

KORTIZON - - ODUŠEVLENJE, RAZOČARANJE, RACIONALNA PRIMJENA

Povodom 40. godišnjice smrti P.S. Hencha

Prije 40 godina umro je Philip Showalter Hench, jedan od velikana kliničke reumatologije. On je 1950. godine, zajedno s Edwardom C. Kendallom i Tadeuszom Reichsteinom, primio Nobelovu nagradu za medicinu i fiziologiju, za otkriće i primjenu kortizona i kortizola u liječenju reumatoidnog artritisa (RA) - kao jedini dosad za postignuća u području reumatologije.

Hench se rodio 24. veljače 1896. u Pittsburghu. Po završenom studiju medicine započeo je 1921. godine svoj radni vijek na klinici Mayo i tamo ga cijelog proveo do umirovljenja 1957. godine, osim za vrijeme II. svjetskog rata kad je radio u "reuma-centru vojske i mornarice SAD" a napustio ga u činu pukovnika. Njegov se interes za reumatske bolesti probudio rano, dok je još bio asistent na nefrološkom odjelu. Tu je za jedne vizite šef odjela nekoga pacijenta prikazao kao bolesnika s degenerativnim reumatizmom, ali mu je Hench protuslovio, tvrdeći kako je riječ o "kroničnom infektivnom atritisu" (tadašnji naziv za RA). Hench je ubrzo pozvan na odgovornost k doktoru Mayo - ali umjesto da ga otpusti ili oštro ukori, Mayo ga je upitao zanima li se doista za reumatske bolesti, a kad je Hench potvrdno odgovorio, dr. Mayo ga je uputio na usavršavanje u Europu, k tada vodećim njemačkim profesorima. Po povratku, postavljen je za šefa reumatološkog odjela, a klinika Mayo ubrzo postaje jedno od najvažnijih američkih središta za usavršavanje u reumatologiji, za što je Hench 1927. godine razradio stručni program.

Proučavajući RA, zamijetio je mnoge osobitosti i varijacije, pa je primjerice 1940. godine zajedno s E.F. Rosenbergom opisao posebni oblik povratne upale zglobova i nazvao ga "palindromni reumatizam".

Važno je bilo njegovo opažanje da tijekom RA nastaju spontane remisije u trudnoći, a da se bolest nakon poroda opet aktivira (u jedne njegove bolesnice to se redovito ponovilo tijekom devet trudnoća!) te da spontana remisija nastaje i ako reumatoidni bolesnik oboli od hepatitisa. Hench za to nije našao objašnjenja (nemamo ga ni danas), ali je pomislio na mogući utjecaj spolnih hormona; pokušaj njihove primjene ostao je, međutim, bez uspjeha. Spontane remisije bolesti dovele su Hencha do uvjerenja da je RA reverzibilna bolest i da je za to možda odgovorna neka tvar u bolesnikovu organizmu, koju je preliminarno nazvao "supstancija X". Povezao se s E. Kendallom, voditeljem biokemijskog laboratorija u klinici Mayo, koji je istraživao koku nadbubrežne žlijezde i

već 1933. u njoj utvrdio 5 steroida. Neovisno o njima, T. Reichstein u Zürichu je radio na istom pitanju i našao 7 steroida. Kendall i Reichstein su 1936. godine definirali kortizon, a 1937. i kortizol. Hench se nadao kako bi to mogla biti željena "supstancija X", ali se do terapijske primjene trebalo čekati sve dok nije uspjela sinteza kortizona, jer bi metodom ekstrakcije za 1 g toga steroida bilo potrebno 500 kg nadbubrežnih žlijezda od 20.000 goveda! Kad je sinteza napokon uspjela, 21. rujna 1948. po prvi je put kortizon primijenjen jednoj 32-godišnjoj bolesnici u upalnom mahu RA. Učinak je bio dramatičan, pa je u prvi mah zavladao pravo oduševljenje. Ono je ubrzo splasnulo jer je u pacijentice atritis nakon obustave kortizona ponovno buknuo.

Hench je svoja terapijska opažanja izložio već 1949. godine na međunarodnom reumatološkom kongresu u New Yorku. Sve su novine prenosile senzacionalne vijesti o novom lijeku i uskoro je počela njegova široka primjena još i kod reumatske vrućice, sustavnog eritemskog lupusa i psorijatičnog artritisa. Kortizon se isprva primjenjivao u obliku injekcija, od 1951. godine u tabletama, a 1952. počinje primjena kortizola (hidrokortizona). Sam njegov otkrivač Kendall napisao je da se kortizon preslobodno upotrebljava i zloupotrebljava. Ubrzo je naime uočen niz neželjenih uzgrednih učinaka, među kojima je i "steroidni pseudoreumatizam" (danas ga zovemo "sindrom ustezanja kortikosteroida"). Hench je uočio sve nuspojave, osim osteoporoze; ona je utvrđena tek 1952. godine što je razumljivo jer se razvija tek pri duljoj primjeni kortizona.

Valja ipak spomenuti da oduševljenje kortizonom nije bilo svugdje jednako. Engleski su reumatolozi od početka bili suzdržani, pa i skeptični. Sir Russel L. Cecil 1951. izjavio je kako su Hench i Kendall dali još samo dva lijeka, s kojima bi se dalje eksperimentiralo. Kortizon je u Velikoj Britaniji odobren tek 1953. godine a tamošnji je Medical Research Council 1954. godine čak izrazio stav da među kortizonom i aspirinom načelno nema razlike, što je Hencha veoma povrijedilo. On je, naime, ostao oprezan i skroman - već 1953. izjavio je kako nije siguran je li kortizon ona tražena "supstancija X", a 1957. kako je upitno djeluje li sam kortizon izravno protuupalno. Sve ovo ne umanjuje Henchovu zaslugu, jer protuupalno i imunosupresivno djelovanje glukokortikoida, prema mišljenju mnogih, ostaju značajno postignuće medicine 20. stoljeća.

Nakon opisanih prvih rezultata, opće oduševljenje i priznanje dovelo je do uistinu brze dodjele Nobelove nagrade. Hench, Kendall i Reichstein primili su je svega godinu dana nakon njihove prve publikacije; po tome je razvidno koliko je veliko značenje tome otkriću pridao Odbor za dodjelu Nobelove nagrade. (Obično to ipak biva nakon duljeg vremena; Sir Alexander Fleming otkrio je penicilin 1928. godine a Nobelovu je nagradu primio tek 1945.)

Premda, dakle, Hench nije otkrio “supstanciju X”, njegov je doprinos reumatologiji izniman. Do danas, kada su indikacije i postupci u primjeni znatno racionalizirani, spašeni su kortikosteroidima brojni životi, a tisućama reumatskih bolesnika ublažene su tegobe i odložen nastanak invalidnosti. U Hrvatskoj se o primjeni kortikosteroida čitalo već 1950-ih godina u referatima iz strane literature. Prva vlastita iskustva s intraartikularnom primjenom kortizona objavila je u “Reumatizmu” Milena Pokrajac-Jelaska 1955.; u istom sam časopisu 1957. godine opisao tehniku zglobnih injekcija, a 1968. nakon desetak godina iskustva, zajedno sa suradnicima u klinici na Rebru (Z. Domljan, Z. Henneberg, I. Pučar) u “Liječničkom vjesniku” sažeo

sam naše stajalište o tome zašto, kada i kako primijeniti kortikosteroide kod reumatskih bolesti.

Hench je mnogo učinio za reumatologiju kao struku u SAD. Bio je jedan od osnivača Američkog reumatološkog društva (1940./1941. njegov predsjednik) i predsjednik odbora koji je pregledao svu reumatološku literaturu na engleskom jeziku 1935.-1941. g., te je ona tiskana u 8 svezaka “Rheumatism Reviews” na 1250 stranica, pokrivajući preko 5000 naslova.

Bio je obiteljski čovjek; volio je njemačku glazbu, francusku književnost, na putovanjima je mnogo fotografirao i imao je izrazit smisao za humor. Na međunarodnom reumatološkom kongresu u Rimu rujna 1961. godine imao sam prigodu osobno ga upoznati jer smo bili članovi istog odbora. Dojmila me se njegova jednostavnost i pristupačnost; u razgovoru sam mu kazao kako su rezultati njegova rada dobro poznati u našoj sredini.

Početak 1965. godine Hench se sa suprugom zaputio na odmor na Jamajku. Na tom je putu obolio od upale pluća i preminuo 30. ožujka 1965. Njegovo će ime ostati nezaobilazan smjerokaz u povijesti reumatologije.

Theodor Dürri