

CHRONOTERAPIE NEJČASTĚJŠÍCH REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ SE ZAMĚŘENÍM NA REVMAICKOU ARTRITIDU A DEFORMAČNÍ OSTEOARTRÓZU

MUDr. Julius Vachtenheim, CSc.

Revmatologická a interní ambulance, interní oddělení, Nemocnice Jihlava

Cílem tohoto příspěvku je shrnout naše zkušenosti s chronoterapií v závislosti na chronobiologii dvou nejčastějších onemocnění, se kterými se v běžné revmatologické praxi setkáváme. Ze skupiny zánětlivých onemocnění se týká revmatoidní artritidy a nezánětlivých pak deformační osteoartrózy. Ve sdělení je kladen zvláštní důraz na cílenou léčbu, a to jak celkovou (systémovou), tak i místní.

Klíčová slova: chronoterapie, chronobiologie, revmatoidní artritida, deformační osteoartróza.

CHRONOTHERAPY OF THE MOST COMMON RHEUMATOLOGICAL DISEASES, ESPECIALLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND DEFORMING OSTEOARTHRITIS

The aim of this short review is to summarize our experience with chronotherapy, especially with regard to chronobiology of the two most common rheumatological diseases diagnosed in clinical practice. These include rheumatoid arthritis as an inflammatory disease and deforming osteoarthritis as a noninflammatory arthropathy. Special emphasis is given to systemic and local therapy of these diseases.

Key words: chronotherapy, chronobiology, rheumatoid arthritis, osteoarthritis.

Interní Med. 2006; 5: 244–246

Úvod

Chronobiologie má zvláště v revmatologii značný význam. Výsledek léčby je často závislý na znalostech o průběhu, exacerbaci, subremisi či remisi a na jiných faktorech v průběhu zánětlivého, ale i nezánětlivého revmatického onemocnění. Týká se to velkou většinou hlavně revmatoidní artritidy (RA) a deformační osteoartrózy (DOA), které tvoří 60 až 65 % našich ambulantních pacientů. Toto odpovídá našim zkušenostem v denní ambulantní praxi. Nelze pochopitelně zapomínat ani na další revmatická onemocnění, zejména zánětlivá, především ankylozující spondylitidu (AS), séronegativní spondylartritu (SNSA) či postižení měkké tkáně (fibrositidu periartikulární, intramuskulární – tzv. svalový revmatismus – tendinopatie apod.). Nesmíme opomíjet ani systémová onemocnění pojivové tkáně, zvláště pak systémový lupus erythematosus. Nicméně pro četnost RA a DOA si zaslouží obě tato uvedená častá onemocnění největší pozornost. V bohaté literatuře o obou těchto afekcích se chronoterapii, a tudíž ani chronobiologii dosud nevěnuje dostatečná pozornost a nevyváží četnost příčin návštěv těchto pacientů v ordinacích. Průběh, zejména zánětlivých onemocnění, má velmi často cirkadiální rytmus bolesti a další potíže. Toto je zvláště důležité nejen pro léčbu analgetiky, nesteroidními i steroidními antirevmatiky, ale i imunitu modifikujícími léky. Platí to i pro novější přípravky, inhibující cyklooxygenázu, ba dokonce i pro cytokininy. Pravdou ovšem zůstává, že posledně uvedené přípravky ponecháváme pro nejtěžší a torpidní formy hlavně pro

RA a AS s trvající vysokou aktivitou laboratorní i klinickou, a cirkadiální průběh je tolik neovlivňuje.

Pro vysvětlení uvádíme některé definice pojmů v chronobiologii. Biorytmus označujeme biologický cyklus změn určitých vlastností a hodnot. Cirkadiální je (někdy uváděn jako cirkadiální) průběh trvající asi den a opakující se denně. Chronobiologie je obor, jenž studuje různé životní projevy z hlediska časových závislostí (chronos – čas – a tropní – určitý pohyb k něčemu). Znalost denních rytmů může pomoci k lepšímu pochopení možných a včasných léčebných postupů. Správná, a tudíž i časově dobře regulovaná léčba dle biorytmů může více pomoci. Je možno proto říci, že z toho mohou vyplynout i určité ekonomické výhody. Intenzitu bolesti lze snížit dříve, a dokonce i zkrátit eventuální pracovní neschopnost. Když k tomu připojíme orientaci a znalosti o biologickém poločase ordinované medikace, pak jsme pacientovi optimalizovali nejen samotnou medikaci, ale i komplexní léčbu, ke které často patří zejména léčba rehabilitační. Pro hospitalizovaného pacienta to může pochopitelně mít vliv i na délku pobytu v nemocnici.

Definice onemocnění

RA se v České republice vyskytuje u 0,8 až 1 % (9), 3 až 5krát častěji u žen a nejčastěji mezi 30. až 60. rokem života, jen 15 až 20 % u mladších a starších nemocných. V 75 % je začátek plíživý a v 25 % bývá subakutní, akutní a někdy až fulminantní. Dříve jsme viděli mimokloubní projevy (revmatoidní uzlíky, ledvinové, plicní, srdeční a jiné) v 15 až 20 %.

Nyní jsou o něco vzácnější, pravděpodobně vlivem efektivnější léčby a pravidelnou monitorizací nemocných. Diagnózu RA stanovujeme dle známých diagnostických kritérií ARA (American Rheumatological Association). Příčina je dosud neznámá. Má se za to, že náleží k autoimunitním onemocněním. U RA rozeznáváme formu séropozitivní, která je častější (asi v 75 %), a séronegativní. Séropozitivita odpovídá nálezu revmatoidního faktoru ve vyšším titru. U nás je známý latexfixační test, který ale v nižších titrech může být i nespecificky pozitivní, tedy při jiných onemocněních. Specifičtější byl dříve Rose-Helleraův test, prováděný pomocí senzibilizovaných ovčích krvinek. Při této zkoušce jsme viděli pozitivitu téměř specifickou pro RA. Oba typy se svým vývojem liší tím, že séropozitivní jsou obvykle formy symetrické a začínají většinou periferně a více na rukou, vyjímaje distální interfalangeální klouby. Při neléčené formě onemocnění pokračuje centripetálně a ve 30 % je postižena páteř, zejména krční. Vzácně to mohou být projevy velmi vážné. Možno ještě připomenout, že u séropozitivních forem lze v 10 % sledovat projevy vaskulitidy, včetně lézí na DK, s torpidními bérčovými vředy. Zcela odlišný průběh bývá u séronegativních forem RA, kde visceritidy, včetně kožních, jsou vzácné. Začátek je u nich často asymetrický a více jsou postiženy klouby větší. Nejednou, hlavně na začátku, máme oproti jiným zánětlivým revmatickým onemocněním diagnostické problémy.

RA je častým onemocněním s cirkadiálním průběhem, s bolestmi a dalšími potížemi zvláště v klidu, hlavně v noci a nejvíce k ránu, s pocitem ztuh-

lých kloubů. V průběhu dne se potíže menší, ale záleží hlavně na aktivitě a pochopitelně na léčbě RA. Pozdě odpoledne a k večeru bývají potíže menší. Týká se to obou forem RA. Co do závislosti na klimatických poměrech je všeobecně známo, jak působí náhlé klimatické změny, dokonce s možností předpovědi na 2 či více dnů. Tuto skutečnost nelze podceňovat a pacienta o této závislosti je nutno informovat už na začátku. Nejednou se pacient dostaví právě pro větší potíže v klidu, zejména v noci a k ránu. Toto vše může mít hlavně vliv na další vývoj RA. Naším hlavním úkolem je zabránit ankylózám a nehybnosti kloubů.

Jen orientačně připomínáme, že v roce 1955 jsme v našem regionu napočítali 67 nehybných pacientů s RA. Nyní máme 4, z nichž 2 jsou hybní alespoň v místnosti, i když s oporou. Léčebné možnosti a prostředky dnes jsou nesrovnatelně lepší.

Jen stručně několik poznámek u již zmíněné AS, známé jako Bechtěrevova choroba. Začátek je nejčastější mezi 17. až 18. a 30. rokem života a týká se hlavně mužů (15:1). Začíná převážně potížími v dolní páteři, na rtg změnami hlavně na sakroiliakálních skloubeních. Na rozdíl od jiných zánětlivých revmatických onemocnění jsou změny na rtg symetrické. Jako pomocný a diferenciálně diagnostický náález nám může posloužit až v 85 % HLA B27, ve zdravé populaci se objevuje jen do 7 %. V diagnóze pochopitelně nejvíce pomůže anamnéza, objektivní náález, vyšší sedimentace červených krvinek, vysoké hodnoty C reaktivního proteinu. Visceritidy jsou zde vzácné. Formy dlouho neléčené mohou končit nehybností páteře pro kalcifikace kolempáteřních vazů (syndesmofyty).

Takovou páteř v praxi označujeme jako „bambusovou páteř“ pro podobnost na rtg nálezu. Zvláště u AS se projevuje typický cirkadiální průběh potíží, mnohdy více než u RA. Mladý pacient, většinou muž, přijde pro ranní ztuhlost a bolest v dolní páteři, někdy uváděné v oblasti kyčelních kloubů. AS může ale začít i „periferně“. U několika mladých mužů jsme viděli nejprve déletrvající hydropsy kolen. Až posléze se objevily změny na rtg obraze. Bohužel zvláště u AS je stanovována diagnóza pozdě, v průměru dokonce až za 3 až 4 roky. Sami jsme viděli i nemocného se 17letým trváním onemocnění. Naštěstí se nejednalo o vysoce aktivní typ a progresu zde byla pomalá. Nutno opětovně připomenout, že potíže typu lumbaga, vertebrogenního algického syndromu a vůbec bolesti v zádech u mladých mužů (ale i u žen) mohou být prvními projevy AS! Náález na rtg snímcích pánve i páteře nutno hodnotit velmi obezřetně a odpovíděně, snímky by měl vidět revmatolog.

Situace vzhledem k cirkadiálnímu cyklu a chronobiologii, a tudíž i chronoterapii je u DOA zcela jiná. Jsou-li potíže u zánětlivých onemocnění typu RA

a AS hlavně v klidu a během dne se mění, pak zde se objevují bolesti a další potíže hlavně při pohybech, tedy více během dne. Různé pohyby, aktivní práce, nošení těžších, někdy i lehčích předmětů, vyvolávají a přímo provokují „discomfort“ pacienta. Vedoucím činitelem je zde samozřejmě bolest. Onemocnění se týká starších pacientů, převážně po 40. roce života. Ne vzácně, zvláště u žen (u periferní formy), už po 30. roce. Onemocnění je o něco častější u žen. U primární DOA hrají roli: hmotnost, typ práce, nošení těžkých předmětů a pochopitelně genetické faktory. Nejčastěji jsou dle našich zkušeností postižena kolena, kyčle, drobné klouby hlavně rukou, páteř. Může se to ale týkat kteréhokoliv kloubu, včetně temporomandibulárních a sternoklavikulárních či akromioklavikulárních. Co kloub, to možnost DOA. Je to nejčastější diagnóza v revmatologické ambulanci. Hlavní příčinou je poškození chrupavky. U déletrvajících a těžších forem, zvláště kolen, může být kloub komplikován iritací druhotným zánětem, včetně efúze s tvorbou tekutiny. Tedy opačná příčina než u RA a zánětlivých onemocnění, kde je postižena hlavně měkká kolemkloubní tkáň a tkáň synoviální. Postižení chrupavky je zde druhotné, zvláště u déletrvajících a aktivních forem RA. Dnešní prognóza u DOA je zásluhou totálních endoprotéz velkých i malých kloubů již lepší. V takových případech vždy spolupracujeme s ortopedem. Dnes máme ale možnost aplikovat tzv. tekutou chrupavku (u nás hlavně Hyalgan) do 5 injekcí, a to vždy týdně. Tato série se musí ale opakovat 2krát ročně, ale jen do III. stadia DOA. Druhotná forma DOA vzniká na základě již dříve vzniklých kloubních onemocnění (RA, dna, poúrazové stavy aj.).

Chronoterapie zánětlivých a nezánětlivých onemocnění

Z údajů uvedených o RA jasně vyplývá vliv chronobiologie na průběh onemocnění, který ale může příznivě ovlivnit terapie. Zvláště nyní, kdy máme k dispozici „vylepšená“ nesteroidní, ale i steroidní antirevmatika (podávaná celkově i místně), imunosupresivní prostředky, zejména methotrexát ale i cyklophosphamid, a nejnovější prostředky biologické léčby, resp. inhibitory alfa tumor nekrotizujícího faktoru. Nezapomínejme na účelně indikovanou léčbu rehabilitační (včetně eventuální léčby lázeňské). V tomto ohledu Mezinárodní společnost pro chronobiologii a chronoterapii získává stále větší význam. Mezi těmito obory stojí stále více v popředí revmatologie.

Uvádíme hlavně skupinu nesteroidních a analgetických prostředků pro jejich značný význam u cirkadiálního průběhu RA. V roce 1984 jsme společně s Vitulovou a Rejholcem (10, 11) uvedli naše poznatky s flurbiprofenem ve dvojité slepé léčebném

pokus. Výsledky jsme přednesli na Mezinárodním kongresu v Montreux ve Švýcarsku. Podstatou léčby bylo, že každý ze 3 autorů podával uvedený lék 30 aktivním nemocným s RA. Každý autor měl 1 skupinu, které podával lék buď ráno a večer, ráno a v poledne a v poledne a večer. Nejefektivnější se ukázala být skupina, kde byl Flurbiprofen podáván ráno a večer. Noční a klidová bolest s pocitem ranní a dopolední ztuhlosti výrazněji poklesly oproti oběma dalším skupinám s aktivní RA. Utvrdily nás v tom i další studie přednesené na tomto kongresu. To samo o sobě potvrzuje, kdy jsou hlavní subjektivní potíže u nemocných s RA a u AS, ale i SNSA. Trvání ranní ztuhlosti u nejefektivnější skupiny se zkrátilo až o 2 hodiny a spánek pacientů byl v 70 % klidnější. Kowanko a spol. (5) svoje výsledky dokázali u 17 nemocných s aktivní RA, u kterých prováděli záznamy 6krát v průběhu dne. Podobné výsledky s jinými nesteroidními antirevmatiky jsme mohli nalézt i v další literatuře (1, 2, 4). Jiný léčebný postup je nutno mít na zřeteli u RA při podávání steroidních antirevmatik, a to z hlediska nefyziologického účinku na kůru nadledvinek, při které může docházet k její atrofii. Proto je podáváme vždy ráno, kdy je nejmenší vlivný nepříznivý účinek s možností pozdějšího vzniku hypokortikalizmu (6, 7, 8). Týká se to pochopitelně dlouhotrvající léčby. Jiná je ovšem situace u místního podávání kortikoidů, tedy přímo do kloubů. Zde jen část je resorbována, větší část zůstává v kloubu anebo kolem kloubů v případě infiltrace měkké tkáně.

Výjimkou chronoterapie jsou pouze formy torpidní, popřípadě s akutním začátkem, kdy je nutno snížit aktivitu všemi možnými prostředky a bez ohledu na cirkadiální průběh. Týká se to naštěstí jen menšího počtu nemocných s hyperaktivní RA a s nutností podávání dalších léků, hlavně ze skupiny imunosupresiv a inhibitoru alfa tumor nekrotizujícího faktoru. Pokud se týká rehabilitačních procedur, pak i zde je nutno přihlížet k cirkadiálnímu průběhu, rozhodně neindikovat hlavně hyperemické procedury u aktivních forem. Nutno informovat pacienta o době zavádění rehabilitačních procedur a vysvětlit neúčinnost některých procedur v době největších bolestí. V tom ohledu je třeba přímo vynutit si dobrou spolupráci s pacientem. Léčebný tělocvik v době akutních periartikulárních změn, v průběhu RA i u dalších zánětlivých revmatických onemocnění jen uškodí. Jedná se sice o důležitou součást komplexní léčby, kterou je však nutno účelně využít mimo akutní fázi při denních procedurách.

Jak zvolit léčbu u DOA? Z uvedené chronobiologie vyplývá, že léčba u DOA bude odlišná. Bude se týkat vazby na pohyb, tedy hlavně ve dne, v době zatížení. Toto se týká hlavně kloubů nosných, tedy zejména kloubů kyčelních a kolenních, a popřípadě kloubů hlezenních a drobných na nohou. Jiná je si-

tuace u DOA periferní na obou rukou. Pacienti téměř vždy udávají bolest a zejména ztuhlost v ranních hodinách, při prvních pohybech. Nejednou máme zde co činit se stanovením diagnózy „jen DOA“ a až průběh ukáže definitivní diagnózu. Je to forma erozivní, a hlavně na distálních interfalangeálních kloubech, které ale u RA postiženy nejsou. Větší problémy mohou nastat u proximálních interfalangeálních kloubů, které jsou u RA často postiženy. Musíme vzít v úvahu komplex všech vyšetřovacích metod a spoléhat se nejen na rtg, ale i ostatní nálezy, pochopitelně i laboratorně-imunologické. Nicméně většinou se podaří tyto změny od RA odlišit. U analgetik a nesteroidních antirevmatik je jasné, že se zaměříme na dobu bolestivou, hlavně denní. Nesteroidní antirevmatika nasazujeme zvláště u pacientů s druhotnou zánětlivou iritací. Ze steroidní skupiny je zde možno použít pouze lokální přípravky jako Diprophos, Depo Medrol aj. Výjimečně je užíváme u velmi bolestivých a druhotně zánětlivých Heberdenových uzlů na distálních a u Bouchardových uzlů na proximálních interfalangeálních kloubech. Jiné jsou ale poměry u kloubů nosných, zejména pak u kloubů kolenních (2). Často se setkáváme s druhotnou iritací a s tvorbou tekutiny, resp. s efúzí. Zde nebudeme brát v úvahu dobu provedení punkce a instilace lokálních kortikoidů. Zvláště u algických forem je to pro nemocné jediná možná úleva, a to musíme mít na mysli starší nemocné, již často trpí jinými afekcemi. V popředí musí být opatrnost u diabetiků, nedáváme „plnou“ dávku, a to ještě raději ve spolupráci s diabetologem. Bohužel, nejednou provádíme jen

odlehčovací, resp. evakuační punkci. Nejsou-li kolenní klouby druhotně iritovány a bez tekutiny a pochopitelně ne až ve IV. stadiu, pokusíme se o léčbu „tekutou chrupavkou“, u nás hlavně Hyalganem. Zde je pochopitelně chronoterapie v pozadí, ale trvá při přídatné léčbě hlavně analgetiky a nesteroidními antirevmatiky. Nutno myslet na léčbu hypotenziv a kardiofarmaků a na možnost interakce, stejně jako na antitrombotika. Ani zde nevylučujeme léčbu analgetiky a nesteroidními antirevmatiky, ale jen v nižších dávkách a nárazově, s volnými dny v době menších potíží. Pacienta je nutno pochopitelně upozornit na možnost komplikací, nicméně algický pohybový syndrom nás k tomu nutí. Sami jsme nikdy při popsaném způsobu podávání krvácení neviděli. Zcela vyloučit tuto léčbu při antitrombotikách

je velmi přehnané. Je samozřejmé, že bereme v úvahu i výsledek vyšetření INR.

Závěr

Závěrem je možno poznamenat, že znalosti o chronobiologii, a tudíž i o chronoterapii je nutno prakticky denně v revmatologické praxi využít. Podávání „3x1“ musí patřit minulosti. Vazba léčby na dobu bolesti a znalosti cirkadiálního průběhu, hlavně RA a DOA, může našim pacientům značně pomoci, ale může ovlivnit příznivý průběh i dalších uvedených afekcí.

MUDr. Julius Vachtenheim, CSc.
Revmatologická a interní ambulance
Bratří Čapků 31, 586 01 Jihlava
e-mail: vachtenheim@ji.cz

Literatura

1. Alvin M, Focan-Hensard D, Levi F, et al. Chronobiological aspects of spondylarthritis. Ann. Review of Chronopharmacology 1988; 5: 17–20.
2. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis the knee. J Rheumatol 1990; 17: 364–372.
3. De Andrade JR, McCormick JN, Hill AGS. Small doses of prednisolone in the management reumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1964; 23: 158–162.
4. Harkness JAL, Richter MB, Panayi GS et al. Circadian variation in disease activity in reumatoid arthritis. Brit med J 1982; 284: 441–554.
5. Kowanko IC, Knapp MS, Pownall R. et al. Domiciliary self-measurements of reumatoid and the demonstration of circadian rhythmicity. Ann Rheum Dis 1982; 41: 453–455.
6. Klinefelter KF, Wirkenwerder WL, Bledsoe T. Single daily dose prednisone therapy. J Amer med Ass 1979; 241: 2721–2723.
7. Myles AB, Schiller LFG, Glass D, et al. Single daily dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 1976; 35: 73–76.
8. Nichols T, Nugent CA, Tyler FH. Diurnal variation in suppression of adrenal function glucocorticoids. J Clin Endocrinol 1965; 25: 343–349.
9. Pavelka K, Rovenský J. Klinická revmatologie. Galén: 2003: 181–214.
10. Rejholec V, Vitulová V, Vachtenheim J. Preliminary observations from a doubleblind crossover study to evaluate the deficiency of fluriprofen given at different times of day in the treatment reumatoid arthritis. Ann Review of Chronopharmacology 1984; 1: 357–360.
11. Vachtenheim J, Vitulová J, Rejholec V. Biologické rytmy a léčba. 1. Mezinárodní kongres o chronofarmakologii. Čas Lék čes 1984; 123: 1290–1291.