

Dr. Takács Péter, Tóth Zoltán:

Rimazolium (probon) hatása a klinikai kémiai laboratórium vizsgálatainak eredményeire

Az utóbbi években egyre több közlemény foglalkozik a különböző gyógyszereknek a laboratóriumi vizsgálatokat befolyásoló hatásával. A szerzők közleményükben azt vizsgálták, hogy a Rimazolium (Probon; gyártó cég: CHINOIN) mennyiben változtatja meg a klinikai laboratóriumokban leggyakrabban alkalmazott 24 kémiai módszer értékeit. Az *in vitro* vizsgálatoknál különböző koncentrációjú Rimazolium oldattal (5 mg/ml; 1 mg/ml; 0,1 mg/ml; 0,04 mg/ml) hígított Q—PAK I. Clinical Chemistry Control Serum (Hyland) normál standardot használtak. Az *in vivo* vizsgálatoknál a gyógyszer szedése előtt, és 2 tbl Probon bevétele után 1 órával levett vérekből végeztek el a laboratóriumi meghatározásokat. A 24-féle módszerrel több mint 1800 vizsgálatot végeztek el, és a táblázatokban ezeknek az értékeit dolgozták fel.

Eredményeik szerint az *in vitro* vizsgálatok 9 paraméterénél (12 metodika) találtak szignifikánsan eltérő változásokat (vércukor, se. bilirubin, BUN, se. kreatinin, alfa, HBDH, LDH, SGOT, SGPT), míg a humán vizsgálatoknál a Probon bevétele után 3 módszerrel tértek el az értékek szintén szignifikáns módon a kontrolltól (se. bilirubin, se. kreatinin, LDH).

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a forgalomba kerülő magyar gyógyszerekről eddig még nem készült ilyen típusú hatásvizsgálat, pedig — mint ez a dolgozat is bizonyítja —, szükséges lenne. Ezek az eredmények segítséget nyújtanának a klinikai orvosoknak a laboratóriumi leletek helyes értékelésében.

Bevezetés

A szervezetbe különböző módon bejuttatott gyógyszernek a vérben kell egy bizonyos koncentrációt elérnie ahhoz, hogy terápiás hatását kifejtsen. A vérben levő gyógyszer vagy annak metabolitja azonban farmakológiailag vagy kémiai módon esetleg mindkét módon zavarhatja az egyes klinikai—kémiai laboratóriumi meghatározásokat. Ezek az adatok ma már eléggé közismertek és mintegy tízéves irodalmi múltra tekintenek vissza (1, 2, 6, 9, 10, 11).

A farmakológiai hatás valódi változást okozhat a mérendő anyag koncentrációjában, mint például az allopurinol (Milurit), amely egy xantinoxidáz inhibitor és a plazma húgysav szintjének csökkentésére használják.

A gyógyszerek nemkívánatos mellékhatásokat is okozhatnak, amelyeket a vese- és májfunkciós próbák megváltozott eredményei bizonyítanak. Ilyenek a fenotiazin származékok, amelyek egy elzáródásos sárgaság képét utánozhatják emelkedett szérumbilirubin és szérumbilirubin foszfatáz eredményekkel. Ide tartoznak az ópiátos fájdalomcsillapítók és a kolinerg hatású gyógyszerek, amelyek Oddi sphincter spasmust okozva gátolják különböző anyagok kiválasztását. Ennek következtében emelkedik az amiláz, a lipáz, a BSP retenció, a SGOT és a szérumbilirubin értéke a vérben. Megváltoznak a szérumbilirubin és a sav—bázis egyensúly értékei is különböző diuretikum és szteroid kezelés alatt.

A kémiai zavaró hatások akkor fordulnak elő, amikor magának a gyógyszernek vagy metabolitjának a fizikai—kémiai tulajdonságai változtatják meg a mérési eredményeket. Fenolszulfotalein jelenlétében a szérumbilirubin meghatározásakor kialakuló színnek az extinciója magasabb, mint ami a tényleges kreatinin koncentrációnak megfelelő. A kémiai zavaró hatás abból adódik, hogy az alkalmazott metodikák a mérendő anyagra nem eléggé specifikusak.

Együttes farmakológiai és kémiai hatása van a terápiás célból nagy dózisban adott aszkorbinsavnak a szérumbilirubin meghatározás értékére (7, 8).

Módszer

Dolgozatunkban a Rimazoliumnak (Probon) — egy új hazai fájdalomcsillapító készítménynek — a leggyakrabban végzett klinikai-laboratóriumi vizsgálatok eredményeire gyakorolt befolyásoló hatását vizsgáltuk meg. A Rimazolium szintézisét Mészáros Z. és mtsai végezték el a Chinoin Gyógyszer- és Vegytermékek Gyárában (3, 4, 5).

Vizsgálatainkat *in vitro* és *in vivo* kísérletsorozatokat képezték. Az *in vitro* vizsgálatokhoz a minőségi ellenőrzésre alkalmazott és mind a hazai, mind a nemzetközi gyakorlatban elfogadott standard szérumokat használtunk (Q—PAK I. Clinical Chemistry Control Serum; Hyland). Ezek liofilizált humán szérumok, és az előállító laboratórium által pontosan meghatározott koncentrációban tartalmazzák a vizsgálandó paramétereket. Az *in vitro* kísérleteinkben először célzatosan magas, $1,37 \times 10^{-2}$ mol (5 mg/ml) és $2,75 \times 10^{-3}$ mol (1 mg/ml) koncentrációjú Rimazolium oldatot készítettünk desztillált vízzel és ezt használtuk a savók feloldására. Kontrollként a csak desztillált vízzel oldott standard szérumok szerepeltek.

Ezekből a savókból azután meghatároztuk a különböző paraméterek értékeit. Az alkalmazott metodikákkal mindhárom csoportnál 10—10 párhuzamos vizsgálatot végeztünk. Azoknál a metodikáknál, ahol a kontrolltól szignifikánsan eltérő eredményt kaptunk, alacsonyabb Rimazolium koncentrációkkal is megismételtük a vizsgálatokat: $2,75 \times 10^{-4}$ mol (100 μ g/ml); $1,10 \times 10^{-4}$ mol (40 μ g/ml). Ez utóbbi megegyezik a terápiás alkalmazáskor a gyógyszernek a vérben levő koncentrációjával.

In vivo humán vizsgálatainkban csak azok a klinikai—kémiai laboratóriumi meghatározások szerepelnek, amelyek eredményeinél már *in vitro* is eltérést tapasztaltunk a kontrollhoz viszonyítva. A gyógyszeres zavaró hatás

bizonyításához elegendőnek tartottuk az egyszeri terápiás adaggal való kezelést. Az 5 beteg a vizsgálatok megkezdése előtt gyógyszeres kezelést nem kapott. A kiindulási laboratóriumi eredmények meghatározására mindegyik betegől éhgyomri vérmintát vettünk. A vérvétel után mindegyik betegnek 600 mg Rimazoliumot (2 tbl Probon) adtunk. A gyógyszer bevétele után egy órával újból vért vettünk a betegektől és egymás mellett határoztuk meg mind a kiindulási (kontroll) értékeket, mind pedig a gyógyszeres kezelés után vett vérből az exponált vizsgálatokat. A humán kísérletekben is mind a kontroll, mind a Rimazoliummal (Probonnal) kezelt esetekben tíz párhuzamos mérést végeztünk.

Az in vitro és in vivo eredményeket kétmintás t-szignifikancia próbával 95⁰/₀-os konfidencia szint mellett Hewlett—Packard 9820 típusú kalkulátorral értékeltük.

Vizsgálati metodikák

A Rimazoliummal végzett in vitro vizsgálatainkban az alábbi laboratóriumi módszereket alkalmaztuk:

1. vércukor enzimatisus meghatározása glukóoxidáz—peroxidáz rendszerrel,
2. összfehérje meghatározása biuret módszerrel,
3. albumin meghatározása brómkrezoljöld módszerrel,
4. bilirubin meghatározása Jendrassik—Gróf szerint,
5. Timol-próba McLagan szerint,
6. karbamid nitrogén meghatározása ureázos bontással,
7. kreatinin meghatározása pikrát formában,
8. koleszterin meghatározása Watson szerint,
9. nátrium meghatározása lángfotometrián,
10. kálium meghatározása lángfotometrián,
11. klorid meghatározása potenciometriás titrálással,
12. kalcium meghatározása fotometrián,
13. anorganikus foszfát meghatározása molibdénkék módszerrel,
14. vas meghatározás orto-fenantrolinnal,
15. alfa-amiláz meghatározása Caraway szerint,
16. alkalis foszfát meghatározása Bodansky szerint,
17. alkalis foszfát meghatározása Beckman enzimanalizátorral,
18. alfa-hidroxiavajsav-dehidrogenáz (HBDH) meghatározása spektrofotometrián,
19. alfa-hidroxiavajsav-dehidrogenáz (HBDH) meghatározása Beckman enzimanalizátorral,
20. tejsav-dehidrogenáz (LDH) meghatározása spektrofotometrián,
21. tejsav-dehidrogenáz (LDH) meghatározása Beckman enzimanalizátorral,
22. glutaminsav-oxálcetsav-transzamináz (GOT) meghatározása Beckman enzimanalizátorral,
23. glutaminsav-piroszőlősav-trankamináz (GPT) meghatározása Beckman enzimanalizátorral,
24. kreatin-kináz (CK) meghatározása Beckman enzimanalizátorral.

Eredmények

A 24 féle metodikával több mint 1800 meghatározást végeztünk. A kapott értékeket biometriaival számításokkal hasonlítottuk össze. Eredményeink szerint az in vitro vizsgálatokban az alábbi 9 paraméternél (12 metodika) kaptunk jelentős eltérést:

- vércukor
- se. urea nitrogén
- se. kreatinin
- se. bilirubin

- alkalikus foszfatáz (Bodansky módszer, enzimanalizátor)
- alfa HBDH (spektrofotometria, enzimanalizátor)
- LDH (spektrofotometria, enzimanalizátor)
- SGOT
- SGPT

A részletes eredményeket az I. sz. táblázat tartalmazza. A különböző Rimazolium koncentrációknál feltüntetett értékek mind szignifikánsan eltérőek a kontrollhoz képest ($0,005 < p < 0,01$).

Az in vitro vizsgálatoknál nem találtunk értékelhető különbséget a következő módszereknél: összfehérje, albumin, koleszterin, Na, K, Cl, Ca, P, Fe, alfa-amiláz, CK, timol (II. sz. táblázat).

Az előzőekben leírtaknak megfelelően az emberi szérumokból csak azokat a vizsgálatokat végeztük el, amelyek az in vitro kísérletekben értékelhető eltérést mutattak. Ez alapján a humán vizsgálatainkban a következő módszereknél találtunk szignifikáns változást ($0,005 < p < 0,01$) a gyógyszer szedése előtti értékhez képest:

- se. bilirubin
- se. kreatinin
- LDH (enzimanalizátor)

A részletes eredményeket a III. sz. táblázat tartalmazza.

A humán kísérletekben nem találtunk változást a következő metodikáknál: vércukor, AP, alfa HBDH, SGOT, SGPT (IV. sz. táblázat).

Mind az in vitro, mind a humán vizsgálatainknál százalékosan is értékeljük a szignifikáns eltéréseket, ezen eredményeket mutatja az V. sz. és a VI. sz. táblázat.

Az enzimvizsgálatok esetében kétféle módszerrel végeztük el a meghatározásokat:

- a) spektrofotometria (MOM 202 UV fotométer)
- b) Beckman enzimanalizátor

Az eredményekben látható különbség abból adódik, hogy az analizátoron mért értékek reprodukálhatósága és érzékenysége sokkal jobb, mint a kézi módszereké. A készülékkel végzett mérések tehát jobban mutatják a Rimazoliumnak a laboreredményeket befolyásoló hatását. Szükségesnek tartottuk azonban a hagyományos módszerekkel is elvégezni a vizsgálatokat, mert az országban még ez az általánosan alkalmazott metodika.

Ellentétes változást kaptunk a fent említett kétféle módszernél LDH esetében, ez azonban csak látszólagos. A Roche UV tesztnél ugyanis pyruvat a szubsztrátum és NADH csökkenést mér, a Beckman enzimanalizátornál pedig lactat a szubsztrátum és a NADH emelkedés nagyságából adja meg az enzim koncentrációt. A Rimazolium tehát mindkét módszernél azonos zavaró hatást hozott létre.

A Rimazoliummal kapott eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy szükség van ilyen jellegű vizsgálatokra. Számos olyan magyar gyógyszerkészítmény van forgalomban, amelyeknek a kémiai labor értékeket megváltoztató hatása kevésbé ismert és vizsgált. A gyógyszereszedés alatt a laboreredményekben bekövetkező változások különösen akkor jelentősek, amikor a vizsgált személyek kezelés előtti értékei a normál tartomány alsó vagy felső határzónájába esnek. Ilyenkor 10—20%-os változás is nagyobb jelentőséget kap.

RIMAZÓLIUM HATÁSÁRA
SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST MUTATÓ MÓDSZEREKKEL VÉGZETT
IN VITRO VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

	Kontroll						$1,37 \times 10^{-2}$ mol (5 mg/ml)			$2,75 \times 10^{-3}$ mol (1 mg/ml)			$2,75 \times 10^{-4}$ mol (100 µg/ml)			$1,10 \times 10^{-4}$ mol (40 µg/ml)		
	X	SD	CV	X	SD	CV	X	SD	CV	X	SD	CV	X	SD	CV	X	SD	CV
AP (Beckman) IE	50,6	1,07	2,11	1,27	—	—	40,8	0,85	2,08	41,3	0,70	1,69	45,1	0,82	1,82	—	—	—
AP (Bodansky) BE	4,29	0,07	1,63	1,27	0,06	4,72	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilirubin mg/100 ml	0,39	0,02	4,89	2,62	0,08	3,05	2,55	0,06	2,35	0,73	0,02	2,73	0,58	0,03	5,17	—	—	—
Alfa HBDH (Beckman) IE	128,1	1,45	1,13	—	—	—	163,0	2,17	1,33	159,1	3,45	2,16	140,5	2,26	1,61	—	—	—
Alfa HBDH (spektrofot) IE	79,2	4,54	5,73	238,0	3,37	1,41	157,5	4,13	2,62	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Karbamid N mg/100 ml	16,4	0,68	4,14	18,2	0,26	1,42	17,2	0,30	1,74	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kreatinin mg/100 ml	0,90	0,05	5,55	4,38	0,11	2,51	1,68	0,06	3,57	0,98	0,02	2,04	0,95	0,03	3,16	—	—	—
LDH (Beckman) IE	64,1	1,32	2,05	—	—	—	35,3	1,22	3,45	55,3	1,32	2,39	61,8	1,20	1,94	—	—	—
LDH spektrofotometriásan IE	102,2	5,40	5,29	217,0	5,90	2,71	173,2	5,60	3,23	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SGOT (Beckman) IE	14,8	1,05	7,09	—	—	—	38,1	0,81	2,12	20,6	1,24	6,02	15,4	0,95	6,16	—	—	—
SGPT (Beckman) IE	9,30	0,95	10,21	—	—	—	25,5	1,58	6,19	14,6	1,35	9,24	11,3	1,16	10,26	—	—	—
Vércukor mg/100 ml	80,4	1,43	1,77	45,2	1,40	3,09	61,7	1,06	1,71	70,3	1,49	2,12	80,5	0,85	1,05	—	—	—

X = középérték
SD = standard deviatio
CV = variációs koeficiens
∅ = nem történt vizsgálat

i. táblázat

RIMAZÓLIUM HATÁSÁRA
NEM SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST MUTATÓ MÓDSZEREKKEL VÉGZETT
IN VITRO VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

	$1,37 \times 10^{-3}$ mol (5 mg/ml)			$2,75 \times 10^{-3}$ mol (1 mg/ml)			$2,75 \times 10^{-4}$ mol (100 µg/ml)			$1,10 \times 10^{-4}$ mol (40 µg/ml)		
	X	SD	CV	X	SD	CV	X	SD	CV	X	SD	CV
Albumin	3,82	0,19	4,97	3,91	0,15	3,83	3,79	0,37	9,76	Ø	Ø	Ø
Alfa amiláz IE	1475	184,4	12,50	1375	131,8	9,59	1400	129,1	9,22	Ø	Ø	Ø
Anorg. foszfor mg/100 ml	3,34	0,11	3,29	3,27	0,12	3,66	3,24	0,11	3,39	Ø	Ø	Ø
CK IE	15,8	1,23	7,78	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	16,7	1,42	8,50
Kalcium mg/100 ml	4,76	0,05	1,05	4,75	0,05	1,05	4,78	0,05	1,04	Ø	Ø	Ø
Kálium maeq/l	4,11	0,09	2,18	4,10	0,09	2,19	4,13	0,07	1,69	Ø	Ø	Ø
Klorid maeq/l	107,7	0,82	0,76	107,3	0,95	0,88	107,5	0,53	0,49	Ø	Ø	Ø
Koleszterin mg/100 ml	172,9	3,38	1,95	175,8	2,53	1,43	173,7	4,64	2,67	Ø	Ø	Ø
Nátrium maeq/l	141,8	1,48	1,04	142,4	1,58	1,11	142,2	1,48	1,04	Ø	Ø	Ø
Összfehérje g/100 ml	6,18	0,13	2,10	6,28	0,12	1,91	6,25	0,12	1,92	Ø	Ø	Ø
Timol Mc. Lagan E	3,0	0,81	27,00	3,1	0,86	27,74	2,7	1,05	38,88	Ø	Ø	Ø
Vas µg/100 ml	97,4	3,27	3,36	96,5	4,22	4,37	96,7	4,32	4,46	Ø	Ø	Ø

X = középérték

SD = standard deviáció

CV = variációs koefficiens

Ø = nem történt vizsgálat

II. táblázat

RIMAZÓLIUM HATÁSÁRA
SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST MUTATÓ MÓDSZEREKKEL VÉGZETT
HUMÁN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

	kontroll			600 mg Rimazólium per os		
	X	SD	CV	X	SD	CV
Bilirubin mg/100 ml	0,37	0,04	10,81	0,47	0,04	8,51
Kreatinin mg/100 ml	0,74	0,03	4,05	0,83	0,04	4,82
LDH (Beckman)	90,5	1,17	1,29	85,3	1,41	1,65

X = középérték
SD = standard deviatio
CV = variációs koefficiens

III. táblázat

RIMAZÓLIUM HATÁSÁRA
NEM SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST MUTATÓ MÓDSZEREKKEL VÉGZETT
HUMÁN VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

	kontroll			600 mg Rimazólium per os		
	X	SD	CV	X	SD	CV
Alfa HBDH IE	186,1	1,80	0,97	183,2	2,03	1,10
Alkalikus foszfatáz IE	49,2	1,03	,09	49,0	0,82	1,67
SGOT IE	49,5	1,08	2,18	49,7	1,26	2,53
SGPT IE	41,2	1,03	2,50	40,9	,099	2,42
Vércukor mg/100 ml	78,8	2,57	3,26	77,5	2,63	3,39

X = középérték
SD = standard deviáció
CV = variációs koefficiens

IV. táblázat

A hagyományos módszerrel és a Beckman analizátorral végzett enzimvizsgálatok arra mutattak rá, hogy az érzékenyebb metodikák eredményeit egyes gyógyszerek fokozottabb mértékben zavarhatják.

RIMAZÓLIUM HATÁSÁRA SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST MUTATÓ MÓDSZEREKKEL
VÉGZETT
IN VITRO VIZSGÁLATOK SZÁZALÉKBAN KIFEJEZETT ÁTLAGÉRTÉKEI
A KONTROLLHOZ VISZONYÍTVA

A standard szérumok
Rimazólium-koncentrációja

	$1,37 \times 10^{-2}$ mol (5 mg/ml)	$2,75 \times 10^{-3}$ mol (1 mg/ml)	$2,75 \times 10^{-4}$ mol (100 µg/ml)	$1,10 \times 10^{-4}$ mol (40 µg/ml)	Mérték- egység
AP (Beckman)	—	—23	—19	—12	IE
AP (Bodansky)	—71	—39	—	—	BE
Bilirubin	+572	+555	+88	+49	mg/100 ml
Alfa HBDH (Beckman)	—	+28	+23	+11	IE
Alfa HBDH (spektrofotometriá- san)	+201	+98	—	—	IE
Karbamid N	+10	+5	—	—	mg/100 ml
Kreatinin	+386	+86	+11	+7	mg/100 ml
LDH (Beckman)	—	—44	—13	—4	IE
LDH (spektrofotometriá- san)	+113	+70	—	—	IE
SGOT (Beckman)	—	+74	+48	+10	IE
SGPT (Beckman)	—	+363	+107	+69	IE
Vércukor	—44	—24	—13	—	mg/100 ml

V. táblázat

RIMAZÓLIUM HATÁSÁRA
SZIGNIFIKÁNS ELTÉRÉST MUTATÓ MÓDSZEREKKEL VÉGZETT
HUMÁN VIZSGÁLATOK
SZÁZALÉKBAN KIFEJEZETT ÁTLAGÉRTÉKEI A KONTROLLHOZ VISZONYÍTVA

	600 mg Rimazólium per os	Mértékegység
Bilirubin	+12	mg/100 ml
Kreatinin	+6	mg/100 ml
LDH (Beckman)	—4	IE

VI. táblázat

IRODALOMJEGYZÉK

- CARAWAY, W. T., KAMMEYER, C. Clin. Chim. Acta 41, 395 (1972)
- CHRISTIAN, D. C. Amer. J. Clin. Path. 54, 118 (1970)
- KNOLL J., FÜRST ZS., MÉSZÁROS Z. Orvostudomány 20, 371 (1969)
- KNOLL J., FÜRST ZS., MÉSZÁROS Z. Arzneim. Forsch. 21, 717 (1971)
- MÉSZÁROS Z., KNOLL J., SZENTMIKLÓSI P. 156 119. és 158 085. sz. magyar szabadalom.

6. MORVAY J., MEZEY G. A klinikai laboratóriumi vizsgálatok eredményeit befolyásoló gyógyszerek. Medicina Könyvkiadó Budapest (1975)
7. Van STEIRTEGHEM, A. C., ROBERTSON, E. A., YOUNG, D. S. Clin. Chem. 24(1), 54 (1978)
8. Van STEIRTEGHEM, A. C., ROBERTSON, E. A., YOUNG, D. S. Clin. Chem. 24(2), 212 (1978)
9. VINET, B., LETELLIER, G. Clin. Biochem. 10(1), 47 (1977)
10. YOUNG, D. S., THOMAS, D. W., FRIEDMAN, R. B., PESTANER, L. C. Clin. Chem. 18, 1041(1972)
11. YOUNG, D. S., PESTANER, L. C., GIBBERMAN, V. Clin. Chem. 21, ID (1975).
Special Bibliographic issue

baktericid, virucid, sporocid és fungicid hatású
általános fertőtlenítőszer.

Alkalmazható:

– kényes, hőérzékeny orvosi műszerek, berende-
zések,

– optikai eszközök

– gumi és műanyag tárgyak fertőtlenítésére.

Ára: 5 l 264,- Ft, 1 l 58,- Ft.

Gyártja és forgalomba hozza:

„REANAL” Finomvegyszergyár,

1147 Budapest, Telepes u. 53.

