

AZ AZIDOMORFIN ÉS AZ AZIDOMORFIN-RYMAZOLIUM KOMBINÁCIÓ ANALGETIKUS HATÁSA

RÉTSÁGI GYÖRGY és SCHWARCZMANN ÉVA

Közlésre érkezett: 1973. XI. 6.

Mind ez ideig megoldatlan maradt olyan, a legerősebb fájdalmak csillapítására is megfelelő analgetikum előállítása, amelynek alkalmazása ne vezetne szükségszerűen a tolerancia és a dependencia veszélyeihez. Knoll (1973) két új vegyületet írt le, amelyek együttes alkalmazását az ideális analgetikum megközelítésének tartja. Az egyik vegyület az Azidomorfin (AM) (6-deoxy-6-azido-dihydroizomorfin) az eddig ismert leghatékonyabb félszintetikus morfin-származék, a másik vegyület a Rymazolium (R) (1,6-dimethyl-3-carbethoxy-4-oxo-6, 7, 8, 9-tetrahydro-homopyrimidazol-methylsulphat).

Az AM patkányon a fentanylal egyenlő erősségű és a morfinnál kb. $300 \times$ erősebb hatású analgetikum. A fájdalomcsillapító adag 4 hónapon át történő adagolása során, a dózis állandó emelése mellett lényegesen kevésbé bizonyult toxikusnak, mint a morfin. Jó hatásszélessége miatt állandóan növekedő adagban volt alkalmazható patkányon és rhesus majmon. Morfin tartós, 2 naponként emelkedő adagolása nagymértékű tolerancia kifejlődéséhez vezetett; patkányon nalorfinnal, majmon a morfin elhagyásával súlyos elvonási tünetesoport volt kiváltható. AM-nal kezelt állatokon azonos adagolás mellett ezen jelenségek nem voltak észlelhetők. Morfinhoz hozzászokott majmokon az elvonási tüneteket megszüntető morfin adaggal equivalens AM dózissal az absztinencia szindrómát nem lehetett meggátolni (Knoll és mtsai 1971, 1973).

A Rymazolium (1,6-dimethyl-3-carbethoxy-4-oxo-6, 7, 8, 9-tetrahydro-homopyrimidazol-methylsulphat) egy új, nem kábító analgetikum, mely állatkísérletekben kifejezetten potenciálta az AM hatását (Knoll és mtsai 1971a, b, c, d). Emberen Gráber (1972) vizsgálatai alapján, a novamidazofennél szignifikánsan hatékonyabb analgetikum, melynek elhanyagolhatóan kevés mellékhatása van.

Beteganyag és módszerek

Az analgetikus hatás vizsgálatára részben belgyógyászati betegeken, (SOTE III. Belklinika, ill. OTKI II. Belgyógyászati Tanszék, coronary care unit) részben sebészeti, postoperatív betegeken (Országos Traumatológiai Intézet, hasi sebészeti osztály) került sor, akut és chronikus fájdalom csillapítására egyaránt. — A fájdalom fokát minden esetben olyannak ítéltük meg, hogy major analgetikum adását indokoltnak tartottuk.

Az equianalgetikus dózis meghatározása 20. tumoros betegen történt. Ezen betegek fájdalmát az eddig alkalmazott minor analgetikumok már nem csökkentették, de rendszeresen major analgetikumot még nem kaptak. A vizsgálatok során morfin 10 és 20 mg adagjának hatását hasonlítottuk össze 0,2 mg AM, 0,5 mg AM, ill. 0,5 mg AM, +150 mg R hatásával és placeboval. Az injekciót s. c. adtuk, valamennyi beteg mindegyik szert, ill. dózist megkapta (completed cross-over) véletlen sorrendben, majd ugyanazon betegeken, azonos feltételek mellett a kísérletsorozatot megismételtük. (1. és 2. kör). Ezen vizsgálatok során csak a fájdalom teljes megszűntét értékeltük, a beteg véleménye alapján, 45 perccel az injekció beadása után. (Ha a beteg időközben elaludt, válaszadásra az adott időpontban felébresztettük.) Újabb fájdalomcsillapítót a beteg kérésére adtunk, ez placebo után leghamarább 2 órával, egyébként teljes hatás esetén leghamarább 8, nem kielégítő hatás esetén leghamarabb 6 órával történt. A kapott eredményeket matematikailag értékeltük.

Az analgetikus hatás részletes vizsgálatát 7 betegségecsoportban végeztük. Chronikus alkalmazás során (ha a beteg folyamatosan több mint 10 alkalommal kapott analgetikumot), rendszeresen ellenőriztük a rutin laboratóriumi vizsgálatokat (vizelet, vérkép, se bilirubin, SGOT, se kreatinin). Az adatokat kérdőíveken rögzítettük, melyeken a beteg személyi és betegségére vonatkozó adatait, a fájdalom helyét, (postoperatív esetben a premedikáció és műtét fajtáját és időpontját, az alkalmazás módját, időpontját, a dózis nagyságát, továbbá a hatás fokát és időtartamát, ill. az esetleges mellékhatást tüntettük fel. A hatás értékelésében hasonlóan *Free* és munkatársai (1958) módszeréhez csak a teljes hatást vettük figyelembe, a maximális hatás időpontjában (peak effect), noha regisztráltuk a nem kielégítő hatást és teljes hatástalanságot is. A hatás időtartamát mindkét gyógyszerre vonatkozóan 5 chronikus fájdalommal járó betegségecsoportban 500—500 alkalmazás adataiból állapítottuk meg, figyelembevéve a beadás időpontjától az újabb fájdalomcsillapító szükségességéig eltelt időt.

A mellékhatásokat az idegrendszer, keringés, emésztőtraktus és urogenitális rendszer vonatkozásában vizsgáltuk. A hatás idejére és a mellékhatásokra vonatkozó adatokhoz összehasonlításuképpen megadjuk száz, 20 mg morfinnal és száz, 60 mg Pentazocinnal kezelt esetünk megfelelő adatait is. A légzésre,

valamint a tolerancia-dependenciára vonatkozó vizsgálataink részletes metodikai részét és az eredményeket külön publikációban közöljük.

Az alkalmazott készítmények — *a*) az analgetikus kezelésre: 0,5 mg AM (Alkaloida — bitartarát formájában 2 ml vizes oldatban), valamint 0,5 mg AM és 150 mg R (Chinoin; 2 ml propilénglikol, glicerinformal, polietilénglikol egyenlő arányú elegyében oldva) tartalmú injekciós készítmény; — *b*) az equianalgetikus dózis megállapítására, az eddigieken kívül: 0,2 mg AM (bitartarát formájában 2 ml vizes oldatban), valamint referens szerként 10 ill. 20 mg morfin hydrochloricum (Alkaloida — 2 ml vizes oldatban), és placebo-ként 2 ml fiziologiás NaCl; mindegyik 70 kg testsúlyra számítva; — *c*) a dependencia vizsgálatokor, precipitációs reakció kiváltására: 10 mg nalorfin hydrobromicum (Chinoin — 2 ml felhígítva, 10 ml-re vizes oldatban) és 1,2 ml Narcan (Endo, — 0,48 mg naloxone hydrochloricum, vizes oldatban, felhígítva 10 ml-re aqua destillátával); — *d*) légzési hatás vizsgálatára: 0,2 mg AM (bitartarát formájában 2 ml vizes oldatban), 0,2 AM és 100 mg Rymazolium, 2 ml propilénglikol, glicerinformal, polietilénglikol egyenlő arányú elegyében, valamint 10 mg morfin hydrochloricum (2 ml vizes oldatban) és 30 mg Fortral (Winthrop — 30 mg Pentazocin, lactat formájában 1 ml vizes oldatban, 2 ml-re felhígítva).

Eredmények

Az equianalgetikus dózis meghatározása

A equianalgetikus dózis meghatározása 20 tumoros betegen történt a metodikai részben leírtak szerint.

1. táblázat

A betegek nem és diagnózis szerinti megoszlása

A zárójelben levő számok a metasztatikus esetek számára vonatkoznak.

	Férfi	Nő
Emésztő	6 (3)	4 (2)
Tüdő	1 (1)	2 (2)
Genitális	1 (1)	4 (2)
Vese	1 (1)	1 (1)

A következő táblázat az egyes szerekre, ill. dózisokra vonatkozó eredményeket mutatja, körönként, valamint átlagolva.

2. táblázat

Az equianalgetikus hatás mérése (20 beteg)

Szer	A teljes hatás száma		Átlag	%
	1 kör	2 kör		
Placebo	0	1	0,5	2,5
10 mg Mo	10	12	11	55
0,2 mg AM	13	10	11,5	57,5
20 mg Mo	14	17	15,5	77,5
0,5 mg AM	18	14	16	80
0,5 mg AM + 150 mg R	15	18	16,5	82,5

Tekintettel a farmakológiai kísérletek eredményeire, miszerint az AM hatásszélessége a Mo-nak legalább 10-szerese, célunk ezúttal az volt, hogy az AM és Mo equianalgetikus dózisát tízes pontossággal meghatározzuk. (A placebót teljes hatástalansága miatt — amit nyilván a vizsgálat céljára felhasznált beteganyag súlyossága és a csak teljes effektus értékelése magyaráz — a további értékelésben nem vettük figyelembe.)

A 2. táblázat adataiból kiszámítottuk az első, második és mindkét körnek megfelelő hatásszázalék arányokat. Figyelembevéve a 10 és 20 mg Mo hatásának megfelelő regressziós egyeneseket, és ezeket az $y = a + bx$ egyenletbe

helyettesítve az $E = \frac{P-a}{bd}$ képletet használtuk, ahol P a megfigyelt hatásszázalék arány, a és b a megfelelő egyenesek együtthatói, d a mg-ban mért dózis, E pedig a relatív hatáserősség becslése. Az E értékeket átlagoltuk külön az AM dózisokra, és az AM-kombináció bevonásával is. A két cikusból együttesen számított ilyen jellegű eredményekhez hasonlítva az első, ill. második kör alapján kapott megfelelőiket azt tapasztaltuk, hogy ezek az előbbi-től bizonyos szorzó-osztó tényezőnek megfelelően szórnak. Ez a körülmény indikálta, hogy végül is a számtani átlagok számításánál megbízhatóbbnak kellett tekintenünk a mértani középértékeket. Ezen értéket mutatja a 3. táblázat.

3. táblázat

Az AM és az AMR morfinra vonatkoztatott relatív hatáserősségének becslései

Két körből, AM dózisokból számított mértani közép	48,4
Két körből, AM+AMR értékelésből számított mértani közép	47,0
Két kör külön-külön AM értékelésből számított mértani közép	45,8
Két kör külön-külön AM+AMR értékelésből számított mértani közép	45,4

Megvizsgáltuk azt is, hogy hogyan alakulnak a hatáserősségek akkor, ha az egyéneknél mindkét alkalommal bekövetkezett hatást vesszük kritériumnak. A hatásnak ilyen értelmű, a két kezelési alkalom szerinti együttes gyakorisági megoszlását mutatja a 4. táblázat. Ebben oldallécben az 1., fejlécben a 2. alkalommal hatástalan (\emptyset) és hatásos (1) esetek gyakoriságát tüntetjük fel. Így pl. a 10 mg Mo „ \emptyset ” sorának és „1” oszlopának találkozásában álló 2 érték azt jelenti, hogy 2 olyan betegünk volt, akinél az első alkalommal nem találtunk, de a második alkalommal észleltünk analgetikus hatást.

4. táblázat

A hatásgyakoriságok megoszlása a két alkalommal

	10 mg Mo		20 mg Mo		0,2 mg MA		0,5 mg AM		0,5 mg AM +150 mg R	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
\emptyset	8	2	1	5	5	2	0	2	2	3
1	0	10	2	12	5	8	6	12	0	15
	50		60		40		60		75	

Mindkét alkalommal hatott %-jobb alsó sarok

A fenti hatásszázalékok arányát és a hatóanyag mennyiségét közös hányadokban összevonva az AM 40-szeres, az AMR 50-szeres erősségűnek adódik. (A 10—0,2 és a 20—0,5 mg-os összehasonlítások alapján ezt jó közéletésnek vehetjük.)

Eredményeink azt mutatják, hogy a vizsgált beteganyagunk megfelelő volt a szükséges információk megszerzésére, mert mindkét felhasznált módszerrel a kívánt nagyságrenden belül, nagyjából azonos értékeket kaptunk. Megkaptuk ezeket az eredményeket akkor is, ha a két kör külön-külön értékelését utólag vontuk össze, és úgy is, hogy akár egyedenként, akár az egész betegcsoportra eleve a két kör alapján együttesen számoltunk.

A fentiek alapján tehát 10 mg Mo-val 0,2—0,25 mg AM equianalgetikus, illetve ezzel összhangban 0,5 mg AM + 150 mg R fájdalomcsillapító hatása legalább 20 mg Mo hatásának felel meg.

A hatás

5. táblázat

A vizsgált esetek száma és nemek szerinti megoszlása

	AM	AMR
Férfi	61—33,9%	227—43,3%
Nő	119—66,1%	297—56,7%
Összesen	180—100%	524—100%

A következő két táblázat az összesített eredményeket mutatja az alkalmazások száma alapján AM-nal, ill. AMR kombinációval.

6. táblázat

*Hatás szerint
0,5 mg AM*

	Alkalmazás	Teljes	Semmi
		hatás	
Férfi	798—48,9%	608—76,2%	47—5,9%
Nő	833—51,1%	663—79,6%	51—6,1%
Összesen	1631—100%	1271—77,9%	98—6,0%

7. táblázat

*Hatás szerint
0,5 mg AM + 150 mg R*

	Alkalmazás	Teljes	Semmi
		hatás	
Férfi	2580—42%	1972—76,4%	194—7,5%
Nő	3565—58%	2815—79%	227—6,4%
Összesen	6145—100%	4787—77,9%	421—6,9%

A 8. és 9. táblázat az eseteket és az eredményeket részletes, indikáció szerinti bontásban adja meg.

8. táblázat

AM hatás betegségek szerint

	Betegek száma			Alkalmazás sz.			Teljes hatás			Teljes hatástalanság		
	férfi	nő	összesen	férfi	nő	összesen	férfi	nő	összesen	férfi	nő	összesen
Tumor (csontmetastasis nélkül)	14	18	32	321	166	487	238-74,1%	131-78,9%	369-76,8%	17-5,3%	13-7,8%	30-6,2%
Tumor (csontmetastasisissal)	1	4	5	62	103	165	44-71%	73-70,9%	117-70,9%	8-12,9%	11-10,7%	19-11,5%
Postoperatív	21	45	66	64	207	271	49-76,6%	167-80,7%	216-79,7%	2-3,1%	9-4,3%	11-4,1%
Infarct. myokard.	9	8	17	46	9	55	36-78,3%	7-77,8%	43-78,2%	2-4,3%	1-11,1%	3-5,5%
Végtag ischaemia	11	12	23	277	95	372	219-79,1%	74-77,9%	293-78,8%	15-5,4%	6-6,3%	21-5,6%
Görcsös hasi fáj.	3	10	13	4	28	32	3-75%	24-85,7%	27-84,4%	0-0%	1-3,6%	1-3,1%
Fejfájás	—	1	1	—	7	7	—	1-14,3%	1-14,3%	—	—	—
Migrain	—	1	1	—	6	6	—	1-16,7%	1-16,7%	—	—	—
Mozgás-szervi	1	9	10	15	21	36	12-80%	18-85,7%	30-83,3%	1-6,7%	1-4,8%	2-5,6%
Egyéb (pleuralis, gyöki etc.)	1	10	11	9	191	200	7-77,8%	167-87,4%	174-87%	1-11,1%	9-4,7%	10-5%

9. táblázat

AMR hatás betegségek szerint

	Betegek száma			Alkalmazás sz.			Teljes hatás			Teljes hatástalanság		
	férfi	nő	összesen	férfi	nő	összesen	férfi	nő	összesen	férfi	nő	összesen
Tumor (csontmetastasis nélkül)	17	22	39	228	945	1173	176-77,2%	747-79%	923-78,7%	9-3,9%	48-5,1%	57-4,9%
Tumor (csontmetastasisissal)	10	5	15	947	572	1519	682-72%	422-73,8%	1104-72,7%	105-11,1%	56-9,8%	161-10,6%
Postoperatív	89	144	233	480	697	1177	389-81%	584-83,8%	973-82,7%	12-2,5%	29-4,2%	41-3,5%
Infarct. myokard.	37	9	46	138	24	162	102-73,9%	18-75%	120-74,1%	14-10,1%	3-12,5%	17-10,5%
Végtag ischaemia	26	32	58	235	360	595	195-83%	286-79,4%	481-80,8%	16-6,8%	28-7,8%	44-7,4%
Görcsös hasi fáj.	14	29	43	41	136	177	36-87,8%	110-80,9%	146-82,5%	2-4,9%	4-2,9%	6-3,4%
Fejfájás	2	6	8	2	8	10	1-50%	7-87,5%	8-80%	0-0%	1-12,5%	1-10%
Migrain	2	2	4	2	24	26	1-50%	16-66,7%	17-65,4%	1-50%	6-25%	7-26,9%
Mozgás-szervi	16	18	34	131	159	290	112-85,5%	124-78%	236-81,4%	5-3,7%	10-6,3%	15-5,2%
Egyéb (pleuralis, gyöki etc.)	14	30	44	376	640	1016	278-73,9%	501-78,3%	779-76,7%	30-8%	42-6,6%	72-7,1%

A hatás idejére vonatkozó adatokat mutatja a következő táblázat.

10. táblázat

A hatás ideje (s. c. injectio)

	0,5 mg AM	0,5 mg AM+150 mg R	20 mg Mo	60 mg P
A hatás kezdete	6-8'	6-8'	7-9'	9-11'
A hatás időtartama	155 ± 49'	168 ± 44'	221 ± 54'	114 ± 43'
A hatás maximuma	40-70'	40-80'	40-100'	40-60'

Mellékhatások

A 11. táblázat a vizsgált mellékhatásokat foglalja össze.

11. táblázat

Mellékhatások előfordulása

	Alkalmazás			
	AM: 1631	AMR: 6145	20 mg Mo: 100	60 mg Pentazoc.: 100
<i>Idegrendszer</i>				
elalvás (1/2 órán belül)	134-8,2%	553-9%	36%	32%
sedáltság	401-24,6%	1294-21,1%	44%	37%
izgatottság	1-0,06%	3-0,05%	3%	4%
szédülés	28-1,7%	392-6,4%	68%	72%
dysphoria	0	3-0,05%	41%	59%
euphoria	0	0	44%	11%
látás-hallási panasz	1-0,06%	17-0,3%	33%	40%
izzadás	20-1,2%	132-2,1%	23%	32%
szájszárazság	17-1%	79-1,3%	30%	27%
hányinger	22-1,3%	187-3%	53%	65%
hányás	3-0,2%	41-0,7%	14%	19%
csuklás	0	0	3%	1%
fejfájás	8-0,5%	47-0,8%	28%	24%
<i>Keringés</i>				
tachykardia	4-0,2%	19-0,3%	2%	29%
syst. vérnyomás csökk. < 20 Hg mm	12-0,7%	71-1,2%	17%	7%
syst. vérnyomás emelk. < 20 Hg mm	13-0,8%	54-0,9%	2%	19%
<i>Emésztő rendszer, urogenitalis rendszer, bőr</i>				
obstipatio	3-0,2%	14-0,2%	19%	4%
hasmenés	0	0	0%	2%
vizelési panasz	1-0,07%	4-0,07%	17%	9%
allergiás bőrlajosság	0	2-0,03%	7%	2%

A mellékhatások előfordulása, az elalvás és sedatio nélkül, az 1631 AM alkalmazás során 133, azaz 8,15%, a 6145 AMR alkalmazás során 1065, azaz 17,33% volt.

A chronikus alkalmazás esetén rendszeresen ellenőrzött laboratóriumi vizsgálatok eredményei a kezeléssel összefüggésbe hozható változást nem mutattak.

Miozist sem akut, sem krónikus alkalmazás során nem észleltünk.

Légzés. 10 egészséges önkéntesen részletes spirometriás és vérgázanalitikai vizsgálatokat végeztünk, referens szerként morfint és pentazocint használtunk. Míg az utóbbi két szer, hagyományos matematikai módszerekkel is kimutathatóan szignifikáns, légzésdepresszió irányába eltolt értékeket hozott létre, az AM, ill. AMR equianalgetikus adagjai csak az általunk bevezetett, lényegesen finomított matematikai módszerek felhasználása esetén mutattak ilyen hatást. Az AMR kombináció légzésdeprimáló hatása volt a legkisebb. — Részletes eredményeinket külön publikációban közöljük.

Tolerancia, dependencia. 10 beteg esetében, — akik legalább 6 héten át, folyamatosan, a teljes analgetikus hatáshoz szükséges adagban AM, ill. AMR kezelésben részesültek, — számottevő toleranciát nem észleltünk.

A dependenciát illetően: *a)* euphoriát a 7776 alkalmazás során egyetlen esetben sem láttunk. *b)* 19 beteg esetében, akik 2–8 héten át részesültek a teljes analgetikus hatás eléréséhez szükséges AM, ill. AMR kezelésben, betegségük javulása lehetővé tette a kezelés hirtelen megszakítását. Elvonási tünetet egyetlen esetben sem észleltünk. *c)* 12 beteg esetében, akik 14–77 napon át telítődagban (napi 1,3–3,7 mg) részesültek AM, ill. AMR kezelésben, 10 mg Nalorfinnal vagy 0,5 mg Naloxonnal precipitációs vizsgálatot végeztünk. Egyetlen esetben sem észleltünk értékelhető reakciót. Mindezek alapján, figyelembevée az állatkísérletek eredményeit is, úgy látszik, hogy az AM, ill. AMR kezelés kapcsán sem számottevő tolerancia, sem dependencia nem alakult ki.

Megbeszélés

Mint hogy a farmakológiai kísérletek eredményei alapján várható volt, hogy az AM és kombinációja igen nagy hatású, és nagy hatásszélességű analgetikum, az első humán vizsgálatok alkalmával célunk az volt, hogy a lehető teljes biztonság szem előtt tartásával, a maximális hatásérősséget határozzuk meg. Ezért nem az utóbbi évtizedben általánosan elfogadott Houde és Wallenstein (1960) módszer alapján dolgoztunk, hanem a fájdalom teljes megszüntetésére törekedtünk, tehát elsősorban a peak-effect-et vizsgáltuk. Ugyanezen okból használtunk az equianalgetikus dózis meghatározására tumoros, ill. esontmetasztázisos betegeket, mert az e célra szokásos postoperatív anyagban a fájdalom mértéke a műtéttől eltérő idővel csökken, a cross-over módszer pedig időigényes.

A 6145 AMR alkalmazás és 1631 AM alkalmazás összefektusa a teljes fájdalomszüntetést illetően 77,9% — ez legalább morfin nagyságrendű hatásra

utal. Figyelembevéve azonban az alig észlelhető toleranciát, valamint a fizikai, ill. pszichikai dependencia teljes hiányát, továbbá főleg a R kombinációnak a morfinnál lényegesen kisebb légzési hatását, úgy gondoljuk, hogy az AM, ill. AMR olyan előnyökkel rendelkezik minden eddig ismert major analgetikummal szemben, melyek révén a modern fájdalomcsillapításnak teljesen új korszaka nyílhat meg.

Ha az elalvást és a sedatiót nem számítjuk, — mely hatások tartós erős fájdalom oldásakor természetes és bizonyos szempontból kívánatos „mellékhatások”, az AMR kombináció, ill. az AM 17,3%, ill. 8,15%-os mellékhatása igen jó arány; figyelembevéve azt is, hogy ezen mellékhatások egyetlen esetben sem jártak lényeges következménnyel. A mellékhatások százalékos előfordulása anyagunkban minden vizsgált tulajdonságra vonatkozóan lényegesen alacsonyabb, mint azt morfinnal vagy pentazocinnal kapcsolatban tapasztaltuk. Külön kiemeljük az obstipáció (0,2%), ill. vizelési panasz (0,07%) szinte elenyésző arányát a morfinhoz képest (19 ill. 17%). Főleg postoperatív betegek kezelésében, ennek jelentőségét aligha kell hangsúlyozni.

Külön megbeszélést igényel az AM Rymazoliummal történő kombinációjának problémája. Jelenleg kísérleteinkben olyan Azidomorfin dózist adtunk, mely önmagában teljes hatású volt, így nem is várhattuk, hogy szinergizmust fogunk kimutatni AMR kombinációra. A mellékhatások előfordulása, amint a 11. táblázat mutatja, az AM kombinációban valamelyest nagyobbak, mindazonáltal a kombináció is lényegesen előnyösebb, mint akár a morfin, akár a pentazocin önmagában. Knoll a Rymazolium felhasználását a következő szempontok alapján ajánlja:

1. Fokozza az Azidomorfin fájdalomcsillapító hatását.
2. Kedvezően befolyásolja a légzés-depresszív hatást.
3. Meggátolja annak lehetőségét, hogy az Azidomorfin dózist terápiai hatású adag fölé erőszakosan felemeljék. Véleménye szerint ugyanis az Azidomorfin és származékai alacsony toleranciával, ill. dependenciával rendelkező nagy hatású új fájdalomcsillapítóknak tekinthetők, melyek lényege az, hogy nagy hatékonyságuk miatt a teljes fájdalommentességet el lehet érni olyan adaggal, mely a mellékhatások és mindenek előtt a tolerancia és dependencia szempontjából teljesen biztonságosak. Éppen ezért volt célunk annak megvizsgálása, hogy az AMR a fájdalomcsillapító hatásban és mellékhatásokban lényeges eltérést mutat-e az AM-hez viszonyítva, vagy sem. Egyértelműen megállapíthatjuk, hogy az AMR gyakorlatilag ugyanolyan biztonságosan adható, mint az AM és így valóban olyan fájdalomcsillapítóval rendelkezünk, mellyel tartós kezelés esetén is a kábítószerekre jellemző veszély nélkül csillapítjuk a legerősebb fájdalmat is.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy az AM, ill. AMR kombináció révén az ideális fájdalomcsillapításnak alapvetően új útjai rajzolódnak ki.

Megjegyzés: A szerzők hálás köszönetüket fejezik ki az OTKI II. Belgyógyászati tanszéke intenzív osztályának igen értékes és alapvető segítségéért.

IRODALOM

- Free, S. M. és F. Peeters:* J. chron. Dis. **7**, 379 (1958).
Graber, H.: Int. J. clin. Pharmacol. **64**, 354 (1972).
Houde, R. W. és S. L. Wallenstein: Clin. Pharmacol. Ther. **1**, 163 (1960).
Knoll, J.: Pharmacol. Res. Communic. **5**, 175 (1973).
Knoll, J., Fürst Zsuzsanna és Kelemen K.: Orvostudomány **22**, 265 (1971).
Knoll, J., Zs. Fürst és K. Kelemen: J. Pharm and Pharmacol **25**, 929 (1973).
Knoll, J., Z. Mészáros, P. Szentmiklósi, Zs. Fürst: Arzneim.-Forsch. **21** 717 (1971).
Knoll, J., Zs. Fürst és Z. Mészáros: Arzneim.-Forsch. **21**, 719 (1971).
Knoll, J., Zs. Fürst és Z. Mészáros: Arzneim.-Forsch. **21**, 727 (1971).
Knoll, J., K. Magyar és D. Bánfi: Arzneim.-Forsch. **21**, 733 (1971).