KURS FARMAKOLOGII · MODUŁ 3

Leki sympatykomimetyczne

Receptory, mechanizmy i zastosowania kliniczne

Agoniści α i β · Aminy katecholowe · Działanie mieszane · Leki ośrodkowe · Interakcje leków

ZESZYT ĆWICZEŃ

JAK KORZYSTAĆ Z ZESZYTU

Ten zeszyt towarzyszy nagraniom kursu. Pola ▸ **Wykład** *uzupełniaj na bieżąco podczas oglądania, a zadania* + **Rozszerzenie** *rozwiązuj po wykładzie — pogłębiają temat poza nagraniem. Pisz własnymi słowami: liczy się zrozumienie mechanizmu, nie wierne przepisanie. Odpowiedzi sprawdzisz w osobnym kluczu, w którym znajdziesz też wyjaśnienia „dlaczego”.*

- ● **Podstawowy** poziom podstawowy
- ● **Zaawansowany** poziom pogłębiony
- ● **Kliniczny** zastosowanie kliniczne
- ● **Egzaminacyjny** poziom egzaminacyjny
- ▸ **Wykład** uzupełniane na nagraniu
- \+ **Rozszerzenie** materiał poza wykładem

Ćwiczenia

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		
α_2		
β_1		
β_2		
β_3		

Uwaga: *Receptor α_2 występuje nie tylko w zakończeniach presynaptycznych – podaj również jego lokalizację postsynaptyczną i ośrodkową. Dla β_3 podaj dwie lokalizacje: jedną związaną z metabolizmem, drugą w układzie moczowym.*

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		
α_2		
β_1 / β_2 / β_3		

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		
Norepinefryna		

SUBSTANCJA	RECEPTORY I PRZEWAŻAJĄCE DZIAŁANIE	DROGA PODANIA
Dobutamina		
Dopamina		

Uwaga: *Selektywność jest względna. Dobutamina działa głównie na β_1, ale wpływa również na inne receptory.*

04 ▪ TABELA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Podaj najważniejsze wskazania każdej substancji i uzasadnij je mechanizmem działania.

SUBSTANCJA	WSKAZANIE	UZASADNIENIE
Epinefryna		
Norepinefryna		
Dobutamina		
Dopamina		

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		
Pośrednie		
Większe		

Dlaczego zwiększenie diurezy nie dowodzi, że dopamina chroni nerki?

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–____ 2–____ 3–____ 4–____

Uzasadnij dwie wybrane pary, wskazując receptor i efekt.

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:

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:

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:

Dlaczego sam salbutamol nie wystarcza?

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		
Agoniści α stosowani do nosa		
Przewaga β_2		
Nieselektywni agoniści β (β_1 i β_2)		

Uwaga: *Albuterol to amerykańska nazwa salbutamolu, a isoproterenol – izoprenaliny; nie są to osobne substancje.*

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 → _____ → _____

α_1 → naczynia w krążeniu ogólnym → _____ → _____

α_1 → naczynia błony śluzowej nosa → _____ → _____

12 ▪ TABELA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Podaj zastosowania agonistów α i powiąż je z miejscem działania.

SUBSTANCJA	ZASTOSOWANIE	MIEJSCE DZIAŁANIA I EFEKT
Fenylefryna		
Ksylometazolina / oksymetazolina		
Midodryna		

Dlaczego rozszerzenie źrenicy po fenylefrynie nie oznacza porażenia akomodacji?

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?

Wyjaśnij mechanizm tego zjawiska i podaj właściwe postępowanie:

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		
LABA		
LABA o bardzo długim działaniu		

Uwaga: *Czas działania to nie to samo co szybkość początku działania. Zastanów się, czy każdy z tych leków stosuje się wziewnie.*

15 ▪ TABELA ● ZAAWANSOWANY ▸ WYKŁAD

Uzupełnij tabelę: efekty pobudzenia receptorów β₂ w poszczególnych tkankach.

MIEJSCE	EFEKT POBUDZENIA B_2	ZNACZENIE KLINICZNE
Oskrzela		
Macica		

MIEJSCE	EFEKT POBUDZENIA B_2	ZNACZENIE KLINICZNE
Naczynia		
Wątroba i mięśnie		
Przewód pokarmowy / pęcherz		

16 ▪ ANALIZA ● KLINICZNY ▸ WYKŁAD

Omów wskazania i działania niepożądane agonistów β_2, 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 β_2?

Dlaczego działania niepożądane występują mimo względnej selektywności?

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?

Jakie mogą być następstwa kliniczne?

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)
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...

Główny składnik działania pośredniego polega na...

Przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powoduje...

Uwaga: *Uwzględnij różnice między efedryną a pseudoefedryną w sile działania ośrodkowego i w udziale obu mechanizmów.*

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		
Niedociśnienie okołooperacyjne		
Objawy neurologiczne po pseudoefedrynie		

Jakie są najważniejsze przeciwwskazania do stosowania pseudoefedryny?

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?

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

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?

Na czym polega główny mechanizm działania metylofenidatu?

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

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		
Modafinil		

23 ▪ ANALIZA ● ZAAWANSOWANY + ROZSZERZENIE · POZA WYKŁADEM

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

Opisz ciąg: zmiana przekaźnictwa → funkcje wykonawcze → zachowanie:

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:

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]).*

Po zakończeniu pracy sprawdź odpowiedzi w osobnym kluczu. Wróć do zadań, w których nie udało ci się powiązać receptora z efektem narządowym.