

Brot úr sögu stungulyfja

Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna

Ágrip

Jóhannes F.

Skafason¹

cand. pharm., áður lektor og
lyfsali
skafta@internet.is

Jakob Kristinsson²

cand. pharm., prófessor
jakobk@hi.is

Porkell

Jóhannesson²

dr. med., áður prófessor
dr.thorkell@simnet.is

Fyrri hluti greinar um
stungulyf, seinni hluti hennar
verður birtur í marsblaðinu.

Fyrstu lyfjadætur og holnárar, sem nota mátti af öryggi til þess að koma lyfjum í bandvef undir húð, í vöðva, í æð eða eftir atvikum annars staðar, komu fram skömmu eftir 1850. Morfín er fyrsta lyfið sem gefið var undir húð úr lyfjadætu og gegnum holnár. Íslenskir læknar virðast ekki hafa notað stungulyf við lækningar fyrr en um aldamótin 1900 og aðgengi að stungulyfjum og notkun þeirra virðast hafa verið lítil fram undir 1930. Stungulyf voru notuð áður en vitneskja um sýkla eða örverur varð almenn meðal lækna og áður en menn fengu haldbæra vitneskju um jónajafnvægi í frumum. Stungulyf eins og þau sem nú þekkjast eru því árangur áratugalangrar þróunar. Það var og mikil framför þegar farið var að nota einnota lyfjadætur og nárar kringum 1960. Framleiðsla stungulyfja virðist hefjast hér að marki á fjórða tug 20. aldar og var á tímabilinu 1940-1970 á allmargra höndum. Tveir stærstu framleiðendurnir höfðu mikið úrval lyfja en hinir framleiddu einkum vítamínstungulyf (B og C vítamín) og staðdeyfingarlyf (prókaín). Framleiðendum stungulyfja fækkaði smám saman og framleiðslan lagðist af upp úr aldamótunum 2000.

Inngangur

Stungulyf eru fljóttandi lyfjasamsetningar ætlaðar til íkomu í húð, eða gegnum húð, slímhúð eða vessahúð. Til verksins þarf lyfjadætu þar sem mældum einingum lyfjanna er þrýst með bullu gegnum holnár í húð, bandvef undir húð, vöðva, æð eða annars staðar. Nothæfar lyfjadætur og holnárar komu fyrst fram upp úr 1850. Var gjöf lyfja undir húð eða í vöðva að kalla óþekkt áður, en menn höfðu þó reynt slíkar lyfjagjafir mun fyrr með frumstæðum aðferðum. Kröfur til gerðar lyfjadæla og stungulyfja uxu smám saman. Þó var komið allnokkuð fram á 20. öld áður en öllum kröfum til stungulyfja sem nú eru gerðar, var fullnægt. Brot af þessari sögu er rakið hér, allt til ársins 1965, er skráning sérlyfja hófst eftir gildistöku lyfsölulaga nr. 30 29. apríl 1963.

Notkun stungulyfja varð talsvert útbreidd í ýmsum nálægum löndum þegar leið á 19. öld. Átti þetta sér í lagi við um morfín og aðra

plöntubasa (alkalóíða), sem hreinunnir voru úr plöntum (atrópín, skópólamín, stryknín, kókaín o.fl.). Má meðal annars sjá þessa stað í Danmörku. Þótt flestir íslenskir læknar hafi á þessum árum ýmist verið menntaðir í Danmörku eða verið mótaðir af dönskum læknávisindum, hófst notkun stungulyfja mun síðar hér en í Danmörku.

Til þess að fá yfirlit yfir framboð á stungulyfjum var kannaður fjöldi þeirra frá og með Lyfjaverðskránni 1913¹ og til og með fyrstu Sérlyfjaskrárinnar 1965.² Jafnframt var reynt að meta notkun og framboð á stungulyfjum (og lyfjadælum) með því að kanna skrif og auglýsingar í *Læknablaðinu* fram eftir árum, svo og skrif í *Tímariti um lyfjafræði*. Loks voru ársskýrslur helstu spítala kannaðar frá upphafi og fram á fjórða tug 20. aldar.

Framleiðsla stungulyfja hér á landi hófst væntanlega að marki upp úr 1930 og var um skeið á allmargra höndum. Innlend framleiðsla stungulyfja hélst í áratugi, en er nú endanlega aflögð að því best er vitað.

Elstu heimildir

Lyfjagjöf í æð er að stofni til eldri en gjöf í húð, í bandvef undir húð eða í vöðva. Ræður hér að nokkru að fyrrum var algengt að taka mönnum blóð með bíld (e. *lancet*), en einnig að lyfjum í lausn varð komið í bláæðar við innrennsli án þess að dætur þyrfti til.

1. Gjöf lyfja í æð

William Harvey (1578-1657) birti grundvallarrit sitt um blóðrás og starfsemi hjartans (*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*) árið 1628. Sagan segir að þetta hafi vakið áhuga annars þekkts Englendinga, Christophers Wren (1632-1723), á því að gefa lyf í æð. Wren, sem var prófessor í stjörnufræði í Oxford og að auki þekktur arkitekt, hafði kynnst Harvey á námsárum sínum. Árið 1656 dældi hann ópíum og öðrum efnum í bláæðar hunda og notaði við það fjaðurpenna sem tengdur var lítilli blöðru. Heimildir eru ennfremur um tilraunir með lyfjagjafir í dýr í Þýskalandi 1642. Árið 1657 gaf svo Wren manni lyf í æð (*vinum emeticum*; kalíumantímónýltartrat).

¹Lyfjafræðisafninu Seltjarnarnesi,
²Fransóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði Háskóla Íslands.

Mynd 1. Alexander Wood (1817-1884) var skoskur læknir. Hann mun fyrstur hafa notað lyfjadælu og holnál til þess að gefa mönnum lyf (morfin) við innstungu undir húð (e. subcutaneous/hypodermic injection). Dælan og nálin sem hann notaði, voru kenndar við Ferguson og voru upphaflega ætlaðar til þess að gefa ætandi efni (ferríklóríð) í æðagúla (naevi). Wood endurbætti bæði dæluna og nálina og lagaði að hagnýtri lyfjagjöf í mönnum.

(Myndin er fengin úr (7)).



Að vísu leið yfir manninn og varð að hætta við gjöfina. Engu að síður er talið að þetta sé elsta heimild um gjöf lyfja í æð hjá mönnum.^{3,4}

2. Gjöf lyfja í eða undir húð og í vöðva

Howard-Jones⁵ benti á að telja mætti fyrstu tilburði til að koma lyfjum undir húð eða í vöðva manna þá, að skjóta örvum með eitri að óvinum. Þekktasta örvaeitur sem sögur fara af er kúrare, sem indíánar á Amazónsvæðinu notuðu og var síðar hreinunnið og notað til lyfja.⁶ Fyrstu tilraunir til þess að koma lyfjum í vöðva voru á hundum og þær gerði einn þekktasti læknir þeirra tíma árið 1809, Frakkinn Francois Magendie (1783-1855). Hann setti örvaeitur frá Java, sem innihélt stryknín, á odd trégaddis og rak í afturendann á hundum. Þeir dóu úr strykníneitrun.^{5,7} Árið 1828 birti franskur skurðlæknir, Lambert (1802-1851), grein um „endermíska aðferð“ (*méthode*

Mynd 2. Myndin sýnir 10 ml Luer-lock lyfjadælu með bol úr gleri, en bullu, bullustaf og stút úr málmi. Á stútnum er sérstök „loka“ („lock“) til þess að tryggja festingu nálarinnar við stútinn. Þetta er ekki upphafleg gerð Luer-lyfjadæla (sbr. texta og mynd 7).

(Mynd Lækningaminjasafns Íslands NS 2010).



endermique), sem annar franskur læknir, Lesieur, hafði raunar lýst árið 1825. Aðferðin fólst í því að fjarlægja yfirhúð (með blöðrugefandi efni í plástrum) og bera á vessafyllta undirhúð duft, lausn eða smyrslu með lyfjum (oft morfíni). Þessi aðferð til lyfjagjafa varð mjög útbreidd.^{5,8} Aðferðin hefur þó bæði verið sjúklingum erfið og óviðurkvæmileg. Að auki má ætla að frásög lyfjanna frá íkomustað hafi verið breytilegt.

Þriðji franskur læknirinn, Lafargue, lýsti því árið 1836, hvernig hann skar í yfirhúð með bólusetningarbúld sem hafði verið stungið í rakt duft með morfíni í. Nokkrum árum síðar tók hann upp nýja tækni þar sem hann smurði nál með morfínpasta, stakk henni í húðina og dró síðan út aftur þannig að morfínpastað sat eftir.^{5,8}

Árið 1861 lýsti Lafargue enn aðferð til að koma lyfjum í föstu formi undir húð (*implantation*). Þessi aðferð hlaut ekki brautargengi, en var endurvakin 75 árum síðar með lyfjaforminu *implantablettae*.^{5,8}

Írskur læknir, Francis Rynd (1801-1861), lýsti 1845 (og ítarlega 1861) áhaldi til þess að gefa morfín staðlega við taugaverk (*neuralgia*) frá andlitstauginni þríeina (*N. trigemini*). Aðferð Rynds byggðist fremur á innrennsli en inndælingu.^{5,8}

Það var fyrst árið 1865 að læknar áttuðu sig á því að íkoma stungulyfja djúpt í vöðva hefði í för með sér minni ertingu og þýldist betur en gjöf lyfja í bandvef undir húð.⁴

Lyfjadætur og þróun þeirra

Alexander Wood (1817-1884) var skoskur læknir sem starfaði í Edinborg (mynd 1). Hann gaf morfín í lausn eða smyrslu með endermískri aðferð við taugaverk. Dag einn árið 1853 var hann að herpa saman æðar og æta með ferríklóríði í æðagúl á höfði barns. Hann notaði dælu og holnál sem var sérstaklega ætluð til slíkra aðgerða og kennd var við Ferguson, skurðlækni í London. Við þessa aðgerð á barninu kom honum í hug að dælan og nálin myndu henta til þess að gefa morfín staðlega við taugaverk. Hann reyndi þetta fyrst á gamalli konu og gaf henni stóran skammt af morfíni.^{9,10} Þetta telst vera upphaf lyfjagjafa í bandvef undir húð (e. *subcutaneous/hypodermic injection*) í nútíma-skilningi.

Dælan sem Wood notaði í fyrstu var með bol, bullu og bullustaf úr gleri og stút úr málmi (silfri?). Engin merki voru á dælunni eða stafnum til þess að mæla rúmmálsseiningar. Wood endurbætti bæði dæluna (setti á bolinn rúmmálsmerkingar) og nálina (notaði fínna nál og færði gatið nær enda og skáslípaði). Skrúfgangur var á stútnum og nálin skrúfuð þar á.^{5,7,11} Franskur skurðlæknir, Charles-Gabriel Pravaz (1791-1853), bjó til lyfjadælu sem

við hann var kennd („*l'appareil Pravaz*“). Pravaz notaði dæluna aldrei til lækninga í mönnum þótt endurbætt gerð hennar nyti síðar allmikillar hylli. Pravaz-dælan var flóknari að gerð en endurbætt Ferguson-dæla eins og Wood notaði.^{5,8}

Árið 1869 smíðaði þýskur verkfærasmiður sem bjó í París, Wülfing Luer (d. 1883), nýja lyfjadælu sem við hann er kennd. Luer-dælan hafði þann kost að nálin var ekki skrúfuð á stútinn, heldur smellt á keilulaga enda hans. Hefur þetta haldist á lyfjadælum. Upphaflega voru merkingar til þess að mæla rúmmálseiningar á bullustafnum.^{4,5,11} Á mynd 2 er sýnd seinni útfærsla á Luer-dælum þar sem merkingar (ml) eru á bol og sérstök „loka“ („lock“) er á stút til þess að tryggja festingu á nálinu.

Record-dæluvar voru upphaflega þýskar (framleiddar af Dewitt og Herz í Berlín). Þær komu á markað á árunum 1906-1909. Telja má að þessar lyfjadælu með síðari breytingum hafi orðið ríkjandi uns einnota lyfjadælu komu til sögunnar upp úr miðri 20. öld. Bullan og bullustafurinn voru upphaflega úr málm.^{4,5} Á mynd 3 er sýnd Record-dæla sem talin er vera upphafleg („original“).

Til eru skrár um lausamuni er heyrðu til Sjúkrahúsi Reykjavíkur 1867 og 1878 en það var helsti spítali landsins á 19. öld. Í þessum skráum eru hvorki taldar lyfjadælu né nálar, en ýmsir aðrir hlutir sem algengir eru við lækningar: umbúðir, þvagglös, stólpípa, skæri, pinsettur, lyfjaskápar og fleira.¹² Árið 1878 hefur spítalinn þó eignast eina „tinspröite“, en vandséð er að hún hafi verið notuð til lyfjagjafa við innstungu. Verður því ekki önnur ályktun dregin af þessu en sú að lyfjadælu hafi ekki verið til á spítalanum á þessum árum. Fyrsta heimild um að íslenskir læknar þurfi að eiga „sprautu“ („morfin og sprautu“), er frá árinu 1902.¹³ Auglýsingar um lyfjadælu fyrirfinnst heldur ekki með vissu í *Læknablaðinu* fyrr en á árunum 1929-1931.^{14,15}

Erfitt er að tímasetja hvenær plastlyfjadælu, sem síðar nefndust einnota lyfjadælu, hafi orðið algengar hér á landi. Elstu heimildir um notkun slíkra lyfjadæla (og nála) á spítölum eru frá árinu 1955.¹⁶ Í heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins var notkun einnota lyfjadæla orðin þekkt á árunum 1962-1964.¹⁷ Slíkar lyfjadælu voru fyrst auglýstar í *Læknablaðinu* á árunum 1962 og 1965.^{18,19}

Wood taldi að morfín verkaði á sársauka, bæði staðlega og eftir að hafa frásogast frá íkomustað.¹⁰ Af öðrum skrifum hans frá sama tíma er þó ljóst að hann taldi staðlega verkun á verkjastað skipta meginmáli.²⁰ Það var hins vegar annar breskur læknir, Hunter, sem tók af öll tvímæli um að morfín verkaði jafn vel, hvort sem því var



stungið í sársaukastaðinn eða fjær og eftir að hafa frásogast þaðan.²¹

Elstu stungulyf og notkun þeirra

1. Morfín

Morfín er án efa fyrsta lyfið sem gefið var við innstungu undir húð (sbr. Wood að framan). Það sem er ef til vill athyglisverðast við morfín er að það hefur haldið gildi sínu frá upphafi vega og enn eru að koma fram skýringar á verkun þess og notagildi.

Morfín var fyrsti plöntubasinn sem hreinunninn var úr plöntum (morfín úr ópíum) og notaður til lækninga. Það afrek vann ungur lyfjasveinn í þýsku sveitaapóteki í byrjun 19. aldar (1806). Hann hét Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) og vann við ótrúlega frumstæðar aðstæður án þess að hafa hlotið nokkra formlega menntun utan apóteksins.^{22,23} Auk morfíns verður í þessum flokki lyfja fjallað um kókaín, sem var í árdaga talsvert notað í stungulyf.

Verkjadeyfung er sú verkun morfíns sem hæst ber. Morfín hefur verið ómissandi til verkjadeyfungar við skurðaðgerðir, við vissa langvinna sjúkdóma, á lokastigum lífsins og ekki síst við stór slys og í hernaði. Morfín til innstungu var notað í fransk-þýska stríðinu 1870-1871, báðum heimsstyrjöldunum og enn síðar í Írak og Afganistan. Í bardögnum 1944 á Omaha-ströndinni í Normandí var morfín enn síðasta hjálp sundurskotnum hermönnum.²⁴ Í þessu sambandi vekur sérstaka athygli frá stríðinu í Írak, að morfín gefið í æð eftir áverka á vígvelli hefur marktæka varnandi verkun gegn „post-traumatic stress disorder“, sem kalla mætti „áfallabundna streituroskun“.²⁵ Á vígvelli og við slyshjálp er morfín gjarnan gefið í sérstökum stungulykjum

Mynd 3. Myndin sýmir 2 ml Record-lyfjadælu með bol úr gleri, en bullu, bullustaf og stút úr málm. Þetta er talin vera upphafleg gerð Record-dæla, sem fyrst komu fram á fyrsta áratug 20. aldar. Þær voru, með síðari breytingum, ríkjandi lyfjadælu, uns einnota lyfjadælu komu á markað upp úr miðri 20. öld (sbr. texta).

(Mynd Lækningaminjasafns Íslands NS 3897).

Myndir 4 a, b. Morfínlyf. til vinstri er flaska (4a), sem í var morfínlausn (ca. 5%) til innstungu undir húð (Solutio chloreti morphici pro injectione subcutanea) samkvæmt dönsku lyfjaforskriftasafni frá 1881. Hægra megin (4b) eru að ofan askja og lykjur með tetrapóni (kódeín, papaverín og noskapín, auk morfíns) og skópólamín. Fyrir neðan eru askja og stungulykjur (ampullae canulatae) sem innihalda 15 mg morfín, auk annarra alkalóíða í ópíum (omnopon).

(Myndin var tekin í Lyfjafraeðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson).



og í stærri skömmtum en ella. Áður tíðkaðist alloft að nota lyfjasamsetningar til innstungu sem í var morfín, auk annarra alkalóíða í ópíum (tetrapón, omníþón) (mynd 4b).

Læknar á 19. öld notuðu greinilega hugtakið taugaverkur „neuralgia“ í víðari merkingu en gert er í dag, þótt taugaverkur í andlitstauginni þríeinu (sbr. Rynd hér að framan) hafi efalaust verið taugaverkur í nútímaskilningi. Svo virðist sem læknar hafi á þessum árum talið að verkun morfíns á sársauka jafngilti lækningu og ekki áttað sig á því, þótt undarlegt sé, að morfín veldur ávana og fíkn engu síður en ópíum. Raunar er svo að sjá að læknar hafi fyrst talið að ávani og fíkn væru bundin við inntöku en ekki innstungu.⁵

Allbutt²⁶ var einn sá fyrsti sem varaði við gagnrýnislausri meðferð á verkjum með morfíni. Honum fórust svo orð um slíka sjúklinga: „These patients suffer from various forms of neuralgia from abdominal, uterine, facial, cervico-brachial, sciatic and other pains – they seem as far from cure as ever they were, they all find relief in the incessant use of the syringe, and they all declare that without the syringe life would be insupportable.“ Því má svo bæta við að það var fyrst skömmu fyrir fyrri heimsstyrjöld sem samþykktar voru alþjóðlegar reglur til þess að stemma stígu við ávana og fíkn í morfín, kókaín og fleiri lyf.

Macht³ vakti athygli á því að fyrri tíðar læknar hefðu notað morfín í mun stærri skömmtum en síðar varð. Því til staðfestingar er að morfínlausn til innstungu sem ríkjandi var í Danmörku um

aldamótin 1900, var ca. 5% (allt að því fimmfalt meira en nú er) (sbr. mynd 4a).

2. Kókaín

Um miðja 19. öld voru engin ráð önnur til þess að framkalla staðdeygingu en að frysta hlutaðeigandi vefi tímabundið með efnum á borð við etra eða etýlklóríð. Eftir að þessum efnum hafði verið úðað á húð gafst takmarkað svigrúm til einfaldra skurðaðgerða. Kókaín var fyrsta staðdeygingarlyfið sem staðið gat undir nafni.

Kókaín var fyrst einangrað og hreinunnið úr blöðum kókaplöntunnar árið 1860. Það gerði þýskur vísindamaður, Albert Niemann. Hann taldi að kókaín hefði sérstaka verkun komið á tungu, sem ylli því að tungan yrði tímabundið dofin. Staðdeyfandi verkun kókaíns var hins vegar fyrst staðfest 1884, þegar austuríski augnlæknirinn Carl Koller (1858-1944) gerði sér ljóst að kókaín hefði yfirborðsvirka staðdeygingu í augum. Koller hafði áður reynt ýmis lyf, þar á meðal morfín, en ekkert þeirra hafði verkun í líkingu við kókaín.²⁷

Mjög fljótlega eftir þetta tóku þekktir skurðlæknar að nota kókaín til innstungu, ýmist til íferðarstaðdeygingar eða til svæðisstaðdeygingar. Meðal þeirra var Stewart Halsted (1852-1922), frumkvöðull í skurðlækningum og í aðgerðum á kviðsliti. Hann er sagður hafa gert yfir 2000 aðgerðir í staðdeygingu á árunum 1885 og 1886 og notaði til þess sterka kókaínlausn (4%).¹¹ Af öðrum þekktum skurðlæknum sem notuðu kókaín til staðdeygingar má nefna Þjóðverjana Oberst (1849-1925) og Schleich (1859-1922).²⁷

Kókaín notað til staðdeyfinga í forni stungulyfs getur hæglega frásogast frá íkomustað og valdið ýmsum óæskilegum verkunum. Þar að auki var það ágalli, hve kókaín verkar stutt. Kostir þess að gefa adrenalín með kókaíni fólust einmitt í því að minnka mætti bæði skammta og seinka frásogi kókaíns og lengja þannig staðdeyfandi verkun og minnka óæskileg áhrif. Hér kom til sögunnar þýskur skurðlæknir, Heinrich Braun (1862-1934). Dag einn árið 1900 las hann í blaði að tekist hefði að vinna efni úr nýrnahettum sláturdýra sem drægi saman æðar. Honum kom þá til hugar að blóðtæming í vef með þessu efni gæti átt rétt á sér við notkun staðdeyfingarlyfja. Það var upphaf þess að nota adrenalín með kókaíni og síðar yngri staðdeyfingarlyfjum. Braun varð brautryðjandi í notkun nýrra staðdeyfingarlyfja (prókaín 1905) og frægur fyrir handbók sína í staðdeyfingum.²⁸ Hér á landi var það einkum Matthías Einarsson sem í fyrstu fetaði í fótspor Brauns (sjá síðar).

3. Sýfilislyf

Sýfilis var víða tiltölulega útbreiddur kynsjúkdómur á 19. öld og síðar. Frá fyrri tíð höfðu húðútbrot, sár og fleiður vegna sýfilis verið meðhöndluð útvortis með kvikasilfursamböndum, einkum kalómeli (merkúróklóríði). Síðar tíðkaðist að gefa kvikasilfursambönd í vöðva við sýfilis.

Í fyrsta lyfjaforskriftasafni Kaupmannahafnarspítala frá 1871 (sjá hér á eftir) er stungulyf til íkomu undir húð sem innihélt kvikasilfur og morfín.²⁹ Í lyfjaforskriftasafninu frá árinu 1900 eru fleiri en eitt kvikasilfursamband ætlað til innstungu.³⁰ Athygli vekur að í lyfjaforskriftasafninu frá 1922 eru enn tvær olíudreifur kvikasilfursambanda ætlaðar til íkomu í vöðva og innihélt önnur kalómel, en hin merkúrsalicýlat.³¹ Þegar þetta var voru þó betri sýfilislyf komin til sögunnar (arsfenamín og vismútsambönd).

Sýnishorn af gömlum kvikasilfurlyfjum til innstungu hefur ekki fundist. Á mynd 5 er sýnishorn af Salyrgan®, mersalýl, sem var hið fyrsta svokallaðra kvikasilfurþvagræsilyfja og var einnig notað í litlum mæli við sýfilis.

Sagan af arsfenamíni, sem sett var á markað árið 1910 með heitinu Salvarsan®, er vel þekkt.³² Salvarsan® var þurrefni í lykjum og þurfti helst að gefa í æð. Meðferð og gjöf var vafningasöm. Til er mjög lifandi lýsing á gjöf lyfsins frá íslenskum lækni sem starfaði í Danmörku. Duftinu úr lykjunni var hellt í sæfða skál og hrært út með natríumbíkarbónatlausn þar til orðin var til gulbrún lausn sem hann gaf sýfilissjúklingi eftir þynningu með saltvatni í bláæð á handlegg.³⁴ Á þessum tíma var gjöf lyfja í æð nýlunda. Salvarsan® barst til Íslands þegar sumarið 1910 og



Mynd 5. Sýfilislyf. *Arsfenamín (Salvarsan® Hoechst) var sett á markað árið 1910 gegn sýfilis og var árangur tímamótaramsóknna Paul Ehrlichs (1854-1915) og samverkamanna. Auðleyst salt lyfsins, neóarsfenamín (Neosalvarsan® Hoechst), kom á markað skömmu síðar (að ofan til vinstri). Neóarsphenamine (U.S.P., samheitalyf frá Merck) er fyrir miðju að neðan. Salyrgan®, mersalýl, fyrsta kvikasilfurþvagræsilyfið, var notað í litlum mæli við sýfilis (efst til hægri). (Myndin var tekin í Lyfjafraeðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson).*

var reynt á holdsveikisjúklingum, gefið í vöðva.³⁵

Fáum árum eftir að Salvarsan® var sett á markað, var tekið að nota neóarsfenamín (Neosalvarsan®) sem var auðleyst í vatni og mun þægilegra í meðförum (mynd 5).

4. Digitalis

Ýmsar digitalissamsetningar voru snemma ætlaðar til innstungu. Vitað er að slík stungulyf voru sum komin á markað skömmu eftir aldamótin 1900. Mjög erfitt hefur reynst að fá upplýsingar að lútandi þessu í aðgengilegum heimildum. Digitalisstungulyf voru (og eru) gefin í litlu magni og því jókst þörfin á að ráða yfir lyfjadælum sem tryggilega gætu mælt lyf í litlu rúmmáli (mynd 6). G-strófantín var digitalissamband sem einungis var notað til íkomu í æð. Vafalítið hafa læknar



Mynd 6. Digitalisstungulyf, þar á meðal G-strófantín (óljóst efst til vinstri), komu snemma fram. Þessi lyf voru gefin í litlu magni og óx því þörfin á lyfjadælum með nákvæmum merkjum lítills rúmmáls. Gömul en ótímasett lyfjadæla slíkrar gerðar sést neðst á myndinni (lyfjadælar líkrar gerðar eru eða voru oft gjarnan kenndar við insúlín). (Myndin tekin í Lyfjafraeðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson).



Mynd 7. Myndin sýnir lyfjadælu með nál og glerstauka, sem í eru lyf í töfluformi (m.a. morfín og strýknín) til upplausnar og innstungu (frá Parke, Davis & Co.). Lyfjadælan er af Luergerð (með upphaflegum rúmmálmælieiningum á bullustafi; einnig frá Parke, Davis & Co.). Glerstaukarnir og lyfjadælan voru varðveitt í þar til gerðu málmhylki (efst á myndinni) og má líta á sem „vasabirgðir“ læknis í starfi. Hlutir í eigu J.F.S. Myndin var tekin í Lyfjafraeðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson.

í upphafi talið notagildi digitalissambanda til innstungu meira en síðar varð. Einn þekktasti hjartalæknir á Íslandi á fyrri árum taldi þannig árið 1943, að fullur árangur af digitalisgjöf fengist nær undantekningarlaust með því að gefa lyfin við inntöku.³⁶

5. Stungulyf í dönskum lyfjaskrá

Danskar lyfjaskrár og lyfjaforskriftabækur giltu og voru lengi notaðar á Íslandi.

Danska lyfjaskráin (*Pharmacopoea Danica*) kom út 1868, 1896 og enn 1907. Í þessum útgáfum eru engar lyfjasamsetningar til innstungu. Fyrst í útgáfunni 1933 er getið um lyfjasamsetningar til innstungu (alls 9).³⁷ Stungulyfin voru undarlega fá, sem bendir til þess að höfundar lyfjaskrárinnar hafi verið íhaldssamir. Í fyrstu útgáfu lyfjaforskriftasafns Kaupmannahafnarspítala 1871 eru allnokkrar lyfjasamsetningar ætlaðar til innstungu.²⁹ Þar má nefna kvikasilfur + morfín og 5% morfín til innstungu. Einnig er getið um strýknín og atrópín til innstungu. Í útgáfunni frá 1900 eru auk kvikasilfurs, morfíns, apómorfíns, strýkníns og atrópíns eftirfarandi lyf til innstungu: *Secale cornutum*, pílókarþín, kókaín (4%), hýóscýamín og arsen.³⁰ Um kamfóru (notuð í Danmörku frá 1868) skal þess sérstaklega getið að kamfóra í olíulausn til innstungu var í áratugi mikið notuð sem örbandi lyf, og oft í stórum skömmtum, við eitrunum, handa deyjandi fólki og svo framvegis.³⁴

Ljóst er að íslenskir læknar við nám í Danmörku á síðari hluta 19. aldar, gátu auðveldlega komist í kynni við stungulyf. Enda telur Schou⁸ að stungulyf hafi verið almennt þekkt og notuð af dönskum læknum eftir 1860.

Þróun stungulyfja

Í lyfjaforskriftasafni Kaupmannahafnarspítala frá árinu 1922 er lýst natriumklóríðlausn (0,9%) og samsettri natriumklóríðlausn (Ringers-lausn).³¹ Þegar hér var komið sögu var vitað um osmótískan þrýsting í líkamsvefjum og að hann væri gróft tekið jafngildur ósmótískum þrýstingi af völdum 0,9% saltvatns („fýsiólógískt saltvatn“). Kom þá smám saman upp sú krafa að lausnir stungulyfja skyldu vera „ísótón“, jafnþrýstnar, við 0,9% saltvatnslausn (með nokkrum vikmörkum þó). Þetta dregur úr hugsanlegum vefjaskemmdum af völdum stungulyfja og var endanlega tekið upp í Dönsku lyfjaskrána 1948 og var það mikið framfaraspor í gerð stungulyfja.³⁸ Á það skal hér enn minnt, að danskar lyfjaskrár giltu þá á Íslandi.

Notkun stungulyfja hófst allmörgum árum áður en Lister birti niðurstöður sínar um smitvörn (*antiseptis*) og áður en smitgát (*asepsis*) varð á færi lækna við skurðaðgerðir eða lyfjafraeðinga við lyfjagerð. Helstu sárabakteríur voru þá enn ófundnar eða ógreindar.^{32, 33} Því fór ekki hjá því að ígerðir kæmu í stungusár eftir gjöf stungulyfja. Norman-Jones⁵ hefur í grein sinni mynd af morfínista sem er að deyja, alsettur kylum. Hann tók þó jafnframt fram að merkilega fáar lýsingar á sýkingum eftir gjöf stungulyfja sé að finna í fyrri skrifum. Engu að síður vann krafan um smitgát við framleiðslu stungulyfja sér fylgi, svo og krafa um að stungulyf væru sæfð („steril“), ef þess væri nokkur kostur. Þessa sér stað í Lyfjaforskriftasafni Kaupmannahafnarspítala frá 1922³¹ og var tekið upp sem ófrávíkjanleg krafa, ásamt kröfu um „tandurhreinindi“, í Dönsku lyfjaskrána 1948.³⁸

Áður en reglur þessar um smitgát og sæfingu tóku gildi, gat nánast verið tilviljun háð hve örverumenguð stungulyf voru við notkun. Þetta hefur til dæmis átt við þegar morfínlausn til innstungu var tekin úr flöskum og sett í hettuglös sem læknar tóku svo úr og dældu í sjúklinga sína (sbr. mynd 4a³⁴). Þá þekktist lengi að læknar hefðu í fórum sínum nokkurs konar „vasabirgðir“ lyfja í töfluformi, ásamt lyfjadælu og holnál, til þess að leysa upp. Vökvinn hefur vafalaust oft verið sæft saltvatn eða sæft vatn, en ílátin hafa án efa verið breytilegri, allt eftir því hvar læknar voru staddir, þegar lyfin voru gefin! Slíkur búnaður lyfja er sýndur á mynd 7 og var í eigu þekktis augnlæknis (Kjartans Ólafssonar (1894-1956)).

Ljóst er að þróun stungulyfja frá upphafi og til þeirra gæðakrafna sem um þau gilda í dag, tók eigi skemmri tíma en um 100 ár. Fyrir gildistöku lyfjaskrárinnar 1948 hétu stungulyf lausnir til innstungu, eða *solutiones pro injectione*, en skyldu nú, eftir skarpa aðgreiningu frá öðrum lausnum, heita *injectabilia* (flt. *injectabilia*).

Kristinn Stefánsson (1903-1967) læknir, dósent í lyfjafraeði við Háskóla Íslands, sá ástæðu til þess að leggja áherslu á og útskýra þessar nýjungar fyrir læknum í grein í *Læknablaðinu* árið 1953. Þar segir svo: „Þegar stungulyfjum fjölgaði og notkun þeirra jókst stórlega, varð knýjandi nauðsynlegt að greina þau frá öðrum lausnum, og var sá vandi leystur með heitinu *Injectabile* (B.P. og U.S.P. sem og Ph.Int. nota *Injectio*)“. „Læknum er það mikið öryggi að vita, að vart má stinga öðrum lyfjum í hold en *Injectabilia*, og er ekki ástæða til að ætla, að nokkur læknir dæli inn öðrum lyfjum en þeim, sem merkt eru sem *injectabilia*, án þess að íhuga mjög vandlega hverju hann sprautar“.³⁹

Öll fyrirmæli um smitgát, sæfingu, jafnþrýsti og tandurhreinindi stungulyfja er enn fremur að finna í Norrænu lyfjaskránni 1963 (*Pharmacopoea Nordica* 63), en dönsk útgáfa hennar var löggilt hér á landi.⁴⁰

Heimildir

- Lyfjaverðskrá 1913. Verðskrá frá Reykjavíkur Apóteki. P.O. Christensen, lyfsali. Reykjavík 1913 (verðskráin gerð samkvæmt tilmælum landlæknis og í samráði við hann).
- Sérlyfjaskrá 1965. Dóms- og kirkjumálaráðuneytið, Reykjavík 1965.
- Macht DI. The history of intravenous and subcutaneous administration of drugs. *JAMA* 1916; 66: 856-60.
- Feldmann H. Die Geschichte der Injektionen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2000; 79: 239-46.
- Howard-Jones N. A critical study of the origins and early development of hypodermic medication. *J Hist Med All Sci* 1947; II (2); 201-49.
- Møller KO. Farmakologi. Det teoretiske grundlag for rationel farmakologi. 5. útg. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1958: 391-5.
- Howard-Jones N. The origins of hypodermic medication. *Sci Am* 1971; 224: 96-102.
- Schou J. Subcutan absorption af lægemidler. *Doktorsritgerð. Háskólinn í Kaupmannahöfn* 1959. Andelsbogtrykkeriet, Odense 1959: 13-7.
- Wood A. New method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. *Edinb Med Surg Jour* 1855; 82: 265-81.
- Wood A. Treatment of neuralgic pains by narcotic injections. *BMJ* 1858; 26: 721-3.
- Martín Duce A, López-Hernández F. Origins of the hypodermic syringe and local anesthesia. Their influence on hernia surgery. *Hernia* 1999; 3: 103-6.
- Jónsson V. Lækningar og saga. Tíu ritgerðir. Fyrri bindi. Bókaútgáfa Menningarsjóðs, Reykjavík 1969: 310-3.
- Jónsson V. Lækningar og saga. Tíu ritgerðir. Síðara bindi. Bókaútgáfa Menningarsjóðs, Reykjavík 1969: 720 [tilvísun í skrif Guðmundar Hannessonar árið 1902].
- Auglýsing um m.a. „glerdælur með föstum málmstút“ frá B. Braun, Melsungen. *Læknablaðið* 1929: 15 [aftan við meginmál nóvemberheftis].
- Auglýsing um „Record“-sprautur og holnár frá Fr. P. Dungal, Reykjavík. *Læknablaðið* 1931: 17 [aftan við meginmál október-nóvemberheftis].
- Gíslason P (f. 1924, d. 2011), fyrrum yfirlæknir, bréflæg heimild 16. 2. 2010 [segir, að þegar hann hætti á Landspítalanum 1955 hafi þar verið notaðar einnota dælur og nárar].
- Líndal B (f. 1934), fyrrum hjúkrunarforstjóri, munnleg heimild, mars 2010 [telur, að farið hafi verið að nota einnota plastdælur og nárar á árunum 1962-1964 í Heilsuverndarstöð Reykjavíkur].
- Auglýsing um m.a.: „Sprautur í miklu úrvali: Recordsprautur, glersprautur, nylonsprautur“ frá Remedia hf., Reykjavík. *Læknablaðið* 1962: 46 [aftan við meginmál 3. heftis].
- Auglýsing um „plastumbúðir og plasthluti“ á nýttiskusjúkrahúsum á Norðurlöndum til sóttvarna á sjúkrahúsum og á heiluhælum frá Hermes sf., Reykjavík. *Læknablaðið* 1965: 49 [aftan við meginmál 2. heftis].
- Wood A. Narcotic injection in neuralgia. *BMJ* 1858: 755 (Editor's letter box).
- Hunter C. On narcotic injections in neuralgia. *Med Times Gaz* 1858: 457-8.
- Møller KO. Historien om opdagelsen af morfin. *Medicinsk forum* 1966; 19: 65-80.
- Jóhannesson T. Morphine and codeine. The analgesic effect in tolerant and non-tolerant rats. *Doktorsritgerð. Háskólinn í Kaupmannahöfn* 1967. *Acta Pharmacol Toxicol* 25 (Suppl 3). Munksgaard, Copenhagen 1967: 13-4.
- Beevor A. D-Day. The Battle for Normandy. Penguin Books, London 2009: 110-1.
- Holbrook TL, Galarneau MR, Dye JL, Quinn K, Dougherty AL. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2010; 362: 110-7.
- Allbutt C. The abuse of hypodermic injection of morphia. *Practitioner* 1870; 5: 327-31.
- Holmstedt B, Liljestrand G. Readings in Pharmacology. Raven Press, New York 1981: 155-64.
- Holmstedt B, Liljestrand G. Readings in Pharmacology. Raven Press, New York 1981: 164-8.
- Pharmacopoea nosocomii civitatis Havniensis* 1871. (Tekið eftir Zeuthen HR. *Danske farmakopéer indtil 1925*. Fr. Bagges Kgl. Hofbogtrykkeri, København 1927).
- Pharmacopoea nosocomii civitatis Havniensis* 1900. Fløjstrup A, Nebelong C. (útg.). Wilhelm Priors Forlag, København 1900.
- Formulae nosocomiorum civitatis Havniensis* 1922. Bang S, Bing HI, Møller NL, Marcussen SS (útg.). Wilhelm Priors Kgl. Hofboghandels Forlag, København 1922.
- Jóhannesson Þ. Upphaf smitvarnar og smiteyðingar. Upphaf sýklalyfja. *Læknablaðið* 1989; 75: 101-16.
- Jóhannesson Þ. Sýklalyfjafraeði I (2. útg.). Háskólaútgáfan, Reykjavík 1995: 9-32.
- Erlendsson V. Kasuistiske Meddelelser. Akut Nikotin-forgiftning - Syfilis behandlet med intravenøs Indsprøjtning af Salvarsan. *Ugeskrift for læger* 1911; 73: 368-72.
- Bjarnhéðinsson S. Um lækningatílaunir í Holdsvaikra-spítalanum í Laugarnesi (niðurl). *Læknablaðið* 1917; 3: 85-92.
- Skúlason T. Digitalis: Meðferð við organiska hjartastjúkdóma. *Læknablaðið* 1943; 29: 1-9.
- Pharmacopoea Danica* 1933 (Editio VIII). Engelsen & Schrøder, København 1933.
- Pharmacopoea Danica* 1948 (Editio IX). Þrjú bindi. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1948.
- Stefánsson K. Nöfn og form lyfja. *Læknablaðið* 1953; 37: 81-9.
- Pharmacopoea Nordica* 1963 (Editio Danica). Fjögur bindi. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1963.