

Szerkesztősi Levél

NÉHÁNY ADAT A DIURETICUMOK TÖRTÉNETÉHEZ

A legfontosabb diureticumokat 1920-tól 1965-ig 45 év alatt fedezték fel. 83 éve rendelkezünk diureticumokkal. A gyógyszeripar minden eddigi teljesítményét figyelembevéve valószínűleg egyetlen olyan gyógyszercsoport sincs, mely annyi beteg életét oly sokkal hosszabbította volna meg mint a diureticumok. Az utolsó 40 évben viszonylag kevés jelentős történt a diureticumok előállítására vonatkozólag, inkább a diureticumok szolgáltak eszközül a vesefunkciók megismerésében. A konzervativizmus (tévhitek) és a véletlen pedig átszötte a diureticumok történetét. Az alábbiakban legyen szabad ezeket a gondolatokat néhány történelmi példán bemutatnom.

Az 1950-es évek végén amikor már a chlorothiazidot és a spironolactont is felfedezték és még használták a higanyos diureticumot is, első gyógyszerként még mindig tilos volt diureticumot adni tüdőoedémában. A beteget előbb „digitalizálni” kellett, hogy a szívét a „diureticum adására felerősítsük”! A hosszan tartó tévhitet korának nagy orvosa, Volhard alapozta meg, aki egy higanyos diurezis után meghalt szivbeteg boncolása alkalmával a pattanásig feszülő ductus thoracicus alapján a diureticumok *extrarenális* támadáspontját postulálta. Vagyis azt, hogy a vízajtók az extracelluláris térből mobilizálják a vizet és így a szívet megterhelő folyadékmennyiség szaporodik fel az érpályában a szivbetegekben. Magunk, több mint 45 évvel ezelőtt szívelégtelenségben szenvedő betegeinkben végzett vizsgálataink során azt találtuk, hogy a Novurit diuresisben a vénás nyomás drámaian esik. Ennek alapján azokhoz csatlakoztunk akik azt állították, hogy a diureticumok tüdőoedémában hasznosak lehetnek. Bár munkánkat szerény eszközökkel végeztük, eredményeinket 1958-ban a British Heart Journal leköszölte (1).

A "higanyos diureticumot" már Paracelsus is használta az 1500-as években kalomel (mercurchlorid) formájában, ami nem volt túl toxicus, legalábbis a szublimát rokonvegyülettel összehasonlításban. A híres londoni kórház, "Guy's Hospital pill"-jének is alkotórésze volt a kalomel, mely ezen kívül digitalist és squill-t tartalmazott.

A higanyos diureticum tulajdonképpeni felfedezése előtt 34 évvel 1886-ban Jendrassik Erno is beszámolt a kalomel használatáról "Das Calomel als Diureticum" c. cikkében (2). A zseniális magyar belgyógyász egy másik cikkének címe "Weitere Untersuchungen über Quecksilberdiurese" (3), ami bizonyítja, hogy a "higanyos diurezis" kifejezést ő vezette be a szakirodalomba a "felfedezés" előtt. Mivel a kalomelt a syphilis terápiájában használták, az Erlich által 1910-ben felfedezett salvarsan sikere egy még kevésbé toxicus Hg vegyület előállítására készítetett. Így jött létre 1917-ben a Novasurol. Wenkebach világhírű kardiologus bécsi klinikáján 1919-ben egy congenitális syphilisben szenvedő fiatal nőt betegnek Novasurolt adtak. A beteg ellátásában résztvevő (azóta is ismeretlen nevű) nővér hívta fel az ugyancsak jelen lévő Vogl orvostanhallgató figyelmét, hogy a betegnek több lett a diurezise. Az orvostanhallgató ezt jelentette fölötteseinek és a következő évben 1920-ban Saxl és Heilig leírták a higanyvegyület diureticus hatását. Ettől számítják a diureticumok felfedezését (4). Vogl, az orvostanhallgató kivándorolt Amerikába és 30 év múlva 1950-ben az American Heart Journal-ben megírta a tényleges történetet (5). Hazánkban Fodor Imre (mellesleg első főnököm a János Kórházban) már 1923-ban írt a Novasurollal szívelégtelenségben szenvedő betegekben szerzett diureticus tapasztalatairól (6). 1924-ben előállították a mersalyt nevű kevésbé toxicus, igen hatásos higanyos diureticumot melyet theophyllinnel kötésben Salyrgan fantáziánéven hoztak forgalomba. Ezután a higanyos diureticumok hosszú sorát állították elő, melyeket még több mint 40 éven át használtak. Magyar higanyos diureticumot Issekutz és Végh állítottak elő 1928-ban Novurit néven, ami kiváló gyógyszernek bizonyult (7,8). Tragikus fejlemény volt azonban, hogy a betegek egy részében (talán megbetegedésük bizonyos fázisában) Novurit rezisztencia fejlődött ki, mintahogy ez történt a gyógyszer egyik kipróbálójának (és –később- használójának) Fodor Imrének esetében is (9). A mi vizsgálataink szerint, amit Fodor Imrével együtt terveztünk és rajta kiviteleztünk a diureticum rezisztencia bizonyos beavatkozásokkal átmenetileg kiküszöbölhető volt (9-11), de a diureticum ismételt fellépő hatástalansága a beteg halálához vezetett. (Fodor Imre a tapasztalatoknak megírt változatát még életének utolsó napjaiban olvasta, de Ő maga a beküldött és soronkívül megjelent cikket már nem látta, az már csak temetési nekrológjában említethetett). A következő évtizedekben a jobbnál jobb diureticumok sorát állították elő, de ezzel a diureticum rezisztencia problémáját nem küszöbölték ki, sőt az egyre bonyolultabbá vált. A külföldi

szerek közül Ritz igen jól ragadja meg a probléma lényegét 1994-ben és 1997-ben írt munkáiban (12-14). E sorok szerzője is a rezisztencia kérdésének szentelte klinikai-kutatói működésének jelentős részét. A diureticumrezisztencia leküzdése az Egészségügyi Tudományos Tanács által támogatott hivatalos állami kutatási témája volt 40 éven át. Annál meglepőbb, hogy a diuretikumok kombinációjának javallata éppen hazánkban, még hány évtizeden át nem volt általánosan elfogadott. (Uj reményekre jogosító egyértelmű döntő változás következett be a Magyar Hypertonia Társaság 2002 október 4-i diuretikumokra vonatkozó Konszenzus Konferenciáján)

Az 1960-as években a diureticumok támadáspontjának meghatározására általunk leírt human farmakológiai módszerrel (15) több diureticum együttes alkalmazása esetén a hatásfokozódás (potencirozás) is vizsgálható volt. Az egészséges önkénteseken végzett vizsgálataink eredményei a kacsdiureticumok és thiazidvegyületek kombinációjának létjogosultságát egyértelműen alátámasztották (16-18). Mások az oedémás betegeken ill. veseelégtelenségben valódi farmakológiai synergizmus létrejöttét igazolták és terápiásan felhasználták azt (12-14). Amerikai szerzők a kacsdiureticumok és egy különleges thiazidvegyület (metolazon) kombinációjának használatát különösen elonyösnek tartják veseelégtelenségben (19). Végülis a gyakorlatban a thiazid és a furosemid kombinációja jól bevált a nephrologiában a veseelégtelenséggel társult oedéma és hypertonia kezelésében, a kardiologiában a súlyos kardiális oedéma leküzdésében és a hepatologiában a májcirrrosissal járó refractaer ascites terápiájában.

A Lancet 1967 augusztus 26-i számában írtuk le az akkor még ujnak számító szabad víz clearance technika használatával egészséges fiatal önkénteseken nyert eredmények alapján levonható következtetésünket, mely szerint "a thiazid és a furosemid nátrium reabszorpciót bénító hatása a distális nephronban összegeződik, ami hasznos lehet a refractaer oedéma kezelésében" (20). Ezt az ekkor még inkább „jóslatot” mint felfogást, időről időre azóta is „ujrafelfedezik. A diuretikum kombináció használata azonban -mint láttuk- nem került "automatikusan" elfogadásra a tudományos eredmények közzététele után. Az élettani ill. human farmakológiai kutatásnak bármennyire tudományosak is az eredményei, mégsem "kemény végpontok" mint az "evidence based medicine" statisztikai alapra épülő megkerülhetetlen következtetései. Ezek a tényezők is közrejátszhattak a keletkező tévhitek igen lassu

megszűnésében (41) amelynek köszönhető talán, hogy hazánkban a diuretikumok kombinációja még nem volt általános gyakorlat, amikor a világ más részein már kiterjedten használták.

Valószínűleg az orvostudományok más ágainak történetében sem ritkaság a szakmai konzervativizmus és a tévhit. A diuretológiában az ilyen „közrejátszó tényezőket”, melyek akadályozták a betegek ellátását és a diureticum rezisztencia leküzdését, akár a „véletlen” kategóriájába is sorolhatnánk. A véletlen a diuretologia történetében amúgy sokszor szerepel és nem egyszer –éppen fordított irányban- elképesztő mértékben *gyorsította* a tudományág fejlődését. Az alábbiakban néhány példát sorolunk fel erre a diureticumok történetéből.

A carboanhydrase-gátló diureticumokat a múlt század 30-as éveiben fedezték fel véletlenül, az antibakteriális célból alkalmazott szulfonamid bicarbonaturiát (acidosis) okozó és vizeletmennyiséget növelő hatása alapján (21). Céltudatosan, eloször, azonban csak 1949-ben adták Schwartz és mtsai a szívelégtelenségben szenvedő betegeknek a szulfonamidokat (22). Ez után viszont szervezett kutatással állították elő a molaris alapon 100x erősebb carboanhydrase-gátló tulajdonságu szulfonamid diureticumot, az acetazolamidot (Diamox, Fonurit) (23). Az acetazolamid (carboanhydrase-gátló diureticum) felfedezése nagy lépés volt a diureticumok történetében. Ezek után még erősebb (carboanhydrase-gátló) diureticumokat akartak előállítani, a korábban csak egy szulfonamid csoport megkettőzése alapján. Nem sikerült ugyan erősebb carboanhydrase-gátló vegyületet előállítani, de Novello és Sprague kutatása eredményeképpen ehelyett megszületett a chlorothiazid és a diureticumok ezen csoportjára jellemző u.n. "thiazid-diuresis"(24). Az ethacrynsavat „az amerikai kacs-diureticumot”, 1965-ben fedezte fel Beyer mtsaival (25). Eredetileg, -a higany ismert sulfhydryl csoportokkal való affinitása alapján-, egy nem toxicus vegyületet kívántak előállítani a toxicus higanyos diureticum helyett, higany nélkül. Végülis kiderült, hogy a SH affinitás sem sine qua non a diureticus hatáshoz, de megszületett a vegyület, mely nem volt sem higany, sem szulfonamid, hanem a Henle kacs vastag felszálló szárában a Na-K-2Cl cotransportra ható kacsdiureticum az ethacrynsav. Az európai kacsdiureticumot, a furosemidet Muschawek és Hajdu fedezték fel 1964-ben, igazán "véletlenül" (26). Ennek a diureticumnak az esetében ugyanis magának a kiválasztásnak a "munkamódszere" volt a véletlen. Mint annakidején Domagk az IG

Farbenindustrie-ban a szulfonamidokat a rendelkezésreálló festékvegyületek végigvizsgálásából szűrte ki, úgy válogatták ki a rendelkezésreálló szulfonamidokból a Hoechst gyárban a minden idők leghatásosabb és legjobb diureticumát a Lasixot (25). A progesteron esetében is a sex steroid hatás vizsgálata közben bukkantak „mellesleg” a só, és vízyangcsere hatására. A progesteronnak ezen, az aldosteron hatását suppressáló natriureticus és diureticus befolyásának véletlen felfedezése alapján indítottak további kutatásokat, melyek a steroidális laktonok (a spironolactonok) felfedezését eredményezték Kagawa és Cella által 1957-ben (27).

E sorok szerzője belgyógyász szakorvosságának megszerzése (1958) után egy olyan belgyógyászati osztályon dolgozott a János Kórházban (1958-1980), mely saját kebelében izotóp labort működtetett. Az izotóp tanfolyam elvégzése és vizsga után (1966) a diureticumokkal való foglalkozás közben felmerült, vajon mi lehet az intravénásan adott furosemidnek a hatása az izotóp renogramra. Az észlelt változások valóban drámaiak voltak és lázba hozták a vizsgáló csapatot. Kiderült, hogy a diureticumok diagnosztikus célra is felhasználhatók, sőt a furosemiddel egy új vizsgálómódszer fejleszthető ki, melyről a megszületésének pillanatában is tudtam, hogy frappáns mivoltánál fogva általános elterjedésre számíthat. Így született a "furosemid renographia" (28-32) melyet 1967-ben irtunk le a Lancetben (28), sok évvel az angliai és amerikai újrafelfedezése előtt. Blaufox a renalis nuklearis medicina "atyja" kézikönyvében van egy táblázat a "mérőföldköves" felfedezésekről, ebben hivatkozik az általunk leírt "furosemid renographiára" (33). Felfedezésünk óta sokat fejlődött a nukleáris orvostudomány, de a diureticus renographia funcionális dinamikus jellegénél fogva megmaradt a húgyuti obstrukciók legjobb vizsgáló módszerének (31).

A diureticumok ma a veseélettani kutatások egyik legfontosabb eszköze (34). A diureticum rezisztencia leküzdésére alkalmazott diureticum kombinációk kidolgozása is az egzakt természettudományi kutatások alapján nyugszik (35-45). A diureticumok értékelésébe is bevonult az "evidence based medicine". A VI-VII JNC szerint az essentialis hypertonia kezelésében (egyik) elsőként választandó gyógyszer a diureticum, mely e világszerte elterjedt népbetegség tömegeiben -a költség-haszon vonzatánál fogva- a legalkalmasabb a leküzdésre és a cardiovascularis, cerebralis és renalis szövődmények megelőzésére.

Dr Radó János

Főszerkesztő

IRODALOM

- 1.Radó JP, Gonda E, Kovács E: The role of venous constriction in circulatory disorders.Brit Heart J 1958;20:389-395.**
- 2.Jendrassik E: Das Calomel als Diureticum.Deutsches arch. F. Klin. Med. 38:499-524, 1886.**
- 3.Jendrassik E: Weitere Untersuchungen Über Quecksilberdiurese. Deutsches Arch. F. Klin. Med. 47:226-288, 1891.**
- 4.Saxl P, Heilig R: Über die diuretische Wirkung von Novasurol.Wien. Klin. Wschr.33:943-944, 1920.**
- 5.Vogl A: The discovery of the organic mercurial diuretics.Amer. Heart J. 39:881-883, 1950.**
- 6. Fodor I: Über das Indikationsgebiet des Novasurols als Diuretikum. Medizinische Klinik , 20 sz. 1923.**
- 7. Issekutz B és Végh 1928. Cit. Issekutz B (8)**
- 8. Issekutz B Gyógyszerek és Gyógyítás Művelődés Könyvesbolt, Bp 1948**
- 9.Fodor I, Blumenfeld Gy és Radó J: A novurit-refractaer cardialis oedema ACTH kezelése és annak elméleti alapjai. Orv.Hetil.1956;107:349.**
- 10.Radó JP, Blumenfeld,Gy: ACTH treatment for novurit resistant cardiac edema. Acta Med Scand 1958;160:15.**
- 11.Radó JP, Blumenfeld Gy, Hammer S: The effect of prednisone and 6-methyl-prednisolone on mercurial diuresis in patients with refractory cardiac edema. Am J M Sci 1959;238:543.**
- 12. Ritz E, Fliser D, Nowicki M, Stein G: Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant Suppl; 3:40-43, 1994.**

13. Ritz E, Strzelczyk P: The alcoholic patient with an acute nephrotic syndrome and resistance to diuretics. *Nephrol Dial Transplant* 12:2455-2458, 1997.
14. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E: Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46:482-488.
15. Radó JP, Borbély L, Takó J, Bános Cs: Effects of furosemide during antidiuresis and antinatriuresis induced by angiotensin. *Med. Pharmacol. Exp.* 1967; 17:373-377.
16. Radó JP, Borbély L, Szende L, Takó J: Changes in distal sodium reabsorption during angiotensin infusion in response to furosemide. *Pharmacology* 1968; 1:369-374.
17. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L: Further studies on the site of action of clopamide and furosemide. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1969; 9:99-103.
18. Radó J, Szende L, Takó J, Borbély L: Studies on the site of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1970; 10:375-381.
19. Brater DC, Pressley RH, Anderson SA: Mechanisms of the synergistic combination of metolazone and bumetanide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985;233:70-74.
20. Radó, JP et al.: Actions of frusemide and a thiazide. *Lancet* 1967;2:465.
21. Strauss MB, Southworth H: Urinary changes due to sulfanilamide. *Bull. J.H. Hosp.* 1938;63:41-45,
22. Schwartz WB: The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in CHF. *N Engl J M* 1949;. 240:173-177,
23. Maren TH, Mayer E, Wadsworth BC : Carbonic anhydrase inhibition I. The pharmacology of Diamox *Bull. J.H. Hosp* 1954;.95,199-243,
24. Novello FC, Sprague JM: Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics *J Am Chem Soc* 1957;79:2028-2029,
25. Beyer KH, et al: Renotropic characteristics of ethacrynic acid: a phenoxy-acetic saluretic-diuretic agent. *J Pharm Exper Therap*

1965;147:1-22,

26. Muschaweck R, Hajdu P: Die salidiuretische Wirksamkeit der chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranylsaurer. *Arzneimittelforschung* 1964;14:44-47,

27. Cella JA, Kagawa: Steroidal lactones. *J Am Chem Soc* 1957;79:4808,

28. Radó JP, Bános Cs, Takó: Frusemide renography. *Lancet* 1967;2:1419.

29. Rado JP, Banos C, Tako J Radioisotope renography during furosemide (lasix) diuresis. *Nucl Med (Stuttg)*. 1968 Oct;7(3):212-21.

30.. Rado JP, Banos C, Tako J, Szende L: Renographic studies during furosemide diuresis in partial ureteral obstruction. *Radiol Clin Biol*. 1969;38(2):132-46.

31. Radó J.: A furosemid vese- scintigraphia helye a húgyuti obstrukciók vizsgálati algoritmusában. *Magyar Radiologia* 2001; 75:154-161.

32. Radó J: A "furosemid renographia" felfedezése és jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia* 2002;6:16-24.

33. Blaurock MD: Evaluation of renal function and disease with radionuclides: The upper urinary tract. Basel, London, New York. Karger. 1989. Pp. 8.

34. Greger R.: New insights into the molecular mechanisms of the action of diuretics. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999; 14: 536-540

35.. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L: A clopamid (Brinaldix) és furosemid (Lasix) támadáspontjának vizsgálata angiotensin infúzióval létrehozott antidiuresisben. *Orv Hetil* 1969; 110:1307-1310

36. Radó J.: Diureticumok. *Gyógyszereink* 1980;30:49-65.

37. Radó J: A diureticus terápiáról. *Gyógyszerpiac* 1997; 5:12-16..

38. Radó J.: Diureticumok vesebetegségekben . *Hypertonia és Nephrologia* 1998; :118-126.

39. Radó J: Diureticumok antihypertensiv hatásmechanismusa. *Hypertonia-Nephrologia* 1998; 2:3-7.

40. Radó J: A diureticus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hypocrites*. 2002;4:14-17.

41. Radó J: Tévhitek (csapdák) a diureticus kezelésben *Hypertonia és*

Nephrologia 2002;6: 86-96.

42.Radó J: Diureticus kezelés LAM 2003;13:120-125.

43.Brater CD: Drug-induced electrolyte disorders and use of diuretics. In: Kokko P,Tannen RL (eds): Fluids and electrolytes. Third Ed. WB Saunders Co.Philadelphia, 1996. Pp. 693-728.

44.Brater CG: Diuretic therapy. New Engl J M 1998;339:387-395.

45.Wilcox ChS: Diuretics. In: Brenner & Rectors: The Kidney, Ed: Brenner BM. Fifth Edition, Saunders Co., Philadelphia, 1996. Pp. 2299-2330.