

A legnagyobb, leghosszabb időtartamú és legérthetlenebb magyarországi farmakovigilancia (gyógyszerbiztonságossági) blamázs: az uretán

Dobson Szabolcs

Előszó

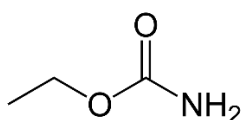
Számos valzartán hatóanyagú készítmény közelmúltbeli Európa-szerte és a Világ más régióiban történt kivonása az N.N-nitroso-dimetilamin (NDMA) szennyezés jelenléte miatt nagy hullámokat vetett mind a betegek, mind a szakemberek részéről sőt mi több, meghökkentő és hozzá nem értésről tanúskodó módon még magyar ügyészségi vizsgálat is indult az ügyben.

Mind az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) mind az amerikai FDA megbecsülte a várható, egész élettartamra vetített rák kockázat-többletet is.

Ebből az apropóból írtam az alábbi cikket, hogy gyógyszerésztörténészként emlékeztessenek mindenkit: a fenti eset vélhetően eltölpül az uretán gyógyászati alkalmazásának magyarországi történetéhez képest, amelyről ezidáig senki sem írt, senki semmilyen becslést-számítást a következményeiről nem tett közzé. A témában ez az első közlemény, de remélhetően nem az utolsó, mert a potenciális következmények jelenleg is aktuálisak.

Az uretán a magyar gyógyszerpiacon

Az uretán, más néven etil-karbamát viszonylag egyszerű molekula. Szerkezeti képletét az 1. ábra mutatja.



1. ábra: Az uretán szerkezeti képlete

Az uretánt a gyógyszeres terápiában enyhe altató hatása miatt, egyes hemato-onkológiai betegségek kezelésére, valamint ko-szolvensként, vízben rosszul oldódó hatóanyagok oldékonyságának fokozására használták.

Magyarországon az uretán terápiás alkalmazása már a XIX. század végén elkezdődött. Témánk szempontjából a legfontosabb az, hogy a népszerű Demalgonil cseppek és a Demalgonil injekció (Chinoin) összetevőjeként is szerepelt (lásd lentebb, a 2. és a 3. ábrát).

Mindkét gyógyszert 1933-ban törzskönyvezték (a Demalgonil cseppek törzskönyvi száma TSZ: 1319, míg az injekcióé TSZ: 1320 volt).

A Demalgonil injekció volt az első ópiátot nem tartalmazó parenterális fájdalomcsillapító a hazai piacon. A két termék hatóanyag összetétele nem változott az évtizedek során (1).

2. ábra: A Demalgonil injekció II. Világháború előtti csomagolása (Révész Miklós felvétele)



3. ábra: A Demalgonil cseppek II. Világháború előtti csomagolása (Révész Miklós felvétele)



Törlésükre 2010. 12. 31-i dátummal került sor, azaz 77 éven át voltak forgalomban hazánkban.

Az 1. táblázat ismerteti a Demalgonil cseppek és injekció hatóanyag összetételét, kiemelve az uretánt.

1. táblázat: A Demalgonil cseppek és injekció hatóanyag összetétele, különös tekintettel az uretánra, az alkalmazási előírás alapján számított napi uretán felnőtt expozícióra mcg/g-ban és BMDL-ben kifejezve

| Gyógyszerformák (mindkettőben 30 mg/ml allobarbitál és 200 mg/ml aminofenazon) | Uretán/ml | Napi felnőtt összdózis | Napi uretán- expozíció 70 ttkg felnőtt esetében (mcg/g) Számítás alapja: 1 ml = 20 csepp) | Az uretán BMD-ben* kifejezett napi uretán expozíció (Uretán BMD: 0,3 mg/kg) |
|---|-----------|---------------------------------|--|---|
| Demalgonil csepp (15 ml) | 300 mg | 30-60 csepp x 3-4 alkalom | 19,28 mcg/g – 51,43 mcg/g | A BMD 64,26 - 171,43-szerese |
| Demalgonil injekció (2 ml) | 300 mg | 1x1 im. vagy 1-2x iv. | 8,57 mcg/g – 17,14 mcg/g | A BMD 28,56 - 57,13-szorosa |

*Uretán BMD = benchmark dózisszint, az alveolaris és a bronchialis carcinoma incidenciájának 10%-os emelkedése alapján hím és nőstény egereken. Ennek értéke uretán esetén 0,3 mcg/g = 0,3 mg/kg (14).

Meg kell jegyezni, hogy a II. Világháború után, a szocialista időszak elején, 1952-ben az uretán több készítményben szerepelt (2):

- Chininum hydrochloricum 15%+ Urethanum 15% (Kőbányai)
- Hypadonin infúzió (Debreceni Gyógyszergyár)
- Neo-troparin injekció (Chinoin)
- Perparin injekció (Chinoin)
- Sevenal injekció (Chinoin)
- Steralgin injekció (Magyar Pharma)
- Urethan tabletta (Kőbányai)

A Steralgin injekcióban a II. Világháború előtt (1), majd egészen 1963-ig nem volt uretán felsorolva az összetevők között, csak onnantól – akkor már, valamikor az 1950-es évek közepétől a Chinoin gyártotta (15).

Volt még egy külsőleges uretántartalmú gyógyszer, az Egger cég Sudeol oldata, amely a II. Világháború előtt már törzskönyvezve volt (1), de az 1952-es terméklistában nem szerepelt, csak az 1956-osban (16). Ebből a szocialista időszak végére (1988) csak a Sevenal injekció, a Steralgin injekció, a Sudeol oldat és a Demalgonil készítmények maradtak (3), amik a rendszerváltást is „túléltek” (4).

Jelenleg azonban már nincs uretánt tartalmazó gyógyszer a magyarországon engedélyezett készítmények között.

Az uretán rákkeltő hatása

Az uretán karcinogén hatását állatokon elsőként 1943-ban közölték amerikai kutatók (12).

1950-ben magyar már nyelvű szakcikkekben is ismert információként tárgyalták az uretán daganatkeltő hatását (5).

A továbbiakban, a magyar orvosi szaksajtó az evidencia szintjén említette ugyanezt (6, 7, 8).

Experimentális kutatások is történtek hazánkban ezen a téren (9, 10).

1988-ban a „*Csökkentik az amerikai borok uretántartalmát*” című cikkében már a Világgazdaság című gazdasági lap (egy laikus orgánus!!!) is írt az uretán karcinogén hatásáról (11).

A külföldi szakirodalom számos alkalommal tárgyalta az uretán karcinogén hatásait. Amint a fentiekből látjuk, a magyar szakemberek egy része ezeket a közleményeket ismerte és ismertette a hazai szaksajtóban.

Csak egy fontos külföldi példát említek: Japánban 1950-1975 között több gyógyszerben szerepelt uretán ko-szolvensként, és 1975-ben *Nomura T.* már figyelmeztetett ennek potenciális karcinogénitási kockázataira (12).

Japánban a karcinogénitási kockázata miatt ugyanabban az évben, vagyis 1975-ben betiltották az uretán alkalmazását (13).

Az uretán a jelenlegi karcinogénitási besorolás szerint genotoxikus, küszöbérték nélküli karcinogén (14). Amennyiben az anyag küszöbérték nélküli hatásmechanizmus révén fejti ki hatását (pl. a genotoxikus rákkeltő anyagok), elvileg az expozíció minden szintje kockázatot rejt magában, így nem állapítható meg hatásmentes dózis.

A kérdőjelek

A magyar lakosság gyógyszer-eredetű uretán expozíciójának és karcinogénitási kockázat-többletének megbecslése nem tárgya a jelen történeti cikknek.

Felvethetjük azonban, hogy Magyarországon az uretán jelentette a lakosság leghosszabb és legnagyobb tömegű iatrogén genotoxikus karcinogén expozícióját.

Jelen írás nem végső, összefoglaló közlemény kíván lenni, hanem sokkal inkább megválaszolendő kérdések első felvetője:

1. Hogyan fordulhatott elő, hogy a gyógyszerengedélyezésért felelős mindenkor magyar hatóságok nem tettek lépéseket az uretán gyógyszerekben történő alkalmazásának betiltására?
2. Tudtak-e a nemzetközi és a hazai szakirodalomban az uretán állatokon kimutatott karcinogén hatásáról, különös tekintettel a Japánban végrehajtott 1975-ös betiltásra?
3. Miként fordulhatott elő, hogy a hazai orvosi szakma nem jelezte a törzskönyvezési hatóság felé az uretán karcinogénitási kockázatát?
4. Miként fordulhatott elő, hogy a Chinoin orvostudományi vezetői negligálták a vonatkozó szakirodalmat és nem tájékoztatták a magyar gyógyszerhatóságot?

Mivel azok az emberek, akiket a magyar hatóságok engedélyével gyógyszer-eredetű uretán-expozíciónak tettek ki évtizedeken át, itt élnek közöttünk, és a karcinogén hatás kockázattöbblete még jelentkezhetsz körükben, ezt a témát nem lehet lezártnak tekinteni és mindenképpen kivizsgálást igényelne.

Hivatkozások

1. Gyógyszerkészítmények III. hivatalos jegyzéke – (M.Királyi Orsz. Közegészségügyi Intézet, 1943). www.gyogyszeresztortenet.hu
2. Tájékoztató a gyógyszerkészítmények rendelésére – I. kiadás – (Egészségügyi Kiadó, 1952). www.gyogyszeresztortenet.hu
3. Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére – 3., átdolgozott kiadás (OGYI, 1988)
4. [Gyógyszer vademecum 1–2. kötet](#) (OGYI, 1996). www.gyogyszeresztortenet.hu
5. *Szám I, Hankovszki M.*: Kombinált ingerek hatása a tumorkेतकेzésre. Orvosi Hetilap 91 (16), 481-484 (1950)
6. *Németh, L.*: Folyóirat-referátum - A kémiai carcinogenesis története. Shimkin, M. B., V. A. Triolo. Progr. Exp. Tumor Rés. 1969, 11: 1—20. Orvosi Hetilap 111 (23), 1367 (1970)
7. *Juhász J.*: A környezeti és foglalkozási rák kérdésének mai állása: eredmények és kilátások. Orvosi Hetilap 114 (22), 1275-1281 (1973)
8. *Czeizel E.*: Az Európai Teratológus Társaság III. Konferenciája. Helsinki, 1974. június 3—6. Orvosi Hetilap 116 (1), 31-32 (1975)
9. *Bóján F, Dauda Gy*: Az uretán carcinogen hatásának tanulmányozása. I. Lati: CFLP egér-állomány és más törzsek fogékonysága az uretán carcinogén hatásával szemben. Magyar Onkológia 4 (1976)
10. *Bóján F.*: Az uretán carcinogén hatásának tanulmányozása II. Az életkor és a kezelési mód szerepe az uretán carcinogen hatásában. Magyar Onkológia 4 (1977)
11. Csökkentik az amerikai borok uretántartalmát. Világgazdaság, 1988 január 28, 8. oldal.
12. *Nomura T*: Urethan (Ethyl Carbamate) as a Cosolvent of Drugs Commonly Used Parenterally in Humans. Cancer Research 35, 2895-2899, October 1975
13. *Miller JA*. The need for epidemiological studies of the medical exposures of Japanese patients to the carcinogen ethyl carbamate (urethane) from 1950 to 1975. Jpn J Cancer Res. 1991 Dec;82(12):1323-4.
14. European Commission: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Ethyl Carbamate [Urethane]. SCOEL/SUM/172, March 2012.
15. Tájékoztató a gyógyszerkészítmények rendelésére – IV. kiadás – (OGYI, 1963). www.gyogyszeresztortenet.hu
16. Tájékoztató a gyógyszerkészítmények rendelésére – II. kiadás – (Egészségügyi Kiadó, 1956). www.gyogyszeresztortenet.hu