KURS FARMAKOLOGII · MODUŁ 3

Leki sympatykomimetyczne

Receptory, mechanizmy i zastosowania kliniczne

KLUCZ ODPOWIEDZI

Klucz odpowiedzi

WSTĘP Receptory adrenergiczne i ich efekty

01 ▪ TABELA ● PODSTAWOWY ▸ WYKŁAD

Uzupełnij tabelę: tkanki docelowe i efekty pobudzenia receptorów adrenergicznych.

W każdym wierszu podaj tkankę docelową i efekt pobudzenia receptora. Dla β_1 uwzględnij serce i nerki, a dla β_2 – oskrzela, macicę, naczynia i metabolizm.

RECEPTOR	TKANKA DOCELOWA	EFEKT POBUDZENIA
α_1	Mięśniówka gładka naczyń; mięsień rozwieracz źrenicy; zwieracz wewnętrzny cewki moczowej, szyja pęcherza, gruczoł krokowy	Skurcz naczyń, wzrost ciśnienia tętniczego; rozszerzenie źrenicy (mydriaza); skurcz zwieracza – utrudniony odpływ moczu
α_2	Zakończenia presynaptyczne neuronów noradrenergicznych; OUN (pień mózgu); postsynaptycznie: część naczyń, komórki β trzustki	Hamowanie uwalniania noradrenaliny; ośrodkowe zmniejszenie napięcia współczulnego; skurcz niektórych naczyń; mniejsze wydzielanie insuliny
β_1	Serce (węzeł zatokowo-przedsionkowy, układ przewodzący, kardiomiocyty); komórki przykłębuszkowe nerki	Wzrost częstości, siły skurczu i szybkości przewodzenia; uwalnianie reniny (aktywacja układu RAA)
β_2	Mięśniówka gładka oskrzeli, macicy i naczyń mięśni szkieletowych; wątroba; mięśnie szkieletowe	Rozkurcz oskrzeli, macicy i naczyń; glikogenoliza (wzrost glikemii); przesunięcie K^+ do komórek, drżenie mięśniowe
β_3	Tkanka tłuszczowa; mięsień wypieracz pęcherza moczowego	Lipoliza i termogeneza; rozkurcz wypieracza (gromadzenie moczu)

Dlaczego: Ten sam typ receptora może wywoływać w różnych tkankach odmienne skutki, ponieważ o efekcie końcowym decydują białka efektorowe danej komórki. Dlatego pobudzenie receptorów β nasila pracę serca, a jednocześnie rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń. Najprościej zapamiętać: α_1 – skurcz mięśni gładkich, β_2 – ich rozkurcz.

Bibliografia: [1], [2]

02 ▪ TABELA ● ZAAWANSOWANY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Dla każdego receptora podaj typ białka G, przekaźnik drugiego rzędu i efekt komórkowy.

Użyj oznaczeń Gq, Gi i Gs oraz nazw elementów szlaków: fosfolipaza C (PLC), inozytolo-1,4,5-trisfosforan (IP_3), cykliczny adenozynomonofosforan (cAMP).

RECEPTOR	BIAŁKO G I PRZEKAŹNIK	EFEKT KOMÓRKOWY
α_1	Gq → fosfolipaza C (PLC) → IP_3 i diacyloglicerol (DAG)	IP_3 uwalnia Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej, DAG aktywuje kinazę białkową C → skurcz mięśnia gładkiego
α_2	Gi/o → hamowanie cyklazy adenylanowej → spadek cAMP; podjednostki βγ otwierają kanały K^+ i hamują kanały Ca^{2+}	Hiperpolaryzacja i mniejszy napływ Ca^{2+} → zmniejszone uwalnianie noradrenaliny
β_1 / β_2 / β_3	Gs → aktywacja cyklazy adenylanowej → wzrost cAMP → kinaza białkowa A (PKA)	Serce: silniejszy i szybszy skurcz; mięśnie gładkie: rozkurcz; tkanka tłuszczowa: lipoliza

Dlaczego: Receptory β działają przez ten sam przekaźnik (cAMP i kinazę PKA), ale efekt zależy od białek, które PKA fosforyluje w danej komórce. W sercu zwiększa się napływ Ca^{2+} i siła skurczu, a w mięśniu gładkim zahamowanie kinazy lekkich łańcuchów miozyny prowadzi do rozkurczu.

Bibliografia: [1], [2]

DZIAŁ I Aminy katecholowe o działaniu bezpośrednim

03 ▪ TABELA ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Uzupełnij profil receptorowy i typową drogę podania amin katecholowych.

Podaj receptory, na które działa każda substancja, i wskaż działanie przeważające. Epinefryna i adrenalina to ta sama substancja, podobnie jak norepinefryna i noradrenalina; nazwy „noradrenalina" używamy dalej głównie dla endogennego neuroprzekaźnika.

SUBSTANCJA	RECEPTORY I PRZEWAŻAJĄCE DZIAŁANIE	DROGA PODANIA
Epinefryna	α_1, α_2, β_1 i β_2; w małych dawkach przeważa działanie β, w dużych – α_1	Anafilaksja: i.m. w przednio-boczną powierzchnię uda; zatrzymanie krążenia: i.v. lub i.o.; anafilaksja oporna: wlew i.v.; także miejscowo
Norepinefryna	Silnie α_1 i α_2, umiarkowanie β_1, słabo β_2 – przeważa skurcz naczyń	Ciągły wlew i.v., docelowo do żyły centralnej (można rozpocząć przez dużą żyłę obwodową)

SUBSTANCJA	RECEPTORY I PRZEWAŻAJĄCE DZIAŁANIE	DROGA PODANIA
Dobutamina	Głównie β_1 (działanie inotropowe), słabiej β_2; wpływ na α_1 w dużej mierze się równoważy	Ciągły wlew i.v.
Dopamina	D_1, β_1 i α_1 – udział zależy od dawki; część działania wynika z uwalniania noradrenaliny	Ciągły wlew i.v.

Dlaczego: Aminy katecholowe są szybko rozkładane przez monoaminooksydazę (MAO) i katecholo-O-metylotransferazę (COMT), dlatego nie podaje się ich doustnie, a podawane we wlewie działają krótko i łatwo nimi sterować. Droga podania epinefryny zależy od sytuacji: w anafilaksji liczy się szybkie i bezpieczne podanie domięśniowe, w zatrzymaniu krążenia – bezpośredni dostęp do krążenia.

Bibliografia: [1], [3], [4], [5]

04 ▪ TABELA

● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Podaj najważniejsze wskazania każdej substancji i uzasadnij je mechanizmem działania.

SUBSTANCJA	WSKAZANIE	UZASADNIENIE
Epinefryna	Anafilaksja; zatrzymanie krążenia; miejscowo – w skojarzeniu z lekami znieczulającymi miejscowo	α_1: skurcz naczyń, wzrost ciśnienia i perfuzji wieńcowej, zmniejszenie obrzęku; β_1: wzrost kurczliwości; β_2: rozkurcz oskrzeli, hamowanie uwalniania mediatorów
Norepinefryna	Wazopresor pierwszego wyboru we wstrząsie septycznym i w innych stanach rozszerzenia naczyń (po uzupełnieniu objętości)	α_1: skurcz naczyń, wzrost oporu obwodowego i średniego ciśnienia tętniczego; β_1 podtrzymuje kurczliwość serca
Dobutamina	Krótkotrwałe wsparcie inotropowe przy małym rzucie serca z hipoperfuzją (np. we wstrząsie kardiogennym)	β_1: wzrost kurczliwości i rzutu serca bez istotnego skurczu naczyń
Dopamina	Obecnie ograniczone – lek alternatywny, np. w objawowej bradykardii opornej na atropinę	β_1: wzrost częstości i kurczliwości, w dużych dawkach α_1: skurcz naczyń; ryzyko arytmii większe niż po norepinefrynie

Dlaczego: Wybór aminy zależy od dominującego zaburzenia: przy rozszerzeniu naczyń potrzebny jest ich skurcz (α_1), a przy osłabionej pracy serca – zwiększenie kurczliwości (β_1). W anafilaksji potrzebne są jednocześnie efekty naczyniowe i oddechowe, które zapewnia epinefryna. Dopaminy nie stosuje się w celu ochrony nerek, a we wstrząsie septycznym zalecana jest zamiast niej norepinefryna.

Bibliografia: [3], [4], [5], [6], [7]

05 ▪ TABELA ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Wyjaśnij, jak zmienia się działanie dopaminy wraz ze wzrostem jej stężenia.

Opisz trzy zakresy działania bez podawania dawek i progów liczbowych.

STĘŻENIE	DOMINUJĄCY RECEPTOR	SKUTEK
Mniejsze	D_1 w naczyniach nerkowych, krezkowych i wieńcowych	Rozszerzenie tych naczyń, wzrost przepływu nerkowego i natriurezy
Pośrednie	β_1 w sercu (bezpośrednio i przez uwalnianie noradrenaliny)	Wzrost kurczliwości i rzutu serca; ryzyko tachykardii i arytmii
Większe	α_1 w naczyniach	Skurcz naczyń, wzrost oporu obwodowego i ciśnienia; ryzyko niedokrwienia obwodowego

Dlaczego zwiększenie diurezy nie dowodzi, że dopamina chroni nerki?

Odpowiedź: Większa diureza to tylko efekt fizjologiczny (natriureza zależna od D_1), a nie dowód ochrony nerek. W badaniach klinicznych małe dawki dopaminy nie zmniejszały ryzyka ostrego uszkodzenia nerek, potrzeby dializoterapii ani śmiertelności; KDIGO zaleca, by nie stosować ich w tym celu.

Dlaczego: Dopamina ma różne powinowactwo do poszczególnych receptorów, więc wraz ze wzrostem stężenia zmieniają się proporcje jej efektów. Zakresy te nakładają się i różnią między chorymi, dlatego nie wyznacza się ich sztywnymi progami. Poprawa wskaźnika fizjologicznego, takiego jak ilość moczu, nie oznacza poprawy rokowania.

Bibliografia: [1], [7]

06 ▪ DOPASOWANIE ● PODSTAWOWY ▸ WYKŁAD

Do każdego leku dopasuj charakterystyczny profil działania.

Leki: 1. Epinefryna 2. Norepinefryna 3. Dobutamina 4. Dopamina

Profile: A. Przewaga działania inotropowego (β_1). B. Efekty dopaminergiczne i adrenergiczne zależne od dawki. C. Silny skurcz naczyń przy niewielkim działaniu na β_2. D. Pobudzenie receptorów α i β, w tym rozkurcz oskrzeli.

Pary: 1–D 2–C 3–A 4–B

Uzasadnij dwie wybrane pary, wskazując receptor i efekt.

Odpowiedź: Dobutamina (A) działa głównie na β_1, więc przede wszystkim zwiększa siłę skurczu serca. Norepinefryna (C) silnie pobudza α_1, a słabo β_2, dlatego głównie obkurcza naczynia i zwiększa opór obwodowy. Epinefryna (D) pobudza także β_2, co rozkurcza oskrzela.

Dlaczego: Profil receptorowy pozwala przewidzieć główny kierunek działania leku. Rzeczywisty efekt zależy jednak także od dawki, odruchów autonomicznych (np. odruchowej bradykardii po wzroście ciśnienia) i stanu chorego.

Bibliografia: [1], [8]

07 ▪ ANALIZA ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Dlaczego aminy katecholowe mogą powodować niedokrwienie mięśnia sercowego?

Uwzględnij częstość i siłę skurczów serca, obciążenie następcze oraz czas perfuzji wieńcowej. Odnieś się też do ryzyka arytmii i zmian ciśnienia tętniczego.

Opisz łańcuch przyczynowo-skutkowy:

Odpowiedź: Pobudzenie β_1 zwiększa częstość i siłę skurczów, a więc zużycie tlenu przez mięsień sercowy. Tachykardia skraca rozkurcz, w którym odbywa się większość przepływu wieńcowego, więc podaż tlenu maleje. Skurcz naczyń (α_1) zwiększa obciążenie następcze. Pobudzenie adrenergiczne i niedokrwienie sprzyjają arytmiom.

Dlaczego: Niedokrwienie powstaje, gdy zapotrzebowanie serca na tlen przewyższa jego dostawę, a aminy katecholowe działają na obie strony tego bilansu jednocześnie. Szczególnie narażeni są chorzy z chorobą wieńcową. Wpływ na ciśnienie zależy od leku: norepinefryna (α_1) je podnosi, a małe dawki epinefryny (β_2) mogą obniżać ciśnienie rozkurczowe i tym samym ciśnienie perfuzji wieńcowej.

Bibliografia: [1], [8]

08 ▪ KLINIKA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Wyjaśnij, kiedy podaje się epinefrynę drogą doszpikową.

Podczas resuscytacji dorosłego nie udaje się szybko uzyskać dostępu dożylnego. Dlaczego można wtedy rozważyć dostęp doszpikowy? Czy jest to standardowa pierwsza droga podania epinefryny w anafilaksji?

Odpowiedz osobno dla zatrzymania krążenia i dla anafilaksji:

Odpowiedź: Zatrzymanie krążenia: jama szpikowa zawiera niezapadające się naczynia połączone z krążeniem ogólnym, więc lek szybko dociera do krążenia centralnego; dawka jest taka sama jak dożylnie (1 mg co 3–5 min). U dorosłych najpierw próbuje się uzyskać dostęp dożylny.

Anafilaksja: nie jest to pierwsza droga. Epinefrynę podaje się domięśniowo w przednio-boczną powierzchnię uda (u dorosłych 0,5 mg, w razie potrzeby ponownie po 5 min).

Dlaczego: Dostęp doszpikowy jest pełnowartościowym dostępem naczyniowym, gdy nie udaje się uzyskać dostępu dożylnego. W anafilaksji podanie domięśniowe pozwala rozpocząć leczenie natychmiast, bez zakładania dostępu, i jest bezpieczniejsze niż szybki bolus dożylny, który grozi arytmią i przełomem nadciśnieniowym. Wlew dożylny stosuje się w anafilaksji opornej na leczenie, pod monitorowaniem.

Bibliografia: [3], [4], [9]

09 ▪ KLINIKA ● EGZAMINACYJNY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Uzasadnij wybór epinefryny w anafilaksji.

Po podaniu antybiotyku u pacjenta pojawiają się pokrzywka, duszność ze świstami i niedociśnienie.

Dla receptorów α_1, β_1 i β_2 uzupełnij ciąg: receptor → efekt → znaczenie kliniczne:

Odpowiedź: α_1 → skurcz naczyń → wzrost ciśnienia tętniczego, zmniejszenie obrzęku błon śluzowych (np. krtani) i pokrzywki.

β_1 → wzrost kurczliwości i częstości serca → zwiększenie rzutu serca we wstrząsie.

β_2 → rozkurcz oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych → ustąpienie duszności i zahamowanie reakcji.

Dlaczego sam salbutamol nie wystarcza?

Odpowiedź: Salbutamol działa tylko na β_2: rozszerza oskrzela, ale nie obkurcza naczyń, więc nie leczy niedociśnienia ani obrzęku, a może nawet nasilić spadek ciśnienia. Jest jedynie lekiem dodatkowym przy skurczu oskrzeli utrzymującym się po podaniu epinefryny.

Dlaczego: Anafilaksja jest reakcją wielonarządową: rozszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności współistnieją ze skurczem oskrzeli. Epinefryna działa na wszystkie te elementy jednocześnie, dlatego jest lekiem pierwszego wyboru, a leki przeciwhistaminowe i salbutamol jedynie ją uzupełniają.

Bibliografia: [3], [9]

TABELA REFERENCYJNA — AMINY KATECHOLOWE

LEK	DROGA PODANIA	TYPOWA DAWKA U DOROSŁYCH
epinefryna	i.m. (przednio-boczna powierzchnia uda)	anafilaksja: 0,5 mg (0,5 ml roztworu 1 mg/ml); w razie braku poprawy powtórzyć po 5 min
epinefryna	i.v. lub doszpikowo (i.o.)	zatrzymanie krążenia: 1 mg co 3–5 min w trakcie resuscytacji
norepinefryna	i.v. (wlew ciągły, najlepiej do żyły centralnej)	początkowo 0,4–0,8 mg/h, dalej wg ciśnienia tętniczego (zwykle 0,05–1 µg/kg m.c./min)
dobutamina	i.v. (wlew ciągły)	2–20 µg/kg m.c./min, dawkowanie wg odpowiedzi hemodynamicznej
dopamina	i.v. (wlew ciągły)	początkowo 2–5 µg/kg m.c./min, zwiększane stopniowo wg odpowiedzi hemodynamicznej

Uwaga: *dawki orientacyjne dla dorosłych wg ChPL i wytycznych; wlewy amin katecholowych dawkuje się pod stałym monitorowaniem ciśnienia tętniczego i rytmu serca (Bibliografia: [3], [4], [5], [6], [9], [24]).*

DZIAŁ II Wybiórczy agoniści receptorów α i β

10 ▪ TABELA ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Przyporządkuj leki do profili receptorowych.

Leki: fenylefryna, ksylometazolina, oksymetazolina, midodryna, salbutamol, fenoterol, indakaterol, izoprenalina (lek niezarejestrowany w Polsce). Każdy lek wpisz tylko raz. W uwadze o midodrynie podaj nazwę jej aktywnego metabolitu.

PROFIL	SUBSTANCJE	UWAGA O SELEKTYWNOŚCI
Przewaga α_1	fenylefryna, midodryna	Midodryna jest prolekiem – działa jej aktywny metabolit, deglimidodryna (wybiórczy agonista α_1)
Agoniści α stosowani do nosa	ksylometazolina, oksymetazolina	Pochodne imidazoliny pobudzające α_1 i α_2; po wchłonięciu mogą działać ogólnoustrojowo

PROFIL	SUBSTANCJE	UWAGA O SELEKTYWNOŚCI
Przewaga β_2	salbutamol, fenoterol, indakaterol	Wybiórczość względna – maleje wraz z dawką (tachykardia, drżenie, hipokaliemia)
Nieselektywni agoniści β (β_1 i β_2)	izoprenalina	Nieselektywny agonista β, bez działania na α; silnie pobudza serce

Dlaczego: Selektywność oznacza przewagę działania na jeden typ receptora, a nie wyłączność. Im większa dawka leku, tym wyraźniejsze stają się efekty na innych receptorach, dlatego nawet wybiórczy agoniści β_2 mogą przyspieszać pracę serca.

Bibliografia: [1], [10], [11], [12]

11 ▪ SCHEMAT

• PODSTAWOWY ▸ WYKŁAD

Uzupełnij schemat pobudzenia receptora α_1: w pierwszą lukę wpisz reakcję tkanki, w drugą – efekt czynnościowy.

α_1 → mięsień rozwieracz źrenicy → skurcz mięśnia rozwieracza → rozszerzenie źrenicy (mydriaza)

α_1 → naczynia w krążeniu ogólnym → skurcz tętniczek i żył → wzrost oporu i ciśnienia tętniczego

α_1 → naczynia błony śluzowej nosa → skurcz naczyń (splotów żylnych) → udrożnienie nosa

Dlaczego: We wszystkich trzech tkankach receptor α_1 wywołuje ten sam efekt komórkowy – skurcz mięśnia gładkiego. Różny jest jego skutek: skurcz promieniście ułożonych włókien rozwieracza poszerza źrenicę, a skurcz ściany naczynia zwęża jego światło. Wzrost ciśnienia może wywołać odruchową bradykardię.

Bibliografia: [1], [8]

12 ▪ TABELA

• KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Podaj zastosowania agonistów α i powiąż je z miejscem działania.

SUBSTANCJA	ZASTOSOWANIE	MIEJSCE DZIAŁANIA I EFEKT
Fenylefryna	Krople do oczu – rozszerzenie źrenicy do badania dna oka i zabiegów; i.v. – niedociśnienie w czasie znieczulenia	α_1 w mięśniu rozwieraczu źrenicy → mydriaza; α_1 w naczyniach → wzrost ciśnienia (możliwa odruchowa bradykardia)
Ksylometazolina / oksymetazolina	Krótkotrwałe (wg ChPL do 7–10 dni) zmniejszenie obrzęku błony śluzowej nosa w nieżycie nosa i zapaleniu zatok	Receptory α w naczyniach błony śluzowej nosa → skurcz naczyń → udrożnienie nosa
Midodryna	Ciężkie, objawowe niedociśnienie ortostatyczne (p.o.)	Deglimidodryna pobudza α_1 w tętniczkach i żyłach → wzrost ciśnienia w pozycji stojącej; ryzyko nadciśnienia w pozycji leżącej

Dlaczego rozszerzenie źrenicy po fenylefrynie nie oznacza porażenia akomodacji?

Odpowiedź: Fenylefryna pobudza receptory α_1 mięśnia rozwieracza źrenicy. Akomodacja zależy od mięśnia rzęskowego unerwionego przywspółczulnie (receptory M_3), na który fenylefryna nie działa, więc akomodacja zostaje zachowana – w przeciwieństwie do tropikamidu czy atropiny.

Dlaczego: Efekt agonisty α zależy od miejsca i drogi podania. Podanie miejscowe (do oka, do nosa) ogranicza działanie ogólnoustrojowe, ale go nie wyklucza – lek może się wchłonąć i np. podnieść ciśnienie tętnicze.

Bibliografia: [1], [10], [13], [14]

13 ▪ KLINIKA ● KLINICZNY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Wyjaśnij przyczynę nawracającej niedrożności nosa po nadużywaniu leku obkurczającego naczynia.

Pacjent od kilku tygodni kilka razy dziennie stosuje ksylometazolinę do nosa. Gdy działanie kolejnej dawki ustępuje, nos jest jeszcze bardziej niedrożny.

Jak nazywa się to zjawisko?

Odpowiedź: Polekowy nieżyt nosa (rhinitis medicamentosa) – obrzęk błony śluzowej „z odbicia” po przewlekłym stosowaniu leków obkurczających naczynia.

Wyjaśnij mechanizm tego zjawiska i podaj właściwe postępowanie:

Odpowiedź: Długotrwałe pobudzanie receptorów α prowadzi do tachyfilaksji i zaburzenia regulacji naczyń; po ustąpieniu działania leku pojawia się przekrwienie z odbicia, co skłania do częstszego stosowania. Postępowanie: odstawienie leku (często z donosowym glikokortykosteroidem) i przestrzeganie czasu stosowania podanego w ChPL.

Dlaczego: Lek obkurczający naczynia przynosi ulgę tylko na kilka godzin, a przy nadużywaniu błona śluzowa przestaje prawidłowo reagować i po każdej dawce obrzęk wraca silniejszy. Powstaje błędne koło: im częściej pacjent stosuje lek, tym bardziej go potrzebuje. Przerywa je dopiero odstawienie leku.

Bibliografia: [1], [14]

14 ▪ TABELA ● PODSTAWOWY ▸ WYKŁAD

Podziel agonistów β₂ według czasu działania i zastosowania.

Leki: salbutamol, fenoterol, terbutalina (lek niezarejestrowany w Polsce), rytodryna (lek niezarejestrowany w Polsce), salmeterol, indakaterol. Przyporządkuj je do krótko działających (SABA) i długo działających agonistów β₂ (LABA).

KATEGORIA	LEKI	ZASTOSOWANIE
SABA	salbutamol, fenoterol, terbutalina; rytodryna	Wziewnie: doraźne przerywanie skurczu oskrzeli i zapobieganie skurczowi powysiłkowemu; rytodryna – ogólnoustrojowo w tokolizie, nie wziewnie
LABA	salmeterol	Leczenie podtrzymujące 2 razy na dobę; w astmie wyłącznie z wziewnym glikokortykosteroidem (ICS); nie do leczenia doraźnego
LABA o bardzo długim działaniu	indakaterol	Leczenie podtrzymujące raz na dobę; w monoterapii tylko w POChP

Dlaczego: O roli leku decyduje nie tylko czas działania, lecz także szybkość jego początku i wskazanie. Salmeterol działa długo, ale zaczyna działać powoli, dlatego nie służy do przerywania duszności. Formoterol, długo działający agonista β₂ o szybkim początku działania, w połączeniu z ICS może być stosowany doraźnie w astmie.

Bibliografia: [11], [15], [16], [17]

15 ▪ TABELA ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Uzupełnij tabelę: efekty pobudzenia receptorów β₂ w poszczególnych tkankach.

MIEJSCE	EFEKT POBUDZENIA B_2	ZNACZENIE KLINICZNE
Oskrzela	Rozkurcz mięśniówki gładkiej	Rozszerzenie oskrzeli – leczenie astmy i POChP
Macica	Rozkurcz mięśniówki, osłabienie skurczów	Tokoliza – obecnie ograniczona ze względu na ryzyko sercowo-naczyniowe u matki
Naczynia	Rozszerzenie naczyń, zwłaszcza w mięśniach szkieletowych	Spadek oporu obwodowego i ciśnienia rozkurczowego, odruchowa tachykardia
Wątroba i mięśnie	Glikogenoliza; aktywacja Na^+/K^+-ATPazy w mięśniach	Hiperglikemia, hipokaliemia, drżenie mięśniowe
Przewód pokarmowy / pęcherz	Zmniejszenie napięcia i perystaltyki jelit; w pęcherzu rozkurcz wypieracza zależy głównie od β₃	Brak zastosowań agonistów β₂; w pęcherzu nadreaktywnym stosuje się agonistę β₃ (mirabegron)

Dlaczego: Receptor β₂ działa zawsze przez ten sam szlak (białko Gs, cAMP i kinaza PKA), ale efekt zależy od komórki: w mięśniach gładkich wywołuje rozkurcz, a w wątrobie i mięśniach szkieletowych zmienia metabolizm i transport jonów. Dlatego te same leki rozszerzają oskrzela, a jednocześnie mogą wywołać hipokaliemię, hiperglikemię i drżenie.

Bibliografia: [1], [2], [12]

16 ▪ ANALIZA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Omów wskazania i działania niepożądane agonistów β₂, odwołując się do mechanizmu ich działania.

Uwzględnij astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) i hamowanie czynności skurczowej macicy (tokolizę), a następnie wyjaśnij przyczynę tachykardii, drżenia mięśniowego i niepokoju.

Jakie są wskazania i ograniczenia stosowania agonistów β₂?

Odpowiedź: Astma: nie stosuje się samego SABA ani LABA – zawsze z ICS, bo agoniści β₂ nie leczą zapalenia. POChP: LABA (sam lub z długo działającym lekiem przeciwmuskarynowym) w leczeniu podtrzymującym, SABA doraźnie. Tokoliza: krótko (do 48 h), pozajelitowo, pod nadzorem specjalisty; postaci doustnych się nie stosuje.

Dlaczego działania niepożądane występują mimo względnej selektywności?

Odpowiedź: Tachykardia wynika z odruchu po rozszerzeniu naczyń, z pobudzenia receptorów β₂ w sercu oraz – przy większych dawkach – receptorów β₁. Drżenie jest skutkiem pobudzenia β₂ w mięśniach szkieletowych, a niepokój – ogólnoustrojowej aktywacji adrenergicznej. Mogą też wystąpić hipokaliemia i hiperglikemia.

Dlaczego: Leki wziewne działają głównie w oskrzelach, ale część dawki się wchłania i działa ogólnoustrojowo. Receptory β₂ występują także w sercu, naczyniach i mięśniach szkieletowych, więc część działań niepożądanych wynika z pobudzenia tego samego receptora w innym narządzie, a nie z utraty selektywności.

Bibliografia: [12], [15], [16], [17]

17 ▪ INTERAKCJE ● EGZAMINACYJNY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Wyjaśnij skutki jednoczesnego stosowania salbutamolu i propranololu.

Chory na astmę przyjmuje propranolol. Po inhalacji salbutamolu duszność ustępuje słabiej niż zwykle. Uwzględnij ryzyko związane ze zwiększaniem dawek salbutamolu oraz wpływ obu leków na stężenie potasu.

Na czym polega interakcja na poziomie receptora?

Odpowiedź: Propranolol jest nieselektywnym β-adrenolitykiem: kompetycyjnie blokuje receptory β₂ w oskrzelach, więc salbutamol działa słabiej. Sam propranolol może też wywołać skurcz oskrzeli – astma jest przeciwwskazaniem do jego stosowania.

Jakie mogą być następstwa kliniczne?

Odpowiedź: Zwiększanie dawek salbutamolu daje niepewną poprawę, opóźnia skuteczne leczenie i nasila działania ogólnoustrojowe. Wpływ na potas jest przeciwny: salbutamol przesuwa K^+ do komórek (hipokaliemia), a propranolol hamuje ten mechanizm. Należy oznaczyć stężenie potasu, zweryfikować leczenie β-adrenolitykiem i rozważyć lek o innym mechanizmie (np. ipratropium).

Dlaczego: Agonista i antagonista konkurują o te same receptory β₂, więc efekt zależy od proporcji ich stężeń. Pobudzenie β₂ w mięśniach szkieletowych aktywuje Na^+/K^+-ATPazę, która przesuwa potas z osocza do komórek bez jego utraty z organizmu; blokada β₂ działa odwrotnie.

Bibliografia: [1], [12]

TABELA REFERENCYJNA — WYBIÓRCZY AGONIŚCI RECEPTORÓW A I B

LEK	DROGA PODANIA	TYPOWA DAWKA U DOROSŁYCH
fenylefryna	krople do oczu (roztwór 10%)	1 kropla do worka spojówkowego przed badaniem lub zabiegiem (rozszerzenie źrenicy)

LEK	DROGA PODANIA	TYPOWA DAWKA U DOROSŁYCH
ksylometazolina	do nosa (aerozol 1 mg/ml)	1 dawka do każdego otworu nosowego do 3 razy na dobę, nie dłużej niż 10 dni
midodryna	p.o.	początkowo 1,25 mg 1–2 razy na dobę, w razie słabego efektu 2,5 mg 2–3 razy na dobę; maks. 30 mg/dobę
salbutamol	wziewnie (aerozol 100 µg/dawkę)	doraźnie 100–200 µg (1–2 inhalacje); maks. 200 µg 4 razy na dobę
indakaterol	wziewnie (proszek do inhalacji)	150 µg raz na dobę; maks. 300 µg raz na dobę

Uwaga: *dawki orientacyjne dla dorosłych wg ChPL; dawkę dobiera się do wskazania i odpowiedzi klinicznej (Bibliografia: [10], [11], [12], [13], [14]).*

DZIAŁ III Sympatykomimetyki o działaniu mieszanym

18 ▪ UZUPEŁNIANIE ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Dokończ zdania opisujące sympatykomimetyki o działaniu mieszanym.

Przedstawiciele: efedryna i pseudoefedryna. Rozróżnij działanie bezpośrednie i pośrednie oraz efekty obwodowe i ośrodkowe.

Działanie bezpośrednie polega na pobudzaniu receptorów adrenergicznych α i β; jest wyraźne w przypadku efedryny, a słabe w przypadku pseudoefedryny.

Główny składnik działania pośredniego polega na uwalnianiu noradrenaliny z zakończeń współczulnych – lek jest wychwytywany do neuronu i wypiera przekaźnik z pęcherzyków.

Przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powoduje ośrodkowe pobudzenie: bezsenność, niepokój, drżenie, a w dużych dawkach objawy psychotyczne; efedryna działa ośrodkowo silniej niż pseudoefedryna.

Dlaczego: Działanie bezpośrednie nie zależy od zapasów przekaźnika, natomiast pośrednie – tak, ponieważ lek jedynie uwalnia noradrenalinę zgromadzoną w neuronie. Efedryna łatwiej niż pseudoefedryna przenika do ośrodkowego układu nerwowego, dlatego silniej działa pobudzająco.

Bibliografia: [1], [8], [18]

19 ▪ TABELA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Omów zastosowania sympatykomimetyków o działaniu mieszanym i ograniczenia ich stosowania.

W ostatnim wierszu uwzględnij zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) i zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych (RCVS). Pod tabelą podaj najważniejsze przeciwwskazania do stosowania pseudoefedryny.

ZAGADNIENIE	SUBSTANCJA I ZASTOSOWANIE	OGRANICZENIE LUB RYZYKO
Niedrożność nosa	Pseudoefedryna p.o. (zwykle w preparatach złożonych) – krótkotrwałe zmniejszenie obrzęku błony śluzowej nosa i zatok	Leczenie wyłącznie objawowe; wzrost ciśnienia i częstości serca, bezsenność, niepokój, zatrzymanie moczu
Niedociśnienie okołooperacyjne	Efedryna i.v. – niedociśnienie w znieczuleniu podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym	Tachykardia, arytmie, nadmierny wzrost ciśnienia; tachyfilaksja; interakcja z inhibitorami MAO
Objawy neurologiczne po pseudoefedrynie	Pseudoefedryna w lekach na przeziębienie i nieżyt nosa	Rzadko PRES i RCVS (ryzyko udaru); nagły silny ból głowy, wymioty, splątanie, drgawki lub zaburzenia widzenia – natychmiast odstawić lek

Jakie są najważniejsze przeciwwskazania do stosowania pseudoefedryny?

Odpowiedź: Ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężka choroba wieńcowa, ciężka ostra lub przewlekła choroba nerek albo niewydolność nerek oraz stosowanie inhibitorów MAO obecnie lub w ciągu ostatnich 14 dni.

Dlaczego: Pseudoefedryna obkurcza naczynia nie tylko w nosie, lecz w całym organizmie, dlatego podnosi ciśnienie i może wywołać skurcz naczyń mózgowych. Z tego powodu przeciwwskazania dotyczą głównie chorób układu krążenia i nerek. Ostrożności wymagają m.in. jaskra z wąskim kątem przesączania, nadczynność tarczycy, cukrzyca i rozrost gruczołu krokowego.

Bibliografia: [18], [19], [20]

20 ▪ INTERAKCJE ● ZAAWANSOWANY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Wyjaśnij, jak zapasy noradrenaliny w zakończeniach nerwowych wpływają na działanie sympatykomimetyków o działaniu mieszanym.

Dlaczego po powtarzanym podaniu efedryny może wystąpić tachyfilaksja?

Odpowiedź: Efedryna działa częściowo przez uwalnianie noradrenaliny. Powtarzane dawki wyczerpują łatwo dostępną pulę przekaźnika, a jej odtworzenie wymaga czasu, więc każda kolejna dawka działa słabiej. Przy braku odpowiedzi stosuje się lek o działaniu bezpośrednim, np. fenylefrynę.

Dlaczego pseudoefedryna może być niebezpieczna u chorego przyjmującego inhibitor monoaminooksydazy (MAO)?

Odpowiedź: Inhibitor MAO hamuje rozkład noradrenaliny, więc w zakończeniach nerwowych gromadzą się jej duże zapasy. Pseudoefedryna gwałtownie je uwalnia, co może wywołać przełom nadciśnieniowy, arytmie, a nawet krwotok śródczaszkowy. Skojarzenie jest przeciwwskazane w trakcie leczenia inhibitorem MAO i przez 14 dni po jego odstawieniu.

Dlaczego: Siła działania pośredniego zależy od ilości noradrenaliny zmagazynowanej w neuronie – lek nie wytwarza przekaźnika, tylko uwalnia to, co jest w zapasie. Gdy zapasy są wyczerpane, efekt słabnie (tachyfilaksja), a gdy są nadmiernie duże (po inhibitorze MAO), uwolnienie staje się niebezpiecznie silne. Interakcja dotyczy więc uwalnianej noradrenaliny, a nie metabolizmu samej pseudoefedryny.

Bibliografia: [1], [18], [19]

TABELA REFERENCYJNA — SYMPATYKOMIMETYKI O DZIAŁANIU MIESZANYM

LEK	DROGA PODANIA	TYPOWA DAWKA U DOROSŁYCH
efedryna	i.v. (po rozcieńczeniu)	niedociśnienie w znieczuleniu: 2,5–5 mg powoli (maks. 10 mg w dawce), w razie potrzeby co 3–4 min do łącznie 30 mg
efedryna	i.m. lub s.c.	skurcz oskrzeli: 12,5–25 mg; maks. 150 mg/dobę w dawkach podzielonych
pseudoefedryna	p.o.	60 mg co 4–6 h; maks. 240 mg/dobę

Uwaga: *dawki orientacyjne dla dorosłych wg ChPL; dawkę dobiera się do wskazania i odpowiedzi klinicznej, a efedrynę i.v. podaje się pod kontrolą ciśnienia tętniczego (Bibliografia: [18], [19], [20]).*

DZIAŁ IV Leki ośrodkowe o działaniu pośrednim

21 ▪ MECHANIZM ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Opisz mechanizmy działania pośredniego sympatykomimetyków oraz mechanizm działania metylofenidatu i modafinilu.

Jakie są trzy sposoby zwiększania stężenia monoamin w szczelinie synaptycznej?

Odpowiedź: (1) Zwiększenie uwalniania przekaźnika z zakończeń nerwowych (np. efedryna); (2) hamowanie wychwytu zwrotnego przez transportery błonowe (np. metylofenidat); (3) hamowanie rozkładu enzymatycznego, głównie przez MAO (np. selegilina).

Na czym polega główny mechanizm działania metylofenidatu?

Odpowiedź: Blokuje transportery dopaminy (DAT) i noradrenaliny (NET), hamując wychwyt zwrotny; zwiększa stężenie tych przekaźników w szczelinie synaptycznej, zwłaszcza w prążkowiu i korze przedczołowej. Nie wywołuje istotnego uwalniania przekaźnika z pęcherzyków.

Jaki jest potwierdzony punkt uchwytu modafinilu i co pozostaje niewyjaśnione w jego działaniu?

Odpowiedź: Modafinil wiąże się z transporterem dopaminy (DAT) i hamuje wychwyt zwrotny dopaminy. Pełny mechanizm podtrzymywania czuwania nie jest wyjaśniony – opisywano wpływ na układy noradrenergiczny, histaminergiczny, oreksynowy i glutaminianergiczny.

Dlaczego: Wszystkie trzy mechanizmy prowadzą do większego stężenia przekaźnika w synapsie, ale różnymi drogami: przez wzmożone uwalnianie, wolniejsze usuwanie albo wolniejszy rozkład. Metylofenidat i modafinil blokują transportery, czyli wydłużają działanie przekaźnika uwolnionego w sposób fizjologiczny.

Bibliografia: [1], [21], [22]

22 ▪ TABELA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Podaj wskazania i najważniejsze zagrożenia związane ze stosowaniem metylofenidatu i modafinilu.

Uwzględnij zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i narkolepsję. Pamiętaj, że nie każde z tych wskazań dotyczy obu leków.

SUBSTANCJA	GŁÓWNE WSKAZANIE	NAJWAŻNIEJSZE ZAGROŻENIA
Metylofenidat	ADHD u dzieci od 6 lat i młodzieży (niektóre preparaty także u dorosłych), w ramach kompleksowego leczenia; w UE niezarejestrowany w narkolepsji	Zmniejszenie apetytu i masy ciała, spowolnienie wzrastania, bezsenność, wzrost ciśnienia i częstości serca, lęk, tiki, rzadko psychoza; ryzyko nadużywania
Modafinil	Nadmierna senność u dorosłych z narkolepsją; w UE niezarejestrowany w ADHD	Ból głowy, bezsenność, nerwowość, objawy psychiczne, kołatanie serca, nadciśnienie, arytmie; ciężkie reakcje skórne (SJS, DRESS); indukcja CYP3A4/5; ryzyko nadużywania

Dlaczego: Oba leki nasilają przekaźnictwo katecholaminergiczne, ale ich zarejestrowane wskazania są różne, ponieważ skuteczność potwierdzono w innych chorobach. Pobudzenie współczulne tłumaczy działania sercowo-naczyniowe i bezsenność; ciężkie reakcje skórne po modafinilu mają inny, immunologiczny mechanizm.

Bibliografia: [8], [21], [22], [23]

23 ▪ ANALIZA ● ZAAWANSOWANY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Wyjaśnij, dlaczego lek psychostymulujący może zmniejszać impulsywność u chorych z ADHD.

Opisz ciąg: zmiana przekaźnictwa → funkcje wykonawcze → zachowanie:

Odpowiedź: Metylofenidat blokuje DAT i NET, zwiększając stężenie dopaminy i noradrenaliny w korze przedczołowej i prążkowiu → poprawa funkcji wykonawczych (uwaga, pamięć operacyjna, hamowanie reakcji) → mniejsza impulsywność i nadruchliwość, dłuższe skupienie uwagi.

Dlaczego: Kora przedczołowa działa jak hamulec zachowania – pozwala zatrzymać nieprzemyślaną reakcję. Umiarkowany wzrost stężenia dopaminy i noradrenaliny poprawia jej pracę, a zbyt duży ją pogarsza (zależność w kształcie odwróconej litery U), dlatego dawkę dobiera się indywidualnie. Określenie „lek pobudzający" dotyczy przekaźnictwa, a nie zachowania pacjenta.

Bibliografia: [1], [8], [21]

24 ▪ INTERAKCJE ● EGZAMINACYJNY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

Wyjaśnij interakcję modafinilu z doustną antykoncepcją hormonalną.

Modafinil może indukować enzymy cytochromu P450 (CYP), w tym CYP3A4/5. Wyjaśnij, jak zmienia się stężenie hormonów we krwi i jakie ma to znaczenie kliniczne.

Opisz mechanizm: enzym → stężenie hormonów → skuteczność:

Odpowiedź: Modafinil indukuje CYP3A4/5 → przyspieszony metabolizm etynyloestradiolu i progestagenu obniża ich stężenie we krwi → maleje skuteczność antykoncepcji (ryzyko owulacji i ciąży). Należy stosować inną lub dodatkową metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po odstawieniu modafinilu.

Dlaczego: Indukcja zwiększa ilość enzymu, więc drugi lek jest szybciej rozkładany i przy tej samej dawce osiąga mniejsze stężenie we krwi. Jest to interakcja farmakokinetyczna, niezależna od działania sympatykomimetycznego. Indukcja ustępuje stopniowo, dlatego dodatkową antykoncepcję stosuje się jeszcze po zakończeniu leczenia.

Bibliografia: [22]

TABELA REFERENCYJNA — LEKI OŚRODKOWE O DZIAŁANIU POŚREDNIM

LEK	DROGA PODANIA	TYPOWA DAWKA U DOROSŁYCH
metylofenidat (dorośli)	p.o. (kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu)	ADHD: początkowo 10 mg raz na dobę, zwiększanie co tydzień o 10 mg; maks. 1 mg/kg m.c./dobę, nie więcej niż 80 mg/dobę
metylofenidat (dzieci od 6 lat)	p.o. (kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu)	ADHD: dawkę zwiększa się stopniowo co tydzień; maks. 60 mg/dobę
modafinil	p.o.	narkolepsja: 200 mg/dobę raz rano lub 100 mg rano i 100 mg w południe; maks. 400 mg/dobę

Uwaga: *dawki orientacyjne wg ChPL; leczenie metylofenidatem rozpoczyna i nadzoruje lekarz doświadczony w leczeniu ADHD (Bibliografia: [21], [22]).*