

NĚKTERÉ NOVĚJŠÍ POZNATKY O BIOCHEMII BOLESTI A ÚČINKU ANALGETIK

Pplk. MUDr. Hypolit DRAHOZAL, CSc.
nervové oddělení Ústřední vojenské nemocnice
(náčelník: MUDr. Vlastimil Jiránek)

Bolest je zvláštní druh citlivosti, odlišný od jiných modalit. Nelze ji slovy popsat tak, aby si o ní udělal představu člověk, který ji nikdy neprocítil. Je to subjektivní prožitek s objektivně měřitelnými reakcemi. Definice bolesti počínají Aristotelem (bolest je utrpení duše) a je jich mnoho. Za všechny cituji dvě značně odlišné: podle Sherringtona je bolest psychickým doplňkem imperativního ochranného reflexu a podle Hrbka je to vzruchová signalizace vzniklá podrážděním specifických algoreceptorů ve tkáních nebo podrážděním nadstavěných nervových drah a projekčních jader. Nepochybně je bolest konečným výsledkem dlouhého řetězu reakcí od místa podráždění na periférii přes složité nervové dráhy až k nejvyšším centrům. Problém bolesti musíme totiž chápat jako problémy dva: a) dění na periférii v tkáních, b) zpracování v nervovém systému. V obou těchto složkách je v posledních letech řada novinek, v tomto sdělení věnujeme pozornost biochemickým pochodům v periferních tkáních.

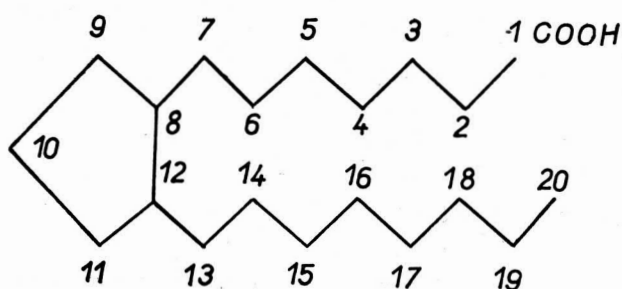
Bolest se odedávna pokládá za nervový jev a řada lékařů ji téměř pokládá za neurologickou chorobu, což je chybné. Je obecně známo, že bolest může být vyvolána drážděním nervových zakončení a vláken řadou fyzikálních a chemických podnětů. Z fyzikálních to jsou vlivy termické, mechanické (zejména stlačení a napínání) a elektrické — ale i tyto podněty patrně vyvolávají bolest prostřednictvím chemických mediátorů (např. po popálení, ozáření či zhmoždění). Čistě chemické vlivy se uplatňují zejména u zánětů, při ischemii tkáně a dále např. u vředové choroby (účinné kyseliny solné).

Už dlouho je známo, že bolest při mechanickém a termickém poškození a při zánětu je vyvolávána histaminem ze žírných buněk a serotoninem z rozpadlých krevních destiček a že se nějak na tom podílejí i plazmatické látky méně určitého složení. Amrstrong a Keele v letech 1953—1958 prokázali, že tekutiny ze zánětlivých puchýřů (např. po místní aplikaci kantaridinu), jiné zánětlivé exsudáty a dokonce i samotná plazma nabývají mohutný bolestivý účinek, přijdou-li ve styk se smáčivým povrchem, tj. s poškozenou cévní stěnou, v pokusech ve styk se sklem zkumavky a někdy i s některými endotoxiny. Vysvětlovali to tvorbou látky PPS (pain producing substance). V posledních letech se pak prokázalo, že tu jde o dva systémy: a) aktivní plazmatický alfa-globulin, shodný s Hagemanovým faktorem,

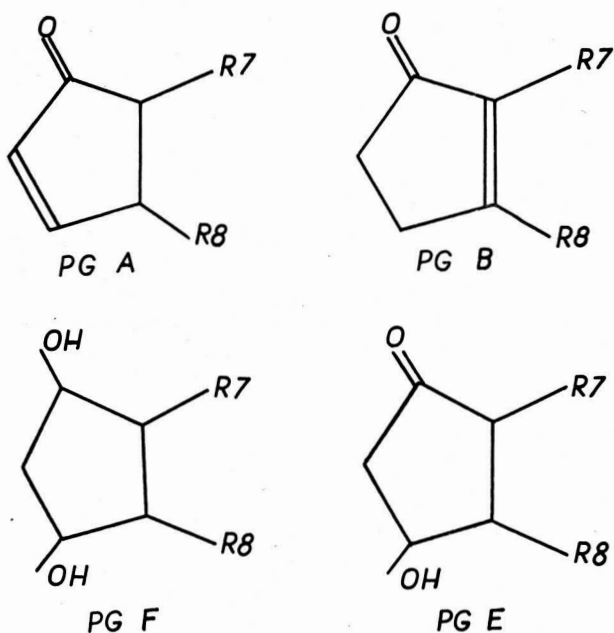
který zahajuje první fázi krevního srážení (je to esteráza) a aktivuje se právě adsorpcí na smáčivý povrch, b) tímto enzymatickým aparátem jsou pak produkovány látky povahy oligopeptidů a polypeptidů, kterým se souhrnně říká kininy (sem patří plasmakinin, bradykinin, kallidin a jiné). Tyto látky jsou schopny vyvolat bolest i hyperalgezií, kdy dotek se vnímá jako bolest, dále i vazodilataci, zvýšenou kapilární permeabilitu, pokles krevního tlaku a kontrakci hladkých svalů. Plazma tedy ve styku se smáčivým povrchem aktivuje tvorbu látek schopných vyvolat všechny čtyři hlavní složky zánětu: dolor, rubor, calor, tumor. Zdálo se tedy, že nejspolehlivějším receptem na místní bolest v přírodě je kombinace histaminu + serotonin + plazmatické polypeptidy (kininy). Takovou směs najdeme i ve včelím jedu a spolu s acetylcholinem je i v chloupčích kopřiv.

V nedávných letech pak naše vědomosti postoupily ještě dále, zejména při studiu zánětů a mechanických poškození. Byla objevena důležitá úloha látek nazvaných prostaglandiny, které objevili nezávisle na sobě Euler a Goldblatt před 40 lety v prostatě a semenných váčcích. Jsou to deriváty mastných kyselin o 20 uhlících, zejména kyseliny arašidové a linolenové, a ve své struktuře mají jeden pětičlenný kruh mezi C8 a C12. Jejich chemické názvy odvozujeme od cyklické mastné kyseliny prostanové (obr. 1). Dosud je známo asi 20 přirozených prostaglandinů, jež se podle struktury základního kruhu dělí na čtyři skupiny: A, B, E a F (obr. 2). Skupiny C a D jsou deriváty umělé. V každé skupině se dále prostaglandiny dělí podle počtu nenasycených vazeb na tři třídy (např. prostaglandin [PG] E₁, PG E₂, PG E₃ atd.). Klinicky zatím nejdůležitější jsou PG E a PG F. V budoucnu o nich budeme slyšet stále více. Internisty zajímají jejich vlastnosti hemodynamické, presorické a depresorické, bronchokonstrikční, sekreční, gynekologicky fascinuje jejich vliv na těhotnou i netěhotnou dělohu.

Z hlediska našeho tématu nás zajímají jejich vlivy zánětlivé: PG snižují tonus cév, zvyšují permeabilitu kapilár, ze tkání uvolňují histamin a serotonin, jsou velmi mocnými pyrogeny a je prokázáno školou britského farmakologa Vanea, že vyvolávají bolest a hyperalgezií již v minimálních koncentracích a nadto ještě senzibilizují receptory bolesti ve tkáních. Podobné vlastnosti mají zčásti již jejich metabolické prekursory, kterým se říká lipoperoxidy. PG



Obr. 1. Vzorec kyseliny prostanové



Obr. 2. Vzorce základních kruhů jednotlivých skupin prostaglandinů

jsou patrně všudypřítomné ve velmi nízkých koncentracích a při mechanickém, termickém podnětu nebo při zánětu se syntetizují velikou rychlostí a patrně právem se nyní pokládají za vlastní chemické mediátory bolesti. Další zpracování informací je již věcí receptorů bolesti ve tkáních a nervového systému.

Potvrdí-li se skutečně, že PG jsou mediátory bolesti ve tkáních, bude nutno i jinak pohlížet na léčbu bolesti. Vždy jsme si mysleli, že léčba bolesti je dvojitá: kauzální, zaměřená proti příčině bolesti, a symptomatická, jež spočívá v podání analgetika. Tento názor bude nutno opravit. Samozřejmě silná analgetika (anodyna, narkotika typu dolsinu a morfinu) zůstávají stále typickými představiteli symptomatické léčby, protože jejich účín je téměř výhradně centrální.

Jiná je situace u analgetik — antipyretik, kam řadíme podle účinku i moderní antirevmatika. Jejich účinek se vysvětloval vždy centrálním zásahem na úrovni talamické a hypotalamické včetně ovlivnění termoregulačního centra. Ve všech učebnicích farmakologie jsou

uváděna v kapitole látek tlumících CNS. Další jejich účinky se vysvětlovaly aktivací osy hypofýza — nadledvinky. Fakt, že nedovedou snížit normální teplotu, se nevysvětloval a stranou se nechával fakt, že na klouby mají typicky periferní účinek. Prvé náznaky, že analgetika mají i periferní účinek, se objevily v r. 1967 při studiu plazmatických kininů (Collier, Lim a jiní). V posledních 4 letech náhle spatřila světlo světa teorie o převážně periferním účinku analgetik-antipyretik. V r. 1971 Vane prokázal, že acylpyrin, indocid a jejich analogy blokují syntézu prostaglandinů. Antipyretický účín Vane vysvětluje inhibicí tvorby těchto mocných pyrogenů. PG se totiž z ložiska na periférii krví dostávají do diencefala a tam nastavují termoregulační centrum na vyšší stupeň. Podle tohoto vysvětlení analgetika-antipyretika neovlivňují přímo termoregulační centrum, ale blokují horečku z periférie. Protizánětlivý účinek je pochopitelný z inhibice všech hlavních projevů zánětu, které ve tkáních PG vyvolávají.

Analgetický účinek analgetik vysvětlil Ferreira 1972 řadou pokusů, v nichž prokázal, že hyperalgezie po podání PG je závislá na jejich koncentraci a na délce aplikace. Prokázal dále, že PG senzibilizují periferní receptory bolesti a že ve vyšší koncentraci bolest přímo vyvolávají. Tedy analgetika podle této teorie zabráňují senzibilizaci receptorů bolesti a tlumí tvorbu látek bolest vyvolávajících již na periférii ve tkáních. Indocid je asi 20krát silnějším inhibitorem tvorby PG než acylpyrin (při porovnání stejného váhového množství). Tato teorie vysvětluje navíc i hyperventilaci, která bývá po podání analgetik: PG jsou bronchokonstriktory a nyní je utlumena jejich tvorba. Vane se snaží vysvětlit i známé gastrointestinální potíže po podání analgetik. Podnětem tvorby PG ve střevě za normálních okolností je tlak střevního obsahu na střevní sliznici a vytvořené PG ovlivňováním střevní peristaltiky chrání střevo před poškozením. Inhibice tvorby PG po analgetických tento ochranný vliv odstraňuje.

Tato nová teorie periferního účinku analgetik je velmi podnětná a zajímavá. Smazává vlastně hranici mezi léčbou kauzální a symptomatickou, tvrdí, že u řady bolestí při podání analgetika jde o léčbu příčinnou. Zatím však zůstává otázkou, zda tato teorie bude přijata jednoznačně.

Souhrn

Autor zdůrazňuje úlohu histaminu, serotoninu, plazmatických kininů a zejména prostaglandinů ve vzniku bolesti v tkáních. Uvádí doklady pro novou teorii o periferním účinku analgetik.

Literatura u autora

(Předneseno na konferenci vojenských neurologů v r. 1974 v Olomouci.)