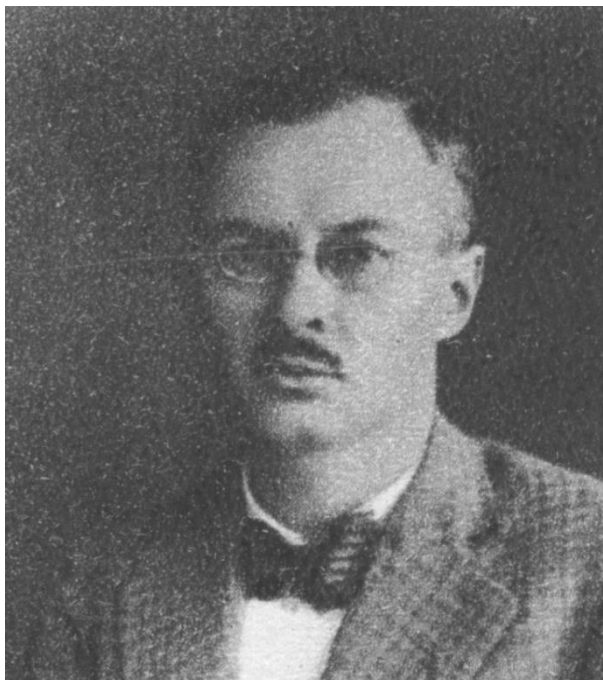


Fördős Lajos (1893-1948) „inzulinpótló cseppje”

Dobson Szabolcs

Fördős Lajos kecskeméti gyógyszerész az 1930-as években, 12 évnyi kísérletezés után feltalált egy inzulinpótló szert, amely 1942-ben kapott szélesebb sajtónyilvánosságot.



Fördős Lajos fényképe vélhetően az 1920-as évek végétől

(Baradlai János, Bársony Elemér: A magyarországi gyógyszerészet története, II. kötet, Magyar Gyógyszerész Egyesület, 1930)

Maga Fördős így nyilatkozott erről a készítményről a Gyógyszerészi Közlönyben: „A szerem nem injekcio, hanem hivatalosan is engedélyezett gyógyszerek keveréke és cseppek alakjában, vízben feloldva kerülhet a beteg szervezetébe. Már több olyan beteg volt. akinek a 360 milligramm vércukrát (20-20-20 insulin egységgel gyógyították előzőleg) a szerem 2 hét alatt levette a normális 160 mg^o/o-ra és azt állandóan lent is tartotta” (1).

Az új gyógyszert először a Korányi-szanatóriumban próbálták ki, majd a szegedi klinikán Purjesz Béla professzor folytatott kísérleteket. Közben a budapesti Szent János-kórház belosztályán is folytak vizsgálatok. A Korányi-szanatórium szakvéleménye szerint “a szer hatásaként minden betegnél a vércukor feltűnő csökkenése volt kimutatható.” (1).

Az orális antidiabetikumok megjelenése

Az inzulin 1922-es első emberi kipróbálásától több, mint három évtized telt el az első valóban hatékony orális antidiabetikumok, a carbutamid és a tolbutamid **1955-1956-os** megjelenéséig. Nem mintha korábban, már jóval az inzulin felbukkanása előtt nem történtek volna próbálkozások a per os adható antidiabetikumok fellelésére, de ezek rendre kudarccal végződtek. Az 1920-as években a guanidin vércukorszint-csökkentő hatásából kiindulva elkezdődött a kevésbé toxikus biguanidin-származékok kutatása, de ezeket a próbálkozásokat – amellet, hogy nem sikerült kellően alacsony toxicitású hatóanyagot találni (pl. a dekametilén-biguanid májkárosító hatású volt) - súlytalanná tette az inzulín megjelenése. 1942-ben állatkísérletekben megfigyelték, hogy egyes, antibakteriális hatású szulfonamid-származékoknak vércukorszint-csökkentő hatásuk van. Ebből a felismerésből kiindulva német kutatók rábukkantak az N₁-szulfanilil-N₂-n-butil-karbamidra, amelyet az első publikációkban BZ55 kódnéven, később carbutamidként említettek. A Deutsche Medizinische Wochenschrift 1955 októberi számában a carbutamid preklinikai és klinikai tulajdonságairól részletes közlemények jelentek meg (2).

Amint látható, Fördös kutatásai abban az időben zajlottak, amikor már mások is érdeklődtek az orális antidiabetikumok iránt, de az első valóban hatásos gyógyszerek bevezetése még messze volt.

A Fördös-féle „inzulinpótló csepp” valószínűsíthető összetétele

Nincs tudomásunk arról, hogy Fördös publikálta volna cseppjének pontos összetételét és arról sem, hogy bárki megtalálta volna a hagyatékában, bár elképzelhető, hogy az Országos Közegészségügyi Intézet iratai között rá lehetne bukkanni.

Fördös óvatossága és magas etikai mércéje példamutató volt, pláne, ha figyelembe vesszük azt, hogy előtte és utána hány feltaláló értékesítette a tudományosan nem bizonyított találmányát, hány „csodaszer” jött, ment és olykor maradt tartósan.

Fördös korában (is még) eljárászabadság védte csak a gyógyszer-találmányokat, így az összetétel nem élvezett szabadalmi oltalmat, csak az előállítás útja. Ha az összetételt közzéteszi, bárki elkészíthette volna, és mivel a csepp már ismert, hivatalos (azaz gyógyszerkönyvi) hatóanyagokból készült kombináció volt, még a hatóanyagok előállításí útja sem jelentett volna semmiféle védelmet.

Vélhetően ezért zárkózott el a csepp összetételének nyilvánosságra hozatalától és forgalmazásától, a hozzáforduló betegek kéréseinek teljesítésétől pedig azért, mert először bizonyítani szeretne volna a hatásosságát és így megkapni a forgalombahozatali engedélyt (3).

Amit a csepp összetételéről tudunk, az a Szent János kórház II. Belbeteg Osztályán végzett kipróbálásokról beszámoló cikkből származik az Orvosi Hetilapból (4).

Eszerint: *“A készítmény színtelen, szagtalan, íze csekély jódtartalmánál fogva enyhén sós, fanyar. Bevétele egyáltalán nem kellemetlen és a betegek szívesen szedik cseppek alakjában, adagja naponta 3x15-20 csepp kevés vízben.”* (...) *“A gyógyszert a betegek jól tűrik, ártalmatlan mellékhatásokat pedig még félévi szedés után sem észleltünk. Miután a szer az előállító szerint 2% Na jodatum mellett nyomokban tartalmaz tiszta jódot, valamint Ca, K és Na chloratumot és hydrocarbonicumot igen kis mennyiségben, nagyobb adag egyszeri bevétele sem fejt ki toxicus hatást.”*

Úgy tűnik a leírásból, hogy a készítmény szerves hatóanyagot nem tartalmazott. A nátrium-jodid vizes oldata lúgos pH-n stabilabb, így a hidrogénkarbonát só hozzáadása érthető.

A csepp esetleges hatásához vélhetően a jodid (jód)-tartalom adja meg a kulcsot, ugyanis a 2%-os nátrium-jodid vizes oldatban milliliterenként 16,94 mg jód található.

Ha 1 ml-t 20 cseppnek becsülünk, akkor ez cseppenként kb. 847 µg jódot jelent.

Amennyiben a megadott dózist nézzük (3x15-20 cseppet), akkor ez kb. 3x12.705 µg – 16.940 µg, azaz 38.115 µg - 50.820 µg (= 38,115 mg – 50,82 mg) napi jódbevitelnek felel meg.

Tekintettel arra, hogy a felnőtteknek jelenleg ajánlott napi jódbevitel (RDA) 150 µg, megállapíthatjuk, hogy a Fördös-féle cseppkúrával a jelenlegi RDA kb. 254-339-szerese került be a cukorbeteg szervezetébe, tartósan.

Vagyis, a Fördös-féle cseppek mindenképpen hatalmas mértékű, tartós jódtúladagolást jelentettek.

A kérdés ezek után az, hogy mindez mennyire egyeztethető össze a kipróbálások során megfigyelt nagyon kedvező tolerálhatósággal és a vércukorszint-csökkentő hatással, amely a leírás alapján a kezelés 8.-10. napjától volt megfigyelhető?

A krónikus jódtúladagolás és a vércukorszint

Először is le kell szögeznünk, hogy az Orvosi Hetilapban közölt vizsgálat lényegében véve az akkor szokásos esetsorozatban került ki. Még csak leíró statisztikai adatokat sem tettek közzé, sem a betegcsoportok részletes jellemzőiről, beleértve a pajzsmirigy-funkciót, sem a betegség típusáról, sem a kezelési eredményekről. Értelemszerűen placebo (és/vagy aktív)-kontrollról, randomizálásról, kettős vak vizsgálati elrendezésről, a hatás megítélését valóban lehetővé tévő vizsgálati paraméterektől akkoriban meg szó sem lehetett.

A vércukorszintet befolyásolhatta a placebo-hatás, továbbá az is, hogy a kipróbálásban résztvevő betegek fokozottabb orvosi ellenőrzés alatt álltak, esetlegesen ekkor fegyelmezettebben tartották magukat a betegséggel kapcsolatos teendőikhez, beleértve a táplálkozást és a vércukorszint-ellenőrzéseket.

De, vizsgáljuk meg, lehetett-e az ilyen mértékű jódtúladagolásnak vércukorszintcsökkentő hatása?

Akut toxicitás: egy esetben egy férfi 15 gramm jodidot vett be kálium-jodid formájában és túlélte (5). Más irodalmi adatok alapján is a Fördös féle csepp esetén a megadott terápiás adag felső határértékénél nem várhatóak akut toxicitási tünetek.

Tartós túladagolás: a tartós jódtúladagolásnak szerteágazó tünetei vannak, amelyek az irodalomban megtalálhatók. Az endokrin hatások alapvetően a pajzsmirigyet érintik és háromféle következményt figyeltek meg: hipotireózist, hipertireózist, valamint tireoditist (5).

A jódtúladagolás kezdetén átmeneti pajzsmirigyhormonszint csökkenés alakul ki (Wolff-Chaikoff hatás), amely az esetek legnagyobb részében normalizálódik, de tartós hipotireózis is kialakulhat. Az erre hajlamos csoportok közé tartoznak az idősek (5).

A Fördös-féle cseppel tartósan bevitt napi 38,115 mg – 50,82 mg már egészen biztosan szubklinikai hatást gyakorolt a pajzsmirigyműködésre, de az irodalmi adatok alapján ilyen dózisonál (sőt, jóval nagyobbánál) nem feltétlenül várható klinikai hipotireózis vagy hipertireózis. Legvalószínűbben azonban a szubklinikai hipotireózis gyakori lehetett a kezelt betegeknél (5).

Márpedig a hipotireózis okozhat hipoglikémiát (6).

Összegzés

A Fördös-féle csepp legnagyobb valószínűséggel nátrium-jodid oldat volt, amellyel a jelenlegi napi ajánlott jódbevitel többszázszorosát adagolták cukorbetegnek. Mindemellett a napi kb. 38,115 mg – 50,82 mg mennyiségű jódbevitel akut toxicitást bizonyosan nem okozott, krónikus pajzsmirigy-toxicitást viszont igen, de ennek mértéke maradhatott szubklinikai a legfeljebb fél éves vizsgálati időszakban. A leginkább várható hatás a hipotireózis lehetett, amely okozhat vércukorszint-csökkenést. Mindazonáltal a megfigyelt hatáshoz a placebohatás és a betegek fegyelmezettebb életvitele is hozzájárulhatott. Emellett a közölt vizsgálat módszertani problémái nem teszik lehetővé a hatásosságra vonatkozó szilárd következtetések levonását.

Ki kell emelni Fördös Lajos példamutató etikai hozzáállását. Látható az is, hogy abban az időszakban már összességében leáldozott az érdemi gyógyszerári szintű gyógyszerkutatás korszaka. Ez utóbbi áttolódott a gyógyszeriparba, azonban a klinikai vizsgálatok kivitelezése még nem vált külön tudománnyá (csak 1948-ban végezték el az első kettősvak, randomizált klinikai vizsgálatot), amely korlátozta a termékfejlesztések valódi sikerességét (nálunk egészen 1951-ig nem is volt kötelező klinikai adatokat benyújtani a törzskönyvi kérelemhez). Pontosabban számos rossz hatás/kockázat arányú vagy hatástalan készítmény kerülhetett forgalomba és lehetett hosszú időn át népszerű, mint ahogyan ilyenekből bőven van forgalomban jelenleg is.

Hivatkozások

1. Fördös Lajos gyógyszerész vércukorcsökkentő orvossága. Gyógyszerészi Közlöny LVIII (32), p. 429 (1942)
2. *Dobson, Sz.:* Mérföldkövek a gyógyszeres terápia történetében. P. 96 Dictum Kiadó, ISBN 963 86268 2 8, Budapest, 2002
3. *Lóránt, N.:* Emlékezés Fördös Lajos gyógyszerészre. Gyógyszerészet 14 (8), pp. 295-296 (1970)
4. *Baráth, J.:* Kísérletek egy isulinpótló szerrel. Orvosi Hetilap 86 (36), pp.429-430 (1942)
5. U. S. epartment of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological profile of iodine. USA, Atlanta, Georgia, April, 2004
6. *Kalra S, Unnikrishnan AG, Sahay R.:* The hypoglycemic side of hypothyroidism. Indian J Endocr Metab 2014;18:1-3.