

BOGDAN FELIKS KANIA

Rola receptorów adrenergicznych (układu sympatycznego) w mechanizmie działania leków

Z Instytutu Fizjologii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR w Warszawie

Od szeregu już lat (46) zauważa się szczególnie poszukiwania w zakresie syntezy i produkcji środków działających na receptory adrenergiczne typu beta.

Dowodem na zainteresowanie tym problemem nie tylko farmakologów, fizjologów i biochemików jest dostarczanie na rynek i do lecznic nowocześniejszych środków o wybiórczym wpływie na receptory adrenergiczne. Wystarczy wymienić wprowadzanie przez Zakłady Farmaceutyczne „POLFA” takich beta-adrenolityków (beta-sympatolityków) jak propranolol (Inderal), praktołol (Eraldin) czy koretal (Oxprenolol) z przeznaczeniem do stosowania również w celach weterynaryjnych.

W naszym kraju spotyka się również bardzo wszechstronne opracowania monograficzne dotyczące tego problemu (12, 25, 26, 32, 35).

Należałoby przypomnieć jak doszło na podstawie przesłanek teoretycznych Ehrlicha, Langleya, Dalea, Clarka, Gadduma do stworzenia teorii o dwóch typach receptorów adrenergicznych Ahlquista (1) i jej rozwoju, który stworzył podstawy do syntezy i zastosowania tej zupełnie nowej grupy leków, szczególnie beta-adrenolityków (beta-blokerów) w prowadzeniu racjonalnej terapii (2, 12, 13, 18, 24, 25, 29, 35, 36, 37, 41, 50, 54, 56, 59, 60).

Niniejsze opracowanie ma na celu zapoznanie lekarza weterynarii z nowszymi spojrzeniami na teorię receptora adrenergicznego oraz zwrócenie uwagi na dynamikę niektórych oddziaływań adrenergicznych w tkankach zwierząt jak też na ważniejsze pozycje piśmiennictwa dotyczące tego zagadnienia.

W toku rozlicznych badań nad niektórymi z substancji pochodzenia endogennego czyli tzw. aminami biogennymi lub neurotransmiterami (acetylocholina, adrenalina, dopamina, histamina, noradrenalina, serotonina) i ich fizjologicznymi oddziaływaniami stwierdzono, że niektóre z nich wykazują szczególne powinowactwo do określonych struktur biologicznych (narządy, tkanki) wywołując ich reakcję (odpowiedź) już w stężeniu rzędu 10^{-11} — 10^{-15} . Wynikami tych analiz a szczególnie badań nad specyficznością oddziaływań, interakcją narządową i wysoką aktywnością katecholamin było utworzenie pojęcia hipotetycznego receptora adrenergicznego alfa i beta (1). Rozróżnienie dwóch receptorów było podyktowane odmiennością reakcji (hamowanie lub pobudzanie) różnych tkanek i narządów na ten sam neurohor-

mon układu adrenergicznego, np. adrenalinę. Pobudzające działanie adrenaliny zaznacza się m. in. skurczem mięśni gładkich naczyń trzewnych ale rozkurczem mięśni gładkich oskrzeli i mięśni gładkich naczyń mięśni somatycznych.

Jakkolwiek pojęcie receptora było iluzoryczne, teorię receptorową przyjęto za ogólnie obowiązującą. Sam autor tejże koncepcji uznał, że receptor jako twór hipotetyczny będzie podlegał dynamicznemu rozwojowi. Porównał go nota bene do radioodbiornika, który mimo że może odbierać szeroki zakres fal elektromagnetycznych, to reaguje tylko na te fale, do których jest zsynchronizowany.

W miarę rozwoju farmakologii molekularnej i zastosowania nowoczesnych metod matematycznych określenie i identyfikacja receptora stawały się coraz bardziej realne. Receptorem nazwano wyspecjalizowaną strukturę molekularną, która wchodząc w reakcje z aktywną biologicznie substancją (neurohormon, lek) wywołuje powtarzalną reakcję (odpowiedź) typową dla danego receptora i określonej tkanki. Przypuszcza się, że receptory są biopolimerami rozmieszczonymi w błonie komórkowej.

Zasadniczy zrab receptora ma stanowić trzeciorzędowa struktura białkowa, której ukształtowanie konformacyjne jest usztywnione przez fosfolipidy, nukleotydy, mukopolisacharydy lub inne makro-cząsteczki (cyt. za Garland i wsp. 23 wg 25). Dzięki potencjalnym punktom wiązania i odpychania wszelkich grup chemicznych znajdujących się w płynach ustrojowych receptor może selektywnie odłowić związki lub substancje, które „pasują” do jego kodu wiązań.

Uważano, że reakcja receptor-związek biologicznie aktywny zachodzi na zasadzie enzym-substrat lub reagina-przeciwciała. Do oddziaływania receptorowego dochodzi (jak zaznaczono powyżej) wówczas, gdy aktywna biologicznie substancja jest specyficzną dla danego typu receptora, a więc układu się w nim (zakotwicza) oraz posiada tzw. aktywność wewnętrzną, tj. zdolność do inicjowania określonych, charakterystycznych dla danej struktury (narząd, tkanka) reakcji biologicznych poprzez uruchomienie ukrytego w receptorze punktu zapłonu (cyt. za 25). Substancja aktywna wywołuje wówczas określoną reakcję komórkową powtarzalną przy jej ponownym zastosowaniu. Powinowactwo aktywnych biologicznie substancji do receptora jest odwrotnie proporcjonalne do ich stężenia.

mięśniówki gładkiej naczyń (47, 55). W przewodzie pokarmowym, jak też w narządach gładko-mięśniowych występuje również rozkurcz mięśniówki gładkiej (3, 4, 7, 14, 42). Stymulacja beta-adrenergiczna powoduje dodatkowo znamienne efekty wydzielnicze i metaboliczne (11, 38). Ze wzrostem aktywacji lipazy wzrasta poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy. Aktywacja fosforylacji powoduje wzrost poziomu glukozy we krwi. Nasilenie metabolizmu komórkowego jest wynikiem uprzedniej aktywacji cykazy adenylowej (ryc. 1), w wyniku której wzrasta poziom cyklicznego 3,5 AMP.

Wydać się, iż większe znaczenie w medycynie weterynaryjnej przedstawiają leki beta-adrenolityczne (44). Ich zastosowanie wynika z teoretycznej przesłanki zmniejszenia pracy serca, zmniejszenia jego zapotrzebowania tlenowego, zwolnienia przewodnictwa w układzie bodźczo-przewodzącym, ograniczenia tachykardii występującej jako uboczny objaw po stosowaniu innych leków. Aspektem komórkowo-enzymatycznym jest zmniejszenie poziomu cyklicznego 3,5 AMP.

Wprowadzić w piśmiennictwie krajowym spotyka się tylko sporadyczne próby klinicznego stosowania środków tej grupy u zwierząt tym niemniej mogą one oddać nieocenione usługi w przypadkach niewydolności wieńcowej, arytmii, hipertenzji (33), tyreotoksykozy. Beta-blokery adrenergiczne mogą być stosowane również w diagnostycznym różnicowaniu zmian EKG okresu repolaryzacji komór u zwierząt (24). Jeśli potwierdziłyby się *in vivo* nasze wyniki uzyskane *in vitro* wskazujące na ochronny wpływ beta blokerów przed katecholaminowym porażeniem zwierza (34), to zgodnie z teorią Dougherty (15) według której histamina jest impulsem dla katecholaminowego porażenia zwierza, środki te znalazłyby jeszcze jedną domenę dla ich praktycznej użyteczności.

Tak więc dociekania i spekulacje teoretyczne prowadzące do stworzenia modelu hipotetycznego receptora adrenergicznego zostały w pełni potwierdzone przez praktykę medyczną i weterynaryjną a następnie wykorzystane dla prowadzenia racjonalnej i efektywnej terapii. Świadczy to dodatkowo o szczególnej roli farmakologii eksperymentalnej jako interdyscypliny klinicznej, służącej szerokiej praktyce weterynaryjnej.

Piśmiennictwo

- Ahlquist R. P.: Amer. J. Physiol. 153, 586, 1948.
- Baisset A., Garrigues M., Montastruc P.: Therapie. 26, 19, 1971.
- Le Bars H.: Bull. Acad. vét. 26, 351, 1953.
- Le Bars H.: Bull. Acad. vét. 26, 445, 1953.
- Bartlet A. L., Hassan T.: Br. J. Pharmacol. 39, 817, 1970.
- Bowman W. C.: Europ. Pharmacol. 5, 121, 1969.
- Bowman W. C.: Br. J. Pharmacol. 38, 399, 1970.
- Broadley K. J.: Br. J. Pharmacol. 45, 123, 1972.
- Brunard M.: Rev. med. vet. 105, 535, 1954.
- Buckley G. A., Jordan C. C.: Br. J. Pharmacol. 38, 394, 1970.
- Bugajski J., Danek L.: Biul. IV Zjazdu PTF, 71, Łódź, 1973.
- Chlebus H.: Kardiologia Polska. 1, 77, 1971.
- Cieślicka T., Głuszek J.: Terapia i leki. 11, 491, 1973.
- Day M. D.: J. Pharm. Pharmacol. 20, 1308, 1968.
- Dougherty R. W.: Cornell Vet. 32, 269, 1942.
- Ellis S., Kennedy B. L., Eusebi A. J., Vincent N. H.: Ann. N. Y. 139, 826, 1967.
- Fleisch J. H., Maling H. M., Brodie B. B.: Circul. Res. 26, 151, 1970.
- Frochlich E. D., Tarazi R. C., Dustan H. P., Page I. H.: Circulation. 37, 417, 1968.
- Garbuliński T., Dynarowicz I., Łój W., Dębowski J.: Acta Physiol. Pol. 2, 173, 1970.
- Garbuliński T., Dębowski J., Dynarowicz I.: Acta Physiol. Pol. 22, 625, 1971.
- Garbuliński T., Dębowski J., Dynarowicz I.: Acta Physiol. Pol. 23, 249, 1972.
- Garbuliński T., Dębowski J., Dynarowicz I., Łój W.: Acta Physiol. Pol. 20, 607, 1969.
- Garland J. T., Durell J.: Int. Rev. Neurobiol. 13, 159, 1970.
- Grodzki K., Waniewski B.: Diagnostyczne znaczenie beta-blokady adrenergicznej w różnicowaniu zmian ekg okresu repolaryzacji komór. V Zjazd PTNW, Olsztyn 1974.
- Gryglewski R., Bocian J.: Leki B-adrenolityczne, PZWL, W-wa, 1973.
- Gryglewski R.: Farmacja Polska. 28, 353, 1972.
- Gryglewski R., Kulig H.: Dissert. Pharm. Pharmacol. 5, 481, 1971.
- Hess M. E.: Pharmacologist. 3, 187, 1966.
- Howitt G., Rowlands D. J.: Lancet. 1, 628, 1966.
- Irons G. V., Ginn W. N., Orgain E. S.: Amer. J. Med. 43, 161, 1967.
- Jack D.: Pharm. J. 205, 237, 1970.
- Januszewicz W., Chlebus H., Sznajderman M., Wocial B.: Katecholaminy — rola w chorobach układu krążenia, PZWL, Warszawa, 1972.
- Jenkins J. T., Crooks J. L., Charlesworth C., Blane G. F., Ling C. M.: Vet. Rec. 90, 207, 1972.
- Kania B. F., Teuchmann J. K.: Ungarische veterinärmed. Konferenz für Pharmakotherapie, 41 Budapest, 1972.
- Kędra M., Markiewicz M.: Konf. Pol. Tow. Kard. W-wa, 1972.
- Kostowski W.: Terapia i leki. 11, 481, 1973.
- Kunos G., Szentivanyi M.: 24th Ann. Conf. Hung. Physiol. Soc. K. Lissak, Budapest, 100, 1970.
- Laborit H., Weber E.: Aggressologie. 1, 3750, 1967.
- Lands A. M., Luduena E. P., Buzzo H. J.: Life Sci. 6, 2241, 1967.
- Ledwich J. R.: Canad. med. Ass. 98, 989, 1968.
- Levy B., Ahlquist R. P.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 139, 781, 1967.
- Miert A. S. J. P. A. M. van.: J. Pharm. Pharmacol. 21, 697, 1969.
- Moligne J., Harichaux P.: La Presse med. 18, 901, 1967.
- Paradowski A.: Biul. IV Zjazdu PTF. 27-30.08, Łódź, 60, 1973.
- Pinter E. J., Patte C. J.: J. clin. Endocrinol. Met. 27, 1441, 1967.
- Powell C. E., Slater J. H.: J. Pharmacol. 122, 480, 1958.
- Prichard B. N., Gillam P. M. S.: Amer. J. Cardiol. 18, 387, 1966.
- Rucińska E.: Conf. Hung. Ther. Invest. Pharmacol. 4, 207, 1966.
- Salimi M., Kermani R. Z., Djahasour B., Goldshan S.: Pharmacology. 4, 341, 1970.
- Sawinski J.: Terapia i leki. 2, 62, 1974.
- Schanks R. G.: Br. Med. J., 11, 610, 1967.
- Snow P. J. D.: Lancet. 11, 551, 1965.
- Spriggs T. L. B.: Br. J. Chaemother. 26, 271, 1966.
- Szentivanyi M., Kunos G., Juhasz-Nagy A.: Amer. J. Physiol. 218, 869, 1970.
- Tavernor W. D., Lees P.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 180, 89, 1969.
- Tomaszewski W.: Biul. IV Zjazdu PTF. 27-30.08, Łódź, 68, 1973.
- Tuner P., Hill R. C.: J. clin. Pharmacol. 8, 268, 1968.
- Urban J., Zasztowt O.: Ginek. Pol. 10, 1085, 1968.
- Vane J. R.: Brit. J. Pharmacol. 23, 360, 1964.
- Waniewski B., Grodzki K.: Wyniki leczenia niemierności serca u zwierząt lekami blokującymi receptory adrenergiczne, 1974 (w przygotowaniu do druku).
- Wagner J., Reinhardt D., Schümann H. J.: Arch. Int. Pharmacodyn. 197, 290, 1972.
- Zsoter T., Tom H., Kraml M., Dvornik D.: J. Pharmacol. 152, 425, 1966.

Adres autora: dr Bogdan F. Kania, ul. Capri 4 m. 18, Warszawa—Stegny.