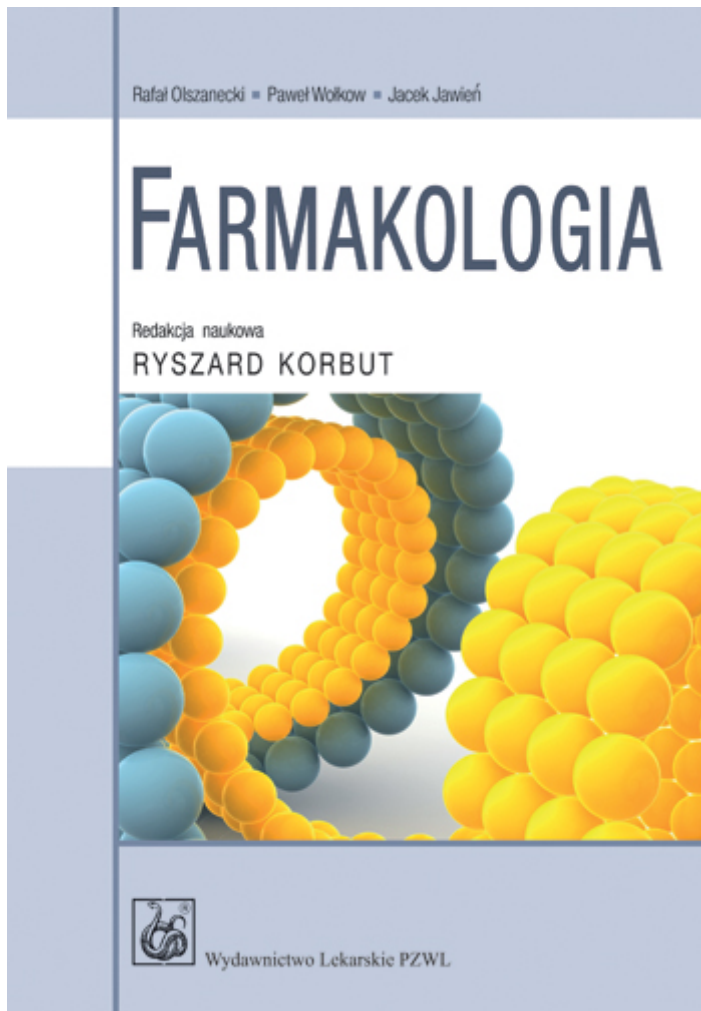


# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)



*Tekst pochodzi z książki: "Farmakologia" Autor podręcznika: Ryszard Korbut  
Pigułkę przygotował: Wojciech Szczepański*

### **Dlaczego powstała ta pigułka?**

**Leki autonomicznego układu nerwowego i mechanizmy ich działania, a także budowa i wpływ poszczególnych typów receptorów to tematy szczegółowo analizowane na zajęciach z farmakologii. Ich opanowanie pomaga również w późniejszych latach nauki, m.in. na zajęciach z farmakologii klinicznej, anestezjologii czy interny.**

### **Po przeczytaniu będziesz wiedział:**

- Jak działają receptory adrenergiczne  $\alpha$  i  $\beta$ ?
- Jakie substancje zalicza się do leków sympatykomimetycznych?
- Które leki wykazują pośrednie działanie sympatykomimetyczne?
- Jakie substancje zalicza się do leków  $\alpha$ -adrenolitycznych, a jakie do selektywnych antagonistów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych?

- Które substancje zalicza się do leków sympatykolitycznych?
- Kiedy należy podać  $\beta$ -bloker i w jakich sytuacjach jest to przeciwwskazane?

---

---

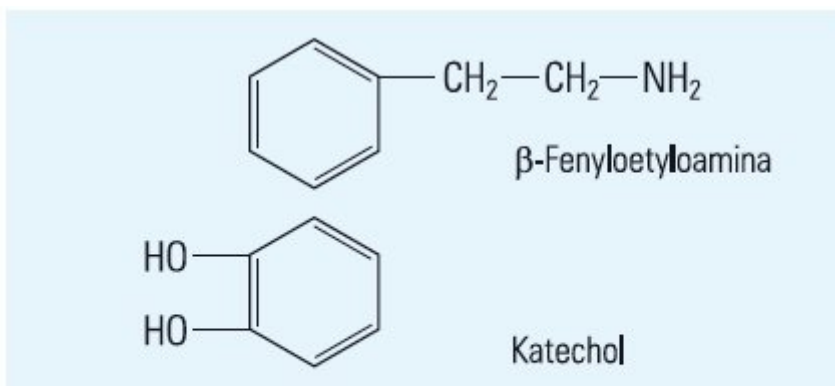
## 1. Biosynteza amin katecholowych

• Aminy katecholowe są to pochodne  $\beta$ -fenyloetyloaminy – gdzie rodnik fenyłowy podstawiony jest w pozycji 3. i 4. grupami hydroksylowymi; tworzy się w ten sposób układ katecholu. Biogennymi aminami katecholowymi są: adrenalina (epinefryna), noradrenalina (norepinefryna) i dopamina.

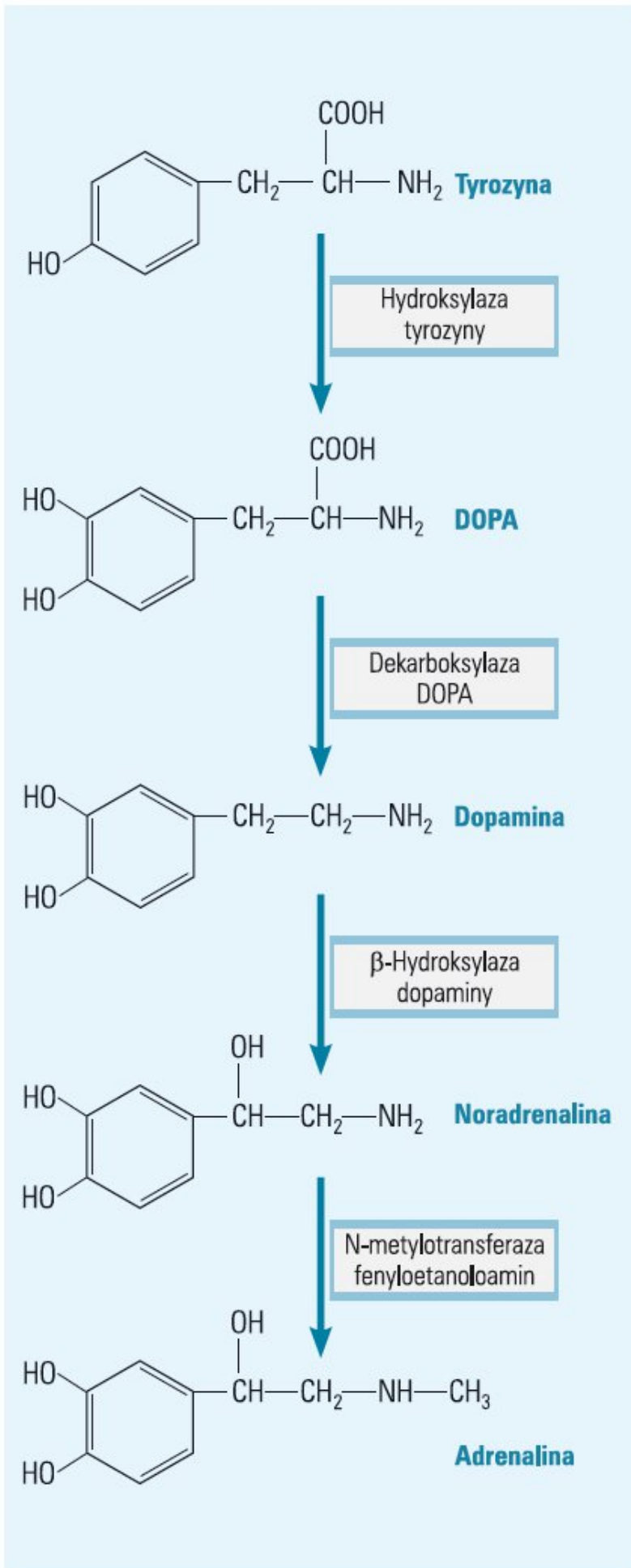
• Biosynteza amin katecholowych zachodzi w neuronach adrenergicznych oraz w komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy. W mitochondriach tych komórek aminokwas tyrozyna pod wpływem enzymu hydroksylazy tyrozyny przechodzi w dihydroksyfenyloalaninę (DOPA). W cytoplazmie DOPA pod wpływem dekarboksylazy DOPA przekształca się w dopaminę (inhibitorem tej reakcji jest karbidopa).

• Przy udziale  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy tworzona jest noradrenalina. Tu kończy się synteza w neuronach adrenergicznych.

• W komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy może zaś zachodzić jeszcze jedna reakcja, katalizowana przez N-metylotransferazę fenyloetanolamin, prowadząca do powstania adrenaliny.



**Rycina II-4.** Struktury  $\beta$ -fenyloetyloaminy i układu katecholu.



Rycina II-5. Biosynteza amin katecholowych.

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 2. Receptory adrenergiczne

#### · Receptory $\alpha_1$ :

- działają za pośrednictwem białka Gq,
- drugim przekaźnikiem są  $IP_3$  i DAG, a następnie jony wapnia ( $Ca^{2+}$ ),
- powodują skurcz mięśni gładkich (z wyjątkiem przewodu pokarmowego),
- ich selektywnym agonistą jest np. fenylefryna,
- ich selektywnym antagonistą jest np. prazosyna (także terazosyna, doksazosyna).

#### · Receptory $\alpha_2$ :

- działają za pośrednictwem białka Gi,
  - drugim przekaźnikiem jest spadek produkcji cAMP,
  - powodują: hamowanie uwalniania neuroprzekaźników (działając hamująco jako receptory presynaptyczne) oraz agregację płytek krwi,
  - ich selektywnym agonistą jest np. klonidyna,
  - ich selektywnym antagonistą jest np. johimbina.
- Istnieją dwa podtypy receptorów  $\alpha_2$ :
- $\alpha_{2A}$  zlokalizowane głównie w ośrodkowym układzie nerwowym w korze i strukturach odpowiadających za czuwanie; ich pobudzenie powoduje działanie uspokajające i nasenne; selektywnymi agonistami receptora  $\alpha_{2A}$  w ośrodkowym układzie nerwowym są deksmedetomidyna oraz miwazerol, nowe leki uspokajające stosowane w anestezji; ich działanie odwraca selektywny antagonistą tego podtypu receptorów  $\alpha$  - atipamezol,
  - $\alpha_{2B}$  zlokalizowane w pniu mózgu w ośrodkach odpowiadających za regulację odśrodkowej impulsacji sympatycznej i napięcie zwieraczy przedwłośniczkowych (RLMV - *rostral ventro-lateral medulla*, strefa presyjna); pobudzenie tych receptorów hamuje impulsację sympatyczną oraz obniża ciśnienie tętnicze krwi.
- Leki takie, jak klonidyna czy johimbina, działają nieselektywnie na wszystkie podtypy receptorów  $\alpha_2$ .

#### · Receptory $\beta_1$ :

- działają za pośrednictwem białka Gs,
- drugim przekaźnikiem jest wzrost produkcji cAMP,

- wpływają na zwiększenie częstości i siły skurczu mięśnia sercowego (dodatni efekt chronotropowy i inotropowy),
- powodują uwalnianie reniny z aparatu przykłębuszkowego nerek,
- ich selektywnym agonistą jest np. dobutamina,
- ich selektywnym antagonistą jest np. atenolol (także metoprolol, acebutolol).

· **Receptory  $\beta_2$ :**

- działają za pośrednictwem białka Gs,
- drugim przekaźnikiem jest wzrost produkcji cAMP,
- poprzez działanie kinazy białkowej A (PKA) powodują *rozkurcz mięśni gładkich*: rozszerzenie oskrzeli i naczyń, rozkurcz mięśni trzewnych,
- powodują glikogenolizę w wątrobie,
- ich selektywnym agonistą jest np. salbutamol (także salmeterol).

· **Receptory  $\beta_3$ :**

- działają za pośrednictwem białka Gs,
  - drugim przekaźnikiem jest wzrost produkcji cAMP,
  - powodują lipolizę w tkance tłuszczowej.
- Istnieją także receptory  $\beta_3$  w sercu i w śródbłonku naczyń (odpowiedzialne za wazodylatację powodowaną przez tlenek azotu w odpowiedzi na nebiwolol –  $\beta$ -bloker trzeciej generacji).
-

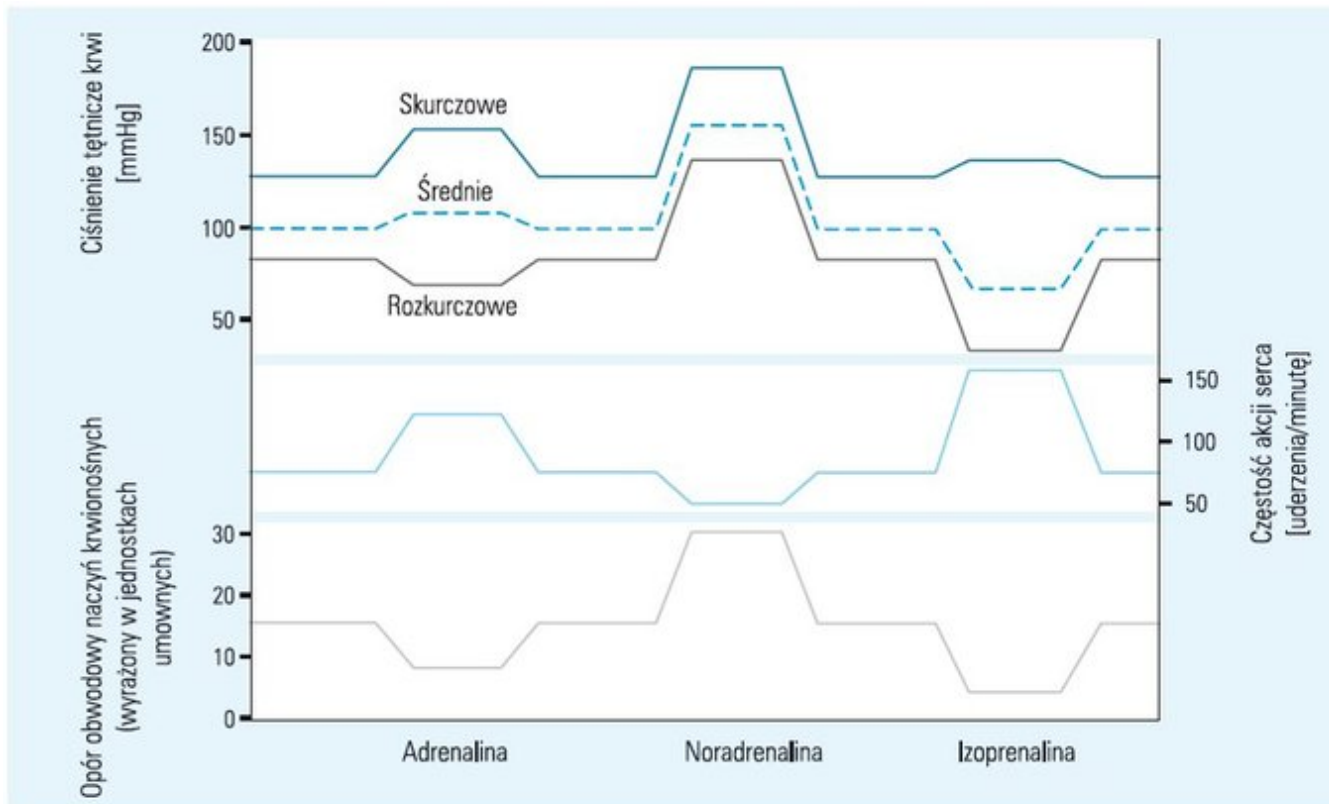
# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 3. Leki sympatykomimetyczne

#### Aminy katecholowe

- **Adrenalina** - stosowana jest w akcji reanimacyjnej. Działa w równym stopniu na receptory  $\alpha$  i  $\beta$ .
- **Noradrenalina** - działa głównie na receptory  $\alpha$ . Stosowana jest w niewydolności serca z zaawansowaną hipotonią oraz we wstrząsie septycznym. Po podaniu dożylnym leku następuje *spadek czynności akcji serca* ze względu na odruchową wago-tonię spowodowaną gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi (w związku z silnym działaniem noradrenaliny na receptory skurczowe  $\alpha$  w naczyniach krwionośnych). Zjawiska tego nie obserwuje się w odnerwionym sercu.
- **Dopamina** - w dawce 0,5-5  $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{minutę}$  aktywuje głównie receptory dopaminergiczne w nerkach. W dawce 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{minutę}$  stymuluje przede wszystkim receptory  $\beta_1$  w sercu. W dawce powyżej 10  $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{minutę}$  aktywuje zaś głównie receptory  $\alpha_1$ , wywołując uogólniony skurcz naczyń krwionośnych. Dlatego też w dawkach 2-3  $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{minutę}$  (tzw. *dawkach nerkowych lub diuretycznych*) stosowana jest w leczeniu ostrej niewydolności nerek oraz w stanach zagrożenia rozwojem niewydolności nerek. Z kolei w dawkach powyżej 5  $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{minutę}$  jest podawana jako lek o działaniu inotropowym dodatnim w ostrej niewydolności serca, w ciężkim zaostrzeniu przewlekłej niewydolności serca, a także we wstrząsie septycznym.



**Rycina II-6.** Wpływ podania **ADRENALINY, NORADRENALINY** i **IZOPRENALINY** na parametry układu krążenia. (Zmodyfikowane na podstawie: Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J.: *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier Churchill Livingstone, 2007).

### Leki sympatykomimetyczne pobudzające receptory $\alpha$

- **Fenylefryna** – jest to amina sympatykomimetyczna o działaniu naczyniokurczącym. W postaci poza-jelitowej stosuje się ją jako lek ułatwiający utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi podczas znieczulenia przewodowego czy ogólnego, a także jako środek wspomagający w leczeniu wstrząsu i niedociśnienia tętniczego. W postaci doustnej jest składnikiem preparatów złożonych (najczęściej w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi, przeciwkaszlowymi oraz przeciwbólowymi). **Działania niepożądane** fenylefryny: lęk, niepokój, nerwowość, osłabienie, błądliwość powłok, zaburzenia oddychania, zaburzenia oddawania moczu, bezsenność, omamy, drgawki, zaburzenia widzenia wynikające z porażenia akomodacji i rozszerzenia źrenicy, może wystąpić odruchowa bradykardia.
- **Nafazolina** – stosowana miejscowo w ostrym oraz przewlekłym nieżycie nosa na tle stanów zapalnych i alergicznych, a w postaci kropli do oczu w ostrym zapaleniu spojówek.
- **Ksylometazolina** – jak wyżej.
- **Tetryzolina** – stosowana w leczeniu objawowym prostego, nieinfekcyjnego zapalenia spojówek, wywołanego czynnikami fizycznymi lub alergią, oraz w nieżycie nosa i zapaleniu zatok. **Działania niepożądane** tetryzoliny: częste i długotrwałe stosowanie może spowodować przekrwienie błony śluzowej i nawrót objawów chorobowych. Ponadto lek może wywołać rozwój zespołu suchego oka lub niedokrwienie przedniego odcinka gałki ocznej.
- **Midodryna** – stosowana w leczeniu hipotonii ortostatycznej. **Działania niepożądane** midodryny: wysokie ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej i siedzącej, parestezje, świąd (głównie skóry głowy), dreszcze, gęsia skórka, zaburzenia oddawania moczu (parcie na mocz, częstomocz i zatrzymanie moczu).

## Leki sympatykomimetyczne pobudzające receptory $\beta$

- **Izoprenalina** – w przeszłości stosowana w zaburzeniach rytmu serca (blokach), obecnie rzadko wykorzystywana.
- **Orcyprenalina** – stosowana w przejściowych zaburzeniach przewodnictwa w sercu, niewymagających elektroterapii ani wszczepienia rozrusznika.
- **Dobutamina** – stosowana we wstrząsie kardiogenym, w ciężkiej przewlekłej niewydolności serca z małą pojemnością minutową, a także w diagnostyce kardiologicznej choroby niedokrwiennej serca (*próba dobutaminowa*).

## Leki sympatykomimetyczne pobudzające głównie receptory $\beta_2$

- Poprzez zmiany rodzaju grup podstawnych wiążących się z atomem azotu pierścienia adrenaliny udało się stworzyć preparaty, które prowadzą głównie do pobudzenia receptorów  $\beta_2$ . W ten sposób zmniejszono niepożądane działanie nasercowe nieselektywnych leków  $\beta$ -adrenomimetycznych. Pomimo to selektywność  $\beta_2$ -adrenomimetyków wobec receptorów  $\beta_2$  nie jest absolutna, lecz jedynie względna. Oznacza to, że w przypadku stosowania większych dawek należy się liczyć ze skutkami ubocznymi ze strony serca.
  - $\beta_2$ -sympatykomimetyki wykorzystuje się przede wszystkim w terapii astmy oskrzelowej oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Salbutamol i fenoterol są ponadto stosowane jako leki hamujące skurcze macicy (leki tokolityczne) w przypadku zagrażającego poronienia lub przedwczesnej akcji porodowej.
  - **Salbutamol** – lek krótko działający.
  - **Fenoterol** – jak wyżej.
  - **Terbutalina** – jak wyżej.
  - **Salmeterol** – nowy, długo działający  $\beta_2$ -mimetyk, mający dodatkowe właściwości przeciwzapalne.
  - **Formoterol** – jak salmeterol, z tym że istnieją różnice w początku działania: formoterol przejawia aktywność po 1-3 minutach od podania, natomiast salmeterol – po 10-20 minutach.
-



# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 4. Leki pobudzające receptory dopaminergiczne i leki o pośrednim działaniu sympatykomimetycznym

#### Leki pobudzające receptory dopaminergiczne

- **Fenoldopam** – wybiórczy agonista receptorów dopaminowych  $D_1$ . Również słaby antagonist receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Szybko działający lek rozkurczający naczynia tętnicze i obniżający ciśnienie tętnicze krwi. Jest stosowany we wlewie dożylnym w leczeniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego pierwotnego lub wtórnego, w tym fazy złośliwej nadciśnienia.
- Lek ten stosuje się wyłącznie w warunkach szpitalnych (nie dłużej niż przez 48 godzin), gdy konieczne jest szybkie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

#### Leki o pośrednim działaniu sympatykomimetycznym

- Działanie tych leków polega na uwalnianiu noradrenaliny z pęcherzyków synaptycznych współczulnych zakończeń nerwowych i/lub jej zwrotnym wchłanianiu ze szczeliny synaptycznej do neuronu presynaptycznego.
  - **Efedryna** – związek uzyskiwany z ziela przęśli (*Ephedra vulgaris*). Jest to najczęściej stosowany lek zwężający naczynia krwionośne w przebiegu spadków ciśnienia tętniczego krwi w czasie znieczulenia. Silnie pobudza ośrodkowy układ nerwowy.
  - **Pseudoefedryna** – jest izomerem D-efedryny. Obwodowo oddziałuje podobnie jak adrenalina, ośrodkowo – słabiej niż amfetamina. Lek stosuje się w celu obkurczania naczyń w śluzówce w nieżycie nosa, zapaleniu zatok oraz zapaleniu górnych dróg oddechowych. Substancję tę można też znaleźć w wielu preparatach złożonych.
  - **Amfetamina** – działa ośrodkowo i obwodowo. W Polsce jest wycofana z lecznictwa.
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 5. Leki $\alpha$ -adrenolityczne

#### Alkaloidy sporyszu

- Są to częściowi agoniści i częściowi antagoniści receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, dopaminergicznych i serotoninowych. Charakteryzują się zatem złożonym zakresem działania.
- **Ergotamina** – stosowana w napadach migreny, w położnictwie po wydaleniu łożyska, w krwawieniach połogowych.
- **Dihydroergotamina** – stosowana w leczeniu napadów migreny oraz w hipotonii ortostatycznej.
- **Dihydroergokryptyna** – stosowana w profilaktyce migreny.
- **Dihydroergotoksyna** – mieszanina dihydroergotaminy, dihydroergokrystyny i dihydroergokryptyny, stosowana w zaburzeniach sprawności funkcji mózgowych w podeszłym wieku.

#### Inne nieselektywne leki $\alpha$ -adrenolityczne

- **Fenoksybenzamina** – alkilująca pochodna  $\beta$ -chloroetyloaminy, prowadząca do nieselektywnej nieodwracalnej blokady (alkilacji) receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Charakteryzuje się długim działaniem. Stosowana jest w terapii przelomów nadciśnieniowych, szczególnie w przebiegu guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy, a także w okołoperacyjnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi przy chirurgicznym leczeniu *phaeochromocytoma*. Może być także po-dawana w zaburzeniach oddawania moczu, w których wzmożone napięcie zwieracza cewki moczowej jest wynikiem nadmiernej stymulacji receptorów  $\alpha$ .
  - **Fentolamina** – krótko działający nieselektywny antagonist receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Lek stosowany zapobiegawczo i leczniczo w przebiegu *phaeochromocytoma* w okresie okołoperacyjnym.
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekąźnictwo adrenergiczne)

### 6. Selektyni antagoniści receptorów $\alpha_1$ -adrenergicznych

- **Prazosyna** - krótko działający lek, stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii oraz w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, a także w chorobie Raynauda i w zaburzeniach oddawania moczu związanych z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. Ponieważ nie blokuje receptorów  $\alpha_2$  występujących w presynaptycznych zakończeniach nerwowych, nie upośledza zwrotnego hamowania uwalniania noradrenaliny. *Dlatego nie powoduje tachykardii.* Prazosyna była pierwszym lekiem wybiórczo blokującym receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne, wprowadzonym do leczenia nadciśnienia tętniczego na początku lat 70. XX wieku. **Działania niepożądane** prazosyny: najczęściej po podaniu pierwszej dawki leku występuje hipotonia ortostatyczna (tzw. efekt pierwszej dawki) - lek należy stosować na początku w małych dawkach przed snem.
  - **Terazosyna** - jak wyżej, dłuższy czas działania.
  - **Bunazosyna** - jak wyżej.
  - **Doksazosyna** - strukturalny analog prazosyny o długim czasie działania, wskazania jak wyżej.
  - **Urapidyl** - ma dodatkowe ośrodkowe działanie obniżające ciśnienie krwi, związane z pobudzeniem receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>1A</sub>. Stosowany w stanach nagłych związanych z nadciśnieniem tętniczym.
  - **Tamsulozyna** - selektywny antagonist receptorów  $\alpha_{1A}$ , stosowany w łagodnym przerostie gruczołu krokowego (działając na receptory  $\alpha_{1A}$  w zwieraczu pęcherza moczowego, powoduje jego rozluźnienie).
  - **Alfuzosyna** - jak wyżej.
-

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaznictwo adrenergiczne)

### 7. Leki sympatykolytyczne

- **Guanetydyna** - blokuje uwalnianie noradrenaliny z tzw. płytkich magazynów neuronalnych pod wpływem stymulacji neuronów („zamraża” noradrenalinę). Obecnie bardzo rzadko stosowana w nadciśnieniu tętniczym. Lek najczęściej podawany w leczeniu odruchowej dystrofii współczulnej.
  - **Rezerpina** - alkaloid otrzymywany z korzenia *Rauwolfia serpentina*. Wiąże się trwale z pęcherzykami, w których magazynowane są aminy katecholowe w neuronach, przez co blokuje zdolność przechowywania noradrenaliny i dopaminy („wypłukuje” aminy katecholowe oraz serotoninę - stąd wywołuje depresję). Niezmagazynowane aminy katecholowe są następnie metabolizowane w cytoplazmie neuronów, co powoduje efekt sympatykolytyczny. Obecnie lek jest rzadko stosowany w nadciśnieniu tętniczym.
  - **Klonidyna** - obniża ciśnienie tętnicze krwi przez selektywne pobudzenie receptorów  $\alpha_2$  zlokalizowanych na neuronach strefy presyjnej w rdzeniu przedłużonym. Hamuje to odśrodkową impulsację sympatyczną i zmniejsza napięcie zwieraczy przedwłosniczkowych. Lek działa także na obwodzie - pobudza presynaptyczne receptory  $\alpha_2$ , przez co hamuje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń współczulnych. Stosowany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nagłe przerwanie terapii klonidyną może powodować zespół odstawienny, który obejmuje: bóle głowy, uczucie lęku, drżenie, bóle brzucha, pocenie się i tachykardię. Typowe objawy pojawiają się 18-36 godzin po odstawieniu leku.
  - **Guanfacyna** - obniża ciśnienie tętnicze krwi poprzez działanie podobne do klonidyny. Stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
  - **Metyldopa** - prolek przekształcany w  $\alpha$ -metylonoradrenalinę o ośrodkowym działaniu przeciwnadciśnieniowym.  $\alpha$ -Metylonoradrenalina pobudza ośrodkowe, presynaptyczne receptory  $\alpha_2$ , co wywołuje spadek aktywności neuronów adrenergicznych. Substancja ta bywa niesłusznie uważana za „fałszywy” neuroprzebiegacz - w rzeczywistości jest jednak równie silnym agonistą receptorów adrenergicznych jak noradrenalina. Lek stosowany w nadciśnieniu tętniczym, zwłaszcza w czasie ciąży (*jako jeden z niewielu leków bezpiecznych dla płodu*).
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 8. Leki $\beta$ -adrenolityczne ( $\beta$ -blokery)

· W zależności od właściwości  $\beta$ -blokery dzieli się na trzy generacje:

- **I** – *nieselektywne*, blokujące oba podtypy receptorów  $\beta$ : **propranolol, nadolol, sotalol, bupranolol, metypranolol, penbutolol, tymolol**,

- **II** – *kardioselektywne*: **acebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, talinolol, celiprolol, metoprolol, nebiwolol, esmolol** (krótko działający lek antyarytmiczny); są one pozbawione licznych pozasercowych działań niepożądanych, przy czym poszczególne leki różnią się stopniem kardioselektywności (najbardziej kardioselektywne to: bisoprolol, betaksolol i nebiwolol),

- **III** – *wielofunkcyjne (hybrydowe) lub wazodylatacyjne*, łączące właściwości blokowania receptorów  $\beta$  z działaniem rozszerzającym naczynia o różnych mechanizmach:

o **labetalol** – ma dodatkową zdolność blokowania receptorów  $\alpha_1$ ,

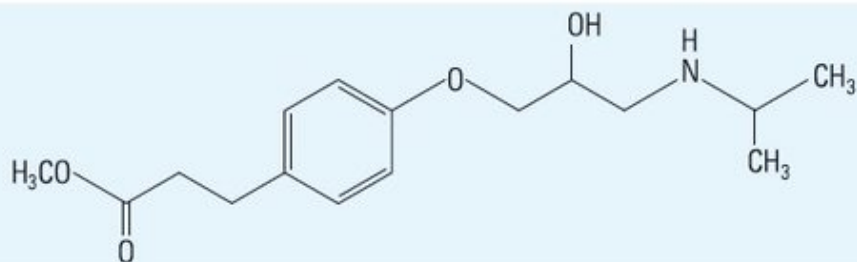
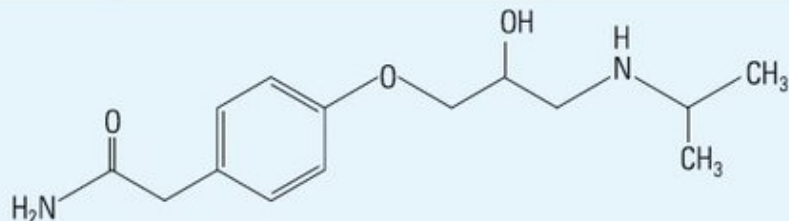
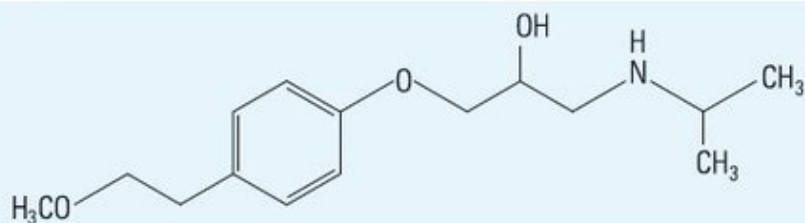
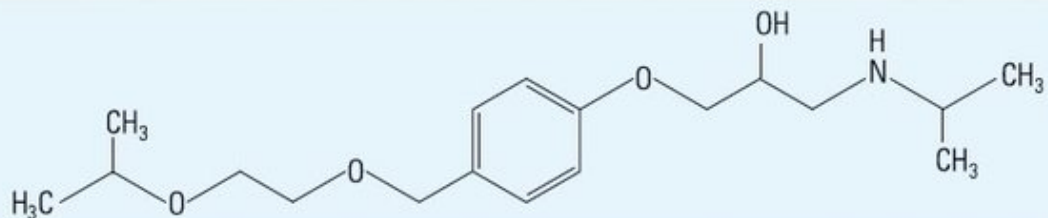
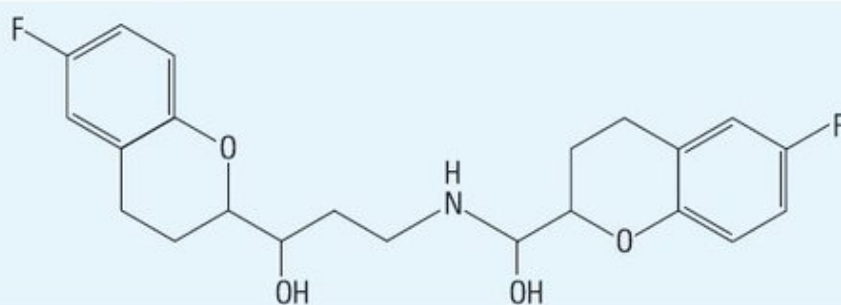
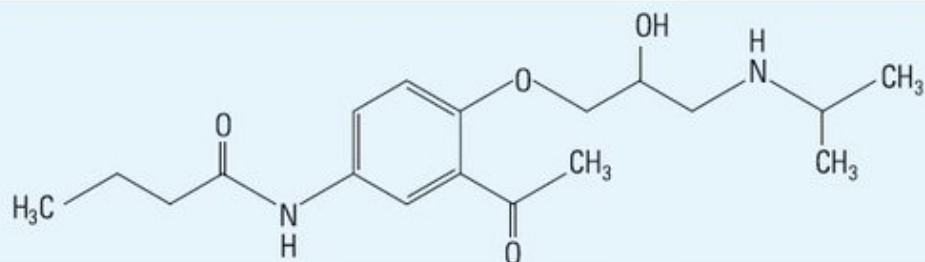
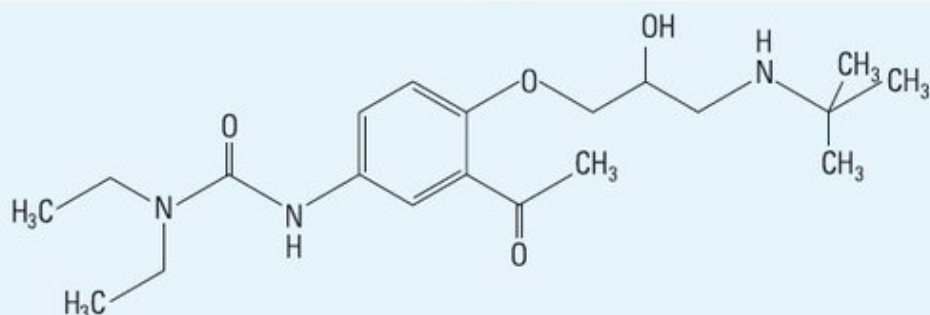
o **bucindolol** – jak wyżej,

o **karwedylol** – jak wyżej,

o **celiprolol** – wykazuje silne działanie agonistyczne wobec receptorów  $\beta_2$ ,

o **nebiwolol** – w jego działaniu naczyniorozszerzającym pośredniczy mechanizm aktywacji szlaku przemian L-arginina/tlenek azotu (NO) w śródbłonku.

·  $\beta$ -blokery z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną (ISA – *intrinsic sympathomimetic activity*) to: acebutolol, oksprenolol, alprenolol, pindolol, celiprolol, labetalol. Zmniejszają one efekt bradykardii, typowej dla większości  $\beta$ -blokerów, co może być przydatne w niektórych sytuacjach klinicznych. Ponadto wywierają działanie inotropowo ujemne przy znacznie słabszym ujemnym efekcie chronotropowym. Poza tym, jeśli chodzi o gospodarkę lipidową,  $\beta$ -blokery powodują wzrost frakcji cholesterolu VLDL i spadek HDL (LDL pozostaje bez zmian), stąd korzystniejsze są tu  $\beta$ -blokery z ISA.

**Esmolol****Atenolol****Metoprolol****Bisoprolol****Nebiwołol****Acebutolol****Celiprolol****Rycina II-7.** Struktury chemiczne  $\beta$ -blokerów.

·  $\beta$ -blokery wykazują chronotropowo, inotropowo, batmotropowo i dromotropowo ujemne działanie na serce.

· **Wskazania:**

- nadciśnienie tętnicze,
- choroba niedokrwienna serca (ale nie w postaci *dławicy Prinzmetala*),
- zaburzenia rytmu,
- niewydolność serca (ale nie ciężka, niewyrównana),
- guz chromochłonny rdzenia nadnerczy(jako terapia dodatkowa przed leczeniem operacyjnym),
- wady wrodzone serca ze zwężeniem drogi odpływu komory prawej (zespół Fallota oraz inne wady złożone z podzastawkowym zwężeniem tętnicy płucnej),
- kardiomiopatia przerostowa (szczególnie forma zwężająca),
- zespół wypadania płatków zastawki przedsionkowo-komorowej lewej,
- wrodzony zespół długiego QT,
- zespół Marfana,
- omdlenia odruchowe,
- jaskra,
- nadczynność tarczycy,
- profilaktyka migrenowych bólów głowy.

· **Przeciwwskazania:**

- objawowa bradykardia (ryzyko nasilenia),
- objawowa hipotonia (ryzyko nasilenia),
- blok przedsionkowo-komorowy (AV) II lub III stopnia (ryzyko nasilenia),
- zespół chorego węzła zatokowo-predsionkowego (ryzyko wywołania bloku serca),
- ciężka niewyrównana niewydolność serca (ryzyko nasilenia),
- astma (ryzyko wywołania lub nasilenia skurczu oskrzeli wskutek zablokowania receptorów  $\beta_2$ ).

· **Nie stanowią przeciwwskazania do stosowania  $\beta$ -blokerów:**

- przewlekła obturacyjna choroba płuc (jeśli nie ma istotnego skurczu oskrzeli),
- cukrzyca ( $\beta$ -blokery nieselektywne mogą jednak tłumić niektóre ostrzegawcze objawy hipoglikemii – drżenie i tachykardię),
- depresja,

- choroba tętnic obwodowych.

· W leczeniu nadciśnienia tętniczego skojarzone leczenie  $\beta$ -blokerem i diuretykiem może zwiększyć ryzyko wystąpienia cukrzycy.

· **Działania niepożądane:**

- bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy,

- skurcz tętnic obwodowych i upośledzenie obwodowej perfuzji tkankowej w przypadku ciężkiej choroby tętnic obwodowych; obecnie dysponuje się  $\beta$ -blokerami o właściwościach wazodylatacyjnych,

- zmęczenie, ból głowy, zaburzenia snu, bezsenność i „żywe” sny, depresja (wskutek działania na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza po propranololu).

·  $\beta$ -blokery tworzą II grupę leków antyarytmicznych według klasyfikacji Vaughana Williamsa, ale sotalol należy do III grupy.

·  $\beta$ -blokery stosuje się głównie w tachykardiach nadkomorowych.

· Blokując w sercu receptory adrenergiczne  $\beta_1$ , leki te zwalniają częstotliwość skurczów serca (działanie chronotropowo ujemne) i zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego (działanie inotropowo ujemne). Wypadkowym efektem jest spadek zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen – zjawisko pożądane w leczeniu choroby wieńcowej. Poprawa ukrwienia mięśnia sercowego występuje również dzięki wydłużeniu fazy rozkurczu – podokresucyklu sercowego decydującego o wielkości perfuzji wieńcowej.

·  $\beta$ -bloker w nadciśnieniu tętniczym może oddziaływać korzystnie wielokierunkowo. Podstawowym mechanizmem jest zmniejszenie kurczliwości lewej komory. Pozytywny wpływ ma także zmniejszenie uwalniania reniny z aparatu przykłębuszkowego oraz działanie ośrodkowe, zmniejszające aktywność sympatyczną. Niektóre z  $\beta$ -blokerów rozszerzają naczynia, co również dodatkowo obniża ciśnienie tętnicze krwi.

· **Korzyści z zastosowania  $\beta$ -blokerów w niewydolności serca** (*samo podawanie tych leków w tego typu przypadkach wydaje się paradoksalne!*) wynikają z blokowania patofizjologicznych mechanizmów kompensacyjnych organizmu, w tym nadmiernej aktywacji układu adrenergicznego, która towarzyszy sercu niewydolnemu. Serce jest wówczas jak gdyby osłaniane „tarczą”  $\beta$ -adrenolityków przed okładającym je „batem” katecholaminowym.

· Należy jednak pamiętać, że nie wolno stosować  $\beta$ -blokerów w niewydolności serca u niewyrównanego hemodynamicznie pacjenta (np. ciśnienie tętnicze krwi wynoszące 70/0 mmHg), żeby mu nie zaszkodzić – jest to przeciwwskazanie!

· Kompensacja polega na zmniejszeniu liczby receptorów b na powierzchni błony komórkowej i ich internalizacji. Skutkiem klinicznym tych zmian receptorowych jest ujemny efekt inotropowy, dlatego  $\beta$ -bloker, powodując odwrócenie tych zjawisk, paradoksalnie polepsza wydajność pracy serca. Do ekonomizacji pracy niewydolnego serca prowadzi również działanie chronotropowo ujemne  $\beta$ -blokerów. Im większa wyjściowa częstotliwość rytmu serca i im bardziej uda się ją zmniejszyć, tym lepszy efekt kliniczny  $\beta$ -blokeru u chorego z niewydolnością serca.

· W niewydolności serca następuje zmniejszanie wzmożonej aktywności neurohormonalnej poprzez blokadę receptorów adrenergicznych  $\beta_1$  i  $\beta_2$  – zmniejszenie uwalniania reniny, zwolnienie rytmu serca, poprawa kurczliwości „zamrożonych” obszarów mięśnia sercowego, zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, poprawa napełniania lewej komory, zwolnienie procesu przebudowy lewej komory, a nawet jego częściowe cofnięcie. Karwedylol (szczególnie chętnie stosowany w niewydolności serca) blokuje także receptor adrenergiczny  $\alpha_1$ , dzięki czemu zmniejsza obciążenie następcze oraz – w odróżnieniu od leków kardioselektywnych – hamuje uwalnianie noradrenaliny do szczeliny synaptycznej (dzięki blokadzie presynaptycznego receptora  $\beta_2$ ).

· Wiele  $\beta$ -blokerów podlega efektowi „pierwszego przejścia” – szczególnie propranolol, karwedylol, metoprolol,



labetalol, oksprenolol, acebutolol i nebiwolol.

· W świetle najnowszych doniesień  $\beta$ -blokery nie wpływają na zmniejszenie śmiertelności w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, dlatego też nie powinny być stosowane w terapii początkowej tego schorzenia. U pacjentów z dławicą piersiową, w prewencji pierwotnej nie redukują zaś ryzyka zawału mięśnia sercowego. Ponadto zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się cukrzycy. Jednak wciąż pozostają wysoce efektywne w leczeniu ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążenia oraz w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca po zawale mięśnia sercowego.

---

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 9. Pytanie

Selektywnym antagonistą receptorów  $\beta_1$  jest:

- johimbina
  - klonidyna
  - atenolol
  - salbutamol
  - prazosyna
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 10. Pytanie

Dopamina w dawce 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./minutę stymuluje przede wszystkim receptory:

- dopaminowe w nerkach
  - $\beta_1$  w sercu
  - w równym stopniu  $\alpha$  i  $\beta$ .
  - $\alpha_1$
  - GABA-A
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 11. Pytanie

Do sympatykomimetyków pobudzających głównie receptory  $\beta_2$  należy:

- fenoterol
  - dobutamina
  - fenylefryna
  - nafazolina
  - fenoldopam
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przewodnictwo adrenergiczne)

### 12. Pytanie

Efedrynę stosuje się w sytuacji:

- akcji reanimacyjnej
  - spadku ciśnienia krwi w trakcie znieczulenia
  - skurczu oskrzeli
  - zagrażającego poronienia
  - przewlekłego nieżytu nosa
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 13. Pytanie

Do selektywnych antagonistów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych nie należy:

- prazosyna
  - doksazosyna
  - urapidyl
  - orcyprenalina
  - terazosyna
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 14. Pytanie

Która z amin katecholowych pobudza wyłącznie receptory  $\beta$ :

- norepinefryna
  - fenylefryna
  - dopamina
  - izoprenalina
  - epinefryna
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 15. Pytanie

Acebutolol, atenolol, metoprolol, nebiwolol, esmolol należą do:

- leków sympatykomimetycznych pobudzających receptory  $\alpha$
  - nieselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych
  - leków sympatykomimetycznych pobudzających głównie receptory  $\beta_2$
  - selektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych
  - brak prawidłowej odpowiedzi
-



# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 16. Pytanie

Przeciwwskazaniem do stosowania  $\beta$ -blokerów jest:

- nadciśnienie tętnicze
  - częstoskurcz nadkomorowy
  - astma
  - jaskra
  - nadczynność tarczycy
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przekaźnictwo adrenergiczne)

### 17. Pytanie

Do działań niepożądanych  $\beta$ -blokerów należą:

1. skurcz tętnic obwodowych,
2. bradykardia,
3. depresja,
4. bóle głowy,
5. blok przedsińkowo-komorowy

- tylko 2
  - tylko 1 i 4
  - tylko 1, 2 i 3
  - tylko 1, 2, 4 i 5
  - 1, 2, 3, 4, 5
-

# mediPIGUŁKI

## Leki autonomicznego układu nerwowego cz. 2 (leki wpływające na przewodnictwo adrenergiczne)

### 18. Pytanie

Adrenalinę stosuje się:

- we wstrząsie anafilaktycznym
  - w zatrzymaniu pracy serca
  - w ostrych stanach skurczu oskrzeli
  - w celu anemizacji tkanek podczas zabiegu
  - wszystkie odpowiedzi są prawidłowe
-