

Medikamentozno zdravljenje bolnika s kroničnim revmatizmom

POVZETEK. Podani so sodobni pogledi na zdravljenje bolnikov s kroničnim vnetnim revmatizmom, ki slone na petih osnovnih elementih, se pravi na »bazalni« in protivnetni terapiji, nespecifičnem in fizikalnem, vključno kirurško-ortopedskem zdravljenju ter edukaciji bolnika.

Prikazani so vsi medikamenti, ki so danes na voljo zdravniku. Del njih sodi v domeno bolnišnice, oziroma zdravnika specialista, ker so potencialno nevarni in zahtevajo stalne laboratorijske kontrole. Drugi preparati, ki imajo simptomatično, protivnetno delovanje, pa so prikazani po vrstnem redu glede na njihovo ofenzivnost. Hkrati so opisani vsi možni stranski učinki ter navedene indikacije in kontraindikacije za njih uporabo.

DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATISM. Present views of treatment of the patients suffering from chronic inflammatory rheumatism are reviewed. They imply the »basal« and anti-inflammatory therapy, unspecific and physical therapy, orthopedic surgery and education of the patients. All drugs currently available to the clinicians are listed out. Due to their potential harmful effect, some of them are restricted to the hospital administration and can be prescribed by a specialist only. Also, regular laboratory checking up of these medicaments is necessary. Some other preparations showing an anti-inflammatory symptomatic action are presented referring to the degree of their offensiveness. The untoward side effects, indications and contraindications for their use are described.

Čeprav je revmatoidni artritis (RA) kot bolezen znan že iz Hipokratovih časov, je klinična slika natančno opisana šele leta 1867. Vzrok nam na žalost še danes ni poznan, zato se vsakič, ko srečamo bolnika z RA, ponovno soočimo z dejstvom, da nimamo na razpolago nobenega etiološkega zdravila in da moramo vedno znova reševati vprašanje, kako in s čim se bomo lotili ustreznega zdravljenja. To vprašanje je težko iz dveh razlogov:

— prvič: ker je RA izrazito kronično progresivno obolenje, značilno po svojih fazah eksacerbacije in remisije, se vse prepogosto dogaja, da zdravnik, pa tudi bolnik stalno menjavata zdravila in njihovo dozo, kar skriva v sebi nevarnost polipragmazije — s čimer bolniku več škodujemo kakor koristimo. Zato je pri vseh kroničnih bolnikih, pri katerih so več ali manj stalno prisotni znaki aktivnosti, nujno potrebno potrpljenje in dosledno zdravljenje, predvsem medikamentozno. Že od vsega začetka je namreč važna zgodnja diagnoza in racionalna ocenitev zdravljenja, s katerimi bomo začeli zdravljenje oziroma jih bomo preložili na kasneje. Tak terapevtski program naj pomeni okvirno shemo, ki naj velja vsaj za nekaj naslednjih let, če individualni potek bolezni ne zahteva ustreznih sprememb. Velja pa naj pravilo: najmočnejša terapevtska sredstva, ki nosijo s seboj tudi največje možnosti nezaželenih komplikacij, ne smejo biti prvo zdravilo, s katerim bomo začeli terapijo, in obratno, da zdravila s slabšim terapevtskim delovanjem (in nenevarnimi sopojavi) ne preložimo na kasnejšo fazo bolezni.

— drugi č: ker je znano, da se RA samo v 1/4 primerov nagiba k spontanim remisijam, medtem ko v 3/4 progresivno napreduje in vodi do težke lokomotorne invalidnosti, je velika napaka, če uvažujemo le supresijo vnetne aktivnosti obolenja, pri tem pa pozabljamo na vzdrževanje funkcionalne sposobnosti sklepov in mišic (s fizikalno terapijo oziroma preventivnimi operativnimi posegi).

Da bi bolnik vztrajal in vzdrževal dolgotrajen in neprijeten boj za svoje zdravje oziroma skromno rečeno — za svojo funkcionalno sposobnost in socialno neodvisnost — mora biti fizično in psihično sposoben, da aktivno sodeluje pri zdravljenju in rehabilitaciji. Zato je važno realno prikazati bolniku naravo in potek njegove bolezni in tudi možnosti, ki mu jih danes daje razpoložljiva paleta terapevtskih ukrepov in postopkov, s katerimi lahko v določenem delu preprečimo oziroma bistveno ublažimo invalidnost. Uspeh protrahiranega in kompleksnega programa, ki ga izvajamo skozi leta, je v veliki meri odvisen od volje in bolnikovega aktivnega sodelovanja.

Lahko rečemo, da je prognoza bolnika z RA danes v mnogočem boljša kakor pred 20 leti, saj je na področju zdravljenja kot rehabilitacije medicina napravila velik korak.

Danes temelji terapija bolnika z RA na petih osnovnih elementih:

1. bazalna terapija,
2. antiflogistična (protivnetna) terapija,
3. fizikalna ali funkcionalna terapija (balneoterapija, kirurško-ortopedski posegi),
4. splošna nespecifična terapija in rehabilitacija,
5. edukacija bolnika.

V prvo ali tako imenovano »bazalno« terapijo spadajo:

- derivati klorokvina: Resochin, Nivaquin, Chloroquin, — Page 1951,
- soli zlata: Tauredon, Myochrisin, Solganal — Boleosum — Forestier 1929,
- D-penicillamin, Metalcaptase — Dresner, Trombly in Griffin 1960,
- imunosupresiva — Jimenez — Diaz — 1951.

To so sredstva, ki posegajo v imunopatološko dogajanje v organizmu in katerih namen je kvantitativno zmanjšati izvor imunskega dogajanja oziroma ga zavreti in s tem začasno zaustaviti nadaljnjo progresijo bolezni.

Na tabeli so razporejeni po vrstnem redu, ki ustreza farmakološki ofenzivnosti. Vsi so potencialno nevarni in jih uporabljamo šele takrat, ko je diagnoza RA »zanesljiva«, razen klorokvinskih derivatov, ki jih lahko apliciramo že pri »verjetnem« RA in če za njih uporabo ni kontraindikacij. Uporabljamo jih čimprej, pri čemer se ravnamo po stopnji bolezni.

Skupno vsem gornjim zdravilom je, da nastopi učinek šele po določeni dobi latence in da traja njih delovanje še določeno dobo po prekinitvi zdravljenja, kar je posledica kumulacije teh sredstev v organizmu. Če po 3—4 mesecih ni učinka, je brez pomena nadaljevati s temi preparati.

Antiflogistično delovanje zdravil se pokaže v umirjenju ali izginutvi vnetnih kliničnih znakov sinovitisa oziroma artritisa, s padcem SR, z normalizacijo fibrinogena in proteinograma, negativizacijo CRP in padcem W. Rosejevega titra. Bazalna terapija je učinkovita v 50—80 %.

Derivate klorokvina dajemo v začetnih primerih RA z blagim potekom, in to 14 dni po 2 tbl., nato 1 tbl. na dan — zvečer, in sicer najmanj 6 mesecev, da lahko objektivno ocenimo njih učinek. Kontraindikacije so retinopatije, mielopatije in psoriza. Komplikacije so motnje vida, motnjave v kornei in retini, levkopenija, glavobol, nespečnost, eksantem, depigmentacija las, vrtoglavice. Potrebna je kontrola pri okulistu na 6 mesecev in občasna kontrola krvne slike.

Če so znaki vnetne aktivnosti močnejše izraženi in gre za eksudativno obliko poliartritisa, se odločimo čimprej za aplikacijo zlata (Myochrisin, Tauredon, Solganal — B oleosum), in to enkrat tedensko — najmanj 24 tednov, običajno pa leto in več, in to enkrat mesečno. Pri tem je potrebna natančna bolnikova kontrola zaradi neželenih pojavov:

- na koži: eksantemi, purpura, ekfoliativni dermatitis, pruritus;
- na sluznicah: metalni okus, stomatitis, enterokolitis, bronhitis;
- na kostnem mozgu: levkopenija, anemija, trombocitopenija, eozinofilija;
- na ledvicah: albuminurija, hematurija, (nefritis, nefroza);
- na jetrih: hepatitis in nevritis.

Kontraindikacije so: sistemski eritematodes, kronični dermatitis, gravidnost, diabetes, mielopatije, ulcerozni kolitis, renalna, kardialna in hepatalna insuficienca. Zato je pred vsako injekcijo potrebna kontrola urina, enkrat mesečno pa hemogram ter ledvični in jetrni testi.

Alternativno lahko namesto zlata uporabljamo D-penicillamin (Metalcaptase), ki pomeni zaradi peroralne aplikacije v ambulantni praksi celo določeno prednost pred zlatom. Stranski pojavi so podobni tistim pri zlatu in je zato potrebna redna laboratorijska kontrola.

Kontraindikacije za D-penicillamin so: alergija na penicilin, mielopatije, renalna insuficienca;

stranski pojavi na koži: eksantemi, purpura, levkopenija, trombocitopenija, prebavne motnje;

pri ledvicah pa: nefropatija, albuminurija, dalje retrobulbarni nevritis in katarakta.

Zato je med terapijo potrebna kontrola urina, krvne slike in občasni pregled pri okulistu.

Začetna doza znaša 300 mg, vzdrževalna 450 do 600 mg, redko višja, in to skozi 1,5 do 2 leti. Indikacije so srednje in močno aktivni primeri RA in sklerodermija.

Imunosupresivna terapija s citostatiki in sorodnimi medikamenti ne spada v domeno rutinske niti ne ambulantne terapije. V uporabi je Leukeran, Endoxan, Imuran, Purinethol, Methotrexat, Aminopterin in Proresid. Indikacijo zanje pomeni maligni RA, rezistenten proti drugi terapiji, RA z vaskulitisom, juvenilni RA, Ra s pozitivnimi LE celicami in primeri, pri katerih obstaja kontraindikacija za steroide oziroma potreba po stalni steroidni terapiji v visoki dozi, dalje Sindroma Sjögren in psoriatični artritis. To terapijo praviloma uvedemo hospitalno in jo nato redno kontroliramo ambulantno.

Kontraindikacije za citostatike so: kronične infekcije, mielopatije, gravidnost in mladost, in to zaradi teratogenega in kancerogenega vpliva.

Stranski pojavi pa so: zmanjšana obrambna sposobnost organizma, sekundarne infekcije (Herpes zoster), levkopenija, trombocitopenija, hemoragični cistitis, izpadanje las, enteritis.

Zato je treba vsakega bolnika, ki prejema citostatike, kontrolirati tako klinično kot laboratorijsko (krvna slika, urin) in rentgensko. V primeru infekta je potrebna zaščita z antibiotiki. Važna je tudi kontracepcija.

Na drugem mestu je *antiflogistična* (protivnetna) *in analgetična terapija*, v katero spadajo:

- nesteroidni antirevmatiki in
- kortikosteroidi.

Praviloma naj bi terapijo pri tipičnem poteku bolezni začeli z **nesteroidnimi antirevmatiki**:

1. **salicilati** — natr. salicilat

acetil salicilna kislina (Acetisal, Acisal, Andol, Nibol) derivati salicilamida: Esalid
salicilna kislina z aminofenazonom: Pyrasal amp.

2. **derivati antranilne kisline** (Fenamati):

mefenemična kislina: Ponstan

flufenemična kislina: Arlef

nifluminska kislina: Actol

3. **ibuprofen**: Brufen

4. **diclofenac** — **natrij**: Voltaren

5. **derivati indol-ocetne kisline**: Indocid, Imuno, Metindol

6. **derivati pirazola**:

Aminofenazon: aminopyrin, Aminoveron (dodatek barbiturata)

Fenilbutazonska skupina: Phenylbutason, Butazolidin, Butazolidin — Alca

Derivati in kombinacije:

Metamizol (Analgin, Novalgetol, Novalgin)

Metamizol in kinin (Galichin)

Metamizol in Aminopirin (Galipyrin, Gardan)

Fenilbutazon in Izopirin (Tomanol)

Fenilbutazon in aminofenazon (Irgapyrin, Novopyrin, Reopin)

Fenopirazol in aminofenazon (Osadrin, Supremin)

Oksifenilbutazon (Tanderil)

Klozoksazon in paracetamol (Parafon)

Aminofenazon in salicilna kislina (Pyrasal)

Bumadizon (Eumatol)

Fenilbutazon in klofeksamid (Perclusone).

Na prvem mestu so danes še vedno salicilati, in to v dozi 1,2 do 3,6 gramov na dan in le izjemoma presežemo to dozo.

Pri tem se držimo naslednjih smernic:

oblike z neznatno vnetno aktivnostjo 1,2 g/dan,

oblike s srednjo vnetno aktivnostjo 2,4 g/dan,

oblike s hudo vnetno aktivnostjo 3,6 g/dan

(pri tem naj bi znašala salicilemija, to je količina salicilatov v krvi 25—30 mg/100 ml krvi). Kljub temu da so salicilati najstarejši antirevmatiki in v uporabi že 100 let, še vedno niso izgubili svoje terapevtske vrednosti. Njihovo delovanje je analgetično in antipiretično, medtem ko je antiflogistični učinek slabši, pri tem

pa so tudi stranski pojavi minimalni, prav tako ni zanje praktično nobene kontraindikacije. (Graviditas? — dokazano je namreč teratogeno delovanje pri živalih.)

Če na salicilate ni učinka, predpišemo močnejše antirevmatike, to so derivati antranilne kisline — fenamati: Ponstan, Arlef, Actol, dalje Brufen in Voltaren. Zanje velja isto, da je analgetični in antipiretični učinek dober, protivnetni pa slabši od derivatov pirazola. Pri tem pa običajno niso toksični in povzročajo morda le motnje gastrointestinalnega trakta oziroma izpuščanje po koži, ki pa ne zahtevajo ukinitve terapije.

Velika skupina derivatov pirazola je značilna po tem, da imajo poleg analgetičnega še močan antiflogistični učinek. Ta skupina je danes največji izbor antirevmatikov, od katerih delujejo nekateri terapevtsko bolj, drugi manj.

Stranski pojavi pri terapiji s pirazolonskimi preparati so pogostnejši kot pri 1., 2., 3. in 4. skupini, in to nastop levkopenije oziroma agranulocitoze, trombopenije, aplastične anemije, ulkusnega pojava, okvare parenhimatoznih organov, retencije vode in soli, pojava hipertoniije in alergične kožne manifestacije. Jasno je, da iz samih komplikacij že rezultirajo absolutne kontraindikacije za terapijo s pirazolom, to je gastroduodenalni ulkus, okvara jeter in ledvic (kronični nefritis, hepatitis, ciroza), patološke spremembe v krvni sliki, boleznj srca z znaki dekompenzacije, hipertoniija in nosečnost. Prav tako ni priporočljiva daljša terapija s pirazoloni, temveč pretrgana s pavzami po nekaj tednov. Največkrat povezujemo pirazolone z drugimi antirevmatiki, nikoli pa ne z zlatom ali s preparati, ki pripadajo pirazolonski skupini.

Poleg zgoraj omenjenih skupin antiflogistikov, ki jih uporabljamo v zdravljenju RA, imamo na razpolago še derivat indol-ocetne kisline (Indometacin, Indocid, Metindol, Imuno), ki deluje izrazito protivnetno, analgetično in antipiretično. Običajno ga uporabljamo v terapiji RA, ankiloznega spondilitisa, akutnega uričnega artritisa in tudi degenerativnih obolenj, in to preden se odločimo za glukokortikoide ali ga povezujemo z njimi in s tem zmanjšamo dozo glukokortikoidov oziroma če so salicilati, morda tudi v kombinaciji s pirazoloni neaktivni. Stranski pojavi so vrtoglavica, slabosti, glavobol, krvavitve iz črevesja, pojav prepiloričnega ulkusa, urtikarija. Kontraindikacija je duodenalni ulkus, nosečnost, hujša jetrna in ledvična okvara. Zato je potrebna med terapijo kontrola hemoograma in rentgen želodca.

Ako pa nam po vsej navedeni terapiji ne uspe zmanjšati ali odstraniti vnetne aktivnosti bolezni, se šele odločimo za terapijo s k o r t i z o n o i d i (skupno ime za derivate kortizona). Ti zanesljivo delujejo najmočnejše antiflogistično zlasti na eksudativne, pa tudi proliferativne procese. Poleg tega delujejo močno in hitro analgetično. Uporabljamo jih:

- pri hudih oblikah RA, ki ne reagirajo na nesteroidne antiflogistike,
- pri grozeči zgodnji invalidnosti,
- težkem revmatoidnem vaskulitisu,
- težkem hipersplanizmu (Feltyjev sindrom)),
- pri revmatičnih ulceracijah na nogah,
- pri plevritisu in perikarditisu v toku RA,
- pred operativnim posegom pri bolnikih, ki so predhodno dobivali steroide in
- pri psoriatičnem artritisu.

Kar se tiče doziranja, skušamo obdržati bolnika na čim nižji, to je enkratni jutranji dozi (5—7,5 mg — Cushingov prag). Pri tem moramo upoštevati kontraindikacije, ki so: diabetes, ulkusna bolezen, adipoznost, kardialna in renalna insuficienca, hipertoniya ter obolenja kosti. Stranski pojavi pa so: psihične motnje, steroidni diabetes, ulkus pepticum, akne, hipertoniya, katarakta, glavkom, osteoporoza, flebitisi in povišana fragilnost ožilja.

Lokalna aplikacija glukokortikoidov pride v poštev le, če gre za eksudativno vnetje na posameznem sklepu, tetivni ovojnici oziroma burzi, vendar je pri tem treba upoštevati prav tako vse možne sopojava kakor tudi kontraindikacije.

Fizikalna ali funkcionalna terapija:

Balneoterapijo, kirurško-ortopedske posege in rehabilitacijo je treba vključiti v terapevtski program, brž ko je določena diagnoza RA.

Splošna nespecifična terapija:

- hospitalizacija,
- vitamini, visoko beljakovinska hrana,
- Fe i. v. ali transfuzije,
- mišični relaksansi.

Že sama hospitalizacija revmatičnega bolnika privede običajno do subjektivnega in objektivnega izboljšanja splošnega stanja. Substitucija vitaminov, zlasti vitaminov B in C, ter visoko beljakovinska hrana prav tako ugodno vplivajo na potek bolezni. Poseben terapevtski problem je še vedno anemija, spremljevalka RA, ki je refraktarna na peroralno terapijo z železom, a se tu in tam popravi po parenteralni aplikaciji železa. Navadno gre vzporedno z intenzivnostjo osnovne bolezni in se lahko spontano izboljša ob remisiji RA ali pa pod glukokortikoidno terapijo. Večkrat pa je potrebna tudi transfuzija krvi v dozi 250—500 ccm.

Med nespecifično terapijo spadajo tudi tako imenovani mišični relaksansi (Paraflex, Parafon, Myoflex, Dorsiflex, Mydocalm), s katerimi dosežemo boljše funkcijsko restitucijo sklepov ob popušcanju mišičnega tonusa, na katere pa pogosto pozablamo in katerih uporaba zniža dozo antiflogistikov.

Edukacija bolnika

Brž ko je določena diagnoza RA, je potrebno bolniku prikazati naravo njegove bolezni z namenom, da dosežemo aktivno sodelovanje, pri tem pa moramo paziti, da ne omalovažujemo narave bolezni in obratno, da mu ne prikažemo preveč mračne bodočnosti. Ozirati se moramo tudi na psihično in psihosomatično stanje bolnika, kakor tudi na zmanjšano delovno zmogljivost. Že v začetku obolenja je treba zavzeti realno stališče, kar se tiče poklica oziroma profesionalne aktivnosti, in to s spremembo delovnega mesta ali s prekvalifikacijo, s čimer tudi skrajšamo dolgotrajno bolehanje na minimum.

Škodljivo je namreč te bolnike izključiti iz produktivnega dela s predčasno upokojitvijo, ker se znajdejo v težkem ekonomskem položaju, kot jih je še bolj škodljivo zadržati na istem delovnem mestu, ki lahko samo poslabša njihovo bolezen. Potrebno jim je čimprej preskrbeti najprimernejše delovno mesto ali poklic, ne pa čakati na začetek invalidnosti na njihovem starem delovnem mestu.