



H U 0 0 0 2 2 0 0 7 1 B

(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

220 071 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 00051
(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 20.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
3392/89 1989. 07. 07. DK
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK 90/00106
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/00730

(51) Int. Cl.⁷**A 61 K 31/522**

A 61 K 31/137

A 61 P 3/04

(40) A közzététel napja: 1993. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 10. 29.

(72) Feltaláló:

Astrup, Arne, Charlottenlund (DK)

(73) Szabadalmas:

NYCOMED DAK A/S, Koppenhága (DK)

(74) Képviseelő:

Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

**Fogyasztó hatású, efedrint és koffeint tartalmazó szinergista
gyógyszerkészítmény és eljárás előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya fogyasztó hatású gyógyszerkészítmény, amelyre jellemző, hogy fő hatóanyagként efedrint és koffeint vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, komplexeit vagy előgyógyszereit tartalmazza

1:8–1:24 tömegarányban gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal együtt.

A találmány tárgyát képezi továbbá a készítmények előállítására szolgáló eljárás is.

A találmány tárgya olyan gyógyszerkészítmény, amely egy közvetlenül vagy közvetve ható β -adrenerg agonistát – az efedrint – és egy xantint – a koffeint – tartalmaz. A készítmény túlsúly vagy elhízás vagy ezek komplikációi elleni kezelésre, valamint háziállatok hústömegének a zsirtömeg rovasára való növelésére alkalmas. A találmány tárgyát képezi továbbá a készítmények előállítására szolgáló eljárás is.

Az elhízás a fejlett ipari országokban széles körben elterjedt betegség, amelyet a testben felhalmozódó zsírfelcsapásnak definiálhatunk. Az ilyen zsírfelcsapás-feleslegben bevitt energia (például túltáplálás) vagy csökkent mértékű energiatárolás következtében jöhet létre úgy, hogy az energiabevitel nagyobb, mint az energiatárolás.

A gyakorlatban túlsúlyról akkor beszélünk, ha a test tömege a „kívánatos tömeg”-et meghaladja, elhízásról pedig akkor, ha a test tömege 20%-kal nagyobb a „kívánatos tömeg”-nél (1). A Metropolitan Height and Weight Tables (Fővárosi magasság és tömeg táblázatok) (1) szerint az emberek kívánatos tömege az átlagos testtömegű egyedek tömegtartományának közepén lévő értékeként definiálható.

Az elhízottságot a következő három csoportba sorolhatjuk: enyhe (20–30%-os), mérsékelt (30–60%-os túlsúly) vagy súlyos ($\geq 60\%$ -os túlsúly). Az elhízás több oknál fogva egészségkárosító. Károsíthatja például a szív- és tüdőműködést, megzavarhatja a hormonműködést és érzelmi problémákat is okozhat. A túlsúlyos egyéneknél sokkal gyakoribb a magas vérnyomás, csökkent glükóztűrés, nem inzulinfüggő diabetes mellitus és koleszterintúltengés, mint a normál testtömegűeknél. Az elhízás tehát növeli a például magas vérnyomásban, szélhűtésben, II. típusú diabetes mellitusban, bizonyos típusú rákos megbetegedésekben, epehólyag megbetegedésben és iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek megbetegedési és elhalálozási arányszámát. Az elhalálozási arányszám-növekedés mérsékelt és súlyos elhízás esetén is előfordulhat. Az elhízott férfiaknál gyakran előfordulnak bél- és végbélrák, és az elhízott nőknél pedig méhnyálkahártya és epehólyagrák megbetegedések.

Azt is felismerték, hogy a túlsúlyos emberek számának növekedése majdnem biztosan a pszichikai és társadalmi problémákhoz vezet.

Az elhízás okai összetettek és még nem egészen feltártak. Az elhízás lehet nem megfelelő életvitel, azaz fizikai aktivitás és ételmiszer-fogyasztás következménye, de az elhízott személy genetikai adottságai is kialakíthatják. A humán elhízás és kövérség kialakulásában a genetikai hatások általában fontos szerepet játszanak, emellett számos esetben gyógyszerfogyasztás mellékhatásaként is kialakulhat.

Az elhízás vagy túlsúly kezelésének alapelve a negatív energia-egyensúly létrehozása. A negatív energia-egyensúly három különböző kezelési eljárással vagy ezek kombinációjával érhető el.

Az első, hatásosan alkalmazható ilyen kezelés az energiabevitel, azaz az ételmiszer-bevitel csökkentése. Ez a kezelés elsősorban diétás kezelést jelent, mert az

ételmiszer-felszívódás csökkentése sem gyógyszeres, sem sebészeti úton nem biztonságos. A diétás kezelésnek tömegcsökkentő és tömegtartó diétából kell állnia. A megfelelő tömegcsökkenés elérésekor az energiabevitel addig kell növelni, amíg a beteg a számára tápláló és elfogadható ételmiszer-bevitellel stabilizálódik. A hosszú távú diéta fontosságát mutatja az a tény is, hogy csak a betegek 10–20%-a képes csökkentett tömeg megtartására.

10 A második kezelési eljárás alapja, hogy a fizikai aktivitás növelése az energiatárolás növelésével, következképpen a negatív energia-egyensúly kialakulásával jár együtt. Azonban a lényeges mértékű tömegcsökkenéshez naponta több órnyi fizikai aktivitás szükséges. Emiatt ez a kezelési eljárás az elhízás kezelésében kisebb mértékű, de az egyéb kezelési eljárások kiegészítéseként nagyon fontos szerepet játszik. A fizikai aktivitás az energiatárolást jelentő diétás kezelés hatására bekövetkező energiatárolás-csökkenést is ellensúlyozhatja.

20 A harmadik változatban az elhízást önmagában alkalmazott vagy diétával és/vagy növekvő fizikai aktivitással kombinált gyógyszerrel kezelik. Az elhízás kezelésére alkalmazott gyógyszerek étvágycsökkentő és/vagy termogén gyógyszerek lehetnek, a két kategória azonban gyakran átfedi egymást. Az étvágycsökkentő gyógyszerek elsődlegesen az energiabevitel csökkentésével fejtik ki hatásukat. Az ételmiszer-fogyasztás csökkenése úgy érhető el, hogy az alkalmazott gyógyszer az agy étvágy szabályozásában közreműködő közvetítő rendszerét hatja. A gyógyszerek feltehetően a hipotalamuszon keresztül hatnak a különböző helyekre. A hatáskifejtés létrejöhet az adrenergikus, a dopaminergikus vagy a szerotonergikus úton vagy ezek kombinációjával. Bármelyik hatás eredményeként a jóllakottságközpont stimulálódik, és ezzel egyidejűleg a táplálkozási központ-aktivitás csökken, ami csökkentett étvágyat eredményez. Ilyen, ismert étvágycsökkentő gyógyszer például az efedrin, fenil-propanol-amin, amfetaminok és fenfluramin.

40 Ma már általánosan elfogadott a termogén gyógyszerek elhízás kezelésére való alkalmazása, és az utóbbi években növekedett az új termogén gyógyszer-kutatás. Az érdeklődés elsősorban azon az elfogadott feltételre alapul, hogy az elhízás valószínűleg genetikailag meghatározott.

45 Az elhízás valószínű kialakulásáért felelős genetikai defektus az elhízott személy termogén defektusával (azaz az anyagcsererendszer defektusával) jár együtt (2). A termogén defektus természete ugyan még nem teljesen tisztázott, azonban van egy olyan kényszerítő tény, amely a szimpatikus adrenális rendszer defektív reakcióképességére utal (3). Dulloo és Miller (2) azt állítják, hogy az elhízott személyek termogén defektusa inkább a norepinefrinkibocsátás csökkenésével, mint a neurotranszmitter-érzékenységgel kapcsolatos. A szimpatikus idegrendszer aktivitás utánzó és anyagcsere-sebesség-növelő gyógyszerek ezért az elhízás kezelésének nagyon jelentős potenciális eszközei lehetnek.

60 A termogén gyógyszerek olyan gyógyszereként definiálhatók, amelyek az anyagcsere-sebesség növelé-

sére, azaz az energiafelhasználás növelésére képesek. Ilyen, ismert termogén gyógyszer például az efedrin, epinefrin, norepinefrin (4), izoproterenol, fenil-propanol-amin és koffein (5).

Az állat és humán kísérletekben alkalmazott elhízás elleni termogén gyógyszereket önmagukban vagy kombinálva használják. Mostanában ismertették, hogy a patkányokban a legfontosabb termogén szövet a barna zsírszövet (BAT) (4). Ezt az a felismerés támasztja alá, hogy az önkéntesen túltáplálkozó patkányok és egerek elhízással szembeni ellenállása a BAT-ban megnövekedett termogenezisnek köszönhető. Feltételezik, hogy a BAT a humán energiafelvételben is meghatározó, és a BAT-ban fellépő defektív termogenezis a humán elhízás egyik oka. A humán BAT felfogja a szimpatikus idegműködést, azonban a BAT mennyisége nagyon kicsi. Bebizonyították, hogy a humán BAT termogén potenciálja a test összes termogén válaszához képest kisebb fontosságú (4). Az emberi test efedrin által indukált összes termogenezisének legalább 50%-át a nyugvó csontizomzat adja (6), és a csontizom valószínűleg a nyugvó anyagcsere-sebesség és a termikus hatás fő meghatározója (7). Mindez azt mutatja, hogy a humán és patkányfélék termogenezisének fő meghatározó elemei teljesen különböznek, ezért a humán- és patkánykísérletek eredményeinek összehasonlítása teljesen értelmetlen. A következőkben ezért csak a humánkísérletek eredményeit ismertetjük.

Dulloo és Miller (8) mostanában mutatták ki, hogy efedrint és metil-xantinokat (22 mg efedrint, 30 mg koffeint és 50 mg teofillint) (Ciba Geigy, Egyesült Királyság, gyártmányú, Do-Do pirula) tartalmazó, recept nélkül kapható tabletták önkéntes kövér és sovány embereknek alkalmazva kétszer olyan hatásosan növelték az anyagcsere-sebességet, mint az efedrin önmagában. Dulloo és Miller (2) rámutatnak, hogy a metil-xantinok befolyásolják az efedrinhatását, de erre vonatkozó részletes humánkísérleteket nem végeztek.

Cesarii és munkatársai (9) elhízott nőkkel 4 hónapos, véletlenszerű, kétszeresen vak kísérletet végeztek. A nők szájon át önmagában efedrint (50 mg) vagy efedrint és koffeint (50 mg+100 mg) vagy aktív gyógyszer nélküli placebót szedtek. A három kezelt csoport egyikében sem mutatkozott jelentős tömegvesztés, ami az efedrin és a koffein közötti kölcsönhatás hiányát bizonyítja.

Az „Elsinore tablettá”-t (10), amely 20 mg efedrint, 55 mg koffeint és 1 mg bisacodilt tartalmaz, eleinte asztma ellen alkalmazták, de tömegvesztéséget tapasztaltak. Ezt a készítményt egy, 64 elhízott személlyel végzett kétszeresen vak klinikai kísérletben (41) 20 mg efedrinnel hasonlították össze. Az efedrintabletták és az „Elsinore tablettá” 18 hét elteltével átlagban 7,9 kg, illetve 9,4 kg átlagos tömegvesztéséget eredményezett. A különbség azonban statisztikailag nem jelentős ($P > 10$).

Az irodalomban ismertetnek fenil-propanol-amin-hidroklorid és koffein kombinációs készítményt (11). A koffeint stimuláló hatása miatt valószínűleg a kövér ség csökkentésére alkalmazzák (12).

Megjelentek egyéb, olyan, efedrin- vagy pseudo-efedrin és metil-xantin-tartalmú gyógyszerkészítmények is, amelyeket légcsövi köhögés, asztmás légzés, fulladás ellen, valamint mellkaszűrésre alkalmaznak.

5 Tudomásunk szerint ezeket a fenti gyógyászati területen alkalmazott, recept nélkül kapható készítményeket termogén gyógyszerként eddig még nem alkalmazták, kivéve a Do-Do pirulát, amely alkalmazását Dulloo és Miller a fentiekben ismertetett tanulmányában (8) mutatja be.

Háziállatok vágóthúsminősége

A háziállatok vágóthúsminőségének javítása, azaz a zsírszövet-tömeg/soványhús tömegarány csökkentése az állattenyésztés egyik célkitűzése, mert a felesleges zsírtermelés az állattenyésztés és húsfeldolgozás hatékonyságát rontja. Ezen túlmenően a humán táplálkozással bevitt zsírfelesleg a humán népességnél növekvő mértékben előforduló koronáriás szívbetegségek egyik oka.

20 A húsállatok vágóthúsminősége a táplálkozási stratégiával változhat. Válogathatnak csak hím állatokat, vagy az állatokat meghatározott szelekciós program szerint a teljes tömegérettség előtt, kisebb tömegű állapotban ölik le.

25 Emellett, szarvasmarhák esetén a testtömegnövelés és a fehérjelerakódás stimulálására anabolikus szteroidokat alkalmaznak. Az anabolikus szteroidokat azonban az EEC országokban mostanában betiltották, ezért a figyelem új vegyületcsaládok, mint például a β -adrenergikus agonisták [Clenbuterol, cimamterol, ractopramin és Salbutamol (42–45)], valamint a növekedési hormonok felé irányult.

30 A fentiekben ismertettük az olyan hatóanyagok iránti gyógyászati igényt, amelyek élő szervezetek energia-egyensúlyának energiafelhasználás-növelésével megvalósított befolyásolására képesek, és ismertettünk ilyen termogén hatóanyagokat is.

Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy az efedrin és koffein termogén gyógyszerek bizonyos kombinációival az önmagában alkalmazott két hatóanyag termogén hatásánál sokkal nagyobb termogén hatás érhető el. Ennek megfelelően, adrenerg agonisták és xantinok megfelelő kombinációival az energia-egyensúly rendszer rendellenességei (például elhízás), vagy a túlsúly vagy elhízás által okozott különböző elváltozások nagyon előnyösen kezelhetők. Továbbá a két hatóanyag hatásos kombinációi háziállatok vágóthúsminőségének javítására is alkalmazhatók.

40 A találmány tárgya a fentieknek megfelelően olyan gyógyszerkészítmény, mely efedrint (2-metil-amino-1-fenil-1-propanol) és koffeint (3,7-dihidro-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6-dion) vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sóit, komplexeit vagy előgyógyszereit tartalmazza 1:8–1:24 tömegarányban gyógyászatiilag elfogadható segédanyagokkal együtt.

55 A fentiekben ismertetett kombinációjú efedrin- és koffeintartalmú készítmények túlsúlyos vagy elhízott betegeknek való klinikai alkalmazása sokkal jobb eredményeket mutatott, mint a hagyományos gyógyszerekkel végzett hasonló kezelés. A klinikai vizsgálatok egyértelműen azt mutatják, hogy az efedrin és koffein kom-

binációk hatása a két hatóanyag szinergikus hatásának következménye.

A találmány további tárgyát képező készítmény túlsúlyos vagy elhízott egyedek kezelésére alkalmas, amelyben a tömegcsökkentést vagy a zsírszövetállomány/soványhúsállomány tömegarány-csökkentését állapotoknál (kivéve a patkányt) úgy érjük el, hogy az állatnak termogén hatásos mennyiségű efedrint és koffeint adunk (1:8)–(1:24) tömegarányban, ahol a két hatóanyag kombinálása történhet egyetlen anyagban vagy egy-egy hatóanyagot tartalmazó, lényegében egyidejűleg alkalmazott, két külön adagban.

A találmány további tárgyát képező készítmény túlsúlyos vagy elhízással kapcsolatos komplikációk, mint például II. típusú diabetes mellitus, koleszterintúltengés, triglicerin-túltengés és magas vérnyomás kezelésére alkalmas.

A készítmény alkalmazását előnyösen a kezelt beteg diétás étrendjével társítjuk.

A találmány tárgyát képezik a túlsúly vagy elhízás vagy ezekkel súlyosított betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények is.

A gyógyszerkészítmény lehet olyan egyadagos készítmény, amely a két hatóanyagot egyidejűleg tartalmazza, vagy olyan két külön tartályban lévő készítmény, amelyek a hatóanyagot elkülönítve tartalmazzák, és elvannak látva a két hatóanyagra vonatkozó utasításokkal.

A találmány további tárgyát képezik a háziállatok vágóhúsminőségének javítására alkalmas zsírszövet-tömeg/soványhús tömegarány-csökkentő gyógyszerkészítmények is.

A találmány szerinti termogén hatóanyagok gyógyászati lag elfogadható sóiként erős szerves savakat, gyenge szerves savakat, például hidrokloridokat, szulfátokat, nitrátokat és acetátsókat alkalmazhatunk.

A leírásban alkalmazott „előgyógyszer” kifejezés olyan bioreverzibilis gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyet a szakterületen gyógyászati lag inaktív, de az élő szervezetben enzimatikusan vagy nem enzimatikusan aktiválható gyógyszerekként jellemeznek.

A találmány szerinti termogén vegyületek megfelelő előgyógyszereit a szülővegyület egy vagy több reakcióképes csoportjának megfelelő bioreverzibilis derivatizálásával állítjuk elő.

A találmány szerinti termogén vegyületek gyógyászati lag elfogadható komplexeihez tartoznak a koffein-nátrium-benzoát-típusú vegyületek.

A találmány szerinti kombinációs készítmények a két termogén hatóanyagot előnyösen (1:8)–(1:20), elsősorban (1:8)–(1:18), még inkább (1:10)–(1:16), mint például 1:12 tömegarányban tartalmazzák, és valamely élőlénynek, előnyösen – a patkány kivételével – emlősnek, elsősorban embereknek alkalmazva szupraadditív termogén hatást hoz létre.

A két vegyületkombináció szupraadditív hatását úgy mérjük, hogy humán önkénteseken végzett kétszeresen vak placebo-kontrollált klinikai kísérletben a két vegyületet külön-külön és kombinálva alkalmazzuk.

A leírásban alkalmazott „szupraadditív termogén hatás” (supraadditive termogenic effect=SAE) a két

gyógyszer-kombináció aktuális termogén hatásának (AEC) és várt termogén hatásának (PEC) hányadosaként definiálható. A PEC értékét úgy számíthatjuk, hogy az efedrin és a koffein külön-külön meghatározott és placebo hatással korrigált értékeit összeadjuk. A szupraadditív hatás %-os kifejezésére a következő egyenletet alkalmazzuk:

$$SAE (\%) = \frac{(AEC - PEC) \times 100\%}{|PEC|}$$

amelyben a PEC numerikus értékében a |PEC| a fő meghatározó.

A kétszeresen vak, placebo-kontrollált klinikai kísérletekkel, a fentiekben ismertetett eljárással meghatározott szupraadditív termogén hatás értéke általában legalább 10%-kal, előnyösen legalább 30%-kal, még előnyösebben legalább 50%-kal és a legelőnyösebben legalább 70%-kal nagyobb, mint a külön-külön, önmagukban alkalmazott komponenseké.

A kísérletet egészséges személyekkel végezzük, és az egész test energiafelhasználást az energiafelhasználás idődiagramból olvassuk le. A leolvasást az alkalmazás után, megfelelő időben végezzük.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény egy előnyös változata hatóanyagként (1:8)–(1:18), még inkább (1:10)–(1:16), mint például 1:12 tömegarányban kombinált efedrint és koffeint tartalmaz.

A találmány szerinti hatóanyag gyógyászati mennyiség-tartománya a kezelendő élőlény méretétől, az adott betegségtől és annak tüneteitől függően változik, általában azonban a következők szerint járhatunk el: szájon át való alkalmazás esetén az L-efedrin mennyisége egy egységadagra számolva körülbelül 10–40 mg, elsősorban 10–30 mg, mint például 16–17 mg. Az adag beadása naponta 1–10, előnyösen 2–8, elsősorban 2–4 alkalommal történhet. A fenti mennyiségek szabad bázisformájú L-efedrinre vonatkoznak. Egyéb, például efedrin-hidroklorid ekvivalens mennyiségek a szabad bázisformájú L-efedrin és az efedrin-hidroklorid molekulatömegeiből számíthatók. Ennek megfelelően 1 mg szabad bázisformájú L-efedrin 1 mg L-efedrin-hidroklorid molekulatömeg/efedrin molekulatömeg=1×1,20=1,20 mg efedrin-hidrokloridnak felel meg.

A koffein szájon át való kezelés esetén alkalmazott mennyisége körülbelül 80 mg–1,9 g, elsősorban 80–720 mg, még inkább 80–500 mg, mint például 180–220 mg. Az alkalmazás naponta 1–10, előnyösen 2–8, elsősorban 2–4 alkalommal történhet.

A találmány szerinti készítmény bármilyen alkalmazásra, például szájon át, rektálisan, orron át, helyi kezeléssel (bőrön át) vagy parenterális alkalmazásra megfelelő formában előállíthatjuk. Ennek megfelelően előállíthatunk tablettákat, kapszulákat, szuszpenziókat, emulziókat, oldatokat, injekciókat, kúpokat, spray-eket, aeroszolokat vagy egyéb, megfelelő formákat.

A szájon át alkalmazható készítmények közé tartoznak a hatóanyagot és gyógyászati lag elfogadható, nem mérgező adalékanyagokat tartalmazó tabletták. Adalékanyagként alkalmazhatunk például inert hígítószerkeket, mint például kalcium-karbonátot, nátrium-kloridot,

laktózt, kalcium-foszfátot vagy nátrium-foszfátot; granuláló- és diszpergálószerket, például burgonyakeményítőt vagy alginátot; kötőanyagokat, például keményítőt, zselatint vagy akáciát; és csúsztatószerket, például magnézium-sztearátot, sztearinsavat vagy talkumot. Egyéb gyógyászati lag elfogadható adalékanyagként alkalmazhatunk még például színezőszereket, ízesítőszereket, lágyítószerket és nedvesítőszert. A tablettákat a hatóanyag-kibocsátás és az emésztőrendszerben való felszívódás késleltetésére is ezáltal a hosszú hatásidő biztosítására adott esetben bevonattal láthatjuk el. Ilyen késleltetőanyagként alkalmazhatunk például glicerin-monosztearátot és glicerin-disztearátot.

A szájon át alkalmazható készítményekhez tartoznak a rágógumik, vagy a hatóanyagot inert szilárd hígítószerral, például kalcium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal vagy kaolinnal együtt tartalmazó keménysztearin kapszulák; vagy a hatóanyagot vízzel vagy olajos közeggel, például mogyoróolajjal, folyékony paraffinnal vagy olívaolajjal együtt tartalmazó lágyzselatin kapszulák.

Kényelmesen adagolható vízesszuszpenzió-készítmények előállítására jól alkalmazható találmány szerinti készítmények közé tartoznak a porok, diszpergálható porok vagy granulátumok. A szuszpenziós készítmények a hatóanyagot diszpergáló- vagy nedvesítőszerral, szuszpendálószerrel, és egy vagy több tartósítószerrel együtt tartalmazzák. Jól alkalmazható diszpergáló- vagy nedvesítőszerek például: a természetes foszfátidek, például lecitin; etilén-oxid például zsírsavakkal, hosszú szénláncú alifás alkoholokkal vagy részleges zsírsavészterekkel vagy hexitollal vagy hexitolanhidridekkel képzett kondenzációs termékei, mint például poli(oxi-etilén-sztearát), poli(oxi-etilén-szorbitol)-monooleát, poli(oxi-etilén-szorbitán)-monooleát. Megfelelő szuszpendálószerként alkalmazhatunk például karboxi-metil-cellulóz-nátriumot vagy nátrium-alginátot.

A készítményeket alkalmazhatjuk parenterálisan (például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután), kényelmesen valamilyen gyógyászati lag elfogadható, nem mérgező hordozóval és hatásjavítóval kombinált egységadag vagy egyéb formában. Ezek a készítmények a szakterületen jól ismert készítmények, speciális készítményekre vonatkozó ismereteket pedig a (15) irodalmi hivatkozásban („Remington's Pharmaceutical Sciences”) találunk.

A parenterális alkalmazásra szánt, találmány szerinti készítmények a termogén hatóanyagot injekció alakban tartalmazzák. Az ilyen készítményeket a termogén hatóanyag gyógyászati lag elfogadható, folyékony hordozóban való feloldásával vagy szuszpendálásával állítjuk elő. Hordozóként vagy oldószerként alkalmazhatunk vizes, megfelelő mennyiségű sósavval, nátrium-hidroxiddal vagy pufferrel kívánt pH-ra beállított vizet, 1,3-bután-diolt, Ringer-oldatot vagy izotóniás nátrium-klorid-oldatot. A vizes készítmény egy vagy több tartósítószerrel, például metil-, etil- vagy n-propil-hidroxi-benzoátot is tartalmazhat.

A rektális alkalmazásra szánt találmány szerinti készítmények megfelelő egységadagformái közé tartoznak a végbélkúpok (emulziós vagy szuszpenziós típusúak) és a rektális zselatinkapszulák (oldatok vagy szuszpenziók). A tipikus végbélkúp-készítmények a termogén hatóanyagot valamilyen megfelelő alpanyaggal, mint például kakaóvajjal, észterezett zsírsavakkal,

glicerinezett zselatinnal és különböző vízben oldható vagy diszpergálható anyagokkal, például poli(etilén-glikol)-okkal vagy poli(oxi-etilén)-zsírsav-észterekkel társítva tartalmazzák. Tartalmazhatnak még például hatásjavító vagy felületaktív anyagokat is.

Az orron át alkalmazható, találmány szerinti készítmények közé tartoznak az orrspray-k és az inhalálásra alkalmas aeroszolok. A tipikus orron át alkalmazható készítmény a hatóanyagot megfelelő hordozóanyagban tartalmazza. A gyógyászati lag elfogadható hordozók, adalékanyagok, és adott esetben egyéb, gyógyászati lag elfogadható anyagok, mint például hígítószer, hatásjavító szerek, ízesítőanyagok és tartósítószer kiválasztását a gyógyszerkészítmények előállítási gyakorlatának megfelelően végezzük.

A bőrre helyi kezeléssel alkalmazható, perkután abszorbeálódó, találmány szerinti készítmények hagyományos, nem mérgező, gyógyászati lag elfogadható hordozókat és adalékanyagokat, közöttük mikrogöngyöket és liposzomokat tartalmaznak, és egységadag vagy egyéb formájúak. Ilyen készítményként alkalmazhatunk krémeket, kenőcsöket, folyadékokat, híg kenőcsöket, géleket, hidrogéleket, oldatokat, szuszpenziókat, pasztákat és egyéb bőrön át felszívódó készítményeket. Gyógyászati lag elfogadható hordozókat vagy adalékanyagként alkalmazhatunk emulgeálószerket, antioxidánsokat, puffereket, tartósítószerket, nedvesítőszereket, áthatolásjavító szereket, kelátképző szereket, gélképző szereket, kenőcsalapokat, parfümöket és bőrvédő szereket is.

Emulgeálószerként alkalmazhatunk természetes gumikat, például akácia- vagy tragakántgumit vagy természetes foszfátideket, például szójalecitint vagy szorbitán-monooleát származékokat.

Antioxidánsként alkalmazhatunk butil-hidroxi-anizolt (BHA), aszkorbinsavat és ezek származékait, tokoferolt és származékait és ciszteint.

Tartósítószerként alkalmazhatunk parabéneket és benzalkónium-kloridot.

Nedvesítőszerként alkalmazhatunk glicerint, propilén-glikolt, szorbitolt és karbamidot.

Áthatolásjavító szerként alkalmazhatunk propilén-glikolt, DMSO-t, trietanol-amint, N,N-dimetil-acetamidot, 2-pirrolidont és ezek származékait, tetrahydro-furfuril-alkoholt és Azon márkanevű terméket.

Kelátképző szerként alkalmazhatunk EDTA-nátriumot, citromsavat vagy foszforsavat.

Gélképző szerként alkalmazhatunk Carbopolt, cellulózszármazékokat, bentonitet, alginiteket, zselatint és PVP-t.

Kenőcsalapanyagként alkalmazhatunk méhviaszt, paraffint, cetil-palmitátot, növényolajat, zsírsav-szorbitán-észtereket (Span), poli(etilén-glikol)-okat és zsírsav-szorbitán-észter és etilén-oxid kondenzációs termékeket, például poli(oxi-etilén)szorbitán-monooleátot (Tween).

Ezek a készítmények a szakterületen jól ismert készítmények, speciális készítményekre vonatkozó ismer-

reketek pedig a (15) irodalmi hivatkozásban („Remington's Pharmaceutical Sciences”) találunk.

A találmány szerinti készítmények előnyösen a β -adrenerg agonistát a xantinnal együtt tartalmazzák, azaz tableta esetén tabletták a két hatóanyag elegyét tartalmazzák, azonban olyan két külön tartályba csomagolt hatóanyagból is állhatnak, amelyek közül az egyik a β -adrenerg hatóanyag, a másik a xantin hatóanyag egységadagját tartalmazzák. Ilyen esetben a termékhez a két gyógyszer megfelelő alkalmazásához szükséges utasítást is csatolni kell. A két adag alakja lehet azonos vagy különböző, előnyösen azonos.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények élőlények, – előnyösen a patkány kivételével – emlősök, elsősorban emberek β -adrenerg szerrel és xantinnal megvalósított kombinációs kezelésre alkalmasak.

A leírásban alkalmazott „túlsúlyos” kifejezés a „kívánt tömeg”-et meghaladó testre, az „elhízott” kifejezés pedig a „kívánt testtömeg”-e 20 tömeg%-ot vagy ettől többet meghaladó testre vonatkozik.

A Metropolitan Height and Weight Tables (Fővárosi magasság- és tömeg táblázatok) (1) szerint az emberek kívánatos tömege az átlagos testtömegű egyedek tömegtartományának közepén lévő értékeként definiálható.

A találmány szerinti készítmény háziállatok gyarapodásjavítására (napi tömegnövekedésére és táplálékhasznosítására) vagy a vágott állat minőségének javítására vagy mindkettőre alkalmas. A vágott állat minősége általában a zsírszövetállomány/soványállomány tömegarány-csökkenésével, azaz a test hústömegtartalmának növekedésével nő. Ez a növekedés a zsírtartalom rovására következik be.

A gyarapodás és a vágott állat minőségjavulását feltételezhetően a zsírgyarapodás csökkenése és/vagy a növekvő vázizom-gyarapodás okozza. A fejlődő állatokban lévő zsír mennyiségét feltételezhetően a lipolízis és lipogenezis relatív aránya okozza (46). A lipolízis stimulálása és/vagy a lipogenezis gátlása a zsírszövetbe való zsírgyarapodás csökkenéséhez vezethet. Sertések és rágcsálók in vivo és in vitro tanulmányozása azt mutatja, hogy bizonyos β -agonisták a lipolízist stimulálják, és a lipogenezist gátolják, és így a zsírszövet zsírgyarapodásának csökkenését eredményezik.

A vázizom-gyarapodás a fehérjelebomlás gátlásával és a fehérjeszintézis növekedésével jár együtt. Bizonyos β -agonistákkal végeztek olyan kísérleteket, amelyek a β -agonisták fehérjeszintézisre kifejtett stimuláló vagy gátló hatását igazolták volna (51, 52), azonban a fehérjegyapodás pontos módja még ma sem teljesen ismert.

A találmány szerinti készítmény alkalmazásával az emlősök, elsősorban háziállatok soványhúsállománya a zsírállomány rovására nő. A kezelendő állat lehet sertés, ló, marha, juh vagy baromfi. A készítmény alkalmazása az állat takarmányához az állat méretétől függő mennyiségben való hozzákeverésével történik.

A β -adrenerg agonista mint efedrin-hidroklorid és xantin, mint koffeinkombinációt tartalmazó készítmény állatnak való alkalmazása szájon át, az állattal

szokásosan etetett – tápporhoz, az etetés előtt való hozzákeveréssel történik. A táppor tartalmazhat az állat optimális fejlődéséhez szükséges, szokásosan alkalmazott fehérjét, zsírt és vitaminokat, vagy annyi feleslegben lévő fehérjét, amennyi a kezelés következtében felgyorsult fehérjeszintézishez szükséges. A háziállatok kezelésére természetesen a fentiekben ismertetett, szájon át vagy parenterálisan alkalmazható készítmények is használhatók. A készítményeket alkalmazhatjuk eredeti formájukban vagy a diétás táplálékkal összekeverve.

A hatóanyagok tömegaránya általában (1:8)–(1:24), előnyösen (1:8)–(1:20), elsősorban (1:9)–(1:18), méginkább (1:10)–(1:16), mint például (1:12). Azonban az optimális hatás eléréséhez szükséges tömegarány az adott állatfajta és az adott hatóanyagok függvényében változhat.

A hatóanyagok napi mennyiségét az alkalmazás módjától és a kezelendő állattól függően választjuk meg. Általában az efedrin-hidroklorid napi mennyisége 0,005–50 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,05–20 mg/kg testtömeg, és a koffein napi mennyisége 0,04–1200 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,5–500 mg/kg testtömeg.

A zsírszövetállomány/soványhúsállomány tömegarányát úgy határozzuk meg, hogy az adott állat vágás utáni testének zsírtartalmát osztjuk a test hústartal-mával.

Egy, például 456 kg tömegű növendék bika általában 174 kg húsból, 31 kg zsírból és 45 kg csontból épül fel. A zsírszövetállomány/soványhúsállomány tömegaránya ennek megfelelően 0,17. Egy, például 90 kg tömegű sertés pedig általában 35 kg húsból, 20 kg zsírból és 7 kg csontból épül fel. A sertés zsírszövetállomány/soványhúsállomány tömegaránya tehát 0,57. Ennek megfelelően a zsírszövetállomány/soványhúsállomány tömegarány az adott állatfajta függvénye, és a vágott állat minőségjavulása az adott állat normálhoz viszonyított tömegarányának csökkenésével mutatható ki. Az efedrin és koffein kombináció alkalmazásával például legalább 5%, előnyösen legalább 10% normálértékhez viszonyított tömegarány-csökkenés várható.

A mellékelt ábrákat a találmány jobb megértéséhez ismertetjük.

Az ábrák rövid magyarázata a következő:

Az 1A. ábrán az energiafelhasználás időbeli változását, az 1B. ábrán pedig a különböző mennyiségű efedrin-hidroklorid és placebo (PB) hatására létrejövő integrált energiafelhasználás-változást mutatjuk be,

a 2. ábra A jelű részén az energiafelhasználás időbeli változását, a B jelű részén pedig a különböző koffein és placebo hatására létrejövő integrált energiafelhasználás-változást mutatjuk;

a 3. ábrán a 2. és 3. ábra szerinti efedrin és koffein kombinációs gyógyszerkészítmények izotermogének várható és mért termogén hatását ismertetjük; a mennyiségkombinációk mg efedrin-hidroklorid/mg koffein értékben vannak megadva;

a 4. ábrán 200 mg-os koffein-tabletták és 20/200 mg-os efedrin/koffein kombinációs tabletták 12 önkéntesnek

való beadása utáni idő függvényében változó átlagos koffeinkoncentrációt (4A. ábra), teobrominkoncentrációt (4B. ábra) és paraxantinkoncentrációt (4C. ábra) mutatjuk be ($\mu\text{g/ml}$) értékben; a 4D. ábrán pedig 20 mg-os efedrintabletták (-x-) és 20/200 mg-os efedrin/koffeintabletták 12 önkéntesnek való beadása utáni idő függvényében változó átlagos efedrinlebonlást mutatjuk be;

az 5. ábrán a kezdeti testtömeg EFK-tablettákkal, 20 mg-os efedrintablettákkal, 200 mg-os koffeintablettákkal, illetve placebotablettákkal, 24 héten át végzett kezelés hatására bekövetkező változásának %-os értékét mutatjuk be; a részletes ismertetést lásd az 5. példában;

a 6. ábrán a szisztolikus vérnyomás az EFK-tablettákkal, 20 mg-os efedrintablettákkal, 20 mg-os koffeintablettákkal és placebóval, 24 héten át végzett kezelés hatására bekövetkező változását mutatjuk be; a részletes ismertetést lásd az 5. példában;

a 7. ábrán a diasztolikus vérnyomás EFK-tablettákkal, 20 mg-os efedrintablettákkal, 200 mg-os koffeintablettákkal és placebóval, 24 héten át végzett kezelés hatására bekövetkező változást mutatjuk be; részletes ismertetést lásd az 5. példában;

a 8. ábrán a szívverés EFK-tablettákkal, 20 mg-os efedrintablettákkal, 200 mg-os koffeintablettákkal, placebóval, 24 héten át végzett kezelés hatásának változását mutatjuk be; a részletes ismertetést lásd az 5. példában;

a 9. ábrán a kezdeti testtömeg EFK-tablettákkal 20 mg-os efedrintablettákkal, 200 mg-os koffeintablettákkal, majd mind a négy csoport EFK-tablettákkal 24 héten át végzett kezelés hatására bekövetkező változását mutatjuk be; a részletes ismertetést lásd az 5. példában; és a 10. ábrán a kezdeti testtömeg változás %-os értékeit mutatjuk be; a részletes ismertetést lásd a 6. példában.
A következő példákat a találmány részletesebb ismertetésére mutatjuk be.

1A. példa
Efedrin- és koffeintartalmú kapszula előállítás
Efedrint és koffeint tartalmazó kapszulákat állítunk elő a következő komponensekből (a komponensek mennyiségét kapszulánként adjuk meg):

Efedrin-hidroklorid Ph. Eur.	20 mg
Koffein Ph. Eur.	200 mg
Laktóz Ph. Eur.	körülbelül 90 mg.

A komponenseket leszítáljuk, összekeverjük és a kapszulákba töltjük. A kapszulák előállítását a gyógyszerkészítési gyakorlatban szokásos eljárással végzzük.

1B. példa
Efedrin- és koffeintartalmú tablettá előállítás
Efedrint és koffeint tartalmazó tablettákat az 1. táblázatban összefoglalt komponensekből, hagyományos tablettakészítő eljárással, például nedvesgranulálással állítunk elő.

1. táblázat

Nedvesgranulálással előállított efedrin- és koffeintartalmú kombinált tablettakészítmény összetétele

Komponens	Mennyiség tablettánként (mg)	Funkció	Hivatkozás
Efedrin-hidroklorid	20	hatóanyag	Ph. Eur.
Koffein	200	hatóanyag	Ph. Eur.
Sósav, 2 mol/l	0,75	pH-beállítás	Ph. Nord. 63
Magnézium-sztearát	1,6	csúsztatószer	Ph. Eur.
Glicerín (85%-os)	2	nedvesítőszer	Ph. Eur.
Zselatin	2,5	kötőanyag	Ph. Eur.
Talkum	14,4	csúsztatószer	Ph. Eur.
Tiszta víz	15	oldószer	Ph. Eur.
Etanol (94,6*-96,4 térfogat%)	31,8	oldószer	DLS
Burgonyakeményítő	124	töltőanyag	Ph. Eur.

* gyártáskor eltűnik.

Az így kapott tablettákon ezt követően valamilyen 55 hagyományos eljárással bevonatot képezhetünk.

1C. példa

Efedrin- és koffeintartalmú tablettá előállítás

Efedrint és koffeint tartalmazó tablettákat a 2. táblázatban összefoglalt komponensekből, hagyományos, közvetlen sajtólással megvalósított tablettakészítő eljárással is előállíthatunk.

2. táblázat

Közvetlen sajtólassal előállított efedrin- és koffeintartalmú kombinált tablettakészítmény összetétele

Komponens	Mennyiség tablettánként (mg)	Funkció	Hivatkozás
Efedrin-hidroklorid	20	hatóanyag	Ph. Eur.
Koffein	200	hatóanyag	Ph. Eur.
Magnézium-sztearát	0,25	csúsztatószer	Ph. Eur.
Propilén-glikol	0,7	lágítószer	Ph. Eur.
Talkum	2,3	töltőanyag	Ph. Eur.
Titán-dioxid	2,3	színezőszer	Ph. Eur.
Metil-hidroxi-propil-cellulóz	35	filmképzőszer	Ph. Eur.
Burgonyakeményítő	11	töltőanyag	Ph. Eur.
Mikrokristályos cellulóz	64	töltőanyag	Ph. Eur.
Tisztított víz*	66,3	oldószer	Ph. Eur.

* a gyártás alatt eltűnik.

Az így kapott tablettákon ezt követően valamilyen hagyományos eljárással bevonatot képezhetünk.

2. példa

Koffein és efedrin külön-külön és kombinációban megvalósított, mennyiség-válasz termogén hatásvizsgálata

A kísérletet a The Institute of Medical Physiology C., Panum Institute, University of Copenhagen nevű dán intézetben végeztük.

A kísérlet célja a kiválasztott mennyiségű koffein, efedrin és ezek kombinációi; és a termogén, kardiovaszkuláris és anyagcserehatás közötti kapcsolat meghatározása.

A kísérletet két részben végeztük. Az első placebo-kontrollált, kétszeresen vak kísérletben három különböző mennyiségű koffein, három különböző mennyiségű efedrin és 2 placebo minta hatását vizsgáltuk. A kísérleteket nem teljesen véletlenszerű rendben végeztük, de a sorrendet úgy állítottuk be, hogy átfogó hatásvizsgálatot tegyen lehetővé.

A második kísérletet az első kísérlet eredményei alapján végeztük, három különböző mennyiségű koffeint és efedrint tartalmazó kombináció alkalmazásával. A vizsgálatot véletlenszerű, kétszeresen vak kísérlettel folytattuk le.

A két kísérletben ugyanazokat az önkénteseket alkalmaztuk, ami lehetővé tette a két kísérlet eredményeinek változtatás nélküli közvetlen összehasonlítását.

A vizsgálatot 6 (mindkét nemből 3-3), egészséges, normál testtömegű, 20-32 éves, előzőleg tájékoztatott önkéntessel végeztük.

Az önkéntesek átlagos adatai:

életkor: 25 (± 1) év;
magasság: 179 (± 11) cm;
testtömeg: 70 (± 13) kg;
%-os túlsúly: -1,7 ($\pm 8,3$)%;
test zsírtartalom: 13 (± 3) kg.

A zárójelben lévő számok a standard eltérést jelentik.

A %-os túlsúly értéket a Metropolitan Life Insurance Company kívánt testtömegére vonatkozó táblázatai szerint, az egyedi testtömeg (IBW) és az egyedre jellemző átlagos testtömeg (MMF) értékeiből számoltuk a következő képlettel:

$$\% \text{-os túlsúly} = \frac{\text{IBW} - \text{MMF}}{\text{MM}} \times 100 (\%)$$

25

30 A test zsírtartalom meghatározását úgy végeztük, hogy két különböző napon, két ismétléssel, Harpender tolokörzővel megmértük a bicepszek, tricepszek, válllapockák közötti rész és az ileum feletti bőrredők zsírtartalmát (16).

35 A vizsgálandók köréből kizártuk a napi 1-2 csésze kávénál többet (>100-200 mg koffein) fogyasztókat. Az önkéntesek a kísérlet ideje alatt a kísérletben alkalmazott gyógyszerektől eltérő gyógyszert nem szedhettek.

40 A kísérletet mind a 6 önkéntesnél teljesen lefolytattuk.

A kezelést a következőképpen folytattuk le:

A: Az efedrines kezelést 10, 20 vagy 40 mg efedrin-hidrokloridot tartalmazó kapszulákkal végeztük.

B: A koffeines kezelést 100, 200 vagy 400 mg koffeint tartalmazó kapszulával végeztük.

C: Az efedrin és koffein kombinációs kezelést az 1. példa szerinti, következő mennyiségű efedrin-hidrokloridot és koffeint tartalmazó kapszulákkal végeztük. (20 mg+200 mg), (20 mg+100 mg) és (10 mg+200 mg).

50 D: A placebo kezelést hatóanyagot nem tartalmazó gyógyszerekkel végeztük.

A kapszulák mindegyike azonos kinézetű és ízű volt, és töltőanyagként laktózt tartalmazott.

55 A kapszulákat szájon át, egyenként, 300 ml csapvízzel (20 °C) nyeltük le.

Az önkéntesek mindegyikén elvégeztük az összes kezelést. Az egymást követő kezeléseket után legalább három nap szünetet tartottunk.

60 A vizsgálat megkezdése előtt az önkénteseknek azt az utasítást adtuk, hogy a vizsgálat előtt legalább 12 na-

pig tartózkodjanak a koffeintartalmú stimulálószer-
például kávé és tea fogyasztásától, valamint a dohány-
zástól.

A fogyasztott anyagokat ellenőriztük és a reakciót a
metil-xantin metabolitok bevétele előtti és bevétele utáni
koncentrációméréssel ellenőriztük. Az így kapott ered-
mények arra szolgáltak, hogy megállapíthassuk, hogy
az önkéntesek az előírásnak megfelelően valóban tar-
tózkodtak-e koffeintartalmú élelmiszerek és stimuláló-
szerek fogyasztásától. A kísérletben részt vevő önkén-
teseket (személyeket) a hiperventiláció és egyéb kompli-
kációk elkerülése érdekében a kísérlet előtt megismer-
tettük a kísérlet körülményeivel.

A könyök alatti vénába, vérvétel céljára, a kísér-
let megkezdése előtt legalább 60 perccel egy zöld Ven-
flon katétert ültettünk. A katétert a vizsgálat alatt, min-
den mintavétel után izotóniás nátrium-klorid-oldattal
(154 mmol/liter) való atmoszással tartottuk nyitva. A szo-
bahőmérsékletet 25–27 °C állandó értéken tartottuk.

A vizsgálati alanyok a vizsgálat alatt hanyatt feküd-
tek, de nem aludhattak.

A fizikai aktivitás energiafelhasználásra és kate-
chol-amin-szintre kifejtett hatása miatt a mozgás és a
helyzetváltozás nem volt megengedett.

A szubsztrátum, anyagcsere-termékek és hormon-
koncentrációk meghatározásához szükséges vérmintá-
kat a könyök alatti vénából vettük. A vérmintákat a kap-
szula bevétele (O idő) követő –30, 0, 30, 60, 90, 120,
150 és 180 percen vettük. A vizsgált alanyok egy kis
ellenállású, Scuba-féle egyutas szájszívóval keresztül lé-
legeztek. Ennek felszerelése után 10 perc múlva a kilé-
legzett gázt 10 percig Douglas-féle zsákba gyűjtöt-
tük. A gázgyűjtést minden vérvétel után elvégeztük.

Energiafelhasználás-mérés:

Az energiafelhasználást közvetlen kalorimetriás meg-
határozással nagyon pontosan meghatározhatjuk. Ez
azonban nagyon költséges berendezést igényel, és a test
hőátvitelének változása miatt a termogén szer rövid távú
hatásának mérésére nem alkalmas (17). Nyugvó ember-
nél, megfelelő hőkomfort és stabilitás esetén a közvetett
és közvetlen kalorimetriás mérés majdnem azonos ered-
ményekre vezet (17) (a közvetett kalorimetriás mérés az
oxigénfogyasztás és szén-dioxid-kibocsátás mérésén ala-
pul). Az oxigénfogyasztás és szén-dioxid-kibocsátás re-
produkálhatósága miatt a közvetett kalorimetriás mérés
nagyon pontos mérésnek bizonyult. A közvetlen és köz-
vetett kalorimetriás eljárások összehasonlítása azt is mu-
tatja, hogy a szellőztetett fülke, arcmaszka és szájszívó al-
kalmazása hasonló eredményekhez vezet (18). A nyug-
vó energiafelhasználás változási együttható következők-
ben ismertetésre kerülő egynapos és egyhetes interval-
lumban való mérésével 2,4% és 2,2% értéket kaptunk.

Az energiafelhasználást közvetett kalorimetriás mé-
réssel mértük. A kilélegzett gáz oxigén- és szén-dioxid-
tartalmát Godert Rapox oxigénmérővel és Beckman
1B–1 orvosi gázelemzővel mértük. A légzést akkor te-
kintettük állandósult állapotúnak, amikor az utolsó ki-
lélegzett szén-dioxid-frakciója állandó volt. A kilélegzett
gázt Douglas zsákban gyűjtöttük össze, és az oxigén-
és szén-dioxid-tartalmat egy sav-bázis elemzőhöz csat-

lakoztatott Radiometer gázelektrodákkal (PHM71, Kop-
penhága, Dánia), és a kilélegzett térfogatot gázmérővel
mértük. A gázelektrodákat a kismértékű koeficiensvál-
tozás pontos meghatározására az alkalmazás előtt, azaz
minden gázmintavétel előtt ismert összetételű, standard
gázokkal megfelelően kalibráltuk. A standard gázokat
Scholander mikrotechnikával, <0,0005% gázfrakcióra
vonatkozó mérési hibával, azaz a kilélegzett gázra vo-
natkozóan $\pm 0,1-0,2$ térfogat% mérési hibával elemeztük
(19). A vizsgálathoz alkalmazott berendezés órán-
kénti ismétléssel meghatározott koeficiensváltozása
 $\leq 3\%$. Rögzített fehérje katabolizmust vettünk figyelem-
be, mert az energiafelhasználás húgy-nitrogéntartalmá-
val való korrekciója elhanyagolható volt (20). Az ener-
giafelhasználást a de novo [lipogenezis figyelembevéte-
lével számoltuk ki (21)].

Laboratóriumi mérések

A belső könyök alatti kannulán keresztül jegelt fecs-
kendőbe pangás nélkül vérmintát vettünk. A vérmintá-
kat ezután 4 °C-on kicentrifugáltuk, és a nem észterezett
zsírsavakat (NEFA) azonnal kiextraháltuk belőle, majd
a (22) hivatkozási helyen ismertetett eljárással meghatá-
roztuk. A plazma-glükózkoncentrációt a glükóz-oxidáz-
eljárással (23), a plazma-glicerinkoncentrációt a Lau-
rell- és Tibbling-eljárással (24), a plazma-laktátkon-
centrációt a Noll-eljárással (25) és a plazma-triglicerid-
koncentrációt a Giegel-eljárással (26) határoztuk meg.
A metil-xantin-metabolitok meghatározásához a vérmintákat
glutationt és etilén-glükol-bisz(β-amino-etil)-
N,N,N',N'-tetraecetsavas-nátriumot (EGTA) tartalmazó
csövekbe tettük. A mintákat azonnal kicentrifugáltuk, és
a metil-xantinok meghatározásáig –40 °C-on tároltuk
(lásd 4. példa). A plazmaminták immunoreaktív inzul-
in-, hasnyálmirigy-glukagon és C-peptid-koncentráció-
ját a koppenhágai Novo által forgalmazott radioimmuno-
lógiai berendezéssel mértük. A vizsgálandó plazmamintá-
kat a hasnyálmirigy-hormonok és metil-xantin-metab-
olitok meghatározásához az analízis sorrendjében elkö-
vethető szisztematikus hiba elkerülésére kódoltuk, és vé-
letlenszerűen elemeztük. A plazmaminták nátrium- és
káliumkoncentrációját lángfotométeres spektrofotomé-
terrel határoztuk meg.

Az artériás vérnyomásmérést a jobb karon,
Riva–Rocci-féle szfigmomanométerrel, és a szívverést
az ipszilateriális sugárartériában a perifériás szívverés
meghatározásával végeztük.

Az artériás vérnyomást a koppenhágai PyMaH által
forgalmazott „Trimline” berendezéssel mértük. Ezeket
a méréseket minden vérmintavétel után elvégeztük.
12–14 cm széles mandzsettát alkalmaztunk. A manomé-
tornyomást lassan, fokozatosan 2632 Pa-ra csökkent-
tettük, és a szisztolikus nyomásként az első Korotkoff-
hangot regisztráltuk. A diasztolikus vérnyomásértéket
az a manométeryomás-érték adta, amikor a Korotkoff-
hang kopogásról tompa hangra változott.

A tényleges, szájon át való kezeléssel alkalmazott
vizsgálandó anyagokkal végzett kísérletek mindegyiké-
nek végén a kísérleti alanyok kikérdezésével meghatá-
roztuk a mellékhatásokkal kapcsolatos szubjektív észle-
léseket.

A vizsgálandó anyagok által kiváltott választ minden egyes vizsgált alanyánál külön-külön meghatároztuk. A meghatározást a válaszgörbe integrált numerikus területe (trapéz megközelítés) és az alpra merőleges terület különbségképzésével végeztük. Az efedrin-koffein-kombináció várható hatásának kiszámolásához az átlagos placeboválasz kivonása után az egyedi dóziszválaszokat összeadtuk. Ezt a számítást a statisztikai elemzés elvégzése előtt mindegyik anyagra külön-külön elvégeztük. Véletlenszerű blokkokkal olyan kétutas elemzést végeztünk, amelyekkel egyrészt ugyanazon kísérlet különböző periódusaiban, másrészt a különböző vizsgálandó anyagokkal kapcsolatos válaszokat mértük (28). A két eljárás összehasonlítására utólagos méréseket (post hoc) végeztünk (28). A két placebo, páros t-teszt vizsgálat adatainak összehasonlításából feltételezett átviteli hatást számoltuk. Jellemző értéként $P < 0,05$ értéket kaptunk. A lineáris regressziós és korrelációs számításokat standard eljárásokkal végeztük (28). Az összes eredményt átlagérték \pm átlagos standard hiba (SE) értékben fejeztük ki. Jegyzőkönyvezett eltérés vagy kiesett érték nem volt.

Energiafelhasználási és légzési hányados

A két placebo méréssel végzett alap energiafelhasználás $0,244 \pm 0,018$ kJ/perc, illetve $0,242 \pm 0,022$ kJ/perc. A koeficiens napi változása 2,4% volt. A két placebo 3 órás kísérlettel végzett vizsgálatával kapott, az átlagos energiafelhasználással meghatározott termogén hatást a 3. táblázatban ismertetjük. Az átlagos energiafelhasználást a görbe alatti területből számoltuk, és alapértékként az alkalmazás előtti értékeket vettük (azaz a placebo által kiváltott, 3. táblázatban ismertetett integrált válaszokat).

3. táblázat

A placebo által kiváltott átlagos egyedi termogén válasz

Alany ^a	Energiafelhasználás [kJ/3 óra]
1	2,2
2	-0,98
3	-3,0
4	2,8
5	4,3
6	2,8
átlag \pm SE	6,2 \pm 5,1

^a Az egyedi eredményeket a két placebovizsgálat átlagában adtuk meg.

Efedrinhatás

A különböző mennyiségű efedrin-hidroklorid és placebo szájon át való alkalmazásával kiváltott energiafelhasználás alapérték feletti változásait az 1. ábrán mutatjuk be. 10, 20 és 40 mg efedrin-hidroklorid alkalmazása $3,6 \pm 2,4$ kJ/3 óra ($p=0,016$), $1,4 \pm 1,18$ kJ/3 óra (nem jellemző), illetve $2,7 \pm 1,09$ kJ/3 óra ($p=0,05$) energiafelhasználást eredményezett. A különböző kezelések és

placebo által kiváltott energiafelhasználás arányait a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat

Placebóval, efedrin-hidrokloriddal, koffeinnel és efedrin-hidroklorid-koffein kombinációval végzett kezelés után 3 órás átlagos energiafelhasználás-mérés

Kezelés	Átlagos energiafelhasználás (kJ/3 óra)	Energiafelhasználás/(placebo érték)
Placebo	1,4	1
Efedrin ^a		
10 mg ^b	4,93	3,5
20 mg ^b	2,8	2,0
40 mg ^b	4,07	3,0
Koffein		
100 mg	3,4	2,5
200 mg	3,0	2,2
400 mg	8,6	6,2
Efedrin és koffein		
(10+20 mg)	3,7	2,7
(20+100 mg)	3,1	2,2
(20+200 mg)	5,3	3,9

^a efedrin-hidroklorid-formában alkalmazva

^b a mennyiség efedrin-hidroklorid mg értékben van megadva

Koffeinhatás

A különböző mennyiségű koffein és placebo szájon át való alkalmazásával kiváltott energiafelhasználás alapérték feletti változásait a 2. ábrán mutatjuk be. 100, 200 és 400 mg koffein alkalmazása $2,04 \pm 1,27$ kJ/3 óra ($p < 0,001$) energiafelhasználást eredményezett, ami nagyobb, mint a placebo által kiváltott energiafelhasználás (4. táblázat). Amint azt a fentiekben ismertetjük, az ismertetett számok minimumértékek, mivel az energiafelhasználás az alkalmazást követő 3 óra múlva nem tért vissza az alapértékre. A lineáris regressziós elemzés a koffeinmennyiség és a plazma koffeinkoncentráció alapérték feletti integrált válasz között lényegében lineáris kapcsolatot mutat, az alkalmazás előtti alapérték p (0,000015). Ehhez hasonló, lineáris összefüggés van a koffeinmennyiség és a termogén válasz (energiafelhasználás) ($p=0,006$) között.

Efedrin és koffein kombinációs hatás

A különböző mennyiségű efedrin és koffein kombináció alapérték feletti integrált válaszra kifejtett hatását a 3. ábrán mutatjuk be. (10+200 mg), (20+100 mg) és (20+200 mg) efedrin-hidroklorid és koffein mennyiségek alkalmazása $3,7 \pm 1,6$ kJ/3 óra, $3,1 \pm 0,6$ kJ/3 óra, illetve $5,3 \pm 1,9$ kJ/3 óra energiafelhasználást eredményezett, ami nagyobb, mint a placebo által kiváltott energiafelhasználás (4. táblázat). Ezek a számok minimumértékek, mivel az energiafelhasználás a bevételt követő 3 óra múlva nem tért vissza az alapértékre.

A szájon át alkalmazott kombináció hatására várható, termogén válasz (energiafelhasználás) a külön-külön alkalmazott efedrinnel és koffeinnel kapott értékekből úgy határozható meg, hogy a β -agonista (efedrin) egyedi termogén hatáshoz hozzáadjuk a metil-xantin (koffein) termogén hatást és levonjuk a placebo ter-

mogén hatást külön-külön mindegyik önkéntes esetén. A várható és a tényleges placebo-korrigált termogén hatást az 5. ábrán mutatjuk be. A placebo-korrigálást úgy végezzük, hogy a tényleges kezelés hatására létrejövő összes termogén válaszból kivonjuk a placebo értéket.

5. táblázat

Különböző mennyiségű efedrin^a és koffein kombinációk (mg) által kiváltott, várható és tényleges, placebo-korrigált termogén válaszok (kJ/óra)

Alanszám	Várható válasz			Tényleges válasz		
	10/200 ^d	20/100 ^d	20/200 ^d	10/200 ^d	20/100 ^d	20/200 ^d
1	4,6	3,6	0,93	-4,2	0,71	2,86
2	17,2	6,5	9,9	7,7	2,6	7,4
3	10,5	10,2	9,9	5,0	4,3	12,4
4	-6,2	4,2	-4,8	4,1	4,4	-0,6
5	-3,2	-2,7	-0,3	4,7	4,1	2,2
6	7,1	-0,6	0,64	4,7	2,3	7,6
X ^b	5,0	3,2	2,7	3,7	3,1	5,3
SE ^c	3,6	1,9	2,4	1,6	0,6	1,9
P*	-	-	-	NS	NS	-0,004

^a efedrin-hidroklorid-formában,

^b átlagos érték, ^c standard hiba,

^d a 10/200 jelöléssel megadott mennyiség azt jelzi, hogy a készítmény 10 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazhat,

* a p érték a várható és a tényleges placebo-korrigált termogénhatás közötti statisztikai eltérést mutatja.

A várható és a mért értékek összehasonlítása azt mutatja, hogy a 10/200 és 20/100 kombinációk termogén hatása hasonló vagy valamivel kisebb, mint a várható érték. Az eltérés azonban nem lényeges. A 20/200 kombináció azonban szupraadditív (másképpen: szinergikus) hatást mutat (a szupraadditív hatás meghatározását lásd a 3. példában), ami azt jelenti, hogy a mért $5,3 \pm 1,9$ kJ/3 óra érték lényegesen nagyobb, mint a várható $2,7 \pm 2,4$ kJ/3 óra. Az átlagértékeket is sokkal alacsonyabb hibával mértük, mint a várható hibaérték.

Szérum glükóz hatás

A szájon át alkalmazott efedrin és koffein a placebohoz hasonlítva hiperglikémiás hatást hoz létre. Ez a hatás a 20 és 40 mg-os efedrinnel a legnagyobb és majdnem azonos volt. Az efedrin és koffein kombinációs készítmények hatása a várokozásnak megfelelő volt, és a legmarkánsabb választ a 20/200-as kombináció váltotta ki.

Szérum nem észterezett zsírsav és glicerin hatás

Az efedrin és koffein valamint kombinációik szájon át való alkalmazása valószínűleg a koplalás által indukált lipolízisnövekedés miatt a szérum NEFA- és glicerinkoncentráció-növekedését idézi elő.

Összefoglalva:

1. Az efedrin és a koffein egyaránt termogén hatású; és

2. az efedrint és koffeint tartalmazó kombinációs készítmény, amelynek efedrin-hidroklorid-tartalma 20 mg, koffeintartalma 200 mg, szupraadditív termogén hatást mutat.

3. példa

A szupraadditív hatás létrehozásához szükséges kölcsönhatás feltételei

A két kombinációs hatóanyag szupraadditív termogén hatásának (SAE) kimutatása a két hatóanyag külön-külön és együttes alkalmazásával történhet. Az alkalmazási kísérleteket egészséges önkéntesekkel, kétszeresen vak, placebo-kontrollált vizsgálattal végeztük.

A meghatározás:

$$SAE = \frac{\text{a kombináció tényleges hatása (AEC)}}{\text{a kombináció várt hatása (PEC)}} > 1,0$$

AEC: egy β -agonista (például efedrin) és egy metil-xantin (például koffein) kombináció termogén hatása mínusz a placeboválasz. A termogén hatás az energiafelhasználás alapvonal feletti integrált növekedése az alkalmazást követő 3 óra múlva; PEC: A β -agonista (például efedrin) termogén hatása + a metil-xantin (például koffein) termogén hatása mínusz a placebo termogénhatás-kétszeres. A statisztikai értékelést ismételt mérésekkel végzett, kétutas

elemzéssel, azaz az $AE > PEC$ miatt 3 ismételt méréssel és ennek megfelelően 2 szabadsági fokkal végeztük. A kétutas elemzésre $p < 0,05$ értéket kaptunk.

A SAE tényleges %-os értéke a következő egyenlettel számítható:

$$SAE [\%] = \frac{(AEC - PEC) \times 100}{|PEC|}$$

amelyben a PEC számszerű értékében a $|PEC|$ a meghatározó.

A 2. példa, 5. táblázat adataiból a fenti egyenlettel a 6. táblázatban összefoglalt és 3. ábrán bemutatott eredményeket számoltuk.

6. táblázat

Efedrin-hidroklorid és koffein kombinációs gyógyszerkészítmény szupraadditív termogén hatása (SAE) (Az eredmények 6 normál súlyú önkéntes kezeléséből származó átlagértékek)

Kezelés ^a	AEC	PEC	SAE	SAE (%)
10/200	16,6	22,6	0,73	-26,5
20/100	13,9	14,3	0,97	-2,7
20/200	24,0	12,3	1,95	95,0

^a efedrin-hidroklorid (mg)/koffein (mg)

A 20/200-as kombináció statisztikai elemzésével kapott érték $p = 0,02$.

4. példa

Efedrin/koffein kombinációs tabletták efedrin- és koffeintablettákhoz viszonyított biológiai hozzáférhetősége

A kísérletet a koppenhágai DAK-Laboratóriumban végeztük. A kísérlet célja:

1. hogy az efedrin/koffein kombinációs tablettából abszorbeált efedrin- és koffeinmennyiséget az önmagában csak efedrint, illetve koffeint tartalmazó tablettákból abszorbeált efedrin- és koffein-mennyiséghez hasonlítsuk; és

2. hogy a kombinált tablettában lévő efedrin és koffein egyidejű alkalmazása esetén fellépő lehetséges hatóanyag-kölcsönhatások kinetikus becsléséhez a különböző tabletták szájon át való alkalmazása után a különböző kinetikai paramétereket, mint például a $T_{1/2}$ -t (biológiai felezési idő), T_{max} -t (a plazma maximális gyógyszerkoncentrációja eléréséhez szükséges idő) és C_{max} -t (maximális gyógyszerkoncentráció) összehasonlítsuk.

A kísérletet nyitott, véletlenszerű harántvizsgálattal végeztük. Az önkénteseket 2 × 6-os blokkokba csoportosítottuk. Az önkéntesek mindegyike legalább 6 napos időközönként egyedi adagokban bevette a három-három tablettát.

A kísérletben 13 egészséges önkéntes vett részt. Az egyik önkéntes az első kísérleti nap után nem akarta tovább folytatni, mert kávéhiány tüneteket észlelt. A többi önkéntes (12, amelyből 9 férfi és 3 nő volt) befejezte a kísérletet. Átlagéletkoruk 37 év (28–42 év), átlagos

tömegük 66 kg (50–82 kg) és átlagos magasságuk 167 cm (159–179 cm) volt. Az önkéntesek mindegyike tudomásul vette a kísérlet célját, és beleegyezését adta a részvételhez. 4 önkéntes napi 20 cigarettát, 1 önkéntes napi 1–3 cigarettát szívott és 7 nem dohányzott.

A következő kizárási kritériumokat alkalmaztuk:

– Várandós vagy szoptató vagy terhességvállaló nők;

– Krónikus kezelés alatt lévő önkéntesek, beleértve a fogamzásgátlókat szedőket, de nem kizárva a vitamin- és ásványi szedőket:

– a tablettá bármelyik hatóanyagára allergiás önkéntesek;

– akut vagy krónikus betegségben szenvedő, és emiatt

a) az önkéntes egészségét,

b) vagy a kísérletet befolyásoló önkéntes – a kísérletvezető döntése szerint:

– a vizsgálatot megelőző 2 hétben vérátömlesztésnek alávetett önkéntes:

– a megelőző laboratóriumi mérések alapján jellemző klinikai donormalitást mutató önkéntesek.

A kezelés megkezdése előtt az összes önkéntest rutinvizsgálatnak vetettük alá. Megmértük vérnyomásukat, szívverésüket és EKG-vizsgálatot végeztünk. A következő laboratóriumi vizsgálatokhoz vérmintákat vettünk hemoglobint, leukocitát, ASAT, LDH, alkáli-foszfát, amiláz és kreatinint. Vizeletmintából kvantitatív cukor-, vér- és albuminvizsgálatot végeztünk.

A vizsgálatok eredményeinek normál értékei hemoglobint: férfi: 8–11 mmol/liter, nő: 7–10 mmol/liter, leukocitát: $3-9 \times 10^9$ /liter, ASAT: 10–40 U/liter, LDH: 200–450 U/liter: alkáli-foszfát: 50–275 U/liter, amiláz: 70–300 U/liter és kreatinint: 60–130 μ mol/liter.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az önkéntesek orvosilag jó egészségben voltak, és a laboratóriumi eredményeik a normál értékek között voltak.

Az önkéntesek egyikét sem kellett kizárni a kizárási kritérium alapján.

Az alkalmazott kezelés:

A: koffeintabletta: 200 mg, DAK, amely tablettánként 200 mg koffeint tartalmaz;

B: efedrintabletta: 20 mg, DAK, amely tablettánként 20 mg efedrin-hidrokloridot tartalmaz;

C: efedrin/koffein tabletták: 20/200 mg, DAK, amely tablettánként 20 mg efedrin-hidrokloridot tartalmaz.

A tablettákat az 1B. példa szerinti eljárással készítettük.

A tabletták tömege, külső megjelenése és íze azonos volt.

A kísérlet lefolytatása

Gyógyszerbevitel

Egy tablettát délelőtt 8 óra 30 perckor vettek be, 150 ml vízzel.

Élelmiszer-fogyasztás

Az önkéntesek a kísérlet napján legkésőbb délelőtt 7 órakor könnyű reggelit fogyasztottak. A könnyű reggeli összetétele: 2 szelet fehér kenyér vajjal, esetleg dzsemmel és víz, gyümölcslé és egyéb, koffeinmentes

üdítőital (kivéve tejtermékek).

Ezután délelőtt 7 órától a délután 1 órakor fogyasztható, könnyű, egységes ebédig az önkéntesek nem ehettek semmit, délelőtt 10 óra után azonban ihattak. Az ebéd után már tetszés szerint ehettek és ihattak.

Megkötések

Az önkéntesek a kísérletet megelőző 3 naptól (72 óra) a kísérlet második napján végzett utolsó vérvételig nem fogyaszthattak koffeintartalmú ételt vagy italt. Koffeintartalmú ételek és italok: kávé, tea, kakaó, kóla, és egyéb koffeines italok és mindenféle csokoládétermék.

Az önkéntesek nem ihattak alkoholt a mintavételi időszak előtt és után 1 napig (24 óra).

Az önkéntesek a vizsgálat idején nem változtathattak dohányzási szokásaikon.

Egyéb gyógyszeresedés

A kísérletet megelőző és követő 3 napban nem szedhetek gyógyszert, kivéve vitaminokat és ásványanyagokat.

Mintavétel

Vérmintavétel

A gyógyszeralkalmazást megelőző és követő következő időpontokban 16 vénás vérmintát (az első 12 órában VenFlon-eljárás) vettünk: 15, 30, 45, 60 perc és 1, 5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 28 és 32 óra.

A vérmintákat fénymentes helyeken tartottuk 30 percig, majd 10 percig 3000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk. A kapott szérumot ampullákba tettük, majd az elemzésig lefagyasztottuk.

Vizeletminta-vétel

Vizeletmintát az A tableta bevétele után nem, a B és C tableta bevétele után vettünk.

A vizeletfrakciókat széles nyakú, barna üvegekbe vettük a gyógyszer alkalmazást megelőző és követő következő időpontokban: 0–3, 3–6, 6–9, 9–12, 12–24, 24–32 és 32–48 óra.

A vizeletmintákat szobahőmérsékletre állítottuk be, megmértük összes térfogatukat és a mintavételtől számított 24 órán át pH-jukat, majd a mintákat ampullákba tettük, és az elemzésig lefagyasztottuk.

Mintaelemzés

Szérum koffeintartalom meghatározás

A szérum koffein-, teobromin metabolit-, teofillin- és paraxantin-tartalmát nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzéssel (HPLC) határoztuk meg. A HPLC-mérést a Williams és munkatársai által ismertetett elemzéssel (29) végeztük. Az eljárást a mobilfázis hullámhossz, extrahálás és védőkolonna 1 tekintetében kismértékben megváltoztattuk, belső standardot nem alkalmaztunk és a következőképpen folytattuk le:

200 µl szérumot 200 µl 0,1 mólos sósavval megsavanyítottuk, és 5,0 ml 2-propanol: diklór-metán 1:9 térfogatarányú elegyével ráztuk; a szerves fázist kicentrifugáltuk és 4 ml-ét másik ampullába tettük, és nitrogénáramban, 45 °C-on szárazra pároltuk. A maradékot 200 µl steril vízben újraoldottuk, és a kapott oldat 50 µliterét a kromatográfiás rendszerbe injektáltuk.

A kromatográfiás rendszer jellemzői:

Kolonna: Lichrosorb RP8 (10 µm) (250 mm × 4,6 mm), amely fel van szerelve egy Bondapak C-18/Corasil tartalmú (37–50 µm) védőkolonnával

Berendezés: Waters Assotiation kromatográfiás szivattyú, M6000A model, Waters Assotiation, Model 450 változtatható hullámhosszú detektor;

UK 6 injektor és Servogor Z 10 printer.

Mozgó fázis: tetrahydrofuran: víz 4,2:95,8 térfogatarányú elegye.

Áramlási sebesség: 2 ml/perc

Hullámhossz: 270 nm

Nyomás: 21,4 MPa

Kolonna-hőmérséklet: 25 °C.

AUFS: 0,01–0,02–0,04–0,1, 10 mV-nál

Retenció idő: teobromin: 2,8 perc;

paraxantin: 3,6 perc;

teofillin: 3,9 perc;

koffein: 5,2 perc.

A minták koffein-, teofillin-, paraxantin- és teobromintartalmát mindegyik vizsgált személy saját vérszérumgörbéjétől számítottuk (0–1–5–10 µg/ml) mintán az egyénre jellemző vakértéket kivontuk.

A standard görbék 1–10 µg/ml tartományban lineárisak, és a 4 hozzáadott vegyületet tartalmazó mintát egy mind a 4 hatóanyagot tartalmazó 0,2 µg/ml koncentrációjú vizes oldathoz hasonlítva 83% teobromint, 81% paraxantint, 90% teofillint és 99% koffeint tartalmazott. A tényleges mérési tartományban mért relatív standard eltérés: teobromin: 3,2%, paraxantin: 4,9%, teofillin: 4,4% és koffein: 5,7%.

A detektálás határa: teobromin: 0,04 µg/ml:

teofillin és

paraxantin: 0,06 µg/ml:

és koffein: 0,08 µg/ml.

A szérumminták fagyasztóban (–20 °C) legalább 5 hétig bomlás nélkül eltarthatók.

Vizelet efedrintartalmának meghatározása

A vizeletben lévő efedrint és norefedrin metabolitot nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) mértük. A mérést a Lurie által ismertetett eljárás (30) és a Lai és munkatársai által ismertetett eljárás kombinációjával végeztük. Az eljárást a mobilfázis, védőkolonna és extrakciós eljárás tekintetében kismértékben módosítottuk, és belső standardot nem alkalmaztunk.

2 ml vizeletet 0,5 ml 5%-oldószer kálium-hidroxid-oldattal meglúgosítottunk és 5 ml hexán:diklór-metán 60:40 térfogatarányú eleggyel kiráztuk. A szerves fázist kicentrifugáltuk, majd áttettük egy új fiolába, 100 µl 0,1 mólos sósavoldattal kiráztuk, és 40 °C-on nitrogénáramban szárazra pároltuk. A maradékot 100 µl vízben újraoldottuk, és az oldat 50 µl-ét a kromatográfiás rendszerbe injektáltuk.

A kromatográfiás rendszer jellemzői:

Kolonna: µBondapak C–18 (10 µm) (300 mm × 3,9 mm), amely egy Bondapak C18/Corasil (37–50 µm) töltetes védőkolonnával van ellátva.

Berendezés: Waters Assoc. kromatográf szivattyú, Model 510, Waters Association abszorpciós detektor, Model 440: UK 6 injektor és Servogor Z 10 printer.

Mozgófázis: metanol: 0,02 mólos szulfonsav-nátriumos n-heptános oldat: 1%-os ecetsav 35:64:1 térfogatarányú elegye.

Áramlási sebesség: 2 ml/perc.

Hullámhossz: 254 nm

Nyomás: 17,86 MPa

Kolonna-hőmérséklet: 40 °C.

AUFS: 0,005–0,01–0,02–0,05–0,1, 10 mV-nál

Retenciós idő: efedrin: 9,5 perc,

norefedrin: 8,6 perc.

A mintákban lévő efedrint és norefedrint az önkéntesek mindegyikének egyedi vizelet standard görbéjéből (0–5–10–50 µg/ml) számítottuk ki.

A standard görbék a 0–50 µg/ml tartományban lineárisak, és a 2 hozzáadott vegyületet tartalmazó szérum egy mind a két hatóanyagot tartalmazó, 50 µg/ml koncentrációjú vizes oldathoz hasonlóan szérum 87% efedrint és 36% norefedrint tartalmazott.

A detektálás határa: efedrin: 0,3 µg/ml,
norefedrin: 0,6 µg/ml.

A vizeletminták fagyasztóban (–20 °C) legalább 5 hétig bomlás nélkül eltarthatók.

Biztonsági mérések

Vérnyomás- és szívverésmérés: a gyógyszer alkalmazás előtt és után 2, illetve 4 órával.

Gyógyszermellékhatás: az önkéntesek spontán bejelentése alapján: feljegyeztük az esemény tünetét, az előfordulás idejét, időtartamát és súlyosságát (enyhe, mérsékelt, erős).

Kinetikai számítások

Koffein és metabolitok:

Feljegyeztük a koffein, metabolitjai, teobromin és paraxantin csúcskoncentrációkat (C_{max}) és a csúcskoncentrációig eltelt időt (T_{max}).

A szérumkoncentráció-idő görbe alatt ($AUC_{0-\infty}$) trapéz eljárással meghatároztuk az összes területet, majd a C_{32h} -ből (a szérumkoncentráció az alkalmazás után

32 óra múlva) a végtelenhez extrapoláltunk úgy, hogy a C_{32h} értéket a k_e értékkel (eliminációs sebességállandó) osztottuk. Az $AUC_{0-\infty}$ az eliminációs félidő ($T_{1/2}$), átlagos tartózkodási idő (MRT), koffein abszorpciós félidő ($T_{1/2}$ absz.) és a paraxantin metabolizmus félidő értékeit a simplex eljárás (SIMPFIT) (32) görbéhez való illesztésével számoltuk ki.

5 Az $AUC_{0-\infty}$ értéket a különböző kezelési napokon kapott eliminációs sebességkülönbség meghatározására 10 k_e -vel is korrigáltuk.

Efedrin- és norefedrintartalom

Meghatároztuk a vizeletben 48 óra alatt kiválasztódott efedrin és norefedrin tényleges mennyiségét (Ae^{0-48}), valamint a maximális kiválasztási sebességet (Ae/t_{max}) és a maximális kiválasztási sebesség idejét ($T_{max}^{Ae/t}$).

Statisztikus elemzés

20 Mindegyik kinetikus paraméter és logaritmikusan alakított paraméter mérésére SAS.GLM-el végzett kétutas variációs elemzést alkalmaztunk. A tényleges vérnyomás- és szívverésmérés helyett a (2–0), (4–0) és (4–2) órás időkülönbségekkel mért kardiovaszkuláris adatokon alapuló elemzést végeztük.

Mérési eredmények

Koffein és metabolitok

25 A 12 önkéntesnek beadott 200 mg-os koffein és 20/200 mg-os efedrin/koffein tabletták által létrehozott szérum koffein-, teobromin- és paraxantin koncentrációt mértük. A másik, teofillin metabolitot nem detektáltuk (azaz a teofillin nem, vagy csak a 0,06 µg/ml detektálási határ alatt volt jelen). A mérési átlageredményeket a 4. ábrán mutatjuk be.

35 A koffein, teobromin és paraxantin farmakokinetikus paramétereit a görbétől és a 7. táblázatban ismertetett átlagos és S. D. (standard deviation=standard eltérés) adatokból, valamint a kétutas variációs számítási eredményekből (SAS.GLM) származó p-értékekből számítottuk.

7. táblázat

200 mg-os koffein és 20/200 mg-os efedrin/koffein tabletták alkalmazása után mért farmakokinetikus paraméterek

200 mg-os koffeintabletták			
	Átlag	S. D.	Tartomány
Koffein			
C_{max} µg/ml	4,7	1,5	3,2–8,5
T_{max} (óra)	1,1	0,8	0,25–3,0
$AUC^{0-\infty}$ (µg/ml × óra)	31,2	12,5	14,7–53,1
$AUC^{0-\infty} \times K_e$ (µg/ml)	5,4	1,6	3,5–9,6
$T_{1/2}$ (óra)	4,0	1,4	2,5–6,1
$T_{1/2abs}$ (óra)	0,46	0,54	0,01–1,98
MRT (óra)	6,5	1,9	4,2–9,2
Teobromin			
C_{max} µg/ml	0,28	0,12	0,11–0,51
T_{max} (óra)	6,7	3,0	2,0–10,0
AUC^{0-32} (µg/ml × óra)	4,1	2,9	0,5–9,7
MRT (óra)	9,9	3,4	5,4–15,6

7. táblázat (folytatás)

200 mg-os koffeintabletták				
	Átlag	S. D.	Tartomány	
Paraxantin				
C_{max} µg/ml	1,5	0,3	1,1–2,0	
T_{max} (óra)	6,4	2,1	3,0–10,0	
$AUC^{0-\infty}$ (µg/ml × óra)	24,5	8,0	10,3–40,7	
$T_{1/2}$ (óra)	6,6	4,2	2,2–15,5	
$T_{1/2met.}$ (óra)	3,0	1,4	0,9–5,0	
MRT (óra)	12,9	5,6	5,8–24,0	
Efedrin/koffein tabletták 20/200 mg ^a				
	Átlag	S. D.	Tartomány	p-érték
Koffein				
C_{max} µg/ml	4,9	0,9	3,8–6,9	0,43
T_{max} (óra)	0,8	0,6	0,25–2,0	0,12
$AUC^{0-\infty}$ (µg/ml × óra)	30,3	11,9	16,3–58,6	0,73
$AUC^{0-\infty} \times K_c$ (µg/ml)	5,2	1,1	3,8–7,7	0,38
$T_{1/2}$ (óra)	4,0	0,8	2,8–5,3	0,78
$T_{1/2abs.}$ (óra)	0,41	0,55	0,01–2,00	0,82
MRT (óra)	6,3	1,5	4,5–9,5	0,57
Teobromin				
C_{max} µg/ml	0,38	0,25	0,24–1,2	0,22
T_{max} (óra)	8,4	5,6	1,0–24,0	0,31
AUC^{0-32} (µg/ml × óra)	6,0	6,3	2,4–25,5	0,35
MRT (óra)	10,2	3,9	4,2–18,8	0,73
Paraxantin				
C_{max} µg/ml	1,6	0,2	1,3–2,0	0,23
T_{max} (óra)	4,8	1,5	3,0–8,0	0,004
$AUC^{0-\infty}$ (µg/ml × óra)	24,1	8,0	15,2–40,2	0,30
$T_{1/2}$ (óra)	6,1	3,4	2,8–14,9	0,75
$T_{1/2met.}$ (óra)	2,4	1,1	0,7–4,1	0,19
MRT (óra)	11,8	4,6	7,8–21,9	0,59

^a 20 mg efedrin-hidroklorid és 200 mg koffein

Lényeges különbség csak a két tablettakészítmény (200 mg-os koffein és 20/200 mg-os efedrin/koffein tabletták) alkalmazása után mért paraxantin T_{max} értékben mutatkozik, az összes többi eltérés nem jellemző ($p > 0,05$).

Efedrin és norefedrin

A 12 önkéntesnek beadott 20 mg-os efedrin és 20/200 mg-os efedrin/koffein tabletták hatására a vize-

letben kiválasztott efedrin és norefedrin metabolitok mennyiségét (mg) és a vizelet térfogatát mintavételi időszakban, valamint az összes mennyiségeket az alkalmazás után 48 órával mértük. A vizeletminták pH-ját is meghatároztuk. Az efedrinválasztás átlagos sebességét a 4. ábrán mutatjuk be.

8. táblázat

20 mg-os efedrin és 20/200 mg-os efedrin/koffein tabletták alkalmazása utáni farmakokinetikus paraméterek

20 mg-os efedrintabletták ^a			
	Átlag	S. D.	Tartomány
Efedrin			
Ae ⁰⁻⁴⁸ (mg)	13,8	2,5	10,3–19,5
ΔAe/Δt _{max} (mg/óra)	1,03	0,26	0,63–1,48
T _{max} ^{ΔAe/Δt} (óra)	4,0	2,8	1,5–7,5
Norefedrin			
Ae ⁰⁻⁴⁸ (mg)	4,2	3,6	nd–11,2
ΔAe/Δt _{max} (mg/óra)	0,33	0,29	nd–0,94
T _{max} ^{ΔAe/Δt} (óra)	3,1	3,3	1,5–7,5

nd=nem detektált

^a 20 mg efedrin-hidrokloridot tartalmaz.

8. táblázat folytatása

Efedrin/koffein tabletták 20/200 mg				
x.	S. D.		Tartomány	p-érték
Efedrin				
Ae ⁰⁻⁴⁸ (mg)	13,8	3,8	8,8–22,0	0,99
ΔAe/Δt _{max} (mg/óra)	1,09	0,32	0,72–1,81	0,65
T _{max} ^{ΔAe/Δt} (óra)	2,8	2,4	1,5–7,5	0,26
Norefedrin				
Ae ⁰⁻⁴⁸ (mg)	3,0	3,1	nd–10,6	0,50
ΔAe/Δt _{max} (mg/óra)	0,17	0,14	nd–0,43	0,015
T _{max} ^{ΔAe/Δt} (óra)	2,9	5,2	nd–18,0	0,92

A 8. táblázatban az efedrinre és norefedrinre vonatkozó Ae⁰⁻⁴⁸, Ae/t_{max} és T_{max}^{Ae/t} átlagos, S. D. és tartomány értékeket, valamint a kétutas variációs számítási eredményekből (SAS.GLM) származó p-értékeket foglaljuk össze.

Lényeges különbség csak a norefedrin Ae/t_{max} értékekben mutatkozik, az összes többi eltérés nem jellemző.

Ennek megfelelően a kísérlet nem mutatott lényeges eltérést a 200 mg-os koffeintablettákból és a 20/200 mg-os efedrin/koffein tablettákból való koffeinabszorpcióban (azaz az abszorbeált mennyiségben vagy sebességben) és a 20 mg-os efedrintablettákból és 20/200 mg-os efedrin/koffein tablettákból való efedrinabszorpcióban. Más szóval, az efedrin és koffein között farmakokinetikus kölcsönhatást nem tapasztaltunk.

Ennek megfelelően a 20 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazó kombinációs készítmény (2. példa szájon át való alkalmazásakor tapasztalt szupraadditív hatás valóban szupraadditív, és nem a kombinált koffein- és efedrintartalmú tabletták alkalmazás eredményeként létrejövő farmakokinetikus hatás.

A koffein, efedrin és metabolitjaik között egyéb, lényeges farmakokinetikus kölcsönhatást sem tapasztaltunk, következésképpen az efedrint és koffeint tartalmazó kombinált tabletták alkalmazása után nem fordul elő toxikus metabolit-akkumulálódás.

5. példa

Ebben a kísérletben efedrin/koffein kombinációs tabletták (EFK) efedrin-, koffein- és placebo-tablettákhoz viszonyított tömegcsökkentő hatását és biztonságos alkalmazását vizsgáltuk. A vizsgálatot kétszeres vak, kontrollált kísérlettel, elhízott személyekkel végeztük.

A vizsgálatot a Hvidovre Hospital Universityben (Dánia, Koppenhága) folytattuk le.

A kísérlet célja:

1. efedrin/koffein kombinációs tabletták (EFK) efedrin-, koffein- és placebo-tablettákhoz viszonyított, elhízott személyekre tömegcsökkentő hatásának meghatározása; és

2. az efedrin és koffein kombináció elhízott személyek tömegcsökkenésére kifejtett szupraadditív hatásának meghatározása.

A kísérletet kétszeresen vak, véletlenszerű 4 csoporttal végzett párhuzamos vizsgálattal, 2×2 faktoriálissal végeztük.

A páciensek mindegyike 24 héten keresztül csak a kísérletben vizsgált gyógyszereket kapta, és 4,2 MJ/nap energiatartalmú diétás étrendet tartott.

A kísérletben 180, 20–65 éves, 20–80% túlsúlyos páciens vett részt mindegyik személy előzetes tájékoztatás utáni hozzájárulásával.

Kizáró feltételek voltak a következők:

1. Magas vérnyomású (110 Hgmm-nél nagyobb diasztolikus vérnyomású) és/vagy magas vérnyomás elleni szert szedő páciensek:

2. várandós vagy szoptató- vagy a még terhességet vállaló nők:

3. olyan páciensek, akik a kísérleti gyógyszerekkel kölcsönhatásba lépő, különböző betegségekben szenvednek, vagy akiknek egészségét a kísérleti gyógyszerek károsan befolyásolhatják, például emésztőszervi megbetegedésben szenvedő betegek, akiknél a gyógyszerabszorpció késedelmes lehet; vagy szívbetegek, például aritmiában, WPW szindrómában és nem kompenzált szívbetegségben szenvedő betegek; kezelést igénylő súlyos endokrin betegségben (I. típusú diabetesben) szenvedő betegek; vagy tiroid mirigy betegségben szenvedő betegek;

4. az elmúlt 5 évben rosszindulatú daganatos betegségben (kivételek a karcinoma basocellulare), pszichózisban, gyógyszerfüggésben szenvedő betegek;

5. a kísérleti gyógyszerek alkalmazását megelőző 14 napban túlsúly-elősegítő gyógyszerekkel vagy monoaminoxidáz inhibitorokkal kezelt betegek;

6. a túlsúlyuk kezelésére sebészeti beavatkozásnak (a kozmetikai beavatkozás kivételével) alávetett betegek;

7. a kezelés előtti utolsó 3 hónapban fogamzásgátlószert szedő vagy a kísérletet megelőző utolsó hónapban teofillinnel vagy egyéb metil-xantinnal kezelt betegek;

8. a kísérletet megelőző laboratóriumi vizsgálat eredménye alapján úgy ítélt betegek, hogy a kísérlet egészségükre káros lehet; és

9. a kísérlet előtt soványító kezelésnek alávetett, és a kísérletet megelőző 2 hónapban több mint 2 kg súlyvesztésű betegek.

A páciensek adott esetben nagyobb szérumszintű triglicerid és koleszterin szintje azonban nem volt kizáró tényező.

A kísérletet 141 páciens fejezte be; 35-en az EFK (efedrin-koffein kombináció), efedrin placebo csoportban és 36-an a koffein csoportban vettek részt.

A kísérletből a következő 39 személyt vontuk ki: hatot a gyógyszer mellékhatások miatt, ebből hármat az EFK, egyet az efedrin és kettőt a koffein csoportból. Mindegyik kieső páciensnél feljegyeztük az eltávolítás okát; ilyen ok például kezelési hiány, gyógyszer mellékhatás, abnormális laboratóriumi eredmények, terhesség, ellenkezés vagy a kísérletben mutatott nem szíves részvétel. A gyógyszer mellékhatás, abnormális laboratóriumi eredmények, abnormális vérnyomás vagy EKG változás miatt kizárt személyeket ellenőrzés alatt

tartottuk addig, amíg szimptomájuk rendeződött, és ezután legalább 3 hónapig havonta megfigyelés alatt tartottuk.

Kezelés

5 A: EFK csoport: a 20 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazó EFK-tablettákat az 1B. példa szerinti eljárással készítettük:

B: efedrin csoport: az efedrintabletták 20 mg efedrint tartalmaztak;

10 C: koffein csoport: a koffeintabletták 200 mg koffeint tartalmaztak:

D: placebo csoport: a placebotabletták hatóanyagot nem tartalmaztak.

A tabletták tömege, külalakja és íze azonos volt.

15 A páciensek 24 héten át naponta háromszor, étkezés előtt egy órával beszedték az előírt tablettát, és a 4,2 MJ/nap energiatartalmú diétájuk összetétele a következő volt: 1,6 MJ/nap tápértékű NUPO fehérjéttápor (33);

20 és 2,6 MJ/nap tápértékű szabadon választott étel.

A kísérlet alatt a páciensek egyéb túlsúly vagy elhízás elleni szert nem szedhettek; csak olyan kezelés volt megengedett, amely az orvossal való konzultálás szerint a kísérletben szereplő gyógyszerekkel nem lépett kölcsönhatásba. A teljesítést a folyamatosan vezetett táblázatban rögzítettük.

25 A pácienseket kísérlet megkezdése előtt tájékoztattuk a kísérletről, megvizsgáltuk kezdeti klinikai állapotukat, és megkértük a kísérletben való önkéntes részvételre vonatkozó hozzájárulásukat.

30 Feljegyeztük a páciensek korát, magasságát, súlyát, nemét, valamint gyógyszer- és kávéfogyasztásukat, és átadtuk a diétájukra vonatkozó utasításokat.

35 A páciensek minden kísérletben diétás utasítást kaptak, és lemértük a tömegüket. Ha a páciens nem szeretete a NUPO diétát, táplálkozását napi 4,2 MJ tápértékű szabad diétára változtattuk.

A páciensek minden négy hétben orvosi vizsgálaton vettek részt.

40 A pácienseket véletlenszerű elrendezéssel 4 kezelési csoportba (EFK, efedrin, koffein, illetőleg placebo) soroltuk. A 4 csoport nemi megoszlása statisztikailag nem különbözött ($p=0,09$). A páciensek átlagkora 36 év, átlagmagassága 167 cm, átlagsúlya 95 kg és átlagos túlsúlya 51% volt. A 4 csoport kor, magasság, súly és túlsúly tekintetében összemérhető volt (azaz $p=0,59$, $p=0,48$, $p=0,68$, illetőleg $p=0,79$). A szisztolikus vérnyomás kezdeti átlagértéke: 126 Hgmm, és a diasztolikus vérnyomás kezdeti átlagértéke: 81 Hgmm, és az átlagos kezdeti szívverés 77 ütés/perc volt. A 4 csoport a szisztolikus vérnyomás kezdeti érték és a diasztolikus vérnyomás kezdeti érték, valamint a szívverés kezdeti értékének tekintetében összehasonlíthatók voltak (azaz rendre $p=0,36$, $p=0,38$ és $p=0,32$). Összehasonlítható volt a csoportok koffeinfogyasztása is, amely átlagban 5,8 önkéntesen választott csésze kávé jelentett ($p=0,20$).

50 *Értékelés*

Testtömeg

60 A páciensek tömegét minden látogatáskor lemértük. A mérést egy olyan Seca elektronikus mérlegen

(707 model) végeztük, amelynek mérés határa 200 kg, és beosztása 100 g. A skálát minden héten kalibráltuk.

Biztonsági mérés

Szubjektív mérések

A vizsgálatot végző kutatók minden látogatáskor feljegyezték a páciens gyógyszer mellékhatásokra vonatkozó indirekt kérdésekre vagy önként adott észrevételeit.

A kezelés befejezését követő 14 nap elteltével egy orvos feljegyezte az adott páciens erre az időszakra vonatkozó kellemetlen érzéseit és ezek fizikai és fiziológiai tüneteit.

Objektív mérések

Általános fizikai vizsgálat

A pácienseket a kísérlet megkezdése előtt alapos fizikai vizsgálatnak vetették alá.

Vérnyomás- és szívverésmérés

A vérnyomást minden 4 hétben mértük. A mérést Trimline Sphygmomanometer (DyMaH) berendezéssel végeztük. A páciens 10 percig pihentettük, majd ülve, jobb karján megmértük vérnyomását (Riva-Rocci). 14–16 cm széles mandzsettát használtunk. A manométernyomást 200 Hgmm-ről lassan és fokozatosan csökkentettük, és a szisztolikus vérnyomásnak az első Korotkoff-hangot regisztráltuk. A diasztolikus vérnyomásnak azt a manométernyomást mértük, amelynél a Korotkoff-hang minősége kopogásról tompa hangra változott. A szívverést a jobb sugárirányú artéria perifériás szívdobogás-sebességével mértük.

EKG

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés utáni 12. és 24. héten 9-vezetékes EKG mérést végeztünk. A kísérletben két EKG berendezést (Minigraf, 3 tükrös; Amerikai Egyesült Államok, Mass. és MAC 1, Marguette Electronics Inc., Amerikai Egyesült Államok) alkalmaztunk. A szállítósebesség 25 mm/perc volt.

Laboratóriumi mérések

A laboratóriumi mérésekhez szükséges vér- és vizeletmintákat a kísérlet megkezdése előtt és a kísérlet utáni 12. és 24. héten vettük.

A következő vizsgálatokat végeztük.

Hematológiai paraméterek: hemoglobin, fehérvérsejtszám, vérlemezelemzés leukocitaszámlálással.

Plazma fehérje paraméterek: albumintartalom-meghatározás.

Sav-bázis egyensúlyi paraméterek: teljes hidrogén-karbonát-meghatározás.

Elektrolitparaméterek: nátrium- és káliumtartalom-meghatározás.

Májparaméterek: bilirubin-, alkáli-foszfát-, laktát-, dehidrogenáz- (LDM) és aszpartát-amino-transzferáz- (ASAT) meghatározás a májfunkciók ellenőrzésére.

Veseparaméterek: kreatinin- és húgysavelemzés. Kvalitatív zavarosságvizsgálattal vizelet glükóz-, hemoglobin- és fehérjemeghatározás.

Metabolit faktorok: a páciensek kísérlet alatti glükóz- és zsírbontásában bekövetkező változásának meghatározására trigliceridsav- (TGA), koleszterin- és kötött-glükóz-mérés.

A klinikai-kémiai elemzéseket a TGA és a vizeletvizsgáló csíkkal végzett elemzés kivételével a Hvi-

dovre Hospital klinikai-kémiai osztályával, az általuk alkalmazott rutineljárásokkal és számításokkal és minőségellenőrzési eljárással végeztettük. Az eljárások és számítások mindegyike jól dokumentált, rutineljárás (7,40–48). A TGA-elemzést és vizeletcsíkokkal végzett vizsgálatokat a Hvidovre Hospital saját belgyógyászati laboratóriumának endokrinológiai osztálya végezte a fenti rutinelemzésekkel (26).

Statisztikai elemzés

A tömegcsökkenés statisztikai elemzését úgy végeztük, hogy a testtömeg kezdeti értékének logaritmusából levontuk az adott látogatáskor mért testtömeg logaritmusát. Az értékelést azért így végeztük, mert különben a legnagyobb kezdeti tömegű páciensnél elért legnagyobb tömegvesztés a mérés eredményeit eltorzította volna.

A statisztikai elemzéshez Student-féle egymintás SAS.GLM t-teszt vizsgálatot végeztünk.

A trigliceridsav, koleszterin és kötött glükóz közötti korrelációt SAS.GLM variációelemzéssel határoztuk meg.

A szupraadditív hatást úgy fejeztük ki, hogy efedrin koffein jelenlétében mért hatásából kivontuk az efedrin koffein nélkül mért hatását. Azaz a szupraadditív hatás a következő:

25 EFK-hatás – efedrinhatás – koffeinhatás + placebo-hatás. Az adatokat logaritmizáltuk, és az eredményre kapott negatív érték a szupraadditív hatás Nulla-érték additív hatást, pozitív érték szubadditív hatást jelent.

A statisztikai elemzést egymintás SAS.GLM variációelemzéssel végeztük.

30 A demográfiai adatokat a négy csoport mindegyikének átlagértékében fejeztük ki, és az összehasonlítást SAS.GLM variációelemzéssel végeztük. A páciensek kezdeti számát (férfiakat és nőket) mindegyik csoport esetén a Chi²-teszt (SAS.PROC FREQ) alkalmazásával hasonlítottuk össze.

35 A vérnyomás, szívverés és laboratóriumi adatok kezdeti értékei (0. hét) és a 12. és 24. héten mért hasonló adatok átlagos különbségét mindegyik kezelt csoport Student-féle egymintás, t-teszt (SAS) kezdeti értékeihez hasonlítottuk. A kezelt csoportok adott esetben való összehasonlítását az egyutas SAS.GLM variációelemzéssel végeztük. A kezdeti értékek különbségét az eredményeket befolyásoló véletlen események kiküszöbölésére alkalmaztuk. Például a magas értékekkel jellemezhető kiejtett páciensek ténylegesen meglévő különbség nélkül befolyásolnák az átlagértéket.

Eredmények

Tömegcsökkenés

50 A koffeinnel kezelt csoportból egy páciens a csoport többi tagjához viszonyítva erőteljesen eltérő tömegcsökkenést mutatott. Ez a páciens a 24 hét alatt 42,6 kg-ot veszített, míg az egész csoport átlagos tömegcsökkenése 11,7 kg volt. Emiatt ennek a páciensnek az eredményeit kizártuk az elemzésből, és a további elemzéseket csak 140 fővel (118 nő, 22 férfi) folytattuk.

60 A páciensek mind a 4 csoportja már 4 hét után, majd a kísérlet további részében tekintélyes tömegcsökkenést ért el. 8 hetes kezelés után az EFK-val kezelt páciensek sokkal nagyobb tömegcsökkenést értek el, mint

a placebóval kezelt páciensek (5. ábra), 24 hét után az EFK csoportban a relatív testtömeg (azaz

$$\frac{24 \text{ hetes kezelés utáni testtömeg}}{24 \text{ hetes kezelés előtti testtömeg}} \times 100\%$$

az EFK csoportban 82,5%, az efedrin csoportban 84,7%, a koffein csoportban 86,5% és a placebo csoportban 86,5% volt. A kapott eredményeket a 9. táblázatban foglaljuk össze.

9. táblázat

A kísérletben részt vevő 4 kezelt csoport relatív testtömege

Kezelt csoport				
Hét száma	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo
0	100,0	100,0	100,0	100,0
4	94,2	94,7	95,5	95,1
8	90,3	91,7	93,0	92,2
12	87,6	89,1	90,4	89,6
16	85,1	87,0	89,3	88,1
20	82,9	85,4	88,0	86,8
24	82,5	84,7	87,6	86,5

Kezelt csoport		
Hét száma	EFK/placebo ^a p	szupraadditív hatás ^{a,b} p
0		
4	0,11	0,18
8	0,03	0,04
12	0,05	0,10
16	0,03	0,06
20	0,008	0,04
24	0,02	0,09

^a A csoportok közötti különbség. SAS.GLM egyutas variáció elemzéssel mért p érték. ^b EFK az efedrin és koffein függvényében

Az EFK-alkalmazással elért tömegcsökkenés 3,5 kg-mal volt több, mint a külön-külön alkalmazott efedrinnel és koffeinnel elért eredmények alapján várható.

Következésképpen az EFK lényegesen jobb tömegcsökkentő hatású, mint a placebo, és az efedrin/koffein kombinációs hatásra elméletileg számolt értékhez képest szupraadditív hatással jellemezhető. Az elméleti számolás a két gyógyszer különböző időben való elkülönített alkalmazásával kapott, 9. táblázatban összefoglalt eredményeken alapul, és a számításokat úgy végezzük, hogy a külön-külön alkalmazott gyógyszerre kapott válasz összegéből levonjuk a placebóra kapott válaszártékot.

Biztonsági mérések

A kísérlet során 39 páciens kellett a kísérletből kivenni, ebből hatot mellékhatás miatt. Gyógyszermellék-

hatásról 74 páciens panaszkodott; 27 az EFK csoportban, 20 az efedrin csoportban és 11 a placebo csoportban. A hatóanyagokkal kezelt csoportokban előforduló leggyakoribb szimptomák a CNS-szimptomák, mint például álmatlanság, remegés és szédülés voltak. Emellett feljegyeztünk tachycardia erős szívverés, alacsony- és magasvérnyomás-tüneteket is. A legtöbb gyógyszer mellékhatás a kísérlet kezdetén lépett fel, és általában rövid időtartamú volt. A 24 hetes kezelés után fizikai vagy pszichikai absztinenciatünetek nem mutatkoztak. Azonban némelyik páciens a gyógyszer elvonása után kellemetlen érzésről panaszkodott. 34 páciens, elsősorban az efedrin csoportban lévők közül, éhségről panaszkodott. 27 páciens, elsősorban a koffein csoportból, fejfájásra panaszkodott. Végül az EFK csoportból számottevően sok páciens a gyógyszer elhagyása után fáradtságot érzett.

A fentiekből látható, hogy egyik kezelésnél sem tapasztaltunk súlyos mellékhatást.

Vérnyomás- és szívverésmérés

A kísérleti periódusban mind a 4 kezelt csoportnál csökkent szisztolikus és diasztolikus vérnyomás (6. és 7. ábra).

A szisztolikus vérnyomás 24. héten az EFK csoportban 4,8 Hgmm-rel (a kezdeti érték 4,0%-a), az efedrin csoportban 8,7 Hgmm-rel (a kezdeti érték 7,0%-a) és a koffein csoportban 9,3 Hgmm-rel (a kezdeti érték 7,3%-a) és a placebo csoportban 6,7 Hgmm-rel (a kezdeti érték 5,2%-a) csökkent. A csoportok közötti eredmények lényegesebb statisztikus eltérést nem mutattak (p=0,42), de csoporton belül, 12 hét után lényeges eltérés mutatkozott.

A diasztolikus vérnyomás a 24. héten az EFK csoportban 5,0 Hgmm-rel (a kezdeti érték 6,3%-a), az efedrin csoportban 6,9 Hgmm-rel (a kezdeti értéke 8,6%-a), a koffein csoportban 8,9 Hgmm-rel (a kezdeti érték 11,0%-a) és a placebo csoportban 5,2 Hgmm-rel (a kezdeti érték 6,3%-a) csökkent. A szisztolikus vérnyomáshoz hasonlóan a csoportok közötti átlagos vérnyomás statisztikus különbséget nem mutatott (p=0,36), azonban a csoportokon belül, 12 hét után lényeges eltérés mutatkozott (p=0,0001–0,01). A diasztolikus vérnyomáscsökkenés a minden páciens esetén 12 és 24 hét után kiszámolt tömegcsökkenéssel korrelált (p=0,01, illetve p=0,03).

A vérnyomás tekintetében így azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az EFK megfelelő diétás étkezéssel való kombinációs alkalmazása a szisztolikus és diasztolikus vérnyomást egyaránt csökkenti.

A szívverés sebessége a 24. héten az EFK csoportban 0,9 ütés/perc (BPM) értékkel (a kezdeti érték 1,2%-kal), az efedrin csoportban 3,1 ütés/perc értékkel (a kezdeti érték 4,3%-a), a koffein csoportban 5,7 ütés/perc értékkel (a kezdeti érték 7,3%-a) és a placebo csoportban 4,9 ütés/perc értékkel (a kezdeti érték 6,2%-a) csökkent. Amint azt a 8. ábrán láthatjuk, a szívverés a kezelési periódusban az EFK és efedrin csoportban fluktuált. A 4 kezelt csoport között a 12 és 24 hetes kezelés után lényeges statisztikus eltérés (p=0,03, illetve p=0,003) mutatkozott. Emellett a szívverés sebessége és a 12 és 24 hét után számított tömegcsökkenés korrelációja is nagyon jellemző volt (p=0,04, illetve p=0,008).

Ennek megfelelően azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az EFK diétás étrenddel való kombinációs alkalmazása a szívveréssebesség lényeges csökkenéséhez vezet.

Laboratóriumi mérések

Klinikai hatású változásokat csak a szérumszintekben és a kötött szérumszintekben figyeltünk meg. A triglicerid és a kötött szérumszintek mind a 4 kezelt csoportnál statisztikusan lényeges eltérést mutatott. A mérések eredményeit a 10. és 11. táblázatban foglaljuk össze.

10. táblázat

A 4 kezelt csoport 24 hetes kísérlet alatt mutatott kötött szérumszintkülönbségének átlag (mmol/liter) értéke

Kezelt csoport				
Hét	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo
0 ^a	4,98	5,34	5,21	5,16
12 ^b	-0,10	-0,55	-0,18	-0,29
12	(0,28)	(0,001)	(0,11)	(0,008)
24 ^b	-0,37	-0,46	-0,42	-0,35
24	(0,0001)	(0,002)	(0,0006)	(0,002)

^a Kezdeti értékek (hivatkozási érték: 4,2–6,2 mmol/liter)

^b A kezdeti értéktől való eltérés.

A zárójelben megadott értékek a Student-féle egymin-tés t-tesztel (SAS Univariate) mért jellemző p-értékek.

11. táblázat

A 4 kezelt csoport 24 hetes kísérlet alatt mutatott kötött szérumszintkülönbségének átlag (mmol/liter) értéke

Kezelt csoport				
Hét	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo
0 ^a	1,68	1,56	1,51	1,95
12	-0,29	-0,14	-0,11	-0,37
p ^b	(0,02)	(0,08)	(0,16)	(0,004)
24	-0,57	-0,66	-0,32	-0,86
p ^b	(0,001)	(0,004)	(0,002)	(0,01)

^a kezdeti értékek (0,09–1,41 mmol/liter)

^b A kezdeti értéktől való eltérés

A zárójelben megadott értékek a Student-féle egymin-tés t-tesztel (SAS Univariate) mért jellemző p-értékek.

Ezen túlmenően a szérumszintekben és a kötött szérumszintekben lényeges korrelációt az EFK, efedrin, koffein és placebo csoportokra ($p=0,07, 0,2, 0,002$ és $0,0001$ értékeket) mutat.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a fentiekben ismertetett, 24 hét utáni, kontrollált klinikai vizsgálatok szerint:

1. az EFK az elhízás 4,2 MJ/nap diétás étrenddel kombinált kezelésére alkalmas;

2. az EFK a testtömegcsökkentésben szupraadditív hatást mutat;

3. az EFK-val végzett kezelés vérnyomáscsökkenést (szisztolikus és diasztolikus), valamint szívverési sebességcsökkenést eredményez;

4. az EFK-val végzett kezelés hatására lényegesen csökken a kötött szérumszint glükóz- és szérumszint triglicerid-tartalom;

5. az EFK-val végzett kezelés súlyos mellékhatásokat nem okoz, és elvonása után nem lépnek fel absztinenciátünetek.

6. példa

Túlsúly és elhízottság kezelésére alkalmazott efedrin/koffein kombinációs tablettakészítmény hosszú idejű hatásának és biztonságos alkalmazhatóságának nyitott értékelési vizsgálata

A kísérletet a Hvidovre Hospital University (Dánia, Koppenhága) intézetben végeztük.

A kísérlet célja: 1) az EFK-tabletták hosszú idejű mellékhatásprofiljának meghatározása; az EFK-tabletták és 5,04 MJ/nap diétás étkezés elhízásra és túlsúlyra mutatott hosszú idejű hatásának meghatározása.

A kísérletben részt vevő páciensek kiválasztása: a kísérletet az 5. példában ismertetett, 24 hetes vizsgálatban részt vett, gyógyszer mellékhatást nem szenvedett páciensekkel végeztük, akik 2 hétig nem kaptak kezelést, és a kísérlet megkezdésekor 10% túlsúlyt mutattak.

Ennek megfelelően a következő vizsgálatban 128 páciens vett részt, ebből 30 az EFK csoport, 31 az efedrin csoport, 35 a koffein csoport és 32 a placebo csoport tagja volt.

A kísérlet teljes 50 hetes periódusát 101 páciens (85 nő és 16 férfi) fejezte be. A kísérletből a következő 27 páciens esett ki vagy került kivonásra: 6 az EFK csoportból és 7-7 a többi csoportból.

Minden esetben feljegyeztük, hogy a kivonásra kezelési hiányosság, gyógyszer mellékhatás, abnormális laboratóriumi eredmények, a betegséggel kapcsolatos komplikáció, terhesség, nem szíves részvétel, a kísérlettel való egyet nem értés vagy egyéb okok miatt került sor. Ha a kivonásra gyógyszer mellékhatás vagy abnormális laboratóriumi eredmények miatt került sor, a páciens tünetek megszűnéséig megfigyelés alatt tartottuk, majd még legalább 3 hónapig, havonta ellenőriztük. A kísérletből kizártuk azokat a pácienseket, akik

1. magasvérnyomásban (110 Hgmm-nél nagyobb diasztolikus vérnyomás) szenvedtek, és/vagy vízajtóktól eltérő vérnyomáscsökkentő szereket szedtek;

2. várandós vagy szoptató vagy a még terhességet vállaló nők;

3. olyan páciensek, akik a kísérleti gyógyszerekkel kölcsönhatásba lépő, különböző betegségekben szenvednek, vagy akiknek egészségét a kísérleti gyógyszerek ároosan befolyásolhatják, például emésztőszervi megbetegedésben szenvedő betegek, akiknél a gyógyszerabszorpció késedelmes lehet; vagy szívbeteg, például aritmiában, WPW-szindrómában és nem kompen-

zált szívbetegségben szenvedő betegek; kezelést igénylő súlyos endokrin betegségben (I. típusú diabetesben) szenvedő betegek; vagy tiroid mirigy betegségben szenvedő betegek;

4. az elmúlt 5 évben rosszindulatú daganatos betegségben (kivétel a karcinoma basocellulare), pszichózisban, gyógyszerfüggésben szenvedő betegek;

5. a kísérleti gyógyszerek alkalmazását megelőző 14 napban túlsúly-elősegítő gyógyszerekkel vagy monoaminoxidáz inhibitorokkal kezelt betegek;

6. a túlsúlyuk kezelésére sebészeti beavatkozásnak (a kozmetikai beavatkozás kivételével) alávetett betegek;

7. a kezelés előtti utolsó 3 hónapban fogamzásgátlószert szedő vagy a kísérletet megelőző utolsó hónapban teofillinrel vagy egyéb metil-xantinnal kezelt betegek;

8. a kísérletet megelőző laboratóriumi vizsgálat eredménye alapján úgy ítélt betegek, hogy a kísérlet egészségükre káros lehet.

A páciensek adott esetben nagyobb szérumtriglicerid- és koleszterinszintje azonban nem volt kizáró tényező.

Kezelés

20 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazó EFK-tablettákat az 1C. példában ismertetett eljárással állítottunk elő.

A páciensek 5,04 MJ/nap étrendet (34) tartottak, és az előírás szerint, étkezés előtt naponta 3×1 tablettát szedtek.

A páciensek kísérlet során egyéb túlsúly vagy elhízás elleni kezelést nem kaphattak, és az orvosi konzultáció szerint a kísérletben alkalmazott gyógyszerekkel kölcsönhatásba nem lépő kezelésben vehettek részt. A teljesítést a folyamatosan vezetett táblázatban rögzítettük.

A pácienseket a kísérlet megkezdése előtt tájékoztattuk a kísérletről, a kísérlet részvételi és kizárási kritériumai alapján megvizsgáltuk alkalmasságukat, és megkértük a kísérletben való önkéntes részvételre vonatkozó hozzájárulásukat.

Lemértük a páciensek tömegét.

A páciensek gyógyszeres kezelését az 5. példában ismertetett kísérlet befejezése után 28 nappal kezdtük.

A páciensek korát, nemét, tömegét, adott esetben gyógyszeres kezelését és összes koffeinfogyasztását az 5. példában ismertettük, és az 5. példában kapott paramétereket a jelen kísérlet előkísérleti adataiként kezeltük.

A pácienseket 4 hetenként diétás szakemberek ellenőrizték. A hetek számjelölése az 5. kísérletben alkalmazott számok folytatása, tehát az ebben a kísérletben alkalmazott hétjelölések a következők: 26., 30., 34., 38., 42., 46. és 50. A páciensek minden látogatáson megkapták a diétára vonatkozó utasításokat, és feljegyeztük a gyógyszer mellékhatásokra vonatkozó észrevételeiket.

Ha a páciens a kísérlet alatt elérte az ideális testtömegét, a gyógyszeradagolást abbahagytuk, de a diétás konzultációt nem.

A 38. és 50. héten megmértük a páciensek vérnyomását, szívveréssebességét, a gyógyszer mellékhatásokat és az adott esetben alkalmazott gyógykezelést.

Az 50. héten EKG vizsgálatot végeztünk és a laboratóriumi vizsgálatokhoz vérmintákat vettünk.

Értékelés

Testtömeg

5 A páciensek tömegét minden látogatáskor lemértük. A mérést egy olyan Seca elektronikus mérlegen (707 model) végeztük, amelynek méréshatára 200 kg, és beosztása 100 g. A skálát minden héten kalibráltuk.

Biztonsági mérés

10 Szubjektív mérések

A vizsgálatot végző kutatók minden látogatáskor feljegyezték a páciens gyógyszer mellékhatásokra vonatkozó indirekt kérdésekre vagy önként adott észrevételeit.

Objektív mérések

15 Vérnyomás- és szívverésmérés

A vérnyomásmérést Trimline Sphygmomanométerrel (DyMaH), 38. és 50. héten végeztük.

20 A páciens 10 percig pihentettük, majd ülve, jobb karján megmértük vérnyomását (Riva-Rocci). 14–16 cm széles mandzsettát használtunk. A manométernyomást 200 Hgmm-ről lassan és fokozatosan csökkentettük, és a szisztolikus vérnyomásnak az első Korotkoff-hangot regisztráltuk. A diasztolikus vérnyomásnak azt a manométernyomást mértük, amelynél a Korotkoff-hang minősége kopogásról tompa hangra változott.

25 A szívverést a jobb sugárirányú artéria perifériás szívsebességével, szintén a 38. és az 50. héten mértük.

EKG

30 Az 50. héten 9-vezetékes EKG mérést végeztünk (az 5. példában ismertetett eljárással).

Laboratóriumi mérések

A laboratóriumi mérésekhez szükséges vér- és vizeletmintákat az 50. héten vettük. A mérést az 5. példában ismertetett eljárással végeztük.

35 Statisztikai elemzés

40 Az 5. példában ismertetett gyógykezelés, azaz az EFK-val, efedrinnel, koffeinnel és placeboval végzett kezelés jelen kísérlet eredményeire, beleértve a hatékonyságot és biztonságot, kifejtett hatásának vizsgálatához az adatelemzést a korábbi gyógykezelés figyelembevételével (azaz a korábbi 5. példában ismertetett kezelés szerint csoportosított páciensekkel) végeztük.

45 A tömegadatokat statisztikai elemzését az 5. példában ismertetett kísérlet megfelelő statisztikai elemzéséből kiindulva végeztük, az elemzést a 26. hét bázisadataiból kiindulva a 4 hetenkénti látogatásokon kapott tömegkülönbségek alapján folytattuk le.

50 A kiindulási állapothoz képest (0. hét) a 38., illetőleg 50. héten és a 24. héthez képest az 50. héten mért átlagos vérnyomás- és szívveréssebesség-különbség meghatározást a Students-féle, egyutas t-teszt (SAS Univariate) vizsgálatával végeztük. A kezelt csoportok adott látogatáson való összehasonlítását a SAS.GLM egyutas variációelemzéssel végeztük.

55 A laboratóriumi mérések adatait a 0. hét és az 50. hét adatai közötti különbségek alapján elemeztük.

60 Az eredmények sztochasztikus variációkkal való befolyásolásának kiküszöbölése érdekében az alaptól való eltéréseket vizsgáltuk. Ha nem az alaphoz hasonlított különbségekkel dolgoznánk, azok a nagy számértékek-

kel jellemezhető, és a későbbiekben például kieső páciensek adatai a következő kontrollvizsgálat átlagértékét befolyásolnák, és tényleges különbség nélkül meghamisítanák az eredményeket. A meghatározott karakterisztikájú pácienseket az összes vizsgálatban azonos számmal jelölve a Chi²-teszt vizsgálatnak (SAS PROC FR) vetettük alá.

Eredmények

Tömegcsökkenés

Ebben a kísérletben a páciensek mindegyikét EFK-val kezeltük. A pácienseknél további tömegcsökkenést tapasztaltunk, azonban az ebben a 24 hétben elért tömegcsökkenés lényegesen kisebb volt, mint az 5. példa szerint lefolytatott kísérletben. Itt azonban azt is figyelembe kell venni, hogy az 5. példa szerinti kísérletben alkalmazott 4,2 MJ/nap energia tartalmú diéta helyett ebben a kísérletben 5,04 MJ/nap energiatartalmú diétát alkalmaztunk. Ezen túlmenően ebben a kísérletben azokat a pácienseket vizsgáltuk, akik az 5. kísérlet végén 10% túlsúlyt mutattak. Ennek megfelelően a kísérletet a 0. héten eredetileg elkezdő páciensek nem mindegyike vett részt a 26. héten kezdett kísérletekben.

A 26. héten a pácienspopuláció átlagos testtömege 83,9 kg volt. A kísérlet továbbfolytatásakor elért tömegcsökkenés az 50. héten átlagban 2,2 kg ($p=0,0001$) volt. A 26. heti testtömeghez viszonyított tömegcsökkenés a korábrinál lényegesen kisebb.

A korábbi 4 kísérleti csoport (5. példa szerinti csoportok) tömegcsökkenését összehasonlítva láthatjuk, hogy a 26. héttől kezdve EFK-val kezelt csoportok átlagos tömegcsökkenése az EFK csoportban 1,6 kg ($p=0,12$), az efedrin csoportban 0,8 kg ($p=0,33$), a koffein csoportban 3,1 kg ($p=0,001$) és a placebo csoportban 3,3 kg ($p=0,003$) volt. Ennek megfelelően az 5. kísérletben koffeinnel vagy placebóval kezelt páciensek ebben a kísérletben további tömegcsökkenést mutattak, míg az EFK és efedrin csoport pácienseinél csak kismértékű tömegcsökkenés volt. Az 50 hetes kezelés után a csoportok eredményei nem mutattak különbséget.

A testtömegértékek 0. héthez (azaz az 5. példa szerinti kísérlet kezdetéhez) és a 26. héthez (azaz a jelen kísérlethez) viszonyított %-os eltérését a 9. és 10. ábrán mutatjuk be. A görbék felrajzolásánál is az 5. példa szerinti 4 kezelt csoportra vonatkozó jelöléseket alkalmaztuk.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a páciensek mindegyike további tömegcsökkenést mutatott. A legnagyobb hatás a korábban kezeletlen vagy koffeinnel kezelt csoportoknál azaz a korábbi placebo vagy koffein csoportoknál mutatkozott, amelyeknél az EFK-val

végzett kezelés a placebós és koffeines kezeléshez viszonyítva rendkívüli mértékben eredményes volt.

Biztonsági mérések

A kísérlet során 27 páciensnek kellett a kísérletből kivenni, ezek közül 4 páciens mellékhatások miatt (2-t a koffein és 2-t az efedrin csoportból) 2-t tachycardia, 1-et depresszió, idegesség és irritálhatóság miatt, és 1-et megnövekedett izzadás, újj-dizasztéria, álmatlanság miatt. A további 23 páciens egyéb okok miatt, például nem teljesítés, a kísérletben való nem szíves részvétel, terhesség vagy különböző komplikációk, például fertőző betegség miatt esett ki.

A páciensek 80%-a panaszkodott gyógyszer mellékhatásról. Ezek elsősorban a központi idegrendszerrel és a szív-érrendszerrel voltak kapcsolatosak. A mellékhatások többnyire enyhék, rövid lefolyásúak voltak, és a legtöbbjük (75%) a kísérlet kezdetén lépett fel.

Azt mondhatjuk tehát, hogy az EFK kezelés nem okoz súlyos mellékhatásokat.

Objektív mérések

Vérnyomás- és szívverésmérés

Az 50 hetes kísérleti periódusban a szisztolikus és diasztolikus vérnyomás egyaránt csökken.

A szisztolikus vérnyomás a kezelés kezdetétől (0. hét) a 38. és az 50. hétig az egész pácienspopulációnál csökkent ($p=0,0001$, illetve $p=0,0002$). A kezelési periódus második 24 hetében a szisztolikus vérnyomás nem változott. Az 50 hetes kezelési periódus után mind a 4 kezelt csoport szisztolikus vérnyomása csökkent, a csoportok között nem volt különbség ($p=0,88$).

A diasztolikus vérnyomás az egész pácienspopulációnál 38 hetes kezelés után körülbelül 2 Hgmm-rel ($p=0,02$), 50 hetes kezelés után körülbelül 4 Hgmm-rel ($p=0,0002$) csökkent.

A diasztolikus vérnyomás 50 hetes kezelés után mind a 4 kezelt csoportnál csökkent, de a csökkenés az EFK csoport esetén statisztikusan nem volt lényeges mértékű ($p=0,15$). A csoportok között lényeges különbség nem volt ($p=0,57$).

Az átlagos szívverési sebesség a 38. és 50. héten az egész pácienspopulációnál nem lényeges mértékű csökkenést mutatott.

Laboratóriumi mérések

A paraméterváltozás elemzését az 50. és 0. heti elemzési adatok különbsége alapján végeztük.

A laboratóriumi eredmények a szérum triglicerid, kötött glükóz és koleszterin lényeges mértékű csökkenésétől eltekintve nem változtak (12., 13., illetve 14. táblázat).

12. táblázat

A szérum glükóz 50 hetes kísérletben bekövetkező átlagos változása (mmol/liter) értékben

Kezelt csoport					
Hét	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo	Összes átlag
0 ^a	4,98	5,34	5,21	5,16	5,17
24 ^b	-0,37	-0,46	-0,42	-0,35	-
24	(0,0001)	(0,002)	(0,0006)	(0,002)	-

12. táblázat (folytatás)

Kezelt csoport					
Hét	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo	Összes átlag
50 ^b	-0,53	-0,87	-0,4	-0,55	-0,58
50	(0,0003)	(0,003)	(0,001)	(0,0002)	(0,0001)

^a Kezdeti értékek (hivatkozási érték: 4,2–6,2 mmol/liter)

^b A kezdeti értéktől való eltérés.

A zárójelben megadott értékek a Students-féle egy-
mintás t-tesztrel (SAS Univariate) mért jellemző p-
értékek.

15

13. táblázat

Kötött szérumszén koleszterin átlagos különbség

Kezelt csoport					
Hét	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo	Összes átlag
0 ^a	5,64	5,47	5,94	6,01	5,77
24 ^b	-0,07	-0,18	-0,28	-0,26	-
24	(0,7)	(0,16)	(0,01)	(0,08)	-
50 ^b	-0,19	-0,21	-0,34	-0,35	-0,28
50	(0,26)	(0,26)	(0,07)	(0,07)	(0,002)

^a Kezdeti értékek (3,5–8,0 mmol/liter)

^b A kezdeti értéktől való eltérés.

A zárójelben megadott értékek a Student-féle, egy-
mintás t-tesztrel (SAS Univariate) mért jellemző p-ér- 35
tékek.

14. táblázat

Kötött szérumszén triglicerid átlagos különbség

Kezelt csoport					
Hét	EFK	Efedrin	Koffein	Placebo	Összes átlag
0 ^a	1,68	1,56	1,51	1,95	1,67
24 ^b	-0,57	-0,66	-0,32	-0,86	-
24	(0,001)	(0,004)	(0,002)	(0,01)	-
50 ^b	-0,85	-0,67	-0,45	-1,40	-0,83
50	(0,0009)	(0,007)	(0,003)	(0,02)	(0,0001)

^a Kezdeti értékek (0,09–1,41 mmol/liter)

^b A kezdeti értéktől való eltérés

A zárójelben megadott értékek a Student-féle egy-
mintás t-tesztrel (SAS Univariate) mért jellemző p-értékek.

Anyagcserefaktorok

Kötött glükóz

Amint azt a 12. táblázatban láthatjuk, a kötött
szérumszén glükóz mennyiség értékekben nagymértékű

55 csökkenés (több mint 10%=0,58 mmol/liter) mutat-
kozott.

Koleszterin

A kezelés a szérumszén koleszterintartalmat is befolyá-
soltta. A 13. táblázatból láthatjuk, hogy a 24 hét után ta-
pasztalt lényeges mértékű változás (5. példa szerinti ki-

sérlet) az 50. hét után mind a négy kezelt csoportnál még tovább csökkent.

A csökkenés jelentős mértékű (körülbelül 5%) és lényeges ($p=0,002$). A csoportok között nem volt különbség.

Trigliceridek (TGA)

A kezelés a szérum TGA-tartalmát is befolyásolta. Amint azt a 14. táblázatból láthatjuk, a csökkenés jelentős mértékű (körülbelül 20%) és nagyon lényeges ($p=0,0001$). A csoportok között nem volt különbség.

Ezen túlmenően a kísérlet végére 2 páciensnél csökkent a bilirubinmennyiség, de egyéb májbetegség nem mutatkozott.

A nyitott értékelési vizsgálat eredményei az 5. példában ismertetett kísérlet eredményei mellett azt mutatják, hogy

1. az EFK 5,04 MJ/nap tápértékű diétával kombinált túlsúly vagy elhízás elleni alkalmazása biztonságos és hatásos kezelést nyújt;
2. az EFK-alkalmazás után a 0–24. héten elért tömegcsökkenés a kísérlet folyamán megmaradt;
3. az EFK-val végzett kezelés jelentős mértékű szérumkoleszterin- triglicerid- és glükózkoncentráció-csökkenést okoz.

7. példa

Metil-xantinok, például teofillin és koffein, valamint ezek kombinációi izotermogén hatásvizsgálata

A kísérlet célja: 3 kiválasztott mennyiségű teofillin (50 mg, 100 mg és 200 mg), 200 mg koffein, 30 mg koffeint és 50 mg teofillint tartalmazó kombináció, valamint placebo termogén hatása közötti kapcsolat meghatározása. A kísérletben a teofillin hatás és mennyiségi összefüggéseket vizsgáltuk, és meghatároztuk koffein és teofillin izotermogén mennyiségeit.

A leírásban alkalmazott két vagy több hatóanyag „izotermogén mennyiség”-e kifejezés az a mennyiség, amely 14 órán át kopláló alanyoknál, szájon át alkalmazva az egész test energiafelhasználását azonos mértékben növeli, a test energiafelhasználása az alaphoz képest legalább 3 órán át integrálódik.

A kísérletet placebo-kontrollált, kétszeresen vak vizsgálatokkal végeztük. A vizsgálatok sorrendje teljesen véletlenszerű.

A kísérletben részt vevő alanyok kiválasztása a kísérletben 6 egészséges, normál testtömegű, mindkét nembeli alanyok vettek részt, akik az előzetes tájékoztatás után a kísérletben való részvételükhöz beleegyező hozzájárulásukat adták.

A kísérletből kizártuk a napi 1–2 csésze kávéval (>100–200 mg koffein) több kávé fogyasztókat. Az önkéntesek a kísérlet alatt a kísérleti gyógyszerektől eltérő gyógyszereket nem szedhettek.

Az alkalmazott kezelés:

- A: 50, 100 vagy 200 mg teofillint tartalmazó tablettákkal;
 B: 200 mg koffeint tartalmazó tablettákkal;
 C: 30 mg koffeint és 50 mg teofillint tartalmazó tablettákkal; és

D: hatóanyag nélküli tablettákkal.

A tabletták tömege, külalakja és íze azonos volt.

A tabletták alkalmazása szájon át, egy dózisban, 300 ml csapvízzel történt.

- 5 A kísérlet lefolytatását, az energiafelhasználás mértékét is tartalmazó hatásvizsgálatot, a laboratóriumi méréseket, biztonsági méréseket és a statisztikai elemzést a 2. példában ismertetett eljárással végeztük.

Kísérleti eredmények

- 10 A kapott eredményekből meghatároztuk a teofillin hatás és mennyiségi összefüggéseket és a teofillin és koffein termogén hatását. Emellett meghatároztuk egy 50 mg teofillint és 30 mg koffeint tartalmazó kombináció termogén hatását is.

8. példa

- 15 Ebben a kísérletben efedrin/koffein kombinációs tabletták (EFK) és dexfenfluramin-tartalmú Isomeride tabletták gyakorlati tömegcsökkentő hatását vizsgáltuk elhízott páciensek kezelésével.

- 20 A kísérlet célja: EFK (20 mg efedrin-hidroklorid- és 200 mg koffeintartalmú kombinációs tabletták, DAK) valamint Isomeride (15 mg dexfenfluramin, Servier) tabletták korlátozott energiátartalmú diétás étrenddel és egy 15 hetes fokozott fizikai megterheléssel kombinált alkalmazásával elérhető tömegcsökkentő hatás és biztonságos alkalmazhatóság vizsgálata.

- 25 A kísérletet kétszeresen vak, véletlenszerű, két kezelt csoporttal végzett párhuzamos vizsgálatokkal (azaz Isomeride és EFK csoportokkal) végeztük. A páciensek mindegyike 15 hetig kísérleti gyógyszeres kezelést kapott, és előírt, 5,0 MJ/nap energiátartalmú diétás étrendet tartott, és ezen túlmenően utasítás szerinti fokozott fizikai megterhelést biztosító tornagyakorlatokat végzett.

- 35 A kísérletben részt vevő páciensek:

- 40 A kísérletben összesen 103 páciens (mindkét nembeli) vett részt, ebből 53 az Isomeride és 50 az EFK vizsgálati csoporthoz tartozott. A pácienseket az általános orvosaitól, 10 központból toboroztuk. A páciensek nagyobb része (67 fő) 3 központból és a többi részük a maradék 7 központból (központonként 4–7 páciens) jött.

- 45 A részt vevő páciensek kora 18–75 év, túlsúlya 20–80% volt, és a kísérletről adott előzetes tájékoztatás után hozzájárultak a részvételhez.

Kizáró feltételek

1. Az utolsó 2 hónapban anorexiával kezelt páciensek.
 2. Emésztőrendszeri megbetegedésben szenvedő betegek, akiknél nem megfelelő gyógyszerabszorpció léphet fel.
 3. Terhes vagy szoptató, vagy még terhességet vállaló nők.
 4. A megelőző 5 évben daganatos betegségben szenvedő páciensek (kivéve a karcinoma basocellulare betegeket).
 5. Elhízás ellen sebészeti beavatkozással (kivéve a kozmetikai beavatkozást) kezelt páciensek.
 6. Korábban vagy a kísérlet idején gyógyszerfüggő vagy alkoholisták páciensek.

7. Súlyos endokrinológiai megbetegedésben, például I. típusú diabetesben (IDDM) szenvedő, gyógyszeresen kezelt páciensek.

8. A kísérletbe való belépés előtt 14 napig monoamin-oxidáz inhibitorokkal kezelt páciensek.

9. A közismerten túlsúlyt elősegítő gyógyszerekkel, például lítiummal, valporate-val, triciklus antidepresszánsokkal vagy neuroleptikumokkal kezelt páciensek.

10. A kísérletet megelőző három hónapon belül ösztrogén kezelésváltotatásnak alávetett páciensek.

11. A kezelést megelőző két hónapban 8 kg-nál nagyobb tömegcsökkenésű páciensek.

12. A magas vérnyomású páciensek (akiknek diasztolikus vérnyomása 115 Hgmm-nél nagyobb) és/vagy vízajtószeren kívül egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket is szednek.

13. Szívbeteg, például aritmiás, WPW szindrómás vagy nem kompenzált szívbetegségben szenvedő páciensek.

14. A kezelés idején vagy korábban glaukómában megbetegedett páciensek.

15. A kezelés idején vagy korábban depressziós vagy pszichiátriai kezelésben részesülő páciensek.

A kísérletet 81 páciens, 43 az Isomeride csoportban és 38 az EFK csoportban, fejezte be. A kísérletből 22 páciens esett ki, 10 az Isomeride csoportból és 12 az EFK csoportból. A kiesettek közül 8-nál lépett fel mellékhatás; ezek közül 6 az EFK csoportban és 2 az Isomeride csoportban fordult elő, 5 páciens azért került kizárára mert két kontroll-látogatásuk között 7–10 hétnél több idő telt el, és ezért az értékelés nem volt hatékony. A többi kiesés különböző okok miatt, például kezelési hiányosság, gyógyszer mellékhatás (ADR), panaszok, terhesség, nem teljesítés, vonakodás következett be.

A tömegadatokra vonatkozó elemzést a kísérletet befejező 81 páciensre, míg a többi elemzést az egyedi kontroll-látogatások alkalmával minden páciensre elvégeztük.

Az alkalmazott kezelés:

A: Az 1C. példa szerinti eljárással előállított, 20 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazó EFK kombinációs tableta.

B: Hatóanyagot nem tartalmazó placebo-tabletták.

C: 15 mg dexfenfluramint tartalmazó Isomeride kapszulák.

D: Hatóanyagot nem tartalmazó placebo-kapszulák.

A tabletták, illetve kapszulák tömege, külalakja és íze azonos.

A kezelt csoportok:

I. 1 EFK-tabletta, naponta háromszor és 1 placebo-kapszula, naponta kétszer.

II. 1 Isomeride kapszula, naponta kétszer és 1 placebo-tabletta, naponta háromszor.

Adagolás:

15 héten keresztül reggel 1 tablettát és 1 kapszulát, délután 1 tablettát és este 1 tablettát és 1 kapszulát.

A páciensek a kezelés alatt egyéb túlsúly vagy elhízás elleni kezelésben nem részesülhettek, csak az általános

orvos által jóváhagyott, a kezelésre alkalmazott gyógyszerekkel kölcsönhatásba nem lépő kezelést kaphattak. A teljesítést a visszaadott tabletták és kapszulák megszámolásával ellenőriztük.

5 A páciensek a kísérlet megkezdése előtt tájékoztatást kaptak a kísérletről, és a kísérleti feltételek teljesítéséhez szükséges vizsgálatokon estek át, és a kísérletben való részvételhez jóváhagyó hozzájárulásukat adták. Feljegyeztük a páciensek korát, magasságát, tömegét és nemét, valamint az adott esetben kapott gyógyszeres kezelésüket, és megkapták a diétára és tornagyakorlatokra vonatkozó utasításokat. A vonatkozó klinikai paraméterek meghatározásához vérmintát vettünk.

10 Az első, a harmadik, majd minden harmadik héten esedékes kontroll-látogatáson feljegyeztük a páciensek testtömegét, vérnyomását, szívverési sebességét, és megkapták a megfelelő diétára és tornagyakorlatokra vonatkozó utasításokat.

15 Az első kontroll-látogatáson az utolsó heti (1. hét) vérminta laboratóriumi eredményei alapján számoltunk. Abnormális eredmények esetén orvos döntött a páciens további részvételéről vagy kieséséről. Vérmintákat a 0. és 15. heti kezelés után vettünk.

20 A páciensek két csoportba sorolását véletlenszerű elosztással végeztük. A két csoport nemi megoszlása statisztikusan nem különbözött ($p=0,52$). A páciensek átlagkora 42 év, átlagmagassága 167 cm, átlagtesttömege 91 kg és átlagos túlsúlya 46% volt. A két csoport magassági, tömeg és túlsúly% adatai statisztikusan összemérhetők (azaz a p értéke rendre 0,62, 0,37 és 0,56). Az Isomeride csoporthoz tartozó páciensek fiatalabbak voltak, mint az EFK csoporthoz tartozók; az Isomeride csoport átlag életkora 39 év, az EFK csoporté 46 év volt ($p=0,003$). Az Isomeride csoport átlagos kezdeti szisztolikus vérnyomása 132 Hgmm, az EFK csoporté 139 Hgmm volt ($p=0,06$). Az átlagos kezdeti diasztolikus vérnyomás az Izomerid csoportnál 85 Hgmm és az EFK csoportnál 89 Hgmm volt ($p=0,12$). Az átlagos szívverési sebesség az egész vizsgált csoportnál 75 ütés/perc érték volt, és a csoportok között nem volt különbség ($p=0,8$). A páciensek átlagos testtömeg mutatószáma (Body Mass Index=BMI) a 0. héten 33 kg/m² volt, és a csoportok között nem volt különbség ($p=0,62$).

25 *Értékelés*

Testtömeg

A páciensek testtömegét minden kontroll-látogatás alkalmával lemértük.

Vérminta

50 A kezelés szérum koleszterinre (összes és HDL) kifejtett hatását a 0. és a 15. héten vett vérmintákból számoltuk.

Biztonsági mérések

55 A kezelés mellékhatásait közvetett kikérdezéssel vagy önkéntes jelzéssel határoztuk meg. A vizsgálatot minden kontroll-látogatáskor elvégeztük.

Objektív mérések

Általános fizikai vizsgálat

60 A kísérlet megkezdése előtt minden páciensnél általános fizikai vizsgálatot végeztünk.

Vérnyomás és szívverési sebesség mérése

A vizsgálatokat a páciensek minden kontroll-látogatása alkalmával elvégeztük; a méréseket az 5. példában ismertetett eljárással végeztük.

Laboratóriumi mérések

A 0. és 15. héten vérmintákat vettünk.

A következő laboratóriumi méréseket végeztük.

Hematológiai paraméterek: hemoglobin, hematocita, eritrocita, leukocita, trombocita.

Májparaméterek: bilirubin, alkáli-foszfátok, laktát-dehidrogenáz (LDH), aszpartát-aminotranszferáz (SGOT/ASAT).

Veseparaméter: kreatinin.

Anyagcserefaktorok: koleszterin (összes és HDL).

A klinikai-kémiai elemzést a The Medical Laboratories, Koppenhága, Dánia végezte jól ismert rutin-eljárásokkal.

Statisztikus mérések

A 15 kezelés hatékonyságmérésének legfontosabb paramétere a tömegcsökkenés.

További paraméterek a klinikai-kémiai elemzési eredmények, ADR, a szisztolikus és diasztolikus vérnyomásértékek és a szívverési sebesség.

A kapott adatok tipikusan úgynevezett ismételt mérési profilok, amelyek elemzését hagyományos (köznapi néven t-teszt), valamint Kenward által ismertetett eljárással (35) végeztük. Ez utóbbi eljárás lényege, hogy egy adott időre jellemző tömeget egy vagy két korábbi mérési periódustól származó tömeg ismeretében adjuk meg. Az egyik vagy másik eljárással kapott eltérések a kezelés lehetséges hatásának tulajdoníthatók, és az eljárással így az adatok tényleges alakulása követhető. Az eljárás előnye, hogy a vizsgálat független, és a hagyományos t-teszt vizsgálatnál sokkal érzékenyebb. A statisztikus elemzést a tömegadatok következő átalakításával végeztük:

$d_i = \log_{10}(\text{tömeg}_i / \text{tömeg}_0)$, amelyben d_i jelentése az 1. hétre transzformált változó, \log_{10} a 10-es alapú logaritmus, tömeg_i az 1. héten mért tömeg, tömeg_0 a 0. héten mért tömeg.

A transzformálás azért szükséges, mert a nagyobb mértékben túlsúlyos páciensek tömegcsökkenése nagyobb, mint a kisebb mértékben túlsúlyosaké.

Az adatok ilyen, úgynevezett előstrukturás meghatározása eredményeként azt kapjuk, hogy a hetek eredményei között erős, csak kis mértékben csökkenő korreláció van, és a heteken keresztül mért változás növekvő mértékű. Az ilyen körülmények között mért variációelemzés nagyon nehéz.

A probléma áthidalására egy adott személy új mérési eredményei várható értékének meghatározásához nagyszámú legutolsó mérési eredményt alkalmaztunk. A korábbi mérésekből szükséges eredmények számát az úgynevezett előstruktúra mérete határozza meg. A méret meghatározását az inverz korrelációs mátrix alkalmazásával végezzük. Az előstruktúra mérete a mátrixban lévő, tekintélyes méretű szekunder átlók számából határozható meg. A jelen vizsgálat esetén az elfogadható méret 2, ami azt jelenti, hogy a vizsgálatához két korábbi mérési eredményei szükségesek. Az 1. és 3. heti

mérések emiatt különlegesek, mivel ezeknél korábbi mérés nem volt, vagy csak egy volt.

A kezelés hatásának vizsgálata azonban még így is független maradt. A következő típusú adatokat vettük figyelembe:

- 5
- az (1. heti tömeg/0. heti tömeg) logaritmus;
 - az 1. heti szisztolés vérnyomás – a 0. heti szisztolikus vérnyomás;
 - az 1. heti diasztolés vérnyomás – a 0. heti diasztolikus vérnyomás;
 - 10
 - az 1. heti szívverési sebesség – a 0. heti szívverési sebesség.

Mindegyik mérés alkalmával és az előstruktúra alkalmazásakor hagyományos t-teszt vizsgálatot is végeztünk.

Kardiovaszkuláris adatelemzés

A szisztolikus és diasztolikus vérnyomás és szívverési sebesség elemzést a fentiekben ismertetett eljárással, azaz minden méréskor a szokásos t-teszt és egy módosított t-teszt vizsgálatot végeztük.

- 20
- Az előstruktúra a fentieknek megfelelően feltehetően itt is annyi, mint a tömegnél, azaz kettő.

2.

ADR-elemzés

- 25
- A kezelésenkénti ADR-számot és az ADR-es páciensek elemzését X^2 -teszttel végeztük. Az elemzés átfogja az ADR-ek teljes folyamatát a hetenkénti ADR-es és ADR-nélküli páciensek számát és a különböző szervrendszerekben lévő ADR-eket.

Klinikai-kémiai adatelemzés

- 30
- A vizsgálatához tartozó és a 15. heti értékeket egyszerű t-teszttel (SAS PROC t-teszt) elemeztük. A 15. és 0. heti értékek közötti különbségeket is egyszerű t-teszttel (SAS PROC Univariate) vizsgáltuk.

Demográfias adatelemzés

- 35
- A kezelt csoportok között mutatkozó demográfiai adatkülönbségeket (azaz a kísérlet kezdeti értékeit) t-teszttel (SAS PROC t-teszttel) vizsgáltuk.

Eredmények

Tömegcsökkenés

- 40
- A testtömeg 15 hetes kezelés utáni az Isomeride csoportban a kezdeti testtömeg 92,0%-ára, az EFK-csoportban 90,5%-ára csökkent. Ez a csökkenés az Isomeride csoportban 6,9 kg, az EFK csoportban 8,3 kg volt. A páciensek tömegadatait a 15. táblázatban foglaljuk össze.

15. táblázat

A vizsgált páciensek tömegadata az összes páciensre vonatkozó értékhatékonysági adatokkal

Tömeg (kg)		Kezelés	
		Izomerid	EFK
00. hét	N	43	38
	átlag	90,39	90,87
	szórás	13,84	12,00
01. hét	N	43	38
	átlag	88,88	88,69
	szórás	13,71	12,28

15. táblázat (folytatás)

Tömeg (kg)		Kezelés	
		Izomerid	EFK
03. hét	N	43	38
	átlag	87,14	87,56
	szórás	13,65	12,50
06. hét	N	43	38
	átlag	85,79	86,07
	szórás	14,02	12,69
09. hét	N	43	38
	átlag	84,80	84,73
	szórás	13,94	12,96

Tömeg (kg)		Kezelés		
		Izomerid	EFK	
5	12. hét	N	43	38
		átlag	83,80	83,43
		szórás	14,13	13,02
10	15. hét	N	43	38
		átlag	83,46	82,53
		szórás	14,47	13,12

A 16. és 17. táblázatokban a t-teszt méreteket foglalkozunk össze.

15

16. táblázat

A 15 hetes kezelést befejező páciensek relatív tömegének logaritmusához szükséges t-teszt-méret. A t-teszt az adott időre vonatkozó szokásos t-teszt, a módosított t-teszt pedig az előstruktúra alkalmazásával számított t-teszt.

A zárójelben lévő értékek a tesztek p-értékeit mutatják.

Hét	01.	03.	06.	09.	12.	15.
Izomerid	43	43	43	43	43	43
EFK	38	38	38	38	38	38
t-teszt	2,53 (0,0133)	0,20 (0,8452)	0,26 (0,7944)	0,70 (0,4843)	0,88 (0,3891)	1,25 (0,2163)
Módosított t-teszt	2,53 (0,0133)	-2,42 (0,0176)	0,09 (0,9267)	1,24 (0,2203)	1,39 (0,1700)	1,57 (0,1201)

17. táblázat

Az adott időszakban részt vett páciensek relatív tömegének logaritmusához szükséges t-teszt-méret. A t-teszt az adott időre vonatkozó szokásos t-teszt, a módosított t-teszt pedig az előstruktúra alkalmazásával számított t-teszt.

A zárójelben lévő értékek a tesztek p-értékeit mutatják.

Hét	01.	03.	06.	09.	12.	15.
Izomerid	51	51	51	49	47	46
EFK	50	47	44	41	41	40
t-teszt	1,80 (0,0746)	0,23 (0,8175)	0,29 (0,7742)	0,96 (0,3403)	0,92 (0,3615)	1,41 (0,1623)
Módosított t-teszt	1,80 (0,0746)	-1,99 (0,0489)	0,28 (0,7838)	1,68 (0,0963)	1,20 (0,2339)	1,79 (0,0780)

Általában azt mondhatjuk, hogy mindkét kezelés után tömegcsökkenés mutatkozott. A 15 hetes kezelést befejező páciensek esetén egy hét után az Izomeride csoportban lényegesen nagyobb tömegcsökkenés volt, mint az EFK csoportban ($p=0,013$). A harmadik héten az Izomeride csoportnál sokkal nagyobb tömegcsökkenés mutatkozott, mint az EFK csoportnál. A különbség azoknál a pácienseknél volt a legfeltűnőbb, akik befejezték a 15 hetes vizsgálatot (módosított t-teszt, $p=0,018$).

A 15. héten, az egész kísérlet tényleges befejezésekor az EFK csoportnál mutatkozott nem jellemző tömegcsökkenés.

50 A testtömeg mutató szám (BMI) ≥ 30 értékkel jellemezhető páciensek tömegcsökkenése.

A BMI meghatározása

$$\text{BMI} = \frac{\text{testtömeg (kg)}}{\text{magasság (m)}^2}$$

55 A különböző egyedek túlsúly-összehasonlításához a BMI akkor alkalmas, ha az adott populáció egyedeinek magasságváltozása kicsi. A normális tartománya $20-25 \text{ kg/m}^2$, a BMI alapján számított I. fokozatú túlsúlyos egyedeknél $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, a II. fokozatú túlsúlyos egyedeknél $30-40 \text{ kg/m}^2$ és a rendkívül túlsúlyos

egyedeknél >40 kg/m. A férfiak 20%-os túlsúlya körülbelül $26,4$ kg/m², a nők 20%-os túlsúlya körülbelül $25,8$ kg/m² BMI értékek felel meg.

Az elemzést az elhízott vagy nagyon elhízott, azaz BMI ≥ 30 kg/m² értékű egyedekre folytattuk le. A kísérletben részt vevő páciensek közül 59 BMI értéke ≥ 30 kg/m²; ezek közül 29 az Isomeride, 30 az EFK csoporthoz tartozott. A 15 hetes kezelés után az Isomeride csoport átlagos testtömege a kezdeti érték 92,6%-a, és az EFK csoport átlagos testtömege a kezdeti érték 90,1% volt. Ezek az értékek az Isomeride csoportban 7,0 kg átlagos tömegcsökkenésnek, az EFK csoportban 9,0 kg átlagos tömegcsökkenésnek feleltek meg. A 15 hetes kezelés végén az EFK csoport tömegcsökkenése lényegesen jobb volt, mint az Isomeride csoporté (módosított t-teszt, $p=0,032$).

Biztonsági mérések

50 páciens ADR tüneteiről panaszkodott; ebből 43% az Isomeride, 54% az EFK csoporthoz tartozott.

A legtöbb ADR panasz az 1. héten fordult elő; 16 az Isomeride, 19 az EFK csoportban ($p=0,48$). A 3. héten az Isomeride csoportban 14, az EFK csoportban 7 páciens panaszolt ADR tüneteket ($p=0,13$). A kísérlet további részében csak néhány ADR panasz fordult elő, és a csoportok között nem volt különbség.

A két csoport ADR panaszai között különbség volt. Az EFK csoport gyakran álmatlanság, hányinger, remegés és nyugtalanság tüneteket, míg az Isomeride csoport hányinger, szomjúság, szédülés, fáradtság és paraszteriás tüneteket mutatott. Az EFK csoportban többen panaszkodtak nyugtalanságról, szívdobogásról mint az Isomeride csoportban ($p=0,04$), míg az Isomeride csoport gyomor- és bélrendszeri tüneteiről panaszkodott.

Vérnyomás

A szisztolikus vérnyomás a 15 hetes kezdés után az EFK csoportban 10,6 Hgmm-rel ($p=0,0001$), és az Isomeride csoportban 7,8 Hgmm-rel ($p=0,001$) csökkent. A két csoport között nem volt különbség.

Laboratóriumi mérések

A 15 hetes kezelés után mindkét csoport összes szérumszékletin értéke csökkent. A csökkenés az Isomeride csoportban 0,64 mmol/liter ($p=0,0001$) és az EFK csoportban 0,36 mmol/liter volt. A csoportok között nem volt különbség ($p=0,14$).

Következtetés

A 20–80%-ban túlsúlyos páciensek EFK-val való kezelése hatásos és biztonságos alkalmazást nyújt. Az EFK-val kezelt páciensek testtömege kezdeti testtömegük 90,5%-ára, míg az Isomeride-del kezelt páciensek testtömege kezdeti testtömegük 92,5%-ára csökkent ($p=0,12$). Ez az EFK csoportban 8,3 kg, az Isomeride csoportban 6,9 kg csökkenést jelentett. A páciensek egy alcsoportjában, azaz a BMI ≥ 30 kg/m² értékkel jellemezhető csoportban (59 páciens) az EFK csoport kezdeti testtömegének átlagos csökkenése 90,1% (9,0 kg), az Isomeride csoporté 92,6% (7,0 kg) volt, és a két csoport között nagyon jellemző eltérés ($p=0,03$) mutatkozott. A fentiek szerint tehát a 20 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazó EFK-tablettákkal

végzett kezelés az Isomerid kapszulákkal végzett kezeléshez képest elhízottság ellen kiváló eredménnyel alkalmazható.

Emellett a 15 hetes kezelés után a szérumszéklet tartalom is csökken.

9. példa

A kétszeres vak, placebo-kontrollált kísérletet elhízott nők efedrin/koffein kombinált tablettákkal, valamint energiaszegény diétával megvalósított kezelésének termogén stimulációs hatásvizsgálatára végeztük.

A kísérlet célja efedrin/koffein kombinált termogén/anoretikus tablettákkal végzett kezelés elhízott nők energiafelvételére és 24 órás energiafelhasználására kifejtett hatásának vizsgálata. A kísérletet 40 elhízott nő részvételével, kétszeresen vak, véletlenszerűen hatóanyaggal, illetve placebóval kezelt csoportban végeztük. Együttal tanulmányoztuk az adott esetben a fehérjekatabolizmusra kifejtett β -adrenergikus stimulációt, valamint a testanyagok összetételét is. A 24 órás energiafelhasználást a lélegeztető kamrában mértük úgy, hogy az első napon diéta nélküli mérést a 8 hetes kezelés után energiaszegény diétás mérést végeztünk.

A kísérletben 40, 18–60 éves, 30–80%-ban túlsúlyos nőt vizsgáltunk (a túlsúly meghatározása a Metropolitan Life Insurance Table, 1983) alkalmazásával történt). A páciensek a kísérletről való előzetes tájékoztatás után a kísérletben való részvételükhöz hozzájárulásiukat adták.

Kizárási feltételek

1. Magas vérnyomású páciensek (diasztolikus vérnyomás több, mint 130 Hgmm).

2. Terhes vagy szoptató nők.

3. Pszichózis gyógyszerfüggő vagy alkoholistá páciensek.

4. Inzulinnal kezelt, Adisson-kóros, Cushing-kóros, hipo- vagy hipertiroidizmusban vagy egyéb endokrinológus betegségben szenvedő páciensek.

5. Elhízás ellen sebészeti beavatkozáson átesett páciensek.

6. A közismerten energiaegyensúly-befolyásoló hatású gyógyszerekkel kezelt páciensek.

7. A kísérletet megelőző két hónapban szájon át fogamzásgátlószert szedő páciensek.

8. A kísérletet megelőző két hónapban több mint 8 kg testtömegcsökkenést elért páciensek.

9. Abnormális laboratóriumi vizsgálati eredményekkel rendelkező páciensek.

Az alkalmazott kezelés

A: Az 1C. példa szerinti eljárással előállított, 20 mg efedrin-hidrokloridot és 200 mg koffeint tartalmazó kombinált tabletták.

B: Hatóanyagot nem tartalmazó placebo.

A tabletták külalakja, íze és tömege azonos volt.

A tabletták alkalmazása: naponta háromszor, szájon át, 400 ml csapvízzel.

A kezelést a (34) irodalmi hivatkozás szerinti diétás alakelveknek megfelelően 0,222 MJ/nap energiatartalmú diétás étrenddel kombináltuk.

A kezelt csoportok mindegyikéhez (A és B csoportok) 20–20 páciens tartozott, a páciensek a lélegeztető kamrában való tartózkodás előtti 24 órában 1,23 kJ/sovány testtömeg (LBM=lean body mass) diétát tartottak, és az energiafelhasználást közvetett kalimetriás eljárással mértük. A kamrában való tartózkodás idején a páciensek szabványosított, étkezést és például biciklizést is magában foglaló programot folytattak.

Az EFK-val és placebóval végzett kezelést a lélegeztető kamrában való 24 órás tartózkodás után kezdtük el. A lélegeztető kamrában még két mérést végeztünk, az egyiket a kezelés első napján, a másikat 8 héttel később. Ezen túlmenően minden héten testtömeg, vérnyomás és szívverési sebesség mérést végeztünk, és a 2., 4., 6. és 8. héten vérmintákat vettünk.

A kapott adatokkal statisztikus elemzést, például több-faktor változó analízist végeztünk, és a kapott eredményeket a két csoport energiafelhasználásának összehasonlítására alkalmazzuk.

10. példa

Ebben a kísérletben sertések hús és zsír testösszetételének, efedrin/koffein kombinációs készítmény és a készítmény alkalmazásával társított diéta hatására történő változását vizsgáltuk. A készítmény alkalmazása szájon át történt.

A vizsgálatot 5×5 faktoriális 5 kezelt csoporttal végeztük. Kísérleti állatokként 6 ártányból álló 5 csoportot alkalmaztunk, ezek 60–100 kg testtömegű (Dán szabadföldi és Yorkshire keresztezés) állatok voltak.

Az ártányok azért alkalmasabbak kísérleti állatokként, mint a kocák vagy a nem herélt kandisznók, mert több zsírt tartalmaznak, és így, ha az EFK hatására csökken az egyébként zárt zsírképződés, a csökkenés mértéke könnyen meghatározható.

Az állatok száma

A vizsgálandó állatok számát a következő feltételekkel határoztuk meg:

1. Hústartalom-változás (σ): 7% és
2. a kísérlet 5%-os különbség (δ) meghatározására legyen alkalmas.

A kísérletben részt vevő állatok számának meghatározására a fenti feltételek figyelembevételével a következő (40):

$$n = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma_D^2 / \delta^2$$

Mivel a kísérletet hím alomtestvérekkel végeztük, a megfigyelések statisztikailag párosítottak voltak tekinthetők (40).

Ezért

$$\sigma_D = \sqrt{2} \times \sigma = \sqrt{2} \times 7$$

$$n = 10,5 \frac{(\sqrt{2} \times 7)^2}{5^2}$$

$$\text{és } (Z_\alpha + Z_\beta)^2 = 10,5$$

$$\text{és } \alpha = 0,05 \text{ és } \beta = 0,10$$

$$n = 6 \text{ állat/csoport.}$$

5 kezelendő csoport esetén a kísérleti állatok száma: $6 \times 5 = 30$.

Kétutas variációs számítás esetén a szabadsági fok a teljes középérték [1], almok [4], kezelések [4] és hiba [IC] között osztható meg.

Az alkalmazott kezelés

- 5 A kezelt csoportok mindegyikét (I., II., III., IV. és V.) megfelelő efedrin-hidroklorid/koffein kombinációval kezeltük. A poralakú kombinációs készítményt az étrendhez társítva alkalmaztuk. Az étrend összetételét a 18. táblázatban foglaljuk össze. A poralakú tápanyaghoz a felhasználás előtt különböző mennyiségű efedrin-hidrokloridot és koffeint adtunk, és azonnal összekevertük. Annyi hatóanyagot alkalmaztunk, hogy a táppor a kívánt EFK-mennyiséget tartalmazza. A sertések az egész kísérlet során szabadon táplálkoztak. Az optimális növekedéshez fogyasztott fehérjemennyiség a normálnál 17%-kal nagyobb volt. A nagyobb fehérjemennyiséget az indokolta, hogy ha az EFK a feltételezettnek megfelelően gyorsítja a fehérjeszintézist, azaz növeli a test húsállagát, a gyorsító hatás valószínűleg csak a normálnál nagyobb fehérjemennyiség mellett érvényesül, és eredményez optimális fejlődést.

18. táblázat

- 25 A különböző mennyiségű EFK hozzáadással alkalmazott táppor összetétele és kémiai összetétele

Összetétel	Tömeg%	Kémiai összetétel	Száraz anyag (%)
30 Árpa	51	nyers fehérje	21,4
Búza	20	zsír	5,0
Szójabab	24	nyers rost	4,7
35 Zsír	2		
Dikalcium-foszfát	1,7	NFE	62,7
CaCO ₃	0,7	lizin	1,07
40 Só	0,4	metionin+cisztin	0,74
Mikrovitamin-keverék	0,2	treonin	0,79

Kezelt csoport

- 45 A 6 alom ártányaiból 5 kezelt csoportot állítottunk össze: amelyeket növekvő EFK-mennyiséget tartalmazó tápporral etettünk a következőképpen:

I. Placebo-efedrin-hidroklorid- és koffeinmentes táplálék:

- 50 II. kilogrammonként 14 mg efedrin-hidrokloridot és 140 mg koffeint tartalmazó táppor (a következőkben a 14/130 mg EFK kifejezés az adott mennyiségű efedrin-hidroklorid és koffeint tartalmazó kombinált készítményre vonatkozik);

55 III. 28/280 mg EFK-tartalmú táplálék;

IV. 56/560 mg EFK-tartalmú táplálék;

V. 112/1120 mg EFK-tartalmú táplálék.

- 60 A körülbelül 80 kg-os ártányokat körülbelül 3 kg tápporral etettük (36, 37), és ebben az életöteg 1 kg-jára számolva 0/0, 0,5/5, 1,0/10, 2,0/20 és 4/40 mg EFK-t

adagoltunk. 60 kg-os élőtmeg esetén a tápporadag 2,7 kg/nap, míg 100 kg élőtmeg esetén 3,5 kg/nap volt (36, 37). Ezek a számok azt jelentik, hogy az élőtmeg 1 kg-jára megadott táppormennyiség a kísérlet során va-

lamennyit változott. A kezelés mennyiségi adatait a 19. táblázatban foglaljuk össze. A sovány húsállományban kifejezett különbség kisebb, mert ebben az időszakban a zsírképződés nő (36, 37).

19. táblázat

A testtömeg kg-onként adagolt EFK mennyiségváltozása a kísérlet során

Elfogyasztott napi mennyiség (mg/kg testtömeg)						
Kezelt csoport	Efedrin-hidroklorid koffein (A*)		Efedrin-hidroklorid koffein (B*)		Efedrin-hidroklorid koffein (C*)	
I.	0	0	0	0	0	0
II.	0,63	6,3	0,53	5,3	0,49	4,9
III.	1,26	12,6	1,05	10,5	0,98	9,8
IV.	2,52	25,2	2,1	21,0	1,96	19,6
V.	5,04	50,4	4,2	42,0	3,92	39,2

(A*) 60 kg testtömeg; 2,7 kg/nap számolt tápporbeadás;

(B*) 80 kg testtömeg; 3,0 kg/nap számolt tápporbeadás;

(C*) 100 kg testtömeg; 3,5 kg/nap számolt tápporbeadás.

A mennyiség tartományok azon a humán kísérleti eredményen alapulnak, amelyben egy kg testtömegre számolva napi háromszor alkalmazott 20/200 mg EFK, azaz 0,5–0,7 mg efedrin-hidroklorid és 1,5–2,3 mg koffein bizonyult hatásosnak.

Ismeretes, hogy növendék sertéseknél 3 ppm mennyiségben alkalmazott salbutamol (3 mg/kg táppor) a zsírképződést csökkenti és a fehérjeképződést növeli (38, 39). Asztma elleni humán kezeléskor az efedrinre javasolt mennyiség körülbelül tízszer nagyobb, mint a salbutamolra javasolt.

Feltételezhető, hogy sertések esetén az optimális EFK-válasz a javasolt tartománynál következik be.

A kísérletet úgy végeztük, hogy a sertések tömegét és a beadagolt táppor mennyiségét naponta feljegyeztük. A napi tömegnövekedést, tápporfelvételt és táplálékhasznosítást a heti adatokból számoltuk.

Levágás

A 100 kg testtömeget elért sertéseket szén-dioxid-atmoszférában elkábítottuk, és levágtuk. A vágott állatot a következő részekre bontottuk: hús, bőr alatti zsír, izomközi zsír, bőr és csont. Lemértük az utolsó hosszú háti borda keresztmetszetét is (53). Ezzel az eljárással meghatározhatjuk a levágott állat különböző anatómiai részeinek teljes testtömegéhez viszonyított tömegarányát, valamint zsírszövetállomány/soványhúsállomány tömegarányát.

Az így kapott adatok valamilyen statisztikus eljárással, például multifaktor-változó elemzéssel elemezhető, és az 5 csoport testhús- és zsirtartalma meghatározható.

Az előzőekben hivatkozott irodalmi helyeket az alábbiakban adjuk meg.

1. Council on Scientific Affairs (1988). Treatment of obesity in adults. *JAMA* 260, 2547–48.
2. Dulloo, A. and D. S. Miller (1989). Ephedrine, caffeine and aspirin: „Over-the-counter” drugs that

interact to stimulate thermogenesis in the obese. *Nutrition* 5, 7–9.

3. Astrup, A. V. (1989). Treatment of obesity with thermogenic agents. *Nutrition* 5, p. 70.

4. Astrup A. (1986). Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympatomimetic stimulation. *Acta Endocrinol.* 112, suppl. 278, 1–32.

5. Hollands, M. A., J. R. S. Arch and M. A. Cowthorne (1981). A simple apparatus for comparative measurements of energy expenditure in human subjects: The thermic effect of caffeine. *Am. J. Clin. Nutr.* 34, 2291–2294.

6. Astrup, A., J. Bülow, J. Madsen and N. J. Christensen (1985). Contribution of BAT and skeletal muscle to thermogenesis induced by ephedrine in man. *Am. J. Physiol.* 248, E 507–514.

7. Astrup, A. (1987) Reduced energy expenditure contributes to obesity in predisposed individuals: Implications for treatment with thermogenic agents. *J. Obes. Weight Reg.* 6, 3–20.

8. Dulloo, A. G. and D. S. Miller (1986). The thermogenic properties of ephedrine/methylxanthine mixtures: Human studies. *Int. J. Obesity* 10, 467–481.

9. Cesari, H. P., R. Pasquali, F. Casimirri, N. Melchionda, C. Stefanini and A. Raitano (1989). The therapeutic dilemma of ephedrine in obesity and the inefficacy of caffeine. *Int. J. Obesity* 13, Suppl. 1, 152.

10. Eriksen, N. (1982). U. K. Patent 2004183B.

11. Editorial (1984). *Drug Treatment*, July 1984, 43–51.

12. Sebok, M. (1985). A double-blinded placebo-controlled, clinical study of the efficacy of a phenylpropanolamine/caffeine combination product as an

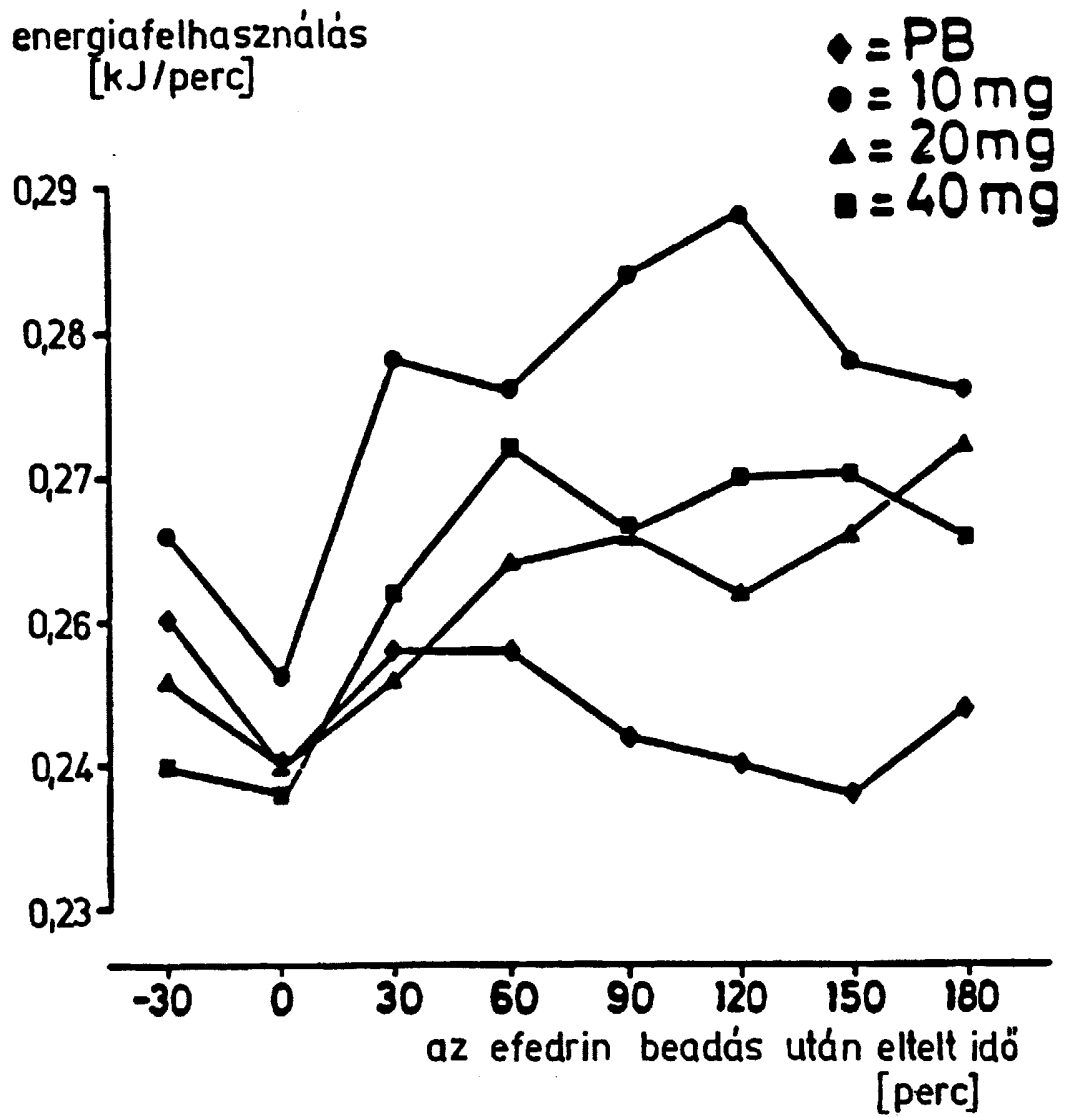
- aid to weight loss in adults. *Curr. Ther. Res.* 37, 701-708.
13. Goth, A. (1981). *Medical Pharmacology*, 10th. Ed., Mosby Publ., U. S. A. p. 190ff.
 14. Arch, J. R. S., A. T. Ainsworth, M. A. Cawthorne, V. Piercy, M. V. Sennitt, V. E. Thody, C. Wilson and S. Wilson (1984). *Nature*, 309, 163-165.
 15. Reminton's *Pharmaceutical Sciences*, 16th. Ed. (1980), Mack Publishing Company, Easton, U. S. A.
 16. Durmin, J. V. G. A. and J. Womersley (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. *Br. J. Nutr.* 32, 77-97.
 17. Jecquier, E. (1987). Energy metabolism in the human body. In Bender, A. E. and L. J. Brookes (eds.): *Body weight control*, Churchill Livingstone, 17.
 18. Segal, K. R. (1987). Comparison of indirect calorimetric measurements of resting energy expenditure with a ventilated hood facemask, and mouth piece. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 1420-1423.
 19. Scholander, P. F. (1947). Analyses for accurate estimation of respiratory gases in one-half cubic centimeter samples. *J. Biol. Chem.* 167, 235.
 20. Weir, J. B. de V. (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.* 109, 1-9.
 21. Garby, L. and A. Astrup (1987). The relationship between the respiratory quotient and the energy equivalent of oxygen during simultaneous glucose and lipid oxidation and lipogenesis. *Acta Physiol. Scand.* 129, 443-444.
 22. Laurell, S. and G. Tibbling (1967). Colorimetric microdetermination of free fatty acids in plasma. *Clin. Chim. Acta*, 16, 57-62.
 23. Bergmayer, H. V. and E. Bernt. Bestimmung mit Glucoseoxydase und Peroxydase (1970). In Bergmayer H. V. (ed.): *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, 1172-1181.
 24. Laurell, S. and G. Tibbling (1966). An enzymatic fluorometric micromethod for the determination of glycerol. *Clin. Chim. Acta* 13, 317-322.
 25. Noll, F. (1974) L(+)-Lactate. Determination with LDH, GPT and NAD. In Bergmeyer H. V. (ed.): *Methods of enzymatic analysis*, 2nd ed., Academic Press, New York, 1475.
 26. Giegel, J. L., A. B. Ham and W. Clema (1975). Manual and semi-automated procedures for measurement of triglyceride in serum. *Clin. Chem.* 21, 1575-1581.
 27. Christensen, N. J., P. Vestergaard, T. Sørensen and O. J. Rafealsen (1980). Cerebrospinal fluid adrenaline and noradrenaline in depressed patients. *Acta Psychiat. Scand.* 61, 178-182.
 28. Brown, B. W. and M. Hollander (1977). *Statistics, a biochemical introduction*, John Wiley & Son, New York, 261-292.
 29. Willems, H. J. J., A. van der Horst, P. N. F. C. de Goede and G. J. Haakmeester (1985). Determination of some anticonvulsants, antiarrhythmics, benzodiazepines, xanthines, paracetamol and chloramphenicol by reversed phase HPLC. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* 7, 150.
 30. Lurie, I. S. (1981). Improved isocratic mobile phases for the reverse phase ion-pair chromatographic analysis of drugs of forensic interest. *J. Liq. Chromatogr.* 4, 339.
 31. Lai, C. M., R. G. Stoll, Z. M. Look and A. Jacobi (1979). Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. *J. Pharm. Sci.* 68, 1243.
 32. Nelder, J. A. and R. Mead (1965). *Comput. J.* 7, 308.
 33. Andersen, T., O. G. Backer, A. Astrup and F. Quaade (1986). *Nutrition* 2, 83-86.
 34. Quaade, F. and A. Astrup (1988). Is a good quality of life compatible with a slimming diet? What can we do to make dieting easier for the obese. *Medicographica* 10, 21-23.
 35. Kenward, M. G. (1987). A method for comparing profiles of repeated measurements. *Appl. Statist.* 36, 296-308.
 36. Whittemore, C. T., Tullis, J. B. & Emmans, G. S. 1988. Protein growth in pigs. *Anim. Prod.* 46, 437-445.
 37. Donker, R. A., Den Harlog, L. A., Brascamp, E. W., Merks, J. W. M., Noordewier, G. J. & Buiting, G. A. J. 1986. Restriction of feed intake to optimize the overall performance and composition of pigs. *Livest. Prod. Sci.* 15, 353-365.
 38. Oksbjerg, N., Blackshaw, A., Henckel, P., Fernandez, J. A. F. & Agengaard, N. 1990. Alterations in protein accretion and histochemical characteristics of the M. longissimus dorsi in pigs caused by salbutamol (a β -adrenergic agonist). *Acta Agric. Scand.* (submitted).
 39. Warriss, P. D., Kerstin, S. C., Rolph, T. P. & Brown, S. N. 1990. The effects of the beta-adrenergic agonist salbutamol on meat quality in pigs. *J. Anim. Sci.* 68, 128-136.
 40. Snedecor, G. W. & Cockran, W. G. *Statistical Methods*. Sixth edition. Ames, Iowa, USA.
 41. Jensen, K. B., Danø, P. Draby, N., Hansen, S. H. & Kanstrup, J. 1980. Helsingør-pillen som slankemiddel. *Ugeskr. Lager*, 1499-1501.
 42. Williams, P. E. V. 1987. The use of β agonists as a means of altering body composition in livestock species. *Nutrition Abstracts and Reviews* (Series B). 57, 453-464.
 43. Hanrahan, J. P. 1987. Beta-agonists and their effects on animal growth and carcass quality. *Elsevier Applied Science*, London and New York.
 44. Anderson, D. B., Veenhuizen, E. L., Waitt, W. P. Paxton, R. E. and Young, s.s. 1987. The effect of dietary protein on nitrogen metabolism, growth performance and carcass composition of finishing pigs fed ractopamine. *Federation Proceedings*. 1021 (Abstract).
 45. Warriss, P. D. Kestin, S. C., Rolph, T. P. and Brown, S. N. 1990. The effects of the beta-adrenergic agonist salbutamol on meat quality in pigs, *J. Anim. Sci.* 68, 128-136.

46. Buttery, P. J. and Dawson, J. H. 1987. The mode of action of beta-agonists as manipulators of carcass composition. In „Beta-agonists and their effects on animal growth and carcass quality”. *Elsevier Applied Science*, London and New York, 29–44.
47. Veenhuizen, E. L. Schmiegel, K. K., Waitt, W. P. and Anderseon, D. B. 1987, Lipolytic growth, feed efficiency, and carcass responses to phenethanolamines in swine. *J. Anim. Sci.* 65, 130.
48. Peterla, T. A., Richs, C. A. and Scanes, C. G. 1987. Comparison of effects of β agonists and recombinant bovine somatotropin on lipolysis and lipogenesis in ovine adipose tissue. *J. Anim. Sci.* 65, 278.
49. Peterla, T. A., Richs, C. A. and Scanes, C. G. 1988. Cimaterol, α -, β -adrenergic agonist, directly affects lipolysis and lipogenesis in porcine adipose tissue *in vitro*. *J. Anim. Sci.* 66, 249.
50. Thornton, R. F., Tume, R. K., Payne, G., Larsen, T. W., Johnson, G. W., and Hohenhaus, M. A., 1985. The influence of the β_2 -adrenergic agonist, clenbuterol, on lipid metabolism and carcass composition of sheep. *Proc. New Zealand Soc. Anim. Prod.* 45, 97–101.
51. Adeola, O., Ball, A. O., Young, L. G., 1989, Ractopamine stimulates porcine myofibrillar protein synthesis, *J. Anim. Sci.* 67, Suppl. 1, 191.
52. Wilson, M. A. Zhong, C., Forsberg, N. E., Dalrymple, R. H. and Ricks, C. A. 1988. Effects of cimaterol on protein synthesis protein degradation, amino acid transport and acetate oxidation in sheep external intercostal muscle. *Nutrition Research* 8, 1287–1296.
53. EEC 1979. Development of uniform methods for pig carcass classification in the EEC Document VI/5804/78 rev.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

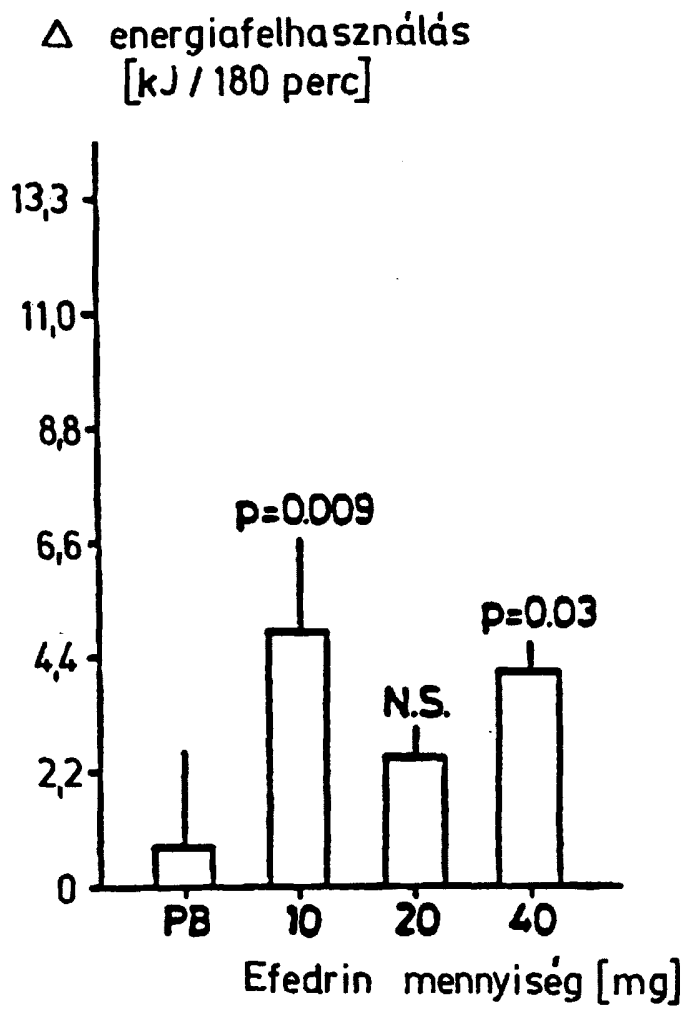
- 5 1. Fogyasztó hatású gyógyszerkészítmény, mely efedrint és koffeint vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, komplexeit vagy előgyógyszereit tartalmazza 1:8–1:24 tömegarányban gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal együtt.
- 10 2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, mely az efedrint és a koffeint vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, komplexeit vagy előgyógyszereit 1:8–1:20, előnyösebben 1:8–1:18, még előnyösebben 1:10–1:16, legelőnyösebben 1:12 tömegarányban tartalmazza.
- 15 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, mely efedrinszéntként L-efedrint tartalmaz, melyet a következők közül választhatunk: (1R,2S)-2-metil-amino-1-fenil-1-propanol, (1S,2R)-2-metil-amino-1-fenil-1-propanol és gyógyászatilag elfogadható sói, komplexei vagy előgyógyszerei és ezek kombinációi.
- 20 4. Eljárás fogyasztó hatású gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy efedrint és koffeint vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, komplexeit vagy előgyógyszereit gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal keverünk össze.
- 25 5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az efedrint és a koffeint vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, komplexeit vagy előgyógyszereit 1:8–1:20, előnyösebben 1:8–1:18, még előnyösebben 1:10–1:16, legelőnyösebben 1:12 tömegarányban alkalmazzuk.
- 30 6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy efedrinszéntként L-efedrint alkalmazunk, melyet a következők közül választunk: (1R,2S)-2-metil-amino-1-fenil-1-propanol, (1S,2R)-2-metil-amino-1-fenil-1-propanol és gyógyászatilag elfogadható sói, komplexei vagy előgyógyszerei és ezek kombinációi.
- 35

A



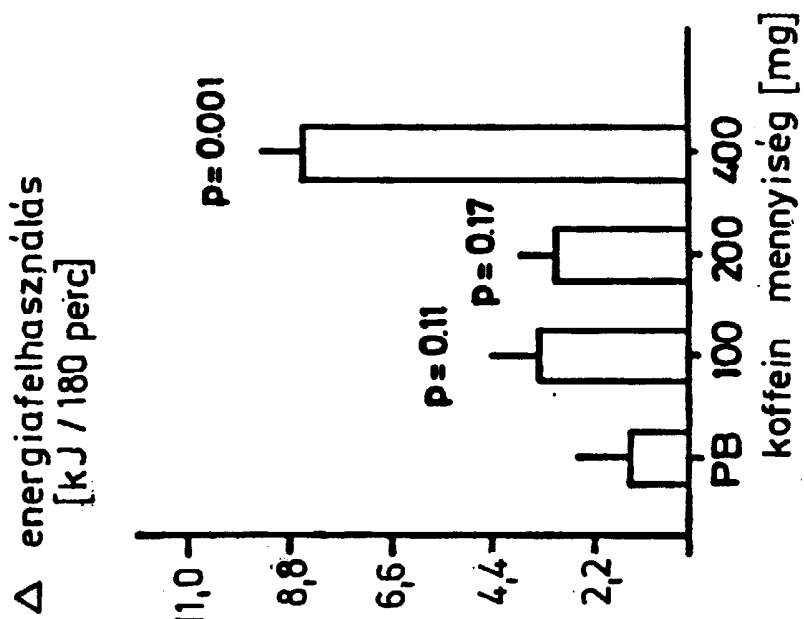
1A. ábra

B

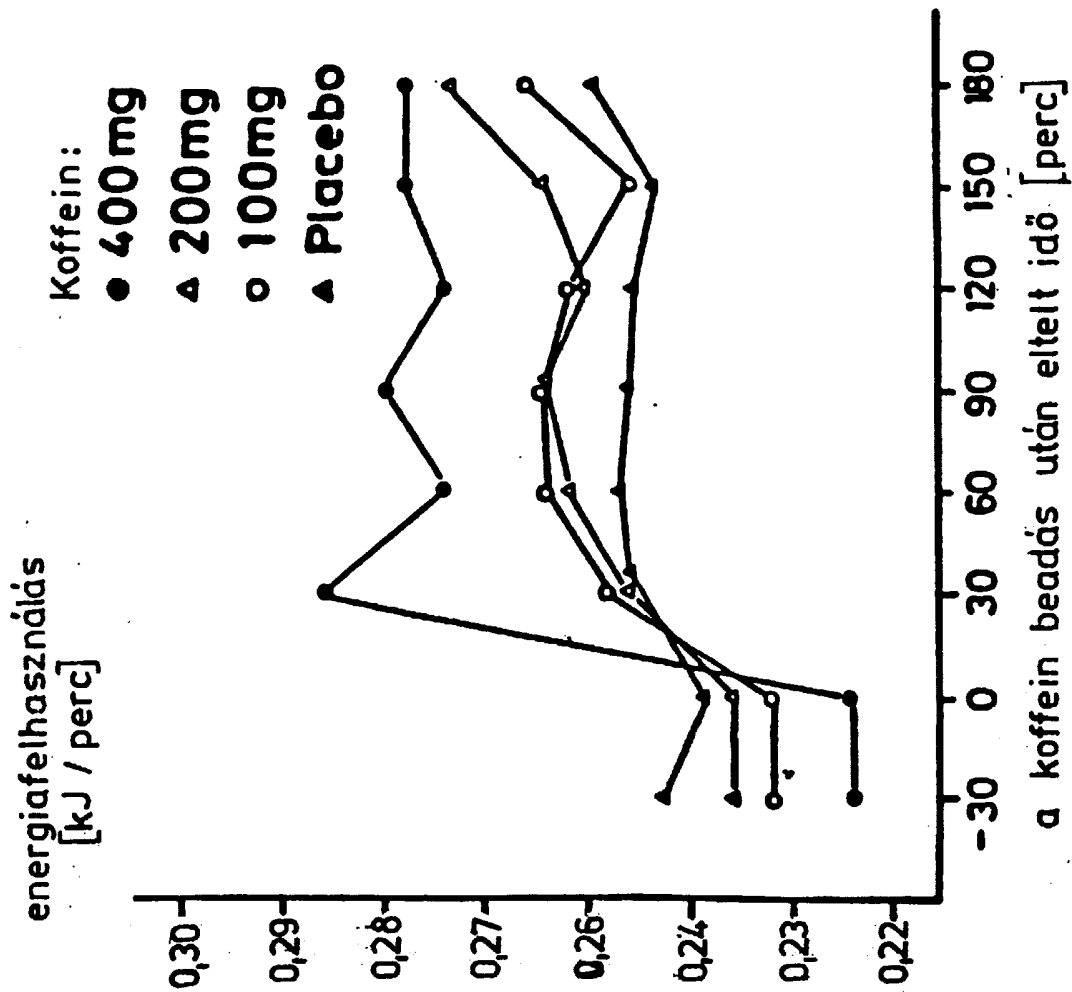


1B. ábra

B

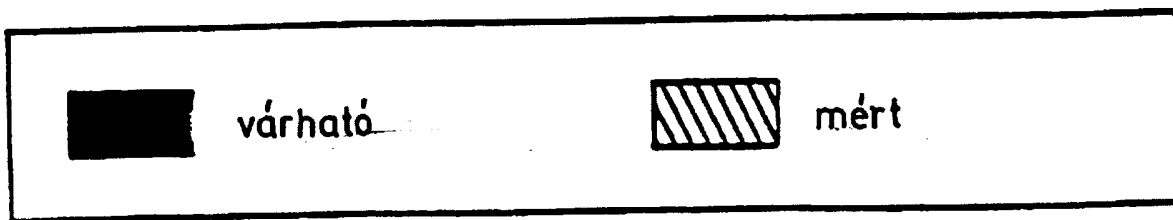
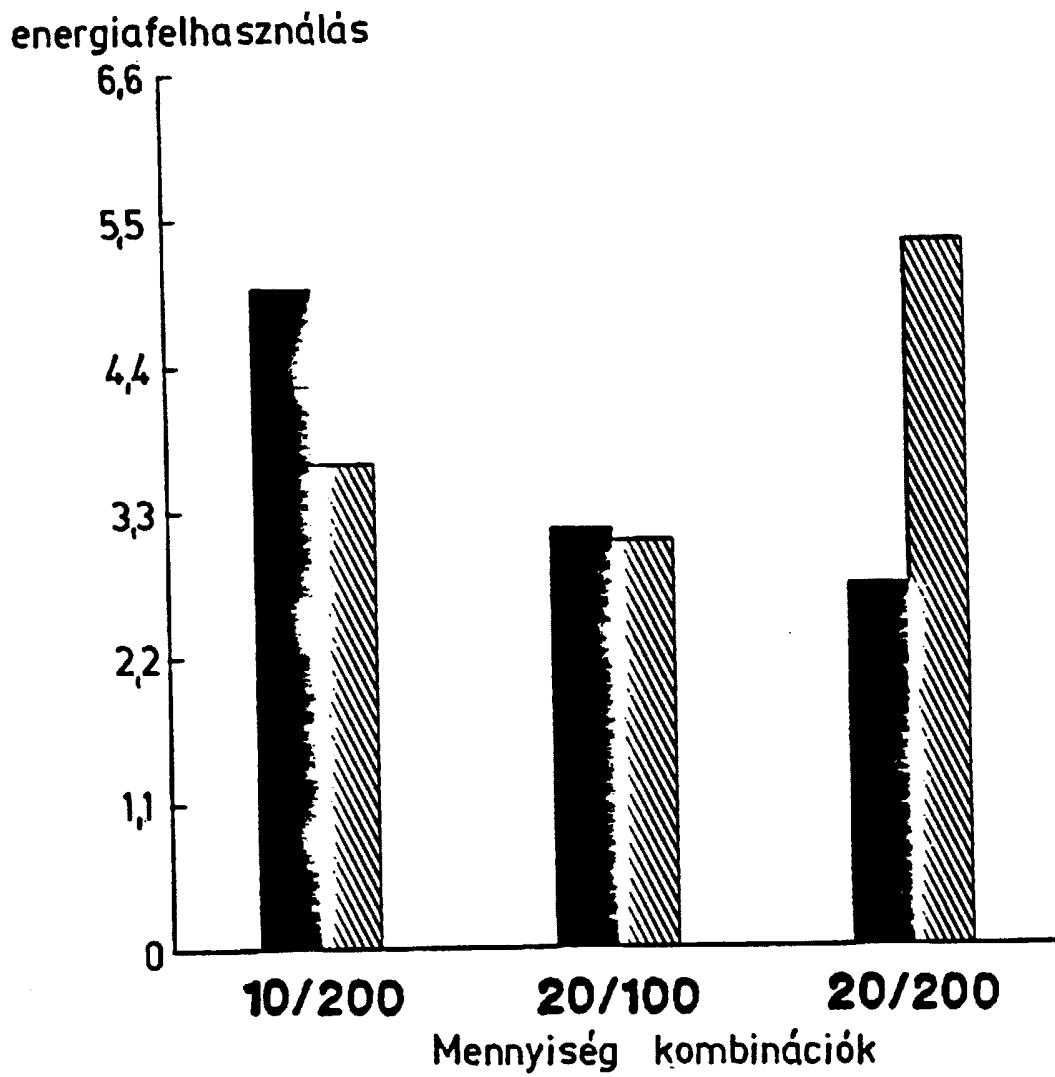


A



2. ábra

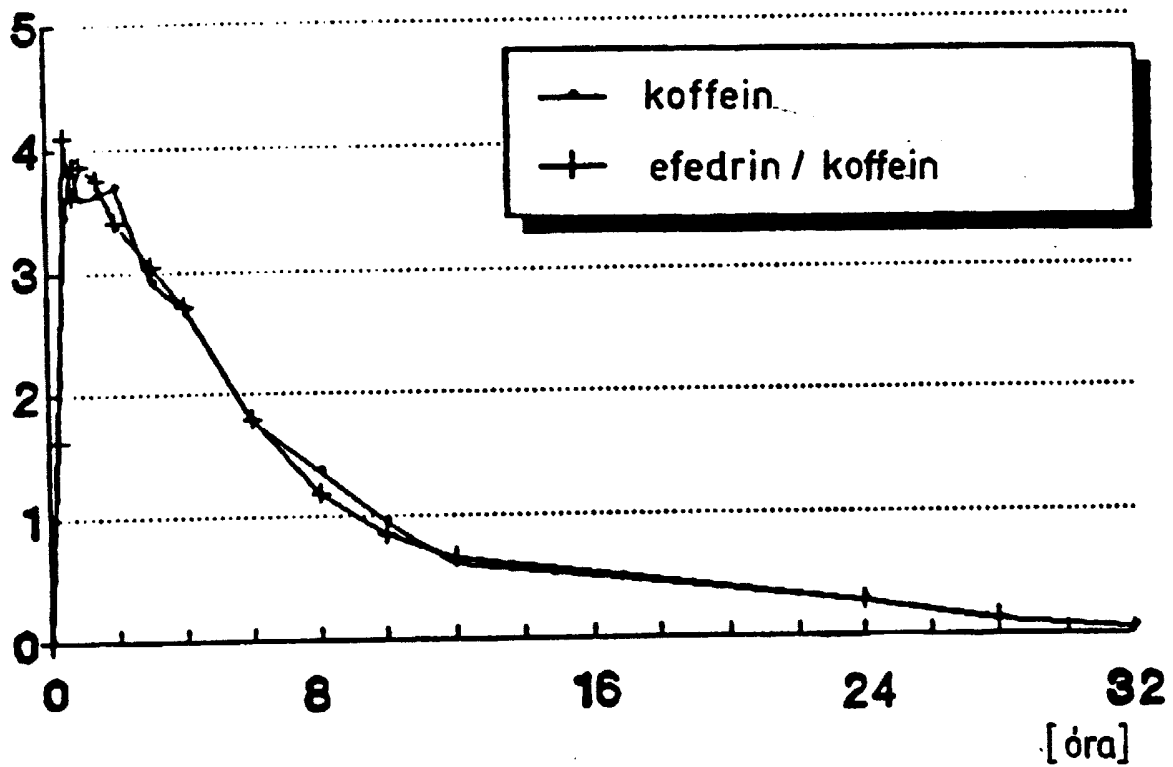
Mennyiség – reagálás



3. ábra

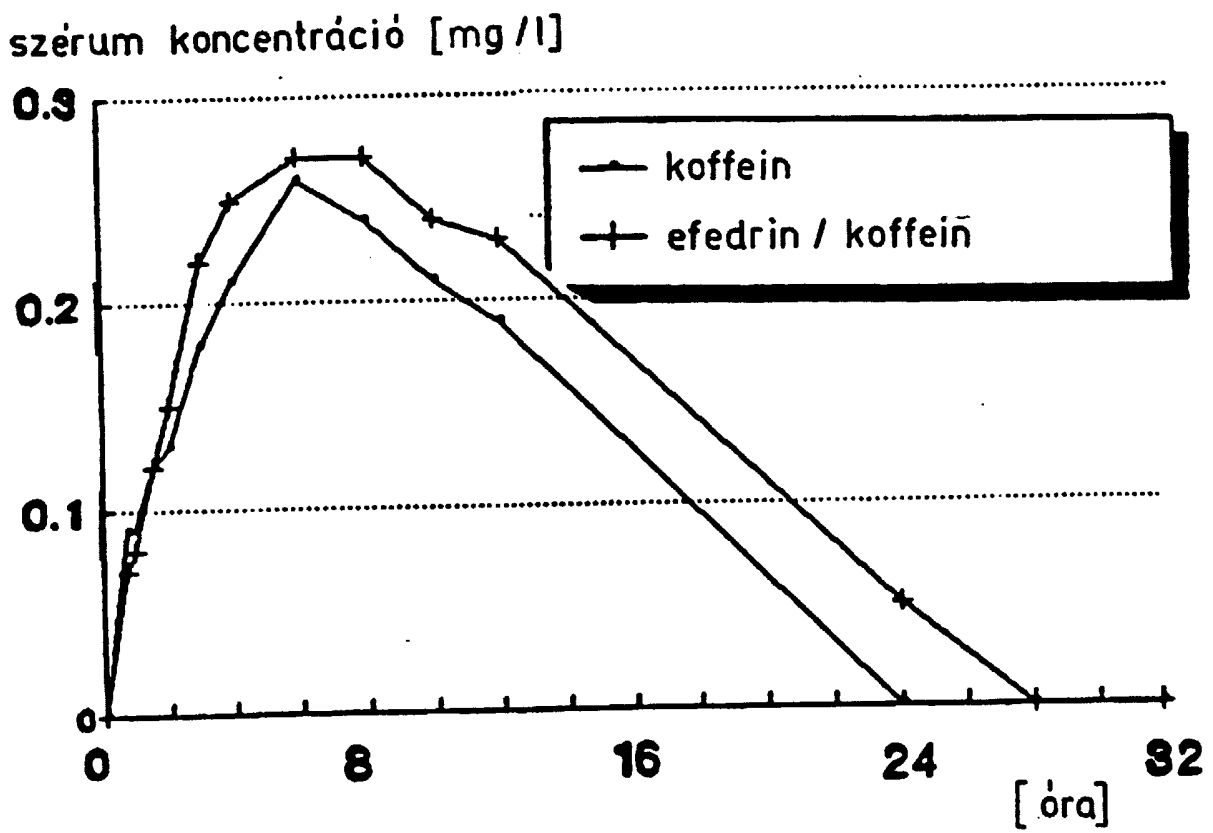
Koffein koncentrációk

szérum koncentráció [mg/l]



4A. ábra

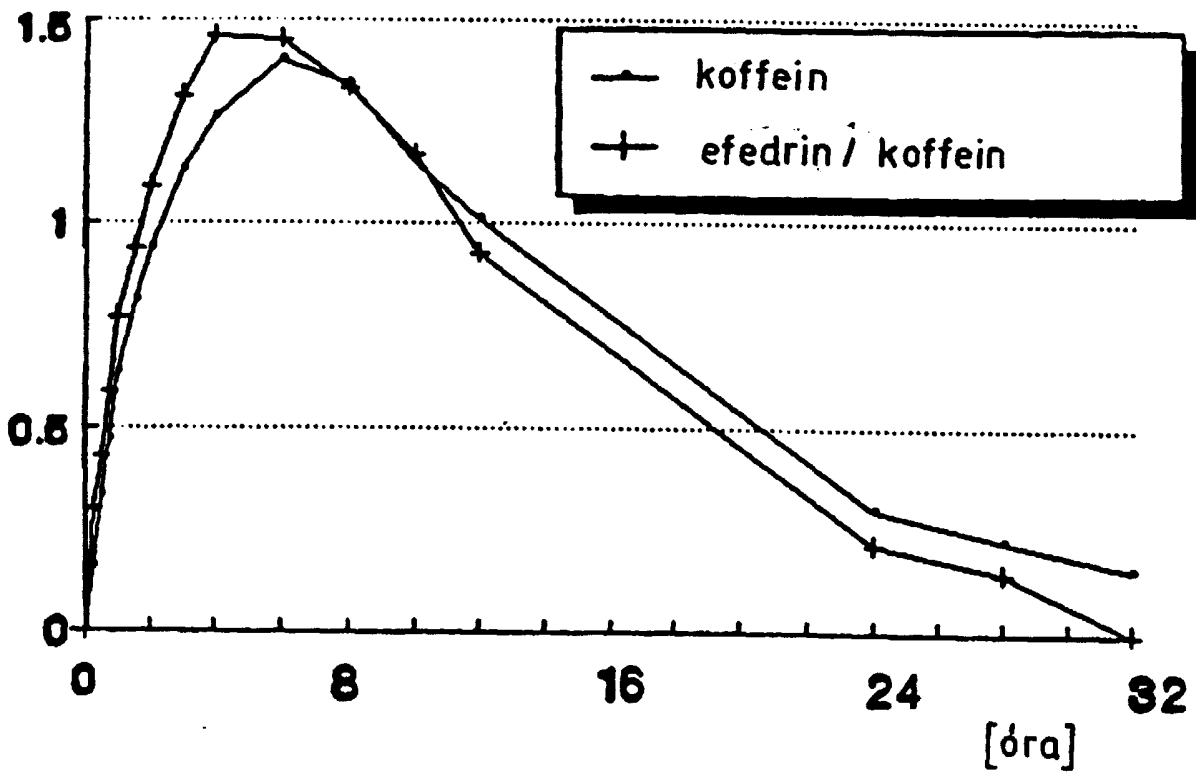
Teobromin koncentráció



4B. ábra

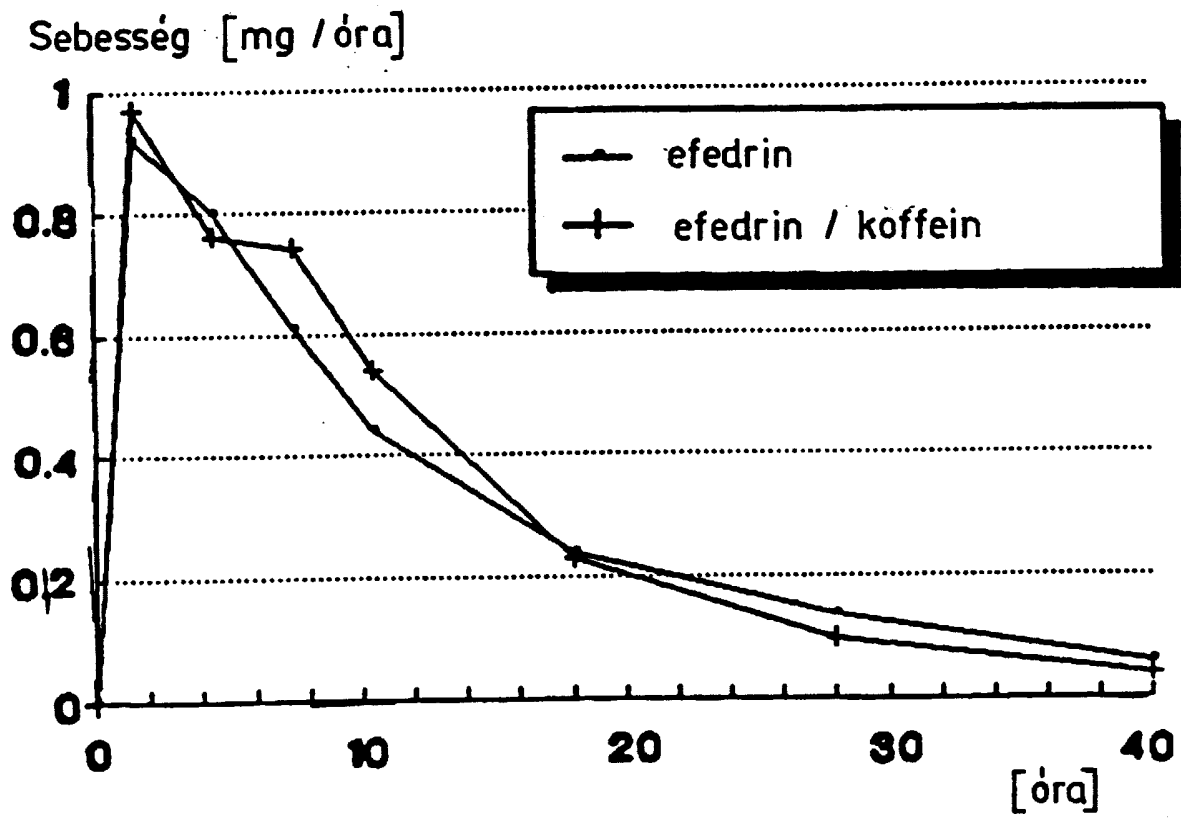
Paraxantin koncentráció

szérum koncentráció [mg/l]



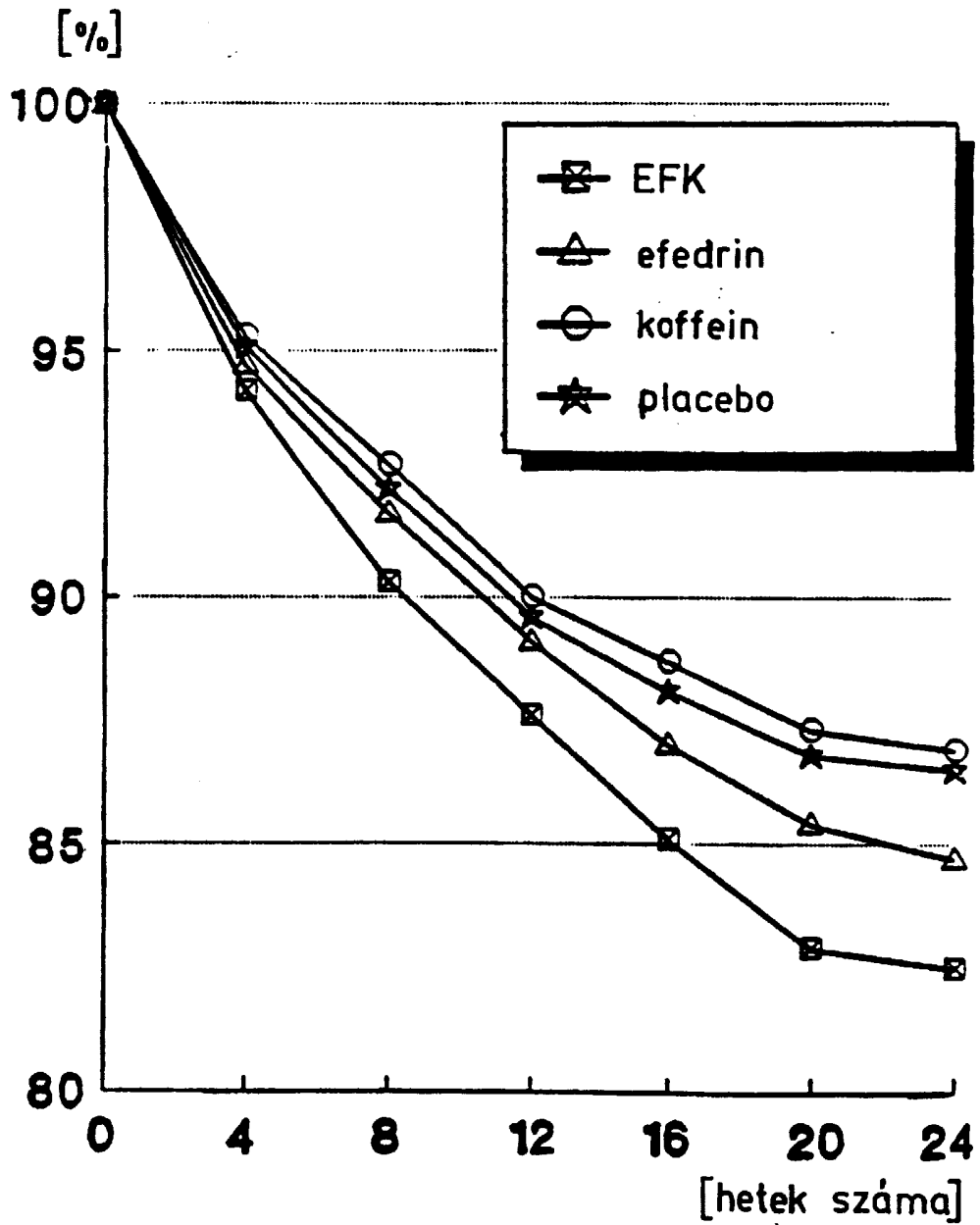
4C. ábra

Efedrin lebomlási sebesség



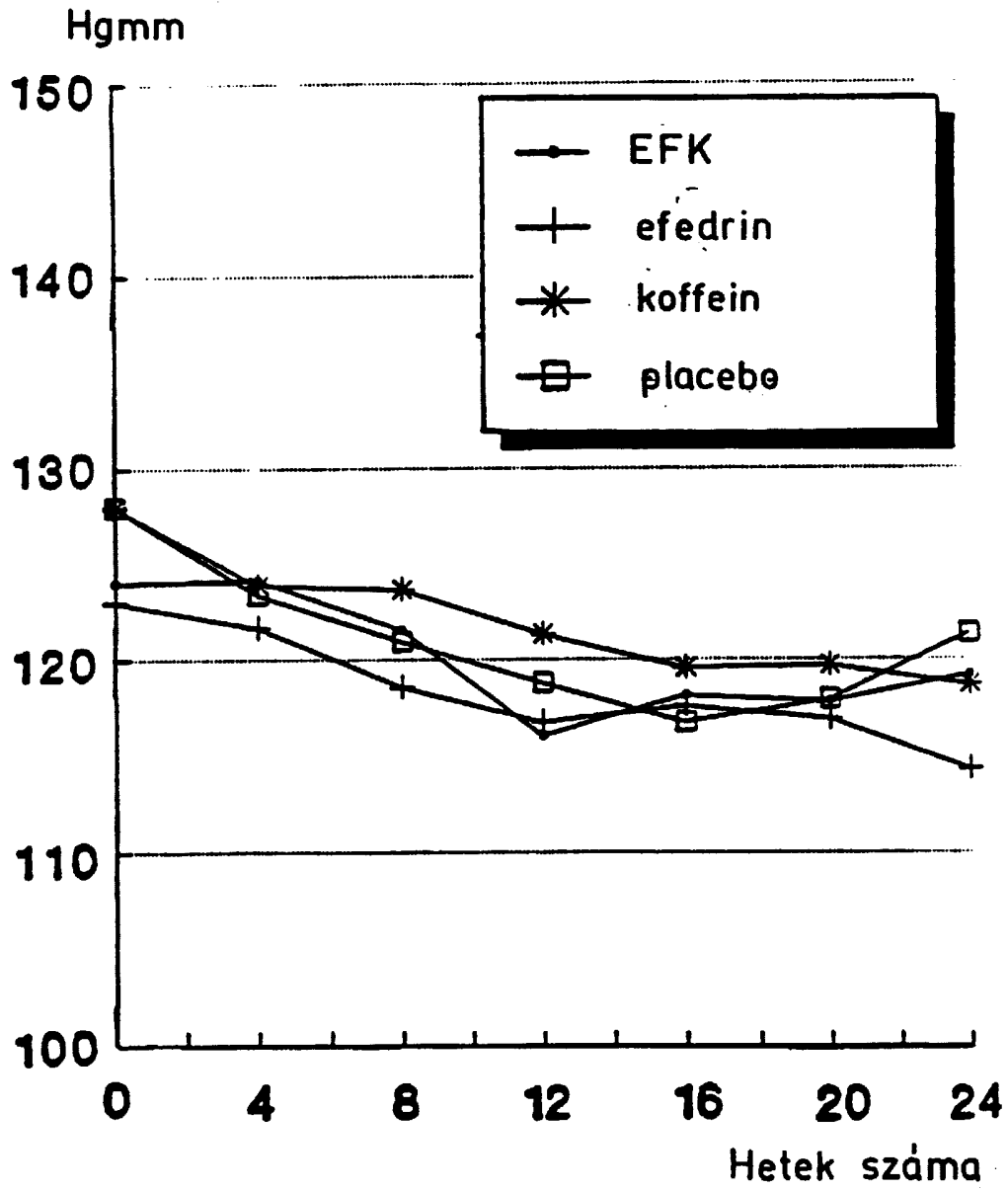
4D. ábra

Tömegcsökkenés



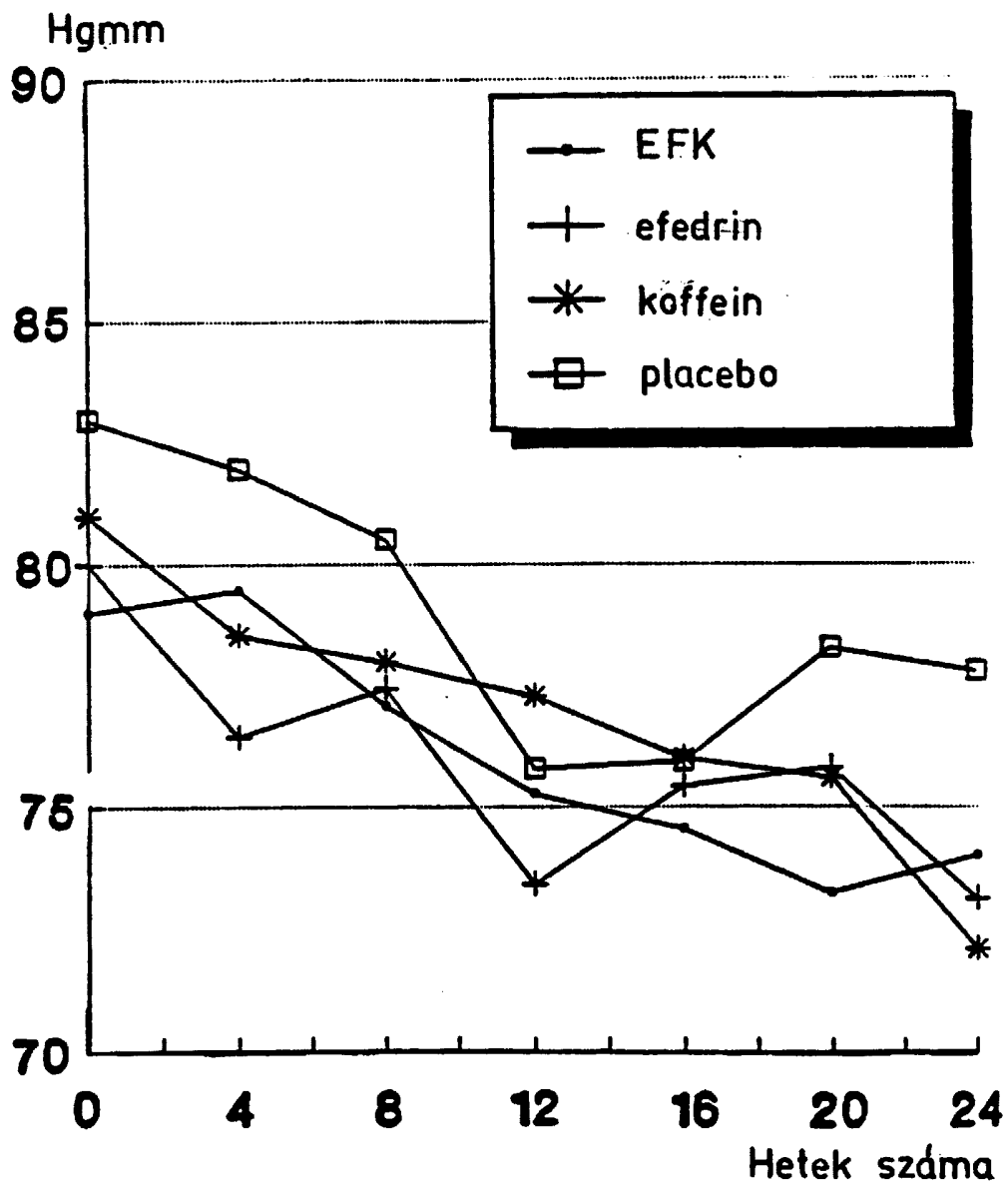
5. ábra

Szisztolikus vérnyomás



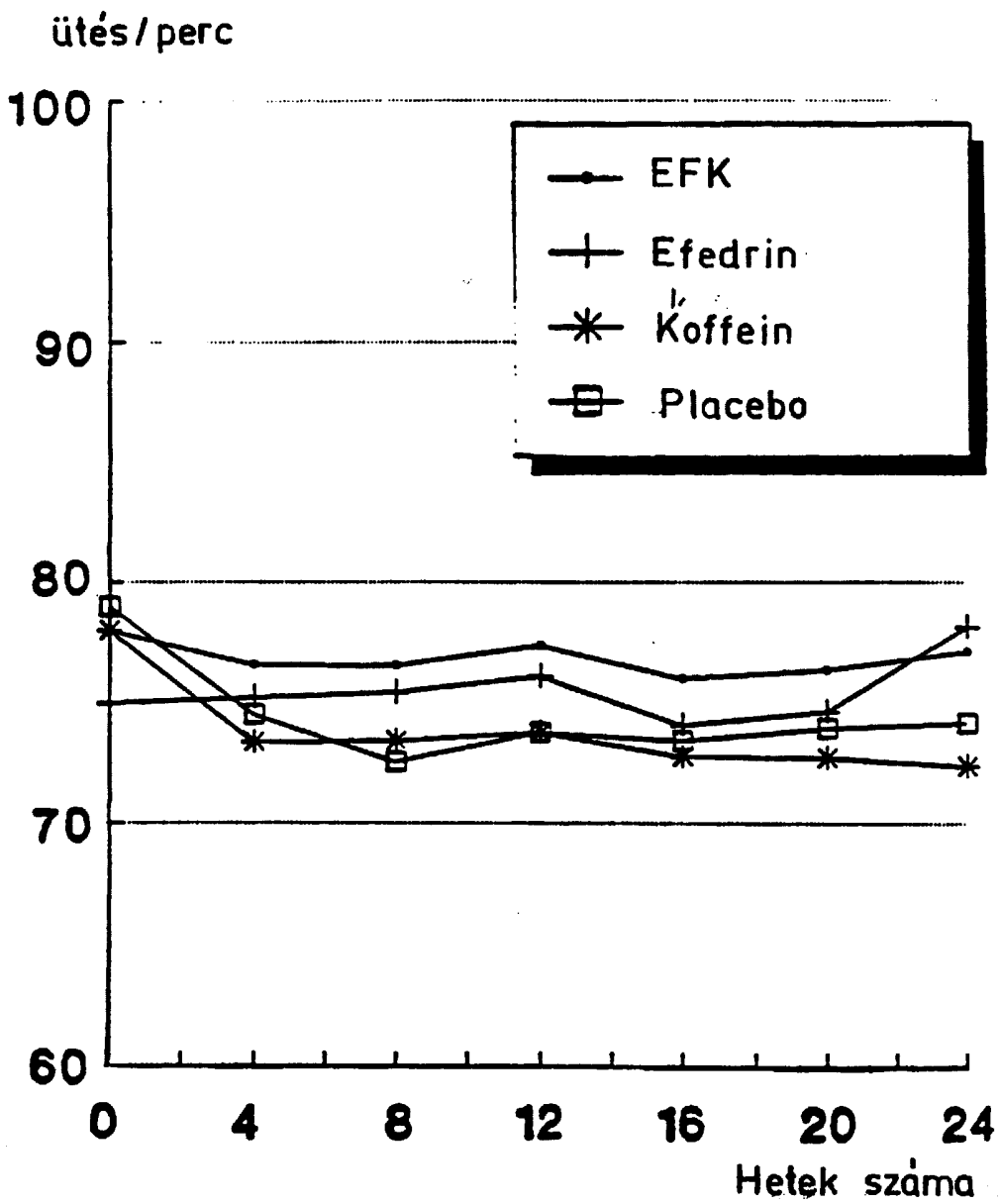
6. ábra

Diasztolikus vérnyomás



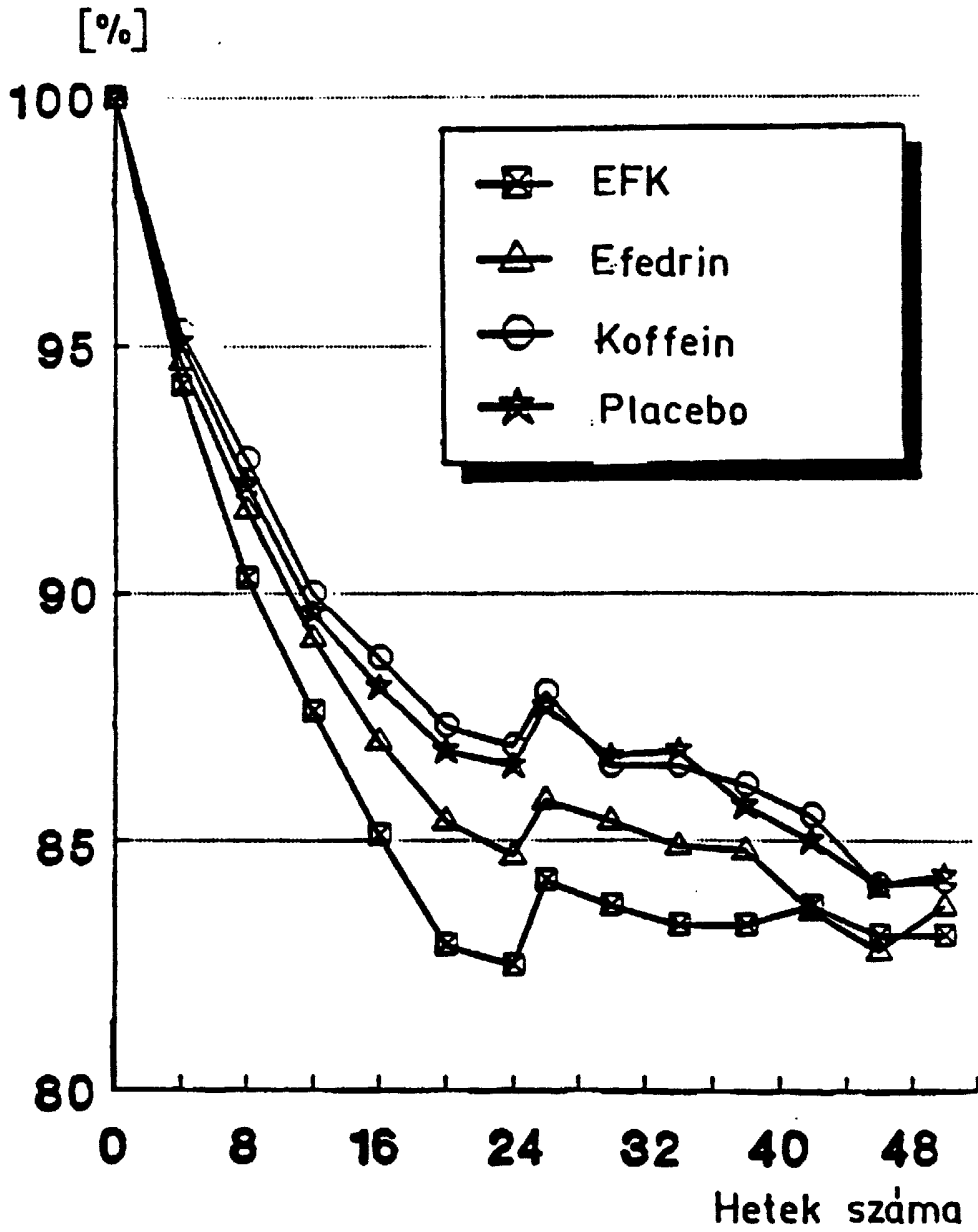
7. ábra

Szívverés



8. ábra

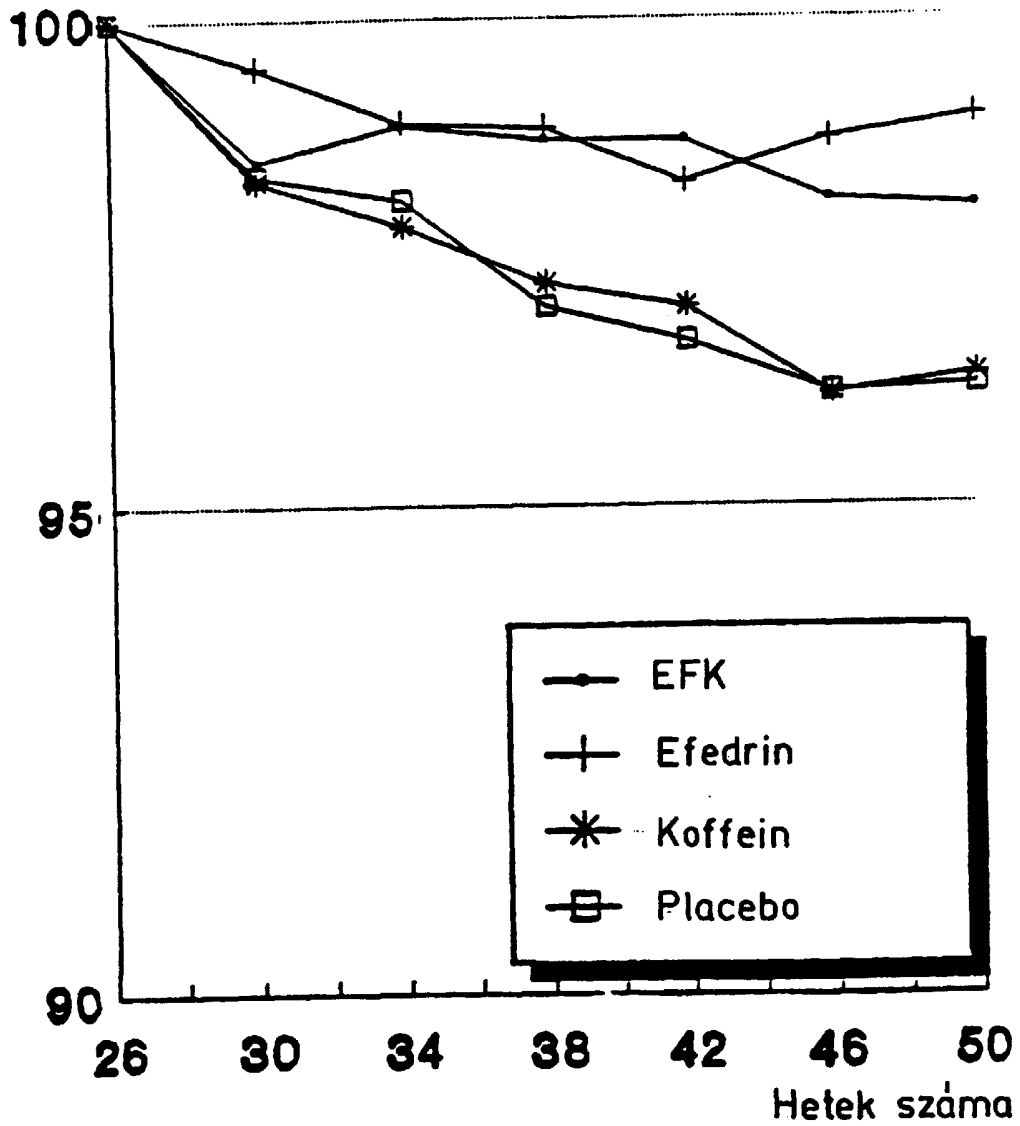
Tömegcsökkenés



9. ábra

Testtömeg

Tömeg a 26. hét
tömegének %-ában



10. ábra