Acta Pharmaceutica Hungarica 72 37–48. 2002

Szteroid izomrelaxánsok kutatása a Richterben

KÁRPÁTI EGON, BÍRÓ KATALIN* ÉS KUKORELLI TIBOR**

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt, Budapest, Pf 27 – 1475
**BIOREX Kutató Fejlesztő Rt, Veszprém, Pf 348 – 8201*
***Eötvös Loránd Tudományegyetem, Élettani és Neurobiológiai Tanszék, Budapest, Pázmány Péter sétány 1/c – 1117*

Summary

Kárpáti, E, Bíró K and Kukorelli, T: ***Investigation of neuromuscular blocking agents in Richter Ltd.***

Investigation of new neuromuscular blocking agents was started 30 years ago in Richter Ltd This paper presents the results obtained by Richter's scientists

2 compounds out of 100 bisquaternary ammonio steroid having androstane skeleton were selected for further pharmacological study.

One of these agents, pipecuronium bromide (Arduan) elicited long-lasting block of neuromuscular transmission without cardiovascular side effects in both animal experiments and clinical studies Arduan is a powerful competitive antagonist of acetylcholine, since it can bind pre- and postsynaptic (N1) receptors of the transmitters It has no remarkable cumulative effect Neostigmine rapidly and completely antagonized the neuromuscular blockade caused by pipecuronium Arduan was introduced into clinical practice.

The second compound, RGH-4201 (Duador) evoked a neuromuscular block of short duration It showed slight atropin-like cardio-vagolytic effect in animal experiments In the clinical studies, however, the cardiovascular side effects were found to be too strong Therefore, it was not introduced in clinical practice.

Összefoglalás

A cikk a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.-ban közel 30 éve kezdődött új, mellékhatásoktól mentes neuromuszkuláris blokkoló előállítását célzó munka eredményeit tekinti át A kutatók közel 100, különböző szerkezetű mono- és bisz-kvaterner csoportot tartalmazó androsztánvázas vegyületet állítottak elő, amelyek közül két anyagot, a pipecuronium bromidot (Arduan) és az RGH-4201-t (Duador) találtak alkalmasnak további, részletes farmakológiai vizsgálatra

Az Arduan tartósan gátolta az ingerület átvitelét a neuromuszkuláris junkcióban az acetilkolin pre- és posztszinaptikus (N1) receptorainak antagonizálása révén. Kardiovaszkuláris mellékhatásokat nem okozott Ismételt adagolásakor nem kumulálódott Hatását a neostigmin gyorsan és teljes mértékben felfüggesztette Az Arduan klinikai használatra alkalmasnak bizonyult

A Duador az állatkísérletekben csak rövid időre gátolta a neuromuszkuláris transzmissziót Alkalmazása során atropinszerű kardio-vagolitikus hatást figyeltek meg Ez a hatás a teljes relaxációt keltő dózis esetében csekély volt A klinikai vizsgálatokban azonban a kardiovaszkuláris mellékhatások kifejezettebbek voltak és ezért a vegyület klinikai bevezetésétől eltekintettek

1. Bevezetés

1 1 Tudományos előzmények

A zavartalan, sikeres sebészi beavatkozásnak két, farmakológiailag biztosítható előfeltétele van:

1 A beteg szubjektíve lehetőleg semlegesen élje át a műtétet, vagyis a fájdalom érzékelése ki legyen kapcsolva
2. Izomzata laza legyen, vagyis izomtónusának agyi szabályozó rendszere és a védekezési reflexei ne működjenek.

Az inhalációs és vénás narkózis valójában mindkét feltételt kielégíti. A narkózis kialakulásának agyi „menetrendjét", stádiumait jól ismerjük. Először a kérgi (tudati) funkciók bénulnak. Ekkor már a fájdalomérzés is megszűnik. Az izomzat ellazulásához a narkózist olyan fokig kell mélyíteni, hogy hatása kiterjedjen az izomtónust ellenőrző kéregalatti struktúrákra is A műtét biztonságosan csak ebben a stádiumban végezhető el. Ekkor azonban már a vitális funkciók (légzés, szívműködés) bénulása is fenyegethet.

Új perspektívát nyitott az aneszteziológiában annak felismerése, hogy az izmok relaxációját a periférián ható, a neuromuszkuláris szinapszis működését bénító szerek alkalmazásával is el lehet érni. A narkotikumok és az izomrelaxánsok egyidejű bevitele azt eredményezi, hogy a műtét az izombénuláshoz szükségesnél felületesebb narkózisban is elvégezhető, ami a kardiorespiratórikus komplikációk fellépésének veszélyét jelentősen csökkenti.

Az első izomrelaxáns az indiánok nyíl-

hegyének mérge, a kurare volt, amelynek létezéséről először *Izabella* spanyol királynő lelkészének, az Új-világból visszatérők elbeszéléseit összegző „de Orbe Novo" című, 1516-ban publikált művében történik említés. Az egyik elbeszélő szerint egy mérgezett hegyű nyíl megölt egy katonát Santa Cruz közelében

A XVI.–XVII. század folyamán született további leírásokból megtudjuk, hogy Dél-Amerika bennszülöttei az egyik mérgező növényt „ourari"-nak hívták és ebből alakult ki a kurare szó, a nyílmérgek egyik fajtájának jelölésére. A kuráre ma már egy vegyületcsoport összefoglaló neve.

Az izombénító anyagok európai megjelenése végül is azt eredményezte, hogy a fiziológusok tanulmányozni kezdték az állatokra kifejtett hatásaikat. E vizsgálatok területén 1857-ben *Claude Bernard* tette az első jelentős, tudományos értékű megállapításokat a kuráre hatásmechanizmusáról. Békán végzett kísérleteiben kimutatta, hogy a kuráre nem az idegre hat, hanem a motoros végkészülékben megakadályozza az ideg ingerületének átvitelét az izomra. Munkája a gyógyszertan történetének fontos eseménye, mivel ez volt az első olyan, egzakt támadáspont analízis, amely az experimentális farmakológia kezdetének tekinthető.

Az első tiszta, kristályos alkaloidot, a d-tubokurarint *King* állította elő 1935-ben. Az anyagot először *Griffit* és *Johson* alkalmazta izomellazításra a klinikumban 1942-ben.

A kedvező klinikai tapasztalatok serkentették a további izomrelaxánsok előállítására irányuló kutatásokat. E munka számos új vegyületet eredményezett, így a dimethyltubocurarint (1948), a gallamint (1949), a succinylcholint (Suxamethonium) (1949), az alcuroniumot (1961), a pancuroniumot (1961) stb. [1].

Az anyagok tervezését és hatásmechanizmusuk tisztázását hatékonyan segítették a neuromuszkuláris jukció működésének részleteire vonatkozó újabb ismeretek is.

Ismeretes, hogy az ingerületet az izmot beidegző motoros neuron preszinaptikus végződésének vezikuláiból exocitozis révén a szinaptikus résbe jutó acetilkolin (Ach) továbbítja a szarkolemma posztszinaptikus membránjára, a motoros véglemezre. Az Ach a véglemez redőinek csúcsaiban elhelyezkedő nikotinos (N1) receptorokhoz kapcsolódva váltja ki a szarkolemma depolarizációját, vagyis az izom ingerületét, ami a mechanikai történések indításához, az izom kontrakciójához vezet. A preszinaptikus ingerület erősségével (az akciós potenciál frekvenciájával) arányos mennyiségű Ach felszabadulását, az exocitózis intenzitását az automatikusan megnyíló feszültségfüggő kalciumcsatornákon át az extracelluláris térből az axonterminálisba jutó kalcium mennyisége szabja meg. Ugyanekkor az Ach „feed back" mechanizmussal képes saját felszabadulását módosítani azáltal, hogy molekulái a preszinaptikus membrán nikotinos (N3) és muszkarinos (M1, M2) receptoraihoz is kapcsolódnak. Ennek hatása a transzmitter felszabadulására lehet serkentő (N3 és M2 receptorok útján) vagy fékező (M2 receptorok révén) [1].

1.2. A relaxánsok alaptípusai

Az izomrelaxánsok első képviselőinek farmakológiai vizsgálata és klinikai alkalmazása során kiderült, hogy a motoros véglemezre kifejtett hatásuk alapján depolarizáló és nem-depolarizáló (membrán-stabilizáló) típusúak lehetnek. Az anyagok számos nem-kívánatos mellékhatást kelthetnek. Körvonalazódtak továbbá azok a hatástani követelmények, amelyeket az ideális izomrelaxánsnak tejesíteni, vagy megközelíteni kell.

A depolarizáló szerek (decamethonium, succinylcholin, hexacarbacholin stb.) a posztszinaptikus Ach-receptorokhoz kapcsolódva tartósan depolarizálják a motoros véglemezt és környékét. A depolarizált área megakadályozza azt, hogy az ingerület szétterjedjen az izomrost membránján. A depolarizáló szerek hatása szükségszerűen fibrilláris izomrángásokkal indul és csak e rövid izgalmi szak után következik be a teljes neuromuszkuláris blokk. Más komplikációk is jelentkezhetnek. A tartós depolarizáció hiperkalémiát és posztoperatív izomfájdalmakat okozhat. Fokozódhat az intrakraniális nyomás és a szem belnyomása. A vegetatív ganglionok izgatása jeleként bradikardia jelentkezhet stb. A depolarizáló szereknek nincs antidotumuk, hatásukat a kolineszteráz bénítói nem függesztik fel.

A nem-depolarizáló relaxánsok (tubocurarin, pancuronium stb.) az Ach posztszinaptikus kötőhelyeit foglalják el, de nem indítják el az agonistákra jellemző konfiguráció-változásokat, tehát hatástalanok. Megakadályozzák viszont az Ach kötődését receptorához. A blokkoló szer azonban nem marad fixen kötődve a receptoron, hanem – az agonistához hasonlóan – repetitíve kötődik a receptorhoz és leválik róla. Ez azt jelenti, hogy nem akadályozza meg az agonista bekötődését, de jelentősen csökkenti ennek valószínűségét. A nem-depolarizáló anyagok tehát reverzibilis kom-

petitív blokádot hoznak létre, ami az agonista (Ach) koncentrációjának növelésével megszüntethető. E vegyületeknek van atidótumuk, hatásaik a kolieszteráz bénítóival felfüggeszthetők. Alkalmazásuk során azonban jelentős mellékhatások jelentkezhetnek. Így pl. a d-tubokurarin hisztaminfelszabadító és ganglionbénító hatású, ami az artériás vérnyomás csökkenését eredményezi. A gallamin (Flaxedil) és a fazadinium (Fazadon) tachikardiát vált ki. A pancuronium bromid (Pavulon) emeli a vérnyomást és fokozza a szívfrekvenciát stb.

1.3. Klinikai követelmények

A klinikum részéről közben megfogalmazódtak azok a hatástani követelmények, amelyeket az ideális izomrelaxánsnak teljesíteni kellene. Az is kiderült, hogy az izomtónus csökkenését eredményező szerek nemcsak a sebészi beavatkozásokat segítik, hanem eredményesen alkalmazhatók minden olyan megbetegedés kezelésében, amely fokozott izomtónussal jár. Mindezek figyelembevételével a korszerű izomrelexánstól azt várják, hogy kielégítse az alábbi kritériumokat:

1. A neuromuszkuláris blokkoló a hatását ne a motoros véglemez depolarizációja útján érje el.
2. Hatásának gyors felfüggesztésére legyen antidótuma.
3. A teljes blokkoló hatás rövid latencia után jelentkezzen.
4. Ne legyenek mellékhatásai, vagyis ne befolyásolja:
   a) a vegetatív ganglionokat, ne legyen vagolitikus,
   b) a muszkarinos Ach-receptorokat,
   c) a katekolaminok leadását, vagy visszavételét,
   d) a hisztamin felszabadulását,
   e) a motoros véglemez acetilkolineszteráz aktivitását.
5. Ismételt adásakor ne kumulálódjon.
6. Fiziológiás pH-n spontán bomoljon inaktív metabolitokra.
7. Hatásának megszűnése ne legyen szervvagy enzimfüggő.
8. Ne lépjen interakcióba anesztetikumokkal, illetve más farmakonokkal.
9. Rövid műtétek esetén hatásának kezdete és megszűnése legyen gyors.
10. Szabadon ürülhessen mind a vesén, mind a májon át.

1.4. Új, szteroid-típusú relaxánsok megjelenése

A mellékhatásoktól mentes izomrelaxánsok előállítását célzó kutatások egyik figyelemreméltó eredményét *Karrer* érte el 1959-ben az alcuronium félszintetikus előállításával. További előrelépést a szteránvázra épített kvaterner ammonium-származékok szintézise jelentette, ami minőségi és mennyiségi áttörésnek bizonyult a neuromuszkuláris blokkolók kutatásában. Az első ilyen vegyületet, a pancuronium bromidot (Pavulont) az Organon Laboratórium munkatársai állították elő 1970-ben, amit később a vecuronium (Norcuron) szintézise követett [2].

A Richter kutatói is bekapcsolódtak a szteroid relaxánsok kutatásába. Kitartó munkájuk egy új, mellékhatásoktól mentes, klinikai használatra is alkalmasnak bizonyult vegyület, a pipecuronium bromid (Arduan) előállításához vezetett. Más vizsgálataikban egy rövidhatású, szteroid-típusú vegyület, az RGH-4201 jelzésű anyag (Duador) farmakológiai tesztelését végezték el annak reményében, hogy a szer a klinikai használatból kiszoríthatja a számos mellékhatást keltő succinylcholint. E több mint harmincéves munka eredményeire, főbb állomásaira tekintünk vissza a jelen közleményben.

2. A szteroid relaxánsok szerkezeti kémiája

Az 1960-as évek elején végzett gyógyszerkémiai kutatások során derült ki az, hogy ha a szteroid hormonok oldalláncait átalakítják, hormonális hatásukat elvesztik ugyan, de új bioaktivitásra tesznek szert: képesek megakadályozni az ingerület átvitelét a neuromuszkuláris funkcióban [3]. Ezt követően szintetizálták az első szteroid izomrelaxánst, a pancuronium bromidot, amely klinikai használatra is alkalmasnak bizonyult [4, 5, 6, 7].

A pancuronium bromid a szteránváz A- és D-gyűrűjéhez kapcsolt acetilkolin szerkezetet tartalmaz. A vegyület hatásmechanizmusára vonatkozóan két elképzelés született. Az egyik szerint a szer hatásossága elsősorban a kvaterner centrumok „ideális" távolságához (1108 pm) köthető. A másik szerint az A- és D-gyűrűre támaszkodó acetilkolin struktúra az Ach posztszinaptikus receptoraihoz kapcsolódva antagonizálja a transzmitter hatását.

A pancuronium bromid a farmakológiai tesztelés és a klinikai alkalmazás során a jó neuromuszkuláris blokkolás mellett még mindig jelen-

tős keringési mellékhatásokat, a szívfrekvencia fokozódását és a vérnyomás emelkedését váltotta ki. Ennek kiküszöbölése céljából állították elő a pancuronium monokvaterner változatát, a vecuronium bromidot, aminek izomrelaxáló hatása a pancuroniuméhoz viszonyítva csökkent, de a keringést nem befolyásolta.

A Richter munkatársainak a szteroid izomrelaxánsok kutatásába történő bekapcsolódását segítette és ösztönözte az a tény, hogy sikeresen szintetizáltak különböző 21-amino-pregnan-származékokat az 1960-as évek elején, vagyis a szteroid blokkolók kutatásának indulásával szinte egyidőben [14]. Részletesen a 21-(4-metil-1-piperazinil)-származékok szintézisét, sóképzését és kvaternerezését tanulmányozták. A vegyületek farmakológiai tesztelése folyamán kiderült, hogy a 11β,17α-hidroxi-21-(4,4-dimetil-1-piperazinil)-pregnan-1,4-dién-3,20-dion-bromidnak figyelemreméltó neuromuszkuláris blokkoló hatása van. Ezt követően már céltudatosan olyan kvaterner csoportot is hordozó „N-metil-piperazinil-szteroidokat" állítottak elő, amelyek hormonhatást többé nem mutattak. Így született meg először az 5α-androsztán sorba tartozó 3α-acetoxi-2β-(4,4-dimetil-1-piperazinil)-5α-androsztán-17-on-bromid, amit a 3β,17β-diacetoxi-16β-(4,4-dimetil-1-piperazinil)-α-androsztán-bromid szintézise követett. A vegyületek jelentős blokkoló hatást mutattak. Az előző, alapkísérleteknek tekinthető vizsgálatok után hasonló szerkezetű bisz-(piperazinil)-5α-androsztán-származékok előállítását valósították meg. Végeredményben közel 100 mono- és biszkvaterner aminoszteroidot szintetizáltak [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

3. A szteroid relaxánsok vizsgálata

A gyógyszervegyészek által előállított számtalan vegyületből a farmakológusok előzetes szűrővizsgálataik során két anyagot, *(1. ábra)* a 3α,17β-diacetoxi-2β,16β-bisz-(4,4-dimetil-1piperazinil)-5α-androsztán-dibromátot (pipecuronium bromid) és a 3α-pyrrolidino-17α-methyl-17α-aza-D-homo-5α-androsztan-dimethobromidot (RGH-4201) választottak ki. A két vegyület mellékhatások nélkül blokkolta az ingerület átvitelét a neuromuszkuláris junkcióban és ezért hatásaikat további részletes farmakológiai, farmakokinetikai és klinikai vizsgálatoknak vetették alá. A vizsgálatok főbb eredményeit ez fejezet tekinti át.

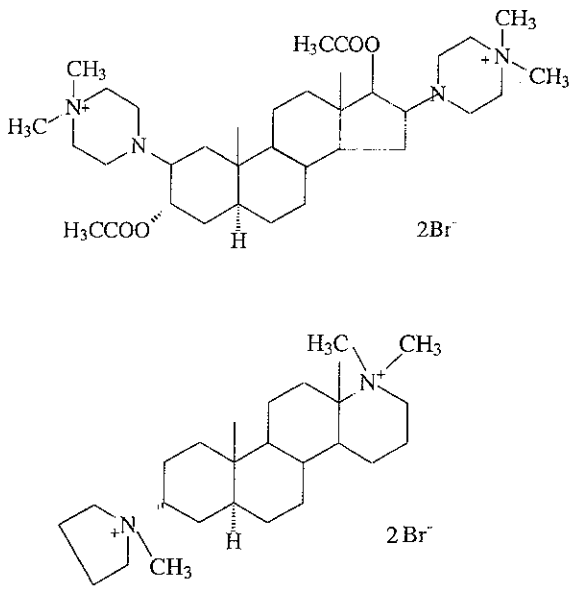
3.1. *A pipecuronium bromid vizsgálata*

3.1.1. *Farmakológiai vizsgálatok*

Tanulmányozták az anyag hatását izolált idegizom készítményeken, intakt altatott és éber állatokon. Elemezték továbbá az idegi és izom akciós potenciálokra, a szív és érrendszer valamint a központi idegrendszer működésére, a ganglionáris transzmisszióra és a hisztamin-felszabadulásra kifejtett hatásokat. Végül mérték a szer interakciós aktivitását és akut toxicitását. Eredményeiket számos cikkben [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22] publikálták. Ezek alapján készült a pipecuronium farmakológiájának az alábbi rövid áttekintése.

Az izolált ideg-izom készítményen végzett vizsgálatok első része 280–300 g Wistar patkányokból készített n. phrenicus-diaphragma preparátumokon történt *Bülbring* [23] eljárása szerint. A másik készítményt 18–24 napos csirkék m. biventer cervicise és motoros idege alkotta *Ginsborg* és *Warriner* módszerének [24] megfelelően. Mindkét preparátum idegét 2 ms időtartamú, szupramaximális intenzitású négyszög impulzusokkal ingerelték, amelyeket 0,1 Hz frekvenciával alkalmaztak. Az izmok kontrakcióit kimográfon regisztrálták. A maximális kontrakciós blokád fellépése után a preparátumból az anyagot kimosták és ezután újabb dózist, vagy újabb szert adtak. Referencia anyagul pancuronium szolgált.

A pipecuronium bromid 2,5 μg/ml koncentrációban teljesen megszüntette a n. phrenicus inger-



1. ábra. A cincamin szerkezeti képlete

I táblázat

Pipecuronium és pancuronium összehasonlítása különböző állatokon

PREPARÁTUM	PIPECURONIUM ED_{50} (μg/kg)	PIPECURONIUM Hatástartam (min)	PANCURONIUM ED_{50} (μg/kg)	PANCURONIUM Hatástartam (min)
Macska m.tibialis	2,0 (1,7–2,4)	24	7,9 (7,1–8,8)	11
Macska m. soleus	3,1 (2,9–3,4)	23	9,5 (8,8–10,4)	15
Nyúl m. tibialis	2,7 (2,5–2,8)	16,5	5,8 (5,3–6,4)	14
Kutya m tibialis	3,7 (3,3–4,2)	16	12,0 (11–13)	8,5

lésével kiváltott diaphragma-kontrakciókat. A maximális blokk gyorsan fejlődött ki.

Az anyag 0,08 μg/kg dózisban 80%-os mértékben gátolta a csirke m. biventer összehúzódásait.

Az izolált készítményeken történt mérések eredményei szerint, ha a pancuronium hatása az egység, akkor az azonos dózisú pipecuronium 1,7–3-szor hatásosabb.

Az altatott állatok (macska, nyúl, kutya) esetében kétféle preparátumon dolgoztak. Az egyik vizsgálatban a n. peroneust ingerelték és a m. tibialis anterior kontrakcióit regisztrálták. A másik teszt során a n. tibialis stimulációjára a m. soleus rángásait rögzítették. Külön ügyeltek arra, hogy az izmok nyugalmi feszülése megfeleljen a fiziológiásnak. Az idegek ingerlésének paraméterei azonosak voltak az izolált készítményeknél alkalmazottakkal. A vizsgálati anyagokat iv. adták.

A narkotizált állatokon keltett pipecuronium-blokád adatait az *I. táblázat* összegzi a pancuronium hatásaival történő összehasonlításban.

Kloralózzal és pentobarbiturráttal altatott macskáknak iv. adott 4 mg/kg pipecuronium bromid a m. tibialis rángásainak amplitúdóját 85%-kal csökkentette. A hatás gyorsan következett be és 20–30 percig tartott. A m. soleuson mért effektus lassabban fejlődött ki és kisebb mértékű volt. Nagyobb dózis után a hatás megjelenése is gyorsabb volt. Neostigmin adása a neuromuszkuláris blokádot azonnal megszüntette.

Hasonlóan hatott a pipecuronium bromid pentobarbiturráttal altatott nyulakon is.

A neuromuszkuláris blokk időtartama az anyagok dózisától függött. Azonos dózisok esetén a pipecuronium tartósabb blokkot okozott mint a pancuronium valamennyi preparátumon.

A pipecuronium ED_{50} értéke 2,0–3,5 μg/kg. Ez 2,2–3,9-szer kisebb, mint a pancuronium hatásos dózisa. A pipecuronium hatásának időtartama 1,2–2,1-szer hosszabb, mint a pancuroniumé.

Az altatott kutyákon mért adatok szerint mindkét anyag esetében a hatás kifejlődésének a sebessége az anyagok dózisának emelésével fokozódott. A pipecuroniumnak ez az adata azonban valamivel kisebb volt mint pancuroniumé. A pipecuronium 50%-os blokkot előidéző dózisát 3,7 μg/kg-nak találták, ami 3,2-szer kisebb mint a pancuronium esetében mért érték. A pipecuronium blokkoló hatása kétszer hosszabb volt, mint a pancuroniumé.

A támadáspont és a hatásmechanizmus megállapítása céljából altatott macskákon végeztek további vizsgálatokat. Megállapították, hogy a pipecuronium bromid hatásának kialakulása során a m. soleust ellátó artériába adott Ach-al kiváltott izom-kontrakciók amplitúdója is fokozatosan csökkent. A teljes blokk idején a n. peroneus tetanizálása nem okozott izomrángást. Ekkor az ideg ingerlésére az akciós potenciált sem lehetett elvezetni az izomról, az ideg elektromos válasza az ingerlés helyétől disztálisan azonban megmaradt. Az izom közvetlen elektromos ingerlése is akciós potenciált keltett az izmon.

A pipecuronium bromid blokád megjelenését nem előzte meg átmeneti izomrángás. A szer okozta blokkot a kolineszteráz bénítása (50 μg/kg neostigmin iv.) gyorsan és teljesen oldotta. A succinylcholin és más depolarizáló relaxánsok szintén antagonizálták a pipecuronium hatását. A succinylcholin okozta spasztikus izombénulással szemben a pipecuronium iv. adását petyhüdt bénulás követte fiatal csirkéknél. Más kompetitív blokkolóval együtt alkalmazva a pipecuroniumot hatásuk összeadódott. Mindezek az adatok azt bizonyítják, a pipecuronium bromid az Ach antagonistájaként hatva posztjunkcionálisan okoz neuromuszkuláris blokkot.

Normál, éber mongrel kutyákon az izomrelaxáló dózis pipecuronium bromid esetében 40 μg/kg, a pancuronium bromid esetében pedig 80 μg/kg volt. A bénulás a nyakizmokon kezdődött, majd a végtagok, a törzs és bordaközök izmai következtek. Az izomtónus visszatérése fordított sorrendben történt. A fej előrebukása a szer beadását kö-

vetően 20–30 másodperc múlva következett be. A légzés a második percben állt le és 36 perc múlva tért vissza. A hatás teljes megszűnését az állat négy lábra állása jelezte, amihez több mint 1 óra kellett.

A keringési hatások vizsgálatakor azt tapasztalták, hogy a teljes neuromuszkuláris blokkot okozó pipecuronium bromid dózisa (8,0 μg/kg) nem változtatta meg a altatott macskák vérnyomását, pulzusszámát és EKG-ját. A szer 1–2 mg/kg dózisa a vérnyomás bifázisos változását idézte elő. A kezdeti, emelkedési fázist szimpatolitikum (1 mg/kg dihydroergotoxin) bevitele megszüntette. A második, hipotenzív szakaszt sem propranolol (1 mg/kg), sem hexamethonium (5 mg/kg) sem chlorpyramin (2 mg/kg) nem befolyásolta. A pipecuronium dózisának fokozatos emelését 1 g/kg dózisig permanens hipotenzio és bradikardia kifejlődése követte, amit atropin adása, vagy bilaterális vagotómia megszüntetett.

Pipecuronium bromid (1 mg/kg) nem hatott a n. vagus ingerlésével, az a carotis bilateralis kompressziójával, vagy biogén mediátorok adásával kiváltott vérnyomás- és szívfrekvencia-változásokra.

A pipecuronium bromid kumulatív dózisai hatásainak altatott kutyákon történő vizsgálatakor 1,5 mg/kg dózisig a hemodinamikai paraméterek nem változtak. 1,5 és 5,0 mg/kg dózisok esetén dózis-függő változások következtek be a vérnyomásban, a szívfrekvenciában a perifériás ellenállásban és a balkamra kontrakciós erejében. Az aorta átáramlása gyakorlatilag nem változott, a szisztolés térfogat azonban kissé csökkent. Mindez azt mutatja, hogy a pipecuronium bromid nem hat a keringésre még akkor sem, ha a szer neuromuszkuláris blokkot előidéző dózisának (3,7 μg/kg) 100–200-szorosát alkalmazzák.

A központi idegrendszeri funkciókat a pipecuronium bromid érintetlenül hagyta. Az elektrofiziológiai módszerrel, a kiváltott potenciál technikával végzett vizsgálatokban a szenzoros és a motoros rendszer működését, továbbá a szenzoros integrációt, vagyis a gerincvelőben és a magasabb agyi strukturákban integrálódó reflexeket a pipecuronium nem befolyásolta.

Az ingerület átvitelét a szimpatikus ganglionokban a szer nem befolyásolta. Altatott macskákon végzett vizsgálatokban a pipecuronium neuromuszkuláris blokkot okozó dózisa (2 μg/kg), vagy ennek az 500-szorosa sem befolyásolta a pislogóhártya kontrakcióit, amelyeket a nyaki szimpatikus ideg preganglionáris rostjainak ingerlésével váltottak ki. A ganglion-blokk csak 10 mg/kg dózis feletti adagok esetében alakult ki.

A hisztamin felszabadulására sem hatott a pipecuronium bromid. A szer 2 mg/kg dózisa nem változtatta meg altatott macskák és tengerimalacok légúti ellenállását.

Interakciós vizsgálataikban mintegy 18 anyag és a pipercuronium kölcsönhatását vizsgálták meg egereken. Az eredmények szerint a ketamin és a pentazotocin jelentősen, az atropin és a propanidid mérsékelten növelte a szer toxicitását.

A szer akut toxicitását egereken, patkányokon és nyulakon tesztelték. A kapott LD50 értékeket a *II. táblázat* mutatja.

II. táblázat

A pipecuronium bromid akut toxicitása

Adagolási mód	LD_{50} érték (μg/kg)		
	egér	patkány	nyúl
iv.	29,7	172,6	10,2
i.p.	70,6	449,6	–
s.c.	60,5	455,8	–
i.m.	56,3	–	–
p.o.	22,0	–	–

3.1.1.1 Konklúzió

A pipecuronium bromid hatásos neuromuszkuláris blokkolónak bizonyult az egereken, patkányokon, csirkéken, nyulakon, macskákon és kutyákon végzett farmakológiai vizsgálatokban. Az anyag kompetitív típusú blokkot hoz létre, amit a következő tények támasztanak alá:

– A pipercuronium izomellazító hatását a kolineszteráz-gátló neostigmin megakadályozza.

– A részleges pipecuronium-blokkot más, nemdepolarizáló relaxáns (pancuronium) potencirozza.

– A depolarizácó útján ható relaxáns (succinylcholin) a pipecuronium hatását antagonizálja.

– Pipecuronium blokád alatt a motoros ideg tetanizálása hatástalan az izomra, de a gátlás oldódása után posztetanikus potenciáció jelentkezik.

– Az anyag a hatását a motoros véglemezre hatva fejti ki, mivel a blokád alatt az ideg ingerlése nem, de az izom direkt stimulációja akciós potenciált eredményez az izmon.

– Blokád alatt az izom artériájába adott Ach nem váltja ki az izom kontrakcióját.

– A pipecuronium a véglemez nikotinos (N1) Ach receptoraihoz kapcsolódva posztszinaptikusan antagonizálja a transzmitter hatását, a preszinaptikus N1 receptorok révén pedig fékezi az Ach felszabadulását az axonterminálisokból.

Az anyag iv. bevitele esetén a hatás megjelené-

se gyors és tartóssága az alkalmazott dózis mértékével arányos.

A pipecuronium bromidnak számos vonatkozásban előnyösebb tulajdonságai vannak mint az eddig leghatásosabbnak tekintett pancuroniumnak:

- Azonos dózisok esetén a pipecuronium 1,6–3,9-szer hatásosabb a pancuroniumnál. A pipecuronium-blokád időtartama 1,2–2,1-szer hosszabb.
- Az 50%-os blokád kiváltásához pipecuroniumból kisebb adagra van szükség, mint pancuroniumból.
- A vegetatív ganglionok blokkja a pipecuronium 10–20 mg/kg dózisánál jelentkezik, ami 2–5000-szerese az relaxáló adagnak. Más blokkolók esetében a hatásos dózis 80–100-szorosa már megakadályozza az ingerület átvitelét a ganglionokban.
- A pancuronium gátolja a szív muszkarinos receptorait [26], aminek következtében emelkedik a vérnyomás és a szívfrekvencia. Hasonló effektust a pipecuronium nem okoz, csupán a vérnyomás és a szívfrekvencia átmeneti csökkenése jelentkezik, ha az izom ellazulását kiváltó dózis 100–200-szorosát alkalmazzák kutyákon.

A kurárétól eltérően, a pancuroniumhoz és a depolarizáló relaxánsokhoz hasonlóan a pipecuronium bromid is jobban hatott a gyors rángású m. tibialis anteriorra, mint a lassú m. soleusra. A pancuronium hatása függ az állat fajától is [25]. Ilyen eltérés a pipecuronium esetében is megfigyelhető. Az ED_{50} értéke macskánál volt a legkisebb, a pancuroniumé pedig a nyúlnál. Mindkét anyag a kutyák m. tibialis anteriorjára gyakorolja a legrövidebb hatást.

A farmakológiai vizsgálatok eredményei szerint, tehát a pipecuronium bromid olyan, gyorsan bekövetkező és tartósan fennmaradó izomrelaxációt okoz, amit nem kísérnek kardiovaszkuláris mellékhatások. E tulajdonságai klinikai használatra is alkalmassá teszik az anyagot.

3.1.2. Farmakokinetika és metabolizmus

A pipecuronium bromid farmakokinetikáját, vagyis az anyag eloszlását a szervezetben és kiürülését, továbbá metabolizmusát részletesen tanulmányozták patkányokon, kutyákon és macskákon.

Vizsgálataikban a pipecuronium útjait a szervezetben radioaktív jelzett vegyületekkel, fotometria, vékonyréteg-kromatográfia és gázkromatográfia segítségével követték nyomon [28, 29, 30, 31].

A jelzett szénatomú (^{14}C) vegyülettel (50 μg/kg iv.) patkányokon végzett vizsgálataik eredményei szerint a radioaktivitás elsősorban a májban, vesében és a lépben jelent meg. A máj aktivitása tízszer, a veséé pedig ötször volt nagyobb mint a véré. A többi szerv sugárzásának intenzitása a vérben mértnél kisebb volt, a legalacsonyabb értéket az agyban és az izomban észlelték. 21 nappal az iv. bevitel után a beadott dózisnak még 6,6%-a jelen volt a májban.

Patkány vérplazmájának vékonyréteg-kromatográfiás analizise alapján a pipecuronium bromid kinetikája kétrekeszes modell szerint működik, amelyet egy 6 perces gyors megoszlási és egy 10 perces felezési idejű eliminációs szakasz alkot. A vérplazma radioaktivitásának 70%-a az eredetileg bevitt anyagból származik és csak 30%-a köthető a metabolitokhoz [29].

A jelzett H atomú (^{3}H) vegyülettel patkányon történt teljes test autoradiográfia szerint a pancuroniumot főleg a máj és vese halmozza fel, de megjelenik más szervekben is [32].

Kutyán végzett gázkromatográfiás mérések eredményei azt mutatják, hogy a pipecuronium plazma koncentrációja szintén a kétrekeszes modell szerint alakul. A kinetikai paramétereket a vese ereinek lekötése megváltoztatja.

A szer 32%-a kötődik patkány vérplazmájának fehérjéihez. A kutya plazmafehérjéi viszont nem kötik a pipecuroniumot [30]. A vegyület a patkány placentáján alig jut át, a beadott dózisnak csak 0,1%-a jelenik meg a magzatokban [28].

A pipecuronium bromid főleg a vese révén távozik a szervezetből. Patkány esetében a beadott dózis 45%-a ürül a vizelettel 48 óra alatt. Az epe az anyag 6%-át választja ki 4 óra alatt. A kutya vizeletével 8 óra alatt a szer 77%-a, epéjével pedig a 4,5%-a távozik [31].

A pipecuronium bromid csak kis mértékben metabolizálódik. Patkány vérplazmája radioaktivitásának nagyobb része, 77%-a a bevitt anyagtól származik és csak 30%-át bocsátják ki a metabolitok. Ennek 10%-a a 3,17-hidroxi metabolitokból, 20%-a pedig a monohidroxi metabolitokból ered [29].

3.1.3. Klinikai vizsgálatok

Az eredményes, állatokon végzett preklinikai vizsgálatok után kerülhetett sor a pipecuronium bromid humán alkalmazására. A vegyület I. fázisú klinikai vizsgálatát 1978-ban végezték el 80 felnőtt sebészeti aneszteziája során [33].

A II. fázisú vizsgálatok 1978–1979-ben történ-

tek 145 betegen, akik között ischaemiás szívbetegek is voltak [33, 34, 35,36]

1979 és 1980 során 11 klinikai osztályon összesen 824 betegen végzett különböző (általános sebészeti, mellkasi, nőgyógyászati gégészeti stb) műtétek esetében alkalmazták a pipecuroniumot izomrelaxánsként E vizsgálatok eredményei tették lehetővé, hogy a vegyület Arduan néven kerüljön törzskönyvezésre előbb a Szovjetunióban (1981), majd Magyarországon (1982), Csehszlovákiában (1982), Bulgáriában (1985) és Romániában (1985). A törzskönyvezés után is tovább folytatódott a klinikai tesztelés

Az elvégzett humán vizsgálatok megállapították a pipecuronium bromid indukálta neuromuszkuláris blokk paramétereit és körvonalazták az egészséges és a beteg ember többi szervének működésére kifejtett hatásokat is. Az eredmények az anyag klinikai felhasználásának lehetőségét egybehangzóan támogatják.

A továbbiakban a klinikai vizsgálatok legfontosabb eredményeit foglaljuk össze és a pipecuronium helyett az Arduan elnevezést használjuk

3 1 3 1. Az Arduan-blokk paraméterei

A klinikai tapasztalatok szerint a neuromuszkuláris blokk 1–3 perc alatt alakul ki az Arduan bevitele után. A maximális izomellazulás 40–60 percig tart és újabb 40–60 perc szükséges a blokk teljes megszűnéséhez Az intubáláshoz 80 μg/kg dózisban adták az Arduant Ha az intubációt succinylcholin hatása alatt végezték, akkor az Arduanból csak 50–70 μg/kg-ra volt szükség. A vegyület ismételt alkalmazása esetén a bevezető adag fele, egyharmada elegendő az izomrelaxáció fenntartásához Hatása nem kumulálódik. Az Arduan hatását a neostigmin jól antagonizálja

A neuromuszkuláris blokkoló szerek hatásának kvantitaív jellemzésére a mechanoelektrográfiás technika az alkalmas módszer Ennek lényege az, hogy valamelyik izom motoros idegét elektromosan ingerlik perkután úton és mérik az izom kontrakciós erejét egy mechanoelektromos transzducer segítségével Ez az átalakító az izom feszülésével arányos intenzitású elektromos jelet bocsát ki a regisztráló műszer (többnyire számítógép) részére. Az ilyen mérések révén az izomrelaxáns hatásának a következő paraméterei határozhatók meg:

– A hatás kifejlődéséhez szükséges idő, azaz a relaxáns bevitelétől a maximális hatás megjelenéséig eltelt idő.

– A klinikai hatástartam, vagyis a blokkoló szert tartalmazó injekció beadásától az eredeti izomerő 25%-ának visszatéréséig eltelt idő

– A visszatérési „sebesség", vagyis az az idő, amely alatt az izomerő visszatérésének mértéke 25%-ról 75%-ra emelkedik

– Ha ingerként több elektromos impulzusból álló csomagot (train) alkalmaznak, akkor az izomerő aktuális állapota jól jellemezhető az utolsó és az első ingerre adott válaszok amplitúdó-értékeinek hányadosával.

A mechanoelektromos vizsgálatokban többnyire a n. ulnarist ingerlik és az általa beidegzett m adductor pollicis kontrakciós erejének változásait követik nyomon. Így történt az Arduan-okozta blokk lezajlása időbeli paramétereinek meghatározása is [37].

Az Arduan, illetve a Pavulon egyetlen iv. dózisával kiváltott blokk mechanoelektromos úton meghatározott jellemzőit a *III táblázat* összegzi a n. ulnaris egyes impulzusokkal történő ingerlésére adott izomválaszok alapján.

III táblázat

Intravénás bólus dózisok hatásai embernél

PARAMÉTEREK	ARDUAN Pipecuronium	PAVULON Pancuronium
Dózis (μg/kg)	50,0	75,0
Hatás kialakulása (min)	5,5	7,5
Blokk mélysége (%)	95,4	96,0
Klinikai hatástartam (min)	45,0	59,0
Helyreállítódási idő (min)	23,0	32,0

Az Arduan kezdő dózisa egynegyedének ismételt bevitelével folyamatosan fenntartott blokk során sem tapasztaltak kumulációs effektust.

A neostigmin (0,02 μg/kg) 2 percen belül oldotta az Arduan keltette neuromuszkuláris blokkot és további 2 percre volt szükség ahhoz, hogy a négy impulzusból álló ingersor utolsó és első ingerére adott válaszok amplitúdójának hányadosa elérje a 0,78 értéket.

A mechanoelektromos mérések eredményei azt bizonyítják, hogy az Arduan megbízható, humán használatra is alkalmas relaxáns Hatásának időtartama közepes. Ismételt alkalmazásakor kumulációs veszélytől nem kell tartani. Eliminációja relatíve gyors és a maradék aktivitás farmakológiai úton gyorsan megszüntethető.

3.1 3 2. Kardiovaszkuláris hatások

Általános anesztéziában az Arduan 50 μg/kg iv. dózisa nem változtatta meg a szívfrekvenciát [36, 37].

Nagyobb hasüregi feltárással járó műtétek folyamán lehetőség volt arra, hogy a teljes hemodi-

namikai statust műszeresen felmérjék. Kiderült, hogy az Arduan (50 μg/kg iv) nem hat szignifikánsan a szisztolés és diasztolés nyomásra, az artériás középnyomásra, az a pulmonalisban uralkodó nyomásra, a centrális vénás nyomásra, a pulzus- és perctérfogatra, a teljes perifériás ellenállásra stb., vagyis a szer a hemodinamika egyetlen paraméterét sem változtatta meg [37]

Az a tény, hogy az Arduannak nincs kardiovaszkuláris hatása, különösen alkalmassá teszi a vegyületet arra, hogy szív- és érbetegségben szenvedők műtétei során izomrelaxásként alkalmazzák

3.1.3.3. Klinikai farmakokinetika

A humán farmakokinetikai vizsgálatokat is a 3.1.2. pontban ismertetett módszerekkel végezték. Megállapították, hogy az Arduan farmakokinetikája egy 4–5 perces felezési idejű megoszlási szakasszal és egy 44–50 perces felezési idejű eliminációs fázissal jellemezhető egészséges személyeknél. Az anyag megoszlási térfogata 261 ml/kg, a clearance értéke pedig 320 ml/perc volt. A Pavulon esetében a felezési időként 12–13 percet, illetve 130–140 percet mértek, a megoszlási térfogat 338 ml/kg, a clearance értéke pedig 123 ml/perc volt. Az Arduan tehát gyorsabban tűnik el a szérumból mint a Pavulon [32, 39, 40].

Az Arduan embernél is főleg a vizelettel ürül. Várható tehát hogy a vese kóros működése estén a vegyület kiválasztása is megváltozik. A vesebetegeken végzett vizsgálatok eredményei szerint az Arduan-clearance csökken és a felezési idő nő. Az anyag hatásának időtartama azonban csak akkor nő meg jelentősen, ha a clearance csökkenésének mértéke eléri, vagy meghaladja a 15–20%-ot. Ennek megfelelően a vesebetegeken végzett műtéteknél kisebb dózisú Arduannal is tartósabb relaxáció érhető el.

3.1.3.4. Konklúzió

A klinikai farmakológia eredményei – összhangban a preklinikai vizsgálatok során nyert adatokkal – azt mutatják, hogy az Arduan közepes időtartamú, vagy hosszabb neuromuszkuláris blokk keltésére alkalmas vegyület. Hatását nem a motoros véglemez depolarizációja útján fejti ki, hanem az Ach kompetitív antagonistájaként működik. Az Arduan 95%-os blokkot okozó dózisa 50 μg/kg, vagyis kisebb mint a Pavulon azonos hatást keltő adagja. Az Arduannak ez a dózisa 40–50 percig tartó, sebészeti beavatkozáshoz elegendő mértékű izomrelaxációt vált ki. Nagyobb dózis hosszabb, 80–100 perces blokádot hoz létre. Az intubáció 70–80 μg/kg dózis beadása után 3 perc múlva végezhető el.

Az Arduan 12–14 μg/kg dózisaival a relaxáció folyamatossá tehető a kumuláció veszélye nélkül. Kumuláció csak 20 μg/kg felett jelentkezik.

Az Arduan keltette neuromuszkuláris blokkot 20–40 μg/kg neostigmin teljesen megszünteti.

Az Arduan nagy előnye a Pavulonnal szemben az, hogy nincsenek kardiovaszkuláris mellékhatásai. Az anyagot a vérplazmából a vesék gyorsan eltávolítják. A vesék megbetegedése esetén azonban a kiválasztás lelassul és a szer hatása megnyúlik.

Az Arduan biztonságosan alkalmazható relaxáns a kardiovaszkuláris és egyéb szervi betegségekben szenvedők műtéteinél is.

3.1.3.5. Az Arduan Nyugat-Európában és Amerikában

Először Hollandiában végezték el az Arduan klinikofarmakológiai vizsgálatát 1983. és 1985. között. Miután a vizsgálatok kedvező eredménnyel zárultak, az Organon Technika és Richter Gedeon Rt. licensz megállapodást kötött. Ennek alapján az Organon Technika megszerezte a vegyület forgalmazási jogát az Egyesült Államokban, Nyugat-európában, valamint több ázsiai és afrikai országban, Ausztráliában és Új-Zélandban.

Az USA-ban 1985-ben kezdődött el az Arduan klinikofarmakológiai tesztelése. Ennek során közel 400 betegen sokoldalúan vizsgálták az anyag hatásait és kölcsönhatásait más vegyületekkel. Az Arduant végül is 1990-ben törzskönyvezték az Egyesült Államokban Arpiton néven.

Az Arduan hazai és külföldi vizsgálatainak eredményeiről született több mint 100 jelentés és közlemény részletesen körvonalazza a szer klinikofarmakológiai tulajdonságait.

3.2. Az RGH-4201 vizsgálata

A klinikai használatra alkalmas neuromuszkuláris blokkolók sorából hiányzik egy olyan vegyület, amely igen rövid latencia után vált ki rövid időtartamú relaxációt, nem a motoros véglemez depolarizálása útján hat és nincsenek kardiovaszkuláris mellékhatásai. Ilyen tulajdonságokkal az aneszteziológiában leggyakrabban használt rövid hatású szer, a succinylcholin is csak részben rendelkezik, mivel depolarizáló típusú szer és nem-kívánatos kardiovaszkuláris mellékhatásokat is kelt.

A szteroid-szerkezetű blokkolók hatása tartós. Még azok a vegyületek is, mint pl. a dipyrandium [41], decuronium [42], diadonium [43], stercuronium [25], chandonium [44] stb., amelyek állatkísérletekben csak rövid időre gátolták az ingerület átvitelét a neuromuszkuláris funkcióban, a klinikai tesztelés során tartós hatásúnak bizonyultak.

A Richter kutatói annak reményében kezdték el új vegyületük, az RGH-4201 (Duador) hatásainak vizsgálatát, hogy a szer minden szempontból megfelel majd a rövid hatású blokkolóval szemben támasztott követelményeknek.

3.2.1. Farmakológiai vizsgálatok

A RGH-4201 hatásait kutyákon, macskákon és patkányokon tanulmányozták. A preparátumok és a módszerek azonosak voltak a pipecuronium esetében alkalmazottakkal (l. *3.1.1.* pont). Eredményeikről beszámoló közleményeik [15, 16, 17, 18] alapján foglaljuk össze az RGH-4201-el keltett neuromuszkuláris blokk főbb hatástani jellemzőit.

Éber kutyákon RGH-4201-el kiváltott neuromuszkuláris blokk paramétereit a *IV. táblázat* szemlélteti, más relaxánsok hatásaival történő összehasonlításban.

A teljes izombénulás előidézéséhez, a diadonium kivételével, valamennyi anyagból 100 μg/kg dózisra volt szükség. A blokk 30 másodpercen belül kialakult és 8–19 percig tartott. A legrövidebb hatású az RGH-4201 volt. Nagyobb dózis hosszabb relaxációt keltett, de ekkor már tachikardia is jelentkezett. A szer 100 μg/kg mennyisége 36%-os, 500 μg/kg dózisa pedig 69%-os szívritmus-fokozódást okozott.

Altatott macskákon végzett vizsgálataikban a m. tibialis és a m. soleus rángásaira kifejtett hatásokat elemezték. Az RGH-4201 és más relaxánsok okozta blokk adatait az *V. táblázat* összegzi.

Az RGH-4201 ED50 értéke nagyobb volt mint a suxamethoniumé. A gyors rángású m. tibialison és a lassú m. soleuson mért ED_{50} értékek nem különböztek egymástól, noha a m. tibialis blokkja előbb jelent meg és rövidebb ideig tartott, mint a m. soleus gátlása. Az RGH-4201 blokkoló hatása gyorsabban vált teljessé és rövidebb ideig tartott, mint a többi vegyületé. A blokád alatt a motoros ideg frekvens ingerlése, tetanizálása nem váltotta ki az általa beidegzett izom kontrakturáját. A gátlás oldódása után viszont posztetanikus potenciációt lehetett kiváltani.

Az RGH-4201 neuromuszkuláris blokkoló hatását a neostigmin (50–100 μg/kg iv) gyorsan és teljes mértékben antagonizálta.

Macskák pislogóhártyáján végzett méréseik szerint az RGH-4201 nem zavarja a szimpatikus ganglionokban zajló transzmissziót.

Az RGH-4201 10 μg/kg dózisa 10–20%-kal csökkentette a n. vagus ingerlésével kiváltott bradikardiát. Ez a kardiovagolitikus hatás azonban elérte az 55–75%-ot, ha a vegyületet a neuromuszkuláris blokk keltéséhez szükséges mennyiségben alkalmazták.

IV. táblázat

Rövid hatástartamú blokkolókkal kiváltott relaxáció időbeli lezajlása

Vegyület	Teljes relaxációt keltő dózis (μg/kg)	Fej előrebukása (s)	Légzés visszatérése (min)	Fejtartás normalizálódása (min)	Izombénulás megszűnése (min)
RGH-4201	100	17,5	5,7	7,8	8,8
Suxamethonium	100	14,3	9,6	11,5	11,7
Chandonium	100	27,0	11,3	14,6	18,4
Diadonium	250	22,6	10,0	15,5	19,6

V. táblázat

Rövidhatású izomrelaxánsok összehasonlítása in vivo ideg-izom készítményeken

Vegyületek	ED_{50} (μg/kg)		Hatás kialakulása (s)		Hatás időtartama (min)	
	m. tibialis	m. soleus	m. tibialis	m. soleus	m. tibialis	m. soleus
RGH-4201	104,8	113,2	74,4	93,0	12,2	10,9
Suxamethonium	31,8	51,9	140,0	106,0	13,9	10,1
Chandonium	56,4	43,3	94,1	98,0	16,1	12,5
Diadonium	190,8	192,7	137,0	152,0	20,1	15,8

Az Ach bevitelét követő bradikardiát is csökkentette a szer. A blokkoló dózis hatása ekkor 70–90%-os volt. Az RGH-4201 5 μg/kg adagja 18%-kal mérsékelte az Ach által keltett szívritmuslassulást, mintegy 12 percre. Az atropin 5 μg/kg mennyisége a beadást követő huszadik percig 21%-os mértékben ellensúlyozta az Ach negatív effektusát. Ha az RGH-4201-t és az atropint egyszerre alkalmazták, akkor hatásuk összeadódott, vagyis az Ach negatív kronotróp hatása 38%-kal csökkent. Ez a hatás 34 percig tartott.

A hisztamin depresszor hatását 1 mg/kg dózisban sem az RGH-4201, sem a referencia anyagok nem befolyásolták, 5 mg/kg mennyiségben azonban a suxamethonium kivételével, serkentőleg hatottak. A hisztamin adását követő másodlagos presszor hatást, ami az adrenalin-mobilizáció eredménye, már az RGH-4201 1 mg/kg dózisa is fokozta.

Altatott patkányok esetében a teljes neuromuszkuláris blokkot és apnoet okozó effektív dózisok 10–20-szor nagyobbak voltak, mint a macskákon és kutyákon mért értékek. A relaxációt keltő dózisok azonban nem hatottak a szívritmusra. Tachikardiát csak a hatásos dózis 10-szerese okozott.

Az RGH-4201 akut toxicitása, az LD_{50} értéke függött a vizsgált állat fajától. Így az LD_{50} az egerek esetében 444–505 μg/kg, a patkányoknál pedig 1019–1098 μg/kg volt.

3.2.1.1. *Konklúzió*

Az állatokon végzett farmakológiai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az RGH-4201 rövidebb időre (éber kutyánál 9–10 percre, altatott macskánál 10–12 percre) blokkolja a neuromuszkuláris transzmissziót, mint a referencia anyagokként használt más relaxánsok, a suxamethonium, chandonium és diadonium.

A blokk lassabban alakult ki és rövidebb ideig tartott a lassúbb rángású m. soleuson, mint a gyorsabban összehúzódó m. tibialison. Az RGH-4201 100 μg/kg dózisának rövid időközönként történő ismétlését kumulációs effektus követte: a relaxáció időtartama 3-szorosára nőtt az utolsó injekció beadása után. A kumulációs idő 30 percig tartott és ez alatt a blokk mértéke 80–90%-os volt. A neuromuszkuláris blokk időtartama akkor sem változott, ha az RGH-4201-t és a tartósabb hatású pipecuronium bromidot szinkron alkalmazták.

A forgalomban lévő relaxánsok leggyakoribb mellékhatása a tachikardia és a hipotenzió. Az RGH-4201 sem hagyta érintetlenül a keringési rendszert. Az alkalmazott dózis mértékétől függően a szívritmus 36–69%-os fokozódása jelentkezett. A tachikardia az izomtónus normalizálódása után megszűnt.

A tachikardia genezisének fő tényezője az RGH-4201 atropin-szerű hatása lehet. A szívre ható paraszimpatikus tónus csökkenésére, mint a szívgyorsulás okára a következő tények utalnak:

– Az RGH-4201 mérsékelte a n. vagus ingerlésével kiváltott negatív kronotrop hatást.

– A vegyület az Ach beadását követő bradikardiát antagonizálta ugyan, de a depresszor hatást nem szüntette meg.

– A szimpatikus dúcokban zajló transzmissziót a szer nem befolyásolta.

Az előző adatok egyben azt is alátámasztják, hogy az RGH-4201 – hasonlóan más rövid hatású blokkolókhoz [26, 45,46] – vagolikus effektusát a n. vagus és a szívizom kapcsolataira hatva éri el és nem kelt általános paraszimpatikus gátlást.

Az állatokon végzett hatásvizsgálatok eredményei szerint tehát az RGH-4201 rövid időtartamú neuromuszkuláris blokk keltésére alkalmas szer. A komplett relaxációt előidéző dózisnak nem voltak jelentősebb keringési mellékhatásai, vagyis a vegyület klinikai tesztelésre alkalmasnak bizonyult.

3.2.2. *Farmakokinetika és metabolizmus*

A farmakokinetikai vizsgálatok radioaktív jelzett vegyületekkel történtek patkányokon [17, 47]. Ezek eredményei azt mutatják, hogy az RGH-4201 megoszlási térfogata 1,8–0,4 l, ami arra utal, hogy a vegyület kevésbé kötődik a vérplazma fehérjéihez, inkább a szövetekben halmozódik fel. Főleg a máj tárolja: a beadott dózis 27%-a még 2 hét múlva is jelen volt a szervben.

Az RGH-4201 metabolikus bontását, átalakítását nem észlelték patkánynál.

3.2.3. *Klinikai vizsgálatok*

Az RGH-4201 első klinikai vizsgálatára 1983-ban került sor [47]. Ezt követően több hazai és külföldi (Ausztria, Hollandia stb.) sebészeti intézményben tesztelték a vegyületet [17].

Az RGH-4201 embernél is rövid, sebészeti célra megfelelő mértékű neuromuszkuláris blokkot okozott, amelyet kisebb dózisokkal folyamatossá lehetett tenni. Az utolsó dózis után azonban az izomtónus lassan (50 perc múlva) tért vissza és a szíven is jelentősebb pozitív kronotróp hatás jelentkezett.

A klinikai vizsgálatok eredményeiből levont végső konklúzió az RGH-4201-t humán használatra alkalmatlannak minősítette

IRODALOM

1 *Vízi, E Sz* : Humán Farmakológia. Medicina, Budapest, 1997. 253–264 old.
2 Organon Laboratories Ltd.: 1, 138, 605 számú angol szabadalom
3. *Allaudin, M., Martin-Smith, M.* : J Pharm. Pharmacol. *14*, 225–349 (1962).
4 *Buckett, W. R., Bonta, J. L.*: Fed. Proc *25*, 718 (1966).
5 *Buckett, W R., Majroribanks, C E. B., Marwick, F. A., Morton, M B* : Brit. J Pharmacol Chemother *32*, 671–682 (1968)
6. *Savage, D. S., Cameron, A F., Ferguson, G., Hannaway, C., Mackay, J R. J Chem. Soc. C.*: 410–415 (1971).
7 *Baird, W. L M., Reid, A M* : Brit. J. Anaesth *39*, 775–780 (1967).
8. *Tuba,Z., Szporny, L., Tóth, L.* : 150, 350 számú magyar szabadalom.
9 Tuba, Z : Arzneim. Forsch *30*, 342–346 (1980)
10 *Simon, Gy, Bíró, K., Kárpáti, E., Tuba, Z* : Arzneim. Forsch. *30*, 360–363 (1980).
11 *Mák, M, Tamás, J., Tuba, Z* : Acta Chim Hung. 111, 401 (1982)
12 *Mák, M., Tamás, J, Tuba, Z* : Magy Kém. F *90*, 415 (1984)
13 Mák, M, Tamás, J, Tuba, Z : Acta Chim. Hung 119(1), 39–47 (1985)
14. *Tuba, Z, Mahó, S* : Acta Pharm. Hung. *62*, (3), 73–81 (1992).
15 *Bíró, K., Kárpáti, E.*: Arzneim. Forsch. *31*, 1918–1924 (1981)
16. *Kárpáti, E., Bíro, K.*: Azneim. Forsch. *30*, 346–354 (1980).
17. *Bíró, K., Kárpáti, E., Szporny, L.* Bisquaternary Steroid Derivates. In: Kharkevich, D A. (ed): New Neuromuscular Blocking Agents Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag, Belin Heidelberg, 1981. pp 401–415
18. *Riesz, M, Kárpáti, E, Szporny, L.*: Steroid Derivates. In: Kharkevich, D. A. (ed): New Neuromuscular Blocking Agents. Handbook of Experimental Pharmacology, Spriger-Verlag, Berlin Heidelberg, 1981. pp 301–322
19. *Riesz, M., Kárpáti, E, Szporny, L* : J Pharm. Pharmacol *38*, (2),156–158 (1986).
20 *Pulay,I, Alánt, O, Darvas, K., Weltner, J., Zétény, Zs* : Arzneim. Forsch. *30*, 358–360 (1980)
21. *Bíró, K.*: Eur. J. Pharmacol *154*, (3), 329–333 (1988).
22 *Kárpáti, E., Bíró, K* : Acta Pharm. Hung *62*, 320–325 (1992)
23. *Bülbring, E.*: Brit J. Pharmac Chemother *1*, 38–43 (1946)
24 *Ginsborg, J L, Warriner, J* : Brit Pharmachol. Chemother *15*, 410–415 (1960)
25. *Derkx, F. H. M, Bonta, I. L., Lagendijk, A* : Eur J Pharmac. *16*, 105–110 (1971)
26 *Saxena, P. R., Bonta, I L* : Eur J Pharmac. *11*, 332–340 (1970).
27. *Kelman,G R, Kennedy, B R* : Brit. J. Anaesth. *43*, 335–339 (1971).
28. *Vereczkey, L, Szporny, L* : Arzneim. Forsch *30*, 364–366 (1980)
29 *Bodrogi, L, Fehér, T., Váradi, A, Vereczkey, L* : Arzneim Forsch. *30*, 366–370 (1980).
30. *Szeleczky, G., Vereczkey, L* : Acta Pharm Hung. *59*, (4), 167–172 (1989)
31 *Vereczkey, L.*: Acta Pharm. Hung. *62*, (3), 127–131 (1992)
32. *Dénes, G, Szinai, I, Veress, Zs* : Richter G Ltd., Documentation RGD-39228.
33. *Alánt, O., Darvas, K., Pulay, I* : Arzneim. Forsch *20*, 374–379 (1980)
34 *Boros, M., Szenohradszky, Gy., Tóth, J.* : Arzneim. Forsch *30*, 389-393, (1980)
35. *Wittek,L, Gecsényi, M., Barna, B, Hargitay,Z., Adorján, K.*: Arzneim Forsch. *30*, 379–383 (1980)
36 *Mészáros, Cs.* Acta Pharm. Hung. *62*, (3), 133–138 (1992).
37. *Tassonyi, E, Szabó, G, Vimláti, L.* Pipecuronium Bromide (Arduan) In: Kharkevich, D. A. (ed): New Neuromuscular blocking Agents. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1980. pp. 599–616.
38. Szabó, G, Tassonyi, E : Arzneim. Forsch 31, 1013–1015 (1981)
39. *Tassonyi, E.*: Ther. Hung. *31*, 13–27 (1983)
40 *Tassonyi, E, Szabó, G, Vereczkey, L* : Arzneim Forsch *31*, 1754–1756 (1981)
41. Biggs, R S, Davis, M, Wien, R : Experientia *20*, 119–120 (1964)
42 *Feldman, S. A, Tyrrel, M F.*: Anaesthesia *25*, 349–355 (1964)
43. *Kharkevich, D A* : J. Pharm. Pharmacol 26, 153–165 (1974).
44. *Sugrue, M. F., Duff, N., McIndewar, J* : J. Pharm. Pharmacol. 27, 721–727 (1975).
45 *Marshall, J G* : J. Pharm. Pharmacol. *25*, 530–539 (1973).
46 *Harvey, A L., Paul, D, Rodger, J W., Sigh, H.* : J. Pharm. Pharmacol. *28*, 617–619 (1976)
47 *Rónai-Lukács, S, Vereczkey, L* : Identification of RGH-4201, a new short-acting neuromuscular agent in rats. In: Görög, S. (ed): Advances in steroid analysis. Akadémia Elsevier, Budapest, 1982 pp 489–491.
48. *Földes, F, F, Nagashima, H, Boros, M.,Tassonyi, E, Fitzal, S, Ágoston, S* : Brit. J Anaesth 55, 97S-103S (1983).

[Érkezett: 2002. március 12.]