

Rozdział 11

Leki przeciwbólowe (*analgetica*)

11.1. Definicje bólu

Ból to odczucie subiektywne, trudne do pełnego zdefiniowania. Powstaje na skutek uświadomienia (u człowieka) dotarcia do mózgu impulsów nerwowych, wywołanych bodźcami szkodliwymi o odpowiedniej sile. Ból jest czynnikiem psychicznym (u mających psychikę) wyzwalającym niezbędne odruchy obronne, a także sygnałem ostrzegawczym o grożącym niebezpieczeństwie. Będąc wrażeniem zmysłowym powstającym pod wpływem różnych bodźców uszkodzających tkankę żywą, jest, wreszcie, sygnałem o zagrożeniu lub już występującym uszkodzeniu tkanek (*noxa*). Według Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu jest to nieprzyjemne doznanie będące następstwem pobudzenia receptorów bólowych (nocyceptorów).

Ból jako niejednorodne zjawisko składa się z komponenty sensoryczno-percepcyjnej, czyli odczuwania bodźca bólowego, oraz składowej emocjonalnej (afektywnej), zwanej ocenianiem tego bodźca jako czynnika przykrego. Pierwsza składowa jest następstwem pobudzenia ośrodków sensorycznych mózgu, a druga układu limbicznego, a więc zespołu struktur, które kierują czynnościami popędowo-emocjonalnymi.

Do bólu nie można się przyzwyczać ani też receptory czucia bólu nie ulegają adaptacji. Ból może się nasilać i słabnąć w zależności od stanu fizjologicznego oraz patologicznego organizmu. **Hiperalgezia**, czyli nasiloną zdolność odczuwania bólu w niektórych chorobach nerwów obwodowych i nerwowych, oraz **analgezia** (utrata czucia bólu) pojawiające się w stanach pobudzenia emocjonalnego, stresu czy akupunktury albo pod wpływem działania analgetyków u ludzi dotyczą odczuwania bólu, a więc zjawiska psychicznego (subiektywnego), i tylko u ludzi możliwego do oceny na podstawie introspekcji lub relacji innych osób. Ból jako zjawisko obiektywne jest oceniany w kategoriach nocycepcji, tzn. zdolności odbierania bodźców bólowych (*noxa*) oraz reagowania na nie. Nocycepcji przeważnie towarzyszy zdolność odczuwania bólu, czyli **algezia**. Obiektywną miarą

bólu są złożone reakcje behawioralne, wegetatywne i hormonalne, a także proste odruchy nocyceptywne. Odruchy te mogą być zachowane, a nawet nasilone w warunkach eliminujących odczuwanie bólu, np. po uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Dlatego też w analizie bólu u zwierząt, opartej na pomiarze intensywności odruchów nocyceptywnych, spowodowanych bodźcami szkodliwymi (bólowymi), należałoby używać określeń nocycepcja, antynocycepcja lub też pronocycepcja. Jednakże częściej są używane terminy: wrażliwość bólowa, analgezja oraz hiperalgezja, przez analogię do człowieka.

Algezja jest to zdolność odczuwania bólu adekwatna do siły działającego bodźca. Hiperalgezią nazywa się nadmierne odczuwanie bólu, nawet w warunkach słabo działającego bodźca. Analgezię traktuje się jako zmniejszone lub zniesione odczuwanie bólu w stosunku do siły działającego bodźca. W stanach zwanych fizjologicznymi analgezja u zwierząt występuje w czasie pobudzenia emocjonalnego (wstrząs powypadkowy), podczas krycia, w następstwie działania stresorów (analgezja postresowa), w wyniku działania akupunktury oraz w konsekwencji działania leków przeciwbólowych (analgetyków).

11.2. Drogi przewodzenia bólu

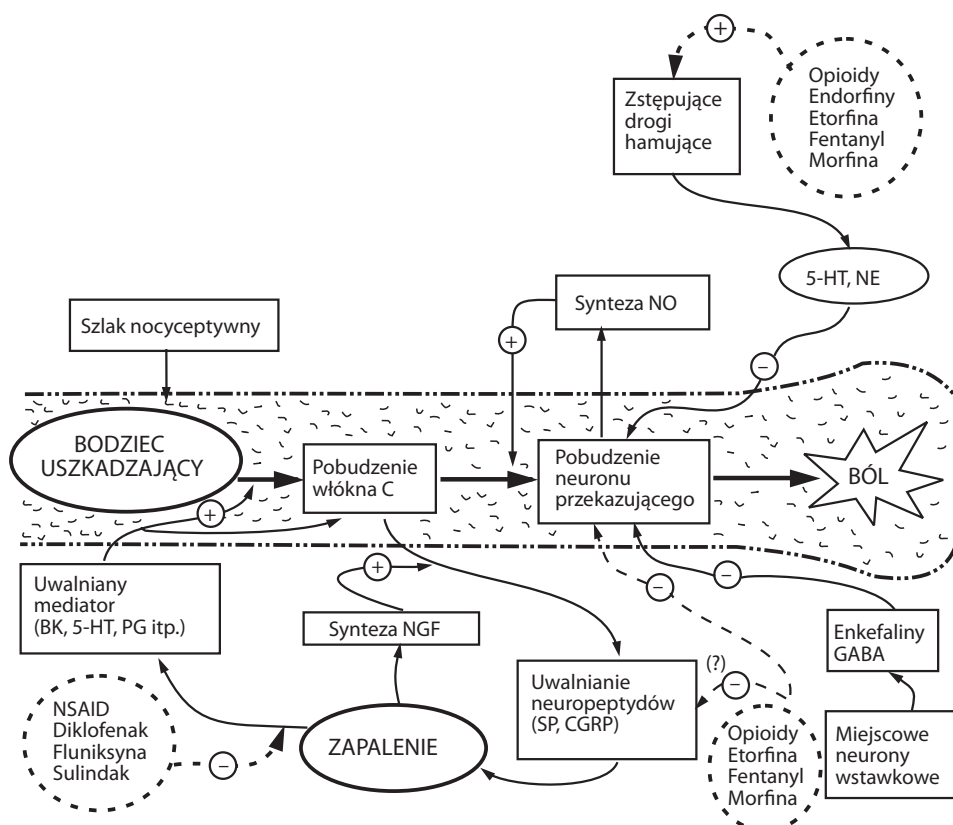
11.2.1. Receptory czucia bólu

Czucie jest to proste wrażenie zmysłowe stanowiące subiektywną ocenę bodźca. Narządy czucia odbierają, kodują, przekształcają oraz przewodzą bodźce działające na organizm.

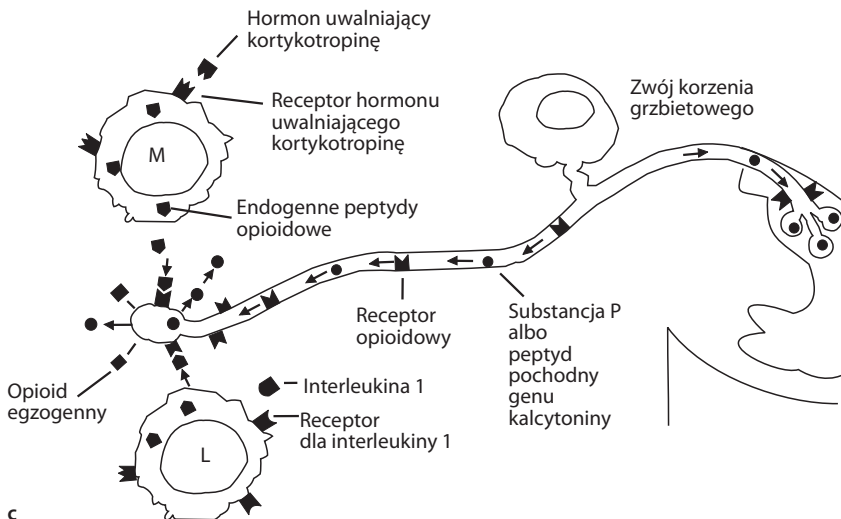
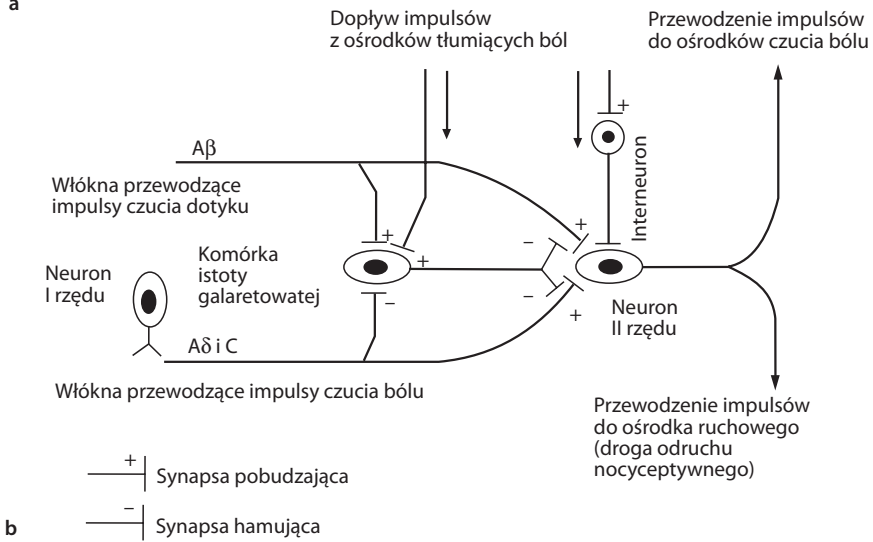
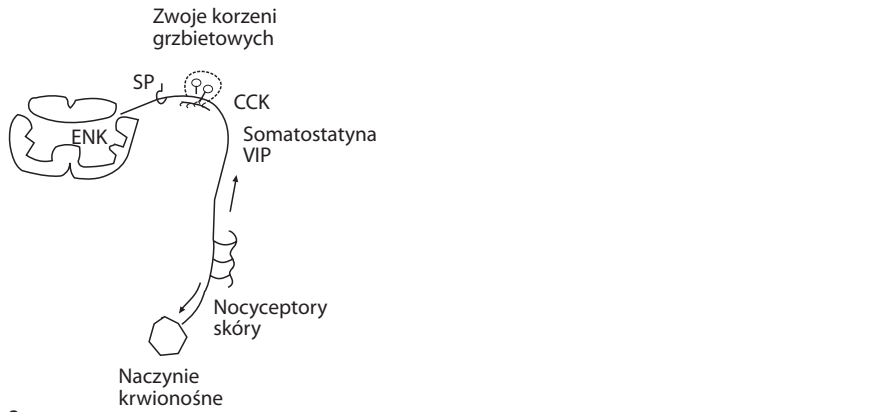
Bodźce działające na organizm to przeważnie różne rodzaje takich energii, jak mechaniczna, termiczna, świetlna, a także cząsteczki związków chemicznych lub zmiany ich stężenia. Receptory czuciowe to specjalne komórki czuciowe (zmysłowe) lub nagie zakończenia bezmielinowych, dośrodkowych włókien nerwowych, w których bodziec jest przetwarzany na impuls nerwowy. Receptorami odbierającymi bodźce bólowe, zwanymi nocyceptorami, są najczęściej wolne (bezmielinowe) zakończenia aksonów (włókien) nerwowych różnych typów. W 80% bodźce bólowe są przewodzone przez pierwotne aferentne, bezmielinowe włókna nerwowe typu C (o średnicy 0,4–1,2 μm , przewodzące z szybkością 0,5–2,0 m/s), a w 20% przez zmielinowane włókna typu A δ (o średnicy 2–5 μm , przewodzące z prędkością 12–30 m/s). Z różnic w prędkości przewodzenia impulsów bólowych wynika podwójne odczuwanie bólu (silny, ostry, umiejscowiony ból jest odczuwany jako pierwszy, a za nim postępuje nieprzyjemne odczucie bez ścisłego umiejscowienia). Włókna te, zawierające substancję P (SP), są aksonami dwubiegunowymi neuronów, których ciała znajdują się w zwojach. Dwubiegunowe, pod względem funkcjonalnym, komórki zwojów anatomicznie są jak jednobiegunowe, gdyż odchodzi

od nich tylko jedna wypustka. Rozdziela się ona jednakże na włókno obwodowe i włókno ośrodkowe, z czym wiąże się ich nazwa: komórki rzekomojednobiegunkowe (Sadowski, 2000).

Nocyceptory znajdują się zarówno w skórze (eksteroceptory), jak i w innych narządach wewnętrznych (interoceptory). W skórze właściwej jest znaczna gęstość (*density*) receptorów czucia bólu. Są to mechano- lub termoreceptory odbierające jako nieswoiste nocycyptory bodźce mechaniczne lub termiczne, które działając w odpowiednim natężeniu, powodują zjawisko występowania bólu. Innymi receptorami znajdującymi się wewnątrz organizmu są chemoceptory, których stymulatorem (agonistą) jest substancja chemiczna powodująca wyzwolenie bodźca prowadzącego do wystąpienia uczucia bólu. W przeciwieństwie do innych receptorów, tzw. specyficznych, nocycyptom brakuje wybiórczej wrażliwości na ściśle określony jeden rodzaj bodźców, dlatego reagują na bodźce o różnym charakterze, byleby miały one dostateczne natężenie.



Ryc. 11.1. Schemat mechanizmów modulujących w drogach przewodzących bodźce bólowe (nocycyptowne). BK – bradykinina, PG – prostaglandyny, NGF – czynnik wzrostu nerwów, SP – substancja P, CGRP – peptyd pochodny genu kalcytoninowego



Wymienia się dwie grupy receptorów pobudzanych bodźcami bólowymi (nocyceptywnymi): **nocyceptory unimodalne**, mniej liczne, reagujące tylko na jeden określony rodzaj bodźca, oraz **nocyceptory polimodalne**, bardzo licznie reprezentowane w organizmie, wrażliwe na substancje chemiczne znajdujące się zwłaszcza w uszkodzonej tkance (jony H^+ i K^+ , E, 5-HT, bradykinina i histamina), nazywane **obwodowymi mediatorami bólu**. Tkankowe mediatory odczynów zapalnych (prostaglandyny, substancja P) obniżają próg pobudliwości receptorów. Czynnikiem uszkadzający tkankę, zwany *noxa*, uwalnia w niej substancje chemiczne, takie jak:

- neurohormony (acetylcholina, dopamina, histamina, norepinefryna i serotonina),
- polipeptydy (bradykinina, kalikreina, naczynioaktywny peptyd jelitowy – VIP, substancja P),
- prostaglandyny,
- jony (K^+ , H^+) (ryc. 11.2).

W różnych miejscach organizmu ta sama substancja chemiczna uwalniana w wyniku zadziałania bodźca bólowego może być inna. Uszkadzające bodźce bólowe aktywują enzymy proteolityczne w tkankach (kalikreiny), które z białek tkankowych (kininogenów) uwalniają aktywne biologicznie polipeptydy (kininy). Te z kolei depolaryzują zakończenia nerwowe i wyzwalają impulsy bólowe oraz rozszerzają naczynia krwionośne. W uszkodzonej tkance mogą się uwalniać ponadto pozostałe z tych biologicznie aktywnych substancji, z czego można wnosić, że ból się utrzymuje przez jakiś okres po ustąpieniu działania czynnika bólowego. Bywa jednak, że po uszkodzeniu tkanki płuc w gruźlicy lub trądzie ból nie jest uświadamiany. Bardzo silny ból występuje natomiast przy minimalnym uszkodzeniu tkanek w następstwie drażnienia prądem elektrycznym lub oparzenia kwasem. Impulsacja bólowa w tych stanach pobudza też włókna nerwowe dochodzące do ośrodkowego układu nerwowego, a nie tylko miejscowe.



Ryc. 11.2. Schemat przewodzenia bodźców bólowych: *a* – w warunkach zachowanej homeostazy; *b* – z uwzględnieniem bramki kontrolnej w rdzeniu kręgowym; *c* – w procesie zapalnym. Ciało komórki neuronalnej znajduje się w zwoju korzenia grzbietowego, a opioidowe receptory są transportowane w kierunku zakończeń ośrodkowych (*c* – po prawej) i obwodowych neuronu (*c* – po lewej). Po pobudzeniu aferentów neuronu czuciowego przez cytokiny (interleukina 1) lub przez hormon uwalniający kortykotropinę z monocytów, makrofagów (M) lub limfocytów (L) są uwalniane peptydy opioidowe. Wysycenie receptorów opioidowych na neuronach przez ligandy endogenne zmniejsza uwalnianie pobudzających (prozapalnych) neuropeptydów (np. substancji P lub peptydu związanego z genem kalcytoniny) i pobudzenie pierwszego neuronu aferentnego. (Według: Kostowski, 2001; Przewłocki i wsp., 1996; Świderski, 1998)