diuretyków na równowagę wapniową

	Reabsorpcja	Wydalenie	Stężenie w moczu	Stężenie w osoczu	Potencjalne działanie niepożądane
Hydrochlorotiazyd	↑	↓	↓	↑	Hiperkalcemia
Furosemid	↓	↑	↑	↓	Hipokalcemia

- b) *Który diuretyk zastosujesz u tej pacjentki w celu normalizacji stężenia wapnia w surowicy?*
Furosemid
- c) *Jaki lek zastosowano?*
Hydrochlorotiazyd

Zadanie 8. Elektrolitowe działania niepożądane leków moczopędnych

Do poniższych zaburzeń elektrolitowych dopisz lek/leki, które mogą wywoływać wymienione niekorzystne efekty. Uzupełnij tabelę 12.4.

Tabela 12.4. Elektrolitowe działania niepożądane leków moczopędnych

	Sód [mmol/l]	Potas [mmol/l]	Wapń [mmol/l]	Lek(-i)
Norma	135–145	3,5–5,1	2,25–2,75	
Pacjent 1		3,0	3,0	Furosemid
Pacjent 2	120		2,95	Furosemid
Pacjent 3		2,9	1,9	Hydrochlorotiazyd
Pacjent 4	127	5,5		Amiloride, spironolakton
Pacjent 5	110	3,1		Furosemid, hydrochlorotiazyd

Zadanie 9. Niewydolność serca a diklofenak

- a) *Podaj nazwę enzymu X oraz związku Y, który powstaje pod jego wpływem z kwasu arachidonowego.*
Cyklooksygenaza (COX-1 i COX-2), prostaglandyny
- b) *Wskaż miejsce działania związku Y w obrębie kłębuszka nerkowego. Jaki jest efekt działania związku Y?*

Prostaglandyny powodują rozszerzenie tętniczki doprowadzającej i zwiększenie dopływu krwi do kłębuszka.

- c) *Jak wpływa diklofenak na aktywność enzymu X, a w konsekwencji na syntezę związku Y?*
Zmniejsza
- d) *Jaki jest efekt działania diklofenaku w obrębie kłębuszka nerkowego?*
Zmniejszenie dopływu krwi, zmniejszenie GFR
- e) *W jaki sposób hamowanie transportu furosemidu do światła nefronu przez diklofenak wpływa na moczopędne działanie furosemidu?*
Furosemid dociera do swojego miejsca działania w pętli nefronu wraz z moczem. Zahamowanie transportu furosemidu do światła nefronu w kanaliku bliższym osłabia jego działania.

Zadanie 10. Dobór właściwego leku moczopędnego do stanu klinicznego pacjenta

Do podanych w tabeli 12.5 przypadków dopisz nazwę leku moczopędnego, który będzie dla nich najbardziej odpowiedni.

Tabela 12.5. Dobór leku moczopędnego do stanu klinicznego pacjenta

Opis przypadku	Lek moczopędny
45-letni mężczyzna przeżył udar mózgu ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. W celu obniżenia ciśnienia śródczaszkowego zastosowano lek moczopędny	Mannitol
Chora, lat 72, z ostrą niewydolnością serca, z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłową wartością stężenia potasu we krwi	Furosemid
Pacjentka, lat 40, z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym leczonym IKA	Hydrochlorotiazyd
Chory, lat 46, z marskością wątroby, wodobrzuszem, obrzękiem kończyn dolnych i hipokaliemią	Spirololakton
Pacjent, lat 65, z dysfunkcją skurczową lewej komory (EF 33%), ustaloną farmakoterapią zgodnie z zaleceniami ESC, zgłasza powiększenie i ból piersi	Eplerenon

Zadanie 11. Mechanizmy działania diuretyków oszczędzających potas

Zaznacz punkty uchwytu diuretyków oszczędzających potas – amiloridu, eplerenonu, spironolaktonu, triamterenu.

Rycina 12.6. Mechanizmy działania diuretyków oszczędzających potas (Ald – aldosteron, AR – receptor dla aldosteronu, ENaC – nabłonkowy kanał sodowy)

Amilorid, triamteren – kanały ENaC

Eplerenon, spironolakton – receptor mineralokortykoidowy (AR)

Porównaj właściwości dwóch grup diuretyków oszczędzających potas. Uzupełnij tabelę 12.6.

Tabela 12.6. Porównanie właściwości diuretyków oszczędzających potas

	Antagoniści aldosteronu	Blokery kanałów sodowych
Podobieństwo budowy do aldosteronu (tak/nie)	Tak	Nie
Początek działania (godziny/dni)	Dni	Godziny
Zakres działania terapeutycznego (tylko nerki/także poza nerkami)	Także poza nerkami	Tylko nerki

Zadanie 12. Właściwości antagonistów aldosteronu

- a) *Zaznacz na rycinie 12.7, na które z pokazanych receptorów i w jaki sposób (agonista/antagonista) działają spironolakton i eplerenon.*
- Spironolakton – antagonist receptorów mineralokortykoidowego, glikokortykoidowego, androgenowego; agonista receptora progesteronowego
 - Eplerenon – antagonist receptorów mineralokortykoidowego
- b) *Porównaj działania niepożądane antagonistów aldosteronu (uzupełnij tab. 12.7).*

Tabela 12.7. Działania niepożądane antagonistów aldosteronu

Działanie niepożądane	Spirololakton	Eplerenon
Hiperkaliemia	+	+
Ginekomastia, impotencja, zaburzenia miesiączkowania	+	-
Rakotwórczość w badaniach na zwierzętach	+	-
Indukcja cytochromu P450	+	-
Hamowanie glikoproteiny P	+	-

Zadanie 13. Wskazania do stosowania diuretyków oszczędzających potas

Który z diuretyków oszczędzających potas zaleciłbyś każdemu z poniższych pacjentów?

- a) Nie jest konieczne stosowanie diuretyku oszczędzającego potas. Wskazana suplementacja potasu.
- b) Eplerenon
- c) Spirololakton

Zadanie 14. Interakcje diuretyków

Do jakich interakcji lekowych doszło u poniższych pacjentów?

- a) *Do jakiej interakcji lekowej doszło?*
Synergistyczne działanie ototoksyczne furosemidu i amikacyny.
- b) *Jakie jest terapeutyczne stężenie litu w osoczu? Czy jest możliwy związek między nabyciem przez mężczyznę preparatu zawierającego hydrochlorotiazyd a objawami, które wystąpiły u jego żony?*
- 0,6–1,6 mmol/l

- Hydrochlorotiazyd hamuje wydalanie litu z moczem.
- c) *Jak wpływają diuretyki na aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron? Jaki był mechanizm hipotonii u pacjenta?*
- Nasilają.
 - Gwałtowne zahamowanie zwiększonej aktywności układu RAA, syntezy angiotensyny II i zniesienie jej działania naczyniokurczącego spowodowało rozkurcz naczyń i hipotonię

Zadanie 15. Wskazania terapeutyczne leków moczopędnych

Połącz podane leki ze wskazaniami. Wypełnij tabelę 12.8.

Furosemid – obrzęk płuc, wodobrzusze spowodowane chorobami wątroby, wymuszona diureza przy zatruciach, obrzęki związane z zastoinową niewydolnością serca, hiperkalcemia.
 Hydrochlorotiazyd – wodobrzusze spowodowane chorobami wątroby, nadciśnienie tętnicze, leczenie przewlekłe, moczówka prosta pochodzenia nerkowego, hiperkalciuria i kamienie nerkowe.

Spironolakton – wodobrzusze spowodowane chorobami wątroby, obrzęki związane z zastoinową niewydolnością serca, pierwotny hiperaldosteronizm, niewydolność serca, pacjent stosuje ika, β -adrenolityk i furosemid przy objawach przewodnienia.

Zadanie 16. Furosemid i torasemid

Uzupełnij tabelę 12.9, aby porównać właściwości tych leków.

Tabela 12.9. Porównanie właściwości furosemidu i torasemidu

Właściwości	Furosemid	Torasemid
Biodostępność po podaniu doustnym	10–100%	80–100%
Ilorotnie większa powinna być dawka doustna od dożylniej?	2-krotnie	Taka sama
Biologiczny okres półtrwania	1,5–2 h	3–4 h
Czas działania pojedynczej dawki	6–8 h	6–16 h
Dodatkowe mechanizmy działania	Brak	↓ sekrecja aldosteronu ↑ wytwarzane prostacykliny
Skuteczność w poprawie stanu klinicznego pacjentaz niewydolnością serca (wstaw + lub ++)	+	++

Rozdział 13. Leki blokujące kanały wapniowe

Zadanie 1. Komórkowy mechanizm działania antagonistów wapnia

- a) *Który(-e) z mechanizmów transportu wapnia przez błonę komórkową jest(są) hamowane przez antagonistów wapnia?*
 Kanał wapniowy typu L

- b) *W którym kierunku transportowany jest wapń przez ten transporter (do wnętrza czy na zewnątrz komórki).*
Do wnętrza komórki
- c) *Jakie inne nazwy są stosowane dla omawianej grupy leków?*
Antagoniści wapnia, blokery kanału wapniowego (BKW), *Calcium Channel Blockers (CCB)*

Zadanie 2. Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania blokerów kanału wapniowego w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych

- a) *Zaznacz na rycinie 13.2, aktywność którego z enzymów wpływających na lekkie łańcuchy miozyny ulega zahamowaniu pod wpływem tego leku?*
Kinaza lekkich łańcuchów miozyny (MLCK).
- b) *Jak wpływa zahamowanie aktywności tego enzymu na skurcz/rozkurcz mięśniówki gładkiej?*
Rozkurcz mięśniówki gładkiej.
- c) *Zaznacz na rycinie 13.3 jak zmieni się średnica naczyń krwionośnych pod wpływem blokera kanału wapniowego. Pogrub odpowiedni okrąg.*
Rycina 13.3. Zmiana średnicy naczyń krwionośnych pod wpływem blokerów kanału wapniowego
Zwiększenie średnicy naczyń tętniczych, brak zmiany średnicy naczyń żylnych.

Zadanie 3. Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania blokerów kanału wapniowego w komórkach mięśnia sercowego

- a) *Zaznacz na rycinie 13.4 miejsce działania blokerów kanału wapniowego.*
Rycina 13.4. Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania blokerów kanału wapniowego w komórkach mięśnia sercowego (SR – siateczka wewnątrzplazmatyczna, T – troponina)
Blokowanie napływu wapnia do komórki mięśnia sercowego (kanał wapniowy w błonie komórkowej).
- b) *Skrót RyR na rycinie oznacza receptor rianodynowy. Do jakiego typu receptorów należy? Jaki jest mechanizm jego aktywacji? Jaki jest efekt aktywacji tego receptora?*
Kanał jonowy; związanie Ca^{++} z receptorem powoduje otwarcie kanału wapniowego; uwolnienie wapnia z siateczki śródplazmatycznej do cytoplazmy.
- c) *Na rycinie 13.5 przedstawiono siłę skurczu mięśnia sercowego. Narysuj, jak zmieni się siła skurczu komórki mięśnia sercowego pod wpływem działania blokera kanału wapniowego.*
Wzrost siły skurczu.

Zadanie 4. Działanie blokerów kanału wapniowego na układ bodźcoprzewodzący serca

Zaznacz, w których fazach prąd wapniowy jest istotny dla przebiegu zmian potencjału. Narysuj, jak zmieni się przebieg potencjału pod wpływem blokera kanału wapniowego.

- Faza 4 (spoczynkowa depolaryzacja) i faza 0 (depolaryzacja).
- Węzeł zatokowy – wydłużenie czasu trwania spoczynkowej depolaryzacji, spowolnienie wzrostu potencjału w fazie 0 – w konsekwencji zmniejszenie częstotliwości akcji serca.
- Węzeł przedsionkowo-komorowy – wydłużenie czasu trwania spoczynkowej depolaryzacji, spowolnienie wzrostu potencjału w fazie 0 – w konsekwencji zmniejszenie szybkości przewodzenia bodźca.

Zadanie 5. Działanie blokerów kanału wapniowego na naczynia krwionośne – różnice między grupami

- a) *Wiesz, że te trzy leki, mimo różnic w budowie chemicznej, mają wspólny komórkowy mechanizm działania. Porównaj, uzupełniając w tabeli 13.1, ich bezpośredni wpływ na różne elementy układu krążenia (użyj strzałek ↑ lub ↓, aby określić kierunek działania; wpisz od 1 do 3 strzałek, aby określić siłę działania względem innych leków w tabeli).*

Tabela 13.1. Wpływ różnych grup blokerów kanału wapniowego na elementy układu krążenia

Budowa chemiczna	Pochodna fenyloalkiloaminy	Pochodna benzotiazepiny	Pochodna dihydropirydyny
Nazwa leku	Werapamil	Diltiazem	Nifedypina
Węzeł zatokowy (częstość generowania impulsów)	↓↓	↓	↑ (odruch z baroreceptorów)
Węzeł przedsionkowo-komorowy (szybkość przewodzenia)	↓↓	↓	Brak działania
Mięśniówka komór serca (siła skurczu)	↓↓	↓	Brak działania
Naczynia krwionośne (rozszerzenie)	↑	↑↑	↑↑↑

- b) *Ze względu na działanie na naczynia krwionośne i serce blokery kanału wapniowego można podzielić na dwie grupy – dihydropirydyny (DHP) i nie-dihydropirydyny (nie-DHP). Które elementy układu krążenia są głównymi punktami uchwytu tych dwóch grup? – na rycinie 13.7 wpisz w odpowiedni prostokąt nazwę grupy.*

Rycina 13.7. Porównanie działania różnych grup blokerów kanału wapniowego na naczynia krwionośne i serce

- Górny prostokąt – nie-dihydropirydyny
- Dolny prostokąt – dihydropirydyny

Zadanie 6. Podział pochodnych dihydropirydyny na generacje

Uzupełnij tabelę 13.2, porównując wymienione właściwości poszczególnych generacji pochodnych dihydropirydyny.

Tabela 13.2. Porównanie właściwości trzech generacji pochodnych dihydropirydyny

Generacja	I	IIa	IIb	III
Leki	Nifedypina, nikardypina	Nikardypina SR, felodypina ER, nifedypina SR/GITS/CC	Nitrendypina, isradypina, nimodypina, nislodypina	Amlodypina, lacydypina, lerkandypina
Czas działania	krótki	umiarkowany	długi	długi
T _{max}	0,5–2 h	~6 h	6–12 h	6–12 h
Aktywacja układu współczulnego	+++	++	+	+/-
Lipofilność	+	+	+	++
Selektywność działania na naczynia krwionośne/serce	+	++	++	+++

Zadanie 7. Działanie pochodnych dihydropirydyny na częstość akcji serca

- Jakiej zmiany w częstości akcji serca spodziewasz się po podaniu pacjentowi pochodnej dihydropirydyny?*
Przyspieszenie akcji serca.
- Jak nazywa się taki efekt i jaki jest mechanizm jego powstawania?*
Odruchowa tachykardia – przyspieszenie akcji serca poprzez odruch z baroreceptorów, w odpowiedzi na spadek ciśnienia.
- Na rycinie 13.8 przedstawiono zmianę skurczowego ciśnienia tętniczego po doustnym podaniu nifedypiny (o niemodyfikowanym uwalnianiu) i amlodypiny. Który z tych leków silniej indukuje zmianę częstości akcji serca? Wyjaśnij dlaczego.*
Rycina 13.8. Zmiana ciśnienia skurczowego po podaniu doustnym nifedypiny (20 mg) i amlodypiny (10 mg)
Nifedypina, ponieważ powoduje szybszy i znaczniejszy spadek ciśnienia niż amlodypina.

Zadanie 8. Działanie lecznicze blokerów kanału wapniowego w dusznicy wysiłkowej

- Któremu z pacjentów lekarz przepisał werapamil, a któremu amlodypinę?*
 - Pacjent A – werapamil
 - Pacjent B – amlodypina
- Na rycinie 13.9 zaznaczono punkty uchwytu działania blokerów kanału wapniowego w układzie krążenia. Wpisz numery oznaczające poszczególne punkty uchwytu w odpowiednie miejsca w tabeli 13.3, określając, który lek wywiera dane działanie oraz czy dzięki niemu zmniejsza zapotrzebowanie serca na tlen, czy poprawia dostarczenie tlenu do mięśnia sercowego.*

Tabela 13.3. Przeciwdławicowe działanie blokerów kanału wapniowego

Lek	Amlodypina	Werapamil
Zapotrzebowanie serca na tlen	6	1, 3, 4
Zaopatrzenie serca w tlen	5	2

Zadanie 9. Wskazania do stosowania blokerów kanału wapniowego

Uzpełnij tabelę 13.4 – dla każdego pacjenta wskaż grupę(-y) leków, którą(-e) można mu przepisać; zaznacz, jeżeli jedna z grup jest preferowana. Wyjaśnij powody preferencji jednej z grup blokerów kanału wapniowego w niektórych wskazaniach oraz dlaczego w niektórych wskazaniach stosowana jest tylko jedna z grup.

Tabela 13.4. Wskazania do stosowania blokerów kanału wapniowego

Pacjent	DHP	Nie-DHP
55-letni mężczyzna z przewlekłym zespołem wieńcowym. Pacjent podaje, że w spoczynku nie ma dolegliwości, ale po wejściu bez odpoczynku na I piętro odczuwa ból w klatce piersiowej. <i>Nie-DHP, ograniczając szybkość akcji serca, poprawiają tolerancję wysiłku w dusznicę stabilnej.</i>		+
50-letnia kobieta z przewlekłym zespołem wieńcowym. Z wywiadu wiadomo, że wysiłek nie powoduje dolegliwości, ale co kilka dni pacjentka budzi się ok. godziny 3–4 nad ranem z powodu bólu w klatce piersiowej. Próba wysiłkowa dała wynik ujemny. Uzyskano dodatni wynik w próbie prowokacyjnej podczas koronarografii z acetylocholiną. <i>DHP, powodując rozszerzenie tętnic wieńcowych i zapobiegając ich skurczom, skuteczniej niż Nie-DHP zapobiegają atakom bólu w dusznicę Prinzmetala.</i>	+	
60-letni mężczyzna od kilku lat choruje na dusznicę wysiłkową. Przywieziony do SOR z powodu silnego bólu w klatce piersiowej, który pojawił się w nocy, podczas snu, i nie ustąpił mimo zastosowania nitrogliceryny podjęzykowo. W EKG stwierdzono obniżenie odcinka ST. Z wywiadu wiadomo, że pacjent ma także ciężką astmę. <i>Nie-DHP mogą być stosowane jako alternatywa dla beta-blokerów w razie przeciwwskazań lub nietolerancji.</i>		+
65-letnia kobieta od kilku lat choruje na nadciśnienie tętnicze (leczona ramiprylem i hydrochlorotiazidem). Od kilku miesięcy ma częste epizody zasłabnięcia, duszności i kołatania serca. Rozpoznano u niej migotanie przedsionków. Frakcja wyrzutowa lewej komory jest w normie. Rozpoczęto leczenie przeciwzakrzepowe. Pacjentka wymaga zastosowania leku w celu kontroli rytmu komór. <i>Nie-DHP, hamując przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym, pozwalają na kontrolę rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków.</i>		+

60-letni mężczyzna, u którego zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze samoistne. Pacjent choruje także na dnę moczanową. <i>DHP skuteczniej niż Nie-DHP obniżają ciśnienie tętnicze poprzez rozszerzenie naczyń.</i>	+	
---	---	--

Zadanie 10. Działania niepożądane blokerów kanału wapniowego (sercowe)

Jakie efekty niepożądane może spowodować działanie blokerów kanału wapniowego na wskazane na rycinie 13.10 struktury serca? Która grupa – DHP czy nie-DHP – może wywołać każde z tych działań? Uzupełnij tabelę 13.5.

Tabela 13.5. Niepożądane działania blokerów kanału wapniowego na serce

Lp.	Niepożądany efekt działania leku	Grupa leków	Tropizm serca
1	Bradykardia	Nie-DHP	Chronotropizm
2	Blok przedsionkowo-komorowy	Nie-DHP	Dromotropizm
3	Niewydolność serca	Nie-DHP	Inotropizm
4	Tachykardia Wzrost zapotrzebowania na tlen wskutek zwiększenia siły skurczu	DHP	Chronotropizm Inotropizm

Zadanie 11. Działania niepożądane blokerów kanału wapniowego (pozasercowe)

Jaki mechanizm jest odpowiedzialny za wymienione działania niepożądane blokerów kanału wapniowego? Która grupa – DHP czy nie-DHP – jest obciążona większym ryzykiem wywołania każdego z tych działań? Uzupełnij tabelę 13.6.

Tabela 13.6. Pozasercowe działania niepożądane blokerów kanału wapniowego

Pacjent	Mechanizm działania niepożądanego	Grupa leków
60-letni mężczyzna zgłasza uporczywe zaparcia, które nie ustępują mimo stosowania diety bogatej w błonnik i odpowiedniej aktywności fizycznej	Blokowanie kanałów wapniowych w mięśniówce gładkiej przewodu pokarmowego	Nie-DHP
55-letnia kobieta zgłasza częste bóle głowy. Przyzna-je, że ostatnio ich częstość i nasilenie się zmniejszyły, jednak nadal są dokuczliwe	Rozszerzenie naczyń wewnątrzczaszkowych	DHP
50-letni mężczyzna z przewlekłym zespołem wieńcowym ma także refluks żołądkowo-przełykowy. Narzeka na zwiększoną częstość i nasilenie dyspepsji	Nasilenie niewydolności dolnego zwieracza przełyku, zwolnione opróżnianie żołądka	Nie-DHP
60-letnia kobieta zgłasza nadmierne zaczerwienienie skóry twarzy. Ponieważ występuje w serialu telewizyjnym, w	Rozszerzenie naczyń skórnych	DHP

którym gra osobę chorą na niedokrwistość, nadmierne rumieńce są dla niej uciążliwe		
45-letni mężczyzna skarży się na przerost dziąseł, co przeszkadza mu w prawidłowej artykulacji	Nieznany	DHP

Zadanie 12. Obrzęki obwodowe powodowane przez pochodne dihydropirydyny

- a) *Wyjaśnij mechanizm powstawania tego typu obrzęków. Posłuż się ryciną 13.11.*
Rozszerzenie drobnych naczyń tętniczych podudzi (przy braku rozszerzenia żył), a w konsekwencji zwiększenie ciśnienia w naczyniach włosowatych i przesączanie płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej.
- b) *Wyjaśnij, dlaczego lek moczopędny nie zapobiega ich powstawaniu.*
Leki moczopędne zmniejszają obrzęki związane z retencją wody w organizmie, a obrzęki podczas stosowania pochodnych dihydropirydyny rozwijają się w innym mechanizmie.
- c) *Jaki lek należy dodać do amlodypiny, aby zlikwidować obrzęki?*
Inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan

Zadanie 13. Farmakodynamiczne interakcje blokerów kanału wapniowego

W tabeli 13.7 podano przykłady połączeń leków. Określ efekt interakcji i zaznacz, czy jest ona korzystna, czy raczej należy takich połączeń unikać.

Tabela 13.7. Interakcje farmakodynamiczne blokerów kanału wapniowego

BKW	Lek	Efekt interakcji farmakodynamicznej
Werapamil	Bisoprolol	Blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca (niekorzystne)
Amlodypina		Brak odruchowej tachykardii spowodowanej stosowaniem amlodypiny (korzystne)
Werapamil	Monoazotan izosorbidu	Brak zwiększenia objętości późnorozkurczowej spowodowanego stosowaniem werapamilu; brak odruchowej tachykardii spowodowanej stosowaniem monoazotanu izosorbidu (korzystne)
Amlodypina		Odruchowa tachykardia, hipotonia (niekorzystne)
Lerkanidypina	Enalapryl	Normalizacja ciśnienia tętniczego (korzystne)
Werapamil	Digoksyna	Blok przedsionkowo-komorowy (niekorzystne)

Zadanie 14. Interakcje farmakokinetyczne blokerów kanału wapniowego (BKW)

- a) *W jaki sposób różne leki mogą wpływać na wchłanianie i metabolizm blokerów kanału wapniowego? Określ to w tabeli 13.8.*

Tabela 13.8. Interakcje farmakokinetyczne blokerów kanału wapniowego.

	Podaj przykłady leków	Efekt interakcji
BKW	Induktor CYP3A4: Dziurawiec zwyczajny	Zmniejszenie AUC i C _{max} werapamilu
	Induktor P-gp: ryfampicyna	Zmniejszona biodostępność werapamilu
	Inhibitor CYP3A4: Klarytromycyna	Zwiększenie stężenia werapamilu
	Inhibitor P-gp: itrakonazol	↑ stężenia werapamilu i ↓ ciśnienia tętniczego

b) *W jaki sposób blokery kanału wapniowego mogą wpływać na farmakokinetykę innych leków? Określ to w tabeli 13.9.*

Tabela 13.9. Interakcje farmakokinetyczne blokerów kanału wapniowego – ciąg dalszy

Przykłady leków	Efekt interakcji BKW z grupą leków
Leki metabolizowane przez CYP3A4, których metabolizm może być hamowany przez BKW	
Atorwastatyna	Działania niepożądane po atorwastatynie: mialgia, miopatia
Leki, w których transporcie uczestniczy glikoproteina P. W tym zadaniu pomogą Ci zadaniaz FOiK, rozdz. 6, zad. 23 i 24	
Digoksyna	↑ stężenia i ↑ AUC digoksyny

Rozdział 14. Nitraty

Zadanie 1. Mechanizm działania nitratów

a) *Do wskazanych literami A–D na rycinie 14.1 miejsc dopasuj nazwy enzymów podanych pod ryciną i czynność, którą wykonują.*

Rycina 14.1. Mechanizm działania nitrogliceryny (EC – komórka śródbłonna, SMC – komórka mięśnia gładkiego, MLC – lekkie łańcuchy miozyny)

A – S-transferaza glutationowa; uwalnianie tlenu azotu z nitratu

B – cyklaza guanylanowa; synteza cGMP

C – fosfodiesteraza; rozkład cGMP do GMP

D – fosfataza lekkich łańcuchów miozyny; defosforylacja lekkich łańcuchów miozyny

b) *Jaki jest efekt końcowy tego procesu?*

Rozkurcz mięśni gładkich.

Zadanie 2. Wpływ nitrogliceryny na zapotrzebowanie serca na tlen

Wyjaśnij, wypełniając schemat (ryc. 14.2), jak nitrogliceryna wpływa na naczynia krwionośne i obciążenie serca oraz jego zapotrzebowanie na tlen.

Rycina 14.2. Efekt działania nitrogliceryny

Wysoka dawka (górną linią) → Naczynia tętnicze (rozkurcz) → ↓ obciążenie następcze → ↓ zapotrzebowanie serca na tlen

Niska dawka (dolną linią) → Naczynia żyłne (rozkurcz) → ↓ obciążenie wstępne → ↓ zapotrzebowanie serca na tlen

Zadanie 3. Rozwój tolerancji na nitraty

- a) *Jaki mechanizm jest prawdopodobnie odpowiedzialny za rozwój tolerancji na azotany?*
 Niedokładnie wyjaśniony; możliwe czynniki to zużycie grup tiolowych, spadek aktywności S-transferazy glutationowej i dehydrogenazy aldehydowej, odruchowa aktywacja układu współczulnego i RAA.
- b) *Mając na uwadze rozwój tolerancji, jak prawidłowo powinny być stosowane następujące preparaty (tab. 14.1)?*

Tabela 14.1. Sposób dawkowania nitratów

Lek/postać	Sposób dawkowania
Monoazotan izosorbidu w tabletkach podawanych 3 razy dziennie	1 tabletkę co 6 h (między ostatnią tabletką a pierwszą następnego dnia przerwa 12 h)
Monoazotan izosorbidu w tabletkach o przedłużonym działaniu	1 tabletkę raz na dobę
Nitrogliceryna w plastrach transdermalnych	Przyklejać jeden plaster raz dziennie rano, o stałej porze, zdjąć po 12–14 h
Nitrogliceryna – aerozol podjęzykowy	Doraźnie – aplikować podjęzykowo 1 dawkę na początku bólu dławicowego jeśli objawy nie ustąpią, dawkę można powtarzać co 5 min do podania łącznie 3 dawek

- c) *Pacjent zaciekał się tą 12-godzinną przerwą i zapytał, dlaczego powinna być w nocy? Dlaczego nie może zażyć leku o 22.00, a następnej dawki o 6:00, aby mieć przerwę w ciągu dnia? Odpowiedz na jego pytanie.*
 Przerwa w stosowaniu nitratu powinna przypadać na czas, kiedy jest najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia bólu dławicowego, a przy anginie stabilnej okres ten przypada na porę nocną (snu).

Zadanie 4. „Choroba poniedziałkowa”

- a) *Dlaczego ból głowy występował w poniedziałek?*
 Ból głowy wynikał z rozszerzania przez nitraty naczyń wewnątrzczaszkowych. Podczas weekendowej przerwy w pracy zanikała tolerancja na to działanie nitratów.
- b) *Dlaczego ból głowy mijał w środę?*
 Przez 2 dni kontaktu z nitrataми rozwijała się tolerancja na naczyniorozszerzające działanie tych związków.

Zadanie 5. Zasady stosowania maści z nitrogliceryną

Przygotuj w punktach dokładną instrukcję postępowania z maścią, tak aby sposób jej stosowania był zrozumiały dla pacjenta.

1. Przed nałożeniem maści należy usunąć resztki maści pozostałe na skórze po poprzedniej dawce.

2. Wyciśnij z tubki ok. 0,5 cm maści, którą delikatnie wetrzyj w skórę w okolicy przedsercowej.
3. Każdą dawkę maści nakładaj na inny obszar skóry.
4. Nakładaj maść na skórę z niewielką ilością włosów lub bez włosów, pozbawioną skaleczeń lub podrażnień.
5. Nakładaj maść na skórę, chroniąc rękę gumową rękawiczką.
6. Po zaaplikowaniu maści natychmiast umyj ręce.
7. Uważaj, aby maść nie dostała się do oczu lub do nosa.
8. Przechowuj maść w temperaturze poniżej 25°C, w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Zadanie 6. Czas i szybkość działania azotanów

Uzpełnij tabelę 14.2, wpisując czas oczekiwania na efekt i czas działania leku.

Tabela 14.2. Czas i szybkość działania azotanów

Lek	Początek działania	Czas działania
Nitrogliceryna – tabletki podjęzykowe	1–3 min	30 min
Nitrogliceryna – aerozol podjęzykowy	1–1,5 min	30 min
Nitrogliceryna – systemy transdermalne	60 min	10–12 h
Nitrogliceryna – maść	30–60 min	3–7 h
Monoazotan izosorbidu – tabletki o natychmiastowym uwalnianiu	20 min	8–10 h
Monoazotan izosorbidu – tabletki o przedłużonym uwalnianiu	60 min	17 h

Zadanie 7. Interakcja azotany–sildenafil

- a) *Zaznacz na schemacie miejsce działania sildenafilu i azotanu.*
Rycina 14.3. Mechanizm interakcji nitraty–sildenafil
 - Nitrogliceryna – cyklaza guanylanowa
 - Sildenafil – fosfodiesteraza
- b) *Jaki jest efekt działania leków na stężenie cGMP i jaki będzie efekt kliniczny?*
Nitrogliceryna – stymulacja syntezy cGMP, sildenafil – hamowanie inaktywacji cGMP → nadmierny wzrost ilości cGMP w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych → nadmierny rozkurcz naczyń krwionośnych → hipotonia

Zadanie 8. Działania niepożądane azotanów

- a) *Wymień działania niepożądane, które wystąpiły u opisanych pacjentów i wyjaśnij, jaki jest mechanizm ich powstawania. Uzpełnij tabelę 14.3.*

Tabela 14.3. Działania niepożądane azotanów

Pacjent	Działanie niepożądane	Mechanizm działania niepożądanego
A	Hipotonia	Nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych po przedawkowaniu nitrogliceryny
B	Ból głowy	Rozszerzenie przez monoazotan izosorbidu naczyń

		wewnątrzczaszkowych
	Zaczerwienienie twarzy	Rozszerzenie przez monoazotan izosorbidu skórnych naczyń krwionośnych

- b) *W jaki sposób można zapobiegać niektórym działaniom niepożądanym?*
 Nie przekraczać maksymalnej dawki nitrogliceryny, nitroglicerynę podjęzykowo aplikować w pozycji siedzącej.

Zadanie 9. Przeciwwskazania do stosowania azotanów

Dlaczego w określonych sytuacjach nie można stosować azotanów?

A – nie; w zawale ściany dolnej i prawej komory serca, typowo przebiegającym ze spadkiem ciśnienia tętniczego azotany są niewskazane, ich podanie może nasilić obniżenie ciśnienia.

B – tak.

C – nie, z powodu hipotonii.

D – nie; azotany mogą powodować podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego.

Zadanie 10. Interakcje farmakodynamiczne azotanów

- a) *Uzupełnij tabelę 14.4 i określ, jaki jest wpływ każdego z leków na układ sercowo-naczyniowy.*

Tabela 14.4. Interakcje farmakodynamiczne azotanów

	Bisoprolol	Werapamil	Monoazotan izosorbidu (ISMN)
Wpływ na naczynia krwionośne	Brak wpływu	Nieznaczne rozszerzenie	Rozszerzenie
Wpływ na częstość akcji serca	↓	↓	↑ (odruch z baroreceptorów)

- b) *W jaki sposób leki te, stosowane razem, się uzupełniają?*
 Bisoprolol lub werapamil, stosowane łącznie z monoazostanem izosorbidu zapobiegają odruchowej tachykrddii powodowanej przez ISMN

Rozdział 15. Leki przeciwarytmiczne

Zadanie 1. Mechanizmy działania leków antyarytmicznych klasy I

- a) *Do której klasy leków antyarytmicznych wg klasyfikacji Vaughana-Williamsa należy chinidyna? Podaj dwa przykłady innych leków tej klasy.*
 IA; prokainamid, dizopiramid
- b) *Chinidyna powoduje zmianę w kształcie potencjału czynnościowego serca. Który wykres na rycinie 15.1 przedstawia zmianę potencjału czynnościowego pod wpływem chinidyny?*
 Pierwszy

- c) *Chinidyna wpływa na dwie fazy potencjału czynnościowego. Zaznacz na rycinie 15.2, działanie na którą fazę jest podstawą sklasyfikowania chinidyny w klasyfikacji Vaughana-Williamsa. Na którą fazę potencjału czynnościowego dodatkowo działa chinidyna. Wpisz w tabelę poniżej wykresu, jakie kanały jonowe blokuje chinidyna w każdej z tych faz i jaki jest kierunek przepływu jonów przez błonę komórkową w blokowanych kanałach (do komórki czy z komórki).*

Rycina 15.2. Działania leków antyarytmicznych na kanały jonowe

Tabela

Faza potencjału czynnościowego	0	1	2	3	4
Chinidyna					
Blokowany kanał	Szybki kanał sodowy (I_{Na})			Kanały potasowe (I_{Kr} , I_{Ks}),	
Kierunek przepływu jonów	Dokomórkowy			Odkomórkowy	
Lidokaina					
Blokowany kanał	Szybki kanał sodowy (I_{Na})		Kanał sodowy		
Kierunek przepływu jonów	Dokomórkowy		Dokomórkowy		
Propafenon					
Blokowany kanał	Szybki kanał sodowy (I_{Na})				
Kierunek przepływu jonów	Dokomórkowy				

- d) *Do której klasy leków antyarytmicznych, wg klasyfikacji Vaughana-Williamsa, należy lidokaina? Podaj dwa przykłady innych leków tej klasy.*
 IB; meksyletyna, fenytoina
- e) *Który wykres na rycinie 15.1 przedstawia zmianę potencjału czynnościowego pod wpływem lidokainy?*
 Drugi
- f) Tabela
- g) *Do której klasy leków antyarytmicznych wg klasyfikacji Vaughana-Williamsa należy propafenon? Podaj dwa przykłady innych leków tej klasy.*
 IC; flekainid, enkainid, lorkainid
- h) *Który wykres na rycinie 15.1 przedstawia zmianę potencjału czynnościowego pod wpływem propafenonu?*
 Trzeci

- i) Rycina 15.1. Zmiany kształtu potencjału czynnościowego pod wpływem leków antyarytmicznych (linia ciągła – przed podaniem leku, linia przerywana – po podaniu leku)
- j) *Szybkość przewodzenia w układzie przewodzącym serca zależy od szybkości narastania fazy 0. Która klasa leków – IA, IB czy IC – najsilniej hamuje szybkość przewodzenia impulsów?*
IC

Zadanie 2. Działania leków antyarytmicznych klasy I na kanały sodowe

Na rycinie 15.3 nazwij konformacje kanałów sodowych oraz wpisz w odpowiednie miejsca, która grupa leków klasy I wiąże się z kanałem w danej konformacji.

Rycina 15.3. Wiązanie leków antyarytmicznych klasy I z kanałem sodowym w zależności od stanu czynnościowego kanału

Tabela

Konformacja kanału	Konformacja kanału	Konformacja kanału	Konformacja kanału
Otwarty	Inaktywowany	Zamknięty	Otwarty
Klasa	Klasa	Klasa	Klasa
IA, IC	IB		IA, IC

Zadanie 3. Skuteczność leków antyarytmicznych klasy I przy różnych częstościach akcji serca

Porównaj czas potrzebny na oddysocjowanie leku grupy IA, IB i IC od miejsca wiązania. Uzupełnij tabelę 15.1.

Określ, która(-e) grupy leków skutecznie hamuje(-q) przewodzenie przy normalnej częstości akcji serca, a która(-e) jest(są) skuteczne tylko przy wysokiej częstości akcji serca. Uzupełnij tabelę 15.1.

Tabela 15.1. Kinetyka wiązania leków antyarytmicznych z kanałem sodowym i ich skuteczność przy różnych częstościach akcji serca

Klasa	Szybkość dysocjacji (szybko/wolno)	Skuteczność przy normalnej/wysokiej częstości akcji serca
IA	Wolno	Normalna
IB	Szybko	Wysoka
IC	Bardzo wolno	Normalna

Zadanie 4. Działanie cholinolityczne leków klasy IA

- a) *Określ, jak mogą działać leki tej klasy na szybkość przewodzenia przez węzeł przedsionkowo-komorowy ze względu na działanie na kanały sodowe, a jak ze względu na blokowanie receptorów muskarynowych. Uzupełnij tabelę 15.2.*

Tabela 15.2. Dwa mechanizmy regulujące szybkość przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym

Działanie na kanały sodowe	Szybkość przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym (↓ czy ↑)	Działanie na receptory muskarynowe
↓		↑

- b) *Jakie pozasercowe działania niepożądane mogą powodować leki klasy IA ze względu na swoje właściwości cholinolityczne? Uporządkuj leki klasy IA (chinidyna, dizopiramid, prokainamid) w kolejności od najsilniej do najslabiej działającego cholinolitycznie.*

Działanie cholinotyczne

Dizopiramid > chinidyna > prokainamid

Zadanie 5. Działanie leków klasy IB na komórki różnych części serca

- a) *W której fazie potencjału czynnościowego kanały sodowe są w stanie inaktywowanym?*
Faza plateau (faza 2)
- b) *Porównaj czas trwania tej fazy w mięśniówce przedsionków i komór.*
W mięśniówce przedsionków faza 2 jest bardzo krótka.
- c) *Wyjaśnij, dlaczego leki klasy IB są skuteczne w arytmii komorowych i nieskuteczne w arytmii nadkomorowych.*
Leki klasy IB są nieskuteczne w arytmii nadkomorowych, gdyż mają niewielką możliwość wiązania z kanałami sodowymi w stanie inaktywowanym.

Zadanie 6. Pozasercowe wskazania do stosowania lidokainy

Wymień dwa wskazania do stosowania lidokainy inne niż leczenie arytmii i podaj, jakimi drogami jest stosowana w tych wskazaniach.

Np.: bolesne ząbkowanie – w postaci żelu na błonę śluzową jamy ustnej; znieczulenie podpajęczynówkowe – roztwór do wstrzyknięć.

Zadanie 7. Mechanizm działania leków antyarytmicznych klasy II i IV

- a) *W jaki sposób leki należące do II i do IV klasy leków antyarytmicznych wpływają na kanały wapniowe? – zaznacz punkty uchwytu na rycinie 15.5.*
Klasa II – blokowanie receptora β_1 -adrenergicznego hamuje fosforylację kanałów Ca^{++} i przeciwdziała ich otwieraniu. Klasa IV – blokowanie kanałów Ca^{++} .
- b) *Zaznacz na rycinie 15.6, które fazy potencjału czynnościowego węzła zatokowego i węzła przedsionkowo-komorowego są zależne od prądu wapniowego.*
Faza 4 i faza 0
- c) *Narysuj, jak zmieni się przebieg potencjałów czynnościowych pod wpływem leków antyarytmicznych II i IV klasy.*

Zmniejszenie nachylenia krzywej – w fazie 4 spowolnienie spoczynkowej depolaryzacji, w fazie 0 – zmniejszenie szybkości narastania potencjału czynnościowego.

Zadanie 8. Mechanizmy działania leków antyarytmicznych klasy II

Uzupełnij tabelę 15.3. Podaj, na którą fazę potencjału czynnościowego β -adrenolityki wpływają przez dany mechanizm oraz jaka inna klasa leków antyarytmicznych wykazuje podobny mechanizm.

Tabela 15.3. Mechanizmy antyarytmicznego działania β -adrenolityków

Mechanizm działania	Przykład β -adrenolityku o takim mechanizmie działania	Faza potencjału czynnościowego	Klasa leków o podobnym mechanizmie działania
Hamowanie napływu wapnia do komórek	Metoprolol	Faza 4 i 0	Klasa IV
Hamowanie prądu rozrusznikowego I_f	Metoprolol	Faza 4	Iwabradyna (nie należy do leków antyarytmicznych)
Działanie stabilizujące błony komórkowe	Propranolol	Faza 4 i 0	Klasa 1B

Zadanie 9. Właściwości farmakologiczne leków antyarytmicznych klasy II

Porównaj właściwości farmakokinetyczne i zastosowanie leków antyarytmicznych klasy II (β -adrenolityków). Uzupełnij tabelę 15.4.

Tabela 15.4. Porównanie właściwości leków antyarytmicznych klasy II

	Esmolol	Metoprolol	Propranolol
Selektywność wobec receptora α_1	Tak	Tak	Nie
Metabolizm (miejsce)	Erytrocyty	Wątroba	Wątroba
Biologiczny okres półtrwania	Ok. 2 min	3–4 h	3–6 h
Droga podania	Dożylna	Doustna dożylna	Doustna
Zastosowanie (leczenie przewlekłe/doraźne)	Doraźne	Przewlekłe doraźne	Przewlekłe doraźne

Zadanie 10. Mechanizm działania leków antyarytmicznych klasy III

- Blokowanie których kanałów jonowych jest głównym mechanizmem działania amiodaronu?
Potasowych
- Zaznacz na rycinie 15.7, na którą fazę potencjału czynnościowego działa ten lek i jak zmieni się pod jego wpływem przebieg potencjału czynnościowego.

Faza 3, wydłużenie czasu trwania fazy 3 i potencjału czynnościowego.

- c) *Wymień inne mechanizmy działania antyarytmicznego amiodaronu.*
Blokowanie kanałów sodowych, blokowanie receptorów β -adrenergicznych, blokowanie dokomórkowych kanałów wapniowych typu L.

Zadanie 11. Mechanizm antyarytmicznego działania sotalolu

- a) *Do której grupy leków antyarytmicznych wg klasyfikacji Vaughana-Williamsa należy ten lek?*
Klasa III
- b) *Jaki mechanizm działania antyarytmicznego, oprócz blokowania kanałów jonowych, wykazuje sotalol?*
Blokowanie receptorów β -adrenergicznych.
- c) *W dokumentacji medycznej pacjentki lekarz znalazł informację, że choruje ona na astmę. Czy ta informacja może wpłynąć na jego decyzję dotyczącą zastosowania sotalolu?*
Tak, gdyż sotalol jest nioselektywnym β -blokerem i u tej pacjentki może wywołać skurcz oskrzeli.

Zadanie 12. Działania niepożądane amiodaronu

- a) *Jakie działania niepożądane może powodować ten lek we wskazanych narządach/miejscach organizmu?*
Gałka oczna – lipidowe mikrozłogi w rogówce, neuropatia i/lub zapalenie nerwu wzrokowego
Tarczycyca – niedoczynność lub nadczynność tarczycy
Płuca – śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
Skóra – ciemnoszare lub niebieskawe zabarwienie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne
Nerwy obwodowe – neuropatia obwodowa
- b) *Jaka cecha budowy amiodaronu jest odpowiedzialna za powodowane przez ten lek zaburzenia funkcji tarczycy?*
Zawartość jodu w cząsteczce, podobieństwo strukturalne do hormonów tarczycy.

Zadanie 13. Właściwości farmakokinetyczne amiodaronu

- a) *Czy amiodaron jest lekiem dobrze rozpuszczalnym w tłuszczach?*
Tak
- b) *Do jakich przestrzeni organizmu amiodaron podlega dystrybucji? Oszacuj jego V_d dla pacjenta ważącego 70 kg.*
Do tkanek, zwłaszcza tkanki tłuszczowej. Ok. 4620 L.
- c) *W jaki sposób należy podawać ten lek, aby szybko uzyskać stężenia terapeutyczne w osoczu?*
Podać dawkę nasycającą.

- d) *Oszacuj czas potrzebny na eliminację amiodaronu z organizmu po zakończeniu podawania leku.*
Ok. 500 dni

Zadanie 14. Wybór leku antyarytmicznego w zależności od rodzaju arytmii

Uzupełnij tabelę 15.5 – zaznacz, w jakiego typu arytmii są stosowane wymienione leki (wstaw „+” lub „-”).

Tabela 15.5. Wskazania do stosowania leków antyarytmicznych

Klasa	Przykład leku	Arytmie nadkomorowe	Arytmie komorowe
IA	Prokainamid	–	+
IB	Lidokaina	–	+
IC	Propafenon	+	+
II	Metoprolol	+	+
III	Amiodaron	+	+
IV	Werapamil	+	+

Zadanie 15. Leki stosowane w celu doraźnego przywracania rytmu zatokowego u pacjentów z migotaniem przedsionków

Scharakteryzuj te leki – uzupełnij tabelę 15.6.

Tabela 15.6. Mechanizmy farmakologicznego przywracania rytmu zatokowego

Lek	Klasa	Mechanizm działania
Flekainid	IC	Hamowanie szybkiego prądu sodowego, co powoduje zwolnienie prędkości narastania fazy 0 potencjału czynnościowego
Propafenon		
Amiodaron	III	Blokowanie kanałów potasowych, co wydłuża fazę 3 potencjału czynnościowego
Wernakalant	Inne leki przeciwaritmiczne	Blokowanie kanałów sodowych i potasowych

Zadanie 16. Leki stosowane w celu uzyskania kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków

- a) *Scharakteryzuj te leki – uzupełnij tabelę, wstawiając „+” lub „-”.*

Tabela 15.7. Mechanizmy farmakologicznej kontroli częstości rytmu komór i zastosowanie wybranych leków

Klasa	Mechanizm działania	Leki	Zastosowanie	
			Doraźna kontrola częstości rytmu komór (dożylnie)	Długoterminowa kontrola częstości rytmu komór (doustnie)
II	Blokowanie	Bisoprolol	–	+

	receptorów β -adrenergicznych	Karwedilol	–	+
		Metoprolol	+	+
		Nebivolol	–	+
		Esmolol	+	–
IV	Blokowanie kanałów wapniowych	Werapamil	–	+
		Diltiazem	–	+
Inne leki przeciwarytmiczne	Hamowanie Na^+/K^+ ATP-azy	Digoksyna	–	+

- b) *Jaki jest mechanizm zapewnienia kontroli rytmu komór przez wymienione leki?*
Hamowanie przewodzenia przez węzeł przedsionkowo-komorowy.
- c) *Które z wymienionych leków możesz zastosować u pacjenta z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca?*
Bisoprolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol, digoksyna
- d) *Które z wymienionych leków możesz zastosować u pacjenta z migotaniem przedsionków, chorego na astmę?*
Werapamil, (nebiwolol)

Zadanie 17. Leki stosowane w migotaniu przedsionków

- a) *Podaj leki, które zastosujesz w celu kardiowersji farmakologicznej migotania przedsionków. Podaj drogę podania leku.*
Wernakalant – dożylnie, amiodaron – dożylnie, doustnie
- b) *Zaproponuj przewlekłe leczenie farmakologiczne u tego pacjenta w celu kontroli rytmu serca. Jakie parametry kliniczne i laboratoryjne należy kontrolować przy podawaniu zaproponowanych leków. Podaj, jaka zmiana w tych parametrach spowoduje konieczność przerwania leczenia zaproponowanym lekiem.*
Amiodaron, sotalol, propafenon
Częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, EKG
- c) *Zaproponuj przewlekłe leczenie farmakologiczne u tego pacjenta w celu kontroli rytmu komór.*
Bisoprolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol, digoksyna.

Zadanie 18. Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego

- a) *Wskaż lek stosowany przez pacjentkę, który może odpowiadać za zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.*
Bisoprolol
- b) *Jaki mechanizm działania leku odpowiada za działanie niepożądane?*
Hamowanie przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym.

Zadanie 19. Leki powodujące zaburzenia rytmu serca

- a) *Jakie inne leki mogą wywoływać tego typu zaburzenia rytmu serca?*
 Np. leki przeciwbakteryjne – erytromycyna, klarytromycyna; leki moczopędne – indapamid; leki prokinetyczne – cizapryd; leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, imipramina, nortryptylina; leki przeciwpсихotyczne – chlorpromazyna, haloperidol, kwetiapina, risperidon, tiorydazyna, ziprasidon
- b) *U jakich pacjentów należy unikać stosowania tego typu leków?*
 U pacjentów z wydłużonym odstępem QT.

Rozdział 16. Leki wpływające na proces krzepnięcia krwi

Zadanie 1. Niefarmakologiczne metody zmniejszenia krwawienia

W jaki sposób w powyższych przypadkach można zmniejszyć krwawienie?
 Zimny okład, ucisk, zszywanie rany

Zadanie 2. Zmniejszenie krwawienia w stomatologii przy użyciu adrenaliny

- a) *W jakim mechanizmie adrenalina wykazuje takie działanie?*
 Skurcz naczyń krwionośnych (agonista receptorów α_1)
- b) *Jaki inny lek, o mechanizmie działania zbliżonym do adrenaliny, może być stosowany w tym celu?*
 Noradrenalina

Zadanie 3. Źródła witaminy K

Fitomenadion – pochodzenie: zielone rośliny, np. kapusta, brokuły, brukselka itp.
 Menachinon – pochodzenie: produkowany w jelitach przez bakterie.

Zadanie 4. Rola witaminy K

- a) *Na czym polega potranslacyjna modyfikacja białek przy udziale witaminy K? Na podstawie schematu (ryc. 16.2) wyjaśnij, jaką rolę odgrywa witamina K.*
 Witamina K jest kofaktorem w potranslacyjnej karboksylacji reszt kwasu glutaminowego do kwasu γ -karboksyglutaminowego w białkach zależnych od witaminy K, co warunkuje aktywność biologiczną tych białek (odpowiada za wbudowanie dodatkowej grupy karboksylowej w pozycje gamma aminokwasu).
- b) *Jaką funkcję pełnią dwie grupy karboksylowe w kwasie γ -karboksyglutaminowym? Jaką zdolność uzyskują dzięki nim czynniki krzepnięcia i osteokalcyna?*
 Kwas γ -karboksyglutaminowy ma możliwość wiązania Ca^{2+} – po związaniu z wapniem czynniki krzepnięcia zmieniają swoją konformację i stają się aktywne. Osteokalcyna, białko macierzy kostnej syntetyzowane przez osteoblasty, tylko w postaci karboksylowanej ma zdolność wiązania jonów wapnia i wbudowywania ich w kryształy hydroksyapatytu tkanki kostnej.

- c) *O czym może świadczyć niski stosunek osteokalcyny karboksylowanej (cOC) do jej niskokarboksylowanej formy (ucOC)?*
O niedoborze witaminy K

Zadanie 5. Leki hamujące fibrynolizę

- a) *Jaki cel ma zastosowanie u tego pacjenta kwasu traneksamowego?*
Stabilizacja powstającej skrzepliny poprzez zahamowanie fibrynolizy.
- b) *Jaki jest mechanizm działania kwasu traneksamowego? Zaznacz na rycinie 16.3 miejsce działania kwasu traneksamowego.*
Rycina 16.3. Mechanizm działania kwasu traneksamowego
Kwas traneksamowy wiąże się z plazminą i uniemożliwia jej działania

Zadanie 6. Wskazania do stosowania leków przeciwfibrinolitycznych

Do każdej postaci dopisz wskazania do jej zastosowania (tab. 16.1).

Tabela 16.1. Wskazania do stosowania różnych postaci kwasu traneksamowego

Postać leku	Wskazanie
Roztwór do wstrzykiwań	Krwotok miesiączkowy i krwotok maciczny, krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzenia krwotoczne układu moczowego po zabiegach chirurgicznych gruczołu krokowego lub zabiegach chirurgicznych w obrębie układu moczowego
Roztwór doustny	j.w.
Tabletki	j.w. oraz do płukania jamy ustnej lub w postaci okładów w miejscach krwawienia (np. jama ustna po ekstrakcji)

Zadanie 7. Funkcjonowanie płytek krwi w uszkodzonych naczyniach

W jaki sposób doszło do agregacji płytek krwi? Jakie czynniki indukują agregację płytek krwi, a jakie ją hamują?

Na skutek uszkodzenia ciągłości naczyń doszło do aktywacji płytek krwi (przez kontakt z kolagenem i czynnikiem von Willebranda), które wydzielają TxA_2 i ADP odpowiedzialne za aktywację kolejnych płytek krwi. PGI_2 hamuje aktywację płytek krwi.

- a) *Uzupełnij tabelę 16.2.*

Tabela 16.2. Leki przeciwplatekcyjne

	Przykłady leków	Jaki efekt wynika z działania grupy leków
Inhibitory COX-1	ASA	Hamowanie aktywacji płytek, hamuje powstawanie TxA_2
Antagoniści receptora $P2Y_{12}$	Klopidogrel, tikagrelor	Hamowanie aktywacji płytek, blokuje receptory dla ADP
Antagoniści receptora GPIIb/IIIa	Abciximab	Działanie przeciwagregacyjne

Zadanie 8. Funkcja fizjologiczna PGI₂ i leki wpływające na uwalnianie i działanie PGI₂

Na podstawie schematu (ryc. 16.5) wymień punkty uchwytu dla podanych w tabeli 16.3 leków, które hamują adhezję/agregację płytek krwi i podaj ich efekt działania.

Tabela 16.3. Leki wpływające na uwalnianie i działanie PGI₂

Punkt uchwytu	Lek	Efekt działania
Inhibitor COX-2	Celekoksyb	Hamowanie syntezy PGI ₂
Agonista receptora IP	Iloprost	Antyagregacyjne i rozszerzenie naczyń krwionośnych
Fosfodiesteraza III – hamowanie	Cilostazol	Antyagregacyjne i rozszerzenie naczyń krwionośnych

Zadanie 9. Mechanizmy aktywacji i hamowania agregacji płytek krwi. Punkty uchwytu dla leków przeciwapagregacyjnych

Na podstawie schematu (ryc. 16.6) uzupełnij puste miejsca w tabeli 16.4, podaj mechanizm działania endogennego agonisty i efekt, jaki powoduje. Wstaw, jeśli istnieje, antagonistę. Podczas tworzenia skryptu do terapii wprowadzono niewielu antagonistów receptorów znajdujących się na płytkach krwi, ale ten stan może ulec zmianie...

Tabela 16.4. Mechanizmy aktywacji i hamowania agregacji płytek krwi. Punkty uchwytu dla leków przeciwapagregacyjnych

Czynniki aktywujące fosfolipazę C i zwiększające stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego				
Agonista endogenny	Receptor	Szlaki wewnątrzkomórkowe uruchamiane przez aktywację receptora	Efekt: hamowanie/aktywacja agregacji	Antagonista endogenny/egzogeny
ADP	P2Y ₁	PLC/DAG i IP ₃ i Ca ²⁺ /PLA ₂	Aktywacja agregacji	ATP
Trombina	PAR1	PLC/DAG i IP ₃ i Ca ²⁺ /PLA ₂	Aktywacja agregacji	Worapakasar, atopaksar
Kolagen	GPVI	PLC/DAG i IP ₃ i Ca ²⁺ /PLA ₂	Aktywacja agregacji	–
TxA ₂	TPα	PLC/DAG i IP ₃ i Ca ²⁺ /PLA ₂	Aktywacja agregacji	–
Czynnik(-i) aktywujący(-e) receptor jonotropowy, który odpowiada za napływ wapnia wewnątrzkomórkowego				
ATP	P2X1	Ca ²⁺ /PLA ₂	Aktywacja agregacji	ADP
Czynniki wpływające na stężenie cAMP				
ADP	P2Y ₁₂	Hamowanie AC	Aktywacja agregacji	Klopidogrel
PGI ₂	IP	Stymulacja AC/cAMP/hamowanie uwalniania Ca ²⁺	Hamowanie agregacji	Iloprost
Epinefryna	α _{2A}	Hamowanie AC	Aktywacja agregacji	

Epinefryna	β_2	Stymulacja AC/cAMP/hamowanie uwalniania Ca^{2+}	Hamowanie agregacji	
Czynniki wpływające na receptor integrynowy				
fibrinogen	GPIIb/IIIa	Agregacja płytek krwi	Aktywacja agregacji	Abciximab

Zadanie 10. Receptory purynergiczne

Podaj nazwy receptorów purynergicznych występujących na powierzchni płytek krwi. Przedstaw szlak sygnalizacyjny dla każdego receptora i określ efekt jego pobudzenia. W wykonaniu zadania pomoże rycina 16.6.

Tabela 16.5. Receptory purynergiczne

Nazwa receptora	Typ receptora	Efekt pobudzenia receptora	Agonista/antagonista endogenny	Lek
P2Y ₁	Receptor związany z białkiem Gq	PLC/DAG i IP ₃ i Ca^{2+} /PLA ₂ – pobudzenie kaskady kwasu AA	ADP/ATP	–
P2X ₁	Receptor jonotropowy	Ca^{2+} /PLA ₂ – pobudzenie kaskady kwasu AA	ATP/ADP	–
P2Y ₁₂	Receptor związany z białkiem Gi	\downarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP (cAMP hamuje pośrednio aktywację kaskady kwasu AA)	ADP/ATP	klopidogrel

Zadanie 11. Właściwości farmakokinetyczne antagonistów receptora P2Y₁₂

- a) Porównaj biologiczny okres półtrwania tych leków oraz ich faktyczny czas działania. Uzupełnij tabelę 16.6.

Tabela 16.6. Farmakokinetyczne właściwości antagonistów receptora P2Y₁₂

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor
Częstość podawania w ciągu doby	1	1	2	Wlew ciągły
Początek działania [h]	2–4 h	4 h	4 h	30 min.
T _{1/2}	6 h	7 h	7 h	3 min.
Czas działania – czas hamowania agregacji płytek krwi [dni]	3–10 dni	5–10 dni	3–4 dni	30–50 min (czas powrotu od odstawienia)

Kiedy, przed dużym zabiegiem chirurgicznym, należy odstawić lek [dni]?	5	7	5	Przerwać wlew
--	---	---	---	---------------

- b) *Biologiczny okres półtrwania poszczególnych antagonistów receptora P2Y₁₂ jest stosunkowo krótki. Z jakiego powodu występuje duża różnica w czasie działania tych leków w porównaniu z T_{1/2}?*

Czas działania leku wynika z czasu blokowania receptora. W przypadku kłopidogrelu i prasugrelu następuje nieodwracalne blokowanie receptora i czas działania leku związany jest z czasem życia trombocytu (nie ma jądra komórkowego i nie może *de novo* wytworzyć receptora).

Zadanie 12. Szlaki metaboliczne antagonistów receptora P2Y₁₂

- a) *Podpisz poniższe schematy (ryc. 16.7), określając, którego leku każdy z nich dotyczy.*

Rycina 16.7. Szlaki metaboliczne antagonistów receptora P2Y₁₂

Lek A – kłopidogrel

Lek B – prasugrel

Lek C – tikagrelor

Lek D – kangrelor

Tikagrelor i kangrelor odwracalnie blokują receptor P2Y₁₂.

- b) *Na podstawie schematu szlaków metabolicznych antagonistów receptora P2Y₁₂ (ryc. 16.7) uzupełnij tabelę 16.7.*

Tabela 16.7. Charakterystyka antagonistów receptora P2Y₁₂

Lek	A	B	C	D
Nazwa leku	Kłopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor
Blokowanie receptora: odwracalne/nieodwracalne	Nieodwracalne	Nieodwracalne	Odwracalne	Odwracalne
Prolek/lek aktywny	Prolek	Prolek	Lek aktywny	Lek aktywny

Zadanie 13. Interakcje antagonistów receptora P2Y₁₂

- a) *Wyjaśnij na podstawie ryciny 16.8, jaki może być efekt powyższej interakcji. Osłabienie antyagregacyjnego efektu kłopidogrelu, gdyż omeprazol hamuje jego przekształcenie do formy aktywnej.*
- b) *Czy zastosowanie innego inhibitora pompy protonowej wykluczy taki efekt interakcji? Jeśli tak, to który inhibitor pompy protonowej można zastosować? Tak. Pantoprazol.*
- c) *Czy zastosowanie innego antagonisty P2Y₁₂ wykluczy taką interakcję? Tak, tikagreloru (jest podawany w postaci czynnej).*
- d) *Wyjaśnij na podstawie ryciny 16.7, jaki może być efekt przyjmowania tych leków przez pacjentów B i C. Zwróć uwagę, że kłopidogrel jest substratem dla P-gp, a amlodypina jest jej inhibitorem.*

Amlodypina, spośród blokerów kanałów wapniowych, najslabiej wpływa na P-gp, dlatego efekt interakcji nie ma znaczenia klinicznego. Tikagrerol jest metabolizowany przez CYP3A4 i amlodypina również, więc może zachodzić słaba interakcja na etapie metabolizmu.

- e) *Czy istnieje konieczność korekty tych połączeń lekowych (zmiany leków lub skorygowania dawek)?*

Nieznaczny wpływ na siebie leków nie zmusza raczej do modyfikacji dawki.

Zadanie 14. Kwas acetylosalicylowy (ASA) – punkt uchwytu

- a) *Jaki efekt i w jaki sposób wywiera kwas acetylosalicylowy na płytki krwi?*
Hamuje nieodwracalnie cyklooksigenazę-1 i powstawanie TxA₂. Trombocyt nie posiada jądra komórkowego i nie może zsyntetyzować *de novo* COX-1. Efekt antyagregacyjny.
- b) *Zaznacz na rycinie 16.9 miejsce działania kwasu acetylosalicylowego.*
Cyklooksigenaza-1

Zadanie 15. Mechanizm działania ASA

- a) *Na podstawie ryciny 16.10 wyjaśnij przeciwagregacyjne działanie ASA, uzupełniając tabelę 16.8.*

Tabela 16.8. Mechanizm antyagregacyjnego działania kwasu acetylosalicylowego (ASA)

Sytuacja fizjologiczna	Zastosowanie ASA jako leku przeciwplatekowego
Uszkodzenie naczynia, ekspozycja kolagenu prowadzi do aktywacji szlaku wewnątrzkomórkowego, który poprzez jony wapnia indukuje fosfolipazę A ₂ . Fosfolipaza A ₂ przekształca fosfolipidy błonowe do kwasu arachidonowego (AA) w płytkach krwi. Następnie AA jest przekształcany do PGH ₂ przez COX-1 . Powstała PGH ₂ jest przekształcana przez syntazę tromboksanu do tromboksanu X₂ (TxA₂) . TxA ₂ aktywuje do agregacji płytki krwi.	ASA hamuje COX-1 i nie powstaje PGH ₂ , a w następstwie nie powstaje TxA ₂ , dlatego nie dochodzi do aktywacji i agregacji płytek krwi. ASA acetyluje miejsce katalityczne na COX-1 (seryna) w płytkach krwi, co ma skutek nieodwracalny. Czy płytka krwi może <i>de novo</i> zsyntetyzować COX-1? – NIE

- b) *W którym momencie „podróży po organizmie” kwas acetylosalicylowy acetyluje miejsce katalityczne COX-1 w sposób nieodwracalny (zaznacz na rycinie 16.11)?*
W żyłę wrotnej
- c) *Czy zastosowanie ASA w dawce 75–150 mg na dobę jest wystarczające, czy jednak ASA powinien być zastosowany w dawce przeciwbólowej 1500 mg na dobę?*
Jest wystarczające, gdyż działa na płytki krwi żyły wrotnej (zanim wystąpi efekt pierwszego przejścia), a jego działanie przeciwplatekowe jest nieodwracalne.

Zadanie 16. Wpływ serotoniny i leków z grupy SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) na płytki krwi

- a) *Jaką funkcję pełni serotonina – aktywuje płytki krwi czy hamuje ich aktywację?*
Serotonina aktywuje płytki krwi.
- b) *Serotonina, poprzez receptor 5-HT_{2A}, aktywuje szlak zależny od fosfolipazy C. W jaki sposób ten szlak wpływa na płytki krwi? W odpowiedzi pomoże rycina 16.6.*
Powoduje aktywację płytek krwi.
- c) *Jaki będzie wpływ leków z grupy SSRI na płytki krwi?*
SSRI hamują transport serotoniny do płytek krwi, zmniejszają jej zawartość w płytkach i w ten sposób osłabiają aktywację płytek krwi.
- d) *Na skutek zastosowania fuoksetyny zmniejsza się gromadzenie serotoniny w ziarnistościach, co hamuje/indukuje agregację płytek krwi – zaznacz poprawne określenie.*
Hamuje agregację płytek krwi.
- e) *Na czym polega interakcja ASA z fuoksetyną i jaki będzie efekt tej interakcji?*
Nasilenie działania przeciwplatekowego ASA i zwiększone ryzyko krwawienia.

Zadanie 17. Wskazania do stosowania leków przeciwapłytkowych i powikłania podczas ich stosowania

- a) *Którzy z następujących pacjentów powinni otrzymać lek(-i) przeciwapłytkowy(-e)? Przy każdym z pacjentów określ, jeśli powinien otrzymać taki lek, który(-e) lek(-i) przeciwapłytkowy(-e) przepiszesz i w jakiej dawce.*
Pacjenci (odpowiedzi na podstawie wytycznych z 2021 r. mogą ulegać zmianie w zależności od aktualnych wytycznych):
 - 1) Wg wytycznych z 2021 r. nie musi otrzymywać leku antyagregacyjnego.
 - 2) Kwas acetylosalicylowy 75 mg raz na dobę i antagonistę P2Y₁₂, np. tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę.
 - 3) W NSTEMI – kwas acetylosalicylowy 150-300 mg; w STEMI – kwas acetylosalicylowy 150–300 mg lub tikagrelor 180 mg, a następnie dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy dziennie.
 - 4) Kwas acetylosalicylowy 75 mg.
 - 5) Odstawienie leku antyagregacyjnego i kontynuacja doustnym lekiem przeciwkrzepliwym, np. dabigatran 2 razy 150 mg.
- b) *Na podstawie powyższych sytuacji wymień wskazania do stosowania leków przeciwplatekowych.*
Niedokrwienny udar mózgu, ostre zespoły wieńcowe i wtórna profilaktyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz udokumentowana miażdżycza tętnic.
- c) *Przepisując przedstawionym pacjentom lek przeciwapłytkowy, instruujesz ich, aby w pewnych sytuacjach informowali, że stosują taki lek. Podaj przykłady sytuacji, w których pacjent powinien informować o stosowanym leku przeciwplatekowym.*

U kosmetyczki podczas zabiegów, w których naruszana jest ciągłość skóry; u stomatologa, np. przed ekstrakcją zęba; u dermatologa, np. przed pobraniem wycinka skóry.

Zadanie 18. Wpływ leków przeciwagregacyjnych na płytki krwi na różnych etapach tworzenia czopu płytkowego

Które leki przeciwagregacyjne, zastosowane u opisanego pacjenta, wpływają na płytki w stanie spoczynkowym, hamując ich aktywację, a które na już aktywowane płytki krwi, zdolne do agregacji? Wpisz w odpowiednie miejsce w tabeli 16.9.

Tabela 16.9. Ogólny podział leków przeciwagregacyjnych

Leki przeciwagregacyjne wpływające na płytki w stanie spoczynkowym	Antagoniści P2Y ₁₂ i ASA
Leki przeciwagregacyjne wpływające na płytki w stanie aktywacji	Antagoniści GPIIb/IIIa

Zadanie 19. Porównanie leków blokujących receptory GP IIb/IIIa

Porównaj leki należące do tej grupy i uzupełnij tabelę 16.10.

Tabela 16.10. Leki blokujące receptory GP IIb/IIIa

	Abciximab	Eptifibatyd	Tirofiban
Struktura chemiczna	Monoklonalne przeciwciało	Cykliczny heptapeptyd	Niepeptydowa pochodna tyrozyny
Droga podania	Najpierw <i>i.v.</i> w bolusie, następnie wlew 12 h	Najpierw <i>i.v.</i> w bolusie, następnie wlew 18 h	Najpierw <i>i.v.</i> w bolusie, następnie wlew 18 h
Czas działania po zaprzestaniu podawania leku	36 h	4 h	4 h

Leki przeciwkrzepliwe

Zadanie 20. Działanie endogennych związków przeciwkrzepliwych

Zaznacz na schemacie (ryc. 16.13) punkty uchwytu dla endogennych związków o działaniu przeciwkrzepliwym.

Antytrombina najsilniej hamuje trombinę i czynnik Xa; hamuje również aktywne czynniki IX, XI, XII i kompleks czynnika VIIa z czynnikiem tkankowym.

Białko C i S inaktywują czynnik Va i VIIIa i hamują tworzenie trombiny.

Zadanie 21. Podział leków przeciwkrzepliwych

- a) *Włóż leki do odpowiednich szufladek.*

Tabela 16.11. Podział leków przeciwkrzepliwych

Leki aktywujące antytrombinę – endogenny inhibitor aktywnych czynników krzepnięcia krwi	Heparyna niefrakcjonowana, enoksaparyna, fondaparynuks
Leki bezpośrednio hamujące aktywne czynniki krzepnięcia krwi	Biwalirudyna, dabigatran, rywaroksaban
Leki zaburzające powstawanie czynników krzepnięcia w wątrobie	Acenokumarol, warfaryna

- b) *Które z leków wykazują szybkie działanie? Na efekty których leków trzeba poczekać nawet kilka dni?*
 Leki z wiersza 1 i 2 wykazują szybkie działanie. Na efekt acenokumarolu i warfaryny trzeba poczekać kilka dni.

Zadanie 22. Leki pośrednio hamujące aktywne czynniki krzepnięcia krwi

- a) *Uzupełnij tabelę, w której porównano leki pośrednio hamujące aktywne czynniki krzepnięcia krwi.*

Tabela 16.12. Porównanie leków pośrednio hamujących aktywne czynniki krzepnięcia krwi

	Heparyna niefrakcjonowana	LMWH	Pentasacharyd
Przykład leku	Heparyna niefrakcjonowana	Enoksaparyna	Fondaparynuks
Hamowane czynniki krzepnięcia	IIa, Xa, VIIa, IXa, XIa, XIIa	Xa >>> IIa	Xa
Czas działania leku	2–4 h	12–24 h	24–48 h
Droga podania leku	Dożylnie, powierzchniowo	Podskórnice (enoksaparyna również dożylnie)	Podskórnice
Parametr monitorowany podczas terapii	APTT	Aktywność anty Xa	Aktywność anty Xa

Zadanie 23. Wskazania do leków pośrednio hamujących aktywne czynniki krzepnięcia krwi

Poniżej (tab. 16.13) przedstawiono pacjentów przebywających w szpitalu. Któremu z nich należy/można przepisać lek pośrednio hamujący aktywne czynniki krzepnięcia krwi (heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynuks)?

Tabela 16.13. Wskazania do stosowania leków pośrednio hamujących aktywne czynniki krzepnięcia krwi

Odpowiedzi podane wg kolejności:

1. Każda heparyna w dawce terapeutycznej.
2. Każda heparyna w dawce terapeutycznej.
3. Enoksaparyna.
4. Enoksaparyna.
5. Heparyna niefrakcjonowana (dożylnie), enoksaparyna (dożylnie + podskórnice).
6. LMWH w dawce profilaktycznej.
7. LMWH, fondaparynuks w dawkach profilaktycznych.
8. Heparyna niefrakcjonowana.

Zadanie 24. Małopłytkowość wywołana heparyną (HIT, heparin induced thrombocytopenia)

a) *Scharakteryzuj przyczyny małopłytkowości u obu pacjentów – uzupełnij tabelę 16.14.*

Tabela 16.14. Porównanie małopłytkowości wywołanej heparyną typu 1 i typu 2

	Pacjent A	Pacjent B
Typ małopłytkowości	HIT 1	HIT 2
Częstość występowania	10–20%	0,3–5%
Czas wystąpienia od rozpoczęcia leczenia heparyną	2–4 dni	5–10 dni
Liczba płytek	> 100 G/l	30–50 G/l
Mechanizm immunologiczny (tak/nie)	Nie	Tak
Ryzyko zakrzepicy (tak/nie)	Nie	Tak

b) *Jakie powinno być postępowanie u pacjenta A?*

Obserwacja, kontynuacja leczenia heparyną.

c) *Jakie powinno być postępowanie u pacjenta B?*

Natychmiastowe odstawienie heparyny (również heparyn drobnocząsteczkowych) – u pacjenta nigdy nie należy ich stosować.

d) *Wymień leki stosowane w leczeniu powikłań zakrzepowych towarzyszących HIT typu 2.*

Bezpośrednie inhibitory trombiny (BIT) – biwalirudyna, argatroban, dabigatran. Jeśli nie są dostępne BIT – nieheparynowe inhibitory czynnika Xa – danaparoid, rywaroksaban.

e) *Jakie dożylnie antykoagulanty można zastosować u tego pacjenta podczas PCI?*

Biwalirudyna

Zadanie 25. Krwawienia podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną

a) *Jak powinien się zmienić APTT w stosunku do normy? Uzupełnij tabelę 16.15.*

Tabela 16.15. Zmiana APTT pod wpływem heparyny niefrakcjonowanej

	Czas kaolinowo-kefalinowy [s]
Norma	26–36 s
Poziom terapeutyczny po podaniu heparyny niefrakcjonowanej	$1,5-2 \times$ APTT przed podaniem heparyny

b) *Oblicz, jaką dawkę siarczanu protaminy powinien otrzymać ten pacjent.*

43,2 mg

Zadanie 26. Leki zaburzające powstawanie czynników krzepnięcia krwi w wątrobie

- a) *Omów mechanizm działania antagonistów witaminy K (AWK), uzupełniając wolne miejsca w poniższym opisie.*
 AWK hamują enzym **reduktazę epoksydu witaminy K**, co prowadzi do zahamowania redukcji i aktywacji **witaminy K**. W ten sposób zmniejsza się poziom aktywnej **witaminy K**, zatem nie dochodzi do potranslacyjnej **modyfikacji czynników krzepnięcia**. AWK hamują karboksylację **kwasy glutaminowego** i powstają nieaktywne czynniki krzepnięcia krwi.
- b) *Synteza których czynników krzepnięcia krwi jest zaburzona podczas stosowania AWK? Zaznacz na rycinie 16.13.*
 Zaburzają syntezę czynników II, VII, IX i X.

Zadanie 27. Porównanie acenokumarolu i warfaryny

- a) *Dokonaj porównania w tabeli 16.16.*

Tabela 16.16. Porównanie acenokumarolu i warfaryny

	Acenokumarol	Warfaryna
Stopień wiązania z białkami	98,7%	98–99%
T _{1/2}	8–10 h	36–42 h
Czas potrzebny do normalizacji INR po odstawieniu leku	2–3 dni	Ok. 5 dni
Skuteczność działania przeciwwkrzepliwego	Brak różnic	
Dostępne dawki leku w tabletkach	1 i 4 mg	3 i 5 mg
Średnie zapotrzebowanie dobowe (większe/mniejsze)		1,5–2 razy większe

- b) *Porównaj udział cytochromów biorących udział w metabolizmie AWK. Wstaw „+/-”, jeśli lek jest/nie jest metabolizowany przez dany cytochrom. Jeżeli metabolizm przez dany cytochrom jest bardzo istotny, wstaw więcej niż jeden „+”.*

Tabela 16.17. Udział cytochromów w metabolizmie AWK

	Acenokumarol	Warfaryna
CYP2C9	++	++
CYP1A2	+	+
CYP3A4	–	+
CYP2C19	+	–
CYP2D6	–	–

Zadanie 28. Wartości wskaźnika INR

- a) *Uzupełnij pozostałe informacje zawarte w tabeli 16.18.*

Tabela 16.18. Wartość wskaźnika INR

Opis pacjenta	INR zmierzone w laboratorium	INR zakres terapeutyczny	Jak zmieniło się INR zmierzone w stosunku do wartości docelowych?
Pacjent A – ze sztuczną zastawką aortalną o niskiej trombogenności	1,5	2–3	Poniżej zakresu terapeutycznego
Pacjent B – z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych	3,0	2–3	W zakresie terapeutycznym
Pacjent C – ze sztuczną zastawką mitralną o małej trombogenności	2,0	2,5–3,5	Poniżej zakresu terapeutycznego
Pacjent D – z migotaniem przedsionków	6,0	2–3	Powyżej zakresu terapeutycznego

Zadanie 29. Czynniki wpływające na wskaźnik INR podczas stosowania AWK lub czynniki, które mogą nasilać krwawienie podczas jednoczesnego stosowania

- a) *Poniżej przedstawiono czynniki, które mogą w różny sposób wpływać na INR. Wskaż, które z nich mogą być przyczyną wzrostu, a które obniżenia INR. Które czynniki nie mają wpływu na wartość wskaźnika INR?*

Tabela 16.19. Czynniki podwyższające lub obniżające INR oraz pozbawione wpływu na INR

Rifampicyna ↓	Nystatyna –	Itrakonazol ↑
Mleko –	Kwas acetylosalicylowy ↑	Metronidazol ↑
Sok grejpfrutowy ↑	Miłorząb japoński	Suplementacja witaminy K ↓
Kotrimoksazol ↑	Kapusta ↓	Paracetamol nie wpływa w umiarkowanych dawkach
Alkohol w dużej jednorazowej dawce ↑	Alkohol spożywany przewlekłe ↓	Sok żurawinowy ↑
Wieloletnie palenie tytoniu ↓	Choroby wątroby ↑	Niedoczynność tarczycy ↓
Gorączka ↑	Nadczynność tarczycy ↑	Zaprzestanie palenia tytoniu ↑
Zielona herbata ↓	Klarytromycyna ↑	Werapamil ↑
Biegunka ↑	Doksycyklina ↑	Zioła przeczyszczające zawierające senes ↑

- b) *Czynniki wymienione w tabeli 16.19 oraz inne znane Ci czynniki posegreguj w zależności od mechanizmu wpływu na wartość wskaźnika INR.*

Tabela 16.20. Interakcje AWK

Leki	
Wpływ na aspekty farmakokinetyczne	
Czynniki nasilające wchłanianie AWK:	
Hamujące cytochrom P450 CYP3A4 obecny w jelitach	Itrakonazol
Hamujące glikoproteinę-P	Werapamil
Inne	Sok grejpfrutowy
Czynniki zmniejszające wchłanianie AWK:	
Indukujące cytochrom P450 CYP3A4 obecny w jelitach	Rifampicyna

Indukujące glikoproteinę-P	Rifampicyna
Choroby/leki/inne	
Czynniki wpływające na dystrybucję AWK:	
Wypierające z połączeń z białkami	Kwas acetylosalicylowy
Czynniki wpływające na metabolizm AWK:	
Hamujące cytochrom P450	Klarytromycyna
Pobudzające cytochrom P450	Rifampicyna
Wpływ na aspekty farmakodynamiczne	
Czynniki wpływające na poziom witaminy K poprzez:	
Zmniejszenie produkcji witaminy K w przewodzie pokarmowym	Doksycyklina
Zmniejszenie wchłaniania witaminy K	Leki przeczyszczające
Zwiększenie podaży witaminy K	Suplementacja witaminy K
Czynniki nasilające krwawienie na skutek innych mechanizmów działania:	
Leki	Miłorząb japoński
Choroby przyczyniające się do zmniejszenia produkcji czynników krzepnięcia krwi	Choroby wątroby

Zadanie 30. Genetyczna zmienność w zakresie działania AWK

Jakich wartości INR spodziewasz się u tych pacjentów przy podawaniu zwykle stosowanych dawek AWK?

Pacjent A – wzrost INR

Pacjent B – obniżenie INR

Pacjent C – wzrost INR

Pacjent D – obniżenie INR

Zadanie 31. Interakcja warfaryny z paracetamolem

- a) *Jak można wytłumaczyć wpływ paracetamolu na działanie warfaryny? Na podstawie ryciny 16.16 oraz zadania z FOiK, rozdz. 16, zad. 6 wyjaśnij przyczynę wzrostu wartości wskaźnika INR u tej pacjentki.*

Metabolit paracetamolu – NAPQI – hamuje reduktazę epoksydową witaminy K i w ten sposób zmniejsza poziom aktywnej witaminy K, hamuje reakcję karboksylacji kwasu glutaminowego i zmniejsza powstawanie prawidłowych czynników krzepnięcia krwi, dlatego ↑INR (interakcja może wystąpić nawet przy nieprzekraczaniu zalecanej maksymalnej dobowej dawki paracetamolu).

- b) *Co należy podać tej pacjentce, aby szybko przywrócić prawidłowe wartości wskaźnika INR? Rozważano podanie świeżo mrożonego osocza lub małej dawki witaminy K.*

Tabela 16.21. Działania w przypadku wysokiego wskaźnika INR

	Świeżo mrożone osocze	Witamina K
Czas uzyskania efektu od momentu podania	Natychmiastowy	24 h
Dlaczego efekt jest szybki/opóźniony w czasie?	Dostarczone bezpośrednio	Czas potrzebny na wyprodukowanie w wątrobie

	czynniki krzepnięcia krwi	prawidłowych czynników krzepnięcia
Co w tym przypadku zastosować?	+	

- c) *Dlaczego lekarz rozważał zastosowanie witaminy K w małej dawce?*
 Podanie dużej dawki witaminy K mogłoby nadmiernie zwiększyć aktywność układu krzepnięcia i wywołać powstawanie zakrzepów na sztucznej zastawce mitralnej.

Zadanie 32. Leczenie przedawkowania AWK

- a) *Co należało podać mężczyźnie w celu szybkiego odwrócenia efektów działania AWK?*
 Świeżo mrożone osocze lub koncentrat czynników zespołu protrombiny.
- b) *Jakie postępowanie jest właściwe wobec tej pacjentki?*
 Pomiąć 1 dawkę AWK i kontrolować INR.
- c) *Co w tej sytuacji można zrobić, aby zminimalizować krwawienie podczas operacji?*
 Podać witaminę K doustnie.

Zadanie 33. Interakcja warfaryny z alkoholem

- a) *Jaki wpływ na cytochrom P450, a w konsekwencji na metabolizm warfaryny, może mieć regularnie spożywany, nawet w małych ilościach, alkohol.*
 Indukcja enzymów wątrobowych i nasilenie metabolizmu warfaryny, zatem mogą być potrzebne wyższe dawki leku, aby uzyskać efekt terapeutyczny.
- b) *Jakie może być skutek nagłego zaprzestania regularnego spożywania alkoholu?*
 Stopniowe zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych i wzrost INR.
- c) *Jaki wpływ na cytochrom P450, a w konsekwencji na metabolizm warfaryny, może mieć jednorazowe spożycie znacznej ilości alkoholu?*
 Zahamowanie metabolizmu warfaryny spowodowane konkurencją z alkoholem o enzymy wątrobowe i wzrost INR.

Zadanie 34. Rozpoczęcie terapii z zastosowaniem leków z grupy AWK

- a) *Dlaczego na początku terapii jest stosowana heparyna, a następnie wprowadzana warfaryn?*
 Heparyna ma szybki początek działania (kilkanaście sekund po podaniu dożylnym). Działanie warfaryny rozwija się powoli, a efekt jest widoczny po 3–5 dniach. Podawanie warfaryny łącznie z heparyną na początku leczenia zabezpiecza pacjenta przed konsekwencjami przejściowej nadkrzepliwości wywoływanej przez warfarynę.
- b) *Uzasadnienia szukaj w przyczynach/uwarunkowaniach klinicznych, farmakodynamicznych i farmakokinetycznych.*

Tabela 16.22. Początek działania heparyny niefrakcjonowanej i warfaryny

	HNF	AWK
Początek działania (godziny/dni)	W ciągu godziny	3 dni – acenokumarol

	obserwujemy efekt	5 dni – warfaryna
--	-------------------	-------------------

Z tych danych wynika, że najpierw są hamowane białka o działaniu hamującym czynniki krzepnięcia krwi, a następnie białka o działaniu przeciwnkrzepliwym, co oznacza, że po podaniu warfaryny bez połączenia z heparyną może dojść do przejściowej nadkrzepliwości.

Po ustaleniu INR na poziomie terapeutycznym. Heparyna jest podawana tylko w początkowej fazie leczenia, ponieważ wymaga podawania pozajelitowego, monitorowania efektu leczenia oraz jest obciążona dużym ryzykiem działań niepożądanych.

Zadanie 35. Martwica tkanek miękkich

Dlaczego po zastosowaniu AWK może dojść do zakrzepicy w naczyniach krwionośnych i tym samym martwicy naskórka/tkanek miękkich?

W wyniku stosowania warfaryny szybko dochodzi do zahamowania syntezy i zmniejszenia poziomu przeciwzakrzepowych białek C i S. Ponieważ na początku leczenia w krążeniu są wciąż obecne prawidłowe czynniki krzepnięcia, występuje przejściowy stan nadkrzepliwości. W tym okresie może dojść do zakrzepicy w drobnych naczyniach skórnych, co zmniejsza dopływ krwi do tkanek i stąd martwica skóry.

Zadanie 36. Zalecenia dla pacjenta

Tabela 16.24. Wytyczne dla pacjentów stosujących lek z grupy AWK

	Podaj informacje
Częstość kontroli INR	Co 4–6 tygodni
Przed jakimi wizytami/zabiegami należy poinformować o przyjmowaniu leków przeciwnkrzepliwych?	U stomatologa/ kosmetyczki; przed zabiegiem inwazyjnym
Jakich produktów pokarmowych unikać?	Sok grejfrutowy, żurawinowy, zielone warzywa w dużej ilości
Jakie leki przeciwbólowe można stosować podczas terapii lekami z grupy AWK bez zmiany ich dawkowania?	Paracetamol w umiarkowanych dawkach
Jakie objawy mogą wskazywać na nadmierne/zbyt słabedziałanie AWK?	Krwawienia z dziąseł, łatwe pojawianie się sińców/bladość palców, zaburzenia czucia w palcach
Spożycie alkoholu	Niewskazane

Zadanie 37. Działanie teratogenne AWK

- Jaka jest przyczyna niedorozwoju twarzoczaszki?*
Niewykształcenie prawidłowego szkieletu.
- Jaki jest związek między AWK a niedorozwojem kości?*
Synteza białek niezbędnych do tworzenia kości i chrząstek jest upośledzana przez warfarynę. Zredukowana forma witaminy K potrzebna jest do potranslacyjnej modyfikacji osteokalcyny – białka kości – umożliwiającej jej wiązanie się z wapniem.

c) *Jakie jeszcze zmiany mogą wystąpić u dziecka, jeżeli matka w czasie ciąży zażywała warfarynę?*

Niedorozwój kości kończyn, nieprawidłowy rozwój chrząstek stawowych, małogłowie, anomalie narządów słuchu i wzroku, nieprawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego; zespół Dandy-Walkera (wodogłowie, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, nieprawidłowy rozwój mózdzku).

Zadanie 38. Leki bezpośrednio hamujące aktywne czynniki krzepnięcia krwi

Na podstawie danych z ChPL i innych dostępnych źródeł uzupełnij tabelę 16.25, w ten sposób porównasz aktualne, dostępne na rynku leki bezpośrednio hamujące aktywne czynniki krzepnięcia krwi.

Tabela 16.25. Porównanie leków bezpośrednio hamujących aktywne czynniki krzepnięcia krwi

	Doustny antagonist czynnika Xa	Pozajelitowy antagonist czynnika Xa	Doustny antagonist czynnika IIa	Pozajelitowy antagonist czynnika IIa
Przykład leku	Rywaroksaban	Fondaparynuks	Dabigatran	Biwalirudyna
Początek działania	30 min	Szybki	0,5–2 h	Natychmiastowy
Czas działania	24 h	24 h	24 h	25 min (T _{1/2})
Parametr monitorowany	Anty-Xa lub PT	Anty-Xa	Zmodyfikowany TT lub ECT	ACT, APTT
Antidotum	Andeksanet alfa	Brak	Idarucyzumab	Brak

PT – czas protrombinowy

TT – czas trombinowy

ECT – ekarynowy czas krzepnięcia

aPTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

ACT – czas krzepnięcia po aktywacji

Zadanie 39. Porównanie AWK z doustnymi bezpośrednimi inhibitorami czynników krzepnięcia krwi

Tabela 16.26. Porównanie właściwości leków z grupy AWK i nowych doustnych antykoagulantów

	AWK	Bezpośrednie doustne antykoagulanty
Przykładowe leki	Warfaryna	Rywaroksaban, dabigatran
Początek działania	4–5 dni	0,5–2 h
Dawkowanie (zmienne/stałe)	Zmienne zależne od INR	Zmienne zależne od wydolności nerek
Wpływ diety na efekt działania leku (tak/nie)	Tak	Nie
Możliwość monitorowania	Tak	Nie
Konieczność monitorowania	tak	Nie

Antidotum	Witamina K	Tab. 16.25
Czas działania po odstawieniu leku	Ok. 5 dni	Ok. 12 h

Zadanie 40. Dawkowanie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K

Dla każdego z poniższych pacjentów podaj dawkowanie leku.

1. Rywaroksaban 20 mg raz na dobę.
2. Rywaroksaban 15 mg raz na dobę lub dabigatran 110 mg dwa razy na dobę.
3. Dabigatran 150 mg dwa razy na dobę.
4. Rywaroksaban 15 mg raz na dobę.
5. Rywaroksaban 2 razy na dobę po 2,5 mg.
6. Rywaroksaban 2 razy na dobę po 15 mg.
7. Rywaroksaban 20 mg raz na dobę.

Zadanie 41. Farmakokinetyka doustnych antykoagulantów niebędących AWK

Na podstawie przedstawionego schematu (ryc. 16.18) opisz farmakokinetykę leków. Wstaw w tabeli 16.28 „+” lub „-”.

Tabela 16.28. Farmakokinetyka doustnych antykoagulantów

	Udział P-gp we wchłanianiu	Udział OATP1B1 w transporcie do wątroby	Udział cytochromu w metabolizmie	Wydalenie żółcią do przewodu pokarmowego	Wydalenie drogą nerkową
Apiksaban	+	-	+	+++	+
Edoksaban	+	+	++	+	+++
Rywaroksaban	+	-	+	+	+++
Dabigatran	+	-	-	+	+++

Zadanie 42. Interakcje doustnych antykoagulantów niebędących AWK

W jaki sposób różne leki mogą wpływać na stężenie doustnych antykoagulantów niebędących AWK?

Tabela 16.29. Interakcje doustnych antykoagulantów

	Apiksaban	Rywaroksabn	Dabigatran
Klarytromycyna	↑	↑	↑
Rytonawir	↑	↑	-
Itrakonazol	↑	↑	↑
Rifampicyna	↓	↓	↓

Zadanie 43. Leki fibrynolityczne

Tabela 16.30. Właściwości farmakokinetyczne leków fibrynolitycznych

	Streptokinaza	Alteplaza	Reteplaza	Tenekteplaza
Okres półtrwania	4–5 min	4–5 min	18 ± 5 min	24 ± 5,5 min
Sposób podania	Dożylnie (wlew)	Dożylnie (bolus+wlew)	Dożylnie (bolus; powtórzyć po 30 min)	Dożylnie (bolus, jednorazowo)

Zadanie 44. Przeciwwskazania do stosowania leków fibrynolitycznych

Osoby wymienione w tabeli 16.31 mają wskazanie do zastosowania leku fibrynolitycznego. Czy ze względu na współistniejące choroby/dolegliwości można zastosować lek z tej grupy? Uzupełnij tabelę 16.31.

Tabela 16.31. Przeciwwskazania do stosowania leków fibrynolitycznych

Pacjent	Czy można zastosować lek fibrynolityczny? (tak/nie)
Kobieta przeżyła udar niedokrwienny mózgu przed 3 miesiącami	Nie
Mężczyzna leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego. W wyniku leczenia ciśnienie utrzymuje się na poziomie 150/85 mm Hg	Tak
Kobieta przeżyła kilka lat wcześniej krwotoczny udar mózgu	Nie
Kobieta leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego, jednak pomimo stosowania kilku leków nadal jest ono wysokie – 190/110 mm Hg	Nie
Mężczyzna 3 tygodnie wcześniej uległ wypadkowi drogowemu, podczas którego doszło do urazu głowy	Nie
Kobieta leczy się z powodu zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>	Tak
Mężczyzna ma drobnokomórkowego raka płuc z przerzutami do wątroby	Tak

Zadanie 45. Dobór leku przeciwkrzepliwego i fibrynolitycznego

Dobierz każdemu z pacjentów odpowiedni lek i drogę jego podania.

Leki podano w kolejności opisywanych pacjentów:

Chory lat 68 – można wybrać lek z grupy doustnych przeciwkrzepliwych, a potem przejście na doustny lek przeciwkrzepliwą niebędący antagonistą witaminy K, np. rywaroksaban 20 mg raz na dobę, doustnie, a następnie zmieniono na warfarynę doustnie dawka ustalona na podstawie wskaźnika INR, wskazana wartość INR 2–3.

Pacjentka lat 56 – warfaryna doustnie, dawka ustalona na podstawie wskaźnika INR, wskazana wartość INR 2–3.

Pacjent 45 lat – lek fibrynolityczny, dawkowanie wg ChPL, dożylnie.

Chory lat 67 – lek fibrynolityczny, dawkowanie wg ChPL, dożylnie.

Pacjentka lat 78 – alteplaza.

Zadanie 46. Monitorowanie terapii lekami przeciwkrzepliwymi i antidotum

Podsumowując zadania w tabeli 16.32, zbierz informacje, w jaki sposób monitorowana jest terapia poszczególnymi lekami przeciwkrzepliwymi i co można zastosować, aby odwrócić efekt ich działania.

Tabela 16.32. Monitorowanie terapii lekami przeciwkrzepliwymi i odwracanie ich działania

	HNF	LMWH	AWK	Dabigatran	Rywaroksaban
Parametr monitorowany laboratoryjnie	APTT	Anty-Xa	INR	TT	Anty Xa lub PT
Antidotum	protamina	protamina	Witamina K	Andeksanet alfa	Idarucyzumab

Zadanie 47. Miejsca działania leków wpływających na krzepnięcie krwi

- A – heparyna drobnocząsteczkowa, rywaroksaban
- B – heparyna niefrakcjonowana
- C – dabigatran
- D – alteplaza
- E – kwas acetylosalicylowy
- F – kłopidogrel
- G – abciksamab

Rozdział 17. Leki hipolipemizujące

Zadanie 1. Mechanizmy działania leków hipolipemizujących

Zaznacz na rycinie 17.1 poniżej punkty uchwytu dla wymienionych leków:

- A – kwas nikotynowy
- B – fenofibrat
- C – atorwastatyna
- D – cholestyramina
- E – ezetymib
- Ewolokumab – degradacja receptora LDL

Zadanie 2. Mechanizmy działania leków hipolipemizujących

- a) Na podstawie przedstawionych schematów działania leków określ, jaki lek hipolipemiczny stosuje każdy z pacjentów A, B, C i D.
A – atorwastatyna; B – ezetymib; C – fenofibrat; D – ewolokumab
- b) Opisz funkcję, jaką pełni każdy lek wobec swojego punktu uchwytu.
A – hamuje enzym odpowiedzialny za syntezę endogennego cholesterolu.
B – hamuje białko – NPC1L1 odpowiedzialne za transport z jelita cholesterolu.
C – pobudzenie receptorów PPAR- α i zwiększenie transkrypcji genów lipazy lipoproteinowej, co prowadzi do nasilenia wychwytu LDL przez wątrobę, zmniejszenie produkcji VLDL.

D – degradacja wątrobowego receptora dla LDL i zmniejszenie LDL w osoczu.

Zadanie 3. Mechanizm działania statyn

W jaki sposób lek ten obniży stężenie cholesterolu w organizmie? Uzupełnij luki w tekście oraz schemat (ryc. 17.3), wstawiając strzałki ↑ lub ↓.

- 1) ↓
- 2) ↑, wątroby, ↑
- 3) ↑, ↑, wątroby
- 4) ↓

Rycina 17.3. Mechanizm działania statyn

Jest powtórzeniem tekstu.

Zadanie 4. Plejotropowe właściwości statyn

Na podstawie poniższych opisów wymień właściwości plejotropowe statyn.

- a) Ochronne na śródbłonek naczyń. NO
- b) Antyoksydacyjne
- c) Fibrynolityczne
- d) Przeciwwzapalny
- e) Przeciwnkrzepliwe

Zadanie 5. Maksymalne dawki statyn

W tabeli 17.1 podaj maksymalne dawki dla poszczególnych statyn.

Tabela 17.1. Maksymalne dawki statyn

	Nazwa leku	Maksymalna dawka statyny
Lipofilne	Symwastatyna	80 mg na dobę
	Atorwastatyna	80 mg na dobę
	Fluwastatyna	80 mg na dobę
	Lowastatyna	80 mg na dobę
Hydrofilne	Prawastatyna	40 mg na dobę
	Rozuwastatyna	40 mg na dobę

Zadanie 6. Działania niepożądane statyn

Które z objawów zgłaszanych przez pacjentów i/lub wyniki badań mogą świadczyć o wystąpieniu poważnych działań niepożądanych statyn? Jak powinien postąpić lekarz po stwierdzeniu tych objawów?

Tabela 17.2. Działania niepożądane statyn i postępowanie w razie ich wystąpienia

Objawy	Działanie niepożądane	Postępowanie
Ból mięśni kończyn dolnych i górnych. Osłabienie mięśni	Myalgia	Oznaczenie CK, zmniejszenie dawki

Wzrost aktywności ALT 3 razy powyżej górnej granicy normy	Hepatotoksyczność	Przerwać leczenie
Rozpoznanie stanu przedcukrzycowego na podstawie doustnego testu obciążenia glukozą w ilości 75 g (glikemia 2 h po podaniu glukozy 170 mg%)	Właściwości diabetogenne	Nie należy rezygnować z leczenia statynami
Ból mięśni i CK więcej niż 10 razy powyżej górnej granicy normy	Miopatia, rabdomioliza	Przerwać leczenie

Zadanie 7. Działania niepożądane statyn

- Jakie działanie niepożądane podejrzewasz?*
Mialgia
- Który z leków może być odpowiedzialny za zgłaszaną przez pacjentkę dolegliwość?*
Atorwastatyna
- Zaproponuj badania kontrolne celem ustalenia dalszego postępowania farmakologicznego.*
Oznaczenie kinaza keratynowa

Zadanie 8. Czynniki nasilające ryzyko miopatii związanej ze stosowaniem statyn

Spośród wymienionych chorób/zachowań/cech pacjenta wybierz te, które zwiększają ryzyko miopatii.

Tabela 17.4. Czynniki zwiększające ryzyko miopatii związanej ze stosowaniem statyn oraz czynniki neutralne

Wiek 82 lata	Płeć męska	Ciężki wysiłek fizyczny
Otyłość (BMI 30)	Ciężkie zapalenie płuc	Wiek 65 lat
Zabieg stomatologiczny	Szczupła budowa ciała	Cukrzyca
Nieleczona niedoczynność tarczycy	Ciężka operacja chirurgiczna	Poważny uraz
Wysiłek fizyczny	Nadużywanie alkoholu	Płeć żeńska

Zadanie 9. Ryzyko rozwoju nowych przypadków cukrzycy typu 2 podczas stosowania statyn

Ustaw następujące statyny w kolejności według nasilenia ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

Tabela 17.5. Ryzyko rozwoju nowych przypadków cukrzycy typu 2 podczas stosowania statyn

Lek najslabiej indukujący ryzyko rozwoju cukrzycy			Lek najsilniej indukujący ryzyko rozwoju cukrzycy					
Lowastatyna	<	Prawastatyna	<	Simwastatyna	<	Rosuwastatyna	<	Atorwastatyna

Zadanie 10. Udział transporterów/enzymów w farmakokinetycznych procesach statyn

- a) *Wchłanianie/dystrybucja/metabolizm statyn jest zależny od funkcjonowania określonych transporterów/enzymów. Zaznacz w tabeli 17.6 (wpisz +/-), które z nich biorą udział w farmakokinetyce poszczególnych statyn. W umiejscowieniu poszczególnych transporterów/enzymów pomoże Ci rycina 17.4*

Tabela 17.6. Udział transporterów/enzymów w farmakokinetycznych procesach statyn

Statyna	Wchłanianie	Dystrybucja	Metabolizm	
	P-gp	OATP1B1/ OATP1B3	CYP3A4	CYP2C9
Atorwastatyna	+	+	+	
Fluwastatyna		+		+
Lowastatyna	+	-	+	
Pitawastatyna	+	+		
Prawastatyna		+		
Rozuwastatyna		+		+
Symwastatyna	+	+	+	

- b) *Wszystkie wymienione w tabeli 17.6 transportery oraz enzymy mogą ulegać modyfikacjom pod wpływem leków. Uwzględniając tę informację, wpisz do tabeli 17.7 inhibitory/induktory, które mają wpływ na farmakokinetykę statyn i określ, jak mogą ją zmienić.*

Tabela 17.7. Interakcje farmakokinetyczne statyn

Enzym/transporter	Inhibitor	Wpływ na farmakokinetykę statyn
Jelito – wpływ na wchłanianie		
P-gp	Werapamil, itakonazol, klarytromycyna	Nasilenie wchłaniania z przewodu pokarmowego
CYP 3A4	Werapamil, itakonazol, klarytromycyna, lopinawir/ritonawir, sok grejpfrutowy	Zmniejszony metabolizm w jelicie i zwiększa się ilość leku wchłoniętego
Transport do wątroby – wpływ na dystrybucję do miejsca działania		
OATP1B1/3	Klarytromycyna, cyklosporyna	Hamowane wejście do wątroby, ↑stężenia we krwi i nasilenie działań niepożądanych
Wątroba – wpływ na metabolizm		
CYP 3A4	Flukonazol, amiodaron, klarytromycyna, lopinawir/ritonawir, sok grejpfrutowy	Zahamowanie metabolizmu w wątrobie, ↑stężenia we krwi i nasilenie działań niepożądanych
CYP 2C9	Amiodaron, flukonazol	Zahamowanie metabolizmu w wątrobie, ↑stężenia we krwi i nasilenie działań niepożądanych

Nerki – wpływ na wydalanie		
OAT3	Leki wydalane przy udziale tego transportera mogą konkurować	Brak interakcji

Zadanie 11. Dystrybucja statyn

Tabela 17.8. Podział statyn na lipofilne i hydrofilne

Statyny lipofilne	Simwastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna
Statyny hydrofilne	Prawastatyna, rosuwastatyna

Zadanie 12. Farmakokinetyczne właściwości statyn

Uzupełnij tabelę 17.9 i odpowiedz na podstawie danych w tabeli na pytania pod tabelą.

Tabela 17.9. Farmakokinetyczne właściwości statyn

Statyna	log P	Prolek (tak/nie)	Aktywny metabolit (tak/nie)	% wydalania drogą nerkową
Atorwastatyna	4,1	Nie	Tak	< 2
Fluwastatyna	3,24	Nie	Nie	5
Lowastatyna	4,3	Tak	Tak	10
Pitawastatyna	1,5	Nie	Małe znaczenie	15
Prawastatyna	-0,2	Nie	Nie	20
Rozuwastatyna	-0,3	Nie	Małe znaczenie	10
Symwastatyna	4,7	Tak	Tak	13

- O czym informuje wartość logP (jeśli nie pamiętasz zajrzyj do FOiK, rozdz. 7, zad. 4) i jakie to może mieć znaczenie we wchłanianiu/dystrybucji statyn?
Jest to informacja na temat rozpuszczalności w oleju. Współczynnik podziału olej/woda. Im wyższy współczynnik, to większa rozpuszczalność w tłuszczach i lepsza dystrybucja i wchłanianie.
- Która statyna wydaje się najbezpieczniejsza dla pacjenta (M: 72 lata; 90 kg) z niewydolnością nerek, u którego stężenie kreatyniny wynosi 2,9 mg/dl? Sposób obliczenia eGFR znajdziesz w FOiK, rozdz. 9, zad. 11–12.
Atorwastatyna

Zadanie 13. Interakcje statyny – inne leki

- Jakie działanie niepożądane wystąpiło?
Mialgia, miopatia, rabdomioliza
- Który z leków był bezpośrednio odpowiedzialny za to działanie niepożądane, a które leki przyczyniły się pośrednio?

Simwastatyna – bezpośrednio; klarytromycyna, diltiazem – pośrednio

- c) *Jakie podejmiesz kroki w tym przypadku?*
Odstawić simwastatynę

Zadanie 14. Interakcja rozuwastatyny i cyklosporyny

- a) *Zastanawia się nad rosuwastatyną. Czy można przepisać rosuwastatynę, jeśli pacjent już stosuje cyklosporynę, która jest inhibitorem OATP1B1 i B3?*
Nie
- b) *Jaki efekt byłby obserwowany po połączeniu tych dwóch leków? Czy nastąpi wzrost/obniżenie stężenia rosuwastatyny, czy cyklosporyny, czy obu leków?*
Wzrost stężenia rosuwastatyny i wystąpienie działań niepożądanych z nią związanych.
- c) *Jakich innych inhibitorów OATP1B1/B3 znasz?*
Klarytromycyna, erytromycyna, inhibitory proteazy
- d) *Która statyna będzie najlepsza w tym przypadku?*
Statyny bezwzględnie przeciwwskazane: simwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna i pitawastatyna, prawastatyna. Z dużą ostrożnością można stosować fluwastatynę.

Zadanie 15. Interakcje farmakokinetyczne statyn

Tabela 17.10. Konsekwencje interakcji farmakokinetycznych statyn (Cyk – cyklosporyna, LPV/r – lopinawir/ritonawir, Wer/Aml/Dil – werapamil/amlodypina/diltiazem, Klop/Pras/Ryw/War – klopidogrel/prasugrel/rywaroksaban/warfaryna, Dab – dabigatran, Tik – tikagrelor, Gemf – gemfibrozil, Fen – fenofbrat, Amio – a

Czytelnik znajdzie dokładne odpowiedzi w artykule: /10.20945/2359-3997000000306_

	Cyk	LPV/r	Wer/ Aml/Dil	Klop/Pras Ryw/War	Dab	Tik	Gemf	Fen	Amio
Atorwastatyna	-								
Fluwastatyna	R								
Lowastatyna	-								
Pitawastatyna	-								
Prawastatyna	R								
Rosuwastatyna	R								
Symwastatyna	-								

Zadanie 16. Mechanizm działania ezetymibu

Rycina 17.5. Mechanizm działania ezetymibu
↓; ↓; ↑; ↓ oraz ↑

Zadanie 17. Działania niepożądane ezetymibu

- a) *Czy objawy opisane przez pacjentkę są wynikiem wcześniejszego stosowania statyn, czy efektem działania ezetymibu?*
Mogą być wynikiem działania ezetymibu.
- b) *Czy wspomniane dolegliwości są wynikiem działania fenofbratu, ezetymibu czy obu leków? Jaka może być przyczyna tych dolegliwości po leku(-ach)?*
Może to być efekt działania obu leków, leki te zwiększają wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej.
- c) *Czy to może być wynik działania ezetymibu?*
Tak
- d) *Czy to może być wynik działania ezetymibu, czy innych dolegliwości?*
Tak
- e) *Czy zaburzenia rytmu serca mogą być związane ze stosowaniem ezetymibu, czy jest to przypadek, że pojawiły się zaraz po włączeniu nowego leku? Jak to można sprawdzić?*
Raczej nie, odstawić ezetymib i jeśli zaburzenia rytmu ustąpią, a po jego włączeniu znów się pojawią, to mogą być powiązane z lekiem.
- f) *Na podstawie przedstawionych przypadków wymień działania niepożądane związane ze stosowaniem ezetymibu.*
Mialgia, miopatia, rabdomioliza, bóle brzucha, biegunka, oddawanie wiatrów, kamica żółciowa, wzrost enzymów wątrobowych
- g) *Które leki mogą nasilić wystąpienie pewnych działań niepożądanych ezetymibu?*
Fibraty, statyny

Zadanie 18. Ewolokumab – mechanizm działania

- a) *Uzupełnij poniższy schemat (ryc. 17.6) prezentujący mechanizm działania ewolokumabu, wstawiając ↓ lub ↑.*
Rycina 17.6. Mechanizm działania ewolokumabu
↑, ↑, ↓, ↓
- b) *Jaką drogą jest podawany ewolokumab? Dlaczego wymaga podawania tą drogą?*
Podskórnie, jest to przeciwciało.
- c) *Jakie działania niepożądane są charakterystyczne dla tego leku, ze względu na to, że jest przeciwciałem?*
Objawy grypopodobne, alergie

Zadanie 19. Dobór leku hipolipemizującego

Dobierz dla każdego z nich najodpowiedniejszy lek hipolipemizujący spośród następujących:

Pacjent A – atorwastatyna

Pacjent B – rosuwastatyna

Pacjent C – ezetymib

Pacjent D – fenofibrat

Pacjent E – ewolokumab

Zadanie 20. Leczenie pacjentów z hipertriglicydemią

- a) *Zaproponuj lek hipolipemizujący w profilaktyce pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych w pierwszym rzucie.*
Rosuwastatyna
- b) *U tego samego pacjenta po 8 tygodniach stosowanego leku uzyskałeś wartości docelowe LDL, natomiast triglicydemia wynosi 250 mg%. Jaki lek rozważysz w skojarzonym leczeniu dyslipidemii?*
Fenofibrat

Zadanie 21. Terapia hipolipemizująca skojarzona

Przedstaw propozycję kolejnego etapu leczenia farmakologicznego celem uzyskania docelowych wartości LDL. Podaj mechanizm działania stosowanych leków przeciwlipemicznych i model ich dawkowania (drogę i częstość podawania).

Ewolokumab

Mechanizmy działania wyjaśnione w poprzednich zadaniach.

Rosuwastatyna 20 mg (maksymalna dawka 40 mg, ale chora nie tolerowała wyższych dawek) raz na dobę, doustnie.

Ezetymib 10 mg raz na dobę, doustnie.

Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie, podskórnice.

Rozdział 18. Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca

Zadanie 1. Grupy leków stosowanych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca (ChNS)

- a) *Uzupełnij tabelę 18.1, podając, jaki lek/grupę leków możesz zapisać, aby osiągnąć pożądany rezultat.*

Tabela 18.1. Grupy leków stosowanych w leczeniu dławicy piersiowej

Cel stosowania leku/grupy leków	Lek/grupa leków
Lek do stosowania doraźnego w celu przerwania napadu bólu dławicowego	Nitrogliceryna lub diazotan izosorbidu do podania podjęzykowego
Lek do stosowania regularnego w celu poprawy tolerancji wysiłku	Beta-bloker lub bloker kanału wapniowego
Lek hamujący postęp zmian miażdżycowych, wpływający na lipidy krwi	Statyna
Lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów	Kwas acetylosalicylowy

- b) *Określ, które z zapisanych przez Ciebie leków/grup leków mają za zadanie zmniejszenie nasilenia objawów choroby niedokrwiennej, a które mają wpływ na długość życia pacjenta. Zmniejszenie nasilenia objawów – lek do stosowania doraźnego w celu przerwania napadu bólu dławicowego, lek do stosowania regularnego w celu poprawy tolerancji wysiłku.*

Wpływ na długość życia pacjenta – lek hamujący postęp zmian miażdżycowych, wpływający na lipidy krwi, lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów.

Zadanie 2. Ogólne mechanizmy działania leków stosowanych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Uzupełnij dołączoną tabelę – dopisz grupy leków, które wykazują dany mechanizm działania, oraz określ, czy dane działanie powoduje zmniejszenie zużycia tlenu przez serce czy poprawia zaopatrzenie serca w tlen.

Tabela 18.2. Ogólne mechanizmy działania leków stosowanych w leczeniu ChNS

Mechanizm działania	Grupy leków	Wpływ na zużycie tlenu/zaopatrzenie serca w tlen
Kontrola częstości rytmu serca	Beta-blokery, blokery kanału wapniowego (nie-dihydropirydyny)	Zmniejszenie zużycia tlenu przez serce
Kontrola siły skurczu mięśnia sercowego	Beta-blokery, blokery kanału wapniowego (nie-dihydropirydyny)	Zmniejszenie zużycia tlenu przez serce
Zmniejszenie powrotu żylnego (obciążenia wstępnego)	Nitraty	Zmniejszenie zużycia tlenu przez serce
Zmniejszenie oporu obwodowego (obciążenia następczego)	Blokery kanału wapniowego (dihydropirydyny), nitraty	Zmniejszenie zużycia tlenu przez serce
Rozszerzenie naczyń wieńcowych	Blokery kanału wapniowego (dihydropirydyny), nitraty	Poprawa zaopatrzenie serca w tlen

Zadanie 3. Dusznica Prinzmetala

- Jaki mechanizm tłumaczy zróżnicowaną reakcję tętnic wieńcowych na acetylocholinę?
Przy nieuszkodzonym śródbłonku ACh pobudza receptory M3 na komórkach śródbłonka, stymulując produkcję tlenku azotu, który rozszerza naczynie. W razie uszkodzenia śródbłonka ACh pobudza receptory M3 zlokalizowane bezpośrednio na komórkach mięśni gładkich, powodując ich skurcz.
- W jaki sposób acetylocholina zadziałała w tętnicy prawej, a w jaki w lewej?
W prawej tętnicy wieńcowej zadziałała na receptory na komórkach śródbłonka, a w lewej tętnicy wieńcowej zadziałała na receptory na komórkach mięśni gładkich.
- W której tętnicy można zaobserwować dysfunkcję śródbłonka?
W lewej tętnicy wieńcowej
- Które z leków stosowanych przeciwdławicowo w chorobie niedokrwiennej serca są przeciwwskazane w dusznicy Prinzmetala? Wyjaśnij dlaczego.
Beta-blokery, gdyż u pacjenta z dusznicą Prinzmetala mogą nasilać skurcz tętnic wieńcowych.

- e) *Które z leków można zastosować przeciwdławicowo w dusznicy Prinzmetala?*
 Blokery kanału wapniowego (dihydropirydyny), nitraty.

Zadanie 4. Łączenie leków przeciwdławicowych stosowanych w leczeniu ChNS

Uzupełnij tabelę 18.3.

Tabela 18.3. Synergistyczne działanie leków przeciwdławicowych

Działanie leków	Czynniki wpływające na zapotrzebowanie serca na tlen	Czynniki wpływające na zaopatrzenie serca w tlen	Działanie leków
↓ metoprolol ↑ amlodypina	Częstość akcji serca	Przepływ wieńcowy	↑ amlodypina
↓ metoprolol	Siła skurczu mięśnia sercowego		
↑ metoprolol	Obciążenie wstępne		
↓ amlodypina	Obciążenie następcze		

- c) *Wyjaśnij, dlaczego dodanie amlodypiny do metoprololu poprawiło tolerancję wysiłku u tego pacjenta.*
 Amlodypina wykazuje mechanizmy działania, których nie ma metoprolol – przez zmniejszenie obciążenia następczego dodatkowo zmniejsza zapotrzebowanie serca na tlen, a przez rozszerzenie tętnic wieńcowych poprawie zaopatrzenie serca w tlen.
- d) *Jaki niekorzystny wpływ na zapotrzebowanie serca na tlen mogłoby spowodować działanie amlodypiny na opór obwodowy?*
 Przez obniżenie oporu obwodowego amlodypina może wyzwalać odruchową tachykardie, która zwiększa zapotrzebowanie serca na tlen.
- e) *W jaki sposób zastosowane połączenie leków zapobiega działaniu amlodypiny wymienionemu w podpunkcie d?*
 Metoprolol, blokując receptory β_1 w węźle zatokowym zapobiega przyspieszeniu rytmu serca.

Zadanie 5. Łączenie leków przeciwdławicowych stosowanych w leczeniu ChNS. Działania iwabradyny.

- a) *Na rycinie 18.3A nazwij i zaznacz punkt uchwytu iwabradyny w sercu.*
 Węzeł zatokowy
- b) *Na jaki prąd jonowy i w jaki sposób wpływa iwabradyna?*
 Hamuje prąd I_f rozrusznika serca.
- c) *Na rycinie 18.3B narysuj, jak zmieni się przebieg potencjału czynnościowego pod wpływem iwabradyny. Wyjaśnij, w jaki sposób ta zmiana wpłynie na częstość akcji serca. Spowolnieniu ulegnie spoczynkowa depolaryzacja.*

- d) *W jaki sposób metoprolol i iwabradyna wpływają na tropizmy serca? Czy istnieje ryzyko sumowania potencjalnych niekorzystnych działań tych dwóch leków na przewodnictwo i siłę skurczu serca?*

Tabela 18.4. Działanie metoprololu i iwabradyny na tropizmy serca

Tropizm serca	Działanie metoprololu	Działanie iwabradyny
Chronotropizm	↓	↓
Inotropizm	↓	Brak wpływu
Dromotropizm	↓	Brak wpływu
Batmotropizm	↓	Brak wpływu

Nie ma ryzyka sumowania niekorzystnych działań.

- e) *Lekarz uprzedził pacjentkę, której zapisał iwabradynę, że nowy lek może spowodować zaburzenia widzenia, które powinny z czasem ustąpić. Jakiego rodzaju mogą to być zaburzenia?*
 Żłudne wrażenia świetlne – fotyzm (fosfeny) – wrażenie zwiększonej jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.
- f) *Przeanalizuj wpływ β -adrenolityków i nie-dihydropirydyn na tropizmy serca. Czy w przypadku tych dwóch grup leków istnieje ryzyko sumowania potencjalnych niekorzystnych działań tych leków na przewodnictwo i siłę skurczu serca? Jakie mogą być konsekwencje takiego sumowania?*

Tabela 18.5. Działanie β -adrenolityków i nie-dihydropirydyn na tropizmy serca

Tropizm serca	Działanie β -adrenolityków	Działanie nie-DHP	Niekorzystne efekty sumowania działania leków
Inotropizm	Ujemny	Ujemny	Niewydolność serca
Dromotropizm	Ujemny	Ujemny	Blok przedsionkowo-komorowy

- g) *Wymień leki należące do nie-DHP.*
 Werapamil, diltiazem
- h) *Zaznacz na schemacie (ryc. 18.4), jakie połączenie leków zwalniających czynność serca jest możliwe, a jakie jest przeciwwskazane. Wpisz rodzaj interakcji, które mogą zachodzić podczas niewłaściwego kojarzenia leków.*
 Możliwe – β -adrenolityk + iwabradyna
 Przeciwwskazane
- β -adrenolityk + nie-dihydropirydyna – interakcja farmakodynamiczna
 - Iwabradyna + nie-dihydropirydyna – interakcja farmakokinetyczna

Zadanie 6. Mechanizm działania i działania niepożądane trimetazydyny

- a) *Czy opisane objawy mogą mieć związek z któryś z leków stosowanych przez tego pacjenta?*
 Tak, mogą to być działania niepożądane trimetazydyny.

- b) *Jak powinien postąpić kardiolog po wysłuchaniu opisanych skarg pacjenta?*
Powinien zaprzestać stosowania trimetazydyny, ewentualnie skierować pacjenta do neurologa.
- c) *Czy objawy opisane przez pacjenta, jeśli są spowodowane niepożądanym działaniem leku, mogą mieć charakter odwracalny?*
Tak
- d) *Uzupełnij rycinę 18.5, na której przedstawiono mechanizm działania trimetazydyny – zaznacz, w jaki sposób ten lek wpływa na β -oksydację kwasów tłuszczowych i glikolizę (wstaw przy strzałkach odpowiedni symbol: hamuje „-” czy nasila „+”).*

Rycina 18.5. Mechanizm działania trimetazydyny
 β -oksydacja „-”; glikoliza „+”

- e) *Wyjaśnij, dlaczego zmiana aktywności szlaków metabolicznych pod wpływem trimetazydyny zmniejsza częstość napadów bólu dławicowego.*
W niedokrwionych komórkach mięśnia sercowego uzyskanie energii z utleniania glukozy wymaga zużycia mniejszej ilości tlenu niż uzyskanie energii w procesie β -oksydacji. Nasilenie utleniania glukozy, przy zmniejszeniu nasilenia β -oksydacji, pozwala na utrzymanie prawidłowego metabolizmu komórek w warunkach niedokrwienia.

Zadanie 7. Skuteczność różnych grup leków w różnych postaciach choroby niedokrwiennej

Uzupełnij tabelę 18.6, porównując skuteczność różnych grup leków w tych trzech postaciach choroby (ocień skuteczność od 0 = nieskuteczny do +++ = wysoce skuteczny).

Tabela 18.6. Skuteczność różnych grup leków w różnych postaciach choroby niedokrwiennej

Grupa leków	Dusznic wysiłkowa	Dusznic niestabilna	Dusznic Prinzmetal
Antagoniści wapnia DHP	+	0 do ++	+++
Antagoniści wapnia nie-DHP	++	0 do ++	++
β -adrenolityki	++	++	0
Nitraty	++	++	++
Leki przeciwpłytkowe	+++	+++	0
Leki hipolipemizujące	+++	+++	0

Rozdział 19. Leki stosowane w niewydolności serca

Zadanie 1. Grupy leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca

- a) *Wymień negatywne konsekwencje przewlekłego zwiększenia aktywności tych układów w zaznaczonych narządach/układach.*
- Układ renina-angiotensyna-aldosteron – skurcz naczyń (w następstwie wzrost obciążenia następczego); retencja sodu i wody (w następstwie wzrost obciążenia

wstępnego); przerost i apoptoza kardiomiocytów, zwiększona synteza kolagenu przez fibroblasty (w następstwie włóknienie serca).

- Układ współczulny – skurcz naczyń (w następstwie wzrost obciążenia następczego); przyspieszenie akcji serca, wzrost zapotrzebowania serca na tlen, wzrost ryzyka arytmii; przebudowa i włóknienie serca i naczyń krwionośnych.

b) *Podaj, jakie grupy leków, działając w zaznaczonych punktach, mogą łagodzić te negatywne skutki.*

Tabela 19.1 Grupy leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca (i Rycina 19.1. Grupy leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca)

Lokalizacja	Grupa leków	Przykład leku
1	Glikozydy nasercowe	Digoksylna
2	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Perindopril
3	Antagoniści receptora AT ₁	Telmisartan
4	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	Eplerenon
5	β-blokery	Metoprolol

c) *Zaznacz w tabeli 19.1 grupy leków, które najprawdopodobniej zapisano pacjentowi opisanemu w zadaniu przy wypisie ze szpitala.*

Inhibitor konwertazy angiotensyny, antagonist receptoru mineralokortykoidowego, β-bloker

d) *Zaznacz w tabeli 19.1, które grupy leków poprawiają przeżycie u pacjentów z niewydolnością serca (NS) i są zalecane w terapii każdego pacjenta z NS po wykluczeniu przeciwwskazań i braku tolerancji. Inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści receptora AT₁, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, β-blokery*

Zadanie 2. Stosowanie β-adrenolityków w niewydolności serca

- a) *Które leki z grupy β-adrenolityków są zaliczane do podstawowych leków w leczeniu niewydolności serca – wymień je w tabeli 19.2 i krótko scharakteryzuj (wg wytycznych ESC/PTK 2020).*

Tabela 19.2. β-adrenolityki stosowane w niewydolności serca

Lek	Bisoprolol	Metoprolol	Karwedilol
Lek kardioselektywny	Tak	Tak	Nie
Lek dodatkowo rozszerza naczynia	Nie	Nie	Tak
Lek może spowodować skurcz oskrzeli	Nie	Nie	Tak

- b) *Który z wymienionych przez Ciebie leków musi być stosowany w postaci o modyfikowanym uwalnianiu? Na podstawie znajomości właściwości farmakokinetycznych tego leku wyjaśnij, dlaczego występuje taka konieczność.*

Metoprolol – ma stosunkowo krótki okres półtrwania (3–4 h) i przy stosowaniu w postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu występują duże wahania stężenia leku w osoczu, co jest niekorzystne w niewydolności serca.

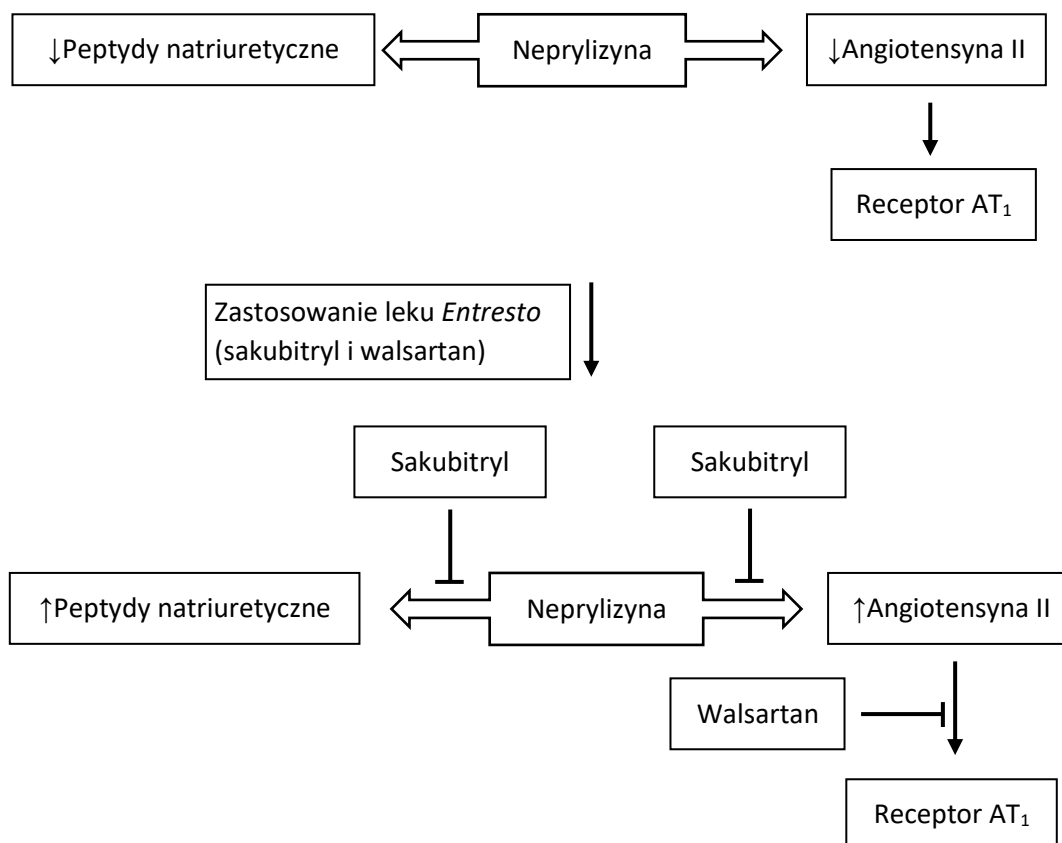
- c) *Pacjent z niewydolnością serca stosuje lek z grupy β -adrenolityków. U pacjenta kontrolowano frakcję wyrzutową lewej komory. Wyniki przedstawiono na wykresie (ryc. 19.2).*
Ujemne działanie inotropowe β -adrenolityka.
- d) *Jakie objawy mógł odczuwać pacjent z powodu obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory?*
Szybsza męczliwość, blada cera, zimne dłonie i stopy
- e) *Jaki jest zalecany sposób dawkowania β -adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca pozwalający na zminimalizowanie negatywnych skutków spadku frakcji wyrzutowej?*
Rozpoczynanie stosowania β -adrenolityka od bardzo niskiej dawki (ok. 10% dawki zalecanej) i bardzo powolne zwiększanie dawki.
- f) *Jakie działanie β -adrenolityku spowodowało wzrost frakcji wyrzutowej po 3 miesiącach leczenia?*
Zahamowanie i odwrócenie przebudowy serca.
- g) *Jakie parametry należy monitorować u pacjenta z niewydolnością serca podczas leczenia β -adrenolitykiem (zwłaszcza w okresie dostosowywania dawki leku)?*
Ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, EKG

Zadanie 3. Dawkowanie leków moczopędnych w niewydolności serca

- a) *Jaka grupa leków moczopędnych jest preferowana w leczeniu niewydolności serca? Podaj grupę leków i przykłady leków do niej należących.*
Diuretyki pętlowe – torasemid, furosemid
- b) *Lekarz zalecił pacjentce, aby obserwowała u siebie stopień nasilenia objawów zastojów wody w organizmie i, zależnie od nasilenia tych objawów, zażywała mniejszą lub większą dawkę leku moczopędnego. Jakie objawy pacjentka powinna obserwować?*
Szybkie zmiany masy ciała, duszność i kaszel, obrzęki kończyn

Zadanie 4. Mechanizm działania inhibitora neprylizyny

- a) *Który z leków stosowanych do tej pory przez pacjenta zostanie zastąpiony preparatem Entresto?*
Ramipryl
- b) *Zaznacz na schemacie, w jaki sposób neprylizyna wpływa na stężenie peptydów natriuretycznych i angiotensyny II, a następnie zaznacz, jak zmieniają się stężenia peptydów po zastosowaniu preparatu Entresto.*
Rycina 19.3. Mechanizm działania sakubitrylu/walsartanu



c) *Wymień działania peptydów natriuretycznych. Określ, czy te działania są korzystne dla pacjenta z niewydolnością serca.*

Działania peptydów natriuretycznych są korzystne dla pacjenta z niewydolnością serca:

- rozszerzenie tętnic i żył → obniżenie ciśnienia tętniczego oraz spadek obciążenia wstępnego i następczego serca;
- wzrost filtracji kłębuszkowej i zahamowanie resorpcji sodu w nerkach powodują → zwiększenie diurezy i natriurezy;
- hamowanie układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron;
- hamowanie włóknienia mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych oraz przerostu i przebudowy serca.

d) *Wyjaśnij, na podstawie schematu (ryc. 19.3), dlaczego w preparacie Entresto sakubitryl występuje w połączeniu z walsartanem, a nie samodzielnie.*

Zahamowanie neprylizyny przez sakubitryl powoduje zwiększenie ilości angiotensyny II w organizmie (nie jest rozkładana przez neprylizynę). Walsartan, dodany do sakubitrylu, zapobiega niekorzystnym działaniom angiotensyny II.

e) *Połączenie sakubitrylu z walsartanem jest określane pochodzącym z języka angielskiego skrótem ARNI. Wyjaśnij, co oznacza ten skrót.*

Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor – Antagonista receptora angiotensyny-inhibitor neprylizyny

Zadanie 5. Mechanizm działania digoksyny

- a) *W jaki sposób digoksylna działa na tropizmy serca? Zaznacz w tabeli 19.3, czy jest to działanie dodatnie, czy ujemne. Określ, które z tych działań są korzystne dla pacjenta, a które mogą się przyczyniać do działań niepożądanych digoksylny.*

Tabela 19.3. Działania digoksylny na serce.

Tropizm serca	Działanie digoksylny (+ czy -)	Działanie korzystne/niekorzystne
Chronotropizm	-	Korzystne
Dromotropizm	-	Korzystne
Inotropizm	+	Korzystne
Batmotropizm	+	Niekorzystne

- b) *Zaznacz na rycinie 19.4, na który transporter jonów przez błonę komórkową i w jaki sposób digoksylna działa bezpośrednio (hamuje czy pobudza). Zaznacz, w jaki sposób to działanie przyczynia się do wzrostu stężenia wapnia w komórce.*
 Digoksylna bezpośrednio hamuje Na^+/K^+ ATP-azę, co powoduje zwiększenie stężenia jonów sodu w komórce i pośrednio prowadzi do zahamowania wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Wapń nie jest wówczas wyrzucany z komórki i jego stężenie wzrasta.

Zadanie 6. Działania niepożądane digoksylny

- a) *Jaki jest zakres wartości indeksu terapeutycznego digoksylny?*
 Zakres terapeutyczny stężenia w osoczu dla digoksylny 0,5–2,0 ng/ml; stężenie toksyczne > 2,4 ng/mL
- b) *Jaka właściwość farmakokinetyczna digoksylny sprawia, że podczas stosowania tego leku istnieje duże ryzyko przedawkowania?*
 Długi okres półtrwania (36–48 godzin)
- c) *Wymień działania niepożądane digoksylny, których wystąpienie powinno być dla pacjenta sygnałem, że powinien się skontaktować z lekarzem:*
- zawroty i bóle głowy, pobudzenie psychiczne i ruchowe, splątanie, dezorientacja;
 - brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka;
 - podwójne widzenie, widzenie w żółtych barwach.
- d) *Jaki rodzaj działania niepożądanego digoksylny może stanowić zagrożenie życia pacjenta?*
 Arytmie komorowe
- e) *Digoksylna jest przepisywana pacjentom, którzy stosują inne leki zalecane w niewydolności serca. Działania niektórych z tych leków mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca pod wpływem digoksylny. Jakie to leki i jakie ich działania mogą zwiększać ryzyko arytmogennego działania digoksylny?*
 Leki moczopędne; hipokaliemia

Zadanie 7. Zaburzenia widzenia powodowane przez leki układu krążenia

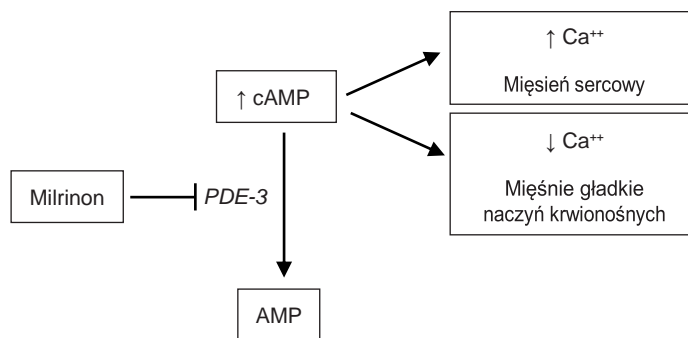
Opisz zaburzenia widzenia, które mogą wystąpić podczas stosowania:

- Digoksylna – podwójne widzenie, widzenie w żółtych barwach.

- Iwabradyna – przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia.
- Sildenafil – nadwrażliwość na mocne światło, zamazywanie się obrazu, widzenie na niebiesko.

Zadanie 8. Mechanizm działania pochodnych bipirydyny.

- a) *W jaki sposób zahamowanie fosfodiesterazy 3 (PDE-3) przez milrinon wpływa na poziom cAMP w komórkach?*
Zwiększenie poziomu cAMP.
- b) *Jak zmiana stężenia cAMP wpływa na ilość wewnątrzkomórkowego wapnia w komórkach mięśnia sercowego i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych?*
Rycina 19.5. Mechanizm działania milrinonu

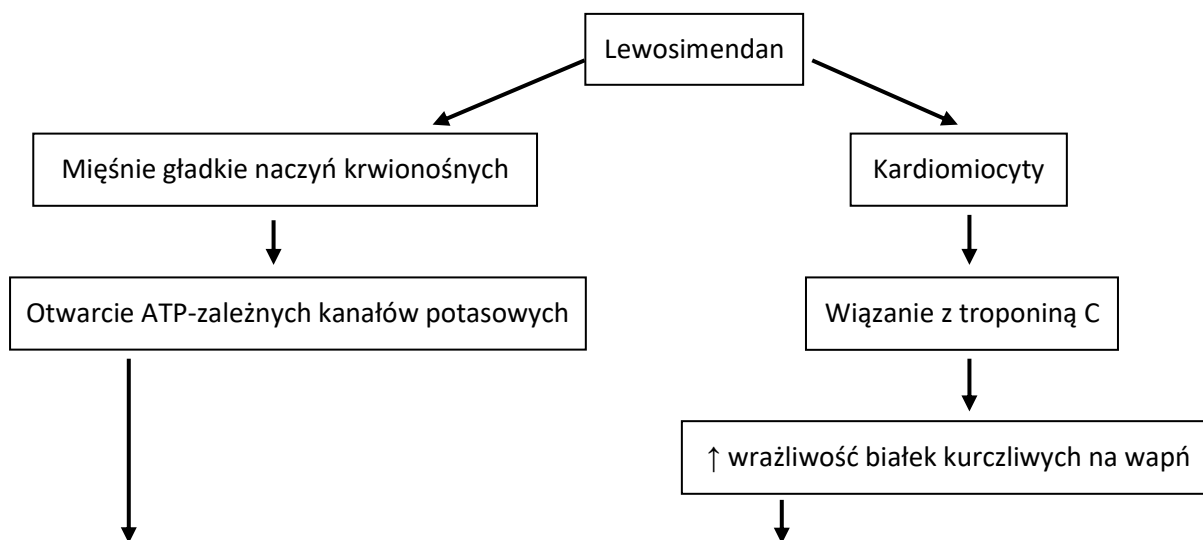


- c) *Wyjaśnij, dlaczego milrinon jest określony jako „inodylator”?*
Ponieważ wywiera dodatnie działanie inotropowe i powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych (wazodylator).

Zadanie 9. Mechanizmy działania lewosimendanu

Schemat (ryc. 19.6) przedstawia komórkowe mechanizmy działania lewosimendanu. Jakie efekty tych działań leku zaobserwujesz w naczyniach krwionośnych i w sercu? Uzupełnij tabelę.

Rycina 19.6. Działanie farmakologiczne lewosimendanu



Średnica naczyń krwionośnych	↑	Kurczliwość mięśnia sercowego	↑
↓		↓	
Obciążenie wstępne	↓	Frakcja wyrzutowa	↑
Obciążenie następcze	↓	Tkankowy przepływ krwi	↑
Przepływ wieńcowy	↑		

Zadanie 10. Porównanie leków inotropowo dodatnich stosowanych w leczeniu ostrej niewydolności serca

Uzupełnij tabelę 19.4, porównując właściwości leków inotropowo dodatnich stosowanych w leczeniu ostrej niewydolności serca.

Tabela 19.4. Właściwości leków inotropowo dodatnich stosowanych w leczeniu ostrej niewydolności serca

	Dobutamina	Lewosimendan	Milrinon
Punkt uchwytu w komórce	Receptor β_1	Troponina C; kanały potasowe w sarkolemie i mitochondriach; PDE-3	PDE-3
↑ stężenia Ca^{++} w komórce (tak/nie)	Tak	Nie	Serce – tak; naczynia krwionośne – nie
↑ zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (tak/nie)	Tak	Nie	Tak
↑ ryzyko arytmii (tak/nie)	Tak	Nie	Tak
Zmniejszenie skuteczności przez β -adrenolityki	Tak	Nie	Nie
Działanie naczyniorozszerzające	Nie	Tak	Tak

Rozdział 20. Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym

Zadanie 1. Sposoby obniżania podwyższonego ciśnienia tętniczego

- a) *Dopasuj grupy leków hipotensyjnych wymienione jako podpunkty a–g pod ryciną 20.1 do miejsc działania oznaczonych liczbami 1–7 na rycinie.*
- 1 – leki bezpośrednio rozszerzające naczynia
 - 2 – β -adrenolityki
 - 3 – α_1 -adrenolityki
 - 4 – inhibitory konwertazy angiotensyny
 - 5 – antagoniści receptora AT1
 - 6 – diuretyki
 - 7 – leki działające ośrodkowo
- b) *Określ, w jaki sposób grupy leków wpływają na poszczególne czynniki regulujące ciśnienie tętnicze.*
- Pojemność minutową zmniejszają – β -adrenolityki, diuretyki, leki działające ośrodkowo.
 - Opór obwodowy zmniejszają – α_1 -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT, leki bezpośrednio rozszerzające naczynia.

Zadanie 2. Mechanizm naczyniorozszerzającego działania diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych

- a) *Przedstaw na wykresie (ryc. 20.2) zmiany parametrów hemodynamicznych odpowiadających za obniżenie ciśnienia tętniczego u osoby leczonej diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym w początkowym okresie leczenia (pierwsze 4–6 tygodni) i w trakcie leczenia długotrwałego.*
- Początkowy okres leczenia – spadek pojemności minutowej, wzrost oporu obwodowego.
 - Leczenie długotrwałe – powrót pojemności minutowej do wartości sprzed leczenia, spadek oporu obwodowego.
- b) *Mechanizm naczyniorozszerzającego działania tiazydów nie jest w pełni wyjaśniony. Na rycinie 20.3 przedstawiono potencjalne sposoby działania tej grupy leków na naczynia krwionośne. Uzupełnij brakujące elementy na schemacie.*
- ↑ NO, ↑ cGMP w mięśniach gładkich; ↓ potencjał błony komórkowej (hiperpolaryzacja); ↓ ilość wapnia w komórce; ↓ wrażliwość na związki naczyniokurczące

Zadanie 3. Działania niepożądane diuretyków tiazydowych

- a) *Zaznacz w tabeli 20.1, jakie zmiany w stężeniu badanych związków mogły wystąpić pod wpływem leczenia hydrochlorotiazydem.*

Tabela 20.1. Niepożądane działania hydrochlorotiazydu

Badany związek	Spodziewana zmiana stężenia we krwi (wstaw ↑ lub ↓)
Glukoza	↑

Lipidy	↑
Kwas moczowy	↑
Potas	↓

- b) *Jak należy zmienić dawkę metforminy, aby przywrócić normalne stężenie glukozy we krwi?*
Zwiększyć
- c) *W jaki sposób można skorygować stężenie potasu? Podaj przykład leku, który można przepisać pacjentowi oraz trzy przykłady produktów spożywczych, których spożywanie może korzystnie wpłynąć na stężenie potasu u tego pacjenta.*
Suplementacja doustna potasu (np. chlorek potasu w tabletkach); produkty spożywcze – np. suche nasiona roślin strączkowych, orzechy, koncentrat pomidorowy.
- d) *Podaj przykład leku, który można dołączyć do hydrochlorotiazydu, aby zapobiec niepożądanym zmianom stężenia potasu.*
Diuretyk oszczędzający potas (triamteren, amilorid)
- e) *Jaki lek hipotensyjny byłby u tego pacjenta lepszym wyborem niż hydrochlorotiazyd?*
Inhibitor konwertazy angiotensyny

Zadanie 4. Mechanizmy hipotensyjnego działania β -adrenolityków

- a) *Pacjent A oprócz nadciśnienia ma także chorobę niedokrwienną serca i POChP. Pacjent B ma także chorobę niedokrwienną serca i niewydolność serca po przebytych zawałach. Który z nich stosuje metoprolol, a który nebiwolol?*
Pacjent A – nebiwolol, pacjent B – metoprolol
- b) *Porównaj mechanizmy działania hipotensyjnego tych dwóch leków – zaznacz na rycinie 20.4, który lek wywiera wskazane w centralnej części ryciny działania (pogrub właściwe strzałki) oraz jak zmieniają się wskazane parametry.*
Metoprolol – ↓ pojemność minutowa, ↓ wydzielanie reniny; nebiwolol – ↓ pojemność minutowa, ↓ opór obwodowy, ↓ wydzielanie reniny
- c) *Porównaj działanie obniżające ciśnienie tętnicze metoprololu oraz nebiwololu i karwedilolu.*

Tabela 20.2. Porównanie mechanizmów hipotensyjnego działania β -adrenolityków

	Metoprolol	Nebivolol	Karwedilol
Blokuje receptor β_1 -adrenergiczny	Tak	Tak	Tak
Blokuje receptor α_1 -adrenergiczny	Nie	Nie	Tak
Obniża pojemność minutową	Tak	Tak	Tak
Zmniejsza opór obwodowy	Nie	Tak	Tak

Zadanie 5. Mechanizmy hipotensyjnego działania inhibitorów układu RAA

- a) *Zgodnie z wytycznymi PTNT z 2020 r. lekarz przepisał obojgu leki hamujące układ RAA – losartan oraz perindopryl. Któremu z pacjentów lekarz przepisał losartan, a któremu perindopryl?*
Pacjent A – perindopryl; pacjent B – losartan
- b) *Uzupełnij schemat (ryc. 20.5) opisujący hipotensyjne działania leków zapisanych powyższym pacjentom.*
Rycina 20.5 – ↓ angiotensyna II/działanie angiotensyny II, ↓ wydzielanie aldosteronu, ↓ aktywność układu współczulnego, ↓ opór obwodowy, ↓ retencja sodu i wody

Zadanie 6. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami funkcji nerek

- a) *Która sekwencja zdarzeń – A czy B (ryc. 20.6) – z dużym prawdopodobieństwem wystąpi/wystąpiłaby u każdego z tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia inhibitorem konwertazy?*
Pacjent M – sekwencja B
Pacjent N – sekwencja A
- b) *Któremu z pacjentów lekarz przepisze inhibitor konwertazy jako lek I rzutu, a u którego pacjenta lek z tej grupy jest przeciwwskazany?*
Pacjent M – inhibitor konwertazy angiotensyny jest przeciwwskazany.
Pacjent N – lekiem pierwszego rzutu jest inhibitor konwertazy angiotensyny.

Zadanie 7. Mechanizm hipotensyjnego działania amlodypiny

- a) *Do jakiej grupy leków należy amlodypina?*
Bloker kanału wapniowego – dihydropirydyna
- b) *Zaznacz na schemacie (ryc. 20.7) punkty uchwytu amlodypiny i losartanu. Wyjaśnij mechanizm synergistycznego działania tych leków.*
Rycina 20.7. Mechanizm synergistycznego działania amlodypiny i losartanu
Amlodypina – kanał wapniowy w błonie komórkowej, losartan – receptor AT1.
Każdy z leków w innym mechanizmie obniża ilość wapnia w cytoplazmie.
- c) *Jaki jest efekt działania amlodypiny na komórki mięśni gładkich tętnic i skutek kliniczny tego działania? Uzupełnij schemat (ryc. 20.8).*
Rycina 20.8. Efekt działania amlodypiny
Rozkurcz mięśni gładkich tętnic, ↓ opór obwodowy, ↓ ciśnienie tętnicze
- d) *Amlodypina może powodować, jako działanie niepożądane, obrzęki wokół kostek. Czy losartan w preparacie skojarzonym może zapobiec wystąpieniu tego typu obrzęków?*
Tak

Zadanie 8. Mechanizm hipotensyjnego działania werapamilu

- a) *Do jakiej grupy leków należy werapamil?*

Bloker kanału wapniowego – nie-dihydropirydynowych pochodnych

- b) Zaznacz na rycinie 20.9 główne miejsce hipotensyjnego działania werapamilu (zróżnicuj grubość strzałek, aby podkreślić główne miejsce działania). Czy hipotensyjne działanie werapamilu wynika raczej z jego działania na pojemność minutową, czy na opór obwodowy?
Rycina 20.9. Hipotensyjne działanie werapamilu
Serce – pogrubiona strzałka, tętnice – cieńsza strzałka; zmniejszenie pojemności minutowej serca zmniejsza ciśnienie tętnicze
- c) Rycina 20.9. Hipotensyjne działanie werapamilu
WPK (węzeł przedsionkowo-komorowy)
- d) *Czy po zaordynowaniu werapamilu może być konieczne skorygowanie dawki któregoś z leków już stosowanych przez tego pacjenta? Jeśli tak, to którego z nich? Jaki jest mechanizm potencjalnej interakcji?*
Zmniejszenie dawki dabigatranu. Dabigatran jest substratem P-glikoproteiny, jednoczesne podawanie werapamilu – inhibitora P-glikoproteiny – spowoduje zwiększone stężenie dabigatranu w osoczu.

Zadanie 9. Mechanizm hipotensyjnego działania antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego

- a) *Jaki jest mechanizm działania hipotensyjnego doksazosyny?*
Antagonista receptorów α_1 -adrenergicznych – ich zablokowanie hamuje kurczące działanie układu współczulnego na naczynia krwionośne i następuje ich rozkurcz.
- b) *Jakie działania terapeutyczne wykazuje doksazosyna u tego pacjenta?*
Obniża ciśnienie tętnicze i ułatwia oddawanie moczu.
- c) *Na podstawie schematu (ryc. 20.10) przedstawiającego zmiany stężenia doksazosyny po podaniu tabletki 4 mg o modyfikowanym i niemodyfikowanym uwalnianiu wyjaśnij, jakie mogłyby być nieprzyjemne dla pacjenta skutki takiej zamiany.*
Po zażyciu tabletki i niemodyfikowanym uwalnianiu, w okresie kiedy stężenie doksazosyny w osoczu jest wysokie, pacjent mógłby odczuwać silnie niepożądane działania leku.
- d) *Wymień te działania niepożądane. Jakie jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia u opisanego w zadaniu pacjenta (biorąc pod uwagę pozostałe stosowane przez niego leki)?*
Niedociśnienie ortostatyczne – zawroty głowy, uczucie osłabienia, omdlenia; kołatanie serca tachykardia; katar, uczucie zatkania nosa. U tego pacjenta bisoprolol zapobiegnie przyspieszeniu akcji serca.

Zadanie 10. Leki hipotensyjne o ośrodkowym mechanizmie działania

- a) *Wpisz nazwy leków hipotensyjnych działających ośrodkowo w odpowiednie miejsca na schemacie (ryc. 20.11).*
Rycina 20.11. Działania klonidyny, metyldopy i rilmenidyny
Kolejno metyldopa, klonidyna, rilmenidyna

- b) *Porównaj działanie klonidyny, metyldopy i rilmenidyny. Które z efektów leków są odpowiedzialne za działanie hipotensyjne, a które należy uznać za działania niepożądane? Uzupełnij tabelę 20.3.*

Tabela 20.3. Działania klonidyny, metyldopy i rilmenidyny

	Klonidyna	Metyldopa	Rilmenidyna
Miejsce działania w OUN	Jądro miejsca sinawego, jądro pasma samotnego, jądro siatkowate boczne	Jądro miejsca sinawego, jądro pasma samotnego, jądro siatkowate boczne	Jądro siatkowate boczne
Mechanizm działania – pobudzone receptory	Receptory α_2 -adrenergiczne, receptory imidazolinowe I ₁	Receptory α_2 -adrenergiczne	Receptory imidazolinowe I ₁
Możliwość wystąpienia senności jako działania niepożądanego	Tak	Tak	Nie
Możliwość wystąpienia kserostomii jako działania niepożądanego	Tak	Tak	Nie

Zadanie 11. Działanie minoksydylu

Porównaj lecznicze i niepożądane działania minoksydylu w zależności od wskazania, w którym jest stosowany (wpisz do tab. 20.4: L – działanie lecznicze lub N – działanie niepożądane).

Tabela 20.4. Działania minoksydylu

Wskazanie do stosowania	Intensywny porost włosów	Obniżenie ciśnienia
Łysienie	L	N
Nadciśnienie	N	L

Zadanie 12. Skojarzone leczenie nadciśnienia tętniczego

- a) *W jaki sposób każdy z tych leków działa na czynniki wpływające na ciśnienie tętnicze? Wyjaśnij (ryc. 20.12) mechanizm synergistycznego działania leków zawartych w tym preparacie.*
Amlodypina obniża opór obwodowy, bisoprolol obniża pojemność minutową.
- b) *Amlodypina może, potencjalnie, wyzwać odruchową tachykardię. Czy jej połączenie z bisoprololem może zapobiegać wystąpieniu tego działania niepożądanego? Jeśli tak, to w jaki sposób?*
Bisoprolol, przez hamowanie działania układu współczulnego na serca, zapobiega odruchowej tachykardii.
- c) *W jaki sposób indapamid i perindopryl wpływają na aktywność układu RAA? Zaznacz na rycinie 20.13.*

Indapamid → ↑ wydalanie Na⁺, ↓ objętość osocza, → ↑ aktywność układu RAA;
 peryndopryl → ↓ aktywność układu RAA

- d) *W jaki sposób skojarzone działanie tych dwóch leków na aktywność układu RAA przyczynia się do skuteczności hipotensyjnego działania preparatu złożonego?*
 Peryndopryl zapobiega odruchowej aktywacji układu RAA wywoływanej przez indapamid.
- e) *W jaki sposób indapamid i perindopryl wpływają na stężenie potasu w osoczu? Zaznacz na rycinie 20.14.*
 Indapamid → ↓ stężenie potasu w osoczu; peryndopryl → ↑ stężenie potasu w osoczu
- f) *Czy połączenie indapamidu i perindoprylu może zapobiegać wystąpieniu ich niepożądanych działań na stężenie potasu w osoczu?*
 Tak
- g) *Zaznacz w tabeli 20.5 inne możliwości kojarzenia leków hipotensyjnych.*
- Diuretyk tiazydowy – antagonistą receptora AT₁, antagonistą wapnia (DHP lub nie-DHP), β-adrenolityk.
 - Inhibitor konwertazy angiotensyny – DHP, nie-DHP, β-adrenolityk.
 - Antagonista receptora AT₁ – DHP, nie-DHP, β-adrenolityk.
- h) *W tabeli 20.5 wskaż także połączenia leków, które nie są zalecane. Wyjaśnij przyczyny, dla których nie powinno się kojarzyć wskazanych leków.*
- β-adrenolityk + nie-DHP – ryzyko bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego i niewydolności serca.
 - Inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą receptora AT₁ – ryzyko niewydolności nerek i hiperkaliemii.

Zadanie 13. Przeciwwskazania do stosowania leków hipotensyjnych

Wskaż, które grupy leków hipotensyjnych są przeciwwskazane u każdego z nich. Uzupełnij tabelę 20.6.

Tabela 20.6. Przeciwwskazania do stosowania leków hipotensyjnych

Pacjent	Przeciwwskazana/e grupa/y leków hipotensyjnych
20-letnia kobieta, która stara się o dziecko	Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT ₁
40-letni mężczyzna z astmą	β-adrenolityki
50-letni mężczyzna z blokiem przedsionkowo-komorowym II°	β-adrenolityki, nie-DHP
50-letni mężczyzna z dną moczanową	Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne
55-letnia kobieta z zespołem jelita drażliwego i uporczywymi zaparciami	Blokery kanału wapniowego
70-letnia kobieta z niewydolnością	Blokery kanału wapniowego

serca	
50-letni mężczyzna uprawiający łyżnictwo (startuje w zawodach ogólnopolskich)	β -adrenolityki