

# THERAPIÁS KÖZLEMÉNY

Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belklinika

## Spasmolytikumok hatásának összehasonlító klinikai mérése

(Adatok a No-Spa klinikai farmakológiájához)

Petrányi Gyula dr. és Szegei Gyula dr.

Különböző spasmolytikumok hatásfokát exact módon csak farmakológiai biológiai vizsgálatokkal lehet lemérni. Jól ismert, hogy a klinikai mérés olyan esetekben, mint „gyomorgörcs”, „bélgörcs”, „kóroham”, „epekolika”, „vesekolika” stb. e görcsrohamoknak alkalmakkénti rendkívül nagy különbözősége miatt nemhogy különböző betegeken, de még ugyanazon az egyénen is bizonytalan-ná teszi a spasmolytikum hatásfokának objektív összehasonlíthatóságát. Különösen nehéz a pontos objektív lemérése a betegek bemondásai alapján annak, hogy két farmakológiailag aránylag kevéssé eltérő szer közül melyik az előnyösebb. Az olyan klinikai értékmérés, mely eleve nyilvánvalóan változó és különböző állapotokban alkalmazza e szerek közül az egyiket, vagy másikat és eredményként a betegek ítéletét, jelzését értékeli, még nagyszámú vizsgálat esetén is csak bizonyos korlátozott értékű mérőszámokra támaszkodhat, mint „jó, mérsékelt, semmi” és „azonnali, lassú”, illetve „tartós, gyorsan múló”.

A betegek közismert subjektivitásának a kiküszöbölésére a vak-módszert szokás használni és hogy az alkalmazó orvos — véletlenül önmagát se csaphassa be, a kétszer vak módszer látszik megbízhatóbbnak. Ez a módszer azonban csak ott jó, ahol subjektív effektust kell mérni és a vizsgálható paraméterekre objektív mérőszámok nem kaphatók. A kettős vak módszernek az emberi görcsök oldására szolgáló gyógyszerek vizsgálatában még több olyan feltétele is van, mely alig teljesíthető és ennek hiányai esetén téves eredményt adhat. Ezért amikor egy új készítménynek a dihydroperparinnak (No-Spa, Chinoin) a hatását kívántuk lemérni, mely a farmakológiai vizsgálatok szerint több szempontból előnyösebbnek mutatkozott a Perparinnál, illetve papaverinnél, olyan klinikai mérőmódszert kerestünk, mely lehetőleg fizikai értékű mérőszámokkal jellemzi az effektust a beteg subjektív jelzései mellett. Véleményünk szerint erre a célra legalkalmasabb az intraarteriás injekció után észlelhető értágulat. Mérhető a bőr kipirulásának a foka, kiterjedése, mérhető a bőr fölmelegedése, esetleg plethysmografiával az átáramló vér mennyisége és oscillometriával, illetve oscillographiával a lüktetések növekedése. Ily módon objektíve mérhető a különböző spasmolytikumok hatása, legalább is relatíve.

A jelen vizsgálatunkban az új spasmolytikum, a dihydroperparin (No-Spa) hatását hasonlítottuk

össze a Perparinéval, illetve papaverinéval. Miután nemcsak az tételezhető fel, hogy a patkányon vagy más állaton kifejtett spasmolytikus hatás értéke a különbözőképpen létrehozott spasmusokra (Ba Cl<sub>2</sub>, oxitocin stb.) nem vehető azonosnak az emberben várható eredményekkel, hanem az is, hogy az emberi vasospasmust oldó (vasodilatator) hatás sem feltétlenül mérője egyéb simaizom görcsoldó hatásoknak (például cholelithiasis vagy nephrolithiasis görcs), az új szert ezekben is kipróbáltuk.

### Methodika:

A perifériás hatású spasmolytikumok intraarteriás alkalmazása klinikai rutin eljárás az alsó végtagok arteriának obstrukciós betegségeiben (atherosclerosis obliterans, endoarteritis obliterans). Az injekciót finom vékony tűvel az inguinalis hajlatban a Poupart szalag alatt a comb-arteriába adjuk.

A betegek olyanok voltak, hogy az intraarteriás értágító adása indokolt volt előbbre haladott arteriás obstructio miatt: az oscillációs érték a lábszáron erősen beszűkült, a boka fölött már kb. 0-ra csökkent, a lábujjakon trofikus zavarok mutatkoztak (esetleg kis gangraena vagy nem gyógyuló seb keletkezett) és a betegnek kifejezett intermittáló sántítás mellett általában nyugalomban is zsibbadt már a lába. Ebben az állapotban a collateralis keringés elősegítése javít a helyzetet. A collateralis arteriolák azonban többnyire spasticusak az érelzáródásos zóna környékén. Az érszűkület kezdetétől lefelé a láb hűvösebb és sápadtabb, tehát a kis arteriákra ható tágító szer hatása a kipirulás fokában, ennek kiterjedésében, valamint a bőr hőmérsékletének emelkedésében jól lemérhető. Miután a két alsóvégtag arteriának a betegsége bizonyos symmetria ellenére sem teljesen azonos, a pontos összehasonlíthatóság kedvéért a spasmolytikumok intraarteriás injekcióját ugyanazon oldalon másodnaponként adtuk váltogatva (például No-Spa, papaverin vagy No-Spa és Perparin). Ha mindkét alsó végtag keringésének javítására intraarteriás kezelés szükséges, akkor is csak az azonos oldalon kapott eredmények összehasonlítása célszerű.

Vizsgálatainkban a kipirulás kiterjedését, fokát és ezek időbeli lefolyását, valamint elektromos bőrhőmérről a kimelegedés lefolyását regisztráltuk. Oscillometriát rendszeresen végeztünk.

Az értágulás fokának mérését körülbelül 18° állandó hőmérsékletű szobában végeztük. Célszerű addig várni, amíg a térden felül kitakart alsóvégtag hőmérséke a legalacsonyabb tartós szintet eléri. Erős fényfórák zavarják a bőrhőmérséget (például fényképezéshez alkalmazott erős reflektorok).

Az értágító módszerrel történt összehasonlító hatásmérés után a No-Spa-t hasi görcsökben szenvedőkön is alkalmaztuk, részben intravenásan, részben subcutan, részben per os.

A No-Spa injekció (2 ml-es ampulla) és tablettá 40 mg dihydroperparint (= 6, 7, 3, 4—tetraetoxi—1—



benzal—1, 2, 3, 4—tetrahydroizokolinolium—chlorid-ot) tartalmaz. A dihydroperparin halvány zöldes-sárga, nem higroszkopos, vízben jól oldódik. Klinikai spasmolytikus hatásának a mérése az intraarteriás értágítási tesztben a Perparin (Chinoin) és papaverin hatásosságához mérve történt. Farmakológiai előzetes vizsgálatok szerint (Issekutz, Dávid és Garmati, Kovách és Menyhárt) a No-Spa erősebb görcsoldó a Perparinhoz, illetve papaverinhez képest.

#### Eredmények:

I. Intraarteriás teszt. Eddig összesen 10 betegen végeztük el ismételtén a fent leírt módon az összehasonlító vizsgálatot a dihydroperparin (No-Spa), perparin és papaverin között, a következő eredménnyel. Azonos egyszeri 80 mg-os dózisok esetén a No-Spa értágító hatása volt a legkifejezettebb és legkedvezőbb, a papaverin és perparin hatása lényegesen gyöngébb volt és nagyjából egyformának volt mondható. A 80 mg No-Spa hatásával azonos fokú értágulatot körülbelül 200 mg papaverinnel, illetve perparinnal lehetett elérni, vagyis pro dosi a No-Spa két és fél-szer bizonyult hatásosabbnak a perparinnál, illetve papaverinnél az emberi (klinikai) intraarteriás tesztben. Ez körülbelül megfelel az előzetes farmakológiai kísérletekben kapott No-Spa : Perparin hatásossági aránynak és egyrészt bizonyítja, hogy a No-Spa emberen is hatásosabb a perparinnál, illetve papaverinnél, másrészt alátámasztja, hogy a klinikopharmakológiai intraarteriás teszt a közvetlenül a simaizmokra ható spasmolytikumok hatásának mérése és relatív dózis-viszonyaik megállapítására alkalmas. Ezentúl azonban még egy jelentős előnye van a klinikai intraarteriás tesztnek a farmakológiai (uterus, méh-szarv, bélcsik stb.) módszerek után, mégpedig az, hogy objektív és objektív mellékhatások is relatíve veszélytelenül vizsgálhatók vele. Az arteriába adott anyag az alsó végtagokban vérrel keveredve már erősen felhígulva a szisztémás keringésbe és a gyakran kritikus szervekbe (szív, tüdő, idegrendszer) és így egyrészt intravenás alkalmazás mellékhatásainak előzetes vizsgálatára és dózis-kititrálására is alkalmas, másrészt a helyi hatás elérésére relatíve nagyobb dózis alkalmazható. A megfelelő értágító hatást bizonyítottan azonos No-Spa intraarteriás beadása után a perparin mellékhatást sem észleltünk, a vérnyomás csökkenését teljes lezajlásáig és utána is száraz nyálkahártya-érést nem mutatott. Ezzel szemben az értágulatot okozó 200 mg-os papaverin intraarteriás injekciója után fél — usque két perccel a betegek már a szisztémás keringésbe kerültek, a betegek gyakran tettek említést melegségről, furcsa közérzetről, szédülésről, szívdobogás-érzésről, mely mellett általában kis vérnyomáscsökkenés és tachypnoe volt észlelhető, általában 1—2 percig. Így tehát az intraarteriás teszt révén megállapítható volt, hogy a No-Spa intravenás alkalmazásban is előnyösebbnek ígérkezik, mint a papaverin.

Bár a 80 mg-os No-Spa dózis intraarteriás értágításra általában teljesen megfelelő, egy ízben egy korlapsebb cukorbeteg az értágulat a bőr kipirulásá-

ból ítélve gyengébb volt, mint általában láttuk és ezért a következő injekcióban 120 mg-ot adtunk, mely után a végtag kipirulása teljes volt, de általános mellékhatások ezután sem jelentkeztek.

Azonos 80 mg-os intraarteriás alkalmazásban a No-Spa hatása nemcsak intenzitásában erősebb, mint a papaveriné, hanem időbeli lefolyásában is tartósabb, ami therápiás szempontból kétségtelenül szintén előnyös, Ennek a tartósabb hatásnak persze két oka lehet. Az egyik, ami önként adódik az, hogy erősebb értágulat természetesen tovább tart, lassabban zajlik le, a másik, hogy a szer „jobb tapadása” miatt elhúzódóbb a hatás. Ennek eldöntésére azonban a klinikai intraarteriás teszt már nem alkalmas.

A betegek különbözőségétől és állapotuk eltérő súlyossági stádiumától függően az egyes betegeken kapott effektusok természetesen különbözőek, a relatív hatásossági eredmények azonban mindig nagyjából azonosak, az említett dózis differencia, erőteljesebb és tartósabb hatás a No-Spa javára a perparinnal, illetve papaverinnel szemben minden esetben megállapítható volt.

2. Intravenás alkalmazás már sokkal kevésbé alkalmas nem túl nagy dóziskülönbséget mutató szerek összehasonlító vizsgálatára. Abszolút összehasonlításra így már kevésbé van mód, hiszen azok a körképek, mint már említettük, melyekben a spasmolytikumokat szisztemásan alkalmazzuk, mint például az epeköves, veseköves kő-roham, enterális (pylorus stb.) spasmus nemcsak betegenként, hanem ugyanazon betegen is változó és így csak általános megállapításokra lehet szorítkozni, még relatíve nagy eset-anyagban történt kipróbálás után is.

Miután a dózis, illetve hatáskülönbséget már az intraarteriás tesztben megbízhatóan tisztáztuk, az intravenás alkalmazásban elsősorban e szer használhatóságát igyekeztünk alátámasztani a mellékhatás-mentessége alapján. A papaverinről közismert, hogy erősebb dózisban több mellékhatása van, mint ezt már az intraarteriás alkalmazáskor is említettük. Bár a No-Spa azonos, sőt erősebb hatású adagja nem okozott mellékhatásokat a papaverinnel szemben, azért mégis előbb kisebb adaggal próbálkoztunk az intravenás alkalmazáskor. Cholelithiasisos betegeknek adtuk először enyhébb görcsös fájdalom esetén 40 mg-os dózisban. Miután 5 esetben ez az aránylag kis dózis is már jól szüntette a görcsöket és semmilyen mellékhatást, vérnyomáscsökkenést nem okozott, akut nagy görcsroham esetén is alkalmazzuk általában 80 mg-os, egyes esetekben 120 mg-os adagban. A befecskendezés sebessége általában elég lassú volt, 2—4 mg/sec, tehát 80 mg esetén 20—40 mp, 120 mg esetén 30—60 mp. A kő-rohamok olyan heves fájdalommal és kínokkal járnak, hogy azonnali oldásukra az intravenás gyógyszerbevitel indokolt, ha a szer nem okoz kellemetlenséget. Ebben a beviteli módban is határozottan észleltük a No-Spa erősebb spasmolytikus hatását azonos dózis esetén. Míg



azonban a dóziskérdés csak finansiális jelentőségű lehet, addig jelen esetben az a helyzet, hogy No-Spa adása olyan hatásos dózisban, melyben a papaverin már elég kellemetlen mellékhatásokat okoz, semmiféle mellékhatással sem járt, a vérnyomás alig változott. Egy esetben kaptunk jelentős vérnyomás esést 80 mg iv. alkalmazásakor, a beteg azonban hypotenziós volt és a befecskendezés is nem kellő lassúsággal történt. Mégis úgy véljük, hogy *hypotenziós, vagy vérnyomásesésre érzékeny betegeken az iv. alkalmazástól tartózkodni tanácsos.* A görcsoldó-hatás 1—2 percen belül kifejezett volt, de tartama a görcsöt okozott viszonyoktól függött.

Így például egy esetünkben cholelithiasis görcs ellen alkalmazva 40 mg jó hatású volt, a görcs megszűnt, később azonban újra jelentkezett, amikor is olyan heves volt, hogy 80 mg-ot adtunk; erre is gyorsan oldódott, de csak körülbelül fél órára és ismételtén is csak ennyire, úgyhogy morphium-atropin kombinációt is adtunk ismételtén, melyre azonban már egyáltalán nem reagált és a choledochusba beékelődött kő miatt kénytelenek voltunk megoperáltatni. Az, hogy a No-Spa intravenásan mellékhatásmentesen adható hatásos adagban, előnyt jelent nagy hasi görcsrohamokkal járó betegségekben, mert a görcs gyorsan oldódik és ugyanakkor a hatás más subcutan adható spasmolytikumokkal is kombinálható. Eddig több mint 30 esetben alkalmaztuk intravenásan cholelithiasis görcs oldására eredményesen és ezen esetekben kábítószer tartalmazó gyógyszerkombinációk feleslegessé váltak. Nephrolithiasis görcs esetén eddig 3 esetben volt alkalmunk kipróbálni, egyikben a görcs percekben belül megszűnt és nem ismétlődött, a másik kettőben a fájdalommentesség csak másfél-két órát tartott, mely után a görcs megismétlődött és újabb injekcióra volt szükség (közben más gyógyszert nem kapott).

Említésre méltó I. G.-né esete, akinek elég súlyos Raynaud-szindrómából kifolyólag ujjain trophiasis zavarok mutatkoztak és a j. II. ujj utolsó percén gangraena fejlődött ki; amputáció jött szóba, mert már két-három hete a csak Domatrinra szűnő fájdalma miatt aludni sem tudott. Tekintettel arra, hogy rendszeres intraarteriális kezelésre a felsővégtag arteriái nem alkalmasak, intravenásan adtuk a dihydroperparint (No-Spa-t), melyre a Raynaud-szindróma jelentősen enyhült. Ez

után rendszeres iv. No-Spa kezelést végeztünk, melyre a fájdalom gyorsan csökkent a Domatrin főlegessé vált, altató nélkül tudott aludni, és a gangraena gyógyulásnak indult. A továbbiakban a No-Spa-t subcutan kapta, majd per os szedte, a gangraena meggyógyult.

Az intravenás No-Spa alkalmazás előnye tehát abban foglalható össze, hogy kábítószereket tehet főlegessé különböző eredetű simaizomgörcsök oldása révén.

3. *Subcutan és peroralis alkalmazás* eseteiben a spasmolytikumok hatásossági foka természetesen a legkevésbé hasonlítható össze objektíve, mégis az volt az impresszióink, hogy i. m., subcutan és peroralis alkalmazásban is a dihydroperparin (No-Spa) a hatásosabb. Az iv., illetve im. kezelésben a No-Spa előnyös hatását egyébként már *Krasznai és Gálos* is közölte. Ezek a megfigyelések, benyomások az intraarteriális tesztben elért eredmény alapján megerősíthetők.

#### Összefoglalás:

1. Az alsó végtagok arteria-szűkülettel járó betegségekben szokásos intraarteriális értágító kezelés simaizom-görcsoldók hatásának mérésére alkalmazható és ilyen célra klinikopharmakológiai tesztként ajánlható.

2. Ebben a tesztben összehasonlítólólag vizsgálva a perparint, papaverint és egy új származékot, a dihydroperparint, ez utóbbi, a dihydroperparin (No-Spa Chinoin) az előzőknél két és félszer hatásosabbnak bizonyult. Ugyanakkor a már kellően eredményes adagokban ezekkel szemben mellékhatásokat még nem okoz és így iv., illetve im. adva simaizom-görcsök esetén kábítószer-megtakarítást tesz lehetővé.

IRODALOM: *Dávid G. és Gyarmati L.*: Farmakológiai Dokumentáció, Chinoin, 1961. — *Issekutz F.*: Farmakológiai Dokumentáció, Chinoin, Budapest, 1961. — *Kovács A. és Menyhért J.*: Farmakológiai Dokumentáció, Chinoin, 1961. — *Krasznai I. és Gálos G.*: Orv. Hetil. 1963. 104, 165.



**TABLET INJEKCIÓ**

SZTK terhére szabadon rendelhető

**KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR**