

C. FARMAKOLOGIA ODCZYNÓW ZAPALNYCH I ALERGICZNYCH

1. Autakoidy i ich antagoniści

Hormony tkankowe, zwane autakoidami, takie jak: histamina, serotonina, kininy, angiotensyna, prostaglandyny, leukotrieny, współdziałają z układem nerwowym autonomicznym, uczestniczą w wielu reakcjach organizmu, są mediatorami odczynów tkankowych — zapalnych, alergicznych (str. 52) wstrząsowych i innych.

W uczulonym organizmie w następstwie reakcji antygen—przeciwciało, uwalniane są szczególnie obficie histamina, serotonina i kininy. To-

też podczas wstrząsu anafilaktycznego lub innych postaci wstrząsu poziom tych związków we krwi znacznie się podnosi. Zjawisko takie ma zresztą miejsce nie tylko podczas wstrząsu, istnieją bowiem związki — zwane uwalniaczami autakoidów (liberatory) — które w nieuczulonym organizmie wywołują zmiany (odczyny) podobne do stwierdzanych w przebiegu uczulenia. Bardzo ogólnie można powiedzieć, że wszystkie odczyny tkankowe są wywoływane przez takie mediatory, niezależnie od tego, czy są one uwalniane pod wpływem czynnika swoistego (bakteryjnego pochodzenia, anafilaktogenu, alergenu) czy zastosowanego jednorazowo syntetycznego uwalniacza chemicznego. Różnice w uwalnianiu poszczególnych autakoidów i ich ilości oczywiście zależne są od rodzaju uwalniacza. Odczyny wywołane przez uwalniacze chemiczne nazywa się odczynami anafilaktoidalnymi dla odróżnienia ich od prawdziwych reakcji anafilaktycznych, które — jak wspomniano — występują w organizmie uczulonym na obce białko (anafilaktogen) po powtórnym jego wstrzyknięciu (reakcja: anafilaktogen + przeciwciało → wstrząs anafilaktyczny). Mediatorami miejscowego odczynu anafilaktycznego są leukotrieny C i D (str. 220).

Uwalniaczami chemicznymi autakoidów są m. in. polimyksyna B, rezerpina, dekstran, poliwinylpyrolidon (PVP), a także inhibitory acetylocholinoesterazy, jak insektycydy fosforoorganiczne (intration) i insektycydy karbaminowe (karbamult). Uwalniacze po jednorazowym podaniu powodują — jak to wykazano na zwierzętach (szczur, mysz, królik, pies) — pojawienie się w krwiobiegu histaminy i serotoniny w ilości zależnej od wielkości dawki wstrzykniętego uwalniacza i wywołują w narządach zmiany histopatologiczne i histochemiczne bardzo zbliżone do występujących w następstwie przebytego wstrząsu anafilaktycznego, czyli zmiany anafilaktoidalne. Stwierdza się m. in. przekrwienie i obrzęk płuc oraz rozstrzeń serca prawego, nagromadzenie leukocytów w świetle włosniczek oraz w ścianach pęcherzyków płucnych, wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej w sieci naczyniowej oraz wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej i zasadowej w granulocytach gromadzących się w świetle naczyń i migrujących do tkanki płucnej. W wątrobie i nerkach występuje zwyrodnienie komórek, a ponadto obrzęk komórek siateczkowo-śródbłonkowych gwiazdzistych (komórek Browicz-Kupfera).

Farmakologiczne hamowanie biosyntezy i uwalniania autakoidów lub blokowanie ich receptorów prowadzi do ograniczenia ogólnych reakcji wstrząsowych, odczynów tkankowych zapalnych i alergicznych oraz innych reakcji związanych z ich działaniem. Odczyny alergiczne są hamowane farmakologicznie również na etapie reakcji alergen-przeciwciało (p. leki przeciwastmatyczne str. 383).

a. Pochodne aminokwasów

a.1. Histamina

U zwierząt stałocieplnych histamina powstaje w dużej ilości w skórze i błonie śluzowej przewodu pokarmowego. W komórkach tucznych jest zmagazynowana łącznie z heparyną i serotoniną, a ponadto znajduje się w trombocytach i krwinkach białych zasadochłonnych. W trakcie reakcji enzymatycznej wskutek działania aminopeptydazy odszczepiana jest z peptydów histydyna, która pod wpływem dekarboksylazy oksydacyjnej przechodzi w histaminę. Dekarboksylaza histydynowa jest aktywowana przy uszkodzeniu tkanek. Histamina powstaje też wskutek oddziaływania enzymów bakteryjnych na tkankę patologicznie zmienioną. W warunkach fizjologicznych występuje ona w tkankach w małych ilościach. Unieczynienie histaminy następuje głównie przez metylację pierścienia pod wpływem metylotransferazy histaminowej. Metabolity histaminy jako produkty procesu jej dezaktywacji — wśród nich kwas 4-imidazoloctowy — wydalane są z moczem. W przewodzie pokarmowym histamina ulega rozkładowi pod wpływem bakteryjnych histaminaz.

Farmakologiczne uwalniacze histaminy, jak: tubokuraryna, morfina, atropina, prokaina, amfetamina, tetracyklina, penicylina — uwalniają ją z miejsc zmagazynowania, zwłaszcza z komórek tucznych, a rezerpina usuwa histaminę tylko z trombocytów. Natomiast tyramina, noradrenalina, guanetydyna i LSD (dietyloamid kwasu lizergowego) hamują pobieranie histaminy z krwi i jej magazynowanie w komórkach. Wiele narządów, np. nerki, serce, wątroba, śledziona, płuca i jelita, wykazują większą niż inne zdolność do wychwytywania histaminy z krwiobiegu.

Wzmoczone uwalnianie histaminy, np. wskutek urazowego uszkodzenia tkanek, prowadzi do wstrząsu histaminowego (wstrząs poporacyjny), któremu towarzyszy szereg objawów obwodowego jej działania, jak: skurcz oskrzeli, rozszerzenie naczyń włosowatych i zwiększenie ich przepuszczalności, będące powodem przecieku płynu surowiczego do tkanek i zagęszczenia krwi oraz spadku ciśnienia tętniczego. Choć histamina nie wydaje się działać depresyjnie na sam mięsień sercowy, to jednakże pod jej wpływem serce traci swą zwykłą zdolność wzmoczenia czynności w odpowiedzi na spadek ciśnienia krwi w chwili rozszerzenia się naczyń obwodowych. Prawdopodobnie histamina rozszerzając naczynia włosowate i tętniczki oporowe jednocześnie antagonizuje wpływ układu adrenergicznego na serce i w ten sposób obniża sprawność odruchowego aparatu adaptacyjnego serca, odpowiedzialnego za dostosowanie pracy mięśnia sercowego do zmian ciśnienia w zbiorniku tętniczym. Tłumaczyłoby to przyczynę gwałtownego spadku ciśnienia po zastrzyku dożylnym histaminy. Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony do końca. Doświadczalnie stwierdzono, że wpływ hipotensyjny histaminy można zahamować za pomocą jednoczesnego dożylnego wstrzyknięcia adrenaliny

z histaminą w proporcji 1 : 12. Wykazano też sprzężenie pomiędzy układami katecholaminowym i histaminowym, np. parenteralne wprowadzenie histaminy powoduje uwalnianie adrenaliny z nadnerczy. Z kolei noradrenalina — jak już wspomniano — hamuje wychwyt i magazynowanie histaminy. Faktem jest też, że środki przeciwhistaminowe działają jednocześnie adrenolitycznie, co mogłoby wskazywać na wspólne cechy receptorów histaminowego i katecholaminowego.

Wynika z tego, że pomiędzy układami histaminowym i katecholaminowym występuje sprzężenie wyrażające się: a) uwalnianiem adrenaliny przez histaminę oraz adrenalinowym hamowaniem działania histaminy i przeciwnie b) blokowaniem wychwytu i magazynowania histaminy przez noradrenalinę; c) działaniem adrenolitycznym środków przeciwhistaminowych. Antagonizm pomiędzy histaminą i katecholaminami wykorzystuje się m. in. w zwalczaniu ataków astmy za pomocą farmakologicznego pobudzania β -receptorów w oskrzelach oraz w hamowaniu innych reakcji alergicznych i anafilaktycznych, w których patogenezie uczestniczy histamina.

Główne punkty uchwytu działania histaminy, to mięśnie gładkie naczyń, oskrzeli, przewodu pokarmowego oraz macicy, w nich bowiem znajdują się liczne skupiska receptorów histaminowych. Mięśnie te kurczą się pod wpływem histaminy. Doświadczalne podanie świnie morskiej większej dawki histaminy wywołuje śmiertelny skurcz oskrzeli. Taki histaminowy skurcz oskrzeli jest bezpośrednim powodem napadu astmy. Receptory histaminowe w naczyniach krwionośnych są częścią składową mechanizmu regulacji oporu naczyniowego. Dotętniczy zastrzyk histaminy powoduje rozkurcz naczyń prekapilarnych i włosowatych, natomiast skurcz dużych tętnic oraz żył wątrobowych.

Histamina silnie pobudza sekrecję soku żołądkowego — antagonistą jest PGE_1 — str. 222. Jej wydzielanie w błonie śluzowej żołądka powoduje gastryna, a ponadto glikokortykosterydy i tyroksyna.

W miejscu wstrzyknięcia histaminy powstaje zaczerwienie i obrzęk, przy czym odczuwa się pieczenie i ból. Histaminie przypisuje się czynność neuromediatora w obszarze czuciowych zakończeń nerwowych. Spełnia ona istotną rolę w odczynach zapalnych i alergicznych. Obok kinin i prostaglandyn jest mediatorem tych reakcji (str. 223).

Środki przeciwhistaminowe (*antihistaminica*) działają na zasadzie antagonizmu kompetycyjnego, konkurując z histaminą o jej receptory. Przyjmuje się, że są dwa rodzaje receptorów histaminowych — H_1 i H_2 . Opisane tu środki przeciwhistaminowe blokują receptor H_1 odpowiedzialny za rozszerzenie małych naczyń, skurcz oskrzeli i reakcje alergiczne, natomiast nie blokują one receptora H_2 odpowiedzialnego za zwiększone wydzielanie soku żołądkowego obfitującego w HCl. Receptory H_2 , mieszczące się głównie w śluzówce żołądka i mięśniu macicy, blokuje cymetydyna (Tagamet).

Leki przeciwhistaminowe (H_1) są stosowane w chorobach uczulenio-

wych (alergozach) i jako środki wspomagające w leczeniu stanów zapalnych. Najsilniej antagonistycznie działają one w stosunku do wpływu histaminy na naczynia włosowate, słabiej na mięśnie gładkie, przez co wykazują niewielkie właściwości przeciwastmatyczne, a w ogóle nie wpływają na sokopędne (w żołądku) działanie histaminy.

Środki przeciwhistaminowe wywodzą się z różnych chemicznych źródeł. Są to:

— etanoloaminy: **difenhydramina** (Diphenhydramine* hydrochloride, *Benzhydraminum hydrochloricum*^o, Benadryl) o silnym dodatkowym działaniu cholinolitycznym (atropinowym) i uspokajającym — wchodzi w skład preparatu Betadrin^o. Dawkowanie dla psa 50—100 mg/zwierzę p.o. Difenhydramina w postaci soli z 8-chloroteofiliną występuje pod nazwą dimenhydrynat i jest znana w kraju jako awiomaryna (Aviomarin^o) — stosowana w chorobie lokomocyjnej u psów (str. 394);

— etylenodiaminy: **tripelenamina** (Tripelenamine* hydrochloride, *Tripelenaminum hydrochloricum*^o, Pyribenzamine, Vetibenzamin); **antazolina** (Antazoline* hydrochloride, *Phenazolinum*^o) jest słabsza w działaniu niż inne antyhistaminiki, lecz wykazuje najmniej działań ubocznych i może być stosowana na błony śluzowe oczu w stanach zapalnych lub *per os* w alergii u psów 0,05—0,1; **tymazolina** (Tymazoline hydrochloride, Thymazen^o);

— alkiloaminy: chlorofenamina (Chlorophenamine* maleate, Allergisan);

— piperazyny: **meklozyna** (Meclozine* hydrochloride, Meclizine, Diadril) działa skutecznie przeciwwymiotnie (około 24 godz.), wykazuje właściwości przeciwocholinergiczne, stosuje się ją zapobiegawczo i leczniczo w chorobach poruszeniowej i popromiennej; podobnie działa cyklizyna (Cyclizine* hydrochloride, Valoid). Szerszy zakres działania ma **cinnaryzyna** (Cinnarizine*, Stugeron); hamuje działanie autakoidów oraz wazopresyny i katecholamin (rozszerza naczynia);

— piperydyny: **tenalidyna** (Thenalidine* tartrate, Sandosten) — prep. Thenalidin Calcium^o;

fenotiazyny: prometazyna (Promethazine* hydrochloride, Phenergan) oraz trimeprazyna i acepromazyna (str. 287) o działaniu psychosedatywnym;

— pirolidyny: **klemastyna** (Clemastine* fumarate, Tavegyl^o) lek godny szczególnej uwagi ze względu na przedłużone (10—12 godz.) działanie przeciwwysiękowe i przeciwświądowe. Stosowany jest w chorobach alergicznych skóry.

Z powyższego wynika, że środki przeciwhistaminowe odznaczają się wieloma dodatkowymi właściwościami, jak adreno- i cholinolitycznymi, a ponadto znieczulającymi i psychosedatywnymi. Z tych też przyczyn są one często wykorzystywane jako środki wspomagające działanie leków uspokajających i nasennych.

W weterynarii leki *antihistaminica* są stosowane w schorzeniach aler-

gicznych psów, kotów, bydła i koni. Dotyczy to zwłaszcza chorób skórnych, ale mogą one być użyte również w alergiach dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, jak i do hamowania reakcji anafilaktycznych powstałych wskutek zatruc produktów rozkładu białek wchłoniętych z przewodu pokarmowego (zatrucia pokarmowe). Niektóre z tych leków wykorzystuje się do hamowania wymiotów u psów lub zapobiegawczo w chorobie poruszeniowej (str. 394).

Terapię przeciwhistaminową należy traktować jako metodę pomocniczą lub uzupełniającą objawowe leczenie stanów alergicznych innymi środkami.

Leczenie uczuleń polega na: 1) dążeniu do eliminacji alergenu z pożywienia lub ze środowiska, w którym przebywa chore zwierzę; 2) swoistym odczulaniu (mikroszok) zwanym skeptofilaksją (grec. *skepsis* — badanie, wątplenie), mającym za zadanie usunięcie przeciwciał z komórek organizmu reagujących na rozpoznany alergen; 3) nieswoistym odczulaniu za pomocą parenteralnego wprowadzenia obcego białka, co wzmaga wytwarzanie przeciwciał wiążących jednocześnie alergen; 4) hamowaniu wytwarzania przeciwciał za pomocą środków cytostatycznych (str. 157); 5) hamowaniu reakcji antygen-przeciwciało za pomocą glikokortykosteroidów; 6) stosowaniu środków przeciwhistaminowych.

a.2. Serotonina

Serotonina (5-hydroksytryptamina, Enteramina) jest obecna zarówno w organizmach roślinnych, jak i zwierzęcych. W jednym bananie znajduje się kilka miligramów serotoniny. Występuje ona także w jadach żmij, skorpionów i os. U mięczaków i skorupiaków serotonina pełni rolę neuromediatora. U wyższych gatunków zwierząt i człowieka jest jednym z neuromediatorów w mózgu.

Synteza serotoniny wywodzi się od tryptofanu. Pod wpływem oksygenazy tryptofan przechodzi w 5-hydroksytryptofan, z którego przy udziale dekarboksylazy tryptofanowej powstaje 5-hydroksytryptamina, zwana serotoniną. Koenzymem dekarboksylazy jest witamina B₆. Bogate w tryptofan jest ziarno kukurydzy.

Serotonina jest powiązana z czynnością ośrodków kontrolujących reakcje wegetatywne i emocjonalne. W synapsach układu limbicznego spełnia rolę mediatora hamującego. Jest też związana z mechanizmem regulacji temperatury ciała. W zależności od gatunku zwierząt wstrzyknięcie serotoniny do okolicy podwzgórzowej mózgu powoduje wzrost albo spadek ciepłoty ciała. U kotów, psów i małych zwierząt stwierdza się wzrost, spadek zaś u szczurów, myszy, królików, bydła i owiec. Ponadto przypisuje się serotoninie istotne znaczenie w mechanizmie snu, natomiast z czuwaniem wiąże się dopamina. Obniżenie poziomu serotoniny w mózgu, a wzrost poziomu katecholamin, ma sprzyjać procesom uczenia się i za-

pamiętywania. Serotonina hamuje aktywność seksualną, którą pobudzają katecholaminy.

Poza ośrodkowym układem nerwowym serotonina występuje w dużych ilościach w srebrochłonnych komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego, w płucach i trombocytach. Jej stężenie w błonie śluzowej jelit wynosi 2–25 $\mu\text{g/g}$, a we krwi 0,1–0,2 $\mu\text{g/g}$ tkanki. Serotonina jest magazynowana podobnie jak katecholaminy, szczególną zaś zdolność do wychwytywania serotoniny wykazują płuca. Jako związek wysokopolarny (str. 38) nie przenika przez barierę krew/mózg, natomiast 5-hydroktryptofan przenika z krwi obwodowej do układu ośrodkowego i tam w drodze dekarboksylacji przekształcany jest w serotoninę.

Serotonina kurczy mięśnie oskrzeli i jelit, a pobudzając zwoje śródścienne wzmaga perystaltykę. Hamuje wydzielanie soku żołądkowego. Działa antydiuretycznie. Wyraźne jest jej powiązanie z układem nerwowym autonomicznym. Po wprowadzeniu do krwiobiegu uwalnia acetylocholinę i katecholaminy, ponieważ wykazuje zdolność pobudzania zwojów wegetatywnych. Pobudza też nerwy czuciowe i chemoreceptory w kłębku szyjnym oraz interoreceptory płucne, wywołuje odruch Bezolda-Jarisha. Wzmoczenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIOK) jako metabolitu serotoninowego w przebiegu odczynów uczuleniowych wskazuje, że odgrywa ona rolę w reakcjach związanych z alergią i anafilaksją. We wstrząsie rośnie poziom serotoniny we krwi.

Serotonina doświadczalnie wstrzykiwana dotętniczo owcom powoduje rozkurcz naczyń kończyny tylnej, obszaru tętnicy żwaczowej i tętnic jelitowych. Wskazuje to na jej zróżnicowany wpływ na mięśniówkę naczyniową — zależnie od gatunku zwierząt, przeważnie bowiem serotonina kurczy wszystkie mięśnie gładkie i to często bardzo silnie. Istnieją przesłanki doświadczałne, że przyczynia się ona w znacznej mierze do występowania u ludzi bólów migrenowych i innych schorzeń, których przyczyną jest niedokrwienie tkanek spowodowane spastycznym i długotrwałym skurczem miejscowych naczyń krwionośnych.

Guz nowotworowy wywodzący się z komórek srebrochłonnych w jeli-
tach — rakowiak (*carcinoid*) — wytwarza duże ilości serotoniny (2 mg/g tkanki), co wywołuje obraz zatrucia serotoniną, manifestujący się: 1) napadowym spadkiem ciśnienia krwi wskutek odruchu pochodzącego z kłębka szyjnego lub 2) napadowym wzrostem ciśnienia z powodu skurczu naczyń, a ponadto 3) atakami duszności wywołanymi skurczem oskrzeli oraz biegunką wskutek wzmoczonej perystaltyki jelit.

Srodki przeciwserotoninowe. Dane doświadczałne wskazują na istnienie receptorów serotoninowych, zwanych receptorami tryptaminowymi, w ośrodkowym układzie nerwowym i podobnych receptorów w mięśniach gładkich. Trudno jest natomiast o ich dokładną klasyfikację.

Pośród związków wykazujących zdolność blokowania receptorów tryptaminowych w ośrodkowym układzie nerwowym wymieniane są mor-

fina, metadon, kokaina, atropina. Przeciwerserotoninowo na mięśnie gładkie działają dihydroergotamina, metysergid, pizotifen (Polomigran^o); wszystkie te środki są stosowane u ludzi w silniej migrenie.

Biosyntezę serotoniny poraża p-chlorofenylalanina, która upośledza hydrolizację tryptofanu, z którego powstaje serotonina. U zwierząt doświadczalnych obserwuje się wtedy obniżenie poziomu serotoniny w mózgu o 70—80%, bezsenność oraz wzrost wrażliwości na ból i osłabienie ośrodkowego przeciwbólowego wpływu morfiny; ośrodkowe działanie przeciwbólowe analgetyków potęguje obecność serotoniny. Na obwodzie serotonina pobudza zakończenia nerwów czuciowych, toteż zaliczana jest do tzw. substancji bólowych, które pojawiają się w czasie drażnienia receptorów bólowych.

Rzerpina wpływa hamująco na magazynowanie serotoniny w ziarnistościach komórkowych, podobnie jak na magazynowanie katecholamin — noradrenaliny i adrenaliny.

Środki pobudzające układ serotoninowy. Przez zahamowanie funkcji oksydazy monoaminowej (MAO), enzymu unieczynniającego serotoninę i katecholaminy, dochodzi do ich nagromadzenia w tkankach. W ten sposób działa nialamid (Nurcdal), który prowadzi do aktywacji czynności psychomotorycznych; u ludzi wpływa euforyzująco.

Fakt, że zarówno rezerpina, jak i inhibitory MAO wpływają jednocześnie na struktury adrenergiczne i serotoninowe, bardzo utrudnia analizę farmakologiczną w kierunku selekcji roli serotoniny i katecholamin w ośrodkowym układzie nerwowym.

b. Autakoidy peptydowe

b.1. Kininy

Kininy są peptydami, zawierają w swej strukturze 9—11 aminokwasów. Znanych jest sześć kinin: trzy w tkankach ssaków — **bradykinina** (kinina 9), kalidyna i metionylkalidyna oraz trzy kininy znajdujące się w jadzie węży i skórze płazów — fylokinina, eledoizyna i fazalamina.

Uwolnienie kinin ze specyficznych substratów białkowych krwi — kininogenu lub kalidynogenu, następuje w trakcie przemian enzymatycznych za pośrednictwem kininogenaz, zwanych kalikreinami — osoczową i trzustkową, a ponadto w sposób nieswoisty pod wpływem trypsyny, plazminy, endotoksyny jądów węży i bakterii, oraz innych proteaz o własnościach kininogenazy. Ponieważ kininy różnią się między sobą tylko liczbą 1—2 aminokwasów, a nie ich sekwencją, toteż w taki sam enzymatyczny sposób bradykinina może powstawać z dwóch pozostałych. Bradykinina, której w badaniach poświęcono najwięcej uwagi, w organizmie ssaków odgrywa największą rolę.

Kininy wykazują właściwości zbliżone do histaminy — działają na

mięśnie gładkie kurcząco, z wyjątkiem naczyń krwionośnych, które rozszerzają bardziej aktywnie niż histamina, przez co wywołują spadek ciśnienia krwi. Ponadto zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych (również bardziej niż histamina), zwłaszcza w zakresie małych żyłek (wenuoli) i powodują odczyn zapalny w miejscu zastrzyku z zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i w ślad za tym migrację leukocytów do tego miejsca. Kininy są zaliczane do substancji bólowych (neurokinina). Uwalniają one aminy katecholowe, angiotensynę, prostaglandyny i histaminę oraz pobudzają zwoje układu autonomicznego. Angiotensyna i katecholaminy działają antagonistycznie w stosunku do hipotensyjnego wpływu kinin.

Kininom przypisuje się istotną rolę w patogenezie wstrząsu endotoksynowego i anafilaktycznego. Wzmoczone ich uwalnianie łącznie z histaminą i serotoniną obserwuje się również w innych postaciach wstrząsu. Kininy wyzwalane są także przy uszkodzeniu tkanek w ostrych stanach zapalnych i alergicznych oraz po ukąszeniu przez jadowite węże. Jady węży — jak wspomniano — zawierają kininy, ale również kininogenazy, które są zdolne do uwalniania kinin z kininogenu osocza krwi przez jego rozkład proteolityczny. Kininy ulegają w osoczu degradacji pod wpływem kininaz do nieczynnych biologicznie peptydów o bardziej zredukowanej liczbie aminokwasów.

U zwierząt stałocieplnych występują swoiste inhibitory uwalniania kinin — glikokortykosterydy (str. 232) i aprotynina. **Aprotynina** (Aprotinin[®], Trasyloł, Traskolan[®]) jest peptydem uzyskiwanym ze ślinianek przyuszných i trzustki bydłowej. Jest to poliwalentny inhibitor enzymów proteolitycznych (proteaz), w tym także kalikreiny, reniny, plazminy, chymotrypsyny i tripsyny. W związku z tym hamuje tworzenie kinin, zwiększa napięcie naczyń krwionośnych, a zmniejsza ich przepuszczalność i podwyższa obniżone ciśnienie krwi. Ponadto zwiększa krzepliwość krwi, hamuje enzymatyczny rozpad białek i autolizę komórek, przez co przeciwdziała autointoksykacji i martwicy tłuszczowej. Traskolan stosowany bywa w ostrym zapaleniu trzustki, któremu towarzyszy samostrawienie gruczołu; ponadto we wstrząsach, w ostrym zapaleniu ślinianek, w mechanicznym i termicznym uszkodzeniu tkanek, w krwawieniach i zapaleniu otrzewnej. Z uwagi na szybką eliminację z ustroju lek ten wstrzykuje się dożylnie kilka razy dziennie.

Działanie przeciwkininowe w pewnej mierze wykazują też niektóre związki syntetyczne o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym (str. 238), jak: kwasy acetylosalicylowy i mefenamowy, tribenozyd oraz niektóre środki o działaniu przeciwmiażdżycowym, np. karbaminian pirydinolu (Liprectin[®], Prolectin), który antagonizując działanie bradykininy hamuje zlepianie się płytek krwi zapoczątkowujące powstawanie zakrzepów wewnątrznaczyniowych i nacieków ściany tętnic poprzedzających tworzenie się blaszek miażdżycowych.

b.2. Angiotensyna

Obok kininogenu we frakcji globulin α_2 osocza znajduje się inny jeszcze polipeptyd — angiotensynogen, z którego pod wpływem reniny powstaje angiotensyna.

Zmniejszenie dopływu krwi do nerek lub z innego powodu pogorszenie ich ukrwienia, a także podniety ze strony układu adrenergicznego wzmagają powstawanie reniny (proteaza), której biosynteza i magazynowanie odbywa się w ściankach arterioli kłębuszkowych i płamce gęstej (przykłębuszkowy aparat nerki). Ten enzym odszczepia z anpiotensynogenu nieczynną angiotensynę I, zwaną proangiotensyną (dekapeptyd), która pod wpływem enzymu konwertującego przekształcana jest w czynną angiotensynę II (oktapeptyd), zwaną po prostu angiotensyną lub hipertensyną. Największe jej ilości wykryto w nerkach królików, szczurów i świń. U psa znajduje się około 10%, a u człowieka 1% ilości reniny stwierdzonej u królików.

Angiotensyna działa w dwóch zasadniczych kierunkach: 1) kurczy naczynia krwionośne kilkakrotnie silniej niż noradrenalina i podnosi ciśnienie krwi, 2) powoduje zatrzymanie chlorku sodowego i wody w tkankach.

Ograniczenie wydalania chlorku sodowego przez angiotensynę jest związane przede wszystkim z jej wpływem na wydzielanie aldosteronu, a ponadto ze skurczem naczyń i zmniejszeniem przepływu krwi przez nerki. Sód jest najważniejszym kationem w płynie pozakomórkowym, z nim więc związane jest zatrzymywanie wody w tkankach (1 litr wody na 143 mmol sodu) i ciśnienie osmotyczne tego płynu. Utrzymanie optymalnej objętości płynu i właściwego ciśnienia osmotycznego w przestrzeni pozakomórkowej zależy głównie od aldosteronu. Jego wydzielanie z kory nadnerczy następuje z chwilą pobudzenia tzw. receptorów objętościowych, a do tego dochodzi w wyniku zmniejszenia przestrzeni pozakomórkowej przez utratę wody i sodu. Wówczas zmniejsza się także objętość osocza, a zatem maleje również przepływ krwi przez nerki. Te zmiany są bezpośrednim bodźcem dla układu renina—angiotensyna regulującego ukrwienie nerek przez podwyższanie ciśnienia krwi. Wzrost poziomu angiotensyny w osoczu wyzwala z kolei uwalnianie aldosteronu. Pod jego wpływem zwiększa się wchłanianie zwrotne sodu (przez wymianę z potasem) i wody w kanalikach nerkowych aż do optymalnego wypełnienia płynem przestrzeni pozakomórkowej we wszystkich tkankach organizmu.

W mechanizmie regulującym przepływ krwi przez nerki istotną rolę spełnia plamka gęsta (*macula densa*), której komórki magazynujące reninę znajdują się na miejscu zetknięcia się końcowego odcinka pętli Henlego i naczynia doprowadzającego (*vas afferens*) w tym samym nefronie. Narząd ten reaguje na zwiększenie stężenia sodu w moczu kanalikowym i doprowadzając do skurczu naczyń przez uruchomienie układu renina—angiotensyna ogranicza dopływ krwi do kłębuszków, a tym samym zmniejsza przesączanie osocza.

Można zatem przyjąć, że wydalanie sodu jest sterowane przez układ renina—angiotensyna—aldosteron (RAA), któremu podlega regulacja objętości przestrzeni pozakomórkowej i ciśnienia osmotycznego płynu zawartego w tej przestrzeni. Ciężar ogólny płynu (pH 7,35—7,45) wynosi 20% masy ciała, przy czym 15% przypada na płyn okołokomórkowy (pozanacyniowy), a 5% na osocze. Wydzielanie aldosteronu i wzrost resorpcji sodu w nerkach oraz zatrzymanie tego kationu i wody w tkankach pod wpływem aldosteronu prowadzi do zahamowania uwalniania reniny (sprzężenie zwrotne). Natomiast obniżenie poziomu sodu i wody w tkankach, spadek ciśnienia krwi i jej przepływu przez nerki pobudza wytwarzanie reniny i kolejno angiotensyny i aldosteronu. Ponieważ skutek zmian sklerotycznych w naczyniach niedotlenione nerki produkują dużo reniny, przeto w pobudzeniu układu renina—angiotensyna—aldosteron upatruje się jedną z głównych przyczyn choroby nadciśnieniowej w miażdżycy naczyń.

Hipertensyjna funkcja kory nerek związana z układem RAA antagonizowana jest przez hipotensyjną czynność ich rdzenia związaną z kolei z wydzieleniem prostaglandyn. Stwierdzono mianowicie, że w czasie, gdy naczynia nerek ulegają skurczowi pod wpływem angiotensyny lub noradrenaliny, wówczas część rdzenia nerek wydziela do krwi medulinę, którą utożsamia się obecnie z prostaglandynami PGA_2 i PGE_2 . Te prostaglandyny rozszerzając naczynia obniżają ciśnienie krwi, a zwiększając przepływ przez korę nerkową zwiększają diurezę i wydalanie sodu.

Przyjmuje się ogólnie, że angiotensyna pobudza w ustroju tworzenie się prostaglandyn, te zaś hamując wydzielenie noradrenaliny obniżają opór naczyń obwodowych, wzmagają wydalanie sodu i pobudzają syntezę glikogenu. Przeciwnie działa angiotensyna, która hamuje wydalanie sodu i podnosi poziom glukozy we krwi. Pomiędzy angiotensyną i prostaglandynami występuje zatem antagonizm na zasadzie sprzężenia zwrotnego (str. 221); są też dane, że niektóre prostaglandyny mogą pobudzać wydzielenie reniny. Naturalnym inhibitorem reniny jest aprotynina (str. 214). Z kolei antagonistą receptorowym angiotensyny jest saralazyna (Saralasinacetat*, Serenin) stosowana jako *antihypertonicum*.

Angiotensynę stosuje się zamiast noradrenaliny w kroplówce podczas zapaści we wstrząsie. Jej hipertensyjne działanie utrzymuje się tylko w czasie trwania iniekcji, gdyż szybko ulega inaktywacji.

b.3. Peptydy ośrodkowego układu nerwowego

Poznano dotychczas 20 peptydów będących przekąźnikami nerwowymi (neuromediatorami) lub hormonami. Ich działanie na komórki nerwowe związane jest przeważnie z cAMP i jonami wapnia. W tej grupie najlepiej poznane zostały peptydowe hormony podwzgórza, mniej enkefaliny i endorfiny.

Opisano 10 peptydowych hormonów podwzgórzowych. Uwalniają one następujące hormony przysadki: tyreotropinę, hormon luteinizujący, hormon dojrzewania pęcherzyka, prolaktynę, hormon wzrostu, kortykotropinę i hormon melanotropowy. Hormony podwzgórzowe także hamują uwalnianie hormonu wzrostu, prolaktyny i melanotropiny przysadkowej.

Spośród hormonów peptydowych podwzgórza trzy znalazły praktyczne zastosowanie, a mianowicie: 1) hormon uwalniający tyreotropinę (protyrelina, TRH); 2) hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu (somatostatyna) oraz 3) hormon uwalniający luteotropinę (gonadorelina LH—RH). Pierwszy wykorzystuje się w diagnozowaniu zaburzeń w czynności osi podwzgórze—przysadka—tarczyca; drugi — działający bezpośrednio na komórki α i β trzustki — jest inhibitorem insuliny i glukagonu (obniża ich poziom), ponadto hamuje syntezę tyreotropiny i prolaktyny oraz wydzielanie gastryny — używany jest w leczeniu akromegalii i cukrzycy. Trzeci — gonadorelina (Gonadoreline*, Relefact LH—RH, Relisorm) w rzeczywistości wywołuje uwalnianie obydwu hormonów gonadotropowych przysadki, z tym, że silniej pobudza uwalnianie hormonu luteinizującego niż folikulinizującego. Gonadorelina stosowana jest w diagnostyce różnicującej niepłodność (opóźnione dojrzewanie) w rozpoznawaniu hipogonadyzmu, zaburzeń cyklu, a ponadto w rozpoznawaniu uszkodzeń podwzgórza i przysadki.

Enkefalin i endorfiny. W mózgu (podwzgórze, przysadka, prążkowie, międzymózgowie, rdzeń przedłużony) wykazano obecność substancji peptydowych mało jeszcze poznanych, które nazwano enkefalinami („pochodzące z mózgu”) i endorfinami.

Enkefalin są pentapeptydami i różnią się między sobą piątym aminokwasem — met-enkefalina zawiera metioninę, a leu-enkefalina — leucynę. W mózgu świni jest więcej met-enkefaliny, a w mózgu bydła leu-enkefaliny. Wydzielanie enkefalin przez struktury nerwowe mózgu pokrywa się z rozmieszczeniem receptora opiatowego, z którym łączy się morfina (str. 302). Wyrażany jest pogląd, że enkefalin są neurohormonalnymi przekąźnikami kontrolującymi doznania bólowe (str. 300) i reakcje emocjonalne.

Endorfiny występują głównie w przysadce. W ich strukturze peptydowej enkefaliny stanowią peptydowe fragmenty, razem zaś mogą wchodzić w skład struktury związków bardziej złożonych, np. α -endorfina i met-enkefalina są polipeptydowymi fragmentami hormonu przedniego płata przysadki β -lipotropiny (β -LPH) indukującego przemianę tłuszczową. Ten hormon jest uważany za substancję macierzystą wymienionych peptydów przysadki. Endorfiny w przysadce biorą prawdopodobnie udział w uwalnianiu wazopresyny, hormonu gonadotropowego FSH i hormonu wzrostowego.

Z mózgu wyosobniono też endorfiny o innych właściwościach —

jedne wywołują agresywność zwierząt, inne katatonię. Można przypuszczać, że w określonych warunkach dochodzi do uwalniania pewnych fragmentów z polipeptydów mózgu, które łącząc się z receptorami neuronów stają się odpowiedzialne za powstawanie różnych nastrojów i zaburzeń psychicznych. W innych zaś doświadczeniach stwierdzono, że uwalnianie substancji peptydowych działających w mózgu na receptory opiatowe wzrasta proporcjonalnie do oporności na ból, co może wskazywać, że peptydy te spełniają istotną rolę w mechanizmie adaptacji na bodźce stresowe. Spośród tych peptydów najsilniejsze działanie przeciwbólowe (3—4 razy silniejsze od morfiny) wykazuje β -endorfina.

Enkefaliny i endorfiny są już otrzymywane syntetycznie. Jedną z nich γ -endorfina wykazuje właściwości neuroleptyczne.

Inne wykryte peptydy są mniej opracowane naukowo i jeszcze mniej o nich wiadomo.

Naturalnym antagonistą endorfiny i enkefalin jest substancja P, którą wyosobniono z jelit i mózgu; działa ona ośrodkowo, kurczy mięśnie gładkie z wyjątkiem tętnic, które rozkurcza. Przypuszcza się, że jest jednym z regulatorów przepuszczalności błon komórkowych dla neuromediatorów i metabolitów.

Neurotensyna występująca zwłaszcza w przysadce i podwzgórzu oraz neurokinina wyosobniona ze śródmózgowia działają na ośrodkowy układ nerwowy i poza tym układem. Arginino-wazotocyna powstająca w szyszynce i przysadce jest inhibitorem gonadotropin.

Chalony — modulatory mitozy komórkowej, miejscowo hamują proliferację komórek. Są swoiste komórkowo, a nieswoiste gatunkowo.

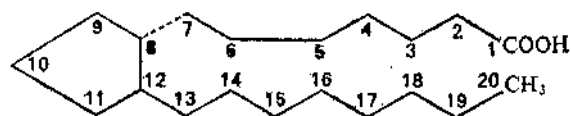
Peptydy wydzielane w przewodzie pokarmowym opisano na str. 386.

c. Autakoidy lipidowe

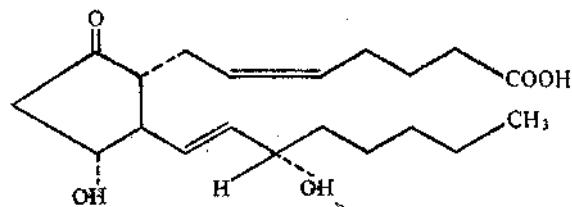
Autakoidy lipidowe (prostaglandyny, leukotrieny, tromboksany, prostacyklina) powstają w wyniku przemiany nienasyconych hydroksykwasów tłuszczowych zawierających w cząsteczce 20 atomów węgla i 5-członowy pierścień. Kwasy te wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych. Strukturalnie można je wyprowadzić od kwasu prostanowego.

Najważniejszym nienasyconym kwasem tłuszczowym błon komórkowych jest kwas arachidonowy. Jest on uwalniany z fosfolipidów błonowych przez fosfolipazę A_2 zmagazynowaną w lizosomach i staje się substratem enzymów mikrosomalnych, przekształcających go na wymienione powyżej autakoidy będące mediatorami bądź modulatorami odczynów zapalnych, uczuleniowych i szeregu innych reakcji tkankowych.

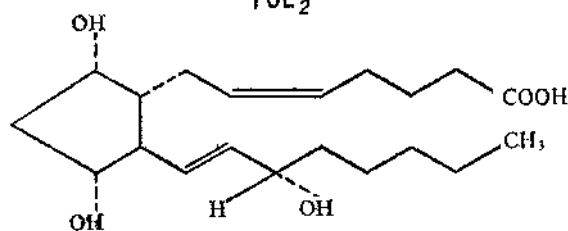
Prostaglandyny podzielono na grupy A, B, C, E, F, G, H — zależnie od różnic w budowie chemicznej. Dalszy podział następuje przez dodanie liter α i β zależnie od położenia grupy hydroksylowej przy C_3 , powyżej



Kwas prostanowy



PGE₂



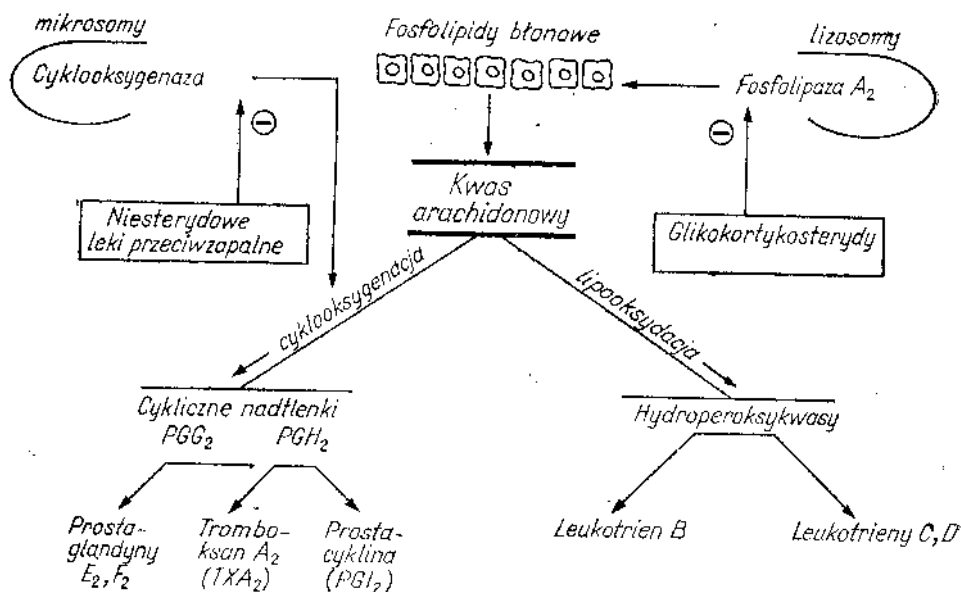
PGF_{2α}

(β), czy poniżej (α) płaszczyzny pierścienia oraz dodanie cyfry 1, 2 lub 3 w zależności od numeracji wiązania podwójnego pomiędzy węglami w pierścieniu bocznym. Przykład tych różnic przedstawiają struktury bardzo aktywnych biologicznie PGE₂ i PGF_{2α}. Prostaglandyny PGD są izomerami PGE, a prostaglandyny PGG i PGH są nietrwałymi cyklicznymi nadtlenkami i prekursorami PGE i PGF. Prostaglandyny A, B, C są mniej czynne niż E i F.

Prostaglandyny PGE₁ i PGF₁ powstają z kwasu 8,11,14-eikozatrienowego (kwasu dihomο-γ-linolenowego), z kolei PGE₂ i PGF_{2α} z kwasu arachidonowego, a PGE₃ i PGF₃ z kwasu 5,8,11,14,17-eikozapentaenowego.

Cyklooksygenacja kwasu arachidonowego. Bezpośrednim prekursorem najbardziej czynnych biologicznie prostaglandyn E₂ i F₂ jest cykliczny endonadtlenek PGG₂ powstający w mikrosomach przez utlenienie i cyklizację cząsteczki kwasu arachidonowego za pośrednictwem cyklooksygenazy (kwas arachidonowy → nadtlenek → cykliczny wewnętrzny nadtlenek prostaglandynowy → prostaglandyny).

Z nadtlenku prostaglandynowego w płytkach krwi syntetaza tromboksanowa wytwarza tromboksan A₂ (czynnik zlepiania płytek i kurczący tętnice), który przekształca się w nieczynny biologicznie tromboksan B₂. W śródbłonku tętnic, płuc i nerek pod wpływem syntetazy prostaglandynowej powstaje inhibitor zlepiania płytek — prostacyklina rozkurczająca tętnice i hamująca działanie PG kurczących macicę (str. 373 i 425).



Ryc. III.14. Kaskada kwasu arachidonowego; punkt uchwytu działania leków przeciwzapalnych

Lipooksydacja kwasu arachidonowego jest drugim torem przemiany tego kwasu, który prowadzi do wytworzenia hydroperoksykwasów i leukotrienów B, C i D. Leukotrieny C i D są mediatorami odczynu anafilaktycznego, a leukotrien B (5,12-di-HETE, kwas 5,12-di-hydroksyeikozatetraenowy) działa silnie chemotaktycznie na leukocyty. Zróżnicowana przemiana kwasu arachidonowego (cyklooksygenacja i lipo-oksygenacja) jest ciągiem metabolicznym, potocznie nazywanym kaskadą kwasu arachidonowego (ryc. III. 14).

Prostaglandyny E i F wywierają wpływ na czynność układu rozrodczego i na mięśnie gładkie. Istnieje ścisły związek pomiędzy prostaglandynami a działaniem hormonu luteotropowego na syntezę hormonów sterydowych w jajniku i ciałku żółtym. Progesteron wzmaga uwalnianie prostaglandyn PGF₂α i PGE₂ biorących udział m. in. w porodowych skurczach macicy i procesach menstruacyjnych. PGE₁ i PGE₂ rozkurczają jajowody w okolicy jajnika, kurczą zaś w pobliżu macicy. Podobnie pod ich wpływem kurczą się *vasa deferentia* i pęcherzyki nasienne. Prostaglandynom E₂ i F₂α przypisuje się działanie antykoncepcyjne, polegające na powodowaniu szybkiej regresji wykształconego całkowicie ciała żółtego (działanie luteolityczne). Sądzi się, że obydwie te prostaglandyny wywołujące kureczenie się macicy odgrywają istotną rolę w inicjowaniu porodu (str. 422).

Działanie prostaglandyn na macicę i inne mięśnie gładkie jest zależne nie tylko od rodzaju mięśnia gładkiego i struktury samej prostaglandyny, lecz również — co dotyczy zwłaszcza macicy — od tła hormonalnego.

Macicę nieciążarną PGE_2 rozkurcza, a $\text{PGF}_{2\alpha}$ kurczy, natomiast macię ciężarną kurczą obydwie prostaglandyny. Naczynia krwionośne reagują rozkurczem pod wpływem prostaglandyny E_2 , a skurczem (zwłaszcza żyły) w działaniu F_2 (działanie przeciwwstrząsowe). Mięśnie przewodu pokarmowego są pobudzane przez obydwie prostaglandyny, ale mięśnie oskrzeli PGE_2 rozkurcza, a $\text{PGF}_{2\alpha}$ kurczy. Ta niejednorodność reakcji może prowadzić do wniosku, że pojawianie się określonej PG zależy od sytuacji (bodźca), która determinuje kierunek reakcji komórkowej i mechanizmu autoregulacyjnego, ażeby za każdym razem osiągnąć równowagę — stan homeostazy — i sprostać zadaniu adaptacji. Prostaglandyny działają w bezpośrednim sąsiedztwie miejsca, w którym powstają. Szybkie ich unieczynnianie uniemożliwia działanie ogólne.

Prostaglandyny odznaczają się ponadto wieloma innymi właściwościami. Podane dokomorowo wywierają wpływ hipertermiczny i depresyjny. PGE_1 i PGE_2 są antagonistami noradrenaliny w mózdku. Kierunek ich działania na niektóre neurony może być też pobudzający, np. PGE_1 aktywuje cyklazę adenylową w neuronach mózgowych związanych z projekcją bólu (morfina antagonizuje to działanie). Ponadto przypuszcza się, że w obrębie obwodowych zakończeń bólowych prostaglandyny nasilają działanie takich mediatorów bólowych, jak histamina, bradykinina, substancja P i acetylocholina. Z kolei działanie innych mediatorów, jak wazopresyny i angiotensyny, jest antagonizowane przez prostaglandyny.

Zjawiskiem szczególnie zwracającym uwagę jest przeciwstawność kierunku szeregu reakcji powodowanych przez prostaglandyny w stosunku do działania angiotensyny. Pod wpływem prostaglandyny E_2 wzrastają: częstość tętna, synteza glikogenu, wydalanie sodu i wody, uwalnianie reniny, natomiast zmniejsza się opór naczyń obwodowych i uwalnianie noradrenaliny. Pod wpływem angiotensyny reakcje są odwrotne (str. 216). W badaniach nad rolą prostaglandyn w obrębie układu krążenia krwi wykazano ponadto, że ściana naczyń krwionośnych dysponuje własnym prostaglandynowym mechanizmem chroniącym ją przed zbyt długotrwałym i nadmiernym skurczem (zwięźnienie naczyń). Prostaglandyny pojawiają się równolegle z uruchomieniem procesu uwalniania neuromediatora (noradrenaliny, acetylocholin), co wykazano podczas drażnienia nerwów adrenergicznych i przywspółczulnych. Ich rola polega na hamowaniu nadmiernej reakcji na neurohormon i skracaniu czasu jej trwania.

Prostaglandyny E_2 i D_2 hamują *in vivo* tworzenie się zakrzepów wewnątrznaczyniowych, ale w tym zakresie pełnią mniej znaczącą rolę, niż ich analog prostacyklina wytwarzana przez mikrosomy śródbłonna naczyń, a zwłaszcza płuc, z ich własnego PGG_2 oraz z PGG_2 pochodzącego z płytek krwi (str. 373).

W działaniu na metabolizm wysuwa się na plan pierwszy wpływ prostaglandyn na lipolizę. Większe ich dawki hamują proces wzmożonej hydrolizy tłuszczów pobudzanej przez katecholaminy, ACTH, glukagon,

wazopresynę. Hamowane jest także pobudzające działanie metyloksantyn (kofeiny) na lipolizę. PGE_1 wstrzymuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych, ale małe dawki działają lipolitycznie. Wpływ prostaglandyn na metabolizm białek znamionuje pobudzenie procesu łączenia się aminokwasów w polipeptydy.

PGE wpływają na aktywność cyklazy adenylowej i powstawanie cAMP, a $PGF_{2\alpha}$ na biosyntezę cGMP. W neuronach związanych z projekcją bólu PGE_1 działa na cyklazę adenylową pobudzająco, natomiast poza ośrodkowym układem nerwowym PGE wywierają wpływ hamujący na ten enzym. Wpływ PG na biosyntezę cyklicznych nukleotydów oraz sprzężenia zwrotne zachodzące pomiędzy prostaglandynami i innymi autokoidami, neurohormonami i hormonami — mogą świadczyć, że prostaglandyny spełniają rolę modulatorów działania endogennych związków będących mediatorami reakcji fizjologicznych i patofizjologicznych. Ich rola polega na osłabianiu lub wzmacnianiu działania mediatorów i tym samym na modulowaniu reakcji tkankowych występujących w odpowiedzi na różne bodźce wyzwalające te mediatory. Podczas np. skurczu mięśni gładkich oskrzeli, czy naczyń krwionośnych — o czym już wspomniano — w mięśniach tych uwalnia się prostaglandyna o właściwościach rozkurczających. Podobnego mechanizmu zachowania równowagi fizjologicznej (homeostazy) można dopatrzeć się w działaniu PG na: wydzielanie żołądkowe (wydzielanie soku kwaśnego pobudza histamina, str. 209, a PGE_1 hamuje), uwalnianie LH i prolaktyny oraz regresję ciała żółtego, a ponadto w udziale $PGF_{2\alpha}$ w procesie owulacji, czy roli PG i prostacykliny w stosunku do tromboksanu A_2 (str. 373 i 422).

Dokładne poznanie tych zjawisk umożliwi szerokie praktyczne wykorzystanie związków prostaglandynowych w usuwaniu zaburzeń w zakresie rozrodczości, zapłodnienia, porodu, wydzielania żołądkowego i czynności nerek, przeciwdziałania stanom nieżytowym, zakrzepom wewnątrznaczyniowym, nadciśnieniu i astmie. Dotychczas lecznicze zastosowanie znalazły dwie prostaglandyny: PGE_2 i $PGF_{2\alpha}$ (str. 422).

Środki przeciwprostaglandynowe. Wytwarzanie prostaglandyn jest hamowane fizjologicznie przez glikokortykosterydy nadnerczowe i insulinę (wpływ na lipogenezę), a ich unieczynnianie zależy głównie od dehydrogenazy 15-hydroksyprostaglandynowej. Prostaglandyny działają krótkotrwale, a przedłużenie ich wpływu jest uwarunkowane jedynie przez ciągłość biosyntezy. Nie są one magazynowane wewnątrzkomórkowo, jak np. histamina i serotonina.

Egzogennymi inhibitorami biosyntezy PG są niektóre nienasycone kwasy tłuszczowe, jak: olejowy, linolowy, linolenowy oraz syntetyczne glikokortykosterydy i niesterydowe środki przeciwzapalne, tzw. leki aspirynopodobne — kwas acetylosalicylowy, indometacyna, kwas mefenamowy, fenylobutazon, aminopiryna i inne (str. 237).

Wymienione związki niesterydowe są inhibitorami cyklooksygenazy;

hamują biosyntezę prostaglandyn na etapie przekształcania kwasu arachidonowego przez cyklooksygenazę na cykliczne nadtlarki (PGG₂ i PGH₂). Efektem tego działania jest wstrzymanie wytwarzania prostaglandyn E₂ i F₂α, tromboksanu A₂ (TXA₂) i prostacykliny (PGI₂) — (str. 373).

W odróżnieniu od niesterydowych leków przeciwzapalnych, które nie hamują wytwarzania leukotrienów (str. 238), glikokortykosterydy blokują całą kaskadę kwasu arachidonowego, ponieważ nie dopuszczają do uwalniania fosfolipazy A₂, od której zależy odszczepienie kwasu arachidonowego z fosfolipidów błonowych (ryc. III.14). Ta różnica jest jedną z przyczyn, że glikokortykosterydy działają przeciwzapalnie i przeciwuczuleniowo, natomiast niesterydowe leki przeciwzapalne nie wywierają wpływu przeciwuczuleniowego i nie hamują reakcji alergicznych.

Inhibitory cyklooksygenazy kwasu arachidonowego można uszeregować pod względem siły działania następująco: indometacyna, kwas mefenamowy, fenylobutazon, kwas acetylosalicylowy. W hamowaniu wytwarzania prostaglandyn w ognisku zapalnym upatruje się istotę działania przeciwzapalnego tych leków.

Środki pobudzające biosyntezę prostaglandyn. Wytwarzanie prostaglandyn w tkankach jest pobudzane przez czynniki wzmagające lipolizę, jak: katecholaminy, serotonina, angiotensyna, glukagon i metyloksantyny. Ponadto stwierdzono, że biosynteza PGF₂α i PGE₂ zwiększa się pod wpływem progesteronu i witaminy C.

