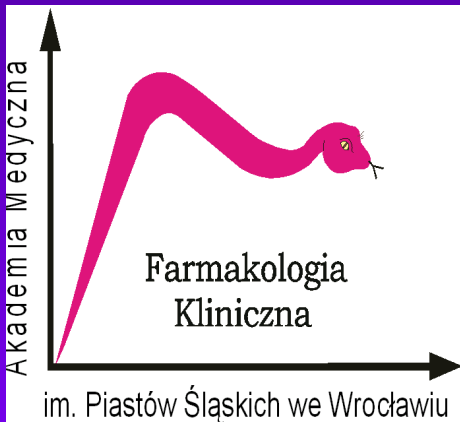


Leki autonomicznego układu nerwowego- współczulnego



Typy, podtypy, rozmieszczenie receptorów adrenergicznych

- α
 - α_1 - głównie mięśnie gładkie
pobudzenie- skurcz mięśni gładkich
 - α_2 - receptor presynaptyczny
pobudzenie- zahamowanie wydzielania noradrenaliny
lub innych przekaźników z zakończenia
presynaptycznego

Typy, podtypy, rozmieszczenie receptorów adrenergicznych

- β :

β_1 - głównie **mięsień sercowy**

pobudzenie- \uparrow siły i częstości skurczów mięśnia sercowego i aktywacja lipazy lipoproteinowej

β_2 - głównie **mięśnie gładkie**

pobudzenie- rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych, przewodu pokarmowego, aktywacja fosforylasy glikogenu

β_3 - głównie komórki tkanki tłuszczowej

pobudzenie- nasilenie lipolizy

Leki pobudzające głównie receptory α -adrenergiczne

- nieselektywne (noradrenalina, adrenalina, nafazolina)
- agoniści α_1 - fenylefryna, metoksamina
- agoniści α_2 - klonidyna, korbadryna

Właściwości farmakokinetyczne noradrenaliny (NA)

- rozkładana w kwaśnym pH soku żołądkowego
- krótki biologiczny okres półtrwania (około 20 s)
- stosowana w postaci wlewu kroplowego pod stałą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi
- nie przenika do OUN

Działanie farmakologiczne NA

1) Głównie na receptory α - adrenergiczne:

- zwężenie tętnic, żył i zwieraczy naczyń włosowatych- wzrost oporu obwodowego głównie naczynia trzewi brzusznych, nerek, skóry i błon śluzowych (**znaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi**)
- podana dotkankowo, zwłaszcza podskórnie-
martwica
- skurcz mięśni gładkich macicy ciężarnej

Działanie farmakologiczne NA



- 2) W mniejszym stopniu działa na receptory β -adrenergiczne
- zwiększenie kurczliwości i pobudliwości serca, przyśpieszenie jego akcji
 - **NIEZNACZNIE** zwiotcza mięśnie gładkie oskrzeli i jelit

Zastosowanie NA



- w celu zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi w zapaści naczyniowej (np. wstrząs pochodzenia sercowego, uczuleniowego)
- miejscowo w celu przedłużenia czasu działania środków miejscowo znieczulających i zmniejszenia krwawienia podczas zabiegu

Przeciwwskazania do podania NA



- miażdżyca
- nadciśnienie tętnicze
- niewydolność mięśnia sercowego
- nadczynność tarczycy

Zastosowanie leków pobudzających głównie receptory α -adrenergiczne

- miejscowo w celu zmniejszenia przekrwienia spojówek i błon śluzowych (Ksylometazolina, Nafazolina, Fenylefryna, Mefentermina)
- miejscowo łącznie ze środkiem znieczulającym (Korbadryna)
- ogólnoustrojowo w celu zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi w zapaści naczyniowej (Fenylefryna, Metoksamina)

Leki pobudzające receptory β -adrenergiczne

- nie selektywne
- selektywne
 - agoniści receptora β_1
 - agoniści receptora β_2

Zastosowanie leków pobudzających receptory β -adrenergiczne

- (Izoproterenol, dobutamina, ksamoterol(agoantagonista))
- (salbutamol, fenoterol, formoterol, salmeterol, ritodryna)
- **kardiologia**- blok przedsionkowo-komorowy, rzadkoskurcz zatokowy
- **pulmonologia**- dychawica oskrzelowa (powodują rozkurcz oskrzeli, ale również hamują wyzwalamie mediatorów reakcji alergicznych z komórek tucznych, przyspieszają transport rzęskowy, zmniejszają przepuszczalność drobnych naczyń płucnych)
- **położnictwo**- hamują nadmierną kurczliwość macicy (ciążą wysokiego ryzyka)
- **angiologia**- choroba Bürgera, choroba Raynauda

Leki działające nieselektywnie

- Izoprenalina- stosowana głównie w kardiologii, w pulmonologii rzadko (silnie działa, podaje się tylko podjęzykowo lub w postaci aerozoli)
- Orciprenalina (Astmopent)- działa dłużej od izoprenaliny, silniej działa na receptor β_2 -adernergiczny

Oba leki można stosować w reanimacji (pobudzenie akcji mięśnia sercowego)

Agoniści receptora β_1 -adrenergicznego

Dobutamina:

- działa na **mięsień sercowy**, w przeciwieństwie do innych amin katecholowych **nie wpływa na ciśnienie tętnicze krwi oraz nie zaburza rytmu serca**
- podaje się ją we wlewie kroplowym z powodu wstrząsu pochodzenia sercowego (zawał serca, po operacjach kardiochirurgicznych), septycznego

Agoniści receptora β_2 -adrenergicznego stosowani w położnictwie

- Salbutamol
- Fenoterol

Agoniści receptora β_2 -adrenergicznego stosowani w angiologii

- Bometan

Agoniści receptora β_2 -adrenergicznego stosowani w pulmonologii

krótco działające ($t_{0,5}$ poniżej 12 godz.)

- Salbutamol (Ventolin)
- Terbutalina
- Fenoterol (Berotec)

długo działające ($t_{0,5}$ powyżej 12 godz.)

- Salmeterol (Serevent)
- Formeterol

Przeciwwskazania do podawanie agonistów receptora β -adrenergicznego

- częstoskurcz
- niewydolność wieńcowa
- nadczynność tarczycy

Leki pobudzające receptory α - i β -adrenergiczne

- Adrenalina (Epinefryna)
- Dopamina
- Efedryna

Działanie farmakologiczne adrenalin

- Skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych (słabiej od NA)
- +
- Identyczne jak agoniści receptorów β -adrenergicznych, jednak po fazie skurczu następuje rozkurcz naczyń krwionośnych na skutek pobudzenia receptora β_2

NIE STOSOWAĆ DO HAMOWANIA KRWOTOKÓW Z NOSA

- Powoduje skurcz mięśnia macicy (α_1)

Droga podania- pozajelitowo (s.c.), Krótki biologiczny okres półtrwania

ADRENALINA



ZASTOSOWANIE - nagłe stany zagrożenia życia:

- Wstrząs anafilaktyczny
- Nagłe zatrzymanie akcji serca
- Niekiedy w napadach astmy oskrzelowej
- Dodatek do roztworów środków miejscowo znieczulających w celu przedłużenia ich działania

PRZECIWWSKAZANIA

- Miażdżyca naczyń krwionośnych
- Nadciśnienie tętnicze
- Niewydolność serca
- Cukrzyca
- Nadczynność gruczołu tarczowego

Działanie dopaminy

- Pobudzenie receptorów α_1 -adrenergicznych w naczyniach krwionośnych (przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- Pobudzenie receptorów β_1 -adrenergiczne
- Pobudzenie receptorów dopaminergicznych (rozszerzenie naczyń nerkowych, wieńcowych, trzewnych, mózgowych)
- Uwalnianie endogennej NA

DOPAMINA



- Działanie zależne od podanej dawki leku
2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min.- działanie moczopędne
5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min.- działanie moczopędne i nasercowe
powyżej 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min.- działanie moczopędne, nasercowe oraz naczyniowe
- Zastosowanie: we wlewie kroplowym we wstrząsie pochodzenia sercowego
- Działania niepożądane: przyśpieszenie akcji serca, zaburzenia jego rytmu, nudności, wymioty

Efedryna

(alkaloid z *Ephedra vulgaris*- prześl zwyczajna)

- uwalnia endogenną NA z ziarnistości neuronalnych (działa na receptory α)
- bezpośrednio słabo pobudza receptory β -adrenergiczne
- wchłania się z przewodu pokarmowego
- działa słabiej, ale dłużej od NA

Efedryna



- Działanie: zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, przyśpieszenie czynności serca, zwężenie naczyń krwionośnych, rozszerzenie oskrzeli, pobudzenie OUN
- Zastosowanie: stany podciśnienia, zapobiegawczo w dychawicy oskrzelowej, w bloku przedsionkowo-komorowym, krople do nosa i oczu, podana łącznie z lekami przeciwhistaminowymi znosi senność

Środki pobudzające układ współczulny o przeważającym działaniu ośrodkowym (np. amfetamina)

- Pochodne β -fenyloetyloaminy
- Uwalniają dopaminę i NA z ziarnistości neuronalnych (podniecenie psychoruchowe, bezsenność, pobudzenie ośrodka oddechowego i naczynioruchowego, zmniejszenie łaknienia (z powodu hiperglikemii))
- Dłużej podawane wywołują zależność psychiczną

Leki pobudzające układ współczulny zmniejszające łaknienie (anorexigenica)

- Leki te słabiej pobudzają OUN
- Chlorfentermina
- Fentermina
- Mazindol

może wywołać bezsenność, drżenia mięśniowe, zaparcia, przyśpieszenie czynności serca, upośledzić sprawność psychofizyczną u kierowców

Leki hamujące układ współczulny



- Leki blokujące receptory adrenergiczne (leki adrenolityczne)
- Leki znoszące przewodnictwo w strukturach presynaptycznych (leki sympatolityczne)

Leki adrenolityczne

Antagoniści receptorów α -adrenergicznych

1. Nieselektywne (fentolamina, tolazolina, alkaloidy sporyszu)
2. Antagoniści receptora α_1 (prazosyna, doksazosyna (Cardura), terazosyna, urapidil)
3. Antagoniści receptora α_2 (idazoksan, johimbina)

Leki adrenolityczne

Antagoniści receptorów β -adrenergicznych

1. Nie selektywne (propranolol, oksprenolol, sotalol, alprenolol, timolol, pindolol, nadolol)
2. Antagoniści β_1 (atenolol, metoprolol, acebutolol, praktolol)

Antagoniści receptorów α i β

Antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego

- Selektywna blokada receptora α_1 w błonie mięśniowej trzonu gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego- poprawienie parametrów urodynamicznych i zmniejszenie dolegliwości w łagodnym przerośnie gruczołu krokowego
- Główne działanie niepożądane- hipotonia ortostatyczna po podaniu pierwszej dawki („efekt pierwszej dawki”)

Antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego



- Działanie zwiotczające mięśnie gładkie naczyń krwionośnych (zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego)- leczenie nadciśnienia tętniczego
- Zmniejszanie zastoju w krążeniu płucnym (poprzez ograniczenie napełniania lewej komory serca)- leczenie niewydolności mięśnia sercowego
- Poprawienie gospodarki lipidowej (podwyższają stężenie HDL, obniżają LDL)

Antagoniści receptorów α_1 - i α_2 - adrenergicznych

- Zastosowanie- stany skurczowe naczyń obwodowych (choroba Raynauda, choroba Bürgera), przed i podczas operacji gruczołaka rdzenia nadnerczy w celu zapobieżenia przełomowi nadciśnieniowemu
- Działania niepożądane: przyśpieszenie czynności serca, zaburzenia rytmu serca, podciśnienie, rozszerzenie naczyń skóry, zwiększenie kurczliwości jelit, uczynnienie choroby wrzodowej (zwiększone wydzielanie HCl poprzez uwalnianie histaminy)

Alkaloidy sporyszu

- Ergotamina i ergotoksyna- powodują skurcz mięśnia macicznego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych
Zastosowanie: napady migreny, w położnictwie po wydaleniu łożyska, w krwawieniach połogowych, po poronieniu i wyłyżeczkowaniu
- Dihydropochodne- znacznie słabiej kurczą mięśnie gładkie, działają depresyjnie na ośrodek naczynioruchowy, można stosować w leczeniu niektórych postaci nadciśnienia tętniczego (nadczynność gruczołu tarczowego, okres przekwitania u kobiet), również w migrenie

Leki blokujące receptory β -adrenergiczne (β -blokery)

- Zwalniają czynność serca
- Hamują przewodnictwo przedsionkowo-komorowe
- Zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego
- Hamują uwalnianie reniny

W wyniku tego zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi

- Zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy
- Zmniejszają wydzielanie insuliny

β -adrenolityki będące stabilizatorami błony komórkowej w mięśniu sercowym (wpływ chinidynopodobny)- propranolol, alprenolol, oksprenolol, acebutolol

β -adrenolityki mające wewnętrzną aktywność adrenergiczną (słabo pobudzają receptor β -adrenergiczny)- leki te mają mniejsze działanie chronotropowe (korzystne w niewydolności krążenia)- alprenolol, oksprenolol, pindolol, praktolol

Zastosowanie β -adrenolityków

- Zaburzenia rytmu serca z powodu nadpobudliwości
- Choroba niedokrwienna serca (zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy)
- Nadciśnienie tętnicze (zmniejszona pojemność wyrzutowa i minutowa serca, zmniejszenie aktywności reninowej osocza)
- Jaskra (Timolol)
- Nadczynność gruczołu tarczowego (znoszą nasiloną aktywność układu współczulnego)

PROPRANOLOL również hamuje obwodową konwersję tyroksyny do trójiodotyroniny

Działania niepożądane β -adrenolityków

- Zwolnienie czynności serca, zmniejszenie jego kurczliwości (nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi)
- Zaburzenia przewodnictwa w układzie bodźco-przewodzącym serca
- Skurcz oskrzeli
- Uczucie zmęczenia
- Zaburzenia snu
- Depresja
- Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego
- Zwiększenie stężenia trójglicerydów
- Zmniejszenie stężenia HDL

Leki blokujące receptory α - i β -adrenergiczne

LABETALOL

- Blokuje receptory α_1 , β_1 i β_2 -adrenergiczne
- Zastosowanie- nadciśnienie tętnicze, przed operacją guza chromochłonnego nadnerczy

Leki sympatolityczne

hamują czynność presynaptycznych struktur w zakończeniach nerwów współczulnych

Stosowane głównie w leczeniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego

- Mechanizm działania:
 1. Wydalanie NA z ziarnistości magazynujących (rezerpina)
 2. Utrudnienie gromadzenia NA (guanetydyna)
 3. Zaburzenia procesu syntezy NA (metyldopa)
 4. Hamowanie wyzwalań NA poprzez pobudzenie receptora α_2 -adrenergicznego (klonidyna)

Wpływ pożywienia na farmakokinetykę B-adrenolityków

Jednoczesne spożywanie posiłków bogato tłuszczowych (np. bekon, masło, smalec, smażone jajka)

Przyspieszenie i zwiększenie wchłaniania leków z przewodu pokarmowego w wyniku rozpuszczania leku w tłuszczach emulgowanych przez kwasy żółciowe

Wzrost stężenia leku we krwi (nawet kilkukrotnie)

Bradykardia, zaburzenie przewodzenia serca, niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca

- Przyjmowanie leku co najmniej 2h przed posiłkiem
- Alprenolol, Atenolol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol

Interakcje B-adrenolityków z alkoholem:

Przewlekłe spożywanie
alkoholu

Obniżenie dostępności leku
poprzez zwiększenie jego
metabolizmu

Osłabione działanie
farmakologiczne

- Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol