

## B. UKŁAD KATECHOLAMINOWY

Neuromediatorami w obwodowym układzie współczulnym są dwie aminy katecholowe — noradrenalina i adrenalina. Obydwa te związki działają na receptory zasynaptyczne  $\alpha$  i  $\beta$  (str. 167). Receptory te należą czynnościowo do układu współczulnego, mimo że znajdują się na błonie komórki wykonawczej (p. synapsa adrenergiczna, ryc. III.9).

Noradrenalina pełni rolę synaptycznego przekaźnika impulsów z nerwów współczulnych do komórki wykonawczej, adrenalina zaś jest wydzieloną dokrewną — hormonem. Noradrenalina powstaje w zakończeniach obwodowych nerwów współczulnych, a adrenalina w komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy i ciałek przyzwojowych (ryc. III.3). W zakończeniach nerwowych nie ma syntezy adrenaliny, ponieważ brak jest tam N-metylotransferazy — enzymu przekształcającego noradrenalinę w adrenalinę.

Obydwie wspomniane katecholaminy nieustannie krążą we krwi. Ich poziom w osoczu w stanie spoczynkowym jest niski; dla noradrenaliny wynosi on 0,33—1,6  $\mu\text{g/l}$ , natomiast dla adrenaliny 0,17—0,63  $\mu\text{g/l}$  osocza. Dopiero w stanie pobudzenia ośrodków nerwowych neurohormony te wydzielane są intensywnie i poziom ich we krwi wzrasta 5—10-krotnie.

W świetle teorii receptorowej regulacja adrenergiczna ma zatem charakter dwureceptorowy. Neuromediatorzy tego układu — jak wspomniano — działają na obydwa receptory komórek wykonawczych (działanie ambireceptorowe), ale z różną aktywnością — adrenalina działa silnie na obydwa receptory, noradrenalina wielokrotnie słabiej; jej działanie jest silniejsze na  $\alpha$ -receptor niż na  $\beta$ . Ta dwureceptorowa regulacja adrenergiczna obejmuje swoim wpływem nie tylko funkcje komórek i narządów, lecz również przemianę materii i energii.

Zgodnie z poglądami fizjologii klasycznej (Gaskell W. H. 1920), procesy kataboliczne kontrolowane są przez układ współczulny, a procesy anaboliczne przez układ przywspółczulny. Pogląd ten przetrwał do dziś jako interesujące, chociaż nieścisle uogólnienie, gdyż nie wszystkie tkanki mają unerwienie przywspółczulne. Potrzeba rewizji i uzupełnienia tego poglądu stała się aktualna w chwili, gdy powstała teoria receptorowa (Ahlquist, 1948), która pomogła w zrozumieniu zróżnicowanego działania

katecholamin. Na podstawie teorii klasycznej nie można było wyjaśnić przyczyny zwężania naczyń mięśni szkieletowych przez noradrenalinę a rozszerzania przez małe dawki adrenaliny. Niejasną też pozostawała kwestia zabezpieczenia procesów anabolicznych podczas adrenalinowego pobudzenia procesów rozkładu w tkankach nie unerwionych parasympatycznie.

Badania szczegółowe nad rolą receptorów  $\alpha$  i  $\beta$ -adrenergicznych w regulacji przemiany materii i energii w sercu i mięśniach wykazały, że układ współczulny jest głównym nerwowym regulatorem metabolizmu w organizmie. Charakteryzuje go wewnątrzukładowy antagonizm receptorów  $\alpha$  i  $\beta$ . Receptory te związane są z enzymami odpowiedzialnymi za transport przez membrany i za procesy rozkładu ( $\beta$ -receptor) i biosyntezy ( $\alpha$ -receptor). Mediatorem tej regulacji podczas wysiłku i stresu jest adrenalina, a w okresie spoczynku (regeneracji sił) noradrenalina (str. 353). Adrenalina zwiększa tempo metabolizmu rezerw fosforanów energetycznych i glikogenu również wtedy, gdy energia chemiczna nie jest zużywana na pracę mięśnia, lecz przemienia się głównie w energię cieplną. W tych tkankach i narządach, w których  $\beta$ -receptor przeważa ilościowo nad  $\alpha$ -receptorem, jak w sercu i mięśniach szkieletowych, efektem działania adrenaliny jest przewaga katabolizmu nad anabolizmem (str. 193 i 355).

Można przyjąć, że regulacja adrenergiczna czynności serca i metabolizmu w mięśniu sercowym jest zróżnicowana na regulację spoczynkową — noradrenalinową, czyli adrenergiczną synaptyczną i na regulację wysiłkową — adrenalinową, czyli adrenergiczną hormonalną. Podczas energiochłonnego wysiłku czynna jest regulacja adrenergiczna hormonalna. Adrenalina jest głównym akceleratorem metabolizmu i pobudza przemianę za pośrednictwem  $\beta$ -receptora związanego z układem cykazy adenylowej. W stanie spoczynku poziom adrenaliny we krwi jest niski i wtedy przeważa regulacja synaptyczna (noradrenalinowa) preferująca procesy anaboliczne poprzez pobudzenie  $\alpha$ -receptora. Następuje wtedy odbudowa rezerw fosfokreatyny i ATP uszczuplonych podczas wzmożonej pracy serca (str. 353), a ponadto resynteza glikogenu.

Zużycie tlenu przez mięsień sercowy, badane na sercu izolowanym z organizmu, jest pod wpływem noradrenaliny około 7-krotnie mniejsze niż w czasie działania adrenaliny. Wskazuje to, że wpływ noradrenaliny na procesy spalań jest nieduży w porównaniu z efektem działania adrenaliny, co przypisuje się słabemu pobudzeniu  $\beta$ -receptora przez noradrenalinę.

Podczas działania adrenaliny razem z  $\beta$ -receptorem pobudzony zostaje również silnie  $\alpha$ -receptor. Występuje on w mięśniu sercowym mniej licznie niż jego partner, ale wpływając anabolicznie spełnia rolę moderatora intensywności katabolizmu; podczas adrenalinemii działa buforująco na procesy, które pod wpływem  $\beta$ -receptora prowadzą do rozkładu rezerw energetycznych w sercu i mięśniach szkieletowych. W ten sposób w adre-

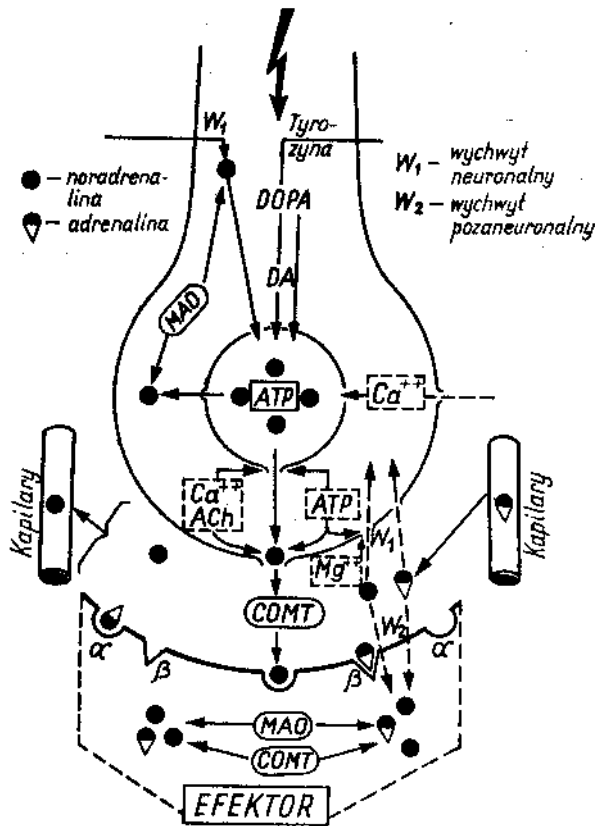
nalinemii dzięki ambireceptorowemu działaniu adrenaliny zużycie zapasów energii ATP w sercu nie przekracza bezpiecznej granicy (str. 281).

Układ przywspółczulny jest równorzędnym partnerem układu współczulnego jedynie w regulacji czynności serca i mięśni gładkich. Jego wpływ na zużycie energii fosfokreatyny i ATP przez mięsień sercowy pracujący jest wtórny. Zmniejsza on pracę serca (efekt pierwotny) i tą drogą obniża zużycie energii zmagazynowanej w tych związkach (efekt wtórny). Na przemianę cukrową nie wpływa. Przemiana ta w sercu, podobnie jak w mięśniu szkieletowym, regulowana jest wyłącznie przez katecholaminy. Również w mięśniu gładkim (badania wykonano na mięśniach żołądka królika) fosforoliza i amyloliza glikogenu regulowana jest jedynie przez układ współczulny. Choć mięśnie te unerwione są motorycznie przez nerw błędny, to nie bierze on udziału w regulacji procesu glikogenolizy. Farmakologiczne pobudzenie receptora muskarynowego (betanechol, acetylocholina) nie wywiera wpływu na tę przemianę w mięśniu gładkim żołądka.

Oprócz noradrenaliny i adrenaliny również dopamina jest mediatorem adrenergicznym. Stwierdzono, że pełni ona rolę neuromediatora w układzie ośrodkowym. Wykazano m. in. korelację pomiędzy hamowaniem receptora dopaminergicznego w obrębie prążkowiec (*striatum*) a antypsychotycznym działaniem leków neuroleptycznych (str. 282). Znaczenie dopaminy w regulacji obwodowej nie zostało dotąd wyjaśnione. Podana dożylnie wywołuje zmiany w układzie krążenia (str. 198).

Uwalnianie, wychwyt i magazynowanie katecholamin. Zakończenie nerwu współczulnego tworzy razem z błoną komórki wykonawczej synapsę adrenergiczną (ryc. III.9). W zakończeniu nerwowym w mitochondriach odbywa się biosynteza i magazynowanie noradrenaliny. Nowo powstałe cząsteczki są magazynowane w pęcherzykach ziarnistych zakończenia nerwowego. Cząsteczki noradrenaliny tworzą kompleksy z cząsteczką ATP, jonami magnezowymi, wapniowymi i białkiem, zwanym chromograniną A. Stężenie katecholamin wewnątrz zakończenia nerwowego regulowane jest przez enzym mitochondrialny — oksydazę monoaminową (MAO). Enzym ten działa wyłącznie na cząsteczki katecholamin w postaci wolnej, czyli dyfuzyjnej, cząsteczki zaś zmagazynowane w postaci granularnej, tzn. związane z białkiem (około 60%), nie są dla niego dostępne. Pomiedzy tymi dwoma postaciami (przedziałami) zachowana jest względna równowaga. Cząsteczki nie związane biorą też udział w neurotransmisji. Pod wpływem impulsu nerwowego dochodzi do uwolnienia noradrenaliny, która przedostaje się do szczeliny synaptycznej, gdzie wchodzi w reakcję z receptorami błony zasynaptycznej, czyli błony komórki wykonawczej.

Mechanizm uwalniania katecholamin jest następujący: z chwilą pobudzenia neuronu ziarnistości gromadzą się w pobliżu błony komórkowej i gdy dojdzie do zespolenia się błony otaczającej ziarnistości z błoną



Ryc. III.9. Procesy zachodzące w synapsie adrenergicznej podczas neurotransmisji

na komórkową, powstaje w niej szpara, przez którą neuromediator zostaje wydany do szczeliny synaptycznej. W ciągu 1 minuty uwalnia się z nadnerczy  $7 \cdot 10^{-8}$  g adrenaliny na 1 kg m.c., pod wpływem zaś pobudzenia nerwu zaopatrującego nadnercza ilość ta wzrasta 5-krotnie. Uwalnianie katecholamin w momencie pobudzenia neuronu uwarunkowane jest depolaryzacją błony przedsynaptycznej przez acetylocholinę.

**Wychwyt neuronalny katecholamin.** Przeważająca ilość uwolnionej noradrenaliny (90—95%) przedostaje się z powrotem do wnętrza zakończenia nerwowego, gdzie powtórnie zostaje zmagazynowana w ziarnistościach. Do ziarnistości tych przenikają i również są w nich magazynowane cząsteczki noradrenaliny i adrenaliny egzogennej wstrzykniętej do krwiobiegu. To samo dotyczy adrenaliny uwalnianej do krwi z rdzenia nadnerczy. Transport z przestrzeni okołoneuronowej do wnętrza neuronu adrenergicznego wymaga energii ATP i współdziałania jonów magnezu. Przenikać one mogą przez błonę całego neuronu, ale magazynowane są wyłącznie w zakończeniu nerwowym. Wychwyt neuronalny służy przede wszystkim oszczędzaniu noradrenaliny.

Magazynowanie neuromediatora w pęcherzykach ziarnistych zakończenia nerwowego uwarunkowane jest transportem przez błonę pęcherzyków. Proces ten hamowany jest przez rezerpinę (str. 205). W jej obecności nie są magazynowane również nowo zsyntetyzowane cząsteczki katecholamin. W ten sposób w krótkim czasie magazyny katecholamin zostają opróżnione. Rezerpina jest lekiem w terapii nadciśnienia.

Proces pobierania katecholamin przez neurony adrenergiczne z przestrzeni okołoneuronowej hamowany jest przez dezypraminę (str. 191), uabainę (strofantynę) i przez kokainę (str. 272). Mechanizm hamowania transportu katecholamin przez błonę neuronu w przypadku uabainy polega prawdopodobnie na hamowaniu wykorzystania energii ATP do transportu aktywnego, gdyż lek ten jest inhibitorem ATP-azy membranowej (transportowej) — str. 35.

Wychwyt pozaneuronalny katecholamin. Cząsteczki noradrenaliny i adrenaliny, które nie przedostały się z powrotem do magazynów neuronalnych, lecz ze szczeliny synaptycznej lub z osocza przeniknęły do komórek wykonawczych, ulegają unieczynnieniu przez enzymy MAO i COMT. Szczególnie dużo drobin katecholaminowych przechodzi z krążenia do mięśnia sercowego i do śledziony. Płuca bardziej wybiórczo wychwytyją noradrenalinę, a mięśniówka naczyń adrenalinę.

Wychwyt pozaneuronalny hamowany jest z różną aktywnością przez hormony kory nadnerczy, hormony płciowe sterydowe, metabolity amin katecholowych i przez cholesterol. Na przykład u szczura spośród hormonów sterydowych najsilniej działa w taki sposób estradiol, następnie kortykosteron, testosteron, dezoksykortykosteron, progesteron. Hamowanie tego wychwytu polega na hamowaniu transportu katecholamin przez błony komórkowe.

Hamowanie wychwytu pozaneuronalnego ma zarówno znaczenie fizjologiczne podczas stresu (str. 190), jak i patogenetyczne (str. 191) oraz lecznicze, gdyż wpływ aktywujący na działanie katecholamin jest istotnym komponentem właściwości przeciwwstrząsowych glikokortykosterydów (str. 236).

Hamowanie farmakologiczne wychwytu neuronalnego lub pozaneuronalnego prowadzi do wzrostu stężenia katecholamin we krwi i do skutków charakterystycznych dla pobudzenia układu współczulnego. Właściwość potęgowania hormonalnej blokady wychwytu katecholamin z krążenia wykazuje heksametonium — p. ganglioplegiki (str. 183).

Wychwyt neuronalny ma na celu ponowne zmagazynowanie uwolnionych katecholamin — głównie noradrenaliny, wychwyt zaś pozaneuronalny służy eliminacji katecholamin — unieczynnieniu wewnątrzkomórkowemu na drodze enzymatycznej. Wychwytowi pozaneuronalnemu ulega łatwiej adrenalina niż noradrenalina. Blokada wychwytu pozaneuronalnego stanowi zatem osłonę szczególnie istotną dla adrenaliny przed przedwczesną jej eliminacją z krążenia podczas wysiłku i stresu.

**Mechanizm oszczędzania katecholamin.** W skład tego mechanizmu wchodzi następujące procesy:

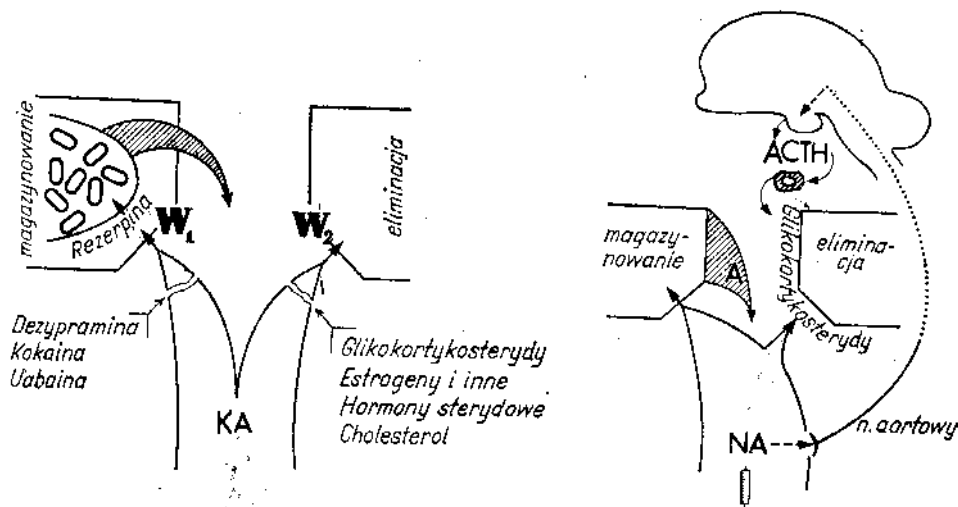
1) wewnątrzneuronalne magazynowanie katecholamin (proces ten nie jest wybiórczy i dotyczy zarówno cząsteczek katecholamin endo-, jak i egzogennych);

2) wychwyt neuronalny katecholamin, czyli pobieranie cząsteczek katecholaminowych przez neuron adrenergiczny z przestrzeni okołoneuronowej celem zwrotnego zmagazynowania (proces ten jest istotny głównie dla noradrenaliny uwalnianej do szczeliny synaptycznej pod wpływem impulsu nerwowego);

3) blokada hormonalna wychwyty pozaneuronalnego katecholamin. W następstwie hamowania tego wychwyty mniej cząsteczek katecholaminowych krążących we krwi ulega eliminacji i zwiększa się szansa pobrania ich przez neurony i wtórnego zmagazynowania. Dzięki blokadzie wychwyty pozaneuronalnego wydłuża się czas pobytu we krwi cząsteczek adrenaliny uwalnianych z nadnerczy podczas stresu lub wysiłku fizycznego, co jest zjawiskiem biologicznie istotnym, gdyż adrenalina podtrzymuje konieczne w tych okolicznościach wysokie tempo metabolizmu. Blokada wychwyty służy więc przede wszystkim ochronie adrenaliny we krwi przed eliminacją. Doraźna regulacja wychwyty pozaneuronalnego katecholamin związana jest z wydzielaniem do krwi głównie kortykosterydów, hydrokortyzonu, kortyzonu, kortykosteronu. Przy wzroście stężenia tych hormonów we krwi wychwyt katecholamin maleje, a wzrasta, gdy poziom hormonów sterydowych spada.

Hamowanie wychwyty pozaneuronalnego katecholamin w wyniku uwalniania glikokortykosterydów nadnerczowych jest — jak wspomniano — szczególnie istotne dla adrenaliny. Z powodu różnicy w strukturze cząsteczki ulega ona łatwiej temu wychwyty przez komórki naczyń krwionośnych niż noradrenalina i jest na ten wychwyt narażona podczas długiego transportu drogą krwionośną z rdzenia nadnerczy do tkanek. W odróżnieniu od adrenaliny noradrenalina jest bardziej oporna na wychwyt pozaneuronalny, a prócz tego bezpośrednio po uwolnieniu jej z zakończenia nerwowego do szczeliny synaptycznej olbrzymia większość cząsteczek (90—95%) ulega zwrotnemu wchłonięciu. Znikoma ilość noradrenaliny ze szczeliny synaptycznej przedostaje się do krążenia.

Utrzymanie należytego poziomu adrenaliny we krwi podczas długotrwałej wyętej pracy mięśni (walka, ucieczka przed wrogiem) zależy od dwóch procesów: 1) od wzmożonej biosyntezy i uwalniania adrenaliny oraz 2) od zahamowania jej eliminacji z krążenia przez wzrost poziomu kortykosterydów we krwi. Obydwa te procesy są skorelowane. Wzrost poziomu katecholamin we krwi wywiera wpływ pobudzający na biosyntezę glikokortykosterydów, a hormony te przez blokadę wychwyty pozaneuronalnego sprawiają, że krążące we krwi drobiny adrenaliny nie ulegają zbyt szybko eliminacji, co zmniejsza zapotrzebowanie na ich re-

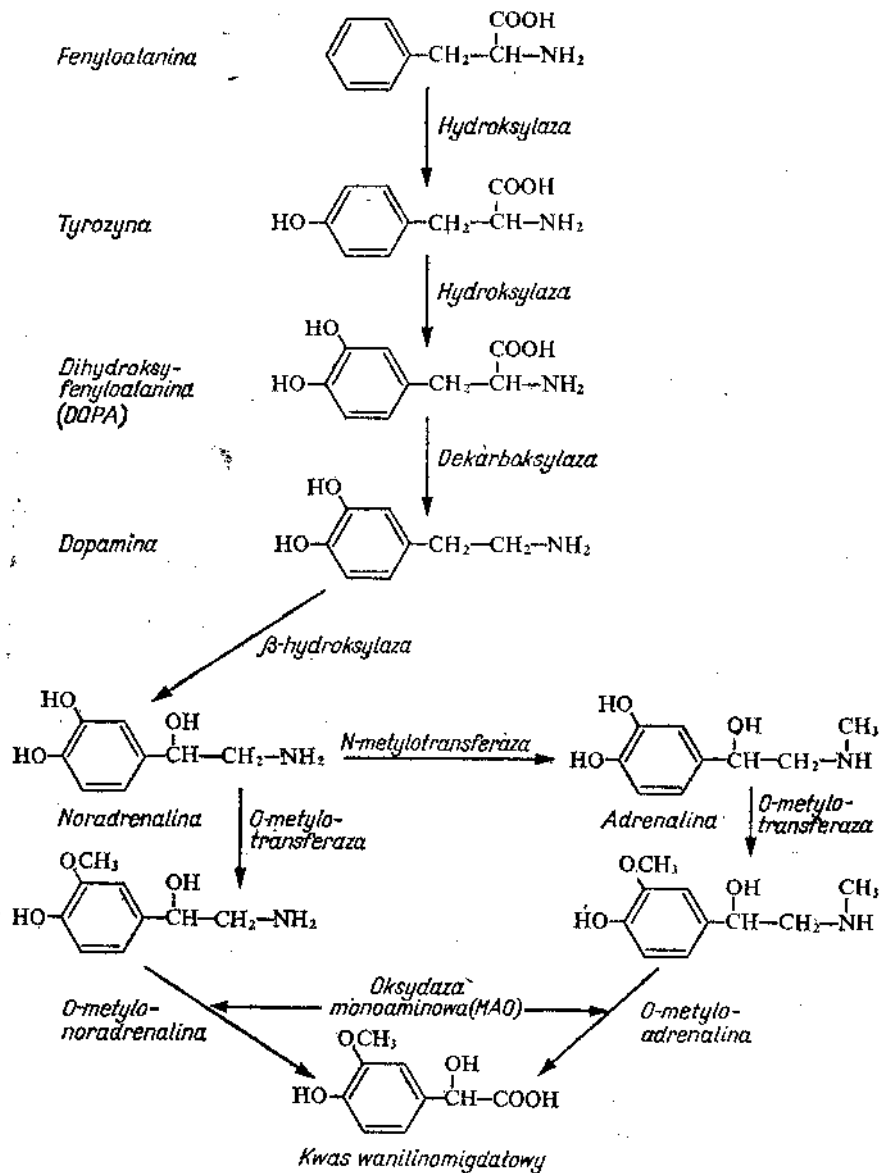


Ryc. III.10. Mechanizm oszczędzania katecholamin (str. 190). Z lewej — punkt uchwytu działania leków:  $W_1$  — wychwyt neuronalny,  $W_2$  — wychwyt pozaneuronalny katecholamin (KA) z osocza; z prawej — wzmożenie wymiany noradrenaliny (NA) osoczowej z adrenaliną (A) zmagazynowaną endoneuronalnie w wyniku blokady  $W_2$  przez glikokortykosterydy odruchowo uwalniane do krwi podczas noradrenalinemii farmakologicznej (komentarz str. 191).

syntezę. Ponadto glikokortykosterydy potęgują lub wręcz warunkują wpływ adrenaliny na aktywność enzymów i reakcje czynnościowe komórek wykonawczych.

Podczas farmakologicznej adrenalinemii lub noradrenalinemii wzrasta w osoczu poziom glikokortykosterydów nadnerczowych. Noradrenalina wpływa na poziom tych hormonów, uwalniając ACTH, na drodze odruchowej (ryc. III.10). Droga dośrodkowa z układu krążenia dla odruchowego pobudzenia uwalniania ACTH przebiega w nerwach aortowych (*nerwi depressores*). Podniecią jest prawdopodobnie działanie noradrenaliny na chemioreceptory w zakończeniach tych nerwów. Adrenalina pobudza biosyntezę i uwalnianie tych hormonów przez działanie bezpośrednie na nadnercza i na drodze odruchowej za pośrednictwem ACTH.

Blokada wychwytu pozaneuronalnego katecholamin przez sterydowe związki endogenne może przejawiać się w sposób patologiczny. Nadmierna i trwała blokada jest zapewne istotnym czynnikiem etiologicznym i patogenetycznym w nadciśnieniu. Niefizjologiczny, trwały wzrost poziomu cholesterolu obok hormonów sterydowych we krwi nadmiernie hamuje wychwyt pozaneuronalny katecholamin, przez co wzrasta ich stężenie w osoczu i podwyższa się ciśnienie krwi. W takich okolicznościach, tzn. w warunkach wzmożonej blokady wychwytu katecholamin, dalsze ich uwalnianie pod wpływem podniecia nerwowej (stresu) prowadzi do niebezpiecznego wzrostu ciśnienia krwi. Dążenie w terapii nadciśnienia do obniżenia poziomu cholesterolu we krwi jest więc uzasadnione nie tylko z powodu przypuszczalnego udziału tego związku w patogenezie



Ryc. III.11. Tor przemian amin katecholowych

miażdżycy, lecz także z uwagi na właściwość hamowania wychwytu poza-neuronalnego katecholamin. Z tej także przyczyny w chorobie nadciśnieniowej przeciwwskazaniem objęto stosowanie glikokortykosterydów w jakichkolwiek celach leczniczych (gościec, zapalenie, alergia). Podstawowe leczenie nadciśnienia polega na zmniejszeniu rezerw katecholamin w neuronach i blokadzie ich działania. Osiąga się to przez hamowanie magazynowania katecholamin, wykorzystując w tym celu rezerpineę, i przez stosowanie leków  $\alpha$  i  $\beta$ -adrenolitycznych.



**Receptory.** Na błonie komórkowej w tkankach wrażliwych na działanie katecholamin, także w tych, które jak mięśnie szkieletowe nie są unerwione współczulnie, znajdują się dwa rodzaje receptorów (niekiedy tylko jeden), oznaczone greckimi literami  $\alpha$  i  $\beta$ . Receptor  $\beta$  wyodrębniono jako białko błony komórkowej i tym samym udostępniono go badaniom naukowym.

Receptor  $\alpha$  znajduje się w: cewce moczowej, nasieniowodach, pęcherzykach nasiennych, mięśniach strząsających włosy, mięśniach rozszerzających źrenicę, torebce śledziony, naczyniach nerki, skóry, błon śluzowych i potowych oraz w mięśniach zwieracza jelit, żołądka i pęcherza moczowego. Ponadto przewaga  $\alpha$ -receptora nad  $\beta$ -receptorem zaznacza się w mięśniówce naczyń kręgowych.

Receptor  $\beta$  występuje w: mięśniu rzęskowym oka, ścianach żołądka i pęcherza moczowego, osierdziu, przedsionkach i układzie przewodzącym serca oraz mięśniówce oskrzeli. Przewagę  $\beta$ -receptora nad  $\alpha$ -receptorem stwierdzono w jelitach, macicy, mięśniach prążkowanych i mięśni komórek serca, w tętnicach mięśni i tętnicach wieńcowych serca.

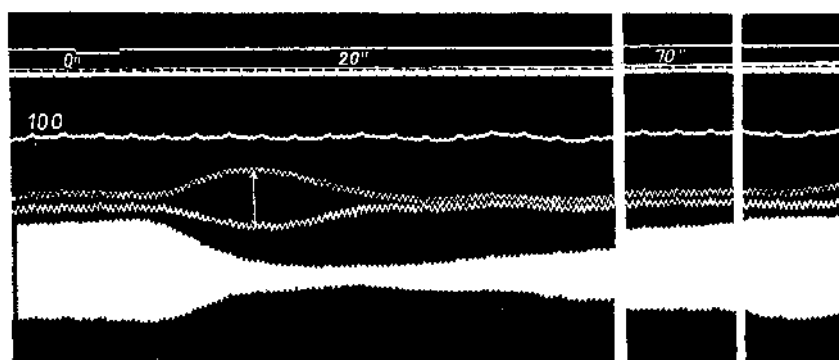
Próg pobudliwości  $\beta$ -receptora w naczyniach mięśni jest prawdopodobnie niższy niż  $\alpha$ -receptora, gdyż po wprowadzeniu adrenaliny, np. do tętnicy udowej owcy, następuje reakcja w dwóch fazach — najpierw rozszerzenie naczyń wskutek pobudzenia  $\beta$ -receptora, a następnie ich zwężenie wywołane działaniem na  $\alpha$ -receptor (ryc. III.12). Fazę zwężenia naczyń można też przypisać nałożeniu się  $\alpha$ -receptorowego działania noradrenaliny, której pewna ilość zawsze przechodzi do krążenia z zakończeń nerwowych w wyniku wymiany z wstrzykniętą adrenaliną (str. 196).

Niektóre leki wykazujące powinowactwo do receptorów adrenergicznych są bardziej aktywne w stosunku do  $\beta$ -receptorów umiejscowionych w mięśniach oskrzelowych (orcyprenalina, str. 200) niż np. w sercu. Z tego względu  $\beta$ -receptory występujące w różnych narządach podzielono na dwie grupy:  $\beta_1$  i  $\beta_2$  ( $\beta_1$  w sercu,  $\beta_2$  w mięśniach gładkich). Podobne zróżnicowanie dotyczy receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Receptory  $\alpha_1$  (w naczyniach) są wrażliwe na fenylefrynę, a  $\alpha_2$  (w jelicie cienkim) na klonidynę.

Z pobudzeniem  $\alpha$ -receptora związane są następujące reakcje: rozszerzenie źrenicy, zwężenie naczyń, wzrost ciśnienia, hamowanie czynności ruchowej jelit, wzmożenie czynności ruchowej macicy ciężarnej, zmniejszenie lipolizy, zmniejszenie fosforolizy a zwiększenie amyloolizy glikogenu w sercu i mięśniach, wzrost biosyntezy glikogenu, hamowanie katabolizmu rezerw fosforanów energetycznych.

Pobudzenie  $\beta$ -receptora wywołuje: rozszerzenie oskrzeli, częstoskurcz, zwiększenie siły skurczu i pobudliwości serca, rozszerzenie naczyń, spadek ciśnienia krwi, hamowanie czynności ruchowej żołądka, jelit i pęcherza moczowego oraz czynności ruchowej macicy ciężarnej, wzrost lipolizy i glikogenolizy, pobudzenie rozkładu rezerw fosforanów energetycznych.

Badania lat ostatnich dostarczyły dowodów na obecność  $\alpha$  i  $\beta$ -receptorów na błonie przedsynaptycznej zakończenia nerwowego adrenergicz-



Ryc. III.12. Wpływ adrenaliny na ruch krwi w tętnicy udowej i żwaczowej u owcy; na fotografii od góry w dół: linia sygnału z zaznaczeniem momentu iniekcji adrenaliny, linia czasu w sek., ciśnienie krwi; czarne pasmo — przepływ krwi w tętnicy udowej (reakcja naczyniorozszerzająca zaznaczona strzałką pionową — wpływ  $\beta$ -receptora, a po niej zwężenie naczyń — wpływ  $\alpha$ -receptora); pasmo białe — przepływ krwi w tętnicy żwaczowej (zwężenie naczyń — wpływ  $\alpha$ -receptora)

nego. Wybiórcze pobudzenie  $\beta$ -receptorów przedsynaptycznych prowadzi do wzmocnienia procesu uwalniania noradrenaliny z zakończenia nerwowego, natomiast pobudzenie  $\alpha$ -receptorów przedsynaptycznych hamuje ten proces. Blokada tych  $\beta$ -receptorów wpływa tak samo hamująco na uwalnianie noradrenaliny jak pobudzenie  $\alpha$ -receptorów, a blokada  $\alpha$ -receptorów wzmacnia ten proces jak pobudzenie  $\beta$ -receptorów. Obecność receptorów w błonie przedsynaptycznej może mieć znaczenie dla procesu uwalniania noradrenaliny z zakończeń nerwowych podczas wzrostu stężenia katecholamin w osoczu krwi.

Istnieją przesłanki, że wrażliwość receptorów adrenergicznych na katecholaminy jest modulowana hormonalnie. Stwierdzono, że np. hydrokortyzon wytwarzany przez korę nadnerczy wzmacnia działanie katecholamin. Może to mieć związek z hamowaniem wychwytu tych amin (str. 188).

Związki, które wykazują powinowactwo do receptorów układu współczulnego, zależnie od wywoływanych skutków nazywane są agonistami albo antagonistami naturalnych neuromediatorów tego układu. Związki działające antagonistycznie, blokujące receptory adrenergiczne zwane są  $\alpha$ - lub  $\beta$ -adrenolitykami, te zaś, które na receptory wpływają pobudzająco, wykazując działanie  $\alpha$ - lub  $\beta$ -agonistyczne, nazywane są często środkami  $\alpha$ - bądź  $\beta$ -adrenomimetycznymi (ryc. III.4).

Sympatykotonię, czyli wzrost napięcia układu współczulnego, powodują nie tylko środki pobudzające receptory adrenergiczne, lecz także związki blokujące enzymy (O-metylotransferazę i oksydazę monoaminową), które rozkładają katecholaminy, a ponadto środki uwalniające zmagazynowane katecholaminy.

Z kolei sympatykolia, czyli hamowanie wpływu układu współczulnego, następuje nie tylko po blokadzie receptorów adrenergicznych

(adrenoliza), lecz również po porażeniu biosyntezy katecholamin lub zahamowaniu ich magazynowania albo uwalniania. Impuls nerwowy jest bezskuteczny w przypadku braku neuromediatora.

## **1. Środki pobudzające układ współczulny (*sympathicomimetica*)**

Z pobudzeniem układu współczulnego związany jest prawidłowy przebieg procesów przystosowawczych ustroju — adaptacja do zmiennych warunków środowiska, m. in. do zmian temperatury otoczenia, wysiłku fizycznego mięśni i innych form energochłonnego obciążenia organizmu, do których zaliczyć należy ucieczkę zwierzęcia przed śmiertelnym wrogiem, walkę, atak i obronę. Stan, który charakteryzuje mobilizacja mechanizmów przystosowania i odporności (obronności), nazywany jest stresem, a czynnik wywołujący go — stresorem. Stres w ciągu kilku sekund umożliwia reakcję adekwatną „fight or flight”. Następuje to w wyniku uczynienia dwóch układów: 1) podwzgórze-przysadka-nadnercza z wydzielaniem hormonów korowonadnerczowych oraz 2) nerwowego układu współczulnego z uwolnieniem dużej ilości adrenaliny, która wprowadza ustrój w stan zwiększonej gotowości (reakcja alarmowa). Działanie hormonów i katecholamin jest ze sobą skorelowane (str. 190).

Pobudzenie układu współczulnego wywołuje w organizmie następujące reakcje i zmiany:

— skurcz naczyń krwionośnych i wzmoczenie pracy serca, prowadzące do wzrostu ciśnienia krwi; serce jest narządem najbardziej wrażliwym na pobudzenie adrenergiczne;

— obniżenie napięcia mięśniówki przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, moczowych i oskrzeli, czego następstwem jest odpowiednio: zaparcie wskutek zwolnienia perystaltyki, hamowanie oddawania moczu i opróżniania pęcherzyka żółciowego, ułatwienie oddychania w wyniku rozkurczu oskrzelików;

— zmniejszenie wydzielania gruczołów — wydzielina jest skąpa i zagęszczona (wyjątek stanowią gruczoły potowe konia, których czynność w adrenalinemii ulega pobudzeniu, prawdopodobnie wskutek odruchowego wzrostu napięcia w ośrodkach cholinergicznych);

— przyspieszenie przemiany materii z przewagą procesów katabolicznych uwalniających energię.

Katecholaminy różnią się pomiędzy sobą (str. 196). Efekty działania noradrenaliny są dużo słabsze niż adrenaliny. Adrenalina działa na  $\alpha$ -receptor 2—10 razy silniej niż noradrenalina, a na  $\beta$ -receptor jeszcze silniej. Te różnice znajdują swój wyraz we wpływie katecholamin na narządy wykonawcze i metabolizm.

Z reguły pobudzenie  $\alpha$ -receptora wywołuje reakcję o przeciwnym

kierunku w stosunku do reakcji powodowanej przez pobudzenie  $\beta$ -receptora (str. 353). Wskutek pobudzenia  $\alpha$ -receptora dochodzi do depolaryzacji błony komórkowej efektora. Prowadzi to w obrębie gruczołów do zmniejszenia ich aktywności (m. in. wydzielania insuliny) a w przemianie materii mięśni i serca do zmniejszenia tempa katabolizmu i przewagi procesów anabolicznych. Z kolei pobudzenie  $\beta$ -receptora powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej i pobudzenie katabolizmu — glikogenolizy, glikolizy i lipolizy. Wyrazem wzmożenia przemian jest hiper-glikemia krwi, a ponadto hiperlipidemia. Tak właśnie działa na metabolizm adrenalina.

Wpływ katecholamin na przemianę elektrolitową związany jest z  $\alpha$ -receptorem. Wywołują one krótkotrwałą hiperkaliemię przez uwalnianie potasu z wątroby; po czym występuje obniżenie poziomu potasu we krwi (hipokaliemia) w wyniku jego przejścia do mięśni szkieletowych.

Receptory adrenergiczne mają związek z powstawaniem cyklicznego monofosforanu 3',5'-adenozyny (cAMP) — wewnątrzkomórkowego przekaznika informacji. Działanie  $\beta$ -antagonistyczne prowadzi do aktywacji cyklicznej adenylowej — enzymu, od którego zależy cyklizacja AMP (ryc. XII.1 na str. 429). Pod wpływem cAMP następuje zmiana nieczynnej fosforylasy b na czynną fosforylase a. W ten sposób wzmacnia się potencjał fosforylacyjny komórki, co potęguje metabolizm. Cykliczny AMP jest rozkładany przez fosfodwuesterazę do 5'-AMP, której aktywność rośnie pod wpływem pobudzenia  $\alpha$ -receptora (fenylefryna). W przeciwieństwie zatem do  $\beta$ -receptora pobudzenie  $\alpha$ -receptora adrenergicznego prowadzi do obniżenia poziomu cAMP w komórce, i w ten sposób dochodzi do zwolnienia tempa katabolizmu. Hamowana jest zamiana fosforylasy b na czynną fosforylase a, co w konsekwencji obniża komórkowy potencjał fosforylacyjny.

Są dane świadczące, że naturalnym antagonistą cAMP jest monofosforan 3',5'-guanozyny (cGMP), który przypuszczalnie pobudza fosfodiesterazę. Nie wyklucza się też związku cGMP z układem cholinergicznym.

#### a. Naturalne katecholaminy

Wspomniano już, że właściwości noradrenaliny i adrenaliny są dość zróżnicowane (str. 195). Uważa się, że noradrenalina działa głównie na  $\alpha$ -receptor i kontroluje krążenie obwodowe dzięki właściwości zężenia naczyń, podczas gdy adrenalina działając silnie na obydwa receptory adrenergiczne, bardziej oddziałuje na czynność serca i metabolizm tkankowy. Pobudliwość i kurczliwość mięśnia sercowego podporządkowana jest wpływowi  $\beta$ -receptora i dlatego zwiększa się słabiej po noradrenalinie niż pod wpływem adrenaliny. Dotyczy to także zużycia tlenu, lipolizy i glikogenolizy.

Po wprowadzeniu do krwiobiegu jednej z tych dwóch katecholamin,

w osoczu stwierdza się wzrost poziomu również drugiej katecholaminy. Następuje to w wyniku wymiany cząsteczek katecholaminy wprowadzonej do krwi z cząsteczkami katecholamin zmagazynowanymi wewnątrz neuronów (ryc. III.10 na str. 191) up. u królika po dożylnym wstrzyknięciu noradrenaliny w ilości 30 µg/kg, bezpośrednio po zakończeniu wlewu trwającego 1,5 min., stwierdza się w osoczu 10-krotnie wyższy poziom adrenaliny niż przed tą iniekcją. Doświadczenie to wskazuje, że po zastrzyku noradrenaliny (zwłaszcza dożylnym) wystąpić mogą efekty adrenalino-wego pobudzenia przemiany materii. Badania szczegółowe metabolizmu podczas noradrenalinemii potwierdziły tę tezę.

**Noradrenalina** (Levarterenol\* bitartrate, Levonor<sup>o</sup>) — jednowodny dwuwinian/-/-2-amino-1(3,4-dihydroksyfenylo)-etanolu — znajduje zastosowanie w leczeniu zapaści, ponieważ podnosi ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi. Jest też podawana w zatruciach i chorobach zakaźnych, którym towarzyszy ostre podciśnienie tętnicze. Noradrenalina wstrzyknięta podskórnie lub domięśniowo zwiększa w sposób umiarkowany opór obwodowy w krążeniu przez skurcz naczyń obwodowych i tym samym zmniejsza szybkość odpływu krwi ze zbiornika tętniczego w czasie rozkurczu serca. W takich warunkach serce jest zdolne mniejszym wysiłkiem utrzymać ciśnienie krwi na poziomie fizjologicznym. Noradrenalina słabo pobudza metabolizm serca.

Dożylnie można wlewać noradrenalinę z płynami zastępczymi krwi z szybkością 0,1—0,2 µg/kg/min. Dawka jednorazowa s.c. lub i.m. wynosi 0,01 mg/kg.

**Adrenalina** (Epinephrine\*, *Adrenalinum*<sup>o</sup>) — L-α-(3,4-dihydroksyfenylo)-β-metyloaminoetanol — stosowana jest domięśniowo we wstrząsie, a dosercowo w reanimacji serca. Silnie pobudza metabolizm mięśnia sercowego, podnosi ciśnienie krwi i rozkurcza oskrzela. Podana w ostrym szoku anafilaktycznym antagonizuje histaminowy skurcz oskrzeli i spadek ciśnienia krwi powodowany przez masowe uwalnianie autokoidów o działaniu hipotensyjnym. Jeśli w mięśniu niebijącego serca rezerwy energetyczne nie uległy całkowitemu rozkładowi, to adrenalina przez pobudzenie β-receptora uwalnia energię potrzebną do uruchomienia pracy serca (str. 355). Działa ona na mięsień sercowy dodatnio ino- i chronotropowo, ale zbyt gwałtownie podnosi ciśnienie, przez co wywołuje odruchową bradykardię (*vaguspulsus* — silne zwolnienie tętna — p. ryc. na str. 359 i 360). W nadwrażliwości osobniczej bradykardia w wyniku odruchowego pobudzenia jąder nerwu błędnego jest tak silna, że prowadzi do zapaści. Nadmierne pobudzenie metabolizmu serca przez adrenalinę podczas niedotlenności mięśnia sercowego pogłębia tak bardzo deficyt tlenowy, że prowadzi do niewydolności serca. Zatrucie adrenaliną leczy się podaniem preparatów azotynowych (azotyn amylu, nitroglicerol, azotyn sodowy — str. 253).

Dawkowanie adrenaliny w mg/zwierzę s.c. lub i.m.: konie, bydło 2—8, świnię, owce 1—3, psy, koty 0,1—0,5.

Stosowanie adrenaliny wymaga oceny klinicznego stanu zwierzęcia. Bezpieczniej jest stosować noradrenalinę lub dopaminę.

**Dopamina** (Dopamine\* hydrochloride) w niskich dawkach pobudza  $\beta$ -receptory, w dawkach wyższych obydwa receptory adrenergiczne. Na serce działa inotropowo dodatnio i podnosi ciśnienie tętnicze krwi. Nie przyspiesza tętna i nie zmienia istotnie oporu obwodowego naczyń. Rozszerza naczynia nerek i otrzewnej. Stosowana jest w zapaści, zwłaszcza w zapaści występującej podczas wstrząsu (str. 364).

Dawkowanie *i.v.*: we wlewie kroplowym po rozcieńczeniu płynem fizjologicznym lub 5% roztworem glukozy w ilości 2,5–4  $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ .

Żadna z katecholamin w zasadzie nie przenika z krwiobiegu do płynu mózgowo-rdzeniowego, a to z powodu obecności w pierścieniu dwóch wolnych grup hydroksylowych; są one hydrofilne i polarne (str. 38 i 199). Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy obserwowany po podaniu katecholamin ma pośredni (odruchowy) charakter i jest głównie następstwem zbyt nagłych zmian w ogólnym ciśnieniu krwi. Jedynie do obszaru podwzgórza przenika z krwi pewna ilość katecholamin.

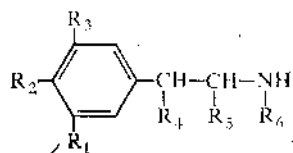
## b. Leki o działaniu $\alpha$ -agonistycznym

Spośród efektów pobudzenia  $\alpha$ -receptora wysuwa się na plan pierwszy skurcz naczyń krwionośnych. Działanie takie prócz noradrenaliny wykazuje szereg związków, ale tylko niektóre z nich wybiórczo pobudzają ten receptor, nie wykazując jednoczesnego wpływu  $\beta$ -agonistycznego. Przedstawicielem tych związków jest fenylefryna.

**Fenylefryna** (Phenylephrine\* hydrochloride, Metasympatol) — chlorowodorek 1-(3-hydroksyfenylo)-2-metyloaminoetanolu — powstała przez pozabawienie cząsteczki adrenaliny grupy hydroksylowej w pozycji 4 (para) pierścienia benzenowego. Można ją podawać dożylnie lub domięśniowo w zapaści i podciśnieniu oraz w postaci kropli do oczu jako *mydriaticum*. Działa silniej i dłużej od noradrenaliny. Dawka dożylna dla psa wynosi 0,09 mg/kg, dawka domięśniowa jest 2-krotnie większa.

Działanie  $\alpha$ -mimetyczne wykazują również inne aminy (tab. III.1), w których pierścieniu fenylovym brak jest jednego lub obydwóch grup hydroksylowych. Są to m. in. foledryna (Pholedrine\* sulfate, Veritol) działająca słabiej, ale znacznie dłużej niż adrenalina — stosowana w zapaści krążeniowej i w podciśnieniu występującym w czasie zabiegów chirurgicznych; etylefryna (Etilefrine\* hydrochloride, Effortil) o zastosowaniu podobnym jak poprzednia amina: norfenefryna (Norfenefrine\* hydrochloride, Matacardiol, Novadral) 25-krotnie słabsza w działaniu od noradrenaliny, ale wywierająca swój wpływ znacznie dłużej — stosowana w zapaści i podciśnieniu po leczeniu pochodnymi fenotiazyny, w zatruciu morfiną, barbituratami, tlenkiem węgla, w zawale mięśnia sercowego i w częstoskurczu napadowym. Aminy te, w przeciwieństwie do adrena-

TABELA III.1. Aminy sympatykomimetyczne



Wzór ogólny amin sympatykomimetycznych  
o pierścieniu fenylovym

Nazwa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Wpływ		
							α	β	ośrodkowy
Adrenalina	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>	+	+	--
Noradrenalina	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-H	+	-	-
Fenylefryna	-OH	-H	-H	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>	+	-	-
Korbazyl	-OH	-OH	-H	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	+	--	-
Foledryna	-H	-OH	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	+	-	-
Etylefryna	-OH	-H	-H	-OH	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	-	-
Norfefefryna	-OH	-H	-H	-OH	-H	-H	+	-	-
Orcyprenalina	-OH	-H	-OH	-OH	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	+	-
Izoproterenol	-OH	-OH	-H	-OH	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	+	-
Efedryna	-H	-H	-H	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	+	+	(+)
Amfetamina	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-	-	+
Metyloamfetamina	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	-	+

liny i noradrenaliny, nie są rozkładane w przewodzie pokarmowym, nadają się przeto do stosowania zarówno *per os*, jak i parenteralnie.

Do leków pobudzających α-receptory adrenergiczne należą także niektóre pochodne imidazoliny, jak **nafazolina** (Naphazoline\* hydrochloride, Rhinazin<sup>o</sup>, Rhinophenazol<sup>o</sup>). Stosowane są zewnętrznie w nieżytach śluzówek nosa i oczu na tle stanów zapalnych i alergicznych, gdzie powodowany przez nie długotrwały skurcz naczyń prowadzi do odęczenia koloidów błony śluzowej.

Leków α-mimetycznych nie należy stosować w nadciśnieniu i miażdżycy ze względu na niebezpieczeństwo pęknięcia naczyń.

### c. Leki o działaniu $\beta$ -agonistycznym

Nadmieniono już, że związki o działaniu  $\beta$ -mimetycznym silnie pobudzają przemianę materii i wzmagają procesy spalań tkankowych. Z pobudzeniem  $\beta$ -receptora związane jest przyspieszenie przemiany energii w mięśniu sercowym i uruchomienie rezerw energetycznych, co uzasadnia stosowanie tych leków w zabiegach reanimacyjnych. Działanie  $\beta$ -agonistyczne wpływa dodatnio ino- i chronotropowo, ale z kolei nadmierne pobudzenie prowadzi do niemiarowości i migotania komór. Bardzo istotną właściwością leków o wybiórczym  $\beta$ -receptorowym działaniu jest ich rozkurczający wpływ na mięśnie gładkie oskrzeli, naczyń krwionośnych, na mięśniówkę przewodu pokarmowego, pęcherza i macicy. Leki te znajdują zastosowanie głównie w leczeniu dychawicy oskrzelowej, rzadziej przy zwalczaniu niedokrwienia wywołanego skurczem naczyń; ponadto w położnictwie. Przedstawicielem tej grupy leków jest izoprenalina.

**Izoprenalina** (Isoprenaline\* hydrochloride, Isoproterenol) — chlorowodorek izopropylonoradrenaliny — powoduje znaczne wzmocnienie przewodnictwa w mięśniu sercowym, pobudzenie czynności serca, rozszerzenie oskrzeli, hamuje ruchy przewodu pokarmowego i wpływa rozkurczająco na pęcherz moczowy. Wykazuje 2—10-krotnie większą aktywność niż adrenalina czy efedryna, a 100 razy większą niż noradrenalina. Izoprenalina jest stosowana w bloku przedsionkowo-komorowym serca u psów — 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dożylnie (wstrzykiwać powoli). U ludzi w ataku dychawicy oskrzelowej — głównie do inhalacji. W dawkach leczniczych nie rozszerza naczyń krwionośnych. Składnik preparatu *Isoprenalinum compositum*<sup>o</sup>.

Niektóre środki z tej grupy silnie rozszerzają naczynia i zostały wykorzystane w leczeniu zaburzeń ukrwienia obwodowego, a ponadto znalazły zastosowanie w położnictwie do łagodzenia nadmiernych skurczów porodowych (str. 421) i przy przedawkowaniu oksytocyny. W tym celu może być użyty **bametan** (Bamethane\*, sulfate, Bаметан<sup>o</sup>, Vasculat) — butylonorsympatol — i pochodna efedryny bufenina (Buphenine\* hydrochloride, Arlidin, Dilatol). Natomiast **orcyprenalina** (Orciprenaline\* hydrochloride, Metaproterenol, Alupent, Astmopent<sup>o</sup>) — siarczan 1-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-izopropylaminoetanolu — oraz **salbutamol** (Salbutamol\*) stosowane są w stanach spastycznych oskrzeli (str. 383).

Przeciwwskazania do podawania tych leków dotyczą uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca.

### d. Leki pobudzające $\alpha$ - i $\beta$ -receptory

Środki sympatykomimetyczne działające ambireceptorowo naśladują działanie adrenaliny, czyli wpływają adrenomimetycznie. Ich przedstawicielem jest efedryna.



**Efedryna** (*Ephedrinum hydrochloricum* W) jest alkaloidem rośliny *Ephedra vulgaris*. Występuje on w 4 postaciach izomerycznych — jako l- i p-efedryna oraz jako l- i p-pseudoefedryna. W lecznictwie stosuje się lewoskrętną efedrynę oraz racemat — efetoninę. Wchodzi w skład preparatu Antiparen W (str. 252).

Mechanizm działania efedryny jest złożony i nie wyjaśniony do końca. Przyjmuje się, że działa ona za pośrednictwem uwalnianej noradrenaliny, a ponadto wywiera bezpośredni wpływ pobudzający na  $\beta$ -receptor adrenergiczny.

Znana jest jej zdolność do wywoływania tachyfilaksji (str. 54). Przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego i działa ośrodkowo słabo pobudzająco. Nie rozkłada się w przewodzie pokarmowym. Efedryna kurczy naczynia i pobudza serce słabiej niż adrenalina, ale wpływ jej jest znacznie dłuższy. Powoli podwyższa ciśnienie krwi na około 15 minut po wstrzyknięciu dożylnym, natomiast po podskórnym zastrzyku lub podaniu doustnym działanie tego leku na ciśnienie krwi jest ograniczone. Efedryna może być stosowana w nagłej niedomodze krążenia (zapaści), w dychawicy oskrzelowej oraz miejscowo na zmienione zapalnie błony śluzowe. W okulistyce używana jest jako lek rozszerzający źrenicę (*mydriaticum*). Ponieważ w odróżnieniu od atropiny nie podnosi ciśnienia śródocznego, a też rozszerza źrenicę, może być wykorzystana w leczeniu jaskry. Dawkowanie domięśniowe: konie, bydło 0,05—0,5; owce 0,02—0,1; świnie 0,02—0,05; psy, koty 0,001—0,05.

W przeciwieństwie do adrenaliny efedryna i jej pochodne hamują działanie kokainy i prokainy. Nie powinno się więc podawać jej wraz ze środkami znieczulającymi miejscowo.

Właściwość pobudzającego działania ośrodkowego efedryny została wzmocniona w jej pochodnych — amfetaminach (str. 336).

## 2. Środki porażające układ współczulny (*sympathicolytica*)

Działanie hamujące układ współczulny doprowadza do przewagi wpływu układu przywspółczulnego, czyli do wago-tonii (str. 171). Stan taki można osiągnąć stosując środki adrenolityczne, tj. blokujące dostęp katecholaminom do receptorów adrenergicznych, albo środki adrenoplegiczne, tzn. porażające neurony adrenergiczne, których działanie polega na: a) upośledzeniu zdolności magazynowania katecholamin, b) hamowaniu uwalniania noradrenaliny, bądź c) hamowaniu biosyntezy katecholamin.

Podział sympatykolityków na leki adrenolityczne i adrenoplegiczne jest umowny i odzwierciedla jedynie sposób ich działania, zarówno bowiem jedne, jak i drugie w efekcie końcowym hamują wpływ układu współczulnego, czyli wywołują sympatykolizę.

## a. Środki blokujące receptory adrenergiczne (*adrenolytica*)

### a.1. $\alpha$ -*Adrenolytica*

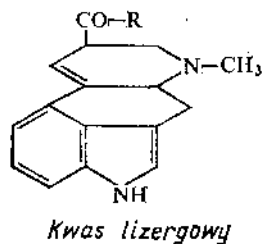
Środki blokujące  $\alpha$ -receptor należą do leków rozszerzających naczynia i są stosowane w zaburzeniach krążenia kończyn, mózgu i oczu, u ludzi ponadto w migrenie i pomocniczo w nadciśnieniu tętniczym. Działają one korzystnie także w owrzodzeniach i odmrożeniu skóry.

Do środków blokujących  $\alpha$ -receptor należą uwodornione alkaloidy sporyszu oraz tolazolina, fentolamina, fenoksybenzamina.

**Sporysz** (*ergot*, *Secale cornutum*) jest organem przetrwalnikowym grzyba buławinki czerwonej (*Claviceps purpurea*), pasożytującego najczęściej w kłosach żyta. W sporyszu zawarte są alkaloidy, w których strukturze występuje kwas lizergowy. Tworzy on dwa typy połączeń — trudno rozpuszczalne polipeptydowe alkaloidy wielkocząsteczkowe (ergotamina, ergozyna, ergokrystyna, ergokornina, ergokryptyna) oraz dobrze rozpuszczalne i łatwo wchłanialne z przewodu pokarmowego połączenia z aminoalkoholem — alkaloidy małowcząsteczkowe, jak ergometryna. Z farmakologicznego punktu widzenia alkaloidy wielkocząsteczkowe mają dwie istotne właściwości: 1) kurczą mięśnie gładkie, zwłaszcza naczyń krwionośnych i macicy, czyli działają miotropowo; 2) działają  $\alpha$ -adrenolitycznie. Wszystkie rodzime alkaloidy sporyszu są wykorzystywane w leczeniu ze względu na ich wpływ miotropowy (str. 254 i 420), natomiast jako środki adrenolityczne stosuje się dihydro pochodne alkaloidów wielkocząsteczkowych pozbawione działania miotropowego, a przede wszystkim dihydroergotaminę. Alkaloid rodzimy traci zdolność kurczenia mięśni gładkich z chwilą uwodornienia kwasu lizergowego w cząsteczce, a zachowuje tylko właściwości adrenolityczne.

**Dihydroergotamina** (*Dihydroergotamine\** mesylate) — metanosulfonian dihydroergotaminy — zwalnia czynność serca i zwiększa perystaltykę przewodu pokarmowego wskutek zablokowania wpływu noradrenaliny wydzielanej przez zakończenia nerwów współczulnych i przez to spowodowania przewagi nerwu błędnego. Adrenalina podana po uprzednim zastosowaniu tego alkaloidu nie podwyższa, lecz obniża ciśnienie krwi. Dzieje się tak dlatego, że po zablokowaniu  $\alpha$ -receptora dihydroergotaminą adrenalina działa tylko na  $\beta$ -receptor i pobudzając go powoduje rozszerzenie naczyń. Gwałtowny spadek oporu obwodowego wskutek rozszerzenia naczyń jest główną przyczyną hipotensyjnego działania adrenaliny w warunkach blokady  $\alpha$ -receptora adrenergicznego. Ponadto dihydroergotamina obniża pobudliwość ośrodków wegetatywnych i reaktywność narządów. Stosowana jest w osłabieniu na tle zaburzeń krążenia, u ludzi także w migrenie wywołanej skurczem naczyń oponowych, i w objawach ubocznych po leczeniu środkami neuroleptycznymi. Dihydroergotamina nie wykazuje zbyt wybiórczego działania  $\alpha$ -adrenolitycznego. W jej działaniu zaznacza się niekiedy również wpływ  $\beta$ -adrenolityczny oraz inne

TABELA III.2. Pochodne kwasu lizergowego



	Nazwa	R
Alkaloidy sporyszu	<i>Ergotamina</i>	-OH- <i>alanina</i> + L- <i>fenylalanina</i> + L- <i>prolina</i>
	<i>Ergokrystyna</i>	-OH- <i>walina</i> + L- <i>fenylalanina</i> + L- <i>prolina</i>
	<i>Ergokryptyna</i>	-OH- <i>walina</i> + L- <i>leucyna</i> + L- <i>prolina</i>
	<i>Ergokornina</i>	-OH- <i>walina</i> + L- <i>walina</i> + L- <i>prolina</i>
	<i>Ergometryna</i>	2- <i>aminopropanol</i>
Inne	<i>LSD</i> ( <i>halucynogeny</i> )	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{N} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
	<i>Deseril</i> ( <i>przeciwserotoninowy</i> )	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{NH}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$

jeszcze nieswoiste oddziaływanie na procesy metaboliczne. Między innymi hamuje ona aktywność glikogenolityczną w mięśniu sercowym, szkieletowym i w wątrobie, podczas gdy inne  $\alpha$ -adrenolityki nie mają takich właściwości.

**Tolazolina** (Tolazoline\* hydrochloride, Pridazol<sup>o</sup>) usprawnia krążenie w kończynach i rozszerza naczynia skórne i błon śluzowych, przy czym tylko nieznacznie obniża ciśnienie krwi. Ponadto znajduje zastosowanie w postaci kropli do oczu w przypadkach urazowego podrażnienia gałki ocznej oraz w stanach zapalnych i uszkodzeniach rogówki.

**Fenoksybenzamina** (Phenoxybenzamine\* hydrochloride, Dibenzylina) wykazuje najbardziej czyste działanie  $\alpha$ -adrenolityczne.

**Fentolamina** (Phentolamine\* hydrochloride, Regitin) wprawdzie wybiórczo blokuje  $\alpha$ -receptory, ale jednocześnie wpływa  $\beta$ -agonistycznie poprzez uwolnienie adrenaliny nadnerczowej. Obniża ciśnienie krwi silniej niż tolazolina.

Związki  $\alpha$ -adrenolityczne wchodzi w skład leków stosowanych w nadciśnieniu (Brinerdin, str. 206).

## a.2. $\beta$ -Adrenolytica

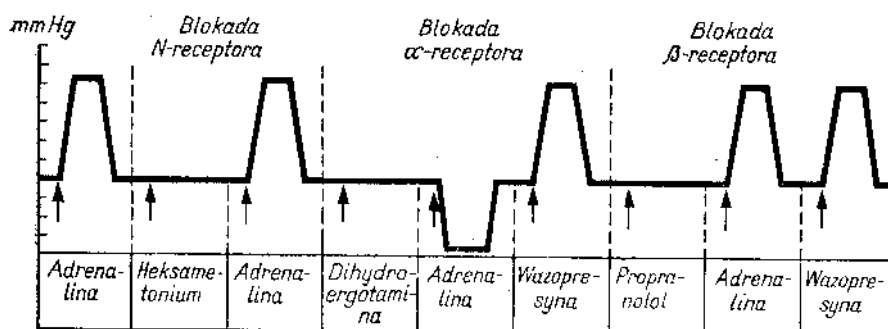
Serce chore, w warunkach wzrostu napięcia układu adrenergicznego, wykonuje pracę nieekonomicznie, czego wyrazem jest zbyt duże zużycie tlenu w stosunku do efektu hemodynamicznego. Ta nieproporcjonalność przy większym wysiłku doprowadza do deficytu tlenowego w mięśniu sercowym. Gdy przekraczane są możliwości zwiększenia dostawy tlenu, powstaje stan niedotlenienia serca, który prowadzi do wystąpienia mikromartwicy wsierdza. Leki  $\beta$ -adrenolityczne powodują zmniejszenie zapotrzebowania tkankowego na tlen przez obniżenie tempa metabolizmu; hamują zwłaszcza spalanie tlenochłonnych kwasów tłuszczowych i mleczanu. Znajdują zastosowanie do osłony serca przed następstwami patologicznymi zbyt częstych i nadmiernych pobudzeń układu katecholaminowego wywołujących arytmie (str. 349) i zwiększających zużycie tlenu. W ich przewlekłym stosowaniu należy zachować ostrożność (str. 350).

Wśród środków blokujących  $\beta$ -receptory na podkreślenie zasługuje **propranolol** (Propranolol\* hydrochloride, Propranolol<sup>o</sup>, Inderal) — chlorowodurek 1-izopropylamino-3-(1-naftyloksy)-propan-2-olu — stosowany w schorzeniach serca (niemiarowość, tachykardia, bóle wywołane zwężeniem ujść przedsionkowo-komorowych, stany pozawałowe). Propranolol wykazuje działanie miejscowe znieczulające 3-krotnie silniejsze niż prokaina i — podobnie jak chinidyna (str. 349) — działa kardiodepresyjnie. Po podaniu leku stwierdza się: osłabienie przewodnictwa i przedłużenie czasu refrakcji mięśnia sercowego, a także osłabienie siły skurczu i napięcia oraz zwolnienie tętna (str. 345, 350). Również zwolnieniu ulegają procesy kataboliczne w mięśniu sercowym i zmniejsza się zapotrzebowanie na tlen. Ponadto obserwuje się skurcz naczyń tętniczych i żylnych oraz mięśni gładkich oskrzeli, przewodu pokarmowego i macicy.

Mimo skurczu naczyń ciśnienie krwi obniża się z powodu zwolnienia tętna i zmniejszenia rzutu skurczowego, co ma związek ze zmniejszeniem tempa przemian w mięśniu sercowym i przewagą układu przywspółczulnego.

Propranolol w stanie skurczu oskrzeli pogłębia objawy bronchospastyczne, co jest zwykłym następstwem blokady  $\beta$ -receptorów. Dawkowanie: pies p.o. 10—30 mg/zwierzę 3 razy dziennie; dawka maksymalna t.v. 0,1 mg/kg.

Inne leki  $\beta$ -adrenolityczne (praktolol, oksprenolol, sotalol, timolol) różnią się pomiędzy sobą wybiórczością działania na serce (str. 350) oraz wewnętrzną aktywnością  $\alpha$ -sympatykomimetyczną (zwązają naczynia obwodowe). Sotalol nie wykazuje tej właściwości. Leków tych nie powinno się stosować dożylnie, gdyż mogą wywołać poważnie zaburzenia w układzie krążenia — spadki ciśnienia, zapaść. Niektóre z nich, jak praktolol, wywołują w działaniu ubocznym światłowstręt i upośledzenie zdolności wydzielania łez, co może stać się przyczyną zapalenia spojówek i zmian rogówkowych.



Ryc. III.13. Zmiany działania adrenaliny na ciśnienie krwi w warunkach blokady receptorów

Leki adrenolityczne są wykorzystywane w farmakologii doświadczalnej przy analizie mechanizmu działania związków sympatykomimetycznych. Podanie doświadczalnemu zwierzęciu badanego związku po uprzednim zablokowaniu  $\alpha$ -receptora adrenergicznego np. fenoksybenzaminą ujawnia jego właściwości  $\beta$ -agonistyczne, natomiast uprzednie zablokowanie  $\beta$ -receptora propranololem pozwala stwierdzić, czy badany związek wykazuje działanie  $\alpha$ -agonistyczne.

### b. Środki porażające neuron adrenergiczny (*adrenoplegica*)

Do tej grupy należą leki wywołujące sympatykolizę przez hamowanie czynności struktur przedsynaptycznych, tzn. działające nie na receptory błony komórki wykonawczej, lecz na struktury neuronu, w których zachodzi wytwarzanie i magazynowanie neuromediatorów adrenergicznych. Porażenie czynności neuronu adrenergicznego następuje w każdym z trzech następujących przypadków: 1) zahamowanie magazynowania katecholamin w neuronie (rezerpina), 2) zahamowanie uwalniania noradrenaliny (guanetydyna) i 3) zahamowanie biosyntezy katecholamin w neuronie ( $\alpha$ -metylo-Dopa).

**Rezerpina** (Rezerpine\*, Raupasil<sup>o</sup>, Serpasil) — alkaloid otrzymany z rośliny *Rauwolfia serpentina* — hamuje magazynowanie noradrenaliny, adrenaliny i serotoniny. Po zablokowaniu endoneuronalnego magazynowania katecholamin szybko maleją ich rezerwy w pęcherzykach ziarnistych zakończeń nerwów współczulnych, rdzenia nadnerczy i mięśniówce dużych naczyń. Ponadto usuwane są ze struktur adrenergicznych mózgu. Również serotonina znika z mózgu i komórek srebrochłonnych jelit. W neuronach rezerpina upośledza wiązanie się katecholamin z białkiem chromograniną. Uwolnione aminy biogenne zostają enzymatycznie unieczynnione. Farmakologiczne efekty działania rezerpiny występują po 24 godz. i polegają na sympatykolizie obwodowej oraz depresyjnym wpływie ośrodkowym, wynikającym z działania na układ siatkowaty i hamowa-

nia jego wpływu na korę mózgową (str. 289). Po małych dawkach obserwuje się tylko wpływ sympatykolityczny, który jest bezpośrednim powodem obniżenia ciśnienia krwi. Rezerpina jest głównym składnikiem leków złożonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia (Retiazid<sup>o</sup>, Brinerdin — str. 363). Działanie uboczne rezerpiny wynika przede wszystkim z przewagi układu przywspółczulnego (biegunki, wzrost wydzielania soku żołądkowego, str. 290).

**Guanetydyna** (Guanethidine\* sulfate) tym różni się od rezerpiny, że jej wpływ ogranicza się do współczulnych zakończeń nerwowych (na nadnercza nie działa), a ponadto inny jest mechanizm działania. Lek ten wypiera noradrenalinę z ziarnistości magazynowych, ale również hamuje jej uwalnianie z zakończenia nerwowego. Istnieje pogląd, że guanetydyna wywiera efekt znieczulający w obrębie zakończeń nerwów współczulnych, ponieważ hamowanie wpływu nerwu współczulnego na komórki wykonawcze stwierdzane jest przed wyraźnym opróżnieniem ziarnistości magazynowych z noradrenaliny.

Biosyntezę katecholamin upośledza  $\alpha$ -metylo-DOPA (Aldomet). Jest to antymetabolit DOPA, którego działanie polega na hamowaniu czynności dekarboksylazy DOPA. Przerywa to biosyntezę katecholamin oraz syntezę serotoniny, ponieważ dekarboksylaza DOPA jest identyczna z dekarboksylazą hydrokсыtryptofanową. Lek ten działa silniej ośrodkowo niż obwodowo. Wywołuje bradykardię i łagodny spadek ciśnienia krwi. U ludzi stosuje się w nadciśnieniu na tle guza rdzenia nadnerczy (*feochromocytoma*) oraz w rakowiaku jelit (*carcinoid*).

Podobnie hamujący wpływ na biosyntezę amin katecholowych wywiera disulfiram (Disulfiram\*, Anticol<sup>o</sup>) — inhibitor dehydrogenazy aldehydowej — stosowany w odwykowym leczeniu alkoholizmu. W odniesieniu do syntezy katecholamin disulfiram hamuje aktywność hydroksylazy dopaminy oraz hydroksylazy tyrozynowej — ryc. III.11.



