

616.56—008.811.1—085.778(616.936)

K OTÁZKÁM LÉČENÍ HYPERHIDRÓZ ANTIMALARIKY

Plukovník MUDr. Josef RODOVSKÝ, Ústřední vojenská nemocnice, kožní odd.

V dermatologické praxi vojenské se setkáváme častěji se zvýšenou potivostí než v praxi občanské. Častý výskyt hyperhidróz a s ní souvisejících dermatóz, dále pak skutečnost, že obvyklá terapie je málo a většinou jen přechodně účinná, staví před nás úkol zabývat se problematikou hyperhidrózy a hledat nové léčebné cesty.

Při hledání léčebných prostředků s účinkem trvalejším jsme se zaměřili na Atebrin a jiná antimalarika.

Je známo, že Atebrin po dlouhé aplikaci může vyvolat lichenoidní a ekzematoidní dermatitidu.

Po odeznění takové dermatitidy bylo histologicky zjištěno poškození potních žláz, které se projevuje částečně uzavřením vývodu žlázy, v těžších případech i atrofií žláz. Miller, Herrmann a Rubin studovali množství uvolňovaného potu na kůži u dobrovolníka, který užíval denně 0,9 gr Atebrinu po dobu jednoho měsíce, a to na různých místech těla za standardních podmínek pokusu a v pravidelných intervalech. Měření bylo prováděno před podáváním, během podávání a dlouhou dobu po podávání Atebrinu. V prvních dvou týdnech po zahájení léčby vyžadovala sek-

rece měřitelného množství potu na trupu $2 \times$ delší expozici okolního tepla než to, které obvykle potřebovala. Množství uvolněného potu na trupu bylo o polovinu menší než průměrné množství potu uvolněného za stejných podmínek u osob, které Atebrin neužívaly. Nicméně 4 týdny po skončení podávání léku se sekrece potu u zkoušeného dobrovolníka začala pomalu vracet k normálním hodnotám a dosáhla svých obvyklých hodnot za 2 a půl měsíce po skončení podávání léku. Toto pozorování snížení potivosti autoři vysvětlují tím, že Atebrin brání uvolnění potu ve vývodech zmenšením fyziologické elektro-negativity na dolní části vývodu potních žláz. Při výzkumu možného mechanismu vylučování potu totiž Sulzberger a Herrmann zjistili, že elektronegativní sloučeniny ve styku s konečnou částí vývodu potních žláz zvyšují a naopak elektropozitivní snižují vylučování potu. Vitálním barvením dokázali, že spirálovitá konečná část vývodů potních žláz se selektivně barví elektropozitivními barvivy, což se považuje za důkaz, že tato část má elektronegativní náboj. Závěr uvedených autorů je takový, že elektronegativita distálního konce vývodu má elektrofyzilogický potenciál, který podporuje elektroosmotický průchod potu na kožní povrch.

Nagy a Tuzaová, kteří úspěšně ovlivnili hyperhidrózu Atebrinem v celkové dávce kolem 10 gr, prokázali histologií provedenou v axilách, že po této léčbě dochází k toxické degeneraci buněk potních žláz a tím i ke změně funkce buněk, tj. ke snížení potivosti.

Konrád udává, že u dermatitidy typu lichen ruber planus vzniklé po Atebrinu nacházel v mikroskopickém obrazu vedle typických změn charakterizujících lichen ruber planus značnou zánětlivou infiltraci kolem potních žláz a v pozdějších stadiích degenerativní mucinózní změny na potních žlázách.

Nověji bylo experimentálně prokázáno, hlavně pokusy na zvířatech, že Atebrin má mírný účinek antihistaminový a nejspíše účinkem na přední lalok hypofýzy mobilizuje kortikoidy nadledvinek (Nagy, Koczár).

Atebrin je derivát akridinu. Je to dihydrochlorid chlor-7 methoxy-9-(4 diethyl-amino-1 methyl-butylamino) akridin. Při perorálním podávání se rychle vstřebává duodenální sliznicí a přichází krevní cestou do jater, odkud se částečně žlučí vylučuje zpět do duodena a opět vstřebává a přechází do jater. Podle Mikulena a Šarce se ho nejvíce zadržuje v plicích, játrech, ledvinách a slezině a tenkém střevě; nejméně ho je v centrálním nervovém systému a ve svalech. Vylučování z organismu se děje pomalu. Nejvíce ho vylučují ledviny (50 až 70 %), z části odchází žlučí a v malé míře i potem (8,1 % podle Ašbela); zbytek se odbourává. V kůži se udržuje až 3 měsíce (Gerke). Další podávání má za následek kumulaci. Při léčení Atebrinem se dostavuje atebrinová žloutenka bez jiných patologických projevů. Sklery obvyk-

le nezloutnou; kůže zůstává nažloutlá měsíc i déle po přerušeném léčení. V krvi je jenom 10–20 % Atebrinu volného, zbytek je vázán na bílkoviny plazmy. Koncentrace v plazmě stoupá velmi pomalu, při delším podávání se ustálí na dosti konstantní hodnotě. Desetidenní perorální medikace 50 mg/kg Atebrin-dichlorhydrátu u králíka, který byl za 6 hodin po poslední dávce usmrcen, vedla ke kumulaci 110 mg/kg Atebrinu v kůži. Pokusy dokázaly, že kumulace Atebrinu je přímo závislá na trvání aplikace a tím na celkové dávce. Dearborn, Kelsey, Oldham a Geiling prokázali po denní perorální dávce 50 mg/kg u psů čtrnáctý den mezi 15 až 51 mg/kg, po 78 dnech při denní aplikaci jenom 5 mg/kg 4 až 5 mg/kg Atebrinu v kůži. V epidermis se hromadí asi 5 až $15 \times$ více antimalarických prostředků než v kůři. Toto se týká podle spektroskopických a chemických analýz jak Atebrinu, tak též Resochinu (Shaffer, Cohn a Levy 1958). Herrmann, Miller a Rubin upozorňují na afinitu Atebrinu ke keratinovým substancím. Rohová vrstva a intraepidermální části vývodových cest potních žláz fluoreskují podle jejich zjištění zvlášť silně. Podobně jako u Atebrinu též Resochin se rychle a téměř úplně vstřebává střevem. Při poněkud menší tkáňové afinitě je plazmární koncentrace Resochinu vyšší než Atebrinu. Přesto se však nachází ještě 200–700krát větší množství látky ve tkáni než v plazmě. Asi 85 % resorpce střevem a značně zpomalená eliminace látky vede k hromadění většího množství substance v játrech, slezině, ledvinách, plicích a leukocytech. Kumulace Resochinu v kůži, převážně v epidermis, činí asi $1/6$ množství kumulovaného v játrech. Vylučování v organismu značně degradovaného produktu trvá po dobu několika týdnů po skončení léčby.

Pokud se týká toxicity antimalarik, názory autorů nejsou jednotné zvlášť u Atebrinu. Tak např. Moller považuje Atebrin za netoxický a uvádí, že dokonce po dávkách, které značně převyšují terapeutické dávkování, se vedlejší toxické příznaky nepozorují. Mae-Graith a spolupracovníci dokázali, že denní používání Atebrinu po dobu 18 měsíců nezapříčinilo kromě žlutého zabarvení pokožky u 450 pokusných osob žádné patologické změny. V literatuře jsou však uváděny jako vedlejší příznaky při užívání Atebrinu dyspeptické obtíže, zvracení, nespavost a psychózy. Herberg poukazuje na to, že Atebrin může působit alergicky a že může mít toxický účinek na kostní dřev nejenom při předávkování, ale též i při normálním dávkování. V poslední době v literatuře jsou uváděny případy toxického poškození kostní dřevě a jater i s letálním koncem. Tak Vilanova a Moragas pozorovali případ agranulocytózy po 8 g Atebrinu podaných v 15 dnech. Tesař a Penčev sdělují o dvou úmrtích po jednorázové aplikaci 1, 5 g Atebrinu, který u jednoho byl aplikován v duodenální sondě k vypuzení tasemnice. Tesař jako příčinu smrti uvádí zvýšenou přecitlivělost proti léku, Penčev oběhovou slabost.

U Resochinu se vedlejší příznaky pozorují

méně často než u Atebrinu a jsou vyjádřeny bolestmi hlavy, dyspeptickými obtížemi, nauzeou, závratěmi a nespavostí. Tyto vedlejší příznaky po snížení dávky anebo přerušení léčby rychle přestávají. Z kožních příznaků se u Resochinu pozorovalo palmoplantární anebo generalizované svědění a velmi vzácně též lichenoidní erupce podobné těm, které vznikají po Atebrinu. Knierer popsal po Resochinu též reversibilní depigmentaci vlasů. Po Resochinu stejně jako po Atebrinu byly též pozorovány poruchy vidění spočívající buď v keratopatii, nebo v ochrnutí akomodace a diplopii — jde však o jev reversibilní, který po vysazení léku se plně upravuje. Několik letálních příhod zaznamenaných v literatuře po Resochinu se týká nemocných, u kterých lék byl značně předávkován, anebo po požití v sebevražděném účelu. Uvedené projevy toxicity nebo alergie u antimalarik nutí nás k určité obezřetnosti při výběru nemocných, avšak při správném dávkování a příslušném laboratorním sledování nemocných není riziko výskytu komplikací a vedlejších příznaků větší než u jiných léčiv běžně používaných.

Na základě uvedených poznatků jsme zahájili terapeutické pokusy ve snaze zjistit, jak ovlivňují menší dávky Atebrinu činnost potních žláz a hyperhidrózu, když víme, že po velkých celkových dávkách dochází k poškození potních žláz. Lokální léčbu jsme při tom neprováděli, takže zmenšení potivosti můžeme přisoudit jen Atebrinu. Léčení antimalariky jsme podrobili jen nejtěžší formy hyperhidrózy, trvající několik měsíců až řadu let, které nebyly dosavadní léčbou zřetelně ovlivněny. Šlo vesměs o muže, hlavně vojáky základní služby a několik mužů ve 3. a 4. deceniu. Léčili jsme ústavně Atebrinem 25 nemocných s lokalizovanou nebo generalizovanou hyperhidrózou. Ve 3 případech šlo o hyperhidrózu generalizovanou, ve 22 případech o hyperhidrózu lokalizovanou, a to u 2 nemocných o hyperhidrózu v axilách a u 3 nemocných o hyperhidrózu nohou, u 6 rukou i nohou, u zbývajících 14 nemocných byly hyperhidrózou postiženy více nebo méně současně ruce, nohy i axily.

Používali jsme tohoto dávkování:

prvních 10 dní 5 tablet (à 0,06 g) denně,
druhých 10 dní 4 tablety (à 0,06 g) denně,
třetích 10 dní 3 tablety (à 0,06 g) denně.

Celková dávka za 30 dní činila tedy 7,2 g.

K úplné normalizaci na všech postižených místech nedošlo vlivem Atebrinové léčby ani v jednom případě. U šesti nemocných došlo k velmi značnému zlepšení; po léčbě se vlhkost jejich pokožky na postižených místech značně blížila fyziologickým poměrům, popřípadě na některém z postižených míst byla zcela fyziologická. U všech ostatních nemocných došlo k výraznějšímu zlepšení nespavosti intenzity na různých predilekčních místech. K úplnému selhání léčby nedošlo ani v jednom případě. U jednoho pa-

cienta jsme léčbu po 14 dnech přerušili pro změny v jaterních testech, ale i zde již byly náznaky zmenšení potivosti v podpaží.

Ke zřetelnému zmenšení potivosti docházelo u některých nemocných již začátkem třetího týdne léčby, u většiny koncem třetího týdne, u některých však teprve během čtvrtého týdne. U většiny nemocných jsme pozorovali od 3. týdne olupování na dlaních a ploskách, tedy současně s počínajícím léčebným účinkem, což je v souladu s histologicky prokázanými dyskeratotickými změnami. Podle našich poznatků ovlivňovala atebrinová léčba potivost nesteroidně, tj. někdy byla nejvíce ovlivněna potivost v podpaží, u jiných více na nohou nebo na rukou, u většiny nemocných však byla nejdříve a nejvíce ovlivněna potivost v podpaží, o něco později a méně potivost nohou, poměrně nejpozději a nejméně potivost rukou.

U několika našich nemocných bylo provedeno na I. kožní klinice docentem Kútou a doc. Neumannem histologické vyšetření kůže z axil a dlaní před léčením a po léčení. V některých případech bylo prokázáno po léčbě na acinech i vývodech potních žláz oploštění epitelu a deskvamace. Tyto nálezy můžeme do jisté míry považovat za projev toxické degenerace buněk potních žláz, která může vysvětlit změněnou funkci žláz. Jindy byla zjištěna hyperkeratóza vývodů potních žláz se stagnací potu v rohové vrstvě, vedoucí k tvorbě interkorneálních dutin. Obliterace vývodů potních žláz může též vysvětlit eventuální léčebný efekt. Avšak u některých případů klinicky příznivě ovlivněných nebyly histologické změny prokázány.

Naše pokusy ovlivnit funkci potních žláz Atebrinem v 1–2% roztoku ve formě obkladů nebo elektroforézy skončily nezdarem. Účinná látka elektroforeticky nejspíše nepronikla k žlázovým buňkám, protože opačně tato skutečnost by byla v rozporu s teorií přímého působení Atebrinu na potní žlázy.

Průběh léčby:

U všech nemocných, s výjimkou jednoho, došlo k výraznému zežloutnutí kůže, jehož intenzita se individuálně lišila. Nepodařilo se nám prokázat přímou souvislost mezi intenzitou zbarvení pokožky a léčebným účinkem, tj. zmenšením potivosti. Normální barvy nabývala kůže ve 4.–6. týdně po skončení léčby, jen ojediněle trval návrat k normální barvě pleti déle. U dvou nemocných jsme zaznamenali nespavost, která byla přechodná a nebyla překážkou v pokračování léčby. Léčbu jsme přerušili, jak bylo výše uvedeno, jen v jednom případě pro zvýšení celkového bilirubinu v séru, ale i to bylo přechodné a po přerušení léčby se brzy upravilo. K zřetelným poruchám krevního obrazu a změnám v moči během léčby ani v jednom případě nedošlo. U jednoho pacienta se asi měsíc po skončení léčení objevil exantém, který během krátké doby nabyl klinického obrazu lichenoidní dermatidy menšího rozsahu.

Zvláštní pozornost jsme věnovali otázce trvání

léčebného efektu. Z úspěšně léčených bylo v dlouhodobé kontrole 2 až 20 měsíců 17 nemocných. Z těchto u 6 nemocných bylo zlepšení trvalé, tzn. jejich stav potivosti se oproti stavu při propuštění nezhoršil a k recidivě zde nedošlo po 20, 18, 17, 16, 10 a 9 měsících, u dalších 8 nemocných sice došlo během kontroly, tj. za 3 až 10 měsíců k recidivě hyperhidrózy různého stupně od mírné recidivy až k úplné recidivě do původního stavu, ale jen na některém z predilekčních míst, zatímco na ostatních predilekčních místech zůstal stav podstatně lepší než před léčením. Nakonec u 3 nemocných došlo k úplné recidivě do původního stavu na všech predilekčních místech, a to během 2, 3 a 4 měsíců po skončení léčby. Tento návrat k původnímu stavu se týká 2 nemocných s generalizovanou hyperhidrózou trvající od dětství.

Vzhledem k tomu, že u některých našich nemocných k markantnímu zlepšení došlo až během posledních dnů léčení Atebrinem, lze se domnívat, že při přiměřeném zvýšení celkové dávky tohoto léku terapeutické výsledky by byly příznivější.

U 2 nemocných s těžkou hyperhidrózou v axilách (u jednoho pacienta jen v axilách 18 měsíců trvající, u druhého převážně v axilách 5 let trvající) po dříve jen malém zlepšení došlo celkem náhle k velmi výraznému zmenšení potivosti v axilách již po skončení léčení (4. a 6. den po propuštění) uprostřed dříve obvyklého pracovního vypětí.

Podle našich zkušeností Atebrinovou léčbou se daří ovlivnit potivost podpaží o něco snáze než potivost nohou a poměrně nejméně se daří ovlivnit potivost rukou. Vysvětlení pro tento zjev zatím nemáme. Lze uvažovat o zvýšené afinitě Atebrinu k apokrinním žlázám, o jejich větším ovlivnění, eventuálně i pomalejší restituci.

Nedostatkem léčby Atebrinem je kosmetická stránka žlutého zabarvení pokožky poměrně dlouho trvající. Vzhledem k tomu, že moderní nebarvicí antimalarika jsou prosta tohoto nedostatku a jejich toxicita je podstatně menší, rozhodli jsme se vyzkoušet jejich účinek za jinak stejných podmínek jako u léčby Atebrinem. Šlo zde též o těžké formy dlouhotrvající hyperhidrózy, vzdorující dosavadní léčbě a stejně jako u Atebrinu jsme u této skupiny upustili od jakékoliv lokální terapie.

Nebarvicími antimalariky ze skupiny chlorchinolin-difosfátu, tj. Resochinem a s ním chemicky totožným Aralenem, jsme léčili celkem 19 nemocných. Dávkování bylo přibližně stejné jako při léčení chronického erytematodu, tj. 10 dní 3× jedna tableta à 0,25 g, 10 až 14 dní 2× jedna tableta, potom do 30 dnů jedna tableta. Z 19 případů takto léčených k velmi výraznému snížení potivosti došlo u 7, k výraznému zlepšení u 10 pacientů a nezlepšila se hyperhidróza u 2, z nichž jeden trpí těžkou hyperhidrózou již z dětství celkem asi 15 let.

Ze 17 nemocných úspěšně léčených Resochinem nebo Aralenem se na kontrolu dostavilo 16.

K úplné recidivě do původního stavu došlo u 2 nemocných, a to u jednoho během měsíce, u druhého s těžkou hyperhidrózou v axilách začala recidiva za 10 týdnů po skončení léčby a během dalších 2 týdnů (tj. za 3 měsíce) se hyperhidróza postupně vrátila do původního stavu. Jen u 2 nemocných kontrolovaných po 2 a 4 měsících se léčbou dosažený velmi dobrý výsledek udržel nezměněný. U zbývajících 12 nemocných, z nichž 2 byli kontrolováni po 2 měsících, 1 po 10 týdnech, 1 za 3 měsíce, 1 za 4 měsíce, 4 za 5 měsíců, 1 za 7 měsíců, 1 za 9 měsíců a 1 za 10 měsíců, — došlo sice k menší nebo větší recidivě zvýšené potivosti, ale stav potivosti zůstal u nich stále příznivější než před léčbou, přestože po skončení hospitalizací nemocní působili opět za stejných podmínek jako před ní.

Vedlejších příznaků při léčbě nebarvicími antimalariky jsme ani v jednom případě nezaznamenali a pacienti snášeli lék velmi dobře. Jaterní testy, krevní obraz a moč zůstaly během léčby normální.

Pokud jde o porovnání účinku nebarvicích antimalarik a Atebrinu, můžeme říci, že efekt snížení potivosti u nebarvicích antimalarik se sice dostavuje poněkud dříve, tj. u většiny první zřetelné zmenšení potivosti se zaznamenává na konci druhého týdne a v dalších dnech se efekt prohlubuje, ale konečné výsledky spíše svědčí, že Atebrin ovlivňuje hyperhidrózu při uvedeném dávkování více.

Při hodnocení léčebného účinku antimalarik bylo třeba přihlížet též k emočním vlivům, které u většiny hyperhidróz způsobují její výkyvy a k nimž je třeba při vyhodnocení terapeutických výsledků přihlížet.

U těch případů, kde emoční vlivy byly výrazné, jsme pozorovali po léčbě antimalariky zmenšení frekvence a snížení intenzity záchvatů potivosti, pokud k nim vůbec docházelo.

Pokud se týká vztahu mezi dobou trvání hyperhidrózy a stupněm i trvalostí léčebných výsledků, nezjistili jsme zvláštních prokazatelných rozdílů po léčbě antimalariky kromě u hyperhidróz trvajících od dětství, zvláště u generalizovaných forem, které byly léčbou ovlivněny méně a na kratší dobu.

Pro přehledné posouzení účinku terapie a jeho trvání uvádíme tyto 2 srovnávací tabulky:

I. Výsledky léčby hyperhidrózy léčbou antimalariky.

	Úplná normalizace	Velmi výrazné zlepšení	Výrazné zlepšení	Selhání léčby
Z 25 nemocných léčených Atebrinem	0	6	19	0
Z 19 nemocných léčených Resochinem neb Aralenem	0	7	10	2

II. Efekt léčby zjištěný při kontrolách.

	Recidiva do původní- ho stavu	Částečná recidiva	Nedošlo k recidivě
Ze 17 nemocných úspěšně léčených Atebrinem kontrolo- vaných po léčbě po 2—20 měsících	3	8	6
Ze 16 nemocných úspěšně léčených Resochinem neb Aralenem kontrolo- vaných po léčbě po 1—10 měsících	2	12	2

Srovnáme-li výsledky léčení hyperhidrózy antimalariky s našimi výsledky při použití jiných metod u jinak stejně těžkých forem, např. s lokálním léčením adstringenciemi nebo léčením novokainovými blokádami nervi tibialis posterior nebo iontoforézou formalinem, lze říci, že sice po antimalaricích nedochází k úplnému vymizení potivosti a u většiny léčených dochází jen k většímu nebo menšímu snížení potivosti, ale pokud se týká efektu, u všech ostatních metod k recidivě dochází mnohem dříve a pravidelně. Na příklad při lokálním léčení adstringenciemi jako 10% chloridem hlinitým jsme jako nejlepší výsledek hodnotili nemocné, kteří vydrželi bez recidivy měsíc, u nemocných léčených novokainovou blokádou nervi tibialis posterior k úplné recidivě docházelo téměř pravidelně po 2 až 10 týdnech a u hyperhidróz léčených formalinovou

iontoforézou stejně pravidelně po 2 až 12 týdnech. Naproti tomu po léčbě antimalariky zejména Atebrinem zřetelné recidivy byt i částečné jsou před měsícem výjimkou, kdežto zlepšení nemoci u většiny pacientů je dlouhodobé a u některých se ukazuje jako trvalé.

Souhrn

Podána zpráva o léčbě těžkých forem hyperhidrózy vzdorujících obvyklé léčbě antimalariky, tj. Atebrinem a nebarvícími antimalariky ze skupiny chlorchinolin-difosfátu. Je konstatováno, že tato antimalarika příznivě ovlivňují hyperhidrózu a při uvedeném dávkování účinek Atebrinu je silnější. Trvání efektu léčby antimalariky je delší než u ostatních nechirurgických léčebných metod.

Písemnictví

1. Fabián: Praktický lékař, roč. 1958, čís. 19, str. 886.
2. Hausschild: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, ročník 1960, str. 168, 171 a 173.
3. Herrmann-Sulzberger: Archives of dermatology and syphilology, ročník 1952, sv. 66, str. 169.
4. Jadassohn: Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten r. 1962 (Therapie) V. svazek, 1. díl A, str. 37—47.
5. Klarman: Acta dermato-venerologica, ročník 1957, čís. 1—37, s. 59.
6. Komarovová: Vestník dermatologii i venerologii, ročník 1955, č. 4.
7. Konrád: Čs. dermatologie, roč. 1959, čís. 2—3, str. 175—178.
8. Kraus - Sobková: Čs. dermatologie, ročník 1953, čís. 4, str. 145 až 155.
9. Miller - Herrmann - Rubin: Journal of investigative dermatology, ročník 1950, 15, 445.
10. Moller: Pharmakologie, ročník 1953, str. 116—117.
11. Nagy - Tuza: Bőgygyászati es venerologiai szemle, ročník 1955, čís. 9, str. 133.
12. Nagy - Kocsar - Hadházy - Jokay - Tuza: Dermatologica, ročník 1957, sv. 115, č. 2, str. 143.
13. Pillsbury - Shelley - Kligman: Dermatology, roč. 1956, str. 828.
14. Pompe: Praktický lékař, ročník 1958, č. 8, str. 326.
15. Rodovský: Voj. zdrav. listy, roč. 1953, čís. 6, str. 253, ročník 1955, čís. 8, str. 370, ročník 1960, čís. 1, str. 30.
16. Rothman: Physiology and biochemistry of the skin, str. 270—282.
17. Takáts: Archives of dermatology and Syphilology, ročník 1957, čís. 1, str. 31.
18. Vondráček: Klinická toxikologie, roč. 1958, str. 353.