

TRH analógok kutatása a Richter Gedeon Rt.-nél: a posatirelin kísérletes és humán farmakológiai hatásai.

SARKADI ÁDÁM ÉS KÁRPÁTI EGON

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

Summary

Sarkadi, A and Kárpáti, E : Research of TRH analogues at Gedeon Richter Ltd : highlights of experimental and clinical efficacy of posatirelin.

The chemical research for dissociation of the central nervous system effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) from its hormonal activity resulted in the selection of RGH-2202 (posatirelin) for further development. Posatirelin showed stronger vigilance enhancing effect than TRH in a variety of commonly used neuro-psychopharmacological model in mice, rats and cats. This drug had positive effects in animal models of disturbed consciousness, and counteracted the decline of learning and memory capacity shown by aged or memory impaired rats. Posatirelin had a trophic effect on neurons both 'in vitro' and 'in vivo' as well. Activation of various neurotransmission systems has been demonstrated, but the „modulatory” action of this neuropeptide-like compound is too complex to be explained by a single mechanism. Posatirelin practically had no hormonal activity or other significant side effects either in animal studies or in clinical trials. The arousal level increasing and the neurotrophic effects appeared in part in trials of human brain injuries and cerebral infarction. Patients suffering in dementia syndromes of either vascular or degenerative origin and treated chronically with posatirelin showed significant improvement in intellectual performance, in orientation, motivation and memory function in all well controlled trials.

Összefoglalás

A thyrotropin felszabadító hormon (TRH) központi idegrendszeri hatásainak a hormonális hatásról való leválasztására végzett kémiai kutatómunka eredményeként választották ki továbbfejlesztésre az RGH-2202-t (posatirelin). A posatirelin a TRH-nál erőteljesebb vigiliencia növelő hatást mutatott számos általánosan használt neuropszichofarmakológiai modellen egéren, patkányon és macskán. Az anyag pozitív hatású volt az eszméletzavar állatkísérletes modelljein, és megakadályozta az idős vagy memória-károsított patkányok tanulási és emlékezési képessége csökkenését. A posatirelinnek trofikus hatása is volt a neuronokra 'in vitro' és 'in vivo' egyaránt. Számos neurotransmissziós rendszer aktivációját kimutatták, de a neuropeptid-szerű anyag „modulátor” hatása túl komplex ahhoz, hogy egyetlen mechanizmus megmagyarázná. A posatirelinnek gyakorlatilag nem volt hormonális aktivitása vagy más szignifikáns mellékhatása sem állatkísérletben, sem pedig a klinikai vizsgálatok során. Az éberségi szint növelő és neurotroph hatások részben megjelentek az emberi agysérülés és cerebralis infarctus vizsgálatokban is. Mindegyik, úgyszintén jól ellenőrzött vizsgálatban, a vasculáris vagy degeneratív eredetű demenciában szenvedő betegeknek a krónikus posatirelin kezelés szignifikáns javulást eredményezett az intellektuális teljesítményben, az orientációs, motivációs és memória funkciókban.

Bevezetés

A thyrotropin-releasing hormone (TRH) a hypophysis elülső lebenyében szabadítja fel a pajzsmirigy aktivitását szabályozó thyreoidea stimuláló hormont (TSH). Így a TRH az enyhe-közepes hyperthyreosis és a primaer hypothyreosis diagnosztikus eszköze. Olyan tapasztalatok nyomán haladva, miszerint az imipramin trijódthyroninnal vagy TSH-val való kombinációja előnyös a depresszió kezelésében, egyrészt kimutatták, hogy a TRH egészséges és hypophysectomizált egéren egyaránt dóziszfüggően fokozza a dopa+pargylin kiváltotta élenkebb magatartást [1], másrészt leír-

ták, hogy ismételt napi egyszeri TRH injekciók terápiás hatásúak depressziós betegeken [2, 3]. Emiatt a hormonális hatás fokozására irányuló analógok előállításánál sokkal jelentősebb kutatás kezdődött gyakorlatilag egyidejűleg egyrészt a TRH nem hormonális szerepének feltérképezésére a tudományos intézetekben, másrészt a kizárólag központi idegrendszeri hatású analógokra a gyógyszergyáraknál világszerte, így a Richternél is.

Kémiai kutatás

A struktúra-hormonhatás vizsgálatok eleinte arra utaltak, mintha az *L-piroglutamil-L-hisztidil-L-*

prolinamid szerkezetben a thyrotrop felszabadító aktivitásért alapvetően a piroglutaminsav és a prolinamid részek lennének felelősek. A piroglutaminsav pirrolidon gyűrűjének és a prolin pirrolidin gyűrűjének cseréje más öt- vagy hattagú heterociklusokra azonban kifejezettebb központi idegrendszeri hatású analógokhoz vezetett, gyakorlatilag változatlan hormonális aktivitás mellett. Ugyanakkor a középső hisztidin imidazol oldalláncának specifikus bázikus, aromás és szterikus tulajdonságai meghatározó tényezőknek bizonyultak a TRH-nak a megfelelő adenyohypophysealis receptorokhoz való kötődésénél, tehát a teljes thyrotropin felszabadító hatásban, mint ahogy azt az extrém magas hormonális aktivitással rendelkező analógok demonstrálták [4].

I. táblázat

Gátló hatás patkányok haloperidol katalepsziajára

Kezelés		T R H		POSATIRELIN	
dózis (mg/kg)	mód	ED ₅₀	95% konf. lim.	ED ₅₀	95% konf. lim.
5, 10, 20, 40, 80	iv.	113,0	-	23,5	8,6-33,5

Katalepszias volt a patkány, ha 40 mg/kg szubkután haloperidol adása után 120 perccel mellső végtagját 7 cm magas oszlopra helyezve, ezt a testhelyzetét 30 másodpercen belül nem korrigálta. A dózisokat az állatok a mérés előtt 30 perccel kapták. A kezelés hatására katalepsiát nem mutató állatok számából probit analízissel számolták az ED₅₀-et

Ennek alapján a peptid laboratóriumban először szintetizált analógokban a középső hisztidint más aminosavakkal helyettesítették, amelyek semleges, aromás vagy alifás oldallánccal rendelkeztek. A 24. középső helyzetben alifás aminosavakat tartalmazó új analóg túlnyomó többsége gyakorlatilag teljesen inaktív volt a TSH felszabadításában, míg központi idegrendszeri hatásuk többszöröse volt a TRH-énak [5]. A továbbiakban olyan neutrális tripeptid-amidok szintézisére koncentráltak, amelyekben a hisztidint leucinnal vagy norvalinnal helyettesítették, míg a terminális aminosavakat, a piroglutaminsavat és a prolint más, öt- vagy hattagú heterociklust tartalmazó molekularészekkel cserélték ki. Ebből az újabb 17 analógból választották ki vezető molekulaként az az *N*-[6-oxo-2(*S*)-piperidinil-carbonil]-(*S*)-leucil-(*S*)-prolinamid-ot (RGH-2202 - *posatirelin*), amelynek előnyös fizikai tulajdonságai és elhanyagolható hormonális potenciája (a TRH 2,7%-a) mellett kiemelkedő központi idegrendszeri aktivitása volt [6, 7].

Preklinikai farmakológia

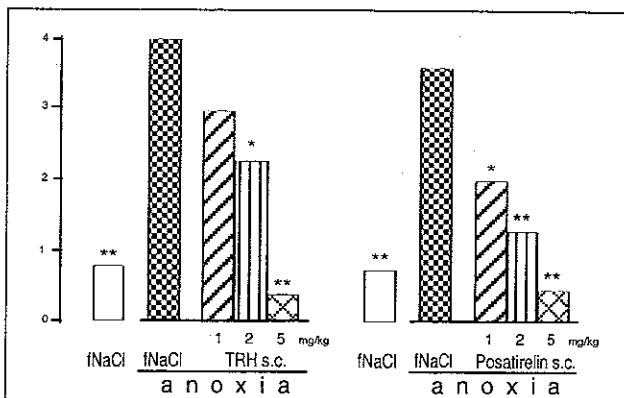
A kutatás e kezdeti, hatékony vegyületkereső fázisában a kiemelkedő központi idegrendszeri hatás az élnéltető hatás vizsgálatát jelentette: a *posatirelin* alig befolyásolta a normális mozgásaktivitást, míg ötödakkora dózisban fordította vissza a haloperidol által indukált katalepsiát patkányon, mint a TRH (I. táblázat), és mindkét anyagot 20 mg/kg ip. dózisban adva, a *posatirelin* a TRH-

II táblázat

Hatás a drog-indukálta alvásidőre

Kezelés						
	dózis (mg/kg)	mód	T R H		POSATIRELIN	
E g é r						
	1		-17%	n.s.	-25%	n.s.
hexobarbital-Na	3	ip.	-21%	n.s.	-34%	p < 0,01
	10		-39%	p < 0,05	-39%	p < 0,01
etanol	10		-34%	p < 0,001	+1%	n.s.
	20	ip.	-62%	p < 0,001	-18%	n.s.
P a t k á n y						
	2		-34%	p < 0,001	-30%	p < 0,001
sebészi anesthesia	8	iv	-46%	p < 0,001	-54%	p < 0,001
	32		-30%	p < 0,001	-57%	p < 0,001

A hexobarbital-Na 60 mg/kg iv., ill. 4,5 g etilalkohol ip. adása után 10 perccel kapták az anyagokat. A sebészi anesthesia egy koktél (atropin 8 µg/kg + diazepam 200 µg/kg, + droperidol 80 µg/kg + ketamin 10 mg/kg + fentanyl 130 µg/kg) iv. adását jelentette, 15 perccel az anyagokkal való kezelés előtt. Az alvást a talpraállási (az állat hanyattfordított helyzetéből négylábra áll) reflex eltűnése és visszatérése között eltelt idővel mérték. A hatást a fiziológias konyhasó-oldattal kezelt kontroll állatok alvásidőjének (pl. átlag 38,4 perc hexobarbital-Na esetén) százalékában fejezték ki. A szignifikancia szintek a kontrollal kétmintás t-próba eredményei.



1. ábra Hatás a kritériumhoz szükséges társítás-számra egerek anoxia indukálta amnéziájánál.

Az aktív elhárító feladat megjegyzésének kritériuma: 5 egymásutáni társítás (áramutést megelőzendő átmenni a doboz másik téréfelére) sikeres teljesítése. Naïv egereknél ezen 5/5 sorozat eléréséig 4-6 társítás szükséges (tréning). Az így tanuló egereket rögtön a tréning után tiszta nitrogén gáz környezetbe helyezték 20 másodpercre, majd 90 perc múlva megismételték a tréninget (teszt). A teszt előtt 10 perccel adták az anyagokat. – fNaCl = fizioiógias konyhasó oldat. Az adatok átlagok. Statisztikailag szignifikáns különbség a fNaCl/anoxia csoporthoz: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

nál háromszor erősebben fokozta a dopa+pargylin kiváltotta élénkebb magatartást egéren. Mindkét anyag ébresztő hatású volt egerek és patkányok drog-indukálta narkózisa esetén (II. táblázat) [6-9].

A TRH és a posatirelin erőteljes vigilancia növelő hatását a patkányon és macskán végzett magatartási és farmako-EEG vizsgálatok is megerősítették [10, 11].

Miközben az állatkísérletes analeptikus jellegű hatások alapján a TRH-t és analógiát továbbra is antidepressívumnak javasolták [12], de az ide vonatkozó jól kontrollált klinikai vizsgálatok ilyen hatást nem bizonyítottak [13], az extrahypothalamikus TRH szerepével kapcsolatos alapvető kutatások kimutatták kiterjedt filogenetikai előfordulását és szöveti eloszlását gerinceseken, ami a TRH közös evolúciós, feltehetően neurotransmitter vagy neuromodulator szerepére utal [14-16]. Egyidejűleg leírták, hogy a TRH jótékony hatású a gerincvelői trauma akut és krónikus következményeire macskán [17], parciális fizioiógias opiát antagonistá [18], továbbá azt is, hogy a TRH és analógiai patkányon javítják a kísérletes cerebrovascularis károsodás következményeit [19, 20].

Ugyancsak ekkor, tehát 1988-ban a Richter exkluzív licenz szerződést kötött a japán Dainippon Pharmaceuticals és az olasz Poli Industria Chimica gyógyszergyárakkal az RGH-2202-ből termék kifejlesztésére és törzskönyvezésére. Az

így kiszélesedő kutatás egyrészt más vizsgálok részéről is megerősítette a fentebbi alapészleléseket egészséges állatokon, másrészt az utóbb említett újabb hatásirányokra terjesztette ki a posatirelin vizsgálatát patofizioiógiai modelleken.

A japán mérésekben azonos dózisú iv. vagy ip. posatirelin és TRH egyaránt dóziszfüggően, a magasabb dózisokban egyrészt felére-harmadára csökkentették egerek talpraállási reflexe visszatérési idejét agyrázkódásos fejsérülés okozta eszméletvesztésben, másrészt egy társításos passzív elhárítás paradigmában a protein szintézist gátló cikloheximiddel előkezelt egerek retenciós, tehát feladat-megjegyző deficitjét 60-90%-ban visszafordították [21]. Aktív elhárításos paradigmában a posatirelin erőteljesebben antagonizálta a nitrogénhipoxia megjegyző emlékeztetést károsító hatását, mint a TRH (1. ábra). Ugyanezen vizsgálóknál a bilaterális capsula interna ledált patkányok azon képessége, hogy egy (másik, az előzőtől eltérő) aktív elhárítási feladatot megtanuljon, a tizedére-ötödére csökken, amit a TRH 30-40%-osra, a posatirelin pedig 40-60%-osra fordított vissza [22].

Az olasz szerzők [23] szerint az egy társításos passzív elhárítási paradigmában hipobáriás hipoxiának kitett egereket a hipoxiás expozíció után 1, 5 és 10 mg/kg dózisokkal ip. kezelve, a posatirelin erőteljesebben csökkentette a hipoxia kiváltotta amnéziát, mint a TRH. Ugyanebben a paradigmában az öreg (24 hónapos) patkányok át-lépési latenciája, amely ötöde a fiatal felnőtt patkányokénak, a posatirelin hatására majdnem a fiatalok kontroll szintjét érte el. Shuttle-boxban végzett aktív elhárításos kísérletben a fiatal felnőtt patkányok hipobáriás hipoxia indukálta amnéziáját a posatirelin legmagasabb alkalmazott dózisában gyakorlatilag megszüntette, s az előző kísérlethez hasonló mértékben javította az idős patkányok teljesítményét is.

Ugyanez a munkacsoport egyidejű komplex kísérletsorozattal kimutatta [24], hogy a posatirelin krónikus adagolása növekedett orientációs mozgás aktivitással, javult motoros teljesítménnyel és koordinációval, növekedett aktív elhárítási tanulási és passzív elhárítási megjegyző képességgel jár idős patkányokon is. Ez a posatirelin kezelés meg-gátolta a scopolamin kiváltotta teljesítményvesztést az aktív és passzív elhárító feladatokban egyaránt, és ugyancsak nőtt a feltételes elhárító aktivitásban a tanulási képesség és teljesítményszint, valamint a passzív elhárításos teljesítmény a magasabb, 10 mg/kg-os dózis esetén a MAM-károsított patkányokon (III táblázat)

Krónikus (20 napos ip) kezelés hatása az idős vagy memória-károsított patkányok teljesítményeire

	Nyílt mező vándorlás	Forgórúd leesés	Shuttle-box CARs	AA %	PA lat.(s)	Shuttle-box CARs	AA %	PA lat.(s)	Shuttle-box CARs	AA %	P lat.(s)	A
	Fiatal					Intakt			Intakt			
vehiculum	71,1±6,9	15,2±1,8	19,6±1,7	100	76	17,6±1,3	100	69	19,3±1,4	90	90	
	Öreg					Scopolamin-kezelt			MAM-károsított			
vehiculum	42,5±5,1	21,4±2,0	7,6±0,6	25	18	9,8±1,2	50	32	7,7±1,2	10	16	
Posatirelin 5 mg/kg /nap 10	44,1±6,0	15,2±3,0*	11,3±0,5*	25	27	16,4±1,3*	50	47	8,9±0,9	30	27	
	61,5±7,1*	14,1±1,2*	16,6±0,7*	50°	52†	17,1±1,9*	60	72†	18,3±1,4*	50°	63†	

Időegység alatt mérték nyílt mezőn a meglátogatott terület egységeket, ill forgórúdon a leesések számát állatonként – A feltételes aktív elhárítás (Shuttle-box AA) esetén a feltételes inger 3 mp-es berregés volt, melyre a feltétlen inger lábrács-áramutést elkerülendő, a patkánynak 20 mp-en belül át kellett lépnie a másik kamrafélbe. Maximum 30 társítás történt A tanulási kritérium 5 egymás utáni korrekt feltételes elhárító válasz (CAR) volt, mely utániakat a 30.-ig CAR-nak tekintették, s mindezek összege a teljesítmény index (CARs) A kritériumszintet elérő patkányok számát a csoport %-ában fejezték ki – Az egy társításos passzív elhárítási paradigmában (PA) először a patkány gyakorlatilag azonnal átlépett a fényről a sötét kamrába, ahol zárt ajtó mellett lábrács-áramutést érte, majd a 24 óra múlva ismételt helyzetben mérték a fényről a sötét kamrába való belépésig eltelt időt másodpercben (lat (s)) – Az öreg patkányok 24 hónapok után adták a kezelés megkezdésekor. – A scopolamin 3 mg/kg sc. dózisát rögtön a kezelés utolsó adagja után adták – A metilazoximetanol-acetát (MAM) erős, az aktívan osztódó sejteket ölő alkilezőszer, mely nőstény patkányoknak terhességük 15 napján adva, az ivadékok dóziszfüggő microcephaliáját okozza, s a magatartási megnyilvánulásokban leginkább a kognitív teljesítményt károsítja. Az így született hím patkányokat 60 napos koruktól kezelték. – A magatartási tesztek mind egyik csoportban az utolsó kezelést követő 1 óra múlva végezték. – Az adatok: átlagok±s E.M. (vándorlás, leesés, CARs), a tanulók aránya a csoport százalékában (%), ill. az átlépési latenciák mediánjai (PA lat (s)). Szignifikanciák a megfelelő (öreg, scopolamin-előkezelt, MAM-károsított) csoportokban: * - $p < 0,05$, Dunnett teszt vs vehiculum; † - $p < 0,05$, Mann-Whitney U-teszt vs vehiculum; ° - $p < 0,05$ Fisher exakt vs vehiculum

Megállapítható volt tehát a posatirelin különböző kóros körülmények közötti tanulási képességet javító és memória károsodást ellensúlyozó hatása is, ami a cholinerg mechanizmusok szerepének lehetőségét vetette fel Biokémiai módszerekkel vizsgálva, a napi egyszeri 10 mg/kg-os 10 napon át való posatirelin kezelés hatására a cholinacetyltransferase (ChAT) és az acetylcholinesterase (AChE) aktivitás szintje nem különbözött a kontrollokétól fiatal patkányok hippocampusában és striatumában, de növekedett az agykéregben, igaz, ez csak a ChAT esetében volt statisztikailag szignifikáns [25].

A cholinerg hipofunkció állatkísérletes modellje a nucleus basalis magnocellularis (NBM) laesioja. Képanalízissal és mikrodenzitometriával kapcsolott immunohisztokémiai és hisztokémiai technikákkal kimutatható volt, hogy az NBM laesio hatására a 4. héttől kétötödével csökken a ChAT immunoreaktív rostok sűrűsége, azaz száma, valamint közel felére az AChE reaktivitás mértéke a frontális kéregben, továbbá az interneuronális kapcsolatok kiterjedtségét kifejező ezüst-arany impregnált rostok sűrűsége a hippocampusban A posatirelinnel napi egyszeri 10 mg/kg-os 8 héten át kezelt patkányokon a 8. hét végén csak mintegy 20%-os ChAT immunoreaktivitás és AChE reaktivitás csökkenés volt a frontális kéregben ($p < 0,01$ a

nem kezelt állatokhoz képest), ill ezüst-arany impregnált rost-sűrűség csökkenés a hippocampusban ($p < 0,05$ a nem kezelt állatokhoz képest) Így arra lehetett következtetni, hogy a posatirelin kezelés mintegy megmenti az NBM sejteket és ezek cholinerg kérgi projekcióit valamely neuronotroph hatás révén [26, 27]

A trophikus hatást már korábban kimutatták *in vitro* vizsgálatokban. Nevezetesen mellő gerincvelői neuron tenyészetben a „reparatív/regeneratív”, azaz a neuritek növekedési, valamint a ChAT aktivitás növekedésével mért érési folyamatait a posatirelin sokkal alacsonyabb dózisban serkentette, mint a IRH [28]. Továbbá a glutamaterg neuronok tiszta és homogén populációját képviselő kisgyi szemcsés sejt tenyészetben a TRH-tartarát (TRH-t) és a posatirelin egyaránt koncentrációfüggően gyorsította a sejtek érési folyamatát, míg mindkét anyag hatástalan volt az érett sejtekre. A trophikus hatás mechanizmusát vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a posatirelin a tenyésztett cerebellaris granularis sejteken fokozza az NMDA és a glutamat stimuláló hatását a foszfoinozítid hidrolízisre, de nem befolyásolja a potenciálisan neurotoxikus Ca^{++} -felvételt [29]

A monoaminerg rendszer is szerepet játszhat a IRH központi idegrendszeri hatásmechanizmusában, mivel peptidase rezisztens IRH analógok nö-

vették a catecholaminok forgalmát és felszabadulását a különböző agyi területeken [30]. A posatirelin és a IRH egyidejű vizsgálatainál [21, 31] mindkét anyag befolyásolta a dopamin, noradrenalin és a serotonin szintjét, metabolizmusát, bioszintézisét és felszabadulási rátáját az agyban, de különböző mértékben és jelentős regionális különbségekkel egészen és patkányon egyaránt. Ugyanolyan módszerekkel és technikákkal vizsgálva, mint az NBM laesios méréseknél láttuk, a locus coeruleus (LC) laesiojára csökkent a tyrosinhydroxylase (TH) immunoreaktivitás a 4. héttől a LC-ban és a frontális kéregben, melyre a 8 hetes posatirelin kezelés nem volt hatással, de részlegesen (egyoldali laesio esetén) növelte az ezüst-arany impregnált rostok számát a frontális kéregben [32].

A TRH jótékony hatású volt az endotoxin által kiváltott keringési shock következményeinek csökkentésében, melyen belül a presszor hatásban az adrenális catecholaminok minimálisan voltak érintettek [33]. A posatirelin nem változtatta meg patkányok szív és mellékvese kéreg catecholaminszintjét [31].

A posatirelin kísérletes haemorrhagiás shockban patkányon, a IRH-ével azonos dózisban adva, lényegesen javította a túlélést és a túlélési időt egyaránt (IV. táblázat). Ez egybeesett azzal, hogy a posatirelin a véreztetést követő 15 percig fokozatosan a véreztetés előtti kontroll értékig emelte, majd ezen a szinten tartotta az átlagos arteriális nyomást intravénás adagolás esetén, és majdnem elérte ezt a szintet im. adagolásnál [34].

Végző soron a posatirelin prompt hatása éber-

ség-növelő-analeptikus, mely emberen hatásos lehet olyan esetekben, ahol az asszociatív memória és kommunikatív funkciók zavarai, az éberség vagy figyelem csökkent szintjével kapcsolatos vagy ennek következményei. A posatirelin késői vagy tartósabb hatása a neuronotroph aktivitás, ami az iménti funkciózavarok feltehető okaként károsodott idegsejteket megmentheti végleges organikus destrukciójuktól. Mindemellett a különböző neurotransmissziós rendszerek (részben demonstrált) aktivációja túl komplex ahhoz, hogy az extrahypothalamikus IRH vagy a neuropeptid-szerű posatirelin „modulátor” hatása egyetlen mechanizmussal magyarázható lenne.

Klinikai eredmények

A posatirelin nem okozott klinikailag szignifikáns TSH, T4, T3 vagy prolaktin szérumszint emelkedést sem a Fázis I, sem pedig a további, alább összefoglalt vizsgálatokban. Ugyanígy az alig húszféle mellékhatás enyhe volt, felerészben sporadikus, és nem volt a posatirelin kezelésnek betudható szignifikáns változás a klinikai laboratóriumi leletekben sem.

Az első vizsgált terület a különböző patofiziológiai történések következtében károsodott éberségi szint növelése volt. Fázis II-ben a posatirelint subarachnoidealis vérzés, cerebralis infarctus, agyi trauma, idegsebészeti vagy cerebrovascularis műtétek következményes eszmélet-zavar indikációkban vizsgálták két héten át 4, 5, 10 mg/nap-os lassú intravénás adagolással, placebo-

IV. táblázat

Túlélés és túlélési idő irreversibilis haemorrhagiás shockban.

Kezelés	0		Idő (perc)				Túlélési idő (perc)
	mód	dózis mg/kg	15	30	60	120	
fNaCl	iv.	1 ml/kg	8	3	0	0	24,20±2,88
IRH	iv	2	10	10 ^{oo}	10 ^{oo}	0	73,20±1,72**
		3	10	10 ^{oo}	10 ^{oo}	2	100,60±4,77**
	i.m.	10	10	10 ^{oo}	7 ^{oo}	0	69,20±4,39**
Posatirelin	iv	2	10	10 ^{oo}	10 ^{oo}	3	102,50±4,27**
		3	10	10 ^{oo}	10 ^{oo}	10 ^o	> 120 **
	i.m.	10	10	10 ^{oo}	7 ^{oo}	0	75,10±5,13**

A patkányokat intermittálisan véreztették amíg az átlagos artériás nyomás (MAP = diastoles nyomás + 1/3 pulzusnyomás) 20-25 Hgmm-re esett és itt stabilizálódott. A csoportonként 10 állat kezelése 5 perccel a mérések megkezdése (0 időpont) előtt történt. Az adatok a patkányok száma és átlag±SEM. Anyag vs fNaCl Dunnett t-teszt: * - p<0.05; ** - p<0.01; χ^2 -test: o - p<0.05; oo - p<0.01.

val vagy IRH-val összehasonlítva. A használt osztályozó eljárások a Japan Coma Scale (JCS), Glasgow Coma Scale (GCS) és az eszméletzavarral kapcsolt mentális és neurológiai tünetek rendszerezett meghatározásai voltak. Az adatok, melyeket a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első és második hete végén, valamint 1, 2 és 3 hónap múlva regisztráltak, a következő eredményekre vezettek [35]:

A subarachnoidealis vérzés miatt kezelt több mint 300 betegnél a posatirelin csoport eredményei nem voltak szignifikánsan jobbak a placebo kapottakénál az eszméletzavar vonatkozásában. A posatirelin legmagasabb dózisa is csak a neurológiai tüneteknél (beszédzavar, mozgáskárosodás, abnormális reflexek) mutatott szignifikáns különbséget a placebohoz képest a 2 héttől a 3 hónapos utókövetési periódus végéig.

Az agyi infarktushoz társult eszméletzavarral kezelt 197 betegnél a posatirelinel kezelt csoportban mindkét dózis szignifikáns különbséget mutatott az átfogó javulási osztályzatban a placebo csoporthoz képest a kezelés 2. hetének végén, de ez a különbség az utókövetési periódusban eltűnt. A végső, összesített hasznossági besorolásnál pedig az alacsonyabb dózis ugyan szignifikánsan jobb volt a placebonál, de a magasabb dózis hatékonysága nem különbözött szignifikánsan az alacsonyabbétól. Ugyanakkor az eszméletzavarral összefüggő 13 klinikai tünet (orientáció, válaszkészség, spontán beszéd stb.) javulási indexe a 10 mg-os dózis esetén szignifikánsan különbözött a placeboétól a 2. héten, valamint 1 és 3 hónap múlva. Ugyanilyen diagnózisú közel 100-100 beteg Fázis III vizsgálatában (10 mg iv. 2 hétig, majd 1 és 2 hónapos utókövetés) a posatirelin által okozott javulás nem volt jelentősen jobb a placebohoz képest az eszméletzavar vonatkozásában, de szignifikáns volt a javító hatás a többszörös kis infarktusos esetcsoport betegei neurológiai tüneteire, ha a kezelés a betegség kezdetéhez közeli időpontban indult.

Az agyi trauma, idegsebészeti vagy cerebrovasculáris műtétek miatti eszméletzavar indikációkban 43 betegnél a 2 héten át napi 2x2 mg vagy 2x5 mg iv. posatirelin hatását a 2 hetes napi 2x2 mg iv. IRH-t hatásával hasonlították össze. Csak a magasabb posatirelin dózis érte el azt a JCS és GCS pontszintet, melyet vizsgálok területén az idegsebészeti gyakorlatban kiterjedten használatos IRH-t produkált.

A posatirelin terápiás hatásának második vizsgált területe a demencia tünetegyüttes volt. A

posatirelint összesen több mint 400 betegnek adták napi 10 mg dózisban intramuszkulárisan 3 hónapon át 0-1 hónapos utókövetési periódussal a Fázis II és III vizsgálatok során, közel ugyanennyi beteg placebo, aszkorbinsav vagy citikolin kezelésével párhuzamosan [35-39]. Ezen belül ugyancsak közel azonos volt a multiinfarktusos (MID) vaszkuláris és az Alzheimer típusú (SDAT) szenilis degeneratív etiológiájú demenciában szenvedők száma. A diagnosztikus besorolás számos, erre a célra alkotott nemzetközi standard protokoll szerint történt, és ugyanilyenek voltak az értékelő eljárások is: GDS - Global Deterioration Scale, mely az életkor-függő szellemi hanyatlás szintjének meghatározására szolgál, és a betegség hét határozott stádiumát különíti el; GBS-Gottfrid-Brane-Steen: a motoros funkciók, valamint az intellektuális és emocionális kapacitás romlását osztályozó skála a mentális funkciók szisztematikus becsléséhez; Randt Memory Test - komplex teszt, melynek több altesztje más-más szempontból vizsgálja a memorizálás folyamatát; Toulouse-Piéron Attention Test - a figyelem és a koncentráció értékelésére specifikus; stb.

A posatirelinel kezelt csoportokban az etiológiai különbségtől független szignifikáns javulás, pontosabban szignifikánsan kisebb mértékű hanyatlás volt észlelhető a figyelem, a motiváció, a pszichomotor aktivitás, az emocionális és kognitív funkciók, valamint a memória teljesítmény és interperszonális kapcsolatok vonatkozásában a placebo-kezelt csoportokhoz képest mindegyik vizsgálatban. Ezáltal nőtt a posatirelinel kezelt betegek önellátó képessége, hozzájárulva a megbetegedés egyéni és szociális kihatásainak csökkentéséhez vagy szinten tartásához. A neurológiai tünetek is szignifikáns javulást mutattak posatirelin kezelés esetén, ami legkifejezettebb azon MID betegeknél volt, akiknél a kezelés megkezdése az infarktus(ok) kialakulását követő egy hónapon belül legkorábban történt. Míg ez utóbbi hatások nem tűntek el az utókövetési fázisban, a memória és kognitív funkciók jobb szintje nem mindegyik vizsgálatban maradt meg a kezelés megszakítását követően. Egyrészt ennek következtében, másrészt amiatt, hogy a folyamatos intramuszkuláris adagolás kikezdeheti a betegek tűrő- és kooperációs-készségét (compliance), egyes vizsgálok hosszú távon a posatirelin ciklikus alkalmazását javasolták.

Kétségtelen, hogy a vigilancia növelő, a kognitív funkciókat javító és neuronotroph hatások együttesen ideálisnak látszó terápiás lehetőséget

nyújtottak a posatirelin számára a megfelelő megbetegedések szubakút-szubkrónikus kezelésében. A humán vizsgálatok azonban nem mutattak akár külön-külön vagy valamely részletben is olymértékű átütő hatást, melynél a jelentős terápiás eredmény kompezálhatta volna a rendszeres parenterális adagolás hátrányait orvos és betegek szempontjából egyaránt. Részint ennek okán Richter, Dainippon és Poli 1999-ben közös megegyezéssel felhagyott a további fejlesztéssel, és lemondott a törzskönyvezésről.

REFERENCES

- Plotnikoff, N P., Prange, A J., Breese, G R., Anderson, M. S., Wilson, I. C.: *Science* 178, 417-418 (1972)
- Kastin, A J., Schalch, D S., Ehrensing, R H., Anderson, M. S.: *Lancet* 2, 740-742 (1972)
- Prange, A J., Lara, P. P., Wilson, I C., Alltop, L B., Breese, G. R.: *Lancet* 2, 999-1002 (1972)
- Coy, D H., Hirotsu, Y., Redding, T. W., Coy, E J., Schally, A. V.: *J. Med. Chem.* 18, 948-949 (1975)
- T., Kisfaludy, L., Pálosi, É., Szporny, L.: *J. Med. Chem.* 27, 741-745 (1984)
- Hung. Pat 180 926 (1979)
- Szirtes, T., Kisfaludy, L., Pálosi, É., Szporny, L.: *J. Med. Chem.* 29, 1654-1658 (1986)
- Pálosi, É., Szporny, L., Kisfaludy, L., Szirtes, T.: *Report RGD: 38806* (1988)
- Pálosi, É., Szporny, L., Szirtes, T., Kisfaludy, L.: *Report RGD: 38807* (1988)
- Sarkadi, A., Szabó, S., Laszy, J., Ambrus, A., Szporny, L.: *Arzneim.-Forsch /Drug Res* 38, 1134-1138 (1988)
- Sarkadi, A., Ambrus, A., Szporny, L.: *Neuropsychobiology* 28, 160-176 (1993)
- Loosen, P. T., Prange, A. J., Wilson, I C.: *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 540-547 (1979)
- Jackson, I. M. D.: *N. Eng. J. Med.* 306, 145-155 (1982)
- Morley, J. E.: *Life Sciences* 25, 1539-1550 (1979)
- Jackson, I. M. D.: Thyrotropin-releasing-hormone (TRH): distribution in mammalian species and its functional significance. In: Griffiths, E. C. and G. W. Bennett (eds): *Thyrotropin-Releasing Hormone*. Raven Press, New York, 1983, pp. 3-18.
- Jackson, I. M. D., Bolaffi, J. L.: Phylogenetic distribution of TRH: significance and function. In: Griffiths, E. C. and G. W. Bennett (eds): *Thyrotropin-Releasing Hormone*. Raven Press, New York, 1983, pp. 191-202
- Faden, A. L., Jacobs, T. P., Holaday, J. W.: *N. Engl. J. Med.* 305, 1063-1067 (1981)
- Faden, A. L.: Role of thyrotropin-releasing hormone and opiate receptor antagonists in limiting central nervous system injury. In: S. G. Waxman (ed.): *Functional Recovery in Neurological Disease (Advances in Neurology, Vol. 47)*, Raven Press, New York, 1988, pp. 531-546
- Take, Y., Nerumi, S., Kurihara, E., Shibota, M., Saji, Y., Nagawa, Y.: *Folia pharmacol. jap.* 85, 143-157 (1985)
- Shrewsbury-Gee, J., Lye, R. H., Latham, A., Slater, P.: *Exp. Brain Res.* 70, 342-350 (1988)
- Oka, M., Ochi, Y., Furukawa, K., Ito, T., Miura, Y., Karasawa, T., Kadokawa, T.: *Arzneim.-Forsch /Drug Res* 39, 297-303 (1989)
- Oka, M., Ito, T., Furukawa, K., Karasawa, T., Kadokawa, T.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Théor.* 306, 18-33 (1990)
- Drago, F., Grassi, M., Valerio, C., Coppi, G., Lauria, N., Nicotra, G. C., Raffaele, R.: *Peptides* 12, 1309-1313 (1991)
- Drago, F., Coppi, G., Antonuzzo, P. A., Valerio, C., Genazzani, A. A., Grassi, M., Scapagnini, U.: *Neurobiol. Aging*, 17, 67-71 (1996)
- Lapis, E.: *Report RGD: 44512* (1993)
- Panocka, I., Coppi, G., Maggioni, A., Olgiate, V., Sabattini, M., Amenta, F.: *Drugs under Exp. Clin. Res.* 23, 13-23 (1997)
- Sabattini, M., Coppi, G., Maggioni, A., Olgiate, V., Panocka, I., Amenta, F.: *Mech. Ageing Dev.* 104, 183-194 (1998)
- Askanas, V., Engel, W. K., Eagleson, K., Micaglio, G.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 553, 325-336 (1989)
- Casabona, G., Bruno, V., Catania, M. V., Sortino, M. A., Nicoletti, F., Scapagnini, U., Canonico, P. L.: *Dev. Brain Res.* 69, 179-183 (1992)
- Bennett, G. W., Sharp, T., Brazell, M., Marsden, C. A.: TRH and catecholamine transmitter release in the central nervous system. In: Griffiths, E. C. and G. W. Bennett (eds): *Thyrotropin-Releasing Hormone*. Raven Press, New York, 1983, pp. 253-269.
- Kiss, B., Auth, F.: *Report RGD: 44518* (1992)
- Amenta, F., Sabattini, M., Coppi, G., Maggioni, A., Olgiate, V., Panocka, I.: *Drugs under Exp. Clin. Res.* 23, 77-88 (1997)
- Holaday, J. W., Faden, A. L.: Thyrotropin-releasing hormone reverses experimental circulatory shock: central and peripheral actions of TRH and analogues. In: Griffiths, E. C. and G. W. Bennett (eds): *Thyrotropin-Releasing Hormone*. Raven Press, New York, 1983, pp. 372-373.
- Coppi, G., Falcone, A.: *Eur. J. Pharmacol.* 182, 185-188 (1990)
- Szabó, Zs.: *Clinical Pharmacology*. In: Sarkadi, Á., Ányos, K., Kapás, M., Szabó, Zs.: *Clinical Investigator's Brochure of RGH-2202 (Pyladox)*, *Report RGD: 48604*, 1995, pp. 52-82.
- Parnetti, L. et al.: *Acta Neurol. Scand.* 92, 135-140 (1995)
- Parnetti, L. et al.: *Acta Neurol. Scand.* 93, 456-463 (1996)
- Gasbarrini, G. et al.: *Arch. Gerontol. Geriatr.* 26, 33-47 (1997)
- Ferrari, E. et al.: *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 6, 163-174 (1998)

[Érkezett: 2002. március 12.]