

616—002.77.085.7(047.1)

POKROKY VO FARMAKOTERAPII REUMATICKÝCH CHORÔB

Plukovník MUDr. Ľudovít ZBOJAN, náčelník VLÚ v Piešťanoch a
MUDr. Karel TRNAVSKÝ, DrSc, Výskumný ústav reum. chorôb v Piešťanoch
(Venované k šesťdesiatinám prof. MUDr. Š. Šifaja, DrSc., riaditeľa Výskumného ústavu
reumatických chorôb v Piešťanoch)

Etiológia reumatických chorôb je neznáma alebo neistá. Nieto preto dosiaľ etiologickej liečby. Doteraz známe klinicky účinné antireumatiká predstavujú skupinu liekov, ktorá je chemicky i biologicky veľmi rôznorodá. Navyše reumatické choroby predstavujú — zahrňujú celú škálu chorobných stavov, ktoré sú veľmi rôznorodé, často neurčite ohraničené a nozologicky ťažko kvalifikovateľné. Ich spoločným príznakom, ktorý ich združuje do jednej skupiny prastarého pojmu reumatizmus, je bolesť v oblasti zhybového ústrojenstva. Okrem bolesti sa prejavujú funkčnými poruchami, a nikdy nevedú k zhnisaniu. Ich podkladom môže byť zápalový, degeneratívny alebo iný proces v spojivovom tkanive a jeho derivátov, najmä v kĺboch a ich okolí (10).

Hoci nemáme špecifického lieku, môžeme často priaznivo ovplyvniť chronický zápalový proces, znížiť až odstrániť bolesť i predísť ťažkým deformitám a umožniť alebo urýchliť (potencovať) rehabilitačnú liečbu a obnovenie funkcie kĺbov. Tlmenie bolesti nielen uľahčuje chorému subjektívne utrpenie, ale aj priaznivo ovplyvňuje prejavy choroby, znižuje aktivitu zápalu, umožňuje lepšiu funkciu, pomáha previesť metabolizmus z katabolickej do anabolickej fázy, zabraňuje druhotným psychickým zmenám (8).

Rozvoj moderného farmaceutického priemyslu v posledných rokoch umožnil výskum nových antireumatík. Mnoho úsilia sa venuje pozmeňovaniu existujúcich liekov v nádeji, že bude možné ponechať liečebný účinok a selektívne potlačiť

iné, nežiadúce účinky. Kritický prístup k liečbe zápalových reumatických chorôb glukokortikoidmi - steroidmi obracia pozornosť výskumu ku skupine tzv. nesteroidných antireumatík. Sú to látky, ktoré združuje schopnosť liečebne ovplyvniť difúzne choroby spojivového tkaniva, charakterizované chronickým zápalovým procesom. Antireumatiká týmto protizápalovým pôsobením pôsobia súčasne analgeticky. Nie sú však analgetikami, pretože ich pôsobenie nespočíva na znížení vnímania a hodnotenia bolesti centrálnym nervovým systémom. Preto nie je možné považovať za správne zaradenie týchto liečiv do skupiny analgetík. Mechanizmus pôsobenia antireumatík nie je presne známy — ovplyvňujú najrôznejšie metabolické procesy zápalu. Žiaľ uniká — chýba nám zatiaľ znalosť postupných štádií a všetkých metabolických pochodov tohto zápalového procesu. To bráni snahám o nájdenie primárnej príčiny i vysvetlenie mnohých a nesporných dosiaľ dosiahnutých úspechov (11, 14, 22, 24).

Nové liečivá reumatických chorôb môžeme zahrnúť do 7 skupín: 1. Deriváty kyseliny aryloctovej 2. antraniláty 3. nové pyrazolidinové deriváty 4. nové preparáty zo skupiny salicylátov 5. liečivá imunosupresívne 6. tkaňové extrakty 7. nové liečivá dny.

1. Deriváty kyseliny aryloctovej. Sem patrí predovšetkým indometacin, chemicky 1-(p-chlorbenzol)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-octová kyselina (výrobok firmy Merck). Tento výrobok je patentovaný pod názvom Indocid, Indocin, Amuno. Indikáciou sú predovšetkým artrózy v akútnej, dekompenzovanej algickej fáze, kde rýchle tlmí bolesti, zlepšuje pohyblivosť a umožňuje bežný denný režim. Dózovanie je postupné, 50 mg až 100 mg denne v kapsulách, ku ktorým pridávame pred spaním na tíšenie nočných bolestí 1 čípok 100 mg. Po dosiahnutí efektu stačí udržiavacia dávka 75 mg, pri zhoršení zvýšená o 25 mg. Indocid dráždi žalúdočnú sliznicu, preto ho podávame pri jedle s mliekom a lantacidami. Ďalšou indikáciou je akútny mimozhybový reumatizmus a Morbus Bechterev. V liečbe akútneho záchvatu dny dózujeme 100—200 mg. U PAP-progresívnej polyartritidy je menej účinný. Najvýraznejšie ovplyvňuje rannú stuhlosť a znižuje spotrebu acylpyrínu, čo svedčí o jeho analgetickom účinku. Indocid však neovplyvňuje čerstvé exsudatívne prejavy, i keď v niektorých prípadoch znižuje torpidný periartikulárny a púzdrový opuch (26). Teda výsledky v liečbe vyššie aktívnej PAP sú menej presvedčivé. Preto je indikovaný skôr u pokročilejších prípadov s kostnochrupavčitými zmenami s menej výraznou aktivitou, kde sa priaznivo môže uplatniť jeho analgetický účinok. Nemôžeme však očakávať výraznejšie ovplyvnenie dynamiky zápalového procesu. Vedľajšie účinky sú časté, ale menej závažné: CNS — bolesti hlavy, depresívne stavy, závrate (popísané i bezvedomie), GIT — nechutenstvo, zvracanie, melena (popísané i perforácie), preto

ho vylučujeme pri vredovej chorobe. Nepodávame ho u astmatikov ani v gravidite. Možné sú aj krvné a alergické reakcie ako u všetkých liekov (5, 13).

Do skupiny derivátov kyseliny aryloctovej možno zaradiť ibuprofen (Brufen firmy Boot Pure Company). Klinické správy o jeho použití u PAP a osteoartrózy sú zatiaľ ojedinelé, ale sľubné. V dávke 600 mg denne môže nahradiť podávanie acetylsalicylovej kyseliny v dávke 2,5 až 3 g. Jeho tolerancia je veľmi dobrá a zatiaľ neboli popísané závažnejšie vedľajšie účinky (17).

Určitou chemickou príbuznosťou sem patrí i Mervan a Droxaryl belgickej firmy Continental Pharma.

2. skupina — antraniláty. Ide o deriváty N-fenylantranilovej kyseliny, ktoré bývajú tiež nazývané fenamáty. Klinické skúsenosti boli získané s kyselinou flufenamovou (obchodná značka Arlef) a kyselinou mefenamovou (obchodná značka Ponstan). V liečbe progresívnej polyartritidy a spondylartritidy ankylopoetica sa fenamáty osvedčili ako náhrada za salicyláty alebo pyrazolidiny. Priemerná dávka Arlefu je 400 až 600 mg na deň, Ponstan treba podávať v dávke vyššej, až 1,5 g na deň. Prevažná väčšina vedľajších účinkov sa prejavuje v oblasti GIT, príznakmi dyspepsie, nausea, zvracanie a diarhoe sa objavujú až v 17 % sledovaných prípadov. Majú sa preto podávať po jedle s veľkou opatrnosťou u ľudí s anamnézou vredovej choroby. Zdá sa, že tieto látky pôsobia významne menšie straty krvi stolicou než salicyláty (21).

3. skupina zahŕňa nové pyrazolidinové deriváty. V poslednej dobe bol pripravený rad nových pyrazolidinových derivátov, od ktorých sa očakáva menšia dráždivosť GIT pri rovnakej alebo vyššej protizápalovej aktivite. U nás bol takým preparátom ketazon (ketofenylbutazon), v štádiu klinického skúšania sú ďalšie čs. preparáty Benzopyrazon a Trimetazon, z ktorých sľubnejšou látkou je Trimetazon. Zo zahraničných známejších pyrazolidinových preparátov sú Tomanol (kombinovaný preparát fenylbutazonu s izopyrinom) nemeckej firmy BYK-Gulden, Tanderil firmy Anphar, ktorý predstavuje kombináciu fenylbutazonu a clofexamidu). Intenzívny výskum a vývoj nových pyrazolidinových derivátov je zdôvodnený dobrou protizápalovou a analgetickou účinnosťou týchto látok u chronických zápalových i nezápalových reumatických chorôb, ktorá zaraďuje pyrazolidiny medzi tzv. veľké antireumatiká. Väčšia možnosť voľby medzi jednotlivými pyrazolidinmi je výhodná, pretože účinnosť a tolerancia je veľmi individuálna. Boli vytvorené i preparáty, ktoré obsahujú pyrazolidiny v spojení s kortikoidmi a niektorými inými látkami (Delta Tomanol, Tomanol B, Celestalon, Dexamazon). I keď existuje možnosť, že nástup ich účinku je rýchlejší a výraznejší, predsa len je s ich podávaním spojené riziko vedľajších účinkov kortikoidov vrátane relapsu po ich vysadení. Zatiaľ vývoj nových pyrazolidinových derivátov neodstránil úplne možnosť vzniku ich ved-

lajších účinkov, predovšetkým na hematopoezu a GIT. Rovnako je nutné mať na pamäti nutnosť správneho dávkovania, ktoré je založené na záseade dosiahnutia účinnej hladiny liečiva (zvyšovanie doporučených dávok nezvyší liečebný účinok — 3, 12, 14, 15, 16).

4. Nové preparáty zo skupiny salicylátov. Salicyláty zostávajú i napriek novým nesteroidným antireumatikám základnou medikamentóznou liečbou reumatických chorôb. Veľkej väčšine nemocných ich musíme podávať denne, celé roky. Pretože v popredí vedľajších účinkov salicylátov stojí ich dráždivý vplyv na GIT, spojený s trvalými, malými stratami krvi stolicou, sústreďuje sa vývoj nových preparátov na kombináciu salicylátov s látkami, ktoré znižujú výskyt týchto vedľajších účinkov. Úspešnou látkou je preparát firmy British Schering, Palaprin, ktorý obsahuje kyselinu acetylsalicylovú v kondenzačnej slúčenine s aluminiom oxydom a čs. preparát Superpyrin (Slovakofarma) (7, 23, 25).

5. Liečivá imunosupresívne. Ich použitie je založené na predpoklade tlmenia protilátok proti tkaniam a orgánom vlastného tela a na priaznivom ovplyvnení zápalu cytotoxickým účinkom na bunky v zapálenom tkanive. Klinické skúsenosti s imunosupresívnymi látkami nie sú zatiaľ veľké a skúšanie neprekročilo rámec základného liečebného pokusu. Opatrný prístup je diktovaný častotou a závažnosťou vedľajších účinkov, ako ťažké dreňové útlmy, toxická hepatitis, sepsa a iné. Sú to látky známe z chemoterapie malígnych nádorov. Boli skúšané u ťažkých foriem PAP, lupus erythematosus a iných kolagenóz. Za vhodné indikácie sa vymedzujú: 1. Ťažké akútne formy s vysokým stupňom aktivity a rýchlym postupom organických zmien. 2. Neúspešná liečba steroidmi a antimalarikami s častými relapsami a postupom organických zmien. Vysoká a málo účinná udržovacia dávka steroidov (pokús o zníženie dávky) (2, 4, 18).

6. Tkaňové extrakty. Švajčiarsky preparát Rumalon firmy Robapharm je tkáňový extrakt z chrupky a červenej krvnej drene mladých zvierat. Vychádza z predpokladu, že tieto extrakty obsahujú substancie stimulujúce metabolizmus degenerovanej kĺbovej chrupky a normalizujú ho, brzdia degeneratívny proces a tým odstraňujú aj klinické obtiaže a vedú k reštitúcii pohyblivosti kĺbu. Nemá teda priamy analgetický efekt, ani protizápalový. Jeho indikáciou sú artrózy rôznej lokalizácie. Samozrejme len 1. a 2. štádium, kde ešte nejaká chrupka je (na rtg kĺbna štrbina je ešte zachovalá) a teda má sa čo regenerovať a normalizovať. Je dobre tolerovaný a prakticky okrem možnej urtikárie, nauzey, ľahkých bolestí hlavy nemá vedľajšie príznaky. Občas sa pozoruje zintenzívnenie bolestí kĺbov. Dáva sa injekčne — najprv test 0,3 ml, druhý deň 0,5 ml, potom po 1 ml hlboko intramuskulárne 3krát týždenne, 5—6 týždňov. Obdobný tkáňový prípravok, bohatý na mukopolysacharidy je vyrábaný pod názvom Arteparon a používa sa pre intraartikulárnu aplikáciu (20, 25).

7. Nové liečivá zasahujúce do metabolizmu a vylučovania močovej kyseliny. Už osvedčené urikozurika Probenecid (Benemid) a sulfynpyrazon (Anturan) doplnili v posledných rokoch nové urikozurika: Benzydaron, komercializovaný pod názvom Amplivix (franc. firmy Labaz). Patrí do farmakologickej kategórie benzofuranov, chemicky je to etyl (2 iodo-3,5-hydroxy-4-benzo) cumaron. Je to účinné spazmolytikum, ktoré pôsobí najmä na hladké svalstvo ureterov a koronárnych tepien. Má i určité analgetické vlastnosti s prolongovaným účinkom. Hypourikemické pôsobenie trvá len po dobu medikácie. Vedľajšie účinky neboli pozorované (19). Ďalším liekom zasahujúcim do metabolizmu močovej kyseliny je inhibitor enzýmu xantinoxidázy allopurinol (Zyloric angl. firmy Burroughs Wellcome). Allopurinol blokuje syntézu močovej kyseliny tým, že interferuje s oxydáciou hypoxantínu a xantínu na močovú kyselinu. Keďže hypoxantín a xantín sú dobre rozpustné a keďže allopurinol neznižuje len hladinu močovej kyseliny v séru, ale i v moči, má mimoriadny význam v liečbe dny, sprevádzanej ťažkými komplikáciami. Je indikovaný u tých prípadov dny, kde urikozurika boli neúčinné. Podáva sa v dávke 300—400 mg denne a môže podobne ako urikozurika vyvolať v počiatočných fázach liečby akútny dnový záchvat. Preto sa doporučuje súčasné podávanie kolchicínu. Vedľajšie účinky na hematopoezu, pečenné a ľadvinové funkcie sú veľmi vzácne, občas sa pozoruje dyspepsia, diarhoe a pruritus.

Na záver nášho prehľadu o novších medikamentoch by sme radi zdôraznili, že predpokladom úspešnej terapie reumatických chorôb je terapia cielavedomá, založená na špecifickej diagnóze, stanovenej na základe starostlivého vyšetrenia celkového i miestneho a kritického zváženia všetkých príznakov aj časovej súvislosti. Všetky liečebné prostriedky používame na podklade individuálne zostaveného dlhodobého plánu a nie náhodile. Vždy zachováame zásady základnej liečby — úprava životosprávy, liečebný telocvik, prevencia deformít a preťažovania kĺbov a psychoterapeutické podchytenie pacienta. Pri ordinácii nového lieku nevysadzujeme doterajšie (čo obzvlášť platí pre steroidy), pokiaľ nie je závažnejších vedľajších príznakov a — sme trepezliví. Účinnosť mnohých liekov má istú „dobu latencie“ — pôsobí v časovom odstupe 2 týždňov, až 2—4 mesiacov. Z toho pramení rozšírený skepticizmus, najmä v širokých lekársych kruhoch k liečbe chronických reumatických chorôb. Liečbu teda vykonávame novým preparátom dostatočne dlho, pri zachovaní doterajšej a komplexnej liečby. Ďalej si musíme uvedomiť, čo vlastne chceme a môžeme naordinovaným liekom dosiahnuť, či potlačenie bolesti, či zastavenie progresie, potlačenie aktivity zápalu atď. Správne hodnotenie vyžaduje dokumentačne zachytiť stav na začiatku liečby — pokročilosť, aktivitu, funkčnú kapacitu a podobne, a sledovať pacienta dostatočne dlho a pri vyhodnocovaní

účinnosti našej liečby nespoliehať sa len na subjektívny údaj pacienta, ale hodnotiť podľa možnosti podľa objektívnych kritérií, pričom vždy počítame s možnosťou aj spontánnej remisie a individuálne rôzneho priebehu choroby (8, 9, 10, 25).

Súhrn

Bol podaný informatívny prehľad o nových liečivách reumatických chorôb, ktoré boli zavedené do klinickej praxe v posledných rokoch. Zvláštna pozornosť sa venovala skupine nesteroidných antireumatík. Bolo poukázané na zásady ich účelného použitia.

Literatúra

- Gutman, A. B.: Treatment of Primary Gout. *Arthr. Rheum.* 8, 1965, 5:911—920.
- Havelka, S., Pěgřimová, E., Trnavský, K., Slavík, M., Elis, J.: 6-Azauridin-Triacetát in der Therapie der chronischen Polyarthritis. *Z. Rheumaforschung* 28, 1969, 6:348—351.
- Horáková, Z., Metyš, J., Hladovec, J., Nemeček, O., Hoch, B.: Pharmacology of 1,2-Diphenyl-4-(gamma-ketobutyl)-pyrazolidine-3,5 dione. *Sborník VÚFB, Praha, SZdN* 1961.
- Klabusay, L., Duda, V.: Léčba kolagenóz cytostatiky. *Vnitřní lek.* 14, 1968, 2:125—128.
- Kuthan, F., Vitulová, V.: Naše první zkušenosti s indomethacinem u revmatických chorob. *Vnitřní Léč.* 14, 1968, 2:129—134.
- Lenoch, F.: Několik výhledů do problematiky chorob revmatických. *Fyziatrický a revmatologický věst.* 47, 1969, 6:249—257.
- Melich, H.: Superpyrín (redakční zprávy o nových léčivech), *Farmakoterapeutické zprávy SPOFA*, 15, 1969, 1:55—56.
- Niepel, G.: Progresivna polyarthritis, v kn. *Sifaj a kol. Reumatologia v teorii a praxi*, str. 181—215, *Obzor* 1967, Martin 357 s.
- Rejholec, V., Šusta, A.: *Reumatologie praktického lékaře*, Praha, SZN 1966, 358 stran, 25 Kčs.
- Sifaj, Š. a kol.: *Reumatologia v teorii a praxi. Obzor* 1967, Martin, 357 strán, 50 Kčs.
- Skidmore, I. F., Trnavský, K.: Some Aspects of Anti-inflammatory Drugs. *Acta reumatologica Pistiniiana* No. 3, 1967.
- Šťastný, V., Jechová, L.: Klinické zkušenosti a labor. výsledky u Trimetazonu, přednáška na odb. zhromaždení voj. fyziatrov 12—13. 10. 1970, Karlovy Vary.
- Švec, V., Trnavský, K., Zbojanová, M.: Liečba ankylizujúcej spondylartritidy indomethacinom. *Fyziatr. a revmatol. věstník* 48, 1970, 3:164—168.
- Trnavský, K.: Nová antireumatika. *Farmakoterap. zprávy SPOFA* 15, 1969, 3:155—162.
- Trnavský, K., Zbojanová, M.: Léčebný účinek trimetazonu u nemocných progresivní polyartritidou. *Vnitř. lék.* 15, 1969, 9:887—891.
- Trnavský, K., Niepel, G.: Možnost použití benzopyrazonu v léčbě nemocných progresivní polyartritidou. *Fyziatr. a revmatol. věstník* 46, 1968, 6:348—351.
- Trnavský, K., Vrtková, B.: Brufen (2,4-izobutylfenylpropionová kyselina) v léčbě progresivnej polyartritidy (predbežné oznámenie). *Fyziatr. a revmat. věstník*, v tlači.
- Vojtíšek, O.: Léčba revmatických chorob cytostatiky. *Fyziatr. a revmat. věstník* 45, 1967, 6:360—368.
- Vykydal, M., Podivinský, R., Kubašta, M., Pěgřimová, E., Nižník, J., Bouvenot, G.: Vliv benzydaronu na hladinu kyseliny močové. *Fyziatr. a revmat. věstník* 47, 1969, 6:258—262.
- Wagenhäuser, F. J., Amira, A., Borrachero, J., Brummer, L., Clausen, Ch., Wimer, J.: Cartilage and Bone-marrow Extract in the Treatment of Osteoarthritis. *Schweiz. med. Woch.* 98, 1968, 24:904—907.
- Winder et al.: Fenametes in Medicine. *Proceedings of Symposium. Ann. phys. Med.*, 9, suppl., 1967.
- Winter, Ch., A.: Nonsteroid Antiflammatory Agents. *Progress in Drug Research* 10, 139—203, 1966.
- Wood, Ph. N., Harvey-Smith, E. A., Dixon, A. St. J.: Salicylates and Gastrointestinal Bleedings. *Brit. med. J.* 1962, 2:669—675.
- Wood, Ph. H. N.: Klinická farmakologie revmatických chorob v kniže Hill, A. G. S.: *Pokroky v revmatologii* str. 233—248, Praha, SZN 1966, 431 strán, 28 Kčs.
- Zbojan, E.: Nové antireumatika a ich využitie v liečbe reumatických chorôb, prednáška na odbornom zhromaždení voj. fyziatrov 12—13. 10. 1970, Karlovy Vary.
- Zbojanová, M., Švec, V., Trnavský, K.: Naše skúsenosti s liečbou progresivnej polyartritidy indomethacinom. *Brat. Lek. listy* 50, 1968, 5:646—650.