

## A szalicilátok és az acetilszalicilsav

Felfedezésük és alkalmazásuk  
a reumás betegségek kezelésében

Bálint Péter  
Walter F. Kean  
Bálint Géza  
Szebenyi Béla  
Kemendy Gábor  
W. Watson Buchanan

C sodálatos év, annus mirabilis volt 1999, mert különös jelentőséget tulajdonítanak az 1-est követő három 9-esnek (1). 1999-ben ünneptük *Henrik Sjögren* (1899–1973) születésének 100. évfordulóját, továbbá annak századik évfordulóját is, hogy az *acetilszalicilsavat* bevezették az orvosi gyakorlatba. Ezt a tényt nem méltatják igazán, pedig szerte a világon ma is hatalmas mennyiségben fogy az acetilszalicilsav, s számos újabb indikációs területét írták le. Az USA-ban évente 15 millió kilogramm acetilszalicilsavat adnak el (2).

Nem lebecsülhető tény, hogy az acetilszalicilsav felfedezése katalizálta azt a folyamatot, amely a jelenlegi modern gyógyszeripar kialakulásához vezetett, s az acetilszalicilsav abban a megkülönböztető bánásmódban részesült, hogy ez az egyetlen gyógyszer, amelynek márkanéve generikus névvé vált.

### A szalicilátok használata a XIX. század előtt

Jó néhány fában, növényben, mycobacteriumban, valamint a hód végbélnyílása körüli bűzmirigyekben található különféle szalicilátok (2–4). A fában, növényekben található szalicilátot ősidők óta használják. A Kos szigetéről származó Hippokratész fűzfakéreg-kivonatot ajánlott a szülési fájdalom csökkentésére, az ókori egyiptomi Ebers Papyrus pedig reumás és nőgyógyászati fájdalmak kezelésére javasolta a szárított mirtuszlevelekből készített folyadék külső alkalmazását a hypogastrium, illetve a keresztstájék területén (5). Számos híres ókori görög és római orvos, így Galenus (130–200), Aulus Aurelius Cornelius Celsus (Kr. e. 25–Kr. u. 50), Gaius Plinius Secundus [az idősebb Plinius (Kr. u. 23–79)] a fűzfa, illetve nyírfakéregből és leveléből

készített főzeteket fájdalomcsillapítónak, külsőleg pedig különböző bőrbajok, főleg fokozott száruképződéssel járó betegségek és tyúkszemek kezelésére használta (5). A híres katonasebész, Pedanius Dioscorides Anazarbus (Kr. u. 70) 600 növényt és 35, állati eredetű szert tartalmazó gyógyszerkönyvet állított össze *De Materia Medica* címmel, s abban természetesen szerepelt a fűzfa- és nyírfakéreg is; ez a gyógyszerkönyv több mint 15 évszázadon át szolgált terápiás útmutatóként (6). Celsus is leírja, hogy a fűzfakéreg főzete, illetve a fűzfalevél, -hamu bőr-keményedések és más betegségek külső kezelésére használható, bevéve pedig jó ellenszere a köszvénynek és a fülfájásnak. Szaliciláttartalmú növényeket használtak Ázsiában (2, 5) és az észak-amerikai indiánok körében is (7). Számos közép- és reneszánsz kori orvosi irat taglalja a szalicilátot tartalmazó növények terápiás értékét. Éppen ezért érdekes, hogy a XVII. század eminens londoni orvosa, *Thomas Willis* (1621–1675) egyáltalán nem említ szaliciláttartalmú gyógynövényt (8), bár kortársa, az asztrológus-orvos *Nicholas Culpeper* (1616–1654) jól ismerte e növényeket (9–11). *Peter Lowe* mester (1550–1610) híres sebészi kézikönyve 9. fejezetében egyetlen olyan gyógyszerrel sem foglalkozik, amely szalicilátot tartalmazna (12). A fűzfakéreg-kivonat analgetikus és antipiretikus hatásának bizonyítására *Edward Stone* (1732–1770) vizsgálatáig kellett várunk (13).

### A szalicilátok felfedezése

Az oxfordshire-i Chipping Norton papja, *Edward Stone* 1763. április 25-én levelet közölt a *Philosophical Transaction of the Royal Society* című lapban (13), *Beszámoló a váltóláz fűzfakéreggel való sikeres gyógyításáról* címmel. Felfedezése nem volt véletlen,

mert mint jó természettudós, pontosan tudta, mit keres. Mint sokan mások, ő is olyan közönséges növény után kutatott, amely olcsón helyettesíthetné a kinint tartalmazó perui kínafakérget, a *Cinchonát*. „Annak az angol fának a kérge, amelyet találtam, tapasztalatom szerint erős adsztringens, és hatékony az intermittáló és váltóláz gyógyításában” – jegyezte fel Stone. Azt írja: „...véletlenül megkóstoltam, s meglepett, milyen rendkívül keserű az íze, ami azonnal felvetette bennem, hogy más tulajdonságai is megfelelhetnek a kínafa kérgének.” Az említett angol fa a fehér fűz (*Salix alba*) volt. Ezt írja közleményében: „Ez a fa a nyirkos, nedves földben érzi jól magát, vagyis ott, ahol az intermittáló vagy váltóláz is terem, s általános szabály, hogy számos természetes baj, betegség magával hordja gyógyulását, vagyis a betegség okától nincs messze annak gyógyszere sem. Ebben az esetben ez annyira kézenfekvő volt, hogy nem tudtam ellenállni, hogy ki ne próbáljam”. Stone végezte el az első, klinikai kipróbálásnak nevezhető vizsgálatot: 50 betegnek 20–60 gramm porított fűzfakérget adagolt négyóránként, s az eredményt kielégítőnek találta. Vizsgálatát hat éven keresztül folytatta. Közleményét követően jelentősen megnőtt a fűzfakéreg használata. A készítmény fájdalom- és lázcsillapító hatását több közlemény méltatta Angliában éppúgy, mint az európai kontinensen (14, 15). 1798-ban *William White*, bathi patikus boldogan közölte, hogy a Bath Városi Kórház és Gyógyszertár jótékonyági céljaira 20 font sterlinget takarított meg azzal, hogy a kínafa kérgét fűzfakéreggel helyettesítette (16).

*Stone* közleménye két fontos eredményt hozott. Kitűnő klinikai vizsgálatok sorát indította meg, a fűzfakivonatot egyre gyakrabban használták láz és reumás fájdalmak kezelésére, a XVIII. századi vegyészek pedig vizsgálni kezdték laboratóriumaikban a fűzfalevelet és a fűzfakérget. Az első kettős vak klinikai vizsgálatot *Thomas N. Fraser* (1910–1977) végezte 1945-ben, Glasgow-ban, a rheumatoid arthritis aranykezelésével kapcsolatban (17). Érdemes megjegyezni, hogy a különböző fűzfajták, így a *Salix alba* és a *Salix fragilis* kérge még 1934-ben is címszóként szerepelt a Brit Gyógyszerészeti Kódexben.

## A vegyészet fejlődése

A XIX. század elején a kémia és a farmakológia területén a németek és a franciák jártak az élen, így nem meglepő, hogy az első két, vegytiszta formában előállított hatóanyagot, a kinint és a morfint is francia és német vegyész állította elő (18, 19). A szalicilátok és az acetilszalicilsav kémiai izolálásának és szintézisének történetét *Rainsford* (2) és mások

(20–24) írták le. Ezt az érdekes történetet az alábbiakban foglaljuk össze.

*Leroux* 1829-ben fűzfakéregből vonta ki a szalicint (25). Mintegy kilenc évvel később *Piria* izolálta a szalicinból a szalicilsavat (26). Szalicilsavat szalicilaldehid oxidációja révén is előállítottak (27), valamint metilszalicilátból is, foszforperkloridkezeléssel (2). A szalicilsavat először *Gerland* (28), valamint *Kolbe* és *Lautemann* (29) szintetizálta. *Kolbe* később tovább finomította a szalicilsav előállítását (30). Ezt a (*Kolbe* nevét viselő) eljárást ma is használják. *Kolbe* egyik tanítványa, *Fridrich von Heyden* később gyárat alapított Drezdában, Chemische Fabrik F von Heyden AG néven. Ez a gyár ma a Squibb Pharmaceuticals része (2).

Acetilszalicilsavat elsőként *Charles Frederic Gerhardt* (1816–1856) állított elő (1853-ban), de semmiféle érdeklődést nem keltett (31). Negyvenhat évvel előzte meg az acetilszalicilsav diadalmas bevonulását az orvosi gyakorlatba.

## Az acetilszalicilsav és a szalicin klinikai alkalmazása

A klinikumban először a svájci *Carl Emil Buss* alkalmazta a szalicilsavat, 1857-ben Saint Gallenben, tízfuszos betegeknek lázcsillapítóként és belső dezinficiensként adagolta (32). Bár a készítmény a lázat jól csillapította, az infekciót természetesen nem gyógyította meg. *Lister* (1827–1912) antiszeptikumként használta a jóval toxikusabb karbolsav helyett (20).

*Buss* egyébként remek megfigyelőként felismerte, hogy a szalicilsav igen jól csillapítja a heveny ízületi fájdalmat; valószínűleg ő ismerte fel, hogy nagy dózisban adva (2–4 g) a szalicilsav tinnitust okoz, és a szalicilát okozta gyomorégés nátrium-bikarbonáttal csillapítható (32). 1894-ben *Hasenfeld Arthur* (a Budapesti Királyi Magyar Tudományegyetem II. Belklinikájának orvosa) szalicilsav percutan alkalmazásának jó gyulladáscsökkentő, lázcsillapító hatásáról számolt be az Orvosi Hetilapban 15, heveny vagy krónikus ízületi bántalomban, illetve lágyrész-reumatizmusban szenvedő beteg kapcsán (33). A vizsgálatban 8–10 mg, 20%-os szalicilsav-tartalmú kenőcsöt kentek a betegek bőrére (végtagra, hátra, mellre vagy hasra), és már néhány napos kezelés után jelentős javulást tapasztaltak. A módszert a gyógyszer orális, illetve rectalis bevitelének ellenjavallata esetén javasolták.

Az acidotikus mellékhatás kivédésére sokáig elterjedten alkalmazták a szalicilsavat nátrium-hidrokarbonáttal együtt (például Peters-oldatként). *Schmelczler Imre* 1950-ben megjelent közleménye



1. ábra. Felix Hoffmann (1868–1946), a Bayer munkatársa, az acetilszalicilsav egyik felfedezője

azonban felhívta a figyelmet arra, hogy a bikarbonáttal való együttes adás ellenére is létrejöhet súlyos acidózis, sőt, a renalis szalicilátürülés fokozásával a bikarbonát csökkenti a szalicilsav vérszintjét. Emiatt a nátrium-szalicilát bevitelét *enterosolvens draszté* formájában javasolta (34).

A berlini *Salamon Stricker* (1834–1898) közölte először, hogy a reumás láz sikeresen kezelhető szalicilsavval, illetve nátrium-szaliciláttal (35). Leírta, hogy 5–11 g-os dózisok fülzúgást, nagyothallást, izzadást, szalicilátintoxikációt okoznak. Ugyanekkor úgy tapasztalta, hogy krónikus ízületi reumatizmusban a szalicilsav hatékonysága legalábbis kétséges.

Még *Stricker* publikációja évében közölte szalicinnel szerzett kitűnő tapasztalatait a reumás láz kezelésében *Thomas J. MacLagan* (1838–1903), a skóciai Dundee-ből (36). Akárcsak *Edward Stone*, ő is abban hitt, hogy mivel a „reumás miazma” nyirkos, hideg időben jelentkezik, a fűzfa mint hasonló körülmények között élő növény tartalmazza a baj ellenszerét.

*MacLagan*nek volt egy igen érdekes megjegyzése, miszerint „minél akutabb a betegség, annál jobb az eredmény” (36). A hetvenes években *Peter Lee* és munkatársai hasonló megfigyelést tettek Glasgowban: a fájdalomcsillapítók az erős fájdalmat csökkentik a legjobban, a mérsékelt fájdalmat csak közepes mértékben, míg az enyhe fájdalmat alig befolyásolják (37). Valószínűleg ez az egyik oka, hogy a paracetamol, illetve a nem szteroid gyulladáscsökkentők sokszor oly kevéssé mérséklik a fájdalmat.

A klinikai gyakorlatban érdemes a fájdalom anamnézisést pontosan felvenni, hiszen a betegek egy része a diszkomfortérzést, fonákérzést, kényelmetlenséget is fájdalomként írja le. Ilyen esetben külsőleg alkalmazott szer vagy fizioterápia révén jobb eredményt érünk el, és nem diszkreditáljuk az egyébként hatékony gyógyszereket. Természetesen a nagyon erős fájdalom kezelésére sem a paracetamol, sem a nem szteroid gyulladáscsökkentők nem alkalmasak. Gyakorlat révén dönthető el, hogy mikor, milyen erősségű gyógyszerhez nyúlunk.

*MacLagan* megfigyeléseit később *Stewart* és *Fleming* is megerősítette (38). Két kitűnő londoni orvos, *Finlay* és *Lucas* 1879-ben megfigyelte, hogy a nátrium-szalicilát nincs hatással a reumás láz okozta peri- és endocarditisre (39).

Az 1941-es, *Belák Sándor* szerkesztette *Rheumatológia* tankönyv (40) az acetilszalicilsavat korszakalkotó gyógyszerként említette, hozzátéve, hogy a gyomorra kifejtett mellékhatások ezzel a szerrel sokkal ritkábban fordulnak elő. A szerzők a nátrium-szalicilátok akut esetekben kifejtett erősebb specifikus hatását is hangsúlyozták. A szalicilátok hatásmechanizmusára kitérve kiemelték, hogy a gyulladt szövetekben felszaporodó CO<sub>2</sub> hatására a szalicilsav sóiból gyorsan lehasad a szalicilsav, és ez a lokális antiszeptikus effektus magyarázhatja az akut polyarthritisek esetében észlelhető specifikus gyógyító hatást. Az akkoriban Amerikában divatos nagy dózisú (napi 15–20 gramm) szalicilsav-bevitel veszélyei miatt maximálisan a napi 6–8 grammos adagot tekintették irányadónak, és szoros EKG-kontrollt javasoltak a szívizom állapotának nyomon követése végett.

1950-ben *Purjesz Béla* és *Tamás Loránd* közel ezer beteg kapcsán számolt be nagy dózisú szalicilátkezelésről (41). A napi 15–20 grammos mennyiséget orális, intravénás és rectalis bevitel kombinációjával látták megvalósíthatónak és kívánatosnak, tekintettel a csak orális bejuttatás korlátozottságára. A három beviteli mód kombinációja mellett a mellékhatások csökkenését is megfigyelték. A rectalis bevittelt mikroclysmában, naponta háromszor 10 mg-os dózissal elosztva tolerálták a betegek, és akut polyarthritisek, illetve reumás láz esetén a recidívák is kisebb arányban fordultak elő.

Az 1956-ban, *Chatel* szerkesztésében megjelent *A mozgásszervi betegségek* című munka a szalicilátok lehetséges hatásmechanizmusa kapcsán megemlíti a szalicilátok antiallergiás, antihialuronidáz hatását, a pantoténsav-szintézis gátlását, a mellékvesekéreg-hormonokra kifejtett mobilizáló hatást, valamint a feltételezett antivirális effektust (42). A szerzők hangsúlyozták, hogy a szalicilát hatása csak a tünetekre szorítkozik, de a betegség lefolyásának idejét és következményeit lényegileg nem változtatja meg. A szerzők a tünetek megszüntetéséhez a vér minimálisan 20 mg%-os, a reumás vitiumok kifejlődésének megakadályozására az 53 mg%-os szalicilátszintjét tekintették kívánatosnak.

A francia *Germain See* 1877-ben a nagy (8–10 g) dózisú nátrium-szalicilát jó hatását írta le a köszvény gyógyításában, a húgysavürítés fokozásában (43). Ugyanabban az évben *Campbell* közleményében megerősítette a nagy dózisú szalicilát uricosuriás hatását (44).

A nagy dózisú szalicilsav, illetve nátrium-szalicilát okozta mellékhatások, hányinger, hányás, gyomorpanaszok arra késztették az elberfeldi Bayer cég kutatási igazgatóját, *Heinrich Dresert* (1860–1929), hogy a Heyden cég készítményénél jobb szalicilátvegyületet keressen. Dreser egyik vegyészének, *Felix Hoffmannnak* (1. ábra) az édesapja arthritisben szenvedett, s mint annyi más beteg, ő sem tolerálta a nátrium-szalicilátot. Hoffmann átnézte az összes korábban szintetizált, szalicilát-tartalmú vegyületet. Végül az acetilszalicilsavat választotta, amelyet édesapja jól tűrt, ugyanakkor fájdalmait is jól csillapította.

A Bayer gyógyszergyár 1899-ben már piacra is dobta az acetilszalicilsavat (24). Dreser látta, hogy a vegyület kémiai neve túl bonyolult a mindennapi használathoz, s túlságosan hasonlít a szalicilsav nevéhez is, amelynek helyettesítésére szánták. A szalicilsavat németül „Spirsäure”-nek hívták, a *Spireal* növényi családból való származása alapján. Dreser egy „a”-t tett elé. Abban az időben az „in” végződéssel jelölték a gyógyszereket, így ezt ragasztotta az új név végére. Így lett a készítmény gyári neve Aspirin, amelyet ma már generikus névként használunk.

Heinrich Dreser az acetilszalicilsav farmakológiáját két közleményben taglalta (1899-ben és 1907-ben) (45, 46). Megállapította, hogy felszívódását követően az acetilszalicilsavból szalicilát képződik; ez a közlés teljes mértékben egyezik jelen tudásunkkal. Az acetilszalicilsav felezési ideje a plazmában igen rövid, mindössze 10–15 perc; ez azonban elegendő ahhoz, hogy a ciklooxygenáz enzim révén gátolja a thrombocytáaggregációt.

Egy újabb kutatás során felvetették, hogy az acetilszalicilsav előállításának értelmi szerzője valójában *Arthur Eichengrün*, Felix Hoffman közvetlen

főnöke (47). Azonban Eichengrün csak Felix Hoffman halála után igényelte magának e kezdeményező szerepet (48).

Az acetilszalicilsav első klinikai vizsgálatait *Kurt Witthauer* (49) és *Julius Wohlgemuth* végezte 1899-ben (50). Witthauer 50 betegnek adott napi 4–5 g acetilszalicilsavat, és arra a meglepő következtetésre jutott, hogy az acetilszalicilsav nem bántja a gyomrot és nincsenek a szalicilsavhoz hasonló mellékhatásai. Wohlgemuth is azt állította, hogy a szalicilsavval az a fő probléma, hogy gyomorfájdalmat és étvágytalanságot okoz. Tett egy nagyon érdekes megfigyelést, miszerint „az acetilszalicilsav gyógyító ereje természetesen nem jobb, mint a szalicilsavé”. Azóta valóban bebizonyosodott, hogy az acetilszalicilsav sem a fájdalomcsillapító, sem a gyulladáscsökkentő hatás tekintetében nem jár előnnyel, legalábbis rheumatoid arthritis esetében (51).

Az acetilszalicilsav forgalomba kerülését követően szinte azonnal megjelent Magyarországon is (2. és 3. ábra). Elsőként *Lengyel Lóránt* doktor írt hosszabb értekezést az Orvosi Hetilapban 1899-ben (52).

## 2. ábra. Magyar acetilszalicilsav-reklám

**RICHTER GEDEON**  
vegyészeti gyára Budapest, X. ker.

**Acidum acetylosalicylicum.**  
Vegytiszta acetilszalicilsav úgy kristályos alakban, mint tablettákban a legolcsóbb napi árban.

**Kalmopyrin.** Az acetilszalicilsav vízben oldható calciumsója.  
**Hydropyirin.** Az acetilszalicilsav vízben oldható lithiumsója.  
**Glanduitrin.** A hypophysis infundibularis részének kivonata. Subkutan injectiók alkalmazásában.

**Peroxygenol.** Liquor hydroperoxydati Ph. H. II. Absolut vegytiszta, hydrogen peroxydatum. Tartalma: 10 gr. mmos tartályokban.

**Hydrogenium peroxydatum medicum.**  
Igen csekély savtartalommal bíró, jól megbízható készítmény.

**Megrendeléseknél mindenkor a gyári nevét is méltóztassék megjelölni**



3. ábra. Magyar acetilszalicilsav-reklám

Cikkében az új gyógyszer alapvető tulajdonságainak összefoglalásán túl, két eset kapcsán, saját klinikai megfigyeléseiről is beszámolt: a nátrium-szalicilátra rosszul reagáló ízületi gyulladás, illetve reumás láz esetén gyors javulás állt be acetilszalicilsav adásakor, számottevő mellékhatás nélkül. A szerző külön hangsúlyozta, hogy a gyógyszer a szívre egyáltalán nem fejtett ki káros hatást, ami különösen nagy fontosságú endo-, myo- és pericarditis esetén. Ugyancsak 1899-ből olvasható az Orvosi Hetilapban egy másik közlemény 18 beteg acetilszalicilsavval végzett kezelésének jó effektusáról, a gyomor- és egyéb mellékhatások számának csökkenéséről, a szer jó tolerálhatóságáról. A szalicilsav nátriumsójának használatakor gyakran fellépő émelygés, fülzúgás, fejfájás acetilszalicilsav használatakor nem jelentkezett, viszont a gyulladáscsökkentő és lázcsillapító hatás ugyanolyan mértékűnek bizonyult. A szerző egyetlen mellékhatásként a bevétel után rövid idővel jelentkező erős izzadást említette (53).

1903-ban *Góth Lajos* (54) 276 beteg kapcsán számolt be az acetilszalicilsav eredményes alkalmazásáról a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban, többek között inoperabilis carcinoma, dysmenorrhoea, illetve adnextumor okozta fájdalom, szülés utáni utófájások,

curettament és intrauterin kezelést követő fájdalmak kezelésében. Mellékhatások 3–5 g feletti adagoknál majdnem mindig felléptek (izzadás, fülzúgás stb.), emiatt kisebb dózisos adását javasolta a szerző.

## Rheumatoid arthritis

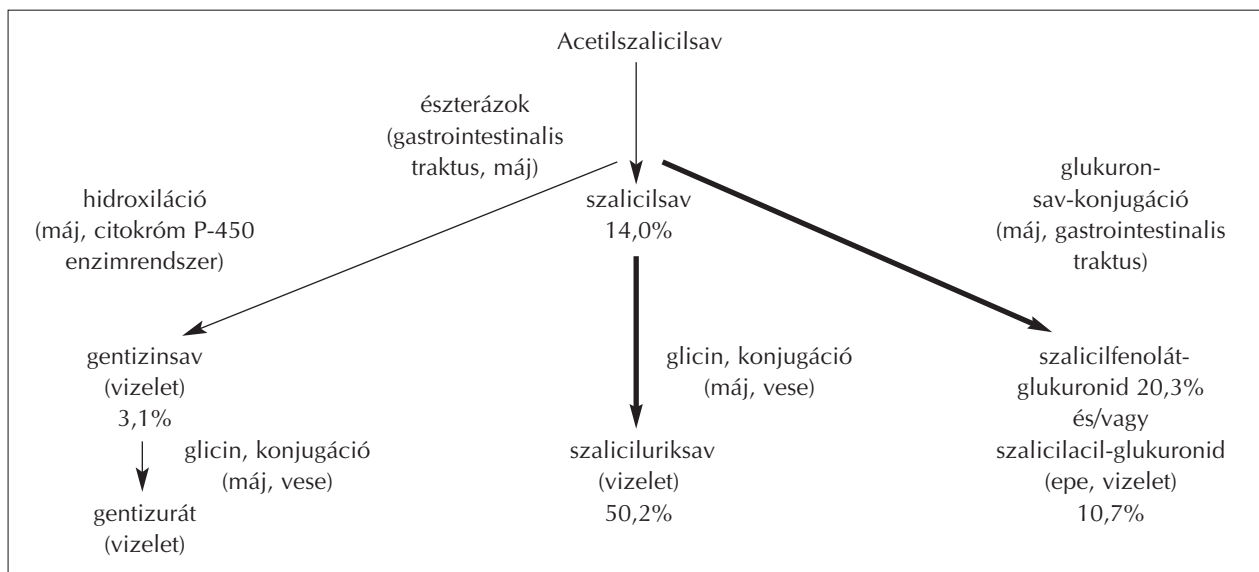
*MacLagan* (36) nem győzte meg a szalicilát hatása „krónikus reumatizmus” esetén, bár elismerte, hogy „néha jót tesz”. *Stricker* (35) szintén kétségesnek ítélte a szalicilát hatását „krónikus ízületi reumatizmusban”. A *The Principles and Practice of Medicine* című, óriási hatású kézikönyvében, 1892-ben *Sir William Osler* nagy dózisu szalicilátot ajánlott reumás láz kezelésére, de fölöslegesnek találta adását rheumatoid arthritises betegeknél (55).

Még az 1941-ben kiadott, a kor vezető amerikai reumatológusai által írt *Rheumatism Review*-ban (56) sem említik a szalicilátokat a rheumatoid arthritis kezelésére használható gyógyszerekként. 1934-ben *Cecil* 16, rheumatoid arthritiszel foglalkozó amerikai orvos véleményét kérte erről (57). Az acetilszalicilsav a szakértők egyikénél sem szerepelt az általuk leggyakrabban használt három gyógyszer között. *Cecil* ebből azt a következtetést vonta le, hogy a szalicilátok csak a fájdalomcsillapítás szempontjából értékesek és hasznosak. Mégis, a negyvenes évek végétől a nagy dózisu acetilszalicilsav az elsőként választandó terápia volt rheumatoid arthritisben (58), bár analgetikus és gyulladáscsökkentő hatását csak 1964-ben igazolták először (59).

Egyesek szerint annak köszönhető a szalicilát elfogadása a rheumatoid arthritis gyógyszerekként, hogy *Philip Hench* felfedezte a csodagyógyszert, a kortizont, amelyért kutatótársaival együtt elnyerte az 1951-es orvosi Nobel-díjat (60). A kortizonról ugyanis nagyon gyorsan kiderült, hogy adásakor számos súlyos mellékhatással kell számolni. Érdekes tény, hogy az első összehasonlító klinikai vizsgálatban a nagy dózisu szaliciláttal végzett kezelés egyenértékűnek bizonyult a kortizon klinikai hatásosságával a rheumatoid arthritises betegeknél (61). Egy későbbi tanulmány szintén megerősítette, hogy a szalicilát gyulladáscsökkentő hatásában a dózis alapvető fontosságú rheumatoid arthritis esetén (62).

## Az aszpirinháború

A Bayer gyár hatalmas profitra tett szert az első világháborúig az Aspirin gyári néven forgalmazott acetilszalicilsavval, amelynek gyártását szabadalom védte. Azonban 1912-ben az eredetileg szacharin gyártására alakult amerikai *Montesano* cég is



4. ábra. Az acetilszalicilsav metabolizációja

— a Michaelis–Menten-kinetika alapján végbemenő folyamatok

elkezdte forgalmazni az aszpirint. A Bayer bejelentette a Montesanót a készítmény gyári nevének törvénytelen használata miatt. Azonban az Egyesült Államok Legfelső Bírósága keresetét azzal az indoklással utasította el, hogy az aszpirin név időközben tulajdonnévből köznévvé változott. Justitia már abban az időben sem bizonyult pártatlannak, ha nemzeti érdekről volt szó. Az aszpirin rendkívüli népszerűsége miatt a világméretűvé szélesedő aszpirinháborúba mindazon cégek belekeveredtek, amelyek acetilszalicilsavat vagy acetilszalicilsav-tartalmú, kombinált készítményt gyártottak (63).

## Az acetilszalicilsav mellékhatásai

Dreser közölte, hogy szalicilsav hatására az áttetsző farkú halak, így az aranyhalak farka opálössé válik, de acetilszalicilsav hatása esetén ez nem következik be (46). Buss közölte először, hogy milyen hatású a szalicilsav a kísérleti állatok gyomrára (32); Binz azt észlelte, hogy a szalicilsav embernél is fokozza a nyálkahártyavérzést (64). Az angol Douthwaite és Lintott mutatták ki objektív módszerrel (gasztrószkóppal) is, hogy az acetilszalicilsav gyomornyálkahártya-vérzést okozhat (65). Stricker (35) közölte elsőként, hogy a nagy dózisú szalicilsav hirtelen fellépő központi idegrendszeri mellékhatásokat okoz. A 4. ábra azt mutatja, hogy a szalicilsav biotranszformációját végző enzimrendszerek némelyike nem lineárisan működik, hanem a Michaelis–Menten-kinetika alapján. Ez azt jelenti, hogy a szubsztrát

nagy dózisa esetén már kezdetben felhasználódik az enzim, és így a gyógyszer felezési ideje jelentősen meghosszabbodik a plazmában. Végül, ha minden enzim elhasználódik, a szalicilsav szérumszintje extrém magas lesz, és ez súlyos intoxikációt okoz (66). Mackenzie még 1879-ben, tisztán klinikai megfigyelései alapján megsejtette az intoxicatio hátterében az említett farmakokinetikai tényezőket, amelyekre csak egy bő évszázaddal később derült fény (66, 67).

Az acetilszalicilsav népszerűségét és használatának terjedését jól jellemzi Balázs Gyulának, a Szent Rókus Kórház főorvosának 1928-ban az Orvosi Hetilapban megjelent közleménye (68), amelyben az aszpirinmérgezések számának jelentős emelkedéséről számolt be (1923-ban 6 eset, 1928-ig 128 eset). Felhívta a figyelmet arra, hogy a szer népszerűségében jelentős szerepet játszik a sajtó, mert gátlástalanul hirdeti az aszpirint, és veszélytelenségét hangsúlyozza. Az öngyilkossági kísérletek miatt végződtek szerencsére valóban ritkán fatálisán, mert a betegek általában a halálos plazmakoncentráció elérése előtt kihányták a bevett mennyiség nagy részét.

Gáspárdy Géza és munkatársai az 50-es években különböző szalicilátkészítmények éhgyomri vércukorszintre gyakorolt hatását vizsgálták rheumatoid arthritisben és más mozgásszervi betegségben szenvedő betegeknél. Azt találták, hogy az Istopyrin és az eodragit bevonatú nátrium-szalicilát nem befolyásolja a vércukorszintet, az Eggosalil (szalicilsav-amid) azonban emeli, az intestinosolvens nátri-

um-szalicilát pedig csökkenti a vércukorszintet. Vizsgálatuk nem erősítette meg azt a megfigyelést, amely a szalicilátok vércukorcsoökkentő hatását igazolta, főleg magasabb vércukorértékek esetén (69).

1960-ban ugyancsak *Gáspárdy* és munkatársai 40 reumatoid arthritises betegnél vizsgálták az acetilszalicilsav szedésének mellékhatásait (70). Megállapították, hogy a reumás betegek nagy része anacid, illetve hipacid, és az ilyen esetekben előforduló gyomorpanaszok sósav adásával (napi 3×8–10 csepp, fél pohár vízben) jól mérsékelhetők. Közleményük felhívta a figyelmet arra a téves klinikai gyakorlatra, hogy gyomormellékhatások esetén automatikusan hidrokarbonátot adnak a betegnek, figyelmen kívül hagyva a háttérben esetleg fennálló hipaciditást, tehát a gastrointestinalis tünetek csökkentése csakis a gyomornedv összetételének a figyelembevételével történhet.

*Reye* és munkatársai 1963-ban gyermekeknél kialakuló encephalopathia eseteit közölték, amelyek zsírmáj kialakulásával társultak (71). Később a Reye-szindrómát B vírus okozta influenzára és bárányhimlőre vezették vissza, és leírták felnőtteknél is. A nyolcvanas években elvégzett gondos, kontrollált esettanulmányokban végül azt állapították meg, hogy (bár a betegeknek csak 90%-a szedett szalicilátot, 10%-a nem) a Reye-szindróma és a szalicilátszedés között összefüggés áll fenn. Az angol-szász medicina ezért gyermekek lázának csillapítására az acetaminofent ajánlja. A gyermekek ma sokkal kevesebb acetilszalicilsavat kapnak, ezzel párhuzamosan csökken a Reye-szindróma előfordulása. Veszélyével azonban továbbra is számolnunk kell. Emelkedik a szindrómát utánzó metabolikus rendellenességek száma, s leginkább ötévesnél fiatalabb gyermekeknél észlelhető (72).

Magyarországon nem félünk annyira az acetilszalicilsavtól, mint az angolszászok, mert nem észlelünk annyi mellékhatást. Reumás lázban továbbra is ez a választandó szer. Gyulladáscsökkentő hatás 1,1–2,2 mmol/liter szérumkoncentrációtól várható, de mivel a szalicilsav nem gyógyítja meg a reumás lázat, elég olyan dózist használnunk, amely csök-

kenti a lázat s az ízületi fájdalmat. Az acetilszalicilsavnak további fontos tulajdonsága, hogy olcsó.

## Az acetilszalicilsav jövője

*Karel Link* és munkatársai közölték először, hogy az acetilszalicilsav csökkenti a protrombinidőt, és anti-koaguláns hatású (73); ezt *Govan* 1946-ban megerősítette (74). A negyvenes évek végén *Gibson* az érbetegségek kezelésére javasolta a szalicilsavat (75, 76). Kaliforniában egy fül-orr-gégész, *Craven* figyelte meg, hogy 8000, acetilszalicilsavval kezelt idősebb betegek közül egyiknél sem alakult ki infarctus myocardi (77), illetve akiknél korábban lezajlott ez a kórkép, nem lépett fel ismét (78). Azt is állította, hogy az acetilszalicilsav a stroke-ot is megelőzi (79). 1971-ben *Sir John Vane* közölte, hogy az acetilszalicilsav a prosztoglandinszintetáz (ciklooxygenáz) gátolja, és ezzel magyarázta antipiretikus, gyulladáscsökkentő és thrombocytáaggregációt gátló hatását (80). E felfedezéséért 11 évvel később orvosi Nobel-díjat kapott. Ez az elmélet magyarázattal szolgált az acetilszalicilsav gyomornyálkahártyára és vesére kifejtett hatására. Thrombocytáaggregációt gátló hatása miatt a myocardialis infarctus, valamint a cerebrovascularis események megelőzésére kezdték alkalmazni. Gyűlnek a bizonyítékok, hogy az acetilszalicilsav rendszeres használata csökkenti az Alzheimer-kór és a vastagbélrák előfordulását. Az évszázad utolsó évtizedében felfedezték a COX<sub>2</sub>-t, egy ciklogenáz izomert, amelynek képződését gyulladás indukálja, s nem okoz gyomorvérzést vagy -perforációt (81). Ha a tudomány tragédiája, hogy a csúf valóság legyilkol egy gyönyörű hipotézist, akkor a COX<sub>2</sub>-inhibitorok kifejlesztése (elméletileg) teljesen fölöslegessé teheti majd az acetilszalicilsav és más COX<sub>1</sub>-gátlók használatát, legalábbis a reumás betegek kezelésében (81).

A reumatológusok átadják „csodafegyverüket” kardiológus és neurológus kollégáiknak. A következő évszázad kérdése lesz, vajon ők hatékonyan használják-e majd.

## IRODALOM

1. *Dryden J.* Annus Mirabilis: The Year of Wonders. 1666.
2. *Rainford KD.* Aspirin and the Salicylates. London: Butterworths; 1984.
3. *Lederer E.* Sur les constituants du castoreum I. Les acides Trav. Des membres de la Soc. Chim Biol 1941;23:1457-62.
4. *Buchanan WW.* Castor Canadiensis. The Canadian Beaver. College Bulletin of the Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow. 1988;17:11-5.
5. *Gross M, Greenberg LA.* The Salicylates: a critical bibliography review. New Haven: Hillhouse Press; 1948.
6. *Gunther RT.* The Greek Herbal of Dioscorides. Oxford University Press, 1934. (Reprinted by the Classics of the Medicine Library, New York: 1996.)
7. *Hutchens AR.* Indian Herbalogy of North America. Windsor, Ontario, Canada, Merco, 1973.
8. *Willis T.* The London practice of physic. London, T. Dring, C. Harper and J. Leigh. 1684. (Reprinted by the Classics of Medicine Library, New York: 1992.)
9. *Culpeper N.* Culpeper's School of Physic or the experimental Practice of the Whole Art. London. Printed for N Brook at the Angel in Cornhill, 1659. (Reprinted by the Classics of Medicine Library, New York: 1993.)
10. *Culpeper N.* The Complete Herbal. Birmingham. The Kynoch Press for Imperial Chemical Pharmaceuticals Ltd., 1953.
11. *Buchanan WW.* Nicholas Culpeper's physic for rheumatics. Clin Rheumatol 1995;14:81-6.

12. Lowe P. The Whole Course of Chirurgie. London. Printed by Thomas Purfoot, 1597. (Reprinted by the Classics of Medicine Library, Birmingham, Alabama: 1981.)
13. Stone E. An account of the succes of the bark of the willow in the cure of agues. London: *Philosophical Transactions Royal Society*; 1763;53:195-200.
14. James S. Observations on the bark of a particular species of willow, showing its superiority to the peruvian and its singular efficacy in the cure of agues, etc. *Bath England, Hazard*, 1792.
15. Wilkinson G. Experiments and observations on the cortex salicis latifoliae or broad-leaved willow bark. *Newcastle-upon-Tyne, England, Walker*, 1903.
16. White W. Observations and experiments on the broad-leaved willow bark, Illustrated with cases. *Bath, England, Hazard*, 1798.
17. Fraser TN. Gold treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1945;4:71-83.
18. Pelletier PJ, Caventou JB. Recherches chimiques sur les quinquinas. *Ann Chim Phys (Paris)*. 1820;15:289-318; 337-65.
19. Sertürner FW. Darstellung der reinen Opiumsäure (Opiumsäure) nebst einer Chemischen Untersuchung des Opiums, mit vorzüglicher Hinsicht auf einem darin neu entdeckten. *Stoff J Pharm (Lpz)* 1806;14:47-93.
20. Hochwalt CA. The story of aspirin. *Aust J Pharm* 1957;38:771-2.
21. Collier GOJ. Aspirin. *Sci Am* 1963;209:96-108.
22. Tainter AJ, Ferris AJ. Aspirin in modern therapy. A review. *New York: Bayer Company Division of Sterling Drug Inc*; 1969.
23. Schindler PE. Aspirin therapy. *New York: Walker and Co*; 1978.
24. Weismann G. Aspirin. *Sci Am* 1991;264:84-90.
25. Leroux H. Discovery of salicine. *J Chim Med* 1830;6:340-432.
26. Piria R. Recherches sur la Salicine et les produits qui en dérivent. *CR Acad Sci (Paris)* 1839;8:479-85.
27. Couper AS. On a new chemical theory and researches on salicylic acid. *Alembic Club Reprints No 21. Edingburgh: E and S. Livingstone*; 1858.
28. Gerland H. New formation of salicylic acid. *J Chem Soc* 1852;5:133-5.
29. Kolbe H, Lautemann E. Über die Constitution und Basicität der Salicylsäure. *Liebigs Ann* 1860;115:157-9.
30. Kolbe H. Über Synthese der Salicylsäure. *Liebigs Ann* 1860;113:125-7.
31. Gerhardt CF. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren. *Leibig's Ann* 1853;87:149-79.
32. Buss CE. Über die Anwendung der Salicylsäure als Antipyreticum. *Deutsch Arch Klin Med* 1857;15:457-501.
33. Hasenfeld A. Néhány szó a bőr felszívódási képességéről általában és a percutan alkalmazott szalicilsav antireumatikus és antipiretikus értékéről. *Orvosi Hetilap* 1894;38:382-4.
34. Schmelczler I. Natrium salicylicum reumás lázban. *Orvosi Hetilap* 1950;91:252.
35. Stricker S. Über die Resultate der Behandlung der Polyarthritis rheumatica mit Salicylsäure. *Berl Klin Wschr* 1876;13:99-103.
36. MacLagan TJ. The treatment of acute rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet* 1876;ii:342-3.
37. Lee P, Webb J, Anderson J, Buchanan WW. Method for assessing therapeutic potential of anti-inflammatory antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1973;iii:685-8.
38. Stewart WK, Fleming LW. Perthshire pioneer of anti-inflammatory agents. *Scott Med J* 1987;32:141-6.
39. Finlay DW, Lucas RH. Salicylate and alkaline treatment of acute rheumatism with an analysis of 158 cases. *Lancet* 1879;ii:420-1.
40. Belák S (szerk). *Rheumatológia. Budapest: Magyar Orvosi Könyvkiadó*; 1941. p. 269-70.
41. Purjesz B, Tamás L. Reumás láz salicylkezelése. *Orvosi Hetilap* 1950;91:91-2.
42. Chatel A, Horváth B, Riesz E, Richter A, Schulhof Ö, Verebélyi T. A mozgásszervi betegségek. *Budapest: Művelt Nép Kiadó*; 1956. p. 222-3.
43. Keitel W. 100 years of the salicylic acid as an anti-rheumatic drug. Edited by H. Bekemeier, Halle (Sahle): Martin-Luther Universität, Halle-Wittenberg 1977. p. 39-50.
44. Campbell H. The salicylate treatment of gout, rheumatic gout, neuralgia and diabetes. 2nd edition. *London: H. Renshaw*; 1879.
45. Dreser H. Pharmacologisches über Aspirin (acetylsalicylsure). *Pflügers Arch* 1899;76:306-18.
46. Dreser H. Über modifizierte Salicylsäuren. *Med Klinik* 1907;3:390-3.
47. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321:1591-94.
48. Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. *Pharmazie* 1949;4:582-4.
49. Witthauer K. Aspirin ein neues Salicylpräparat. *Die Heilkunde* 1899;3:396-8.
50. Wohlgemuth J. Über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Therap Monatshefte* 1899;3:276-8.
51. Preston, SJ, Arnold MH, Beller EM, Brooks PM, Buchanan WW. Comparative analgesic and anti-inflammatory properties of sodium salicylate and acetylsalicylic acid (aspirin) in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:607-11.
52. Lengyel L. Aspirin. Új szalicilkészítmény. *Orvosi Hetilap* 1899;43 (suppl.1):8-9.
53. Kéthly L. Néhány újabb gyógyszerrel szerzett klinikai tapasztalatok. V. Aspirin. *Orvosi Hetilap* 1899;43(Suppl.1):5-6.
54. Góth L. Az aspirin a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban. *Orvosi Hetilap* 1903;47:771.
55. Osler W. The principles and practice of medicine. *New York: D. Appleton and Company*; 1892.
56. Hench PS, Bauer W, Boland E. Rheumatism and arthritis: review of American and English literature for 1940. *Ann Int Med* 1941;15:1001-8.
57. Cecil RL. The medical treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 1934;103:1583-9.
58. Hench PS, Bauer W, Boland EW. Rheumatism and arthritis. *Ann Int Med* 1948;28:66-8.
59. Fremont-Smith K, Bayles BT. Do salicylates have a chemically significant anti-inflammatory action in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1964;7:309-16.
60. Hench PS, Kendall EC, Slocumb, Polley HE. The effect of the adrenal cortex (17-hydrox-11-dehydrocorticosterone): compound E and of pituitary adrenocorticotrophic hormone in rheumatoid arthritis. *Proc Mayo Clin* 1949;24:181-97.
61. *Medical Research Council*. A comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis. *BMJ* 1954;1:1223-7.
62. Boardman PL, Hart FD. Clinical measurement of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1967;4:264-8.
63. Mann CC, Plummer ML. The Aspirin Wars. *New York: Alfred A Knopf Inc.*; 1991.
64. Binz C. Über Wirkung der Salicylsäure auf die Gessarmutter. *Berl Klin Wschr* 1883;30:85-7.
65. Douthwaite AH, Lintott SAM. Gastroscopic observation of the effect aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938;ii:1222-5.
66. Mackenzie BE. Acute rheumatism treated with salicylate of soda. Delirium apparently caused by remedy. *Can Med and Surg J (Montreal)* 1878-79;vii:493-4.
67. Levy G. Pharmacokinetics of salicylate in man. *Drug Metab Rev* 1979;9:3-19.
68. Balázs Gy. Az aspirin (acid. acetylosalicylicum) mérgezésekről 600 eset kapcsán. *Orvosi Hetilap* 1928;72:1392-3.
69. Gáspárdy G, Vida M, Hutterer I. Különböző salicyl-készítmények hatása gyulladáso és egyéb mozgásszervi betegek vércukrára. *Orvosi Hetilap* 1961;102:1213-6.
70. Gáspárdy G, Vida M, Bányai B. Reumás betegek salicyl-intoleranciája. *Orvosi Hetilap* 1961;102:1468-9.
71. Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963;ii:749-52.
72. Rowe PC, Valle D, Bruislow SW. Inborn errors of metabolism in children referred with Reye's syndrome. *A changing pattern*. *JAMA* 1978;260:3168-71.
73. Link LP, Overman RS, Sullivan WR, et al. Studies on hemorrhagic sweet clover disease: hypoprothrombinemia in rats unduced by salicyl acid. *J Biol Chem* 1943;31;147-63.
74. Govan CD. The effect of salicylate administration on the prothrombin time. *J Pediatr* 1946;29:629-36.
75. Gibson PC. Salicylic acid for coronary thrombosis? *Lancet* 1948;ii:965.
76. Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular disease. *Lancet* 1949;ii:1172-4.
77. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950;4:95.
78. Craven LL. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the non-specific profilaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J* 1953;75:38-40.
79. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956;78:213-5.
80. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-5.
81. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997;24 (Suppl49):1-19.