

*PREHLADNÝ REFERÁT***REMINISCENCE NA PŮLSTOLETÍ FARMAKOTERAPIE
V REVMATOLOGII**

M. VYKYDAL, K. TRNAVSKÝ

**REMINISCENCES OF HALF A CENTURY OF
PHARMACOTHERAPY IN RHEUMATOLOGY****Souhrn**

Revmatologie jako samostatný medicínský obor se konstituovala v našich zemích až po druhé světové válce. Teprve nedávno oslavila své padesátiny. K tomu, aby se osamostatnila, přispělo několik okolností. Především praktická potřeba, protože revmatických chorob stále přibývá. Patří mezi nejčastější i nejzávažnější. Tato skutečnost má své sociální a ekonomické důsledky. Zlepšily se diagnostické možnosti. Klinické, laboratorní i zobrazovací. Značných pokroků se dosáhlo i po stránce teoretického poznání.

To vše se promítlo i do léčebných možností revmatických chorob. Zejména do jejich farmakoterapie. Jsou vzpomenuy její milníky. Aspirin, kolchicin, zlato, fenybutazon. Novou kvalitou léčebných snah představuje objev kortizonu. Pojednává se však i o pokusech obohatit doplňkovou léčbu a rozšířit možnosti „chorobu modifikující léčby“, zejména revmatoidní artritidy. Není pominuta ani snaha využít možnosti léčby intraartikulární.

Autoři vzpomínají na komplexní a interdisciplinární zájem i nadšení být na úrovni doby i v situaci, ve které se naše země tehdy nacházely. Je to ohlédnutí za půlstoletím práce v a pro revmatologii.

Klíčová slova: revmatologie, vývoj oboru, farmakoterapie.

Rheumatology as an independent discipline of medical sciences was constituted in our country as late as after the 2nd World War. Not so far ago it celebrated its 50th anniversary. Several circumstances contributed to the fact rheumatology became an independent discipline: first of all, practical need, since the occurrence of rheumatic diseases and their number increased. Rheumatic conditions are now ones of the most frequent and most severe diseases. Secondly, diagnostic facilities – clinical, laboratory and projection ones – improved. Theoretical knowledge extended and dependent as well.

All that was reflected in the treatment of rheumatic diseases, especially in the pharmacology, the milestones being aspirin, colchicin, gold and phenylbutason. New quality represented cortisol discovery. There are efforts to extend the complementary therapy and widen the application of “disease modifying drugs”, mainly in rheumatoid arthritis. Intraarticular therapy is considered as well. The authors recall the complex and interdisciplinary effects and enthusiasm to reach the world level of the discipline even in the situation our country went through at those times. The article views back half a century of striving in – and for – rheumatology.

Key words: rheumatology, development of the rheumatology, pharmacotherapy.

Revmatologie vzniká jako samostatný obor po 2. světové válce. K jejímu osamostatnění přispěl nepřímo i rozvoj farmakoterapie revmatických chorob, která vstoupila do poválečného období s velmi omezenou paletou léků – byl zde aspirin, natrium salicylát, fenacetin, amidopyrin, cinchofan, kolchicin, některé těžké kovy – zlato, popřípadě měď, bismut a přípravky s obsahem jodu. Základní zlom nastává v roce 1949 – v tomto roce je oznámeno léčebné působení kortizonu a připraveno prvé nesteroidní antirevmatikum –

fenylbutazon. Oba objevy přinesly něco nového – objev kortizonu představil do té doby nevídanou možnost potlačit a snad i zvrátit revmatický zánětlivý proces. Objev fenybutazonu ukázal, že existuje možnost přípravy nových chemických sloučenin, které se odlišují od dosud známých látek s analgeticko-protizánětlivými vlastnostmi.

V 50. letech jsme měli k dispozici výše uvedené léky, které bychom dnes označili za historické, nebo klasické. Dále to byl fenybutazon v kombinovaném přípravku s amidopy-

rinem pod názvem Irgapyrin. Objev fenylobutazonu byl vlastně výsledkem hledání rozpustidla pro parenterální podávání amidopyrinu. Možnost obstarat kortizon byla jen výjimečná, a proto byly hledány alternativní farmakoterapeutické postupy, které by kortizon nahradili. Některé měly racionální jádro, jiné byly výsledkem úvah, které vycházely z vědecky nepřilíživých podložených hypotéz. Mimo pokusy nahradit kortizon se objevovala celá plejáda dalších pokusných léčebných přístupů, které byly inspirovány možnou reverzibilitou zánetlivého procesu. Snaha pomoci našim nemocným s revmatoidní artritidou a jinými chronickými revmatickými chorobami nás vedla k vyzkoušení řady těchto postupů.

1. POKUSY O NÁHRADU KORTIZONU

a) Vycházejíc z předpokladu, že deoxykortikosteron může být v těle redukován v aktivní kortikoid, zejména za přívodu vyšších dávek vitamínu C, byly tyto látky podávány v kombinované léčbě (11). Podobně jako jiní autoři jsme nezískali pozitivní výsledky a brzy jsme tuto léčbu opustili.

b) Pokusem o stimulaci osy hypofýza–nadledvinka bylo podávání inzulínu. Vyvolání hypoglykemie mělo být stresem, který vyprovokoval zvýšenou sekreci ACTH. První byl Kersley (8), po něm následovaly další zprávy o příznivém léčebném efektu aspoň u části nemocných (6). Sami jsme své zkušenosti uveřejnili v roce 1952 (17). Byla to zpráva o léčbě inzulínem u 20 nemocných. Inzulín byl podáván ve stoupajících dávkách od 20 do 60 j. tak, aby bylo dosaženo prvních známek hypoglykemie. Klinické zlepšení jsme pozorovali jen u několika nemocných a bylo krátkodobé.

c) Na tyto postupy navazovaly pokusy s implantacemi tkání žláz s vnitřní sekrecí. Práce některých autorů zvučných jmen nás v 50. letech vedly k tomu, abychom s touto metodou získali vlastní zkušenosti. Světoznámý vídeňský internista Fellinger a švédsky revmatolog Edstroem implantovaly svým nemocným zvířecí hypofýzu, známý vídeňský chirurg Mandl tkáň štítné žlázy. Sami jsme k implantaci zkoušeli různé tkáně. Užívali jsme hypofýzu a nadledvinku – zdrojem byla mladá telata a prasata. Tkáň štítné žlázy jsme získávali při operacích nemocných s hyperfunkční strumou. Bylo pozoruhodné, že nemocní tyto heterologní implantace snášeli bez větších reakcí. Výsledky byly podmíněny a ovlivněny entusiastickým očekáváním úspěchu jak lékaře, tak i nemocného. V zásadě však nebyly přesvědčivě pozitivní (1).

d) Protože v těhotenství dochází k ústupu aktivity revmatoidní artritidy, bylo zkoušeno podávání krve od těhotných žen (7). Sami jsme používali Homoseran připravený z retroplacentární krve zdravých rodiček. Dávali jsme jej v nitrosvalové injekci 5–20 ml dvakrát týdně. Neviděli jsme – podobně jako jiní autoři – žádné známky zlepšení revmatoidního procesu.

e) K určité „stresové“ léčbě revmatoidní artritidy patřilo i podávání transfuzí plné krve, nebo erytrocytární masy.

U nás byly uskutečněny kontrolované studie, které objektivně prokázaly příznivý léčebný účinek transfuzí u revmatoidní artritidy (12).

2. DALŠÍ POKUSY O DOPLŇKOVOU LÉČBOU REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

a) Přelévání moku mozkomíšního podle Speranského. Podstatou této léčebné metody je nasávání asi 10–20 ml mozkomíšního moku lumbální punkcí a jeho vstříkávání zpět. Tento postup byl opakován až 20krát během 40 minut. Speranskij považoval – v rámci pavlovovské teorie – revmatoidní artritidu za jeden z projevů nervové dystrofie. Soudí, že svou „bukšaci“ (tak svoji metodu nazval) příznivě podráždí ústřední nervovou soustavu, hlavně mozkovou kůru a mezimozkovou oblast. To by na principu nervizmu mělo příznivě zasáhnout do patofyziologické dynamiky revmatického procesu. Ojedinelé zprávy z roku 1946 uveřejněné v renomovaném časopise, tyto Speranského pozitivní výsledky potvrdily (5). Referovaly o krátkodobém zlepšení po přelévání, stejně krátkodobé zlepšení jsme mohli zaznamenat i u našich nemocných.

b) Do kategorie těchto postupů patří i blokády hvězdicovité uzliny, kterou jsme prováděli u nemocných s těžkým postižením kloubů horních končetin. Byli jsme vedeni snahou ovlivnit v důsledku lepšího prokrvení aspoň vazomotorické potíže a usnadnit rekalcifikaci postižených kloubů.

V spolupráci s chirurgy byly rovněž u nemocných s revmatoidní artritidou prováděny s určitými výsledky i sympatektomie bederního sympatiku.

3. POKUSY O ROZŠÍŘENÍ MOŽNOSTÍ TZV. „CHOROBU MODIFIKUJÍCÍ LÉČBY“ REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Stáli jsme u počátku používání řady léčebných postupů, které se buď udržely v léčebném arzenálu u revmatoidní artritidy (např. antimalarika), nebo z něj z nejrůznějších příčin vymizely (použití mědi). Dále to byly farmakoterapeutické postupy, které byly inspirací k vývoji dalších léčebných prostředků (počátky použití cytostatik – především zavedení hořčičných dusíku, kolchicinu a jeho derivátů). Patří sem i podávání síry a jejich sloučenin (např. devenany).

a) Těžké kovy byly používány v terapii revmatoidní artritidy již v prvních desetiletích 20. století. Zlato do léčby revmatoidní artritidy v roce 1920 zavedl Forestier se zřetelem na tehdy předpokládaný tuberkulózní původ chronických zánětlivých revmatických chorob. Z mylného předpokladu vznikl trvalý vklad do pokladnice farmakoterapie revmatoidní artritidy. Ph. Hench těsně před objevem léčebného účinku kortikoidů hodnotil význam léčby zlatem slovy: „Zlato je široce používáno již dvacet let plných výzkumů a omylů.“

Přesnou cenu zlata v léčbě revmatoidní artritidy není stále ještě možno stanovit. Ale revmatologická praxe až na malé výjimky ukazuje, že zlato je lékem, který dává lepší výsledky, než kterýkoliv jiný lék používaný u revmatoidní artritidy.“ Měli jsme možnost uskutečnit v piešťanském výzkumném pracovišti VÚRCH první kontrolovaný, dvojité-slepý klinický pokus s terapií revmatoidní artritidy zlatem na kontinentě (tj. v Evropě mimo Velkou Británii) (16).

Dalším těžkým kovem v revmatologické terapii byla měď. První zpráva o jejím použití je z roku 1941 (Fenz). Podrobněji léčbu mědi propracoval opět Forestier, který si dobře uvědomoval rizika léčby zlatem a hledal jiné, méně toxické alternativy (2). Měď mezi ně patřila, protože výskyt nežádoucích účinků byl menší než při léčbě zlatem. Mezi průkopníky léčby mědi u Bechtěrevovy choroby patřil u nás Lenocho. Měď byla podávána i u psoriatické artritidy a také u tzv. postinfekčních uoartritid (v dnešní nomenklatuře reaktivních artritid) (21). Sami jsme se – vzhledem na nedostatek devizových prostředků v 60. letech – pokusili o získání vlastního přípravku mědi. Profesor Kabelík, poslední žijící medicínský polyhistor, který zvládl řadu oborů od mikrobiologie přes patologii, imunologii, farmakologii až k hygieně, nám tehdy doporučil jím připravený Cuprum-Devenan. Byla to komplexní sůl kovu a thiosulfátu. Na celé studii spolupracoval i nástupce prof. Kabelíka v přednostenské funkci na Hygienickém ústavu lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci profesor Krejčí. V naší uskutečněné klinické studii jsme podávali u nemocných s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou v jedné injekci Cuprum-Devenanu 25 mg kovové mědi do celkové dávky 1,0–1,5 mg mědi, takže léčba trvala poměrně dlouho. Dodržovali jsme pětidenní interval mezi jednotlivými injekcemi, přípravek byl podáván intravenózně, stěny žíly nedráždil. Dosažené zkušenosti ukázaly, že náš Cuprum-Devenan byl stejně účinný jako přípravky mědi zahraniční proveniencí (19).

Dalším kovem používaným přechodně v léčbě revmatoidní artritidy byl bismut. Jeho zastáncem byl v té době maďarský autor Gaspárdy (3). U nás byl na trhu přípravek Alubi-Spofa (s obsahem suspensio oleosa bismuthi nitrici). Podávali jsme dvakrát týdně 100 mg metaloidního bismutu do celkové dávky 1,2 g. Naše výsledky s použitím bismutu se v žádném případě nedali porovnat s účinností přípravků s obsahem zlata.

b) Antimalarika nás zaujala hned po tom, co se objevily první zprávy o jejich použití v revmatologii. Je dobře známo, že byly zavedeny do terapie revmatoidní artritidy a některých systémových chorob díky náhodě – Page v roce 1951 při užití Mepakrinu v léčbě kožních projevů chronického diskoidního erytematodu pozoroval zlepšení kloubních potíží u některých nemocných, u nichž kožní nález byl provázen kloubní symptomatologií (24). Ještě v roce 1958 bylo možno počet publikací o použití antimalarik v revmatologii na celém světě shrnout do stručné tabulky. V současné době je jejich počet už nepřehledný. Sami jsme brzy podali zprávu o jejich použití (24) u revmatoidní artritidy a o možnosti za pomoci antimalarik detra-

hovat léčbu kortikoidy (14). Rovněž jsme jako první podali zprávu o smrtelné toxicitě a o vzácnější kardiotoxicitě antimalarik (10). Byli jsme jedni z prvních, kteří se zabývali mechanismy působení antimalarik, které by byly relevantní k jejich léčebnému účinku u revmatických chorob (15).

c) Měli jsme možnost být i u počátku tzv. imunosupresivní léčby v revmatologii. V roce 1949 to byl Díaz se spolupracovníky (1), kteří použili jako první látku v tomto směru – dusíkatý yperit. Když jsme referovali v olomoucké biologické společnosti v roce 1953 o našich pokusech s experimentální terapií zánětů, upozornil nás už vzpomenuť profesor Kabelík na možný protizánětlivý účinek dusíkatých yperitů. Jelikož jsme měli k dispozici tehdejší české přípravky z této skupiny látek (TS 160 a 229), uskutečnili jsme řadu pokusů, které vskutku ukázaly jejich přímý protizánětlivý účinek (13). Mohli jsme dále podat zprávu o klinickém zkoušení dusíkatých yperitů (20). Tyto látky již dávno vymizely z léčebného programu v revmatologii. Je však pozoruhodné, že jeden z největších znalců farmakoterapie revmatických chorob Sanford Roth používá i v dnešní době intravenózní podání TS 160 v léčbě revmatoidní artritidy, které mu individuálně farmaceutický průmysl připravuje (nepublikované údaje). Olomoucká revmatologická škola stála i u zavedení alkylačních látek do revmatologie. Byl to zejména Klabusay, který uveřejnil původní práce o dlouhodobé parenterální léčbě cyklofosfamidem v revmatologii (9). Cytostatika byla podávána i intraartikulárně (přípravek Thio-Tepa firmy Lederle) s určitým léčebným efektem.

Původní bylo i použití tzv. mitotických jedů v léčbě revmatických chorob (mimo dnu). Byly to kolchicinové deriváty, které objevil a syntetizoval profesor Šantavý z olomoucké lékařské fakulty. Jeden z těchto derivátů – dezacetylkolchicein se ukázal jako přínos a obohacení léčebných možností zejména některých těžkých kolagenóz (4). Dezacetylkolchicein byl podáván v denní dávce 50–100 mg u nemocných s dermatomyozitidou a systémovou sklerodermií podle potřeby a účinku po dobu až několika měsíců. Nemocní snášeli lék dobře a léčebný efekt byl jednoznačně pozitivní. Škoda, že tyto látky upadly do zapomnutí a nebylo možno je pokusně a klinicky zkoušet tak, aby se dostaly do široké léčebné praxe.

4. INTRAARTIKULÁRNÍ LÉČBA

Tato byla používána především v ortopedii již před nástupem kortikoidů, i když se vždy radilo k opatrnosti (Profesor Arnold Jirásek: „Noli tangere articulationem.“) Setkávali jsme se v literatuře s aplikací různých olejů, rybiho tuku, kyseliny karbolové (Chlumský), kafru, jodových a siričných přípravků, kyseliny hyaluronové (opětne oživení zájmu v posledních letech), polyvinylalkoholu. Sami jsme zkoušeli prioritně intraartikulární léčbu antimalariky, kterou nemocní dobře snášeli a udávali po ní určité zlepšení (22).

Dále to bylo intraartikulární podávání inhibitorů proteáz, Trasylolu a Antilyzinu. Pokusem o chemickou synovektomii bylo použito osmičelé kyseliny. Radiační synovektomie byla uskutečňována ve svých počátcích radioaktivním zlatem (Au^{198}), nežli se přešlo k modernějším a vhodnějším přípravkům např. ytriu (23). Léčebný efekt radiační synovektomie jsme měli možnost vyhodnotit pomocí kloubní biopsie. Ukázalo se, že chronický produktivní zánět kloubu jeví tendenci k fibrotizaci většinou s perivaskulární lokalizací.

Třeba podotknout, že v těchto letech nebyly ještě rozpracovány metody klinické farmakologie, jako je tomu dnes. Hodnocení léčebných účinků bylo prováděno v otevřených studiích a bylo tedy velmi subjektivní. Přesto není dost dobře možné ani výpověď těchto prací podceňovat.

5. ÉRA NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK

Když pomíneme objev léčebného působení salicylátů v 19. století, začíná se historie výzkumu a vývoje nesteroidních antirevmatik v roce 1949, kdy byl oznámen objev fenylbutazonu. Jeho protizánětlivé vlastnosti popsal zakladatel moderní pokusné farmakologie antirevmatik, tehdy vedoucí výzkumu firmy Geigy, později přednosta farmakologického ústavu v Bonnu R. Domenjoz. Pak následovala syntéza a testování indometacinu spolupracovníky firmy Merck, Sharp a Dohme Shenem a Winterem. U příležitosti prvních zpráv o indometacinu bylo v roce 1964 uspořádáno sympozium v Miláně, kde Dukes a Garattini inspirovaní objevitelem indometacinem Shenem, poprvé použili název nesteroidní antirevmatika. Pak následoval v rychlém sledu objev dalších dodnes používaných nesteroidních antirevmatik – např. ibuprofenu, fenamátů, oxikamů a dalších.

Závěrem bychom chtěli zdůraznit, že většina těchto léčebných pokusů byla vedena úpřimnou snahou pomoci nemocným. Jejich úroveň odpovídala stavu vědy té doby. Jisté však tyto studie vytvořily předpoklady pro další rozvoj revmatologické farmakoterapie a obecné klinické farmakologie, která často z klinických pokusů s antirevmatiky vycházela.

Bude zajímavé číst podobné reminiscence na přítomnou éru farmakoterapie revmatických chorob za dalších padesát let.

LITERATURA

1. **Díaz, J., García, L., Merchante, A. a spol.:** Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. *J Amer med Ass*, 147, 1959, s. 1418–1419.
2. **Forestier, J.:** Les sels organiques de cuivre dans le traitement des rhumatismes chroniques. *Bull Acad Méd*, 128, 1944, s. 22–27.
3. **Gaspárdy, G.:** Ueber die Behandlung der chronischen Polyarthritiden mit Wismut-Injektionen. *Z Rheumaforsch*, 17, 1958, s. 294–299.

4. **Gazárek, F., Šantavý, F., Vykydal, M., Jorda, V., Pěgřimová, E.:** Naše zkušenosti s léčením kolagenóz dezacetylkolchicineim. *Acta Univ Palack Fac med*, 60, 1971, s. 5–15.

5. **Gilman, T., Gillman, J.:** The value of Speransky's method of spinal pumping in the treatment of rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Amer J med Sci*, 211, 1946, s. 448–459.

6. **Gordon, B., Wetzner, H.A.:** Rheumatoid arthritis and insulin therapy. *J Amer med Ass*, 145, 1951, s. 842.

7. **Granirer, L.W.:** Clinical response of post partum plasma. *J Amer med Ass*, 146, 1951, s. 995–997.

8. **Kersley, G.D., Mandel, L., Jeffrey, M.R. a spol.:** Hypoglycaemia in the treatment of rheumatoid arthritis. *Brit Med J*, 1951, 1955, s. 574–578.

9. **Klabusay, L., Duda, V.:** Dlouhodobá léčba progresivní polyartritidy cyklofosfamidem. *Vnitř Lék*, 15, 1966, s. 1113–1118.

10. **Klabusay, L., Vykydal, M., Duda, V., Vrablovský, P., Pěgřimová, E.:** Otrava chlorochinovými antimalariky. *Vnitř Lék*, 14, 1968, s. 119–126.

11. **Lewin, E., Wassen, E.:** Effect of combined injections of deoxycortone acetate and ascorbic acid. *Lancet*, 194, 1949, s. 993.

12. **Sifaj, Š., Švec, V., Niepel, G.:** Liečba progresívnej polyartritídy "transfúziami konzervovaných erytrocytov v zahustenej forme. *Fysiat Věst*, 33, 1955, s. 96–100.

13. **Trnavský, K., Klabusay, L.:** Vliv trichloroethylaminu a beta-naphtyl-dichlorethylaminu na pokusnou artritidu. *Vnitř Lék*, 1, 1955, s. 248–253.

14. **Trnavský, K., Niepel, G., Sifaj, Š.:** Detrakcia steroidovej liečby pomocou antimalariík. *Vnitř Lék*, 7, 1961, s. 440–445.

15. **Trnavský, K., Trnavská, Z., Malinský, J., Lapárová, V.:** Die Wirkung des Resochins auf die biochemische Veraenderungen im entzündeten Gewebe. *Z Rheumaforsch*, 20, 1961, s. 290–298.

16. **Trnavský, K., Schultz, P., Sifaj, Š.:** Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Gold. Berichten über einen Doppelblindversuch. *Z Rheum*, 33, 1974, s. 138–146.

17. **Vykydal, M., Trnavský, K.:** Primárně chronická polyarthritida a její léčebné obtíže. *Lék Listy*, 7, 1952, s. 430–433.

18. **Vykydal, M., Trnavský, K.:** Léčení tkáněmi endokrinních orgánů v revmatologii. *Prakt Lék*, 32, 1952, s. 379–381.

19. **Vykydal, M., Krejčí, Z.:** Těžké kovy v revmatologické praxi. Zkušenosti s Cu-Devenem vlastní výroby. *Vnitř Lék*, 1, 1955, s. 841–844.

20. **Vykydal, M.:** Pokus o léčení progresivní polyartritidy dusíkatými yperity. *Fysiat Věst*, 36, 1959, s. 365–370.

21. **Vykydal, M.:** K současnému stavu medikamentózní léčby progresivní polyartritidy. *Acta Univ Palack Univ Olomouc. Suppl. V. Praha, Státní pedagogické nakladatelství* 1960.

22. **Vykydal, M., Schmidtová, V.:** Resochin in der lokalen Behandlung rheumatischen Erkrankungen. *Therapeut Berichte*, 33, 1961, s. 5–15.

23. **Vykydal, M., Wiedermann, M., Pěgřimová, E., Pračke, T.:** Les substances radioactives intra-articulaires en rhumatologie. *Rev Rhum*, 35, 1968, s. 645–647.

24. **Vykydal, M.:** Antimalarial compounds in rheumatology. *Acta Univ Palack Univ Olomouc Fac Med*, 42, 1966, s. 63–80.

Do redakcie došlo 4.1.1999.

Adresa autora: Prof. MUDr. M. Vykydal, DrSc., Olomouc, Česká republika.