

616.5-085.778[616.936]-085.361.453

## LÉČBA DERMATÓZ KOMBINOVANOU METODOU ANTIMALARIKA-PREDNISON

MUDr. Vlastimil PROCHÁZKA, kožní oddělení, Ústřední vojenská nemocnice v Praze  
(náčelník plk. MUDr. Jan Lochovský)

Při léčení některých kožních chorob, zejména kolagenóz, se osvědčily dvě skupiny léků, farmakologicky zcela odlišné: *antimalarika* (Bartolini, Fanconi, Korting) a *glukokortikoidy* (Lindemayer, Cerutti). Kromě antibiotik a kortikoidů představují tedy antimalarika v dermatologii velmi účinnou skupinu léků, která značně zlepšila léčebné výsledky u mnohých závažných kožních chorob. Od doby, kdy Prokopčuk v r. 1940 poprvé použil syntetický Atebrin v dermatologii, uplynula již řada let a za tuto dobu byly vyvinuty další preparáty, protože se velmi brzy poznalo, že antimalarika, zejména Atebrin, působí v organismu toxicky, nehledě k tomu, že Atebrin způsobuje ještě nepříjemné zbarvení kůže do žluta. Ukázalo se, že tzv. nebarvící antimalarika, jako Resochin, Chloroquin, Plaquenil, Amodiaquine, mají stejně dobrý účinek a jejich snášenlivost je lepší (Knox, Lamb, Shelmire, Morgan).

Podávání antimalarik, zejména dlouhodobé, které je nutno provádět při léčení kolagenóz, není pro organismus zcela lhostejné. Ukázalo se, že antimalarika jsou velmi až i smrtelně toxická v dětském věku. U dospělých je účinek méně toxický, přičemž individuální snášenlivost je rozdílná. Nejtoxičtější je Atebrin. Vedlejší účinky antimalarik se projevují příznaky kožními (lichenoidní exantémy, ekzematózní projevy, pruritus, exfoliativní erythrodermie, dyschromie vlasů, kůže a nehtů a interními (poruchy zažívací, jaterní). Velmi závažné jsou poruchy psychické, které se od prostého neklidu, nespavosti a amnézie mohou stupňovat až po psychózy, argesivitu a dezorientaci. Z očních komplikací přicházejí nejčastěji akomodační poruchy, edém rohovky, skotomy, keratitidy, reverzibilní zakalení rohovky a diplopie. Velmi závažné jsou změny na sítnici, které mohou být i reverzibilní a které vedou k poruše vidění. Z hematologických komplikací se objevuje leukopenie, aplastická anémie a trombocytopenie. Bielický však uvádí, že podle jeho zkušeností mají antimalarika spíše tendenci ke zvyšování počtu leukocytů, takže např. leukopenie při erytematodu není kontraindikací pro jejich aplikaci a spíše se po nich krevní obraz stabilizuje.

Nepříjemné a někdy i závažné vedlejší příznaky při aplikaci antimalarik vedly k úsilí najít takovou léčebnou kombinaci, která by při snížení denní i celkové dávky antimalarik omezila jejich nežádoucí účinky a zachovala, popřípadě potencovala jejich léčebný účinek. Takové příznivé a účinné léčebné spojení bylo nalezeno v současném podávání kortikoidů a antimalarik, které dovolilo podstatně snížit denní i celkové

dávkování obou léčebných komponent, takže bylo možno očekávat, že vedlejší účinky antimalarik i kortikoidů budou minimální a příznivý léčebný efekt stejný, jako při samotném a mnohem vyšším dávkování každého léku zvlášť. Experimentální vyšetřování pak skutečně prokázala sumaci léčebných efektů, zejména účinku antiflogistického a antialergického (Haberland a spol., Raab).

Podle Raaba společné působení Prednisonu a Resochinu se dá vysvětlit také tak, že Prednison činí kůži na Resochin vnímavější, takže vystačí i nižší dávkování léku. Současně se tlumí sklon kolagenóz k atrofii a jizvení kůže, což se vysvětluje působením glukokortikoidů na restitující procesy v pojivové tkáni (Raab).

Léčení antimalariky a glukokortikoidy se ukázalo úspěšným nejen u erytematodu, ale i u jiných kožních chorob. Velmi dobré výsledky jsou oznamovány u sclerodermia circumscripta (Cornbleet a spol., Lewitus, Témine, Raab), dále při cheilitis granulomatosa Miescher (Syndrom Melkersson-Rosenthal). Indikační šíře antimalarik je v dermatologii v současné době široká. U některých závažnějších kožních chorob se k antimalarikům přidávají současně i kortikoidy. Bielický uvádí indikace podle vlastních i cizích zkušeností u těchto dalších chorob: polyarteritis nodosa, dermatomyositis, fotodermatózy (zde není účinek jednoznačný), ekzémové projevy a erythrodermie, circumskriptní neurodermitis, bulózní dermatózy, morbus Senear-Usher, pemphigus foliaceus (brazílský), dermatitis herpetiformis Dühring (v kombinaci s Aureomykoinem), epidermolysis bullosa, erythema exsudativum multiforme a syndrom Stevens-Johnson, psoriasis (většinou nepříznivé výsledky, zlepšení nastalo jen u fotosenzitivních forem), lichen ruber planus, lichen sclerosus et atrophicus, rosacea, akrocyanosis, hyperidrosis nohou, sarcoidosis, necrobiosis lipodica, granuloma annulare, leishmaniosis, lepra, verrucae vulgares, urticaria chronica, parapsoriasis, acrodermatitis atrophicans, mycosis fungoides (zejména v 1. a 2. stadiu nemoci), maligní retikulóza (Schneider).

### Vlastní pozorování

Od května 1963 do prosince 1965 jsme prováděli léčbu směsí antimalarik a Prednisonu u vybraných kožních chorob. Naším cílem bylo ověřit si účinnost léčby a předpokládané výhody ve srovnání s jinými léčebnými postupy, dobu léčby, snášenlivost léků, zabránění recidívám a hospodárnost léčebného postupu. Celkem jsme léčili

27 nemocných, z toho 2 případy se nedají hodnotit, protože nemocní se ztratili z evidence a na další kontroly se nedostavili. Z uvedeného počtu bylo celkem 11 léčeno s dg chronický erytematodes (infiltrativní a jizvící forma), 5 sclerodermia circumscripta, 1 acrosclerosis, 1 atrophoderma idiopathica seu Morbus Pasini-Pierini, 1 cheilitis granulomatosa, 1 lichen sclerosus et atrophicus, 1 lichen planopilaris decalvans, 1 rosacea, 2 urticaria chronica, 1 dermatitis solaris. Léčení se provádělo směsí Delagil-Prednison-Acylpyrin v těchto dávkách: Delagil 0,04 g, Prednison 0,75 mg, Acylpyrin 0,2 g v jednotlivé dávce (tabl.). Acylpyrin jsme přidávali pro zesílení analgetického účinku. Celková dávka na jedno léčebné období byla 200—250 tabl. směsi až do dosažení očekávaných klinických výsledků. U všech nemocných bylo prováděno kontrolní laboratorní vyšetření FW, moče, KO, jaterních testů, mineralogram, oční vyšetření včetně očního pozadí, podle potřeby i vyšetření plicní a interní.

### Dosažené výsledky

*Erythematodes chronicus:* Klinicky se odhojilo 9 nemocných, úplné selhání bylo celkem 2krát. Průměrná terapeutická dávka se pohybovala mezi 200—300 tabl. Recidiva nastala u všech zhojených případů, léčbou tedy nebylo dosaženo trvalého vyléčení. Recidivy nastávaly nejdříve za 14 dnů, nejpozději za 5—6 měsíců. Vliv léčby na častost recidiv se nepodařilo zjistit. Tendence k recidivám je pravděpodobně dána etiopatogenezi choroby, jež dosud nebyla objasněna.

*Sclerodermia circumscripta:* Odhojení nastalo ve dvou případech, z toho jeden nemocný je klinicky zhojen již 19 měsíců, zlepšení 1krát (80 %), selhání 1krát, dosud nehodnocen 1 nemocný pro krátkou dobu pozorování. Celková léčebná dávka se pohybovala mezi 400—500 tabl. směsi. U sklerodermií dochází ke klinickému efektu velmi pozvolna a za delší dobu, popřípadě musí být delší léčba přerušena a po nějaké době opět opakována. Zajímavé je, že nastane-li zlepšení, je léčebný efekt trvalejší a zatím jsme nepozorovali zhoršení. Naopak jsme zjistili, že i po skončení léčby je tendence ke zlepšování. Takovéto zlepšování jsme u jednoho nemocného pozorovali po dobu 11 měsíců a v současné době toto zlepšování i nadále postupuje. U této choroby je ovšem nutno brát v úvahu možnost spontánních remisí.

*Acrosclerosis:* Byl léčen jeden nemocný, klinické zlepšení asi o 50 % po 500 tabl. směsi. Zlepšila se flexe i extenze prstů postižených rukou, zlepšilo se prokrvení končetin.

*Atrophoderma idiopathica seu Morbus Pasini-Pierini:* Léčen jeden nemocný, klinické zlepšení asi o 50 % po 250 tabl. směsi.

*Cheilitis granulomatosa Miescher:* Léčen jeden nemocný, zlepšení o 50 % po 370 tabl. směsi.

*Lichen sclerosus et atrophicus:* Léčen jeden případ, zlepšení asi o 80 % po 300 tabl. směsi.

U posledně tří jmenovaných chorob je doba pozorování zatím krátká a není možno činit definitivní závěry.

*Rosacea:* Léčena jedna nemocná, úplně zhojena po 300 tabl. směsi. Druhá recidiva zůstala léčbou neovlivněna.

*Urticaria chronica:* Léčení dva nemocní, z toho jeden zhojen úplně, zhojení trvá více než rok, ačkoli předtím trvalo onemocnění několik let. Selhání u dalšího nemocného bylo úplné.

*Lichen planopilaris decalvans:* Léčen jeden nemocný, klinické zlepšení asi o 80 % po 500 tabl. směsi. Kompletně zhojena infiltrativní ložiska, pouze jizevnatá ložiska se nezměnila a na nich trvá ztráta vlasů. Chorobný proces se však podařilo zastavit. Nemocný je dále sledován.

*Dermatitis solaris:* Léčen jeden případ, bylo dosaženo zlepšení asi o 80 %, dále však nebyl nemocný sledován.

Doba pozorování u vlastních případů se pohybovala od 2 do 24 měsíců.

Léčba směsí antimalarik a Prednisonu byla nemocnými snášena dobře. Pouze jednou musela být přerušena pro diplopii a jednou pro známky duodenálního vředu. U většiny nemocných byl mírný přírůstek na váze, subjektivně se cítili dobře, jiné patologické úchyly jsme nepozorovali. Rovněž laboratorní kontrolní vyšetřování nevykazovala patologické úchyly. Průměrné dávkování se pohybovalo od 150 do 550 tabl. na jednu léčebnou kúru, kterou jsme prováděli tak, že první týden dostávali nemocní 6 X 1 tab. denně, další týden 5 X 1 tab. denně a postupně jsme snižovali dávky na 4-3-2-1 tab. denně, takže léky byly vysazovány pozvolna. Dávkování se řídilo druhem choroby a podle ústupu klinických příznaků. U erytematodu příznivěji na léčbu reagovaly formy infiltrativní, méně příznivě formy jizvící. Přes dlouhodobé dávkování se u erytematodu nepodařilo zabránit recidivám ani dosáhnout trvalého vyléčení. Naproti tomu u sklerodermií se zdají být klinické výsledky trvalejšího rázu a zdá se, že u této choroby budou úspěšnější než u erytematodu. Léčení zde bude nutno plánovat vždy dlouhodobě, v intervalech, popřípadě střídát léčbu antimalariky s vysokými dávkami penicilínu. Vcelku lze říci, že i když se tato metoda ukázala účinnou a dobrou, bude nutno ji používat vždy individuálně, protože ne každý nemocný reaguje stejně příznivě a stejně rychle.

### Návrh na využití dosažených výsledků, popřípadě návrh na jejich realizaci

Zkoušená léčebná metoda se dosud osvědčila. Oproti léčbě samotnými antimalariky má několik předností:

1. Minimálně zatěžuje organismus svými toxickými účinky.
2. Dá se provádět po mnoho měsíců, bez vážnějšího nebezpečí toxického poškození jater a jiných orgánů, hodí se zejména pro preventivní léčení fotodermatóz v jarním období, kdy nemocní mohou být udržováni po řadu měsíců s minimálními kožními příznaky, nebo dokonce bez nich.
3. Při vhodné kontrole se dá aplikovat i u nemocných s mírnou poruchou jater., klidové tbc plic a hypertenzivní chorobě, kde jinak jsou antimalarika nebo steroidní hormony kontraindikovány. V těchto případech musí být každý nemocný posuzován a léčen přísně individuálně.

4. Je přibližně stejně drahá jako léčba s čistými antimalariky.
5. Navrhujeme, aby byl získán dovozem preparát Resochin fy Bayer, který se zdá být účinnější než obdobný preparát Delagil maďarského původu.

#### Literatura

1. Bartolini, S.: *Rass. Derm. Sif.* 11, 1958, 276.
2. Bielický, T.: *Antimalarika v dermatologii. Čs. dermatologie*, 39, 1964, 345—353.
3. Cerutti, P.: *Die Cortisontherapie, ihre Sekundärercheinungen und deren Behandlung. Fortschr. der Derm. u. Vener.*, 4. Band, 1962, 275—285.
4. Cornbleet, Th., Barsky, S., Hoit, L.: *A. M. A. Arch. Derm.*, 73, 1956, 610.
5. Fanconi, G.: *Münch. med. Wschr.*, 96, 1954, 591.
6. Haberland, G. H., Busch, L., Fink, W., Friedrich, H.: *Z. Rheumaforsch.*, 18, 1959, 5—6.
7. Korting, G. W.: *Medizinische*, 1959, 2211.
8. Knox, J. M., Lamb, J. H., Shelmire, B., Morgan, R. J.: *Invest. Derm.*, 22, 1954, 11.
9. Lewitus, Z.: *Schweiz. med. Wschr.*, 1955, 564.
10. Lindemayr, W.: *Cortisontherapie der Hautkrankheiten. Wien. klin. Wschr.*, 70, 1958, 666.
11. Prokopčuk, A. I.: *Zbl. Haut u. Geschl. Kr.*, 66, 1940, 112.
12. Raab, W.: *Die kombinierte Resochin-Prednison-Behandlung von Hauterkrankungen. Hautarzt* 6, 1962, 269—272.
13. Schneider, W.: *Lehr. der Haut u. Geschl. Kr. Stuttgart, Georg Thieme Verlag* 1965, 260 s.
41. Témine, P.: *Bull. Soc. franc. Derm. Syph.*, 66, 1959, 117.
15. Zenin, A. S.: *Lečenie krasnoj volčanki Delagilom i Prednisolonom. Věstnik dermat. i venēr.*, 2, 1966, 24—26.