

Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1934. évi szept. 8-j, 36. számából.

A Ferenc József Tud.-Egyetem gyermekklinikájának (igazgató: Kramár Jenő ny. r. tanár) és belgyógyászati klinikájának (igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár) közleménye.

Az alfa-dinitrophenol therapiás veszélyei.

Irták: *de Châtel Andor dr.* és *Motika Jolán dr.*

Az alfa dinitrophenol (di. ph.) alapanyagcserét fokozó hatására 1931-ben Mayer francia, majd az elmúlt évben Cutting, Mehrrens és Tainer amerikai szerzők hívták fel a figyelmet és utóbbiak ajánlották először e szert nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatok alapján az alapanyagcsere csökkenésével, a szellemi tunyasággal járó elhízások, hypothyreoidismus gyógyítására. Kellő adagban nyújtva, a di. ph. ugyanis rövid idő alatt jelentékeny súlycsökkenést eredményezhet, anélkül, hogy a beteg étkezését különösebben meg kellene szorítani. Hatásának módjára ezen szerzők kiterjedt kísérleti munkája adott felvilágosítást, amennyiben megállapítást nyert, hogy a di. ph. a sejtekben lejátszódó oxydatiós folyamatokat fokozza, ami az alapanyagcserének emelkedésével jár. A hatás a központi idegrendszerrel független, közvetlen sejt-hatás, amit az izolált szöveteken, továbbá az idegrendszer kikapcsolásával végzett kísérletek bizonyítanak. Toxikus adagokra — testsúlykg-onként 2—3 ctg-on felül — az oxydatiós folyamatok ezen fokozódása a testhőmérsékletnek igen jelentékeny, 44—45 fokra emelkedésével, nagy tachypnoeoval, erős izzadással jár, ami rövidesen halálos, a hullamerevség pedig lényegesen gyorsabb. A vizsgálatok megállapították, hogy ezen nagyfokú hőemelkedés a hőközponttól teljesen függetlenül következik be, amennyiben poikilotherm állatokon is észlelhető, továbbá, hogy nincs fokozott izomműködéshez kötve, mint pl. a strychnin után, mert kurarizált állatokon sem marad el. A mérgezett állat izomglikogénje erősen megfogy, azonban a respiratiós quotiens leszállása bizonyítja, hogy a fehérjék és zsírok elégeése még erősebben fokozódik. Az alfa dinitrophenol kisebb, kg-onként 3—5 mg-os adagjaira a felsorolt tünetekből csak az alapanyagcserének kb. 30—40%-kal emelkedése figyelhető meg, amely 12—24 órán

belül lezajlik és különösebb utókövetkezményekkel nem jár.

Fentnevezett amerikai szerzők 113 betegen végzett kísérleteik alapján a di. ph. therapiás használhatóságáról oly. értelemben nyilatkoznak, hogy kellő óvatossággal, testsúlykilogrammonként napi 1 mg-on kezdve, 3—5 mg-ig emelhető adagokban nyujtva, a szer igen biztosan meghozza a várt eredményt, a testsúlynak hetenként 1—1.5 kg-al csökkenését és a szellemi functiók élénkülését. Ilyen adagolás mellett hónapokig szedhető és csak ritkán figyelhető meg kellemetlen mellékhatások. Ezek között jelentőséggel bír bizonyos bőrkiütések megjelenése, továbbá ízérzési zavarok, melyek a beteget az édesnek a sóstól megkülönböztetésére képtelenné teszik. Előbbi szövödmény 7, utóbbi 3%-ban fordult elő, a tünetek azonban a szer elhagyása után néhány hét alatt spontán visszafejlődtek. Állatkísérleti tapasztalataik alapján ellenjavaltnak tartják a kezelést cukorbetegeken.

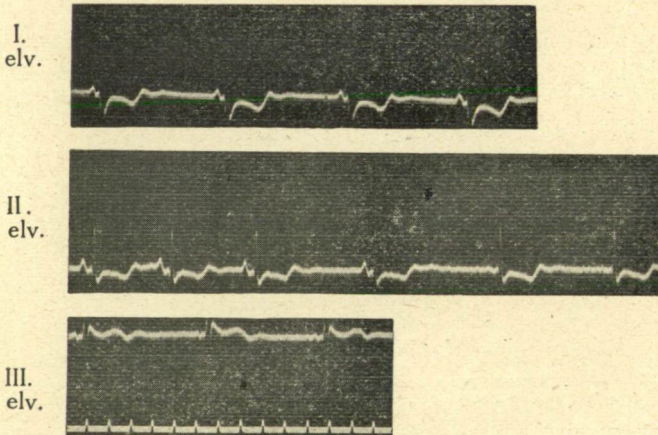
Ilyen tapasztalatok után nem csoda, hogy a di. ph. mint soványítószer Amerikában rövidesen elterjedt, annál is inkább, mert kiszolgáltatása egyes helyeken nincs orvosi rendelethez kötve. Ennek eredménye lett azután az a három halálos mérgezés, melyről az amerikai irodalom az elmúlt félv folyamán beszámolt, és amelyeket különösen az a körülmény tesz aggasztóvá, hogy közülük egy therapiás adagra, orvosi ellenőrzés mellett, egy másik a therapiás adag kétszeresére következett be, és csak a harmadik esetben nyert kétségtelen megállapítást, hogy a beteg tévedésből igen nagy adagot (5 g) vett be egyszerre. A mérgezés kórképe az állatkísérletektől eltekintve sem volt ismeretlen, mert már a háború alatt a francia municiógyárakban igen gyakran előfordult. Tünetei a kísérleti állatokról mondottakkal egyezőek: igen magas láz, izzadás, szapora légzés és pulsus, acidosis és comatosus állapoton keresztül a halál. A létrejövő kórbonctani elváltozások nem sok jellemzőt mutatnak: vérbőség és vizenyő a tüdőben, vérzések a szívbelhártya alatt, a májsejtek elzsírosodása, továbbá elfajulások és elhalások a vesecsatornák hámjában, a szívizomzat nagyfokú fragmentációja. Ellenszere eddig ismeretlen, a tüneti kezelésként alkalmazott hideg fürdők, bőséges folyadékbevitel és intravenásan cukor adagolása eredményt nem mutatnak.

Az alfa dinitrophenollal szemben egyes egyének különösen érzékenyek, amit a vizsgálók már a kísérleti állatokon is észleltek. A municiógyárakban előfordult mér-

gezések vizsgálatakor úgy látszott, hogy a tuberculotikus, vesebajos, malariás, rheumatikus és májbetegségekben szenvedő egyének mutatnak csökkent ellenállóképességet, míg az amerikai szerzők egyéb magyarázat híján különös „allergiát” vesznek fel.

Az elmondottak után érthető, hogy azon egy esetben, melyben a szegedi gyermekklinikán a di. ph.-t alkalmaztuk, a beteget állandóan a legszigorúbban ellenőriztük. Hogy elővigyázatosságunk nem volt hiábavaló, azt éppen a vázolandó megfigyelésünk igazolta. A beteg kórtörténete röviden a következő:

B. K. 3 és fél éves leánygyermek, 3 éves korában pubertas praecox tünetei között és nagyfokú elhízásban betegedett meg. A klinikai felvételkor (1932. IV. 1.) testsúlya 29 kg, hossza 86 cm volt, kövérsége minden mozgásra képtelenné tette. Miután biztos támpontunk sem a corpus p'neale, sem a mellékvese vagy az ovarium megbetegedésére nem volt, az alapanyagcsere azonban $31\times$ csökkenést mutatott, pajzsmirigykivonatokkal próbálkoztunk. Ilyenek etetése lényeges



1. ábra. A beteg Ekg-felvétele a kezelés 6. hetében. Balszív-túlsúly. $T_1 T_2$ negatív—positív biphazisos. A II. elv.-ben nagyfokú sinus-arythmia, escaped beat-ekkel. Időjelzés 1/5 sec.

eredményhez nem vezetett, az 1933. május és szeptember között többször megismételt injectiók thyroxinkúra (napi 0.5—3 mg) után azonban a testsúly fokozatosan 18 kg-ig csökkent, az alapanyagcsere +15-re emelkedett, a gyermek szellemileg élénkebb lett és járni kezdett. 4 éves korában szülői hazavitték. 4 hónapi otthonlét alatt testsúlya ismét 2 kg-al gyarapodott, szellemileg ellustult; a thyroxinkezelést ekkor

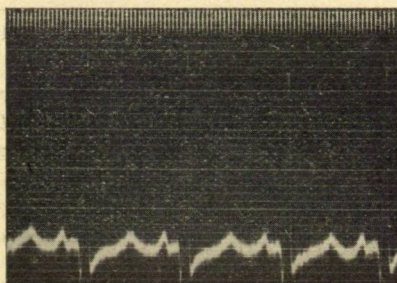
június, július, augusztusban megismételtük, de az hatástalan maradt. Ezután (1934. I. 26.) kezdtük meg az alfa dinitrophenol alkalmazását, egyidejűleg nyújtott k's adag pajzsmirigykivonat mellett. A kúrát napi 10 mg di. ph.-al indítottuk meg, mely adagot azonban, miután a testsúlyra semmi befolyást nem gyakorolt és egyéb melléktünet sem mutatkozott, 19 nap leforgása alatt napi 120 mg-ra emeltük. Ezen adag (per k' 6 mg) megfelel az amerikaiak által legmagasabb therapiás dosisként megjelölt mennyiségnek. A kezelést ekkor abba hagytuk, mert a beteg vizeletében fehérje és vörösvérsejtek jelentkeztek. A vizelet néhány nap alatt ismét tiszta lett és a szív működése most, miután a pajzsmirigy adagolását is elhagytuk, 130-ról leszállt 90-re percenként. Az ekkor készült ekg-felvétel balszívtűsúlyt és az ST-szakasznak kisebb deviatióját mutatta, a II. elvezetésben alacsony T-hullámmal. A di. ph. elhagyása után a vizeletből a fehérje eltűnt, az üledék is negatívvá vált, pulsusa a szokottnál alig alacsonyabb, ritmusos. Ezek után III. 6. a di. ph. adagolását újból megkezd-tük, de most már fokozott óvatossággal, 10, majd 20 mg-os napi mennyiségekben. A kezelés, bár egy hónapon keresztül folytattuk, a testsúlyra és alapanyagcserére ezúttal is teljesen hatástalan maradt, a fehérjevizelet azonban ismét jelentkezett, sőt a beteg ismét bradykardiás és feltűnően arythmiás lett. Az ekg-vizsgálat nagyfokú sinus arythmiát talált, intra-aurikularis vezetési zavarral és az ingerképződés kiindulópontjának ingadozásával, escaped beat-ekkel. Lényeges változások állottak be ezenkívül a T-hullámban és ST-szakasz alakjában, amennyiben előbbi az I. és II. elvezetésben kifejezetten negatív biphasis lett, az ST-szakasz pedig erősen ívelt és deviáló. Mindezekre tekintettel a kezelést teljesen abba hagytuk, különösen, miután a beteg szellemileg nem hogy élénkebb, de hátrózottan tünőbb lett és ezért ismét csak pajzsmirigykivonatok etetésére szorítkoztunk. A bradykardia ezután csakhamar megszűnt, az arythmia eltűnt és 1 hónap leforgása után a T-hullám elváltozásai is visszafejlődtek, míg a fehérjevizelet még ma is (a gyógyszer kihagyása után 2 hónappal) fennáll.

Röviden összefoglalva tehát: esetünkben az alfadinitrophenol 19 nap alatt a legmagasabb therapiás adagig emelkedve sem eredményezett súlycsökkenést és alapanyagcsere emelkedést. Ezzel szemben azonban a vizeletben fehérje és vörösvérsejt mutatkozott, a beteg szív működése bradykardiás és arythmiás lett, az elektrokardiogramm pedig olyan elváltozást mutatott, melyek a szívizom ártalmára utalnak. 15 nap elteltével, mely idő alatt a toxikus tünetek visszafejlődtek, újból próbálkoztunk a szerrel, most már még óvatosabban, napi 10—20 mg adagban, azonban a fehérjevizelet és a szívtünetek ilyen kis adagok mellett is újból jelentkeztek.

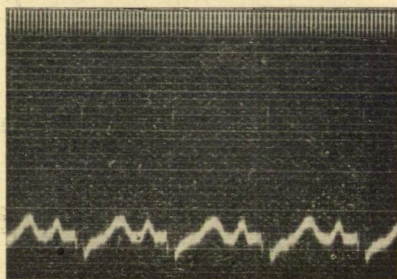
Miután az amerikai szerzők di. ph. adagolás folyamán végzett elektrokardiogramm vizsgálatokról nem tesznek

említést, fontosnak tartottuk annak eldöntését, hogy az észlelt elektrokardiogramm-eltérések valóban az alfa dinitrophenolkezelés következtében keletkeztek-e, ezért állatkísérlethez folyamodtunk.

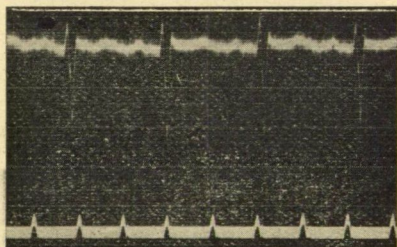
I. elv.



II. elv.



III. elv.



2. ábra. A beteg Ekg-felvétele 5 héttel a kezelés félbeszakítása után. A frequentia lényegesen nagyobb, balszívútlás, ST-szakasz az I. és II. elvezetésben kissé a 0-vonal alatt.

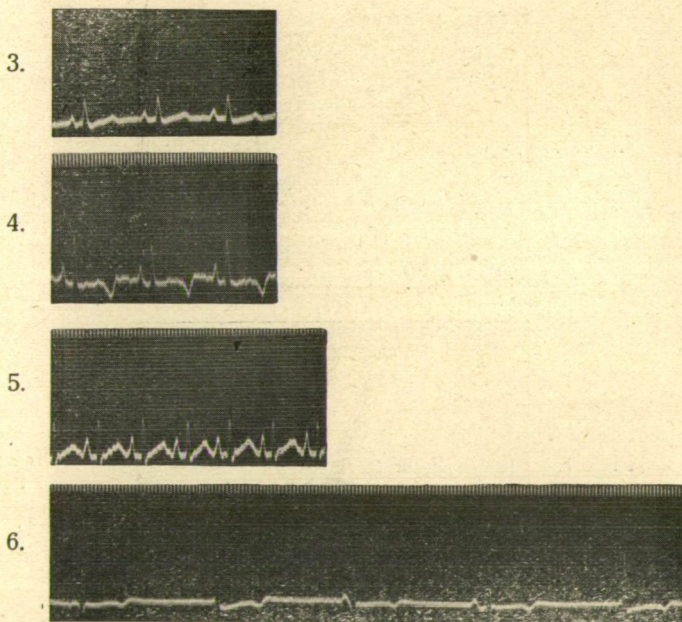
8 macskának naponta di. ph. vizes oldatát bőr alá fecskendeztük, kg-ként 10 mg-os adagban és az állatok szív működését ekg útján ellenőriztük. A 9 közül kettő egy héten belül elpusztult anélkül, hogy az ekg jellemző elváltozást mutatott volna. 2 megmaradt szintén ekg elváltozás nélkül, míg a hátralévő 4 állatban 2—3 héten belül csaknem ugyanazon elváltozásokat észlelhetők, mint betegünkben. A T-hullám



negatív lett, a szívműködés megritkult és egy esetben az arythmiának a betegben észlelthez egészen hasonló formája keletkezett, „escaped beat”-ekkel.

Ezen megállapítások után kétségtelenné vált, hogy betegünk elektrokardiogramváltozásai az alfa dinitrophenolnak tulajdonítandók és nem véletlen folytán állottak elő.

Észleleteinkből azt a tanulságot kell levonnunk, hogy az alfa dinitrophenol még a legmagasabb therapiás dosis mellett is hatástalan lehet úgy az alapanyagcserére, mint a testsúlyra. Emellett azonban olyan tünetek jelentkezhetnek, melyek a szívizomzat és a vesék ártalmazottságára utalnak, úgy, hogy ilyen kezelés alatt elengedhetetlen a legteljesebb orvosi ellenőrzés.



3. ábra. 2. sz. macska felvétele a kezelés előtt. II. elv.

4. ábra 2. sz. macska felvétele a kezelés 4. hetében. T-hullámok negatívak. Időjelzés 1/50 sec.

5. ábra. 4. sz. macska felvétele a kezelés előtt.

6. ábra. 4. sz. macska felvétele a kezelés 4. hetében. T-hullámok negatívak. P-hullámok alakja, valamint az átvezetési idő ingadozik. Ahol a pitvari complexum teljesen hiányzik, escaped beat-ek jelentkeznek. (Sino-auricularis block?)

Közleményünkkel főleg azért akartuk felhívni a magyar orvosi körök figyelmét, mert az alfa dinitrophenolt mint „ártalmatlan“ soványító szert ma már szeltében hirdetik, továbbá, mert beszerzése ezidőszerint még orvosi előírás nélkül is lehetséges.

*

Vizsgálataink lezárása után a szegedi belgyógyászati klinikán 39 é. nőbeteg jelentkezett, aki orvosa előírása szerint 5 héten keresztül, ezidőszerint meg nem állapítható mennyiségű alfa dinitrophenolt szedett. A kezelés folyamán a betegen rövidesen viszkető bőrkiütések, kifejezett ízérzési zavarok és rekedtség jelentkeztek. A beteg állandóan erősen izzadt, hőmérséklete 38 fok körül mozgott, 101 kg testsúlyából azonban csak a kezelés 4. hetében kezdett összesen 10 kg-ot leadni, midőn a gyógyszer teljesen étvágytalanná tette. Vizeletében kevés fehérje és vörösvérsejtek mutathatók ki. Az elvégzett elektrokardiogramm-vizsgálat alacsony kilengéseket és balszívűt súlyt mutatott, mely lelet azonban korábbi felvételek hiányában nem értékesíthető.