

616.833—009.11—085.7

MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA PERIFERNÍCH OBRN A JEJÍ VÝZNAM

Podplukovník MUDr. Hypolit DRAHOZAL,
nervové oddělení Ústřední vojenské nemocnice (náčelník plk. MUDr. František Pleskot)

Obrny periferních nervů patří mezi poměrně častá onemocnění nervového systému, zejména u mladších lidí, a proto se s nimi dosti často setkávají i hlavní lékaři útvarů. Příčiny periferních paréz jsou velmi rozličné: nejčastěji úrazové a infekční (zejména virové neuritidy a polyneuritidy), dále kompresivní, toxické, karenční a z cévních chorob periferních nervů (kolagenózy, arteriosklerózy a cukrovky). Tzv. parézy e frigore jsou buď zánětlivé, nebo z angiospazmů nebo z edému nervu. Přes tuto pestrost příčin je léčení ve všech skupinách v zásadě shodné a pro nás je radostné, že výsledky léčení jsou obvykle velmi dobré, i když se úspěch někdy dostaví až po delší době.

Medikamentózní léčba je samozřejmě jen součástí komplexní léčby, čímž myslím souhrn léčby medikamentózní, fyzikální, rehabilitační a eventuálně i operační. Medikamentózní léčbu nelze považovat za nejdůležitější součást léčení, tou je bezesporu intenzivní rehabilitace. Přesto má však medikamentózní léčba svůj velký význam zejména v časném období periferních paréz, a je chybou, když se opomíjí. Na tomto opomíjení mají podíl i neurologové, kteří se daleko více věnovali problémům diagnostiky paréz, sledování elektromyografických obrazů obrn a rehabilitačnímu léčení, než řešení otázek medikamentózní léčby. Proto se i ve velkých neurologických učebnicích a monografiích medikamentózní léčbě periferních obrn věnuje většinou jen několik řádek.

V dalším se pokusím vysvětlit, co můžeme od jednotlivých léků očekávat a proč je aplikujeme. Etiologickou léčbu můžeme provádět jen zřídka: můžeme podat např. tetracyklin u herpetické obrny lícního nervu nebo podat antidota u určité otravy, můžeme extirpovat nádor nebo léčit cukrovku, nebo jiné cévní onemocnění nervu. Většinou však tuto možnost nemáme, neboť, jak jsem již poznamenal, naprostá většina periferních obrn je na podkladě traumatickém nebo zánětlivém.

Léčebné prostředky si můžeme rozdělit na dvě velké skupiny: na léky, které jsou ve výzbroji neurologů již řadu desetiletí, tedy léky historické, a na léky vyzkoušené v posledních 20 letech, tedy léky modernější.

Do první skupiny patří například salicylová antipyretika, z nichž jmenuji aspoň acylpyrin. Snad zaráží, že je jmenován na prvním místě. Je to proto, že se na něj zapomíná a že právě na samém počátku potíží je nejučinnější. Lehkou obrnu lícního nervu vyléčí spíše pořádná potná kúra acylpyrinem než špatně podávaný korti-

koid. Acylpyrin je tedy na místě vždy u tzv. obrn e frigore. Jiným, v praxi již méně užívaným lékem je strychnin. Neprávem se na něj zapomíná, neztratil nic ze své účinnosti. Má nesporný tonizující účinek, jeho farmakologický účín je dobře znám, působí excitací zejména na míšňní úrovni, a právě zvýšení dráždivosti na této úrovni u periferních paréz potřebujeme. Jedině se vystříháme podávat strychnin při trvajících bolestech z postižení senzitivní složky nervu, strychnin by totiž bolesti zvýšil. Podáváme jej v dávce 3—5 mg i. m. obden, celkem 15—20krát. Další skupinou dávno užívaných látek, které patří dodnes k účinným lékům, jsou jodové preparáty, např. Intrajodin, Jodantox, které užíváme pro jejich popudový, protizánětlivý a protiedémový účinek spíše u provleklejších průběhů a u starších lidí (jsou však na místě i u mladších). Podáváme je v 2% koncentraci 15krát až 20krát obden i. m.

Z vitamínů se při léčbě periferních paréz užívá zejména vitamín B₁ (thiamin) a vitamín E (Erevit) — mluvím stále o lécích užívaných již dlouhá desetiletí. Thiamin je, jak známo, součástí karboxylázy, enzymu hrajícího klíčovou roli v metabolismu kyseliny pyrohroznové, k níž se sbíhá přeměna tuků, cukrů i aminokyselin, jeho účín na nervovou tkáň je tedy nespécifický, ale to snižuje jeho účinnost. Přesto, že se v praxi neshledáváme s projevy avitaminózy a že tedy nejde o karenční neuropatie, je u periferních obrn na místě. Někteří autoři však varují před podáváním vysokých dávek dlouhodobě. Nutno upozornit na nebezpečí vážných kolapsových stavů po podání thiaminu i. v. Thiamin obvykle přidáváme k jinému preparátu a dáváme jej 15krát obden i. m. nebo ve formě B-komplex per os i delší dobu 3krát denně. Pokud jde o vitamín E, je sice nesporné, že jeho nedostatek u experimentálních zvířat vyvolává svalové dystrofie a nervové degenerace, ale pro člověka nebyla jeho důležitost nikdy dokázána. Řada autorů pochybuje vůbec o jeho léčebném významu, jiní však pozorovali po dávce 3krát denně 100 mg per os zlepšení svalové síly i výkonnosti při dlouhodobém podávání. Lze jej tedy podávat jako podpůrný lék u periferních paréz.

Další vitamín ze skupiny vitamínů B, amid kyseliny nikotinové (PPF), u nás vyráběný pod názvem Bepella, patří vlastně již do další skupiny látek ovlivňujících trofiku a metabolismus svým účinkem vazodilatačním. Do této skupiny patří Nicoflavin (kyselina nikotinová), Peviton (kyselina nikotinová), Neopevoton (její etanolamin). Účinek vazodilatace je velmi rozsáhlý, nejde jen o vazodilataci svalových cév nebo míš-

ních cév, ale především dilataci vasa nervorum, které jsou rozhodujícím faktorem v metabolismu periferních nervů, touto vazodilatací se odstraňují ischemická ložiska, zlepšuje se utilizace kyslíku, odstraňuje otok nervů a jeho obalů atd. Obvyklá dávka je např. Nicoflavín 15krát i. m. obden. Mírně vazodilatačně působí i kyselina adenzin trifosforečná [preparát ATP], která kromě toho zasahuje přímo do svalového a nervového metabolismu. Z radikálnějších vazodilatací je nutno se ještě zmínit o preparátech působících na cévy cestou sympatiku, tedy sympatikolyticích typu Divascolu Spofa (Prisco Ciba). Tyto látky účinkují relativně více na cévy dolních končetin, neboť na nich je poměrně vyšší tonus sympatiku než na horní polovině těla.

Mezi vazodilatátory patří vlastně i acetylcholin, i když jeho farmakologický účín je daleko složitější.

Víme, že především mění permeabilitu buněčných membrán, a to zejména na nervových synapsích. Tím právě umožňuje přenos vzruchu. Je syntetizován enzymem cholinacetylázou a rozkládán cholinesterázou. Není jen médiátorem na parasympatických zakončeních, ale zprostředkuje přenos ve všech vegetativních gangliích, tedy sympatických a parasympatických, z pregangliových vláken na postgangliová a přenos z motorických nervů na sval. Proto jeho účín není jen parasympatikomimetický. Injekčně podaný acetylcholin působí jak na gangliové buňky vegetativního aparátu, tak na svalové a žláznové buňky. Z hlediska periferních paréz je důležitý vliv na neuromuskulární převod, ale patrně ještě důležitější je při i. m. podání vliv na vazodilataci tepen, tedy nejspíše opět vliv na vasa nervorum.

Právě pro tento vliv je acetylcholin důležitý při kauzalgických bolestech a méně již ovlivňuje vlastní parézu. Dávkuje se obvykle 100 až 200 mg i. m. obden 10krát (preparáty Lamisil Wander nebo Acetylcholin Roche). Analogicky se mohou podávat deriváty acetylcholinu, například Mecholyl.

Dávno známý je fakt, že blokádu cholinesterázy inhibitorem vzniká nahromadění volného acetylcholinu s následnou funkční hyperexcitabilitou neuronu. Inhibitory jsou buď ireverzibilní (organofosfáty), nebo reverzibilní fyzostigmin, neostigmin]. Ireverzibilní inhibitory se k léčbě periferních paréz nehodí, protože blokují i jiné enzymatické systémy a jejich podání je spojeno s nebezpečím otravy. Kromě toho by organismus byl nucen sestrojít veškerou cholinesterázu nově. Fyzostigmin je přírodní alkaloid, váže se reverzibilně na aktivní skupiny cholinesterázy, na které se má vázat acetylcholin. Z této vazby může být vytlačen pravým substrátem, tedy acetylcholinem. Proto inhibice klesá se vzrůstající koncentrací acetylcholinu. Fyzostigmin má však i jiné místo zásahu, působí sám na cílové orgány s cholinergickou inervací jako acetylcholin.

Z těchto důvodů je to již desetiletí oblíbený lék u periferních paréz v obvyklé dávce 15 injekcí s. c. nebo i. m. ve stoupajících dávkách od 0,1 ml (nebo 0,2 ml) až do 1,0–1,4 ml podle tolerance. Při intoleranci (nevolnosti, průjmu, zvracení) s dalšími dávkami již dále nestoupáme nebo současně podáme malé dávky atropinu, který neovlivní příznivý efekt na sval, ale odstraní vegetativní doprovodné příznaky. Kromě tohoto přírodního inhibitoru jsou již 35 let známy různé syntetické inhibitory typu neostig-

minu (naš Syntostigmin, švýcarský Prostigmin), jejichž účinek je analogický fyzostigminu, ale na sval působí ještě mohutněji. Je možno je podávat i per os, protože se v dostatečné míře vstřebávají zažívacím traktem. Obvyklá dávka je 3krát až 4krát denně 1 tabl. po 15 mg nebo 0,5 až 2 mg i. m. denně nebo obden. Tím je vyčerpán seznam léků podávaných úspěšně již desetiletí.

V poválečných letech se rozšířila technika novokainových obštriků jak k jednotlivým periferním nervům, kořenům, tak i k vegetativnímu nervstvu. Z hlediska periferních paréz je nejdůležitější obštrik hvězdicové uzliny, jehož účín je opět převážně vazodilatační a trofický. Příznivě ovlivňuje jak obrny lícního nervu, tak i obrny na horních končetinách. Aplikujeme jej obden 4krát až 10krát technikou podle Hergeta.

V posledních 12 letech jsme začali používat v léčbě nejmodernější z vitamínů, vitamín B12, kobalamin. Vitamín B12 je mohutný anabolický činitel, který zasahuje do hlavních metabolických pochodů, do tvorby fosfolipidů, cholesterolu, acetylcholinu, bílkovin, do metabolismu aminokyselin a cukrů. Proto ovlivňuje nervový systém na všech úrovních.

Při jeho nedostatku u krys v 23 % vzniká hydrocefalus z uzavěru mokovodu, u kuřat ložiskové nekrozy mozku, u telat demyelinizace a poruchy periferních nervů. Vitamín B12 ovlivňuje nervový systém pěti způsoby:

1. má vliv na tvorbu lipoproteinů a fosfolipidů, tedy na tvorbu myelinu — proto je cenný u poruch periferních nervů, zejména při regeneraci.

2. zasahuje do tvorby nukleových kyselin v jádrech nervových buněk, zvyšuje jejich tvorbu. Tím se vysvětluje, že u poliomyelitidy podání v preparalytickém stadiu může zabránit rozvoji obrny a že vzniklé obrny se příznivě ovlivní působením na nukleoproteiny buněk předních rohů míšních. Stejně u pásového operu nastává urychleně reparace poškození vyvolané invazí viru do gangliových buněk zadních míšních kořenů. Gomirat přinesl další experimentální doklady: u mladých morčat po velké svalové únavě dojde v motorických buňkách předních rohů ke spotřebování proteinů a zmenšení buněčné hmoty. Regenerace kyseliny ribonukleové trvá 50 hodin. Po podání vitamínu B12 již za 24 hodin je množství kyseliny ribonukleové vyšší než u kontrolních zvířat, která nebyla zatěžována. Pro nás to znamená, že u lézí, kde je zachována jen část nervových buněk, může vitamín B12 zlepšit jejich metabolismus a snížit únavnost. Tímto mechanismem si můžeme vysvětlit, proč má B12 příznivý vliv na subjektivní potíže nemocných s jinak neléčitelnými degenerativními chorobami nervového systému.

3. B12 zasahuje do metabolismu cukrů, zvyšuje oxidační pochody, asi katalytickým působením atomu kobaltu. Tím se např. znormalizuje zvýšená hladina kyseliny pyrohroznové.

4. B12 ovlivňuje patrně i toxická poškození nervového systému svou detoxikační aktivitou.

5. vitamín B12 má značný celkový roborující účinek. Uplatní se proto při léčbě akutních i chronických onemocnění a má význam i u funkčních onemocnění nervového systému.

Význam vitamínu B12 pro periferní nervy dokládá i fakt, že Co⁶⁰ se hromadí nejvíc v optiku, trigeminu, ischiadiku a zadních kořenech míšních v bederní oblasti — asi 10krát až 20krát více než v ústřední nervové soustavě. Vitamín B12 je důležitý zejména pro fyziologickou integritu aferentních neuronů, proto se léčbou dosahuje dobrých efektů u periferních algických syndromů. Bolest je vysvětlována některými autory blokádu v cyklu kyseliny citronové, do něhož vitamín B12 zasahuje na něko-

lika místech, snad i v tom je vysvětlení jeho analgetického účinku. B 12 má menší, ale nesporný význam i pro motorické nervy.

V neurologických indikacích nevystačíme s malými dávkami, obvyklou dávkou je 1000 gama i více denně či obden. Řadu lidí zarazí fakt, že vitamín je nutno podávat injekčně, když jako ostatní vitamíny se musí vstřebávat zažívacím traktem. Nelze zde zacházet na podrobnosti, je však nutno si uvědomit, že 70—90 % vitamínu B 12 podaného ústy se vyloučí stolicí. Po podání současně s koncentrátem tzv. vnitřního faktoru (intrinsic factor) známého dobře z výkladů patogenezy perniciozní anémie (tj. po podání s extraktem žaludeční sliznice vepře) se vyloučí stolicí jen 5—30 %. I po podání B 12 injekčně jsou velké ztráty, tentokrát močí: z 1000 gama se v těle zadrží nejvýše 300 gama, po podání 300 gama se zadrží 100—150 gama. Jen malé dávky se zadrží ve větší míře, ale ty jsou z našeho hlediska neúčinné.

Moderní farmaceutický průmysl se snaží syntetizovat i další účinnější inhibitory cholinesterázy než je neostigmin. Jedním z nejlepších je Mestinon Roche (pyridostigmin-bromid). Je to především mocný lék při myastenii. U periferních obrn se podává ústy většinou 2X d 1/2 tabl 60 mg až 4X d 1 tabl 60 mg (nebo s. c. či i. m. 1 až 2 mg denně). Vzhledem k tomu, že tohoto preparátu není na trhu přebytek, užívá se u periferních obrn zřídka a zůstává vyhrazen jen pro myasteniky, pro něž má často význam léku životně důležitého.

Posledním důležitým lékem, užívaným nyní již přes 10 let, jsou kortikoidy, z nichž v této souvislosti mají význam glukokortikoidy.

Jejich účinek je komplexní: působí katabolismus bílkovin a glukoneogenezu, ovlivňují metabolismus lipidů, mají protizánětlivý vliv na mezenchymální tkáň, působí antialergicky, senzibilizují arterioly na působení katecholaminů, působí protišokově, vyvolávají depleci draslíku v buňkách a retenci sodíku, zvyšují diurézu a mobilizují vápník v kostech. Vliv glukokortikoidů vysvětlují někteří autoři tím, že kortikoidy obnovují normální permeabilitu buněčných membrán a mění vnímavost membrán na draslíkové ionty a tím i vzájemný poměr iontů na membránách, není to však experimentálně doloženo. Nesporný je však jejich účinn protizánětlivý a ovlivnění edému nervu, proto jsou na místě u těžších neuritid a obrn „e frigore“.

Glukokortikoidy lze podávat buď celkově nebo místně, eventuálně v kombinaci obou způsobů. Každý způsob má své zastánce. Celkově se musí na počátku podávat vyšší dávky, např. 200—300 mg kortizonu nebo 30—40 mg prednizonu per os a pomalu se s dávkami klesá při současném podávání neslané diety a přísunu KCl. Podle Zahrádky a jiných autorů se tak zkrátí léčba parézy lícního nervu na jednu čtvrtinu doby. Při místní aplikaci, např. při paréze lícního nervu k foramen stylomastoideum podle Pechana se aplikuje 25 mg hydrokortizonu v 1 ml suspenze opakovaně v týdenních intervalech. Tím se zlepší cirkulace krve v nervu, sníží se tvorba tkáňového moku a zabrání se nekróze nervu, která není vzácným důsledkem déle trvající komprese nervu v kanálku lícního

nervu. Při kombinaci s celkovou léčbou kortikoidy se popisuje zkrácení léčebné doby na 1/3. Pochopitelně tato léčba je účinná jen při zahájení v prvních 10—14 dnech.

Z tohoto přehledu jasně vyplývá důležitost medikamentózní léčby periferních obrn. Nejdůležitější je tato léčba na počátku onemocnění, kdy ovlivněním metabolických pochodů v periferních nervech se zabrání vzniku těžko reparačních nekrotických nervů, urychlí se reparace funkcí alepší se výsledky současně prováděné intenzivní rehabilitace. Vlivem medikamentózní léčby je možno dosáhnout zkrácení léčebné doby periferních paréz, někdy až na 1/4—1/3 dříve obvyklé doby.

Konzervativní léčba však musí znát i svá omezení. Lékař provádějící léčbu musí vědět, kdy přestat s léčbou, která je neúčinná. Nesmíme zapomínat na možnost chirurgického řešení. Z praxe můžeme potvrdit, jak málo se na tuto možnost myslí, i když její nutnost již bije do očí. Nepovažujeme za správné stále rehabilitovat mimické svaly a aplikovat další a další injekce po 4—5 měsících zcela neúspěšné léčby parézy lícního nervu, když na elektromyografickém záznamu nejsou žádné projevy reinervace. Totéž platí i pro jiné periferní nervy, jen doba, po níž se rozhodujeme, je různá podle délky nervu. Musíme vycházet z toho, že nerv regeneruje rychlostí 1 mm za den, tedy asi 3 cm za měsíc. Regenerace n. ischiadicus musí trvat déle než u n. axillaris (asi o 1 až 1 1/2 roku déle) — s rozhodnutím však nemusíme čekat celou tuto dobu, protože stačí vyčkat dobu nutnou k regeneraci nervu až na stehno nebo na lýtko, což je podstatně kratší doba. Bez EMG vyšetření se k operaci nerozhodujeme. Operačních indikací je však více než jen úplné přerušení nervu. Na příklad k operaci indikujeme parézu n. medianus u syndromu karpálního kanálu tam, kde obstrukce prokainem a hydrokortizonem jsou bez efektu. Rovněž postupně progredující parézy n. ulnaris, které se objeví i řadu let po úrazu lokte a rychle se po léčbě nelepší, doporučujeme chirurgicky revidovat, tj. nerv uvolnit ze srůstů nebo z jizvy. Podobných případů by bylo možno vyjmenovat ještě mnoho, nepatří však již zcela do rámce tohoto sdělení.

Závěrem uvádím obvyklé schéma medikamentózní léčby periferních obrn:

V akutním stadiu u těžšího obrazu lze nasadit glukokortikoidy nebo v méně naléhavých případech začít kombinací vitamínu B 12 a Physostigminu. U paréz „e frigore“ doporučujeme provést hned v počátku potnou kúru. Při protrahovaném průběhu se přidávají vazodilatancia a strychnin, per os syntostigmin, později intrajodin. V celém průběhu léčby podáváme vitamíny, na počátku v injekční formě thiaminu (obvykle současně v jedné stříkačce se strychninem nebo physostigminem, později event. s intrajodinem). U rezistentních případů dpo-

ručujeme obstřiky prokainem (např. ganglia stellata).

Souhrn

Autor uvádí jednotlivé preparáty vhodné k medikamentózní léčbě periferních obrn, vysvětluje jejich účinek a závěrem navrhuje praktické schéma léčby

a upozorňuje na nutnost operačního řešení v indikovaných případech.

Předneseno na odborném shromáždění vojenských fyziatřů a rehabilitačních pracovníků ve VO Slapy 29. 9. 1966.

Literatura u autora