

# Gyógyszerészet történeti közlemények

Gyógyszerészet 21. 142—144. 1977.

## Adatok az orvosdoktori értekezések gyógyszerészeti vonatkozásaihoz\*

KÖVÁRINÉ TÓTH ZSUZSA ÉS DR. ZALAI KÁROLY

Az elmúlt évtizedben megjelent hazai közlemények, amelyeket a pesti, a kolozsvári, a szegedi és a bécsi egyetem gyógyszerészdoktori értekezéseivel foglalkoznak, utalnak a doktori értekezések jelentőségére a tudományok művelésében. A szerzők vizsgálataikat kiterjesztették a nagyszombati, a budai, ill. a pesti egyetem orvostudományi karán 1770 és 1848. között készült orvosdoktori értekezésekre. Megállapították, hogy közülük sok foglalkozik gyógyszerészeti témával. A közlemény 3 orvosdoktori értekezést mutat be a gyógyszerészeti technológia, botanika és gyógyszerellenőrzés területéről

A mai értelemben vett önálló orvosi és gyógyszerészeti tevékenység hosszú évszázadokon át szoros egységet képezett; csak a középkorban különült el egymástól a két tevékenység gyakorlása. Hazánkban, a nagyszombati egyetem, és annak orvosi kara késői alapítása következtében — Európa többi államaihoz képest — később indult fejlődésnek az orvosi és a gyógyszerészeti tudomány. A tudományok művelésében szerepet játszottak a doktori értekezések is. Ezek figyelemre méltóak és adataikból, eredményeikből következtetéseket lehet levonni nemcsak oktatástörténeti, hanem tudománytörténeti vonatkozásban is.

Ezt mutatják az elmúlt évtizedben megjelent hazai közlemények, amelyek a pesti [1], a kolozsvári [2], a szegedi [3] és a bécsi [4] egyetem gyógyszerészdoktori értekezéseivel, továbbá a nagyszombati, budai, ill. pesti egyetem orvosdoktori értekezéseivel [5] foglalkoznak. A fenti tények és megállapítások vezettek bennünket ahhoz, hogy vizsgálatainkat kiterjesszük a nagyszombati, a budai, majd a pesti egyetem orvostudományi karán készült orvosdoktori értekezésekre, illetve azok gyógyszerészeti vonatkozásaira.

Megállapítottuk, hogy hazánkban a nagyszombati egyetem 1770. évi felállítását követően az első orvosdoktori értekezést 1772-ben *Mauritius Faby* nyújtotta be, ill. védte meg. Címe: „Systematis artis pharmaceuticae.” Témája tehát gyógyszerészeti vonatkozású.

E disszertáció anyagának áttanulmányozása után célul tűztük ki további gyógyszerészeti vonatkozású értekezések felkutatását, s azok anyagának megismerését, mert feltételeztük, hogy ezek részben tájékoztatást nyújtanak a gyógyszerészeti tudományok korabeli állásáról, másrészt hatottak azok fejlődésére.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy

\*A soproni 1976. évi Gyógyszerésztörténeti Konferencián elhangzott előadás anyaga.

még sok orvosdoktori értekezés foglalkozik kémiai, botanikai, gyógyszerészeti és általános gyógyszerészeti témakörökkel. A következőkben három orvosdoktori értekezéssel kívánunk beszámolni. Ezek közül kettő az 1770-es években, egy 1834-ben készült; tudományterületüket tekintve eltérőek: gyógyszerészet, növénytan és gyógyszerellenőrzés. Ezzel is érzékeltetni kívánjuk, hogy a gyógyszerészet milyen széles területével foglalkoztak a XVIII—XIX. században az orvosdoktori értekezések.

1. Mint említettük, 1772-ben készült a „Systematis artis pharmaceuticae” (A gyógyszerészet rendszere) című értekezés [6], melyben *Mauritius Faby* a gyógyszerkészítés műveleteit foglalja össze. Bevezetőjében definiálja az „Ars pharmaceutica” fogalmát.

A gyógyszerészet tanítja a gyógyszerkészítés céljára alkalmazott műveleteket, a gyógyszerkészítmények előállításának leggyorsabb és legkevésbé költséges módját, tanítja a természetes anyagok, készítmények jellemzőinek és minőségének a megítélését, valamint a gyógyszeranyagok szabályos eltartásának a körülményeit. A definícióból önként adódik, hogy a gyógyszerészeti munkának négy része van:

a) *operatoria*: mechanikai és kémiai műveletek végzése;

b) *productoria*: összetett gyógyszerkészítmények előállítása;

c) *dijudicatoria*: a gyógyszeranyagok értékelése és vizsgálata;

d) *conservatoria*: a gyógyszerek gyógyító hatásának a megőrzése a tárolás folyamán.

A szerző a következőkben részletesen foglalkozik a gyógyszerkészítés mechanikai és kémiai műveleteivel, valamint az összetett kémiai készítmények előállításának módjaival. Felsorolja és leírja a mechanikai műveleteket (ilyenek a porítás, a préselés, a trituráció, a dekantáció, a szűrés). A kémiai műveletek leírásánál a korabeli kémiai ismereteknek megfelelő színvonalon bizonyos tudományos magyarázatát igyekszik adni a jelenségeknek — az addigi empiriával szemben —, amely a gyógyszerkészítést nagyon hosszú ideig jellemezte. Leírja a klarifikáció, a despumáció, az amalgáció, az oldás, az extrakció, a cementáció, a precipitáció, a kristályosítás, valamint a desztilláció műveletét.

A továbbiakban az összetett gyógyszerkészítmények előállításának módjait ismerteti. Itt tudnunk kell, hogy az anyagoknak milyen kémiai tulajdonságaik vannak, oldhatósági viszonyaik milyenek.

Közöl egy materiális táblázatot a gyakrabban előforduló anyagokra vonatkozóan. Ezt követi a magisztrális munka, amelynél több preparátum előállításának menetét, és az ahhoz szükséges eszközöket ismerteti.

*Faby* értekezése mind a gyógyszerészeti kémia, mind a gyógyszerészeti technológia tudománytörténete szempontjából nagyon értékes mű, mert a mechanikai és kémiai műveletek leírásából, ismeretanyagából képet kapunk e fontos két tudományág korabeli, iatrokémiai szemléletre épülő állásáról. Különös értéke, hogy rendszerezzi a gyógyszerészeti munkát, s azt négy önálló olyan területre bontja, amelyek nap-

jainkban is fontos részei a gyógyszerészeti tudománynak és gyakorlatnak.

2. A terápiában mindenkor nagy szerepük volt a gyógynövényeknek, amit sok növénytani témájú orvosdoktori disszertáció is bizonyít. A XVIII század végén vált általánosan elfogadottá a növénytanban *Linné* rendszere, mely a faj, nem, rend és osztály rövid, szabatos, világos jellemzése a botanikának új alakot adott. A nagyszombati egyetem botanika tanára, *Winterl*, maga is nagy kísérletező és kutató; meglátta a rendszer hibáját (amelyet tulajdonképpen *Linné* is elismert), hogy némileg erőszakolt, mesterseges, mert csak egy bélyegre: a növény reproduktív szervének a felépítésére alapít. *Winterl* tanítványa, *Ignatius Kotzi* [7] is hangot ad ennek a véleményének 1776-ban készült, „*De generibus plantarum*” (A növények nemeiről) című értekezésében, amelyben a növények neveinek általános vizsgálatával foglalkozik.

Meghatározza a genus fogalmát: ez több olyan növény összessége, amelyek habitusukban megegyeznek. A habitus az állandó, de nehezen felismerhető jegyeknek az összessége.

Bírálóan megjegyzi ezután a szerző, hogy a botanizálást kedvelők, „akkik elvesztették józan ízlésüket, a növények közötti rokonságot boncolás útján keresik”.

*Linnével* ellentétben *Tournefortius* és *Gesnerius* a növényrendszerezésben természetes jellegeket vettek alapul — mint írja a szerző —, például az azonos időpontban termést hozó növények az ő rendszerükben egy nembe tartoznak.

Az értekezésből, mint látjuk, kitűnik a XVIII század végének jelentős botanikai polémiája, *Linné* rendszerének vitája. A szerző (*Winterl* felfogását tükrözve ebben is) mindamellet felismerte *Linné* rendszerének a jelentőségét, ezért elfogadta és hirdette. A továbbiakban bemutat 22 genust *Linné* morfológiája és növénytanján alapján. Megállapítja, hogy egyetlen faj karakterének a leírásából a genust meg lehet határozni, tehát a genus meghatározója a karakter, a jelleg.

A növény karakterének a leírások alkalmazott elnevezések a termést hozó részek minőségi tulajdonságaiból adódtak. A növények e részeinek minden állandó tulajdonságát a következő négy jegyre lehet visszavezetni: a számra, az alakra, az arányra és az elhelyezkedésre.

A szerző a karakterek alapján disszertációjában bemutat huszonkét genust. A növénytani disszertációk, melyeket orvosok még 1844-ben is készítettek, elősegítették a gyógynövénytan, a farmakognózia tudományának kialakulását, fejlődését.

3. Az orvosi és a gyógyszerészeti gyakorlat szétválása után is az orvos még felelős maradt az általa írt, a gyógyszerész által elkészített gyógyszer hatásáért. Ez a logikai háttere annak, hogy a gyógyszerkészítésnek, a gyógyszerek minőségének és a gyógyszeráraknak az ellenőrzése még sokáig orvosi feladat maradt. Az orvosdoktori disszertációk között is találunk többet, amelyek a gyógyszerek vizsgálatával foglalkoznak. Ilyen az *Andreas Pekarik* által 1834-ben készített „*Examen medicamentorum*” (A gyógyszerek vizsgálata) című értekezés [8].

A szerző bevezetőjében kifejti, hogy mindazon tudományok között, amelyeket a gyógyító cél érdekében alkalmazunk, kiemelkedő fontosságú a farmakológia. Ez a tudományág az, amely a betegségek legyőzéséhez szükséges gyógyszereket adja. A beteg gyógyulását azonban csak szabályosan elkészített és szabályosan eltartott gyógyszerektől lehet remélni. Az orvos

szerepe tehát nyilvánvaló: ismerje a jó gyógyszer jellemzőit és a gyógyszerek szennyezéseit, a hamisításokat.

Szükségesnek tartja a kémiai reagensek rövid ismertetését is. Közli a reagens definícióját, majd leír háromféle, a gyógyszervizsgálatban használt reagenst, készítési módjukat és fontosabb reakcióikat. A felsorolt reagenseket néhány kivételtől eltekintve (mint pl az aranykloridoldat, amelyet az ón kimutatására használtak) ma is alkalmazunk. Ilyenek pl az ezüstacetát-, az ólomacetát-, a báriumklorid-, a jódoldat, valamint a kémlőpapírok (lakmuszpapír, kurkumapapír).

A következőkben ismerteti 345-féle gyógyszerkészítményt és egyszerű gyógyszer vizsgálatát; ezekről táblázatot állít fel, hogy áttekinthetőbb legyen.

A táblázat első oszlopa alfabetikus sorrendben közli a gyógyszerek nevét; a második a gyógyszerek leírását, anyagi sajátosságait; a harmadik a reagenseket és vizsgálatokat, amelyekkel a szennyezés, hamisítás vagy felcserélés felismerhető; a negyedik pedig a kimutatott idegen anyagot.

Csak az erősebb hatású és gyakrabban rendelt gyógyszerek vizsgálatát ismerteti, többek között a ma is használt fémacetátok: nitrátok, kloridok, szulfátok, szulfidok vizsgálatát; különböző savak: az éter, az alkohol, alkaloidok, balzsamok, extraktumok, illó- és zsíros olajok, zsíradékok vizsgálatát, valamint azokat az összetett készítményeket (pl kenőcsöket, pasztákat, szirupokat), amelyekben ezek az anyagok alkotórészként szerepelnek.

Az értekezés fényt vet az újkori orvostudomány jellemző sajátosságára: bizonyítja az orvostudományhoz tartozó különböző tudományágak kölcsönös összekapcsolódásának a fontosságát a gyógyítás érdekében. Nemcsak korábban volt nagy jelentőségű és magyar szerző tollából jelentős publikáció, hanem a benne kifejtett alapelvek napjainkban is vezető szerepet játszanak.

Az értekezés a kor kémiai tudásához mérten az összes korabeli gyógyszer tisztaság vizsgálatát összefoglalja, amellyel alapot adott és helyes irányt mutatott a gyógyszerészeti kémia, és a gyógyszerellenőrzés további fejlődéséhez.

Az itt bemutatott anyag is már egyértelműen mutatja, hogy az orvosdoktori értekezések a XVIII, sőt a XIX. században is behatóan foglalkoztak a mai értelemben vett gyógyszerészeti témákkal és képet adtak a gyógyszerészeti, valamint a gyógyszerészeti határtudományok korabeli állásáról. Kutatásainkat tehát nem tekintjük lezártnak; a gyógyszerészeti szempontjából értékes adatok feltárása és elemzése folyamatban van. A további kutatási eredményekről a későbbiekben számolunk be.

#### IRODALOM

1. *Zalai K., Zboray B., Fodor Zsuzsa*: Acta pharm. hung. 40, 255 (1970).
2. *Zalai K.*: Acta pharm. hung. 41, 232 (1971).
3. *Zalai K., Mezey G.*: Acta pharm. hung. 42, 75 (1972).
4. *Zalai K.*: Acta pharm. hung. 42, 235 (1972).
5. *Réti E.*: Egykori doctoi disszertációk. SOTE Házinyomda Budapest (1974).
6. *Faby, M.*: Systematis artis pharmaceuticae Dissertatio inauguralis medica Tyrnaviae (1772).
7. *Kotzi, I.*: De generibus plantarum Dissertatio inauguralis medica Tyrnaviae (1776).
8. *Pekarik, A.*: Examen medicamentorum Dissertatio inauguralis medica Pest (1834).

Кёваринэ-Ж. Тот и др К Залаи: Даные к фармацевтическим аспектам докторских диссертаций врачей

Венгерские работы опубликованные за последнее десятилетие, которые занимают докторскими диссертациями фармацевтов университетов г. Пешт, Коложвар, Сегед и Вена, указывают на значение докторских диссертаций в научной деятельности. Авторы свои исследования распространили на докторские — меди-

динские диссертации приготовленные на медицинских факультетах университетов гг. Надьсомбат, Буда и Пешт в 1770—1848 гг. Установили, что из них многие занимаются фармацевтическими темами. Сообщение приводит 3 медицинских-докторских диссертаций из области фармацевтической технологии, ботаники и контроля лекарственных препаратов.

Zs. Kővári neé Tóth and Dr. K. Zalai:  
*Some pharmaceutical relations of Doctor of Medicine dissertations*

The dissertations elaborated between 1770 and 1848 at the Medical Faculties of the Universities of Nagyszombat, Buda, and Budapest, respectively, by applicants of the Doctor of Medicine degree, are analysed by the authors. It has been established that many of them is concerned with themes pertaining now to pharmacy. Three Doctor of Medicine dissertations are presented in detail, which discuss objects of the field of pharma-

ceutical technology, botanics and drug control, respectively.

Frau Kővári Zsuzsa Tóth, Dr. K. Zalai:  
*Angaben zu den pharmazeutischen Beziehungen von Doktorarbeiten von Ärzten*

Die in den vergangenen zehn Jahren erschienen inländischen Mitteilungen, die sich mit den Doktorarbeiten von Pharmazisten der Budapest, Szegediner und Wiener Universitäten befassen, weisen auf die Bedeutung der Doktorarbeiten in der Pflege der Disziplinen hin. Verfasser haben ihre Untersuchungen auf Doktorarbeiten der medizinischen Fakultäten der Universitäten zu Nagyszombat, Buda bzw. Pest zwischen den Jahren 1770 und 1848 erstreckt. Es wurde festgestellt, dass sich darunter viele mit einem pharmazeutischen Thema befassen. Die gegenwärtige Mitteilung präsentiert 3 medizinische Doktorarbeiten aus dem Gebieten der pharmazeutischen Technologie, Botanik und der pharmazeutischen Kontrolle.

(Főv. Tanács Gyógyszertári Központja 203. gyógyszertár, 1027 Budapest, Mártírok útja 54. és Semmelweis Orvostudományi Egyetem Egyetemi Gyógyszertár 1092 Budapest, Högyes Endre utca 7. Érkezett: 1976 IX 16.)

### A GYÓGYSZER-MELLÉKHATÁSOK KELETKEZÉSÉNEK OKAI

Jávor T. Magy. Belorv. Arch. Suppl. 12, 177—184 (1975).

A szerző elgondolkodtató ténnyel lepi meg olvasóját: „... molekuláris hatásmechanizmusuk szempontjából gyógyszereink kevés kivételtől eltekintve fermentmértégek”. A kevés kivétel: enzimek, hormonok és hormonszerű anyagok, vitaminok, aminosavak és szervesetlen sók. A szerző szerint ebből az következik, hogy „szinte valamennyi betegséget úgy definiálhatunk, hogy betegségnek nevezzük a sejtek, szövetek, szervek túlműködését, gyógyításnak pedig ezen túlműködés gátlását”. A betegség kezelése során a gyógyszerhatás ritkán lokalizálható a beteg szerv kezelésére: a gyógyszer a szervezet más területein is kifejtheti hatását és ebből erednek a nem kívánt gyógyszerhatások vagy mellékhatások. A mellékhatás tehát általában a gyógyhatás természetes kísérője. Léteijéről, vagyis arról, hogy milyen körülmények között beszélhetünk mellékhatásról, a WHO terminológiája szerint az előírásos adagolást kell figyelembe venni. Ha ilyen körülmények között a várt gyógyszerhatástól eltérően szokatlan, nem kívánt hatást tapasztalunk (a várt gyógyhatás mellett is), gyógyszer-mellékhatásról beszélhetünk.

A mellékhatások visszavezethetők farmakodinámiai okokra is, amelyek a szokásos adagolás során elkezdhetetlenül megmutatkoznak (pl. a Hypothiazid adása után a vizeletürítésen kívül jelentős káliumvesztés is jelentkezik a szervezetben).

A mellékhatások farmakokinetikai okokra is visszavezethetők. Ezek hipoakciók, hiperakciók és interakciók lehetnek. Hipóakció jöhet létre pl. *nephrosis* esetén, amikor a szérumban levő gyógyszernek csak kisebb hányada kötődik fehérjéhez, ami a gyógyszer gyorsabb ürüléséhez vezet. Hiperakcióról viszont a szervezetbe került nagyobb gyógyszerkoncentráció esetén beszélhetünk: a receptorfelület nem tud minden gyógyszer-molekulát megkötni, vagy csekély a gyógyszernek az albuminhoz való kötődése stb.

Az interakciók irodalma egyre nagyobb, bár ezen irodalom nagy része csak a gyógyszer-gyógyszer in vivo kölcsönhatásaival foglalkozik. A szerző felhívja a figyelmet a gyógyszer-inkompatibilitás kérdésének új problémáira, amelyek lényegében in vitro interakciók orvoslja, hogy az inkompatibilitás kérdéseiről „... a mal Be a ... jóval kevesebbet tud, mint elődeink, mivel valam kanalas orvosság magisztrális felírása kivétel-számba megy, viszont fontosságuk azért nőtt meg, mivel ma az infúziós palackban találkoznak és vénásan kerülnek a szervezetbe az inkompatibilis vegyületek”. Példaként idézi: „... a diaphyllin nem adható C- és B-vitaminokkal, tetraciklinnel, fenobarbitállal, novokainnal; a digoxin nem adható protein-hidrolizátummal; a heparin nem adható eritromicinnel, hidrokortizonnal,

a legtöbb vénás antibiotikummal; a nátrium-hidrokloridat nem adható inzulinnal és streptomocinnel” stb. Az inkompatibilitásokon kívül vázlatosan ismertet a gyógyszeres interakciók néhány jelentős kérdését.

A gyógyszer-mellékhatások tárgyalása során a szerző kiemeli a farmakogenetikai okokra visszavezethető mellékhatásokat, amelyek közül jelentősek a kinetikai jellegű, a gyógyszerek metabolizmusában mutatkozó különbségek, amelyek genetikai sajátosságon alapulnak. Az egyetemes ikták esetében pl. a gyógyszerek kiürülésének félidője azonos. Genetikailag magyarázható a kompenzált részleges enzimhiányként számon tartott *enzymopathia* (ún. inborn error of metabolism), amely manifesztált csak gyógyszerterhelés után válik. A vörösvérsejtek genetikailag magyarázható csökkent glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-szintje hemolízis okozója lehet akkor, ha az ilyen beteget antimaláriás szerekkel, ill. szulfonamidokkal kezelik. Hasonló a helyzet a vörösvérsejtek glutationreduktáz enzimjének részleges hiánya esetén is. Ugyancsak farmakogenetikailag értelmezhető az akut intermittens porphyria, amikor is a delta-amino-levulinsav szintetáz-enzim szintje magasabb a normálisnál, és bár az alapállapot kompenzált, enziminduktor adása életveszélyes tünetekhez és állapothoz vezethet.

A mellékhatások más része immun-mechanizmusokkal magyarázható. Ez a legelterjedtebb gyógyszer-mellékhatás, amelyről a szerző megjegyzi: „... talán nincs is olyan allergiás betegség — beleértve az autoimmun csoportot is —, amelyet gyógyszer-mellékhatásként ne lehetne megjelölni”. Karcinogén mellékhatás van pl. a reserpinnek, amely a menopausa utáni magas vérnyomású nőkön az emlőrák gyakoriságát a négyszeresére fokozta.

Elégé ismert a gyógyszerek esetleges teratogén mellékhatása a Thalidomid- (Contegan-) eset óta, ezért a gyógyszerek forgalomba hozatalakor ma már világos szerte megkívánják a teratogenitási vizsgálatot. A teratogén veszélye azonban — úgy látszik — ezekre a vizsgálatokkal még nem csökkent. Megfigyelték, hogy terhesség ideje alatt szedett fogamzásgátló gyógyszer a fiúgyermek végtagredukcióját okozza, ami hasonló a Thalidomid okozta károsodáshoz.

A szerző felhívja a figyelmet a gyógyszer-mellékhatások fokozott figyelésére (intenzív monitoring), amelyet már a POTE I. Belklinikáján hosszabb idő óta végeznek. A gyógyszer-mellékhatás kérdés nem lebecsülendő probléma; az USA-ban évente 60 000—140 000 halálos kimenetelű ilyen esetet észleltek, ami ott az összes kórházi halálozásnak 7%-a. Ez jelentős szám, de éppoly jelentős a helytelen kezelésből adódó esetek száma is. A szerző angol adatokra hivatkozva közli, hogy 101 beteg közül, akik digitális szedtek, 25 volt túldigitális, 33 viszont jelentősen kevesebbet kapott, ami a plazmadigoxin-vizsgálatok bizonyították. A gyógyszer-mellékhatások vizsgálata és megelőzése során ez is jelentős körülmény (150)

Dr. Benkő György