Acta Pharmaceutica Hungarica 72 49–61 2002

Mydeton: a Richter centrális támadáspontú izomrelaxánsa

KOCSIS PÁL, TARNAWA ISTVÁN, KOVÁCS GYULA, SZOMBATHELYI ZSOLT ÉS FARKAS SÁNDOR

Richter Gedeon Rt, Budapest, Gyömrői út 19–21. – 1103

Summary

Kocsis, P., Tarnawa, I., Kovács, Gy., Szombathelyi, Zs. and Farkas, S.: ***Mydeton: A centrally acting muscle relaxant drug of Gedeon Richter LTD***

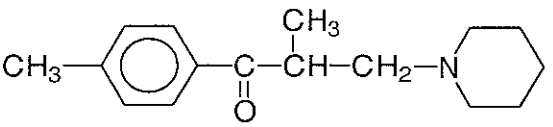
Since its introduction in 1959 tolperisone hydrochloride (Mydeton) is still one of the leading products of Gedeon Richter Ltd. It has been successfully applied for treating different painful muscle spasms. The compound is successfully marketed also by several foreign, mostly Japanese, pharmaceutical companies, as a central muscle relaxant agent. The present summary overviews the pharmacology of tolperisone, with special emphasize on its still partly understood way of action. Data from the scientific literature as well as our own experimental results strongly support the hypothesis that inhibition of voltage gated sodium channels is a major component of the mechanism of action of tolperisone. The paper also summarizes the clinical results with tolperisone and the perspectives of the therapeautic use of centrally acting muscle relaxants.

Összefoglalás

1959-ben történő bevezetése óta a tolperison hidroklorid (Mydeton) jelenleg is a Richter Gedeon Rt. egyik vezető terméke. Elsősorban fájdalmas izomspazmussal járó kórképekben alkalmazzák. A hatóanyagot generikus gyógyszerként számos külföldi – elsősorban japán – gyógyszergyár is sikerrel forgalmazza, mint központi támadáspontú izomrelaxánst. Jelen összefoglaló a tolperison farmakológiáját tekinti át, kiemelten kezelve a vegyület mindezidáig csak részben tisztázott hatásmechanizmusával kapcsolatos adatokat. Számos irodalmi adat és a laboratóriumunkban végzett kísérletek eredményei is azt valószínűsítik, hogy a tolperison gerincvelői reflex gátló hatásának legfontosabb komponense a feszültségfüggő nátrium csatornák gátlása lehet. A cikk röviden bemutatja a tolperisonnal kapott klinikai eredményeket és a centrális izomrelaxánsok terápiás alkalmazásának perspektíváit is.

Bevezetés

A *Nádor* és *mtsai* által szintetizált tolperisont (2-metil-1-(4-metilfenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanon; *1. ábra)* 1956-ban szabadalmaztatták [1], nagyszámú egyéb propiofenon szerkezetű vegyülettel egyetemben. A szintetikus munka kiindulópontja a nikotin receptor agonista hatású lobelin kémiai szerkezete volt. Az újonnan szintetizált β-aminoketonokban a feniletanon csoportot a lobelin piperidin gyűrűjének N atomjára transzponálták [2, 3]. Biológiai hatásukat tekintve a nikotinszerűen ható anyagok mellett nikotin antagonisták és adrenolitikumok is voltak közöttük. A tolperison farmakológiájáról először részletesen *Pórszász* és *mtsai* [4, 5] számoltak be. A vegyületet, mint gyógyszerjelöltet tulajdonképpen erős nikotin görcs gátló sajátsága alapján emelték ki, és először a Parkinson-kór kezelésére ajánlották. A terápiás alkalmazás tekintetében később az izomrelaxáns hatás került előtérbe, és az anyagot 1959-ben, mint centrális támadáspontú izomrelaxánst vezették be. Ezt a gyógyszercsoportot a klinikumban elsősorban neurodegeneratív, vagy reumatikus eredetű fájdalmas izomspazmusok oldására használják, mint pl. paralysis spinalis spastica, sclerosis multiplex, amyotrophicus lateralis sclerosis, stroke és születés körüli agysérülés utáni állapotok, spinális és fej sérülések következtében fellépő izomspazmusok, lumbágó, cervicalis szindróma stb. [6, 7].



1. ábra A tolperison hidroklorid kémiai szerkezete

Mivel a tolperison már régóta generikus gyógyszer, számos gyógyszergyár vette fel termékeinek listájára. Az anyagot különböző neveken forgalmazzák, a World Drug Index és a Merck Index adatbázisok több mint ötven (!) alternatív nevet tüntetnek fel, amelyből néhány példát az *I táblázat* mutat be. Bár a centrális támadáspontú izomrelaxánsok (köztük a tolperison) Japánban, Németországban, vagy Kelet-Európában nagy népszerűségnek örvendenek, addig az USA-ban és Európa néhány országában e kategóriának a létjogosultsága csak napjainkban válik elfogadottá. Tény, hogy a centrális izomrelaxánsok forgalma összességében elmarad a legnépszerűbb központi idegrendszerre ható gyógyszercsoportokétól, de a piaci lehetőségek az utóbbi időben bővülni látszanak.

I táblázat

Tolperison hatóanyagot tartalmazó készítmények

Gyógyszernév	Forgalmazó
Abbsa	(Sanko)
Atmosgen	(Maruko)
Arantoick	(Ohta)
Besnoline	(Kotobuki)
Isocalm	(Kaken)
Kineorl	(Showa Shinyaku)
Menopatol	(Chemiphar)
Metosomin	(Maruishi)
Minacalm	(Tobishi)
Muscalm	(Nippon Kayaku)
Mydeton	(Richter)
Mydocalm	(Strathmann; Labatec)
Naismeritin	(Hishiyama)
Tolisartine	(Kowa)

A tolperisont követő gyógyszerjelöltek kutatásában a japán gyógyszergyárak jártak az élen. Az eperisont, mely csupán annyiban tér el a tolperisontól, hogy a molekula fenil gyűrűje metil helyett etil szubsztituenst tartalmaz, 1983-ban hozta forgalomba az Eisai, Myonal néven. Újabb kutatások eredményeként regisztrálás előtt áll a Hokuriku Seiyaku inaperisonja (1-(4-etil-fenil)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-propanon), melyet multinacionális gyógyszergyárak (Abbott, Knoll) is licenszáltak (Pharmaprojects, 2001 március 8.). Biztató klinikai eredmények után a közelmúltban vissza kellett vonni az inaperisonhoz nagyon hasonló szerkezetű lanperisont (Pharmaprojects, 2001 július 26.). Hasonló sorsra jutott a Richter silperisonja is, mely állatkísérletekben egyébként nagyon kedvező hatékonyságot és hatás-mellékhatás profilt mutatott [8, 9]. Elmondhatjuk tehát, hogy a tolperison és szorosan vett analógjai az izomrelaxáns gyógyszerek körén belül egy szűkebb alcsaládot alkotnak. Napjainkban is egy sor gyógyszercég foglalkozik centrális támadáspontú izomrelaxánsok kutatásával. A fejlesztés alatt álló vegyületeket nyilvántartó internetes adatbázis, az Ensemble szerint (2001. november 26.) mintegy száz vegyület van kutatási fázisban (túlnyomó részük egyelőre a biológiai tesztelés fázisában). Ezek közül a vegyületek közül 10–20 szerkezete a tolperisonéval közelebbi-távolabbi rokonságban áll. A tolperison-szerű vegyületek hatásmechanizmusának kutatását, illetve a hatás-szerkezet összefüggések további vizsgálatát megkönnyítheti, hogy nemrégiben előállították a vegyület triciummal jelölt izotópját [10].

A terápiában jelenleg centrális támadáspontú izomrelaxánsként alkalmazott gyógyszerek molekuláris hatásmechanizmusuk tekintetében heterogén csoportot képeznek. A leggyakrabban használt izomtónust csökkentő gyógyszerek közül a tizanidin alfa$_2$ receptor agonista [11], a baclofen GABA$_B$ antagonista [12], a diazepam GABA$_A$ receptor potencírozó [13], míg a memantin NMDA csatornablokkoló szer [14]. Állatkísérletes adatok bizonyítják, hogy az AMPA antagonisták között is erős izomrelaxánsok találhatók [15]. Számos izomrelaxáns hatásáért viszont egyre inkább a Na^+ csatornák gátlását teszik felelőssé. A Na^+ csatorna blokkoló vegyületek keringési, görcsgátló, neuroprotektív és fájdalomcsillapító hatással is rendelkezhetnek [16, 17, 18], de a különböző vegyületek nagy változatosságot mutatnak annak tekintetében, hogy ezek közül melyik tulajdonság dominál, és mennyire jelentkezik a központi idegrendszert deprimáló (szedatív) hatás. Néhány anyag, mint pl. a mefenezin esetében a motoros rendszerre gyakorolt hatás a legszembetűnőbb [19]. Ugyanezek a japán szerzők már a nyolcvanas években felvetették, hogy a tolperison és néhány rokon szerkezetű vegyület, pl. az eperison, farmakológiai hatásainak a hátterében egy membrán stabilizáló effektus áll. Ezáltal a vegyületek csökkentik a gerincvelői afferens rostok és a motoneuronok ingerlékenységét [19]. A laboratóriumunkban elvégzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a membrán stabilizáló hatásért a feszültségfüggő Na^+ csatornák blokkolása lehet felelős. Az alábbiakban az e hipotézist támogató eredményekre koncentrálva foglaljuk össze a tolperisonnal kapott farmakológiai adatokat. A hatások egy részét saját kísérletekben kapott eredményekkel illusztráljuk.

A gerincvelői reflexműködésre gyakorolt hatás

Több laboratórium megerősítette, hogy a tolperison erőteljesen gátolja a különböző szegmentális szintű gerincvelői reflexeket. A vizsgálatok többsége poliszinaptikus reflexeken, többek között a flexor reflexeken történt. Macska flexor reflex modellben a tolperison a 2,5–10 mg/kg dózistartományban intravénás adagolás mellett dózisfüggően gátolta a reflexet, 4–5 mg/kg-os ED_{50} értékekkel [20–22]. Az anyagot általában ekviaktívnak találták intakt és spinalizált állatban, ami elsődlegesen gerincvelői szintű támadáspontra utal. Ettől eltérő következtetésre jutott azonban azonban *Ochiai* és *Ishida* [22] akik intakt állatokban erősebb hatást tapasztaltak. Laboratóriumunkban *Farkas* és *mtsai* mind intakt, mind spinális macskán elemezték a tolperison hatását. Az anyag intravénás adás mellett 4,3 mg/kg-os ED_{50} értékkel gátolta a talp elektromos stimulációjával kiváltott, és a m. tibialis anteriorból miográfiásan regisztrált flexor reflex választ [23] intakt állatban, míg spinálisban az ED_{50} 5,1 mg/kg-nak adódott, vagyis a két hatás gyakorlatilag nem különbözött. Intraduodenális adagolás mellett 25 mg/kg-os dózisban mintegy 42%-os gátlás volt mérhető. *Sakimata* [24] flexor kísérletekben kapott megfigyelései szerint az intratekálisan adott $alfa_1$ agonista okozta reflex facilitációt a tolperison kis dózisban antagonizálta.

Saját vizsgálataink alapján intakt állatokban a tolperison 10 mg/kg-os intravénás dózisa csupán mintegy 15–20%-ban gátolta a patella reflexet. Az anyag más vizsgálatok szerint is gyengébbnek bizonyult ebben, mint a flexor reflex modellben [21, 22]. Laboratóriumunk adatai és *Ochiai* [22] eredményei szerint is az anyag gátolta a reflex agytörzsi formatio reticularis stimulációval előidézett facilitációját. Ez arra utal, hogy a tolperison részben a szupraspinális kontroll befolyásolásán keresztül fejtheti ki hatását. A tolperison ugyancsak gátolta csirke azonos oldali, valamint keresztezett extensor reflexét [25–27].

Speciálisan a fájdalom közvetítésében szereplő mechanizmusok befolyásolására utal, hogy a tolperison blokkolta a C rostok stimulációjával (tehát a nociceptív afferensek ingerlésével) kiváltott gerincvelői hátsó gyöki neuronális aktivitás fokozódást [28]. Ugyanakkor a fájdalmas hőingerrel előidézett tüzelésfokozódást [28] és a periodontális mechanikus stimulációval kiváltott válaszokat [29] is csökkentette. A tolperison egereken 100 mg/kg körüli orális dózisban gátolta a fenilkinonnal, illetve acetilkolinnal kiváltott writhing reakciót, ugyanakkor 200 mg/kg-ban 50%-osnál kisebb gátlást okozott a hot plate és tail flick tesztekben [30]. A szerzők ezekben a kísérletekben 30 perces előkezelést alkalmaztak. Figyelembe véve, az anyag viszonylag gyenge orális hatékonyságát és rövid hatásidőtartamát egerekben, ez a fájdalomcsillapító hatás az izomrelaxáns hatással összemérhető, vagy annál erősebb lehet. Feltételezhető, hogy az anyag nem csupán a fájdalomra adott motoros reakciókat, de specifikusan magát a fájdalomérzést is befolyásolja.

A reflex-válaszok és a mögötte álló neuronális mechanizmusok egzaktabb analízisét teszik lehetővé azok az elektrofiziológiai vizsgálatok, melyekben az afferens idegek stimulációjával kiváltott potenciálokat közvetlenül a laminektómiával feltárt megfelelő ventrális gyökről vezetik el. Számos adat bizonyítja, hogy a tolperison csökkenti ezeket a gerincvelői reflex potenciálokat mind macskában [20, 31, 32], mind patkányban [19, 33]. Az adatok többsége szerint azonos mértékű gátlást fejt ki a mono- és poliszinaptikus reflexekre, bár *Kato* és *mtsai* a poliszinaptikus reflex szelektív gátlását írták le [34]. A n. tibialis ingerlését követően a hátsó gyökről elvezethető tónusos potenciált (dorsal root potential) a tolperison egyáltalán nem, míg az afferens rostok visszatüzelését (dorsal root reflex) erősen gátolta spinális macskákban [31]. Ez a visszatüzelés bizonyos körülmények között szerepet játszhat a perifériás gyulladás fenntartásában, mint a gyulladás neurogén komponense.

A gerincvelői reflexpotenciálok regisztrálásán alapuló modelleket felhasználtuk a tolperison hatásmódjának elemzésére is. Az alábbiakban bemutatjuk laboratóriumunk néhány erre vonatkozó eredményét.

Gerincvelői reflexek gátlása, in vitro

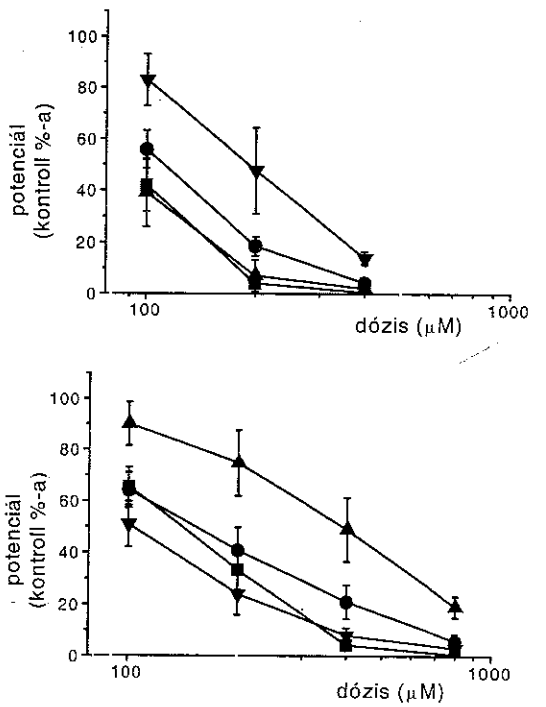
Hatnapos újszülött patkányból származó izolált, félbevágott gerincvelő preparátumon szívóelektródos elvezetéssel [35] vizsgáltuk a tolperison reflexgátló hatását. Az L_5-ös szegmens hátsó gyökének ingerlésével kiváltott választ az azonos oldali L_5 mellső gyökről regisztráltuk. A 2. *ábrán* egy tipikus mellső gyöki potenciál látható. A potenciál két részből tevődik össze: egy hosszan elnyúló, lassan lecsengő tónusos komponensből (EPSP), melynek forrása a motoneuronok hosszan elnyúló depolarizációja, illetve a di- és poliszinaptikus aktivációja, valamint egy erre szuperponálódott bifázisos összetett akciós potenciálból (MSR),

amely mintegy 5 ms-ú késéssel követi a stimulációt (a kísérleteket 26 °C végeztük). Az EPSP három paraméterének változását külön-külön vizsgáltuk (EPSPint, EPSPamp, EPSPtail; *2. ábra*). Az ingerlési áramerősséget egyenletes lépcsőkben növelve 0,2 mA felett a válaszok maximálódnak, habár a C rostok nagy többsége ennél a stimulus erősségnél még nem aktiválódik. A reflexválasz kísérletünkben regisztrált első 180 ms-a ennek alapján majdnem tisztán A rost mediálta válasznak tekinthető [36].

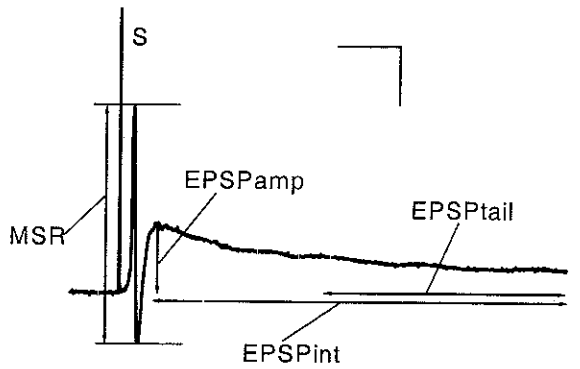
A tolperison reflexgátló hatását 100, 200, és 400 µM -os koncentrációban vizsgáltuk (*3. ábra*). A teljes válasz dózisfüggően gátlódott, a válaszkomponensek érzékenységének sorrendje a következő volt: MSR> EPSPtail> EPSPint> EPSPamp. A tolperison a különböző stimulus erősséggel kiváltott reflexeket közel azonos mértékben gátolta. A lokál anesztetikus hatású lidokain mind mennyiségi, mind minőségi szempontból hasonló változásokat okozott.

Afferens rostok vezetésére gyakorolt hatás az izolált, félbevágott gerincvelő preparátumban

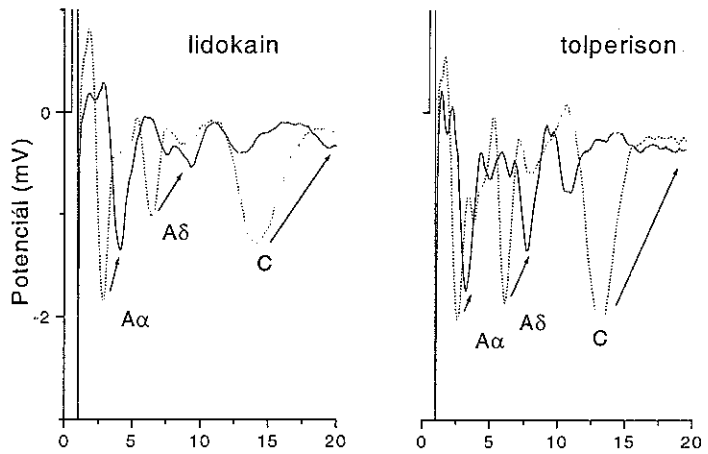
A tolperison által okozott reflex-gátlás egy része a primer afferenseken bejutó ingerület csökkentéséből is adódhat. Vizsgálatokat végeztünk annak eldöntésére, hogy a gerincvelői reflexet 50%-os mértékben gátló koncentrációban az anyag gátolja-e a rostvezetést. A mérések egy részét 26 °C-on végeztük, Ca^{2+}-mentes oldatban, így a szinaptikus potenciálok kieséséval tisztán kivehetővé váltak a rostvezetésből adódóak. Az L_5-ös hátsó gyökön keresztül ingereltünk a C rostokat is ingerületbe hozó erősségű áramimpulzus alkalmazásával, és az egyik szomszédos hátsó gyökre helyezett szívóelektród segítségével regisztráltuk a beérkező afferens potenciálokat. A regisztrált összetett akciós potenciál három domináns kétfázisú komponensből állt, ezek forrása az Aαβ-, Aδ- és a C-rostok aktivitása volt. Az anyagokat 50%-os reflexgátló koncentrációkban adtuk. Mind a tolperison, mind a lidokain esetében az afferens potenciálok amplitúdójának csökkenését figyeltük meg, és még kifejezettebb volt a különböző komponensek látenciáját növelő hatásuk. A C-rost aktivációját reprezentáló potenciált jobban gátolták, mint a korábbi komponenseket (*4. ábra*). A lidokain a reflexeket azonos mértékben csökkentő koncentrációjában némileg erősebb gátlást fejtett ki az idegvezetésre, mint a tolperison. Egy másik kísérletsorozatban magasabb hőmérsékleten (31–33 °C) és Ca^{2+}-ot tar-



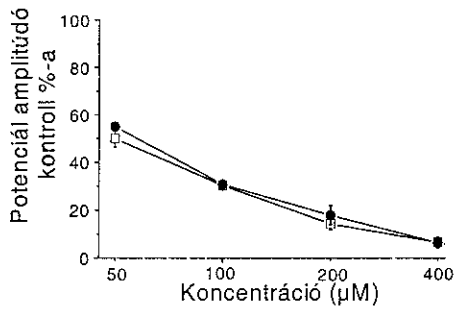
3. ábra. Tolperison és lidokain hatása a hátsó gyöki ingerléssel kiváltott mellső gyöki reflex potenciálra in vitro. Felül: a tolperison, alul: a lidokain által okozott gátlások dózis-hatás görbéi a különböző reflexkomponensekre: -■- a monoszinaptikus reflex amplitúdója (MSR); -●- az EPSP integrammja (EPSPint); -▲- az EPSP amplitúdója (EPSPamp); -▼- a késői EPSP (80–180 ms) integrammja (EPSPtail). A görbék négy kísérlet átlagát mutatják ± SEM

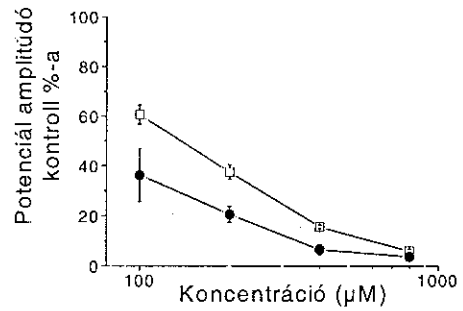


2. ábra. Hátsó gyöki ingerléssel kiváltott mellső gyöki potenciál, in vitro. A jel első szakasza a bifázisos összetett monoszinaptikus akciós potenciál, ezt követi az elnyúló tónusos potenciál. A kísérleteink során a reflexválaszt négy komponensre bontottuk és az alábbi paramétereket mértük: a monoszinaptikus reflex amplitúdója (MSR); a tónusos potenciál amplitúdója (EPSPamp); a depolarizáció integramja a jelzett tartományban (EPSPint); a késői depolarizáció (80–180 ms) integramja (EPSPtail). Kalibrációs jelek: 25 ms, 1 mV. S: stimulációs műtermék.



4. ábra. Tolperison és lidokain hatása az in vitro reflex kísérletekben meghatározott IC_{50} értékéhez közeli koncentrációban az L_4 afferens rostról elvezethető, rostvezetésből adódó potenciálra Ca^{2+} mentes médiumban. Az L_5 hátsó gyököt stimuláltuk. A három fő potenciál komponens az $A_{\alpha\beta}$, A_δ és C rostok vezetéséből származik. A kontroll potenciált (pontozott vonal) az anyagadás előtt, a gátoltat (folytonos vonal) a maximális hatás kialakulásakor, mintegy 10 perccel a hatóanyag perfúziójának kezdete után vettük fel. A nyilak a potenciál komponensek elcsúszását jelölik.





5 ábra. A tolperison hatása az EPSP amplitudójára és az afferens rost-vezetésre patkány izolált félbevágott gerincvelő preparátumban. A kísérletek 31–33 °C-on történtek. Az L_5-ös hátsó gyököt ingereltünk, az L_4-es hátsó gyökről vezettük el az bejövő afferens rost akciós potenciált, valamint az L_5 mellső gyökről az EPSP-t. Felül a tolperison, alul a lidokain dózis–hatás görbéi láthatók az afferens akciós potenciál A_α komponense (□) és az EPSP amplitúdója (●) esetén. A görbék három kísérlet átlagát mutatják ± SEM.

talmazó oldatban párhuzamosan regisztráltuk az azonos szegmenshez tartozó mellső gyökről a szinaptikus EPSP-t, valamint az ingerelttel szomszédos hátsó gyökről a rostvezetésből adódó potenciálokat (*5. ábra*). Az EPSP amplitúdóból a preszinaptikus folyamatok erősségére (az idegvégződésnél felszabaduló transzmitter mennyiségére) következtethettünk. Azt tapasztaltuk, hogy míg a tolperison az EPSP-t, és az idegi ingerület vezetést (az akciós potenciál Aα komponensét) körülbelül azonos mértékben gátolta (100 μM-ban 69, ill. 70%-os gátlás), addig a lidokain a vezetésre erősebben hatott (100 μM-ban 64, ill. 40%-os gátlás).

Izolált ideg ingerület vezetésére gyakorolt hatás

Megvizsgáltuk a tolperison ideg-vezetésre gyakorolt hatását felnőtt állat n. ischiadicus-án is *in vitro* körülmények között. Fiatal felnőtt patkányból izolált 2–3 cm hosszú idegszál egyik végét ingereltük, a másik végén mértük az összetett akciós potenciált. Így egy kétfázisú potenciált regisztráltunk, amely az A rostok aktivitásából eredt. Mind a tolperison, mind a lidokain dózisfüggően csökkentette a jel amplitúdóját, és kis mértékben növelte a jel látenciáját is. A tolperison 50–800 μM-ban erősebb gátlást okozott, mint a lidokain (IC_{50}-ek: 135 ill. 244 μM). Megfelelően magas koncentrációban mindkét anyag komplett vezetési blokkot okozott.

Gerincvelői reflexek gátlása, in vivo

In vivo körülmények között is megmértük a tolperison hatását a gerincvelői reflexekre spinalizált patkányokban. A kísérleteket *Farkas* és *Ono* [39] közleményében leírt metodika alapján végeztük. Feltártuk az L_5-ös hátsó és mellső gyököt. A hátsó gyökön keresztül ingereltünk, és az L_5-ös mellső gyökről regisztráltuk a kiváltott potenciált. A *4. ábrán* egy tipikus mellső gyöki reflexválaszt mutatunk be. A potenciál három komponensét különítettük el, a mono-, di- és poliszinaptikus reflexeket (*6. ábra*). Mindhárom komponensnek a pozitív integrálját képeztük, és hisztogram formájában ábrázoltuk az eltelt idő függvényében (*7. ábra*). A vizsgálandó anyagot intravénásan adtuk, miután a három mért paraméter stabilizálódott.

A tolperison (10 mg/kg, iv) reverzibilisen gátolta a hátsó gyöki ingerléssel kiváltott mellső gyöki reflex mindhárom mért komponensét. Legerősebb hatása a monoszinaptikus reflexre (67% gátlás), míg leggyengébb a poliszinaptikusra (37% gátlás) volt (*7. ábra*). Hasonló dózisban a lidokain kisebb mértékben gátolta a monoszinaptikus komponenst (31%), míg a poliszinaptikus válasz esetén 27%-os gátlást okozott.

Idegi vezetésére gyakorolt hatás, in situ

Mivel a tolperison *in vitro* erőteljesen gátolta az idegi vezetést, megvizsgáltuk, hogy *in situ* körülmények között ez a hatás mennyiben lehet felelős a reflex gátlásért. A műtéti előkészítés hasonló volt, mint a reflex kísérleteknél, de az L_5-ös hátsó gyököt a gerincvelőbe való belépése előtt átvágtuk. Kipreparáltuk, és a térd magasságában ingereltük a n. ischiadicus ágait. Az átvágott gyök perifériás csonkjáról egy két komponensből álló potenciált regisztrálhattunk. A nagyobb, rövidebb latenciájú csúcs az Aαβ, míg az ezt követő kisebb az Aδ axonok aktivitását tükrözi. A tolperisont az *in vivo* reflexvizsgálatokban hatékony dózisban (10 mg/kg iv.) vizsgáltuk. Az anyag az idegvezetést nem befolyásolta, míg a lidokain ugyanebben a dózisban kismértékű de egyértelmű gátlást okozott az amplitúdóban, és növelte a latenciát.

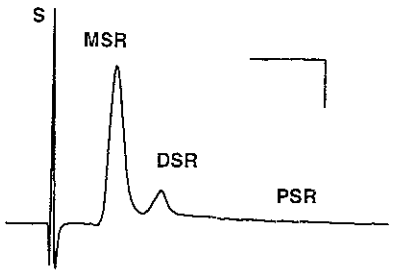
A motoneuronok excitábilitására gyakorolt hatás, in vivo

Ono és *mtsai* [38] cikke alapján kísérleteket végeztünk annak eldöntésére, hogy a tolperison befolyásolja-e a motoneuronális excitábilitást. A spinális motoneuronok közelébe wolfram stimuláló elektródot helyezve a ventrális gyökről párhuzamosan regisztráltuk a motoneuronok direkt és szinaptikus úton kiváltott aktiválódását. A tolperison hatását itt is a lidokainéhoz hasonlítottuk. Mindkét anyag gátolta a mért paramétereket, azonban a tolperison 10 mg/kg-os intravénás dózisa erőteljesebben gátolta a szinaptikus úton kiváltott depolarizációt, mint a lidokain hasonló dózisa. A direkt excitábilitásra kifejtett gátlás esetén ez az arány fordított volt.

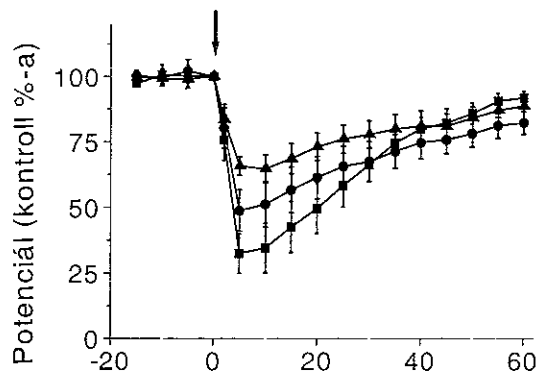
A gerincvelői motoneuronok excitábilitását magasabb központokból leszálló pályák is befolyásolják. További kísérletekben vizsgáltuk a tolperison retikulo-spinális leszálló pályákra gyakorolt hatását. A patella reflex facilitációját illetve gátlását a formatio reticularis megfelelő, jól körülhatárolt területeinek elektromos stimulációjával váltottuk ki altatott macskán. A tolperison 5 mg/kg iv. dózisban jelentősen gátolta a nyúltvelő patella reflexre kifejtett facilitáló és gátló hatását is. Ebben a dózisban magát a térdreflexet a tolperison kisebb mértékben befolyásolta. Ezek az adatok jól egyeznek *Ochiai* [22] adataival.

A tolperison gerincvelői reflex-gátló hatásának mechanizmusa

A fentiekben ismertetett kísérleteinkből egyértelműen kiderül, továbbá számos irodalmi adat is bizonyítja (lásd feljebb), hogy a tolperison szegmentális szinten gátolja a szinaptikus transzmisszió. A vegyület gátolta a hátsó gyöki ingerléssel kiváltott mellső gyöki reflex-válasz valamennyi komponensét, mind *in vivo*, mind *in vitro*. Teoretikusan, a reflexív számos ponton befolyásolható farmakológiailag. A primer afferenseken az ingerületet vezetéséhez feszültségfüggő Na^+ csatornák aktivációja szükséges. A preszinaptikus végződéseken a depolarizáció hatására megnyílnak a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák, és a beáramló Ca^{2+} ionok hatására glutamát (és egyes körülmények között peptid transzmitterek) szabadulnak fel. A szinaptikus résen átdiffundáló glutamát a posztszinaptikus membránban elhelyezkedő ionotróp receptorait aktiválva a fogadó neuron lokális depolarizációját hozza létre. Ez a neuron lehet motoneuron (monoszinaptikus reflex) illetve hátsó szarvi interneuron (poliszinaptikus reflex). Utóbbi esetben az ingerület további interneuronok közvetítésével éri el a motoneuront, a serkentő transzmitter leggyakrabban itt is glutamát, míg a gátló interneuronok GABA-t vagy glicint használnak. Ha a depolarizáció mértéke eléri a motoneu-



6. ábra. Hátsó gyöki ingerléssel kiváltható mellső gyöki reflex potenciál, in vivo. Az ingerlési műtermék (S) utáni pozitív jel egy szinkronizált monoszinaptikus összetett akciós potenciálból (MSR), egy viszonylag jól elkülönülő di- (DSR) és egy elnyúló, lecsengő poliszinaptikus komponensből (PSR) tevődik össze. Kalibrációs vonalak: 1 mV, 2 ms



7 ábra: 10 mg/kg intravénásan adott tolperison (nyíl) által okozott gátlás időlefutása a reflexválasz három komponensére. A monoszinaptikus (■), diszinaptikus (●) és poliszinaptikus reflex (▲) gátlásának időfüggése

ron axon dombján lévő Na^+ csatornák küszöbét, egy tovaterjedő csúcspotenciál generálódik, amely szintén Na^+ csatornák közvetítésével fut végig a motoneuron axonján az izmokig A motoneuron visszakanyarodó axonkollaterálisokat ad a gátló Renshaw interneuronokhoz, amelyek szintén glicinerg és GABAerg transzmisszióval gátolják a motoneuronok tüzelését A motoneuronok működésének szabályozásában felsőbb agyi központokból leszálló katekolaminerg, szerotonerg és peptiderg rostok is részt vesznek

A reflexműködés fenti, erősen leegyszerűsített sémájának segítségével megvizsgálhatjuk a tolperison lehetséges támadáspontjait Jól ismert a glutamát antagonisták erős reflex gátló tulajdonsága [15, 37], de a laboratóriumban korábban végzett vizsgálatok eredményei alapján a glutamát receptoriális támadáspont kizárható A GABA receptor agonista hatású vegyületek is blokkolják a gerincvelői reflexeket [31], sőt egy közeli tolperison analóg, az inaperison esetében a $GABA_B$ receptorok szerepét vetették fel a vegyület vizeletürítő reflex gátló hatásában [39] Receptoriális blokkolókkal végzett kísérletekben ezt a hipotézist elvetettük A gátló transzmisszióra gyakorolt specifikus hatás hiányára utal az is, hogy a tolperison kísérleteinkben nem befolyásolta specifikusan sem a preszinaptikus, sem a Renshaw gátlást

Az a tény, hogy a tolperison reflexgátló hatása a motoneuronok excitábilitásának kis mértékű csökkentése mellett érvényesül, a preszinaptikus támadáspontot valószínűsíti A reflex kísérletekben nyert, fentebb ismertetett adataink is egyértelművé teszik, hogy a tolperison a lidokainhoz hasonlóan membrán stabilizáló hatással rendelkezik E hatás molekuláris alapjait kutatva azt találtuk, hogy a tolperison, valamint közeli analógjai, agyi membránpreparátumon végzett ^{3}H-BTX kötési tesztben 10 μM-os koncentrációtartományban hatékonyak Hasonló koncentrációkban gátolták a Na^+ csatornát nyitó veratrin által indukált Ca^{2+} felvételt szinaptoszóma preparátumon (Ezekben a vizsgálatokban a tolperison 20,9 μM-os IC_{50}-nel gátolja a BTX kötődését, míg IC_{50} értéke 34,9 μM a veratrin indukálta Ca^{2+} felvétel tesztben) Teljessejt patch clamp kísérleteinkben nyert adataink szerint a tolperison izolált hátsó gyöki ganglion sejteken blokkolta mind a TTX érzékeny (80 mV-on fixált membrán potenciál), mind a TTX rezisztens (60 mV-on fixált membrán potenciál) feszültségfüggő nátrium csatornákat (IC_{50} = 193, ill 255 μM) A hatás erősen membrán potenciál függő volt, ami arra utal, hogy a kórosan depolarizált idegsejteken a tolperison valószínűleg hatékonyabb, mint nyugalomban lévő membránok esetén A lidokain szintén 200 μM körül produkált hasonló Na^+ csatorna blokkoló hatást A tolperisont molekuláris modellezési kísérletekben vizsgálva megállapították, hogy a lidokainnal és annak közeli szerkezeti rokonaival megegyező szerkezeti sajátságokat mutat [40] Így lehetséges, hogy a tolperison ugyanahhoz a kötőhelyhez kapcsolódjon, mint a lidokain Ez további megerősítő adatot jelent a Na^+ csatorna, mint molekuláris támadáspont mellett

Az *in vitro* idegvezetési kísérletek során kapott adatok is egyértelműen tükrözik a tolperison Na^+ csatorna gátló hatását Ugyanakkor *in vivo* mérésekben az iv adott tolperison a reflexet már blokkoló dózisban nem gátolta az idegi ingerületvezetést Bár az ingerületvezetésre vonatkozó *in vitro* és *in situ* körülmények között kapott eredmények között ellentmondás látszik, ezek az eltérések a kísérleti körülmények különbözőségével megmagyarázhatók Az *in situ* kísérletekben az intravénásan beadott tolperison valószínűleg csak kis koncentrációt ért el a rossz vérellátású perifériás idegekben Az *in vitro* perifériás idegpreparátum esetén a tápoldatban oldott tolperison hosszú idejű inkubációja viszont lehetővé tette, hogy az idegben is nagy koncentrációban legyen jelen *In vivo* a tolperison hatását jelentős részben a gerincvelő belsejében fejti ki A Na^+ csatornák blokkolása a preszinaptikus végződés közelében a transzmitter felszabadulás gátlását eredményezi, mint ezt számos Na^+ csatorna blokkoló anyag, pl a riluzol [41] esetében egyértelműen bizonyították Így a tolperison hatásának egyik meghatározó komponense a transzmitter felszabadulás gátlása lehet

Az *in vitro* félbevágott gerincvelő preparátumon a tolperison gátolta a primer afferensek ingerület vezetését, valamint a gerincvelői reflexeket. A kettő párhuzamos regisztrálása mellet, az elsődlegesen Na^+ csatorna blokkoló lidokainhoz képest a tolperison szinaptikus áttevődésre kifejtett gátlása erősebb volt Emellett a lidokain a direkt motoneuronális excitábilitást is relatíve erősebben csökkentette (lásd az *in vivo* excitábilitásra vonatkozó kísérleteket). Ezek az eredmények a tolperison esetén egy Na^+ csatorna gátlástól független addicionális támadáspontra utalnak. Mivel a tolperison receptoriális hatásait a főbb gerincvelői neurotranszmitter rendszerek esetén kizártuk, felmerült hogy az anyag más, a transzmitter felszabadulásban szerepet játszó mechanizmust is gátol. Mivel a Ca^{2+} csatornák alapvető szerepet játszanak a folyamatban, megvizsgáltuk a tolperison Ca^{2+} csatornákra gyakorolt hatását. Azt tapasztaltuk, hogy a nátrium csatornákat blokkolónál valamivel magasabb koncentrációban ugyan (300–400 μM-ban), de a tolperison ezen csatornák működését is gátolta hátsó gyöki érző ganglion sejteken. A hatás a különböző kalcium csatorna altípusok vonatkozásában nem volt szelektív. Ezek az eredmények összhangban állnak *Novales-Li* és *mtsai* [42] csiga neuronokon nyert adataival. A tolperison tehát eddigi vizsgálataink alapján két fő mechanizmussal gátolja a reflexeket. Egyrészt az idegvezetésre gyakorolt hatással, amelynek alapja a feszültségfüggő Na^+ csatornák gátlása, másrészt a szinaptikus áttevődés befolyásolásával a Na^+ és Ca^{2+} csatornák gátlásán keresztül. Bár az első mechanizmus jelentősége kísérleteink alapján kisebbnek tűnik, bizonyos állapotokban (pl. gyulladásos, vagy neuropátiás fájdalom) az afferens rostok folyamatos, nagy frekvenciás tüzelése figyelhető meg. Ilyen körülmények között a tolperison fentebb említett állapotfüggő (membránpotenciál függő) hatása lehetővé teszi, hogy már alacsonyabb koncentrációban is blokkolja a vezetést

Ezen felül, mint a fentebb ismertetett irodalmi adatok bizonyítják és saját adatok is alátámasztják, a szegmentális szintű neurotranszmisszió gátlása mellett a tolperison hat a leszálló szabályozó mechanizmusokra is. A hatás molekuláris alapja ebben az esetben is alapjában hasonló (a Na^+ és Ca^{2+} csatornák gátlása) lehet, de nem zárható ki további addicionális mechanizmusok (pl. alfa receptorok közvetítette hatások) szerepe sem.

Kórosan fokozott izomtónus gátlása

Az agytörzs kollikuláris szintű átmetszése az

II táblázat

ST – Straub farok teszt; TR – GYKI 20039 által indukált tremor gátlása; WL – Súlyemelés; LO – Spontán lokomotoros aktivitás; RR – Rotarod teszt; NP – Na-tiopentál narkózis potencírozása

	ID_{50} (mg/kg) i.p.					Hatékony dózis
	ST	TR	WL	LO	RR	NP
tolperison	63,0	60,0	90,9	31,1	116,0	60,0
eperison	63,6	51,8	107,0	55,7	72,1	78,0
tizanidin	1,4	1,4	2,8	0,1	1,2	0,1
baclofen	2,8	9,1	8,2	3,1	7,9	2,8
mefenezin	121,0	81,5	255,0	120,0	145,0	-
diazepam	1,0	0,9	0,8	3,1	0,6	-

III táblázat

ST – Straub farok teszt; TR – GYKI 20039 által indukált tremor gátlása; WL – Súlyemelés; LO – Spontán lokomotoros aktivitás; RR – Rotarod teszt; NP – Na-tiopentál narkózis potencírozása

	Az izomrelaxáns hatást és mellékhatásokat jellemző ED_{50} értékekek hányadosai							
	WL/ ST	NP/ ST	LO/ ST	RR/ ST	WL/ TR	NP/ TR	LO/ TR	RR/ TR
tolperison	1,44	0,95	0,49	1,84	1,52	1,00	0,52	1,93
eperison	1,68	1,23	0,88	1,13	2,07	1,51	1,08	1,39
tizanidin	2,00	0,07	0,07	0,86	2,00	0,07	0,07	0,86
baclofen	2,93	1,00	1,11	2,82	0,90	0,31	0,34	0,87
mefenezin	2,11		0,99	1,20	3,13		1,47	1,78
diazepam	0,80		3,10	0,60	0,85		3,30	0,64

extensor vázizmok tónusának növekedését eredményezi (interkollikuláris decerebrációs rigiditás). Ez a rigiditás a γ-motoneuronok túlzott aktivitása miatt másodlagosan bekövetkező fokozott α-motoneuronális aktivitás eredménye (γ-rigiditás) Állatkísérletes modellekben a tolperison az 1–10 mg/kg-os intravénás tartományban dózisfüggően csökkenti a rigiditást valamint a γ efferensek tüzelését [20, 25, 32, 43].

A carotis és basilaris artériák lekötése szintén rigiditást okoz, ez azonban elsődlegesen az α-motoneuronok hiperaktivitásából adódik (anémiás decerebrációs rigiditás; α rigiditás) A tolperison ezt a rigiditást is dózisfüggően csökkenti, mind patkányban [20, 21, 27, 32, 44], mind macskában [32].

További hatás és mellékhatás vizsgálatok

Laboratóriumunkban néhány további egyszerű tesztben vizsgáltuk meg a tolperison és öt másik centrális izomrelaxáns fő- illetve mellékhatásait éber egerekben. A hatásokra ill. mellékhatásokra utaló ED_{50}-eket a *II táblázat*, azok hányadosait (terápiás indexek) pedig a *III táblázat* foglalja össze. Ezek az értékek utalnak az anyagok terápiás alkalmazásának lehetőségeire

Két tesztet használtunk az elsődleges (izomrelaxációval kapcsolatos) hatások mérésére. A Straub-tail tesztben [45] a morfinnal kiváltott jellegzetes, a farokizmok spazmusának következtében kialakuló faroktartást vizsgáltuk A tolperisonnal és más klinikailag hatékony izomrelaxánsokkal dózisfüggően gátolni tudtuk a jelenséget. A GYKI 20039 jelzésű vegyülettel (3-(2,6-dichlorophenyl)-2-iminothiazolidine) [46] előidézett experimentális tremort szintén blokkolták a vizsgált anyagok. Ez az anyag nem teljesen tisztázott hatásmechanizmussal indukál tremort, azonban az ismert izomrelaxáns hatású anyagok hatékonysága jól korrelál tremorgátló tulajdonságukkal. *Pórszász* és *mtsai* szerint [4, 5] a tolperison gátolta a harmin indukálta tremort is A tremor tesztek az extrapiramidális rendszer működési zavaraiból eredő motoros zavarokat modellezik

Az úgynevezett súlyemelés tesztben, azt mértük, hogy a farkuknál fogva felemelt egerek hány százaléka képes megtartani egy közel 50 grammos súlyt. Ezt a feladatot a kontroll állatok 90–100%-a teljesítette Ha a kezelt állatok erre nem voltak képesek, abból az anyag izomgyengeséget okozó mellékhatására következtethettünk. A szedatív mellékhatások erősségére adott információt a narkózis potencírozás teszt, amelyben a tiopentállal kiváltott alvás idejének megnyúlását mértük A *II. táblázatban* e teszt esetében minimálisan hatékony dózisokat adtunk meg. A spontán motoros aktivitást Animex motiméterekben mértük, a motilitás csökkenése szintén az anyag szedatív mellékhatására utaló jel. Végül a rotarod tesztben, amely az egér forgó rúdon történő megkapaszkodásának képességét méri, így az anyag által előidézett izomgyengeségről, illetve koordinációs zavarokról ad felvilágosítást, a tolperison a többi teszthez képest csak nagyobb dózisban mutatott hatást

A fenti tesztek eredményeiből páronként kiszámolt hatás/mellékhatás arányok a hat izomrelaxáns anyag esetén eléggé eltérőek voltak, de látható, hogy a tolperison és közeli analógja az eperison, viszonylag kedvező képet mutatott. Ezekben a tesztekben figyelembe vettük a tolperison rövid hatásidőtartamát és az összehasonlítások a hatásoptimumokban történtek.

Egerekben összehasonlítva az iv., sc., ip. és po. kezeléssel nyert adatokat, megállapíthatjuk, hogy a tolperison orális hatékonysága ebben az állatfajban meglehetősen gyenge. Más fajok esetében ez a különbség nem volt ilyen mértékű

A tolperison izomrelaxáns hatás mellett gátolta a nikotin, pentiléntetrazol és sztrichnin görcsöket is [4, 5]. A maximális elektrosokk tesztben, az anyag az elektromos áram hatására kialakuló görcs elleni védő hatását mértük, ez az antikonvulzív hatékonyságára utal. Az itt kedvező hatást mutató anyagok potenciálisan az epilepszia kezelésében használhatóak A tolperison hatékony dózisa ebben a tesztben is az izomrelaxáns dózisok közelében volt (ED_{50} = 26,6 mg/kg, ip.)

Az anyag letális toxicitása csak magas dózisban jelentkezik (LD_{50} = 620 mg/kg po.), az elhullás oka leggyakrabban légzésbénulás. Nagy dózisban paradox módon, a lidokainhoz hasonlóan gyakran konvulziót okoz.

Kardiovaszkuláris hatások

Az intravénás bólus injekcióban adott tolperison (0,5–10 mg/kg) rövid (egy-két percen belül rendeződő) vérnyomásesést okoz macskában [4, 5], nyúlban [25] és kutyában [47]. Nagyobb dózisok adása után tartósabban fennálló enyhe csökkenés is tapasztalható A szívfrekvencia ezzel párhuzamosan macskában enyhén csökken [4], míg kutyában enyhén nő [47]. Ennek oka abban kere-

sendő, hogy kutyában (akárcsak emberben) a vagus tónusos aktivitása részt vesz a szívfrekvencia szabályozásában, s a tolperison ezt a bradikardizáló hatást gátolja. *Furuta* és *Yoshikawa* [47] számolt be először a tolperison legmarkánsabb keringést befolyásoló hatásáról. Az anyag 1–10 mg/kg iv. dózisban szelektíven és nagymértékben növelte a femorális artéria vérátfolyását. Ugyanakkor a mezenterikus területek vérátáramlása átmeneti növekedés után tartósan csökkent, tehát a vérellátás szervezeten belüli redisztribúciója volt megfigyelhető, amely a tapasztalt vérnyomás változások hátterében is állhat. Intraarteriális tolperison adás esetén az adott artéria dilatációja jól demonstrálható; a combartériára lényegesen erősebb a hatás, mint a mezenteriális artériákra [48, 49]. Ezek az érhatások emberben is jelentkeznek, olyannyira, hogy a gyógyszerismertetőkben másodlagos indikációjaként az alsó végtag véráramlási problémáinak kezelése is szerepel. A tolperisonnak relatíve magas koncentrációban negatív inotróp hatása van.

Egyéb hatások

A tolperison a már említett ^{3}H-BTX leszorítási teszten túl néhány más receptor kötési tesztben is mutatott aktivitást. Az α_1 és α_2 receptorokhoz 14,6 illetve 5,3 μM-os IC_{50}-nel kötődött. Az α receptoriális hatások lehetnek a felelősek az imént említett érhatásokért [47]. A D_1 receptorhoz nem mutatott affinitást, míg a D_2 receptor kötési tesztben IC_{50}-e 26,1 μM-nak adódott. A szerotonin 1A receptorához nem, míg a 2A típusúhoz 6 μM-os IC_{50} értékkel kötődött. Kérdéses, hogy ezeknek a specifikus blokkolókhoz IC_{50} értékeihez mérve relatíve magas konentrációkban jelentkező hatásoknak van-e egyáltalán relevanciája az *in vivo* állatkísérletes és terápiás eredményekben.

A tolperison antikolinerg hatással is rendelkezik. A muszkarinerg antagonista hatás (a vagális eredetű bradikardizáló hatás antagonizálása) *in vivo* kísérletekben (5–10 mg/kg, iv) is kimutatható volt.

Klinikai alkalmazás

A centrálisan ható izomrelaxánsok fő terápiás használati területe a kóros izomgörcsök, spasztikus állapotok oldásában van. Számos idegrendszeri (akár agyi, akár gerincvelői) megbetegedéssel együtt járhat a vázizomzat spasztikus tónusfokozódása. Ez a betegeknek komoly fájdalmat illetve mozgáskorlátozódást jelent. Izomspaszticitás lehet a kísérő tünete, pl. számos cerebrovaszkuláris kórállapotnak (agyvérzés, agysérülés, a piramispálya léziója), neurodegeneratív kórfolyamatoknak (sclerosis multiplex, neuralgiák), de izomspazmushoz vezethet számos lokalizált perifériás megbetegedés is, mint a reumás elváltozások, traumák, gyulladások. Jó példa az utóbbiakra az ún. krónikus hátfájás szindróma.

Ezek az állapotok lehetnek hirtelen, görcsös összehúzódások, klónusok, illetve tartósan fennmaradó tónusos izomkontrakciók. A spasztikus reakciók hátterében általában az adott izom vagy az azt beidegző ideg irritációja áll. Míg az apróbb, rövid ideig tartó görcsös összehúzódások nem jelentenek különösebb problémát a beteg számára, addig a hosszan tartó, erős tónusos görcsöket gyakran izomfájdalom kíséri.

A spazmusok fiziológiai oka kettős lehet. Egyrészt a perifériás nociceptív afferensek izgalma által kiváltott reflexes gerincvelői motoneuron aktivitásfokozódás, másrészt a szupraspinális serkentő és gátló központok egyensúlyának felborulása idézhet elő megnövekedett izomtónust. A leggyakoribb medikáció ezekben az esetekben izomrelaxánsok alkalmazása, hiszen általában a spazmus oldódásával a kísérő fájdalom azonnal megszűnik. Bár a jelenleg meglévő állatmodellek nem teljesen alkalmasak a fent ismertetett kórfolyamatok modellezésére, a gerincvelői reflexek aktivitását csökkentő anyagok pozitív terápiás hatása valószínűsíthető.

A tolperison és származékai izomrelaxáns hatásukat a membránpotenciál stabilizálása [19] illetve a mono- és polyszinaptikus reflexek gerincvelői és agytörzsi színtű gátlása révén [31] érik el. Mivel a tolperison a C-rost ingerlés kiváltotta fájdalom reflexeket is gátolja, feltételezhetően direkt analgetikus hatása is van.

Konrad [50] lumbális diszkopátiás, krónikus lumbágós illetve spondilózisos betegekben, míg *Kiss* és *Martos* [51] degeneratív lumbális gerincbántalmak esetén vizsgálták a tolperison hatását mint a fizioterápia kiegészítőjét. Vizsgálataikban azt találták, hogy a tolperisont kapott betegcsoport hamarabb szabadult meg a fájdalomtól, csökkent az izomspazmus és hamarabb tért vissza a normális motoros működés. *Gálos* [52] szerint a tolperison lokomotoros elváltozásokban hatásosan csökkenti az izmok hipertóniáját és a fájdalmas jelenségeket.

Traumás és reumás betegek posztoperatív ke-

zelése során a betegek izomspazmusát, rigiditását és fájdalmát is csökkentette a tolperison [53, 54] Fájdalmas lumbális ischialgiás betegekben hasonló módon javította a tolperison a tüneteket [55]. *Pratzel* és *mtsai* [56] a gerincvelő illetve a proximális izületek elváltozásaival együtt járó fájdalmas reflexes izomspazmusban szenvedő betegeket vizsgáltak. A betegek vagy 300 mg tolperisont kaptak vagy placebót Eredményeik azt mutatták, hogy a tolperison szignifikáns mértékben és mellékhatás nélküli módon javította a betegek állapotát. *Kokemohr* [57] fájdalmas illetve spasztikus izomdisztorziós betegek esetén tapasztalta a tolperison izomtónus csökkentő és analgetikus hatását

Perinatális komplikációkkal együtt járó cerebrális sérülés esetén is hatásos volt a tolperison [58] mint a tizanidin kezelés kiegészítője

Melka és *mtsai* [59] valamint *Haque* és *mtsai* [60] neurolatirizmusban vizsgálták a tolperison hatását az izomspazmusra és azt találták, hogy a tolperison szignifikánsan csökkentette a betegek spasztikus izomtónusát, valamint az ezzel együtt járó szubjektív panaszait.

Perényi vizsgálatai szerint a tolperison Parkinsonos betegekben is sikeresen csökkentette a rigort [61] A tolperison a krónikus fejfájásból eredő izomspazmust [62] illetve a különböző eredetű maxillofaciális izomspazmusokat [63] is képes jótékonyan csökkenteni.

Egy tanulmány szerint egy tolperison követő, az eperison hatásos skizofrén betegekben is a potenciálisan kialakuló tardive dystonia esetén. A kialakult alsó háti fájdalmat az eperisone sikeresen csökkentette [64].

Ugyanakkor a tolperison nemcsak neurális, hanem gyulladásos eredetű izom spazmusokat is képes oldani. Poszt-trombotikus szindrómás, illetve miotóniás betegekben is csökkentette a fájdalmat illetve az izom merevségét [65, 66].

A centrális izomrelaxánsok legfontosabb mellékhatása a vigilancia szint csökkentése, szedatív hatása Általánosságban ez a hatásuk limitálja ismételt terápiás használatukat. Állatkísérletekben EEG illetve viselkedési tesztekben úgy találták, hogy a tolperison magasabb dózisokban (4 mg/kg iv adás esetén macskákban; [34]) rendelkezik némi központi idegendszeri szupresszív hatással. Ugyanakkor a tolperisonról bebizonyították, hogy emberben 50 illetve 150 mg dózisokban, egyszeri illetve ismételt adásban sem okoz szedatív effektusokat [67] *Pratzel* és *mtsai* [56] szerint a tolperison 3 hetes folyamatos alkalmazása sem járt mellékhatásokkal, a biokémiai vagy hematológiai paraméterek normálistól való eltérésével

Fenti adatok mutatják, hogy a tolperison eredményesen alkalmazható különféle spasztikus állapotok és az ezzel járó krónikus fájdalom kezelésére. Megjegyezzük továbbá, hogy a gyógyszer másodlagos indikációi között a végtagok vérellátásának javítása is szerepel, bár az ide vonatkozó (most nem részletezendő) klinikai adatok kevésbé egyértelműek

A tolperison-szerű anyagok kutatásának perspektívái

Az ismertetett adatok meggyőzően bizonyítják, hogy a tolperison jó klinikai hatékonysággal, ugyanakkor kevés mellékhatással jellemezhető központi idegrendszeri támadáspontú izomrelaxáns gyógyszer. A korábban ismertetett állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a tolperison farmakológiai hatásait csak viszonylag magas koncentrációkban/dózisokban képes kifejteni. Ezzel jó egyezést mutat Na^+ csatorna blokkoló hatékonysága, mely csak viszonylag magas moláris koncentrációkban jelentkezik. Újabb kísérleti eredményeink arra utalnak, hogy ez tekinthető a tolperison és analógjai (az eperison, illetve a bevezetés küszöbén álló inaperison) elsődleges hatásmechanizmusának. Ugyanakkor a fő támadáspont mellett valószínűleg más hatáskomponensekkel is rendelkeznek, többek közt a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornát is gátolják. Egyre több adat utal rá, hogy az izomtónus csökkentésén keresztül kifejtett fájdalomcsillapítás mellett ezek az anyagok közvetlenül is befolyásolják a kóros (krónikus) fájdalomban szerepet játszó folyamatokat. Ennek mechanizmusára nyújt egy lehetséges magyarázatot a patch-clamp vizsgálat sorozat, ahol a tolperisone hatékonyan gátolta mind a TTX érzékeny, mind pedig a TTX rezisztens Na^+ áramokat érző ganglion sejteken. Bár a tolperison hatékonysága és forgalma alapján viszonylag sikeres terméknek mondható, elképzelhető, hogy érdemes lenne még erősebb és szelektívebb Na^+ csatorna gátló tolperison követő vegyületek fejlesztése. Egy ilyen termék a tolperisone mellékhatás-mentességének megőrzése, esetlegesen további javítása mellett, kiküszöbölhetné a tolperisone rövid féléletidejéből, és viszonylag gyengébb orális hatékonyságából származó hátrányait. A további kutatást a szélesedni tűnő piaci igények is indokolni látszanak.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti *dr Kárpáti Egont*, akinek munkája nagymértékben hozzájárult a Richter centrális izomrelaxáns kutatásának sikeréhez. Szeretnénk köszönetet mondani továbbá *Gere Anikónak* és *Csejtei Mónikának* a kötési tesztekben végzett munkájukért, *Bielik Norbertnek, Fodor Lászlónak* és *Jenei Anikónak* a patch clamp eredményekért, valamint *Oravecz Péternének, Tóthné Fekete Katalinnak* és *Csontos Évának* a reflex kísérletekben nyújtott segítségükért

IRODALOMJEGYZÉK

1 Hung. Pat 144,997 (1956)
2. *Pórszász J, Nádor K*: Arzneim Forsch *6*, 659–696 (1956)
3 *Nádor K, Pórszász J.*: Arzneim. Forsch *8*, 313–319 (1958)
4 *Pórszász J, Nádor K, Gibiszer-Pórszász K., Barankay T*: Acta Physiol. Hung. *18*, 149–170 (1961)
5. *Pórszász J., Nádor K, Gibiszer-Pórszász K, Barankay T.*: Arzneim Forsch. *11*, 257–260 (1961)
6 *Young, R.R., Delwaide, P.J* : New Engl J Med *304*, 28–42 (1981)
7. *Emre, M*: New developments in the medical treatment of spasticity, In: Thilmann, A F (ed): Spasticity: Mechanisms and Management. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg,1993 pp. 372–390
8 *Farkas S, Kocsis P., Bielik N.*: Neurobiology. Bp. *5*, 57–58 (1997)
9 *Farkas S., Kocsis P., Bielik N., Gémesi L, Trafikánt G.*: Analysis of the mechanism of action, relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics of silperisone, a new centrally acting muscle relaxant, 19th European Winterconference on Brain Research, 1999 p. 98.
10 *Dietrich, A., Fels, G*: J Labelled Compd Radiopharm. *42*, 1125–1134 (1999)
11 *Emre, M*: Review of clinical trials with tizanidine (Sirdalud) in spasticity In: Emre, M Benecke, R (eds): Spasticity the current status of research and treatment. Parthenon, Cornforth, 1989. pp. 153–162
12. *Bowery, N.G., Hill, D.R, Hudson, A.L.*: Nature *283*, 92–94 (1980)
13 *Haefely, W., Polc, P.*: Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. In: Olsen, R,W, Venter, J.C. (eds): Benzodiazepine/GABA Receptors and Chloride Channels: Structural and Functional Properties, 1986 pp. 97–133.
14 *Parsons, C.G, Danysz, W, Bartmann, A, Spielmanns, P, Frankiewicz, T., Hesselink, M., Eilbacher, B, Quack, G*: Neuropharmacology *38*, 85–108 (1999)
15 *Tarnawa, I, Farkas, S., Berzsenyi, P., Pataki, A, Andrasi, F*: Eur. J. Pharmacol *167*, 193–199 (1989)
16 *Kirsch, G.E.*: Drug Dev. Res *33*, 263–276 (1994)
17 *Taylor, C.P., Meldrum, B S*: Trends Pharmacol. Sci. *16*, 309–316 (1995)
18 *Hunter, J C., Loughhead, D*: Curr Opin. C&PNS Drugs *1*, 72–178 (1999)
19 *Ono, H, Fukuda, H., Kudo, Y*: J. Pharmacobiol.-Dyn. *7*, 171–176 (1984)
20 *Morikawa, K, Oshita, M, Yamazaki, M, Ohara, N, Mizutani, F., Kato, H., Ito, Y., Kontani, H., Koshiura, R.*: Arzneim.-Forsch (Drug Res.) 37, 331–336 (1987)
21 *Ito, T., Hori, M., Furukawa, K., Karasawa, T., Kadokawa, T*: Arch. int Pharmacodyn. *275*, 105–122 (1985)
22. *Ochiai T., Ishida R.*: Japan J Pharmacol. *31*, 491–501 (1981)
23 *Farkas S., Kárpáti E.*: Pharmacol Res Commun *20 Suppl.* 141–141 (1988)
24 *Sakimata, K*: Japan J. Pharmacol. *63*, 369–376 (1993)
25. *Fukuda, H, Watanabe, K, Kudo, Y., Ohshima, T., Ito, T.*: Pharmacometrics. *4*, 125–130 (1970)
26 *Fukuda, H, Ito, T., Kokubo, M*: Chem. Pharm. Bull. *22*, 2883–2888 (1974)
27. *Ono, H., Matsumoto, K, Kato, K., Kato, F., Miyamoto, M., Mori, T., Nakamura, T., Oka, J, Fukuda, H.*: Gen Pharmacol. *17*, 137–142 (1986)
28 *Matsumiya, T., Shimura, H, Shibuya, T.*: Pharmacometrics *31*, 81–86 (1986)
29 *Funakoshi, M, Nakashima, M, Kitagawa, M.*: Japan J Physiol *44*, 369 (1982)
30 *Kameyama, T., Nabeshima, T., Sugimoto, A., Matsuno, K., Yamada, S.*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. *330*, 93–96 (1985)
31. *Farkas S, Tarnawa I, Berzsenyi P.*: Neuropharmacology *28*, 161–173 (1989)
32 *Ochiai T., Ishida R.*: Japan J Pharmacol. *32*, 427–438 (1982)
33. *Kaneko, T., Ono, H, Fukuda, H.*: Brain Res. *417*, 403–407 (1987)
34 *Kato, M., Motkizawa, M, Fujimori, B.*: J. Pharmacol Exp. Ther. *149*, 131–137 (1965)
35. *Otsuka M, Konishi S*: Nature 252, 733–734 (1974)
36 *Thompson, S.W, Gerber, G., Sivilotti, L G, Woolf, C.J*: Brain Res. 595, 87–97 (1992)
37. *Farkas S, Ono, H.*: Brit J. Pharmacol. *114*, 1193–205 (1995)
38. *Ono, H, Fukuda, H, Kudo, Y.*: Neuropharmacology *18*, 647–653 (1979)
39 *Morikawa,K, Hashimoto, S, Yamauchi, T., Kato, H., Ito, Y, Gomi, Y.*: Eur. J Pharmacol. *213*, 409–415 (1992)
40. *Fels, G*: Arch. Pharm. Pharm Med Chem. *329*, 171–178 (1996)
41 *Obrenovitch, T.P.*: Int Rev. Neurobiol. *40*, 109–135 (1997)
42 *Novales-Li, P., Sun, X-P., Takeuchi, H.*: Eur. J. Pharmacol. *168*, 299–305 (1989)
43 *Tanaka, K, Kaneko, T., Yamatsu, K.*: Folia Pharmacol. Japon *39*, 511–520 (1981)
44. *Togari, A, Kudo, Y, Fukuda, H*: J. Pharmacobiol.-Dyn. *1*, 332–337 (1978)
45 *Novack, G.D.*: Drug Dev. Res. 2, 383 (1982)
46 *Sineger E., Toldy L, Andrási F.*: Investigations with a peculiar tremorogenic compound IX. Int Congress of Neuropathology, Vienna I-98, 209 1982
47 *Furuta, Y, Yoshikawa, A*: Japan J, Pharmacol. *26*, 543–550 (1976)
48. *Görög P., Szpornyi L., Ezer E*: Ther Hung. *14*, 4 (1966)
49. Keller L., Molnár Gy., Zulik R: Ther. Hung. *13*, 5–6 (1965)
50. *Konrad,K.*: Ther. Hung. *35*, 152–53 (1987)

51. *Kiss, A. M., Martos, J.*: Ther. Hung. *41*, 51–54 (1993)
52. *Gálos, G.*: Ther. Hung. *40*, 69–71 (1992)
53. *Huber, L.*: Ther. Hung. *34*, 243–47 (1986)
54. *Dömötör, E.*: Ther. Hung. *37*, 230–33 (1989)
55. *Kumin, M., Saal, M., Ambrozy, G.*: Ther. Hung. *32*, 26–28 (1984)
56. *Pratzel, H. G., Alken, R. G., Ramm, S.*: Pain *67*, 417–425 (1996)
57. *Kokemohr, H.*: Therapiewoche *45*, 838–843 (1995)
58. *Shumilina, A. P., Guzeva, V. I., Skoromets, A. A.*: Zh. Nevropatol. Psikhiatr. *97*, 45–46 (1997)
59. *Melka, A., Tekle-Haimanot, R., Lambien, F.*: Ethiop. Med. J. *35*, 77–91 (1997)
60. *Haque, A., Hossain, M., Khan, J.K., Kuo, Y.H., Lambein, F., De Reuck, J.*: Paraplegia *32*, 193–5 (1994)
61. *Perényi, G.*: Ther. Hung. *35*, 66–70 (1987)
62. *Csányi, L.*: Ther. Hung. *37*, 115–118 (1989)
63. *Inovay, J., Katona, J.*: Ther. Hung. *39*, 185–187 (1991)
64. *Nisijima, K., Shimizu, M., Ishiguro, T.*: Acta Psychiatr. Scand. *98*, 341–343 (1998)
65. *Ábrányi, L.*: Ther. Hung. *36*, 56–61 (1988)
66. *Udvardi, G.*: Ther. Hung. *35*, 23–27 (1987)
67. *Dulin, J., Kovács, L., Ramm, S., Horváth, F., Ebeling, L., Kohnen, R.*: Pharmacopsychiatry *31*, 137–142 (1998)

[Érkezett: 2002 március 12.]