

# **A diureticumok története**

*History of the diuretics*

Radó János

Levelezési cím:  
Dr Radó János  
1065 Budapest  
Hajós utca 25.

**ÖSSZEFOGLALÁS** Már Paracelsus használta az 1500-as években a kalomelt higanyos diureticumként, de azt „hivatalosan” csak Saxl és Heilig fedezte fel 1920-ban. Bár a chlorothiazid (1957) és a spironolacton (1957) is mindmáig rendkívül hasznos diureticumok, minden idők legjobb diureticus vegyülete a furosemid (1964). Figyelemreméltó, hogy mennyi diureticumot fedeztek fel 1920 és 1964 között és milyen keveset azóta. A 3 „történelmileg” is nagy hiba, amit a diureticus kezelésben el lehet követni: 1.konyhasó adásával „fokozni” a diurezist, 2.elmulasztani a furosemid és thiazid együttes adását, ha az indokolt, 3.hyperkalaemia esetén bármilyen kálium megtakarító készítmény alkalmazása. A hazai diuretologia felismerései közé tartozik az alábbi 3: 1. a furosemid és thiazid együttes hatása (1967), 2.a „furosemid renographia” (1967) és 3. a glibenclamid diureticus hatása (1971). A szerző leírása a spironolacton által okozott hyperkalaemiás quadriplegia első tragikus esetéről (1966) előrevetítette a mai kor sok gyógyszerével kapcsolatos hyperkalaemiás szövődmény előfordulását. A diureticumok történetének ismerete elősegíti a gyógyszerek jobb használatát, a káros következmények elkerülését és a tévhitiek eloszlatását. Jó lenne, ha még jobb vegyületek felfedezését is elősegítené.

**SUMMARY** Already Paracelsus used calomel as a „mercurial diuretic” about 1500, though it was discovered „officially” only in 1920 by Saxl and Heilig. Although chlorothiazide (1957) and spironolactone (1957) are extraordinarily useful diuretics even now, the best diuretic compound of all times is furosemide (1964). It is remarkable how many diuretics were discovered from 1920 to 1964 and how few since then. The three historically biggest mistakes in diuretic therapy are 1. To „enhance” the diuretic effect by the administration of salt. 2. To avoid the concurrent administration of the furosemide and the thiazide when it is justified .3. the administration of any potassium-sparing drug in the presence of hyperkalaemia. The following three contributions are belonging to the Hungarian diuretology: 1. Effects of the concurrent administration of furosemide with a thiazide (1967), 2 „furosemide renography” (1967), 3. The diuretic effect of glibenclamide (1971). The description of the first tragic case of hyperkalemic quadriplegia associated with spironolactone by the author (1966), predicted the occurrence of hyperkalaemic complications associated with several drugs administered nowadays. The knowledge of the history of diuretics may enhance the better use of these medicines, to avoid the harmful consequences and to dissolve the pitfalls. We desire, should it enhance the discovery of even better diuretic molecules.

A **gyógyszeripar** minden eddigi teljesítményét figyelembevéve ma valószínűnek látszik, hogy nincs egyetlen olyan gyógyszercsoport sem, mely annyi beteg életét oly sokkal hosszabbította volna meg mint a diureticumok. 1920 óta, 82 éve rendelkezünk biztonságos diureticumokkal, a higanyos diureticum majdnem olyan jó és majdnem olyan biztonságos volt mint a furosemid. A *“higanyos diureticumot”* már az 1500-as években Paracelsus is használta kalomel (mercurochlorid) formájában. Ez a vegyület kissé toxicus volt, de messze nem annyira mint a vizoldékony (mercurichlorid) szublimát. A híres londoni kórház *“Guy’s Hospital Pill”-jének* is alkotórésze volt a kalomel, mely ezen kívül digitalist és squill-t tartalmazott, utóbbi egy scillarenszerű glikozida. A higanyos diureticum tulajdonképpen felfedezése előtt 34 évvel, 1886-ban, egy zseniális magyar belgyógyász-ideggyógyász Jendrassik Ernő már alkalmazta. Egyik cikkének címe: *“Das Calomel als Diureticum.”*(1), míg a másiknak *„ Weitere Untersuchungen über Quecksilberdiurese „*(2) vagyis a *„higanyos diurezis”* kifejezést is ő vezette be a szakirodalomba. A kalomelnél még kevésbé toxicus Hg vegyület előállítására készített, -az Erlich által 1910-ben felfedezett- salvarsan sikere a syphilis terápiájában. A salvarsannak a mintájára- szerves fém (Hg) vegyületet keresve- állították elő 1917-ben a Novasurolt. Wenkebach világhírű kardiologus, bécsi klinikáján 1919-ben egy congenitalis syphilises, nem oedemás fiatal nőbetegnek Novasurolt adva, az ellátásában részvevő (azóta is ismeretlen nevű) nővér és egy Vogl nevű orvostanhallgató észrevette, hogy betegnek több lett a diuresise. Ezt írta le Saxl és Heilig 1920-ban (3). Ettől számítják a higanyos diureticum felfedezését. Bár a szerzőpáros a 20-as években még további közleményeket is megjelentetett erről a témáról, egyikben sem szerepel szerzőként a megfigyelést tevő orvostanhallgató. Vogl kivándorolt Amerikába és 30 év múlva, 1950-ben megírta az American Heart Journal-ban a higanyos diureticum felfedezésének történetét (4). Hazánkban, Fodor Imre (első János Kórházi főnököm) már 1923-ban írt a szívelégtelenségben szenvedő betegekben Novasurollal szerzett diureticus tapasztalatairól (5). 1924-ben előállították a mersalyt nevű vegyületet tartalmazó, Novasurol-nál előnyösebb, még kevésbé toxicus és igen hatásos higanyos diureticumot, theophyllinnel való kötésben Salyrgan fantáziánévén. Issekutz és Végh 1928-ban ismertették a magyar higanyos diureticumot Novurit néven (6). Erről 1948-ban **Issekutz azt** írta, hogy:

*”Novurittal a keringési elégtelenség okozta oedéma könnyen lecsapolható, mert a vizeletkiválasztást bámulatos mértékben fokozza. A novurit rendszeres használatával a szivbetegek élete évtizedekkel megnyújtható és ők rengeteg szenvedéstől szabadíthatók meg”*(7). A Salyrgan, Novurit után szerte a világban számos, más higanyos diureticumot is elő állítottak. A Mercuhydrin széles körben elterjedt, igen népszerű volt, a Chlormerodrin per os is adható volt és a Thiomerin –t subcutan is lehetett adni.

A higanyos diureticum bevezetése után röviddel, kiderült, hogy a betegek egy részében (novurit) rezisztencia fejlődött ki . Ez ugyan átmenetileg bizonyos beavatkozásokkal kiküszöbölhető volt (ammonium chlorid, majd Diamox etc.,) de a diureticum hatástalansága végül mégiscsak a beteg halálához vezetett. Fodor Tanár Úr, akinek az osztályán dolgoztam a János Kórházban 1954 és 1956 között, refractaer cardiális oedémában szenvedett és egy új eljárást próbált ki sajátmagán.. 1955-ben olvasta Schemm és Camara cikkét az Amer J Med Sci folyóiratban a refractaer cardiális oedéma ACTH kezeléséről (8). Ezen irodalmi adat alapján végzett önkísérletét leíró cikkünk vázlatát még látta, de az nyomtatásban csak 1956-ban a halála után jelent meg (9). A témát folytattam 1958-59-ben, más betegekben is vizsgálva az ACTH, a prednison és 6-methyl-prednisolon hatását refractaer cardiális oedémában (10,11). Az ezt követő évtizedekben, noha a jobbnál jobb diureticumok sorát fedezték fel, a diureticum rezisztencia problémája nem küszöbölődött ki, csak fokozódott. Ezt illusztrálják Ritz és mtsai, valamint Fliser és mtsai 1994 és 1997 között irt közleményei (12-14). Ők farmakokinetikai és farmakodynamiai eredetűeknek osztályozzák a diureticum rezisztenciát (12), melynek megoldására 6-féle lehetőséget vesznek számításba. Az egyik megoldási mód, mely talán a legnehezebb helyzetekből való kimozdulásra szolgál, a **thiazidvegyületek és a kacsdiureticumok kombinációja** (13,14).

Érdekes, hogy ez az eljárás, -mely annyi beteg számára tette lehetővé a korábban „kezelhetetlen” oedéma lecsapolódását-, hazánkban hosszú ideig mellőzve volt. Valószínűleg azért, mert túlértékelték a thiazidok glomerulus filtráció csökkentő hatását, valamint a veselégtelenségben való „hatástalanságát”. Ma már tudjuk, hogy a furosemiddel való hosszantartó kezelés csökkenti ezen diureticum saját hatékonyságát, de ugyanekkor a distalis tubulusok anatomiai és funkcionális befolyásolásával megnöveli a thiazid vegyületekre adott választ. A

kétféle diureticum eltérő támadáspontjára és az együttes adás megnövelt hatására vonatkozólag már 1967 és 1969 között is közöltünk adatokat (15,16) és ezeket az eredményeket később több ízben is megerősítettük (17-21). Több neves külföldi szerző sem látja másképp a diureticum kombináció értékét (22-24).

A **diureticumok felfedezésének** sokat köszönhetnek a vesephysiológiai és renalis pharmacológiai ismereteink. Diureticumok alkalmazásával alapvető vesefunkciók tárultak fel. Gondoljunk csak az osmotikus diureticum, a mannitol alkalmazásának jelentőségére a vese concentráló és higitó működésének tisztázásában. Másrészt Korányi felfedezése (25) és Homer Smith tanítványainak kutatásai (26) alapján a modern vesefunkciós vizsgálatok lehetővé tették, - elsősorban a szabad víz clearance technika bevezetésével-, a diureticumok támadáspontjának, hatáshelyének felderítését Magunk is sok éven keresztül használtuk ezt a lehetőséget a diureticumok támadáspontjának vizsgálatára (27-32).

A **carboanhydrase-gátló diureticumokat** véletlenül fedezték fel a múlt század 30-as éveiben, az antibakteriális célból alkalmazott szulfonamid bicarbonaturiát és acidosist okozó hatása alapján (33). 1949-ben adtak először cardiális decompensációban szenvedő oedémás betegnek diureticus célból szulfonamidot (34), majd előállították a molaris alapon 100x erősebb **carboanhydrase-gátló diureticumokat** (35). 1954 és 1958 között kizárólag carboanhydrase-gátló vegyületek voltak a „szájon át adható” diureticumok (ha a higany vegyületek kivételes formáitól eltekintünk). Erős diureticus hatás elérése céljából azonban a higanyvegyületet carboanhydrase-gátlóval kellett kombinálni.

A carboanhydrase-gátló vegyületek (pl. acetazolamid, Diamox, Fonurit) annyira fontosnak látszottak, hogy újabb diureticumok előállítása céljára növelni akarták ezt a gátló hatást. A legkézenfekvőbb módszer a carboanhydrase-gátlás növelésére az volt, hogy egy szulfonamid csoport helyett *két* csoportot kivántak „ragasztani” a molekulára, mivel a szulfonamid csoportnak tulajdonították a carboanhydrase-gátló befolyást. Ezen tévedés alapján fedezte fel Novello és Sprague a **chlorothiazidot**, melynek carboanhydrase gátló hatása ugyan csekélyebb volt mint az acetazolamidé, de annál bőségesebb diuresist, nátrium és chlorkiválasztást eredményezett (36). Mindazonáltal, a per os is és intravénásan is adható chlorothiazid sokkal gyengébb diureticum volt, mint a higanyos diureticum. Előbbi a glomerulus filtratum 3-5 %-ánál kevesebb diuresist

eredményezett, míg az utóbbi 20 %-ot is. Annak idején a higanyos diureticumot kellett chlorothiaziddal vagy/ és carboanhydrase gátlóval kombinálni, ha erős hatásra volt szükség. Számtalan chlorothiaziddal analog diureticus hatású vegyületet állítottak elő, melyeket a közös támadáspont jellemez. Ezek a diureticumok *mind* a distális nephronban a corticális higitó segmentumban hatnak, vagyis a distális kanyarulatos csatornában, ahol a higitó működést gátolják maximális fenntartott vízdiurezis alatt (azaz csökkentik a szabad víz clearance-t), de nem érintik a concentráló működést (vagyis az osmotikus diurezis alatt maximális antidiuresisben meghatározott szabad víz reabsorptiót) /15,16,27-32/. Ezért ezt a diureticum csoportot a chlorothiazid után „thiazid-vegyületeknek” nevezték el, -hatástani alapon-, holott tagjai kémiaailag nagyon is különbözőek. Az elnevezés klinikai célra tökéletesen bevált, tudományosan azonban nem szabatos.

Az ethacrynsavat előállító koncepció is valószínűleg téves volt. Ugyanis „jó” higanyos diureticumot akartak előállítani, azaz higany nélkülit. Azt feltételezték, hogy a higany diureticus hatása a sulfhydril csoportokhoz való nagy affinitáson alapszik, ami azonban korántsem bizonyított. Ilyen megközelítéssel hozta létre az ethacrynsavat 1965-ben Amerikában Beyer munkatársaival (37) Így sikerült az **amerikai kacs-diureticumot** felfedezniök. Ugyanekkor Európában hasonló módszerrel, ahogy Domagk felfedezte a szulfonilamidokat, végig vizsgáltak számtalan kész vegyületet diureticus hatás szempontjából, így rengeteg szulfamoylbenzoésav származékot, az anthranylsav rokonvegyületeit és így jutottak el minden idők legjobb és leghatékonyabb diureticumjához a **furosemidhez, az európai kacs-diureticumhoz** (38).

A **szulfonamid típusu diureticumok talán a** legfontosabbak. Ezek közül is a **heterociklusos vegyületek**, amelyek közül a **benzthiadiazin**-okról kapta a csoport a thiazidvegyület nevet (chlorothiazid, hydrochlorothiazid, bendroflumethiazid, cyclopenthiazid etc.) Thiazidoknak nevezzük a kémiaailag teljesen eltérő, de hatástanilag azonos **phtalimidin** diureticumokat is. A chlorthalidon és metolazon (68) tartozik ide, ezek rendkívül jelentősek speciális hatásaiknál fogva. A chlorthalidon a leghosszabb hatású thiazid vegyület, 72 órán át hat. A metolazon arról nevezetes, hogy a hosszú hatása mellett erős is. Ezt a tulajdonságát annak köszönheti, hogy mind a proximális tubulusban, mind a distális tubulusban van támadáspontja és így a kacsdiureticumokkal való kombinációban gyakorlatilag az egész nephront lefedő

hatása van. Igen jelentős a chronikus veseelégtelenségben fennálló rezisztens oedéma és hypertonia leküzdésében.. Előszeretettel alkalmazzák az amerikai klinikusok. A „thiazid”-ok közül a **benzamid** csoport pedig azért jelentős, mert a fő képviselője az *indapamid*, vasodilatációs diureticum, hatóanyaga a Pretanixnak (63). A **sulfamoylbenzoosavas származékok** jelentőségét sem kell hangsúlyozni, ezek közé tartozik a furosemid és a többi kacsdiureticum, a bumetanid, piretanid, azosemid, torasemid, muzolimin. A gyógyszerpiacról kivonták az azosemidet és muzolimint. Utóbbiért különösen kár, mert ez volt az egyetlen olyan kacsdiureticum mely nem a tubulus lumen felől hatott, azaz a tubulus sejtek apicalis felszínére, hanem a peritubuláris vérből egyenesen a tubulussejtekhez diffundált kívülről a sejtek basolaterális felszínére és így a legdiureticum rezisztensebb állapotban is eljutott a célpontra. A bumetanid nagyon erős hatása, a piretanid hosszú hatása és kálium spóroló, a torasemid pedig annyira hosszú hatása, hogy még az essentialis hypertonia kezelésére is alkalmas.

**A nem szulfonamid típusu diureticumok pedig azért fontosak, mert szulfonamid allergiás betegeknek is adhatók** Ilyen nem szulfonamid diureticum az erthacrynsav, melynek egy kevés kémiai átalakítással -különös módon- thiazid vegyület származéka van, a **tycrinafen**(tienilsav) Utóbbi mint *uricosuricus* nem szulfonamid thiazid vegyület különösen ígéretes volt, de gyakori májkárosodásokat okozó mellékhatása miatt az USA-ban bevonták, Franciaországban azonban még sokáig használták(ják?). A torasemid szulfonamid kacsdiureticum nem (!)szulfonamid származéka a **triflocin**, szintén kacsdiureticum Elvileg rendelkezünk tehát *nem szulfonamid* típusu thiazidvegyülettel is (tycrinafen) és *nem szulfonamid* típusu kacsdiureticumokkal is (ilyen az ethacrynsav és a triflocin, de ezek mellett az etazolin is, mely a gyógyszerpiacról valószínűleg azért tűnt el, mert nem volt jobb mint a furosemid). Mégegyszer hangsúlyozzuk, hogy a kevés *nem szulfonamid típusu* diureticum azért fontos, mert szulfonamid allergiás betegeknek is adható.

A **progesteron az** aldosteron vesehatását ellensúlyozó natriureticus és diureticus befolyása már régóta ismert volt, amikor az ennek az alapján indított kutatások *steroidális laktonok* előállítását és ezek között a **spironolacton** felfedezését eredményezték (Kagawa és Cella, 1957). A spironolacton (Aldacton), és ennek egyik fő metabolitja a canrenon, ill. ennek egy (vizben oldható és ezért intravénásan is adható) kálium sója a kálium canrenoat (helytelenül intravénás

aldactonként ismeretes) olyan –diureticumként is használatos vegyületek- melyek az aldosteron competitiv antagonistái, u.n. „antialdosteronok” vagyis kizárólag csak aldosteront termelő mellékvesekéreg jelenlétében hatásosak (39). 1965-ben előállítottak hasonló kálium spóroló pteridin vegyületeket (pl a triamteren) melyek mellékvesekéreg nélkül is hatásosak (40). E diureticumok fő mellékhatása a **hyperkalaemia**. 1966-ban a világirodalomban első ízben észlelt, spironolacton által okozott hyperkalaemiás quadriplegia esetünkben diabeteses nephropathia volt az alapbetegség, a beteg légzészénulásban meghalt. (41) Egy következő beteget aki szintén diabeteses nephropathiában szenvedett, a spironolacton által okozott hyperkalaemiás quadriplegiából sikerült megmenteni (42). A **hyperkalaemia** és a számos gyógyszer által okozott hyperkalaemiás quadriplegia, valamint szivmüködési arrhythmia viszonylag gyakori, rettegett szövődménnyé vált (43-54).

A diureticumok bizonyos mellékhatásait a hypokalaemiát (55), hypercalcaemiát (56) és antidiuresist (57) okozó befolyásait is felhasználták therápiás célra a hyperkalaemia, hypocalcaemia és a nephrogen diabetes insipidusos polyuria leküzdésére.

A régebbi antidiabeticumok közül a chlorpropamid vasopressin-szerű antidiureticus hatása ugyancsak bevált a diabetes insipidus kezelésében (57). Ezért az újabb antidiabeticumok pl a glibenclamid antidiureticus hatása várható volt, de éppen az ellenkezőjét tapasztaltuk. A glibenclamid diureticus hatásának (diabetes insipidusos betegeinken való) felfedezése (58,59) végül is az u.n. **eukalaemiás diureticum koncepciójának megalapozásához vezetett (60,61)**.

### 1.táblázat

#### DIURETICUMOK FELOSZTÁSA I.

(hatásmód szerint)

- 1.osmotikus diureticumok
- 2.carboanhydrase-gátló vegyületek
- 3.thiazid-vegyületek
- 4.kacs-diureticumok
- 5.kálium-megtakarító vegyületek

### 2.táblázat

#### DIURETICUMOK

#### FELOSZTÁSA II

(kémiai alapon I.)

- 1.higanyos diureticumok
- 2.xantin származékok
- 3.osmotikus diureticumok
- 4.szulfonamid diureticumok
- 5.nem szulfonamid diur.-ok
- 6.kálium-megtakarító d.-ok
- 7.dopamin agonisták



**3.táblázat****DIURETICUMOK FELOSZTÁSA III.**

(kémiai alapon II.)

*szulfonamid diureticumok***1.carboanhydrase-gátlók****2.heterocyclusos vegyületek****a.benzothiadiazin(chlorothiazid,hydrochlorothiazid,bendroflumethiazid)****b.phtalimidin(chlorthalidon,metolazon)****c. benzamid (indapamid)****3.sulfamoylbenzoesavszármazékok(furosemid,bumetanid,torasemid,piretani d,azosemid,muzolimin)**

Az 1.-3. táblázat a diureticumok felosztását mutatja hatástani (1.táblázat) és kémiai (2 és 3.táblázat) alapon. A xantin származékok a coffein, theobromin, és theophyllin ma már nem annyira fontosak. A dopamin agonisták(2 táblázat) és az indapamid (3.táblázat) diureticum és vasodilatator együtt (62,63). Ma a legfontosabbak –a kálium megtakarító vegyületek mellett- a szulfonamid diureticumok, melyekkel kapcsolatosan sok minden nem fért a jelen áttekintésbe, ezért további munkákra utalunk (64-69).

**4.táblázat****A DIURETICUMOK FELFEDEZÉSE****V 1920 HIGANYOS DIURETICUM****V 1954 ACETAZOLAMID****V 1957 CHLOROTHIAZID (1958)****V 1957 SPIRONOLACTON (1960)****V 1961 TRIAMTEREN (1965)****V 1965 ETHACRYNSAV****V 1964 FUROSEMID (1965)**

A diureticumok felfedezésére vonatkozó összefoglaló, 4. táblázatunkból látható, hogy a legfontosabb diureticumokat 1920-tól 1965 ig 45 év alatt fedezték fel. Ehhez mérve a következő 40 évben nem túl sok jelentős történt a diureticumok *előállítására* vonatkozólag. Talán kissé más a helyzet a diureticumok *használatával* kapcsolatban, így születtek jelentős klinikai tapasztalatok refractaer oedémában és accelerált renalis hypertoniában a nagyobb

adagok, a különféle kombinációk és az intravénás tartós infúziók kipróbálása kapcsán, erről a korábbiakban már szó esett. **A diureticumokat megpróbálták diagnosztikus célra is felhasználni, így született a „furosemid (Lasix) renographia” 1967-ben (70).** Sok év múlva ujralfedezték ezt a módszert és amikor Michiganból az Ann Arbori egyetemről beküldték a Journal of Urology szerkesztőségének (71), leközltek azzal a szerkesztőségi kommentárral (72), hogy az első leírók európaiak és megnevezték a magyar szerzőket (70,73,74). Blaufox amerikai radiológus könyvében (75) a nukleáris orvostudomány vese-fejezetének kiemelt történelmi fejlesztései közé sorolja a „Lasix-renographia” felfedezését. 35 évvel később megjelent cikkeinkben (76,77) áttekintve a világ renális nukleáris szakirodalmát, megerősíthettük, hogy bármilyen nagyot is fejlődött ez a tudomány (beleértve a gamma kamera, UH,CT,MR, SPECT, PET etc. bevezetését) **a „furosemid (Lasix) renographia” funkcionális (dinamikus) jellegénél fogva a legalkalmasabb vizsgálóeljárás volt és maradt a húgyuti obstrukciók megállapítására..**

5.táblázat

### **DIURETICUS KEZELÉSBEN A 3 LEGGYAKORIBB TÉVEDÉS**

#### **V 1. REZISZTENCIA ESETÉN SÓINFUZIÓVAL”FORSZIROZOTT” DIURESIS**

#### **V 2.REFRACTAER OEDÉMÁBAN A THIAZID ÉS FUROSEMIDKOMBI- NÁCÓJÁNAK ELMULASZTÁSA**

#### **V 3.HYPERKALAEMIA ESETÉN SP, ACEI, AIIA, NSAID, BB, SÓPÓTSZER**

Végezetül, ha a diureticumok felfedezése óta eltelt hosszú idő legfontosabb tévedéseit akarom összefoglalni akkor a következő 3-at említem (5.táblázat). Mindennapos tapasztalat, hogy a hyponatraemiás hypochloraemiás betegekben gyakran hatástalanná válik a diureticus kezelés. Blumgart már 1932-ben leírta, hogy ha nagyobb az oedéma jobban hat a diureticum (78). A tévhit az, hogy a diureticum hatástalanná válását sós étel, sóinfúzió, hypertoniás só, forszirozott diuresis alkalmazásával kísérlik meg elhárítani. Weston és Escher már 1952-ben keserű tapasztalatokat szerzett hypertoniás konyhasó intravénás adásával (79). Refractaer oedémában az ilyen gyakorlat pusztán arra vezet, hogy a beteg oedémája és ascitese növekszik (54).

A 4. tévedés már nem szerepel, évtizedeknek kellett eltelnie, hogy lekerüljön a listáról. A tévhitet egy világhírű orvos Volhard alapozta meg, aki a 20-as években egy higanyos diurezis után meghalt beteg pattanásig feszülő ductus thoracicus alapján, a diureticumok extrarenális támadáspontját postulálta. Vagyis azt, hogy a vízajtók az extravasculáris (pontosabban az interstitiális) térből az érpályába mobilizálják a vizet. Így a szivbetegekben szivet megterhelő folyadékmennyiség szaporodik fel az érpályában. Ezért hosszú időn át tüdőoedémában tilos volt diureticumot adni. 1958-ban 44 évvel ezelőtt a British Heart Journal-ben megjelent munkánkban kimutattuk (80), hogy Novurit diuresisben a vénás nyomás drámaian esik, ami arra utalt, hogy a higanyos diureticum tüdőoedémában életmentő lehet. Sok más orvos és kutató is küzdött ezen felfogás sikeréért és ma senki sem állítja az ellenkezőjét. **Ez megalapozta azt a meggyőződésemet, hogy nemcsak jó diureticumaink vannak, de előrehaladás is van bizonyos tévhitek kiküszöbölésében. Ez viszont reménykelt a további tévhitek eloszlatására vonatkozólag is.**

#### Irodalom

- 1.Jendrassik E: Das Calomel als Diureticum.Deutsches arch. F. Klin. Med. 38:499-524, 1886.
- 2.Jendrassik E: Weitere Untersuchungen Über Quecksilberdiurese. Deutsches Arch. F. Klin. Med. 47:226-288, 1891.
- 3.Saxl P, Heilig R: Über die diuretische Wirkung von Novasurol.Wien. Klin. Wschr.33:943-944, 1920.
- 4.Vogl A: The discovery of the organic mercurial diuretics.Amer. Heart J. 39:881-883, 1950.
5. Fodor I: Über das Indikationsgebiet des Novasurols als Diuretikum. Medizinische Klinik , 20 sz. 1923.
6. Issekutz B és Végh 1928. Cit. Issekutz B (7)
7. Issekutz B Gyógyszerek és Gyógyítás Művelődés Könyvesbolt, Bp 1948
- 8.Schemm és Camara cit. Fodor et al.
- 9.Fodor I, Blumenfeld Gy és Radó J: A novurit-refractaer cardialis oedema ACTH kezelése és annak elméleti alapjai. Orv.Hetil.1956;107:349.
- 10.Radó JP, Blumenfeld,Gy: ACTH treatment for novurit resistant cardiac edema. Acta Med Scand 1958;160:15.
- 11.Radó JP, Blumenfeld Gy, Hammer S: The effect of prednisone and 6-methylprednisolone on mercurial diuresis in patients with refractory cardiac edema. Am J M Sci 1959;238:543.
12. Ritz E, Fliser D, Nowicki M, Stein G: Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant Suppl; 3:40-43, 1994.
13. Ritz E, Strzelczyk P: The alcoholic patient with an acute nephrotic syndrome and resistance to diuretics. Nephrol Dial Transplant 12:2455-2458, 1997.

14. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E: Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46:482-488.
- 15/a. Radó JP et al.: Actions of frusemide and a thiazide. *Lancet* 1967;2:465.
- 15/b. Radó JP, Borbély L: Site of action of frusemide *Lancet* 1968;1:June 29.
16. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L: A clopamid (Brinaldix) és furosemid (Lasix) támadáspontjának vizsgálata angiotensin infúzióval létrehozott antidiuresisben. *Orv Hetil* 1969; 110:1307-1310
17. Radó J.: Diureticumok. *Gyógyszereink* 1980;30:49-65.
18. Radó J: A diureticus terápiáról. *Gyógyszerpiac* 1997; 5:12-16..
19. Radó J.: Diureticumok vesebetegségekben . *Hypertonia és Nephrologia* 1998; :118-126.
20. Radó J: Diureticumok antihypertensiv hatásmechanismusa. *Hypertonia-Nephrologia* 1998; 2:3-7.
21. Radó J: A diureticus kezelés indikációi és gyakorlati kivitelezése. *Hippocrates*.2002;4:14-17.
22. Brater CD: Drug-induced electrolyte disorders and use of diuretics. In: Kokko P, Tannen RL (eds): *Fluids and electrolytes*. Third Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1996. Pp. 693-728.
23. Brater CG: Diuretic therapy. *New Engl J M* 1998;339:387-395.
24. Wilcox ChS: Diuretics. In: Brenner & Rectors: *The Kidney*, Ed: Brenner BM. Fifth Edition, Saunders Co., Philadelphia, 1996. Pp. 2299-2330.
25. Korányi S: Az állati folyadékok osmosis-nyomásának élettani viszonyaira és kóros eltéréseire vonatkozó vizsgálatok. A betegvizsgálat egy új módszerének alapvonalai. Bp. Pallas 1896.
26. Wesson LG Jr, Anslow WP Jr: Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog. *Am J Physiol* 1948;153:465-474..
27. Radó J, Szende L, Borbély L: Effects of ethacrynic acid on specific renal functions without and during angiotensin infusion in man. *Arch International Pharmacodyn Ther* 1970; 186:142-154.
28. Radó J, Szende L, Takó J, Bános Cs, Borbély L: Further studies on the site of action of clopamide and furosemide. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1969; 9:99-103.
29. Radó J, Szende L, Takó J, Borbély L: Studies on the site of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1970; 10:375-381.
30. Radó JP, Borbély L, Takó J, Bános Cs: Effects of furosemide during antidiuresis and antinatriuresis induced by angiotensin. *Med. Pharmacol. Exp.* 1967; 17:373-377.
31. Radó JP, Borbély L, Szende L, Takó J: Changes in distal sodium reabsorption during angiotensin infusion in response to furosemide. *Pharmacology* 1968; 1:369-374.
32. Radó JP, Borbély L: Evidence for proximal site of action of intravenous ethacrynic acid (Lyovac-Edecrin) obtained during angiotensin infusion in diabetes insipidus. *Endokrinologie* 1970; 56:309-318.
33. Strauss MB, Southworth H: Urinary changes due to sulfanilamide. *Bull. J. H. Hosp.* 1938;63:41-45,
34. Schwartz WB: The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in CHF. *N Engl J M* 1949; 240:173-177,

35. Maren TH, Mayer E, Wadsworth BC : Carbonic anhydrase inhibition I. The pharmacology of Diamox Bull.J.H.Hosp1954;95,199-243,
36. Novello FC, Sprague JM: Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics J Am Chem Soc 1957;79:2028-2029,
37. Beyer KH, et al: Renotropic characteristics of ethacrynic acid:a phenoxy-acetic saluretic-diuretic agent. J Pharm Exper Therap 1965;147:1-22,
38. Muschaweck R, Hajdu P: Die salidiuretische Wirksamkeit der chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranylsäure. Arzneimittelforschung 1964;14:44-47,
39. Cella JA, Kagawa: Steroidal lactones. J Am Chem Soc 1957;79:4808,
40. Wiebelhaus et al: The diuretic and natriuretic activity of triamterene and several related pteridines in the rat. J. Pharmacol Exp Therap 1965;149:397-403,
41. Herman E, Rado J.: Fatal hyperkalemic paralysis associated with spironolactone. Observation on a patient with severe renal disease and refractory edema. Arch Neurol. 1966;15:74-7.
77. Rado JP. Successful treatment of hyperkalemic quadriplegia associated with spironolactone. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1988;26:339-45.
43. Rado JP, Marosi J, Szende L, Tako J.: Hyperkalemic changes during spironolactone therapy for cirrhosis and ascites with special reference to hyperkalemic intermittent paralysis. J Am Geriatr Soc. 1968;16:874-86.
44. Radó J, Tóth A, Haris Á. Az aldosteron szerepe a káliumkiválasztásban hipertensióval szövődött kronikus veseelégtelenségben (transtubuláris kálium grádiens). Orv.Hetil. 1997;138:2517-2520.
45. Radó J: Az angiotenzin vese hatásai emberben: az angiotenzin infúzió, az ACE-gátlók és receptor antagonisták vesehatásainak összevetése. Hypertonia és Nephrologia 2000;4:3-13.
46. Radó J, Haris Á: Hyperkalaemiák. Orv Hetil 1999;140:2611-2618.
47. Radó, J.: Izombénulás kálium anyagcsere zavar következtében. 2001. A hypokalaemiás és hyperkalaemiás paralysis előfordulásának összehasonlító elemzése az irodalom és saját tapasztalatok alapján. Hypertonia és Nephrologia 2001;5:202-208.
48. Haris A, Radó J: Kálium megtakarító diureticumok (spironolacton, triamteren, amilorid). Orv Hetil .1996;137:1907-1914.
49. Haris Á, Radó J: A transtubuláris kálium grádiens (TTKG) jelentősége a kálium anyagcsere rendellenességeinek diagnosztikájában. Orv Hetil 2000;141:385-391.
50. Haris, Á. Radó, J.: Patterns of potassium wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37:332-340.
51. Haris Á., Radó J: A transtubuláris kálium grádiens jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben. Hypertonia és Nephrologia 2000;4:93-99.
52. Dutta D, Fischler M, McClung A.: Angiotensin converting enzyme inhibitor induced hyperkalaemic paralysis. Postgrad Med J. 2001;77:114-5.
53. Patel P, Mandal B, Greenway MW. :Hyperkalaemic quadriplegia secondary to chronic diclofenac treatment. Postgrad Med J. 2001;77:50-1.
54. Radó J: Tévhittek (csapdák) a diureticus kezelésben Hypertonia és Nephrologia 2002;6: 86-96.
55. Greger R: Why do loop diuretics cause hypokalaemia? Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1799-1801.
56. Radó J: Diureticumok hypercalcaemiát okozó mellékhatása. Orv.Hetil.1982;123:159.

- 57.Radó J: Nephrogen diabetes insipidus. Orv Hetil 1998; 139:559-563.
- 58.Radó JP, Borbély L: Enhancement of polyuria by glibenclamide in diabetes insipidus. Lancet 1971; 2:216.
- 59.Radó J, Szende L, Borbély L, Marosi J, Juhos É, Takó J: Új antidiabeticum (glibenclamid) diuretikus hatása. Orv. Hetil. 1975;116:249-253.
- 60.Giebisch G: Diuretic action of potassium channel blockers. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: (Suppl 1):S3-S5.
- 61.Radó J: Eukalaemiás diuresis. (Glibenclamid egy újfajta diureticum koncepciója) Hypertonia-Nephrologia 1999;3:310-313.
- 62.Radó, J :Egy új vasodilatator-diureticum (dopamin receptor agonista fenoldopam) vesehatásainak összehasonlítása az angiotensin-aldosteron rendszerre ható gyógyszerekével és a pitvari natriureticus faktoréval. Hypertonia és Nephrologia (közlés alatt)
- 63.Farsang Cs: Egy új típusu diureticum, az indapamid helye az antihypertensiv terápiában. Hypertonia Nephrologia 2000;4:71-74
- 64.Greger R.:New insights into the molecular mechanisms of the action of diuretics. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14: 536-540.
- 65.Halperin, M.L., Kamel, S.K.: Potassium. The Lancet 1998, 352, 135-140.
- 66.Andreucci VE, Russo D: The use of loop diuretics in chronic renal failure: positive effects and drawbacks. Progress in pharmacology and clinical pharmacology 1992;9:577-595.IN: Diuretics, Ed. Reyes AJ, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1992.
- 67.Reyes AJ (ED): Diuretics: Clinical pharmacology and uses in cardiovascular medicine, nephrology and hepatology. In: Progress in pharmacology and clinical pharmacology. Eds: Eichelbaum FM, Forth W, Meyer U, van Zwieten PA. Vol.9. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1992.
- 68.Paton RR,Kane RE: Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and nephrotic syndrome. J Clin Pharmacol 1977; 17:243-251.
- 69.Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esoparza FA, Brater DC: Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. Ann Intern Med 1991; 115: 360-366.
- 70.Radó JP, Bános Cs, Takó: Frusemide renography. Lancet 1967;2:1419.
- 71.Koff SA, Kogan B, Kass EJ, Thrall JH: Early postoperative assesment of the functional patency of ureterovesical junction following ureteroneocystostomy. J. Urol. 1981;125:554-557.
72. Camargo EE: Editorial Comment. J. Urol. 1981;125:557.
73. Rado JP, Banos C, Tako J Radioisotope renography during furosemide (lasix) diuresis.Nucl Med (Stuttg). 1968 Oct;7(3):212-21.
- 74.. Rado JP, Banos C, Tako J, Szende L:Renographic studies during furosemide diuresis in partial ureteral obstruction. Radiol Clin Biol. 1969;38(2):132-46.
75. Blaurock MD: Evaluation of renal function and disease with radionuclides:The upper urinary tract. Basel,London, New York. Karger. 1989. Pp. 8.
76. Radó J.: A furosemid vese- scintigraphia helye a húgyuti obstrukciók kivizsgálási algoritmusában. Magyar Radiologia 2001; 75:154-161.
77. Radó J: A "furosemid renographia" felfedezése és jelentősége. Hypertonia és Nephrologia 2002;6:16-24.
- 78.Blumgart HL,Levy RC,Brown MG:The effect of diuretics on water and salt metabolism, Tr A Am Physicians 1932;47:304-308.
- 79.Weston és Escher, Circulation ? 1952. E cikk szerzőjének emlékezete alapján.

80.Radó JP, Gonda E, Kovács E: The role of venous constriction in circulatory disorders. Brit Heart J 1958;20:389-395.

(Az irodalom lista önkényes, nem teljes. Nincsenek felsorolva jelentős külföldi közlemények és a hazai irodalomról sem ad egy összefoglaló áttekintést. A téma oly nagy, hogy mindezt lehetetlen kivitelezni ebben a korlátozott terjedelmű cikkben. Egy ennél nagyobb mű esetén, talán inkább lenne lehetőség a teljesség megközelítésére)