

# Pětadvacet let moderní léčby revmatických chorob

Teprve minulé století přineslo zpřesnění diagnostiky revmatických onemocnění. Proto je nutné brát historická data s kritickým nadhledem. V přehledu jsou vynechány slepé cesty, které vedly k přípravkům s jepičím životem.

## Dávná historie je spojena s kyselinou acetylsalicylovou

**5. století před naším letopočtem** – řecký lékař Hippokrates si všiml účinků odvaru z kůry vrby bílé (*Salix alba*), který tiší bolest a mírní horečku. O témže odvaru jsou zmínky ve starých sumerských a egyptských textech. Na tyto zkušenosti bylo po dlouhá staletí zapomenuto.

**V roce 1763** byly znovuobjeveny anglickým reverendem Edwardem Stoneem, který svůj výzkum dokazující schopnost vrbové kůry snižovat horečku předložil Královské lékařské společnosti.

**V roce 1828** extrahoval německý farmakolog Johann Buchner z vrbové kůry žlutě zbarvenou látku, kterou nazval *salicin*, podle latinského rodového jména pro vrbu – *Salix*.

**V roce 1829** se francouzskému farmaceutovi Henrimu Lerouxovi podařilo získat glykosid salicin (2-(hydroxymethyl)fenyl- $\beta$ -D-glukopyranosid) v čisté krystalické formě.

**V roce 1838** pak italský chemik Raffaele Piria, působící na Sorbonně v Paříži, připravil skutečnou účinnou látku, kyselinu salicylovou, která je oxidačním produktem aglykonu (salicylaldehydu) přírodního glykosidu salicinu.

**V roce 1859** objevil německý chemik Hermann Kolbe levný způsob výroby kyseliny salicylové z fenolu. Od té doby začala být kyselina salicylová, přestože podobně jako salicin vzhledem k značné kyselosti dráždila trávicí trakt, široce používána jako protirevmatický a protihorečnatý lék.

**Až v roce 1897** Felix Hoffmann, další německý chemik, který pracoval pro německou firmu Bayer, vyrobil znovu derivát kyseliny salicylové esterifikací fenolické hydroxyskupiny.

**Dne 6. března 1899** byla patentována pod obchodním jménem *Aspirin*. Společnost Bayer začala vyrábět Aspirin v roce 1898.

## Další přípravky zkoušené v léčbě revmatických onemocnění

**Třicátá léta minulého století** zavedla soli zlata do léčení tzv. progresivní polyartritidy (Forestie).

**V roce 1949** se objevují první zmínky o účincích kortizolu tzv. u progresivní polyartritidy.

**V roce 1950** Wendler a spol. syntetizují hydrokortison (kortikosteroid používaný doposud).

**V roce 1955** Hezog a spol. syntetizují prednison (kortikosteroid používaný doposud).

**V šedesátých letech minulého století** se začíná užívat sulfasalazin (v určitých indikacích se používá stále).

**V roce 1969** byly uveřejněny výsledky první dvojité zaslepené studie o účinnosti imunosupresiv u tzv. progresivní artritidy (Mason a spol.).

**V roce 1975** byla popsána metodika přípravy monoklonálních protilátek, které se uplatňují v moderní terapii revmatických, ale i dalších onemocnění (Köhler & Milstein).

**V roce 1979** byla publikována první studie o účinnosti cyklosporinu a v léčbě revmatoidní artritidy (Hermann, Muller).

**V osmdesátých letech 20. století** byl zaveden do léčby penicilamin.

### **Rok 1988 – začátek moderní éry léčby revmatických onemocnění**

**V roce 1988** byl zaveden do léčby zánětlivých revmatických onemocnění metotrexát (používá se dosud).

**V roce 1989** jsou publikovány první zmínky o duálních inhibitech tyrozinkináz, tzv. Janusových kinázách, které v současnosti patří k velmi nadějným a účinným léčivým přípravkům, právě uváděným na trh.

**V roce 1991** byla objevena první monoklonální protilátka proti TNF alfa (infiximab).

**V roce 1998** byl v USA registrován leflunomid pro terapii revmatoidní artritidy, v ČR byl uveden na trh v roce 2000. V USA byla taktéž uvedena na trh první monoklonální protilátka – infiximab.

**V roce 2003** přišel infiximab na český trh, za krátko po něm další monoklonální protilátky s anti-TNF alfa účinky:

adalimumab (2003, v historii nejprodávanější léčivý přípravek)

golimumab (2009)

**V průběhu třetího tisíciletí** přicházely další:

certolizumab pegol (2013)

rituximab (již dlouho používaný v hematologii je chimérická monoklonální protilátka zacílená proti B lymfocytům, které na svém povrchu nesou antigen CD20)

tocilizumab (2009, proti interleukinu 6)

### **Novinky roku 2017**

clazakizumab (2017 – proti IL-6, u nás zatím nedostupný).

sarilumab (2017 – proti IL-6, taktéž zatím nedostupný).

Se vstupem monoklonálních protilátek se současně na trhu objevily přípravky, které mají charakter receptorů blokujících TNF alfa (etanercept, 2000) a unikátním způsobem účinkující receptor – abatacept (2007).

### **Nová naděje pro ty, u nichž monoklonální protilátky nefungují**

Jmenují se přímo „božsky“ inhibitory Janusových kináz, které mají jméno po bohu dvou tváří, protože jsou duálními inhibitory tyrozinkináz, které spouštějí zánětlivou reakci. Jsou úplnými novinkami na evropském trhu a v současnosti bojují o přístup k českým pacientům – tedy o stanovení úhrady ze zdravotního pojištění.

Tofacitinib a baricininib představují nejmodernější a podle klinických studií nejúčinnější přípravky pro léčbu revmatických onemocnění. Pro české pacienty (jako mnoho dalších léčivých přípravků) jsou nedostupné, protože Státní ústav pro kontrolu léčiv nestanovil výši úhrady ze zdravotního pojištění, ostatně jako u mnoha inovativních léků, které by přispěly ke zvýšení kvality života českých pacientů.