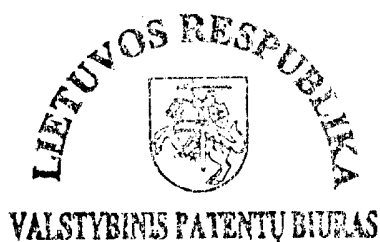


(19)



(10) **LT 3536 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3536**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/52,
A61K 31/475**

(21) Paraiškos numeris: **IP702**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/DK 90/00106, 1990 04 20 SU 5010984, 1992 01 04**

(31,32,33) Prioritetas: **3392/89, 1989 07 07, DK**

(72) Išradėjas:
Arne Astrup, DK

(73) Patent savininkas:
Nycomed DAK A/S, Lergravsvej 59, DK-2300 Copenhagen S, DK

(74) Patentinis patikėtinis:
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:
Lėkėninanti farmacinė kompozicija

(57) Referatas:

Farmacinė kompozicija, skirta per didelio svorio ir nutukimo arba jų sukeltų komplikacijų gydymui. Ši kompozicija susideda iš β -adrenoblokatorių agonisto ir ksantino darinio, pavyzdžiui, iš efedrino ir kofeino darinio, paruošto santykiu nuo 1:3 iki 1:24, apskaičiuoto (tuo atveju, kai agonistu nėra efedrinas) pagal izoterminį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį, reikalingą tam, kad po pavartojimo per burną, tiesiąją žarną, nosį arba parenteraliniu būdu, kūnas patirtų papildomą adityvų termogeninį efektą. Be to, šią kompoziciją galima duoti naminiams gyvuliams, siekiant riebalų sąskaita padidinti mėsos kiekį jų kūne.

Šiame išradime kalbama apie farmacinę kompoziciją, savo sudėtyje turinčią tiesiogiai arba netiesiogiai veikiančio β - adrenoblokatoriaus agonisto, pavyzdžiui, efedrino bei ksantino, kurio pavyzdžiu gali būti kofeinas, apie jos panaudojimą per didelio svorio, nutukimo, per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų gydymui bei apie jos davimą naminiams gyvuliams, siekiant jų kūne padidinti mėsos kiekį riebalų sąskaita.

10 Nutukimas - tai liga, ypatingai paplitusi klestinčiose šalyse, turinčiose išvystytą pramonę. Nutukimą galima apibūdinti kaip didelį riebalų susikaupimą kūne. Toks per didelis riebalų susikaupimas gali būti didesnio gaunamo negu suvartojamo energijos kiekio pasekmė. Ji
15 sąlygoja arba per didelis gaunamos energijos kiekis (pavyzdžiui, maisto perteklius) arba tai, kad per mažai energijos suvartojama.

Žvelgiant iš praktinės pusės, per dideliu svoriu yra priimta laikyti būseną, kai kūno svoris viršija "pageidautiną svorį". Apie nutukimą kalbama tada, kai kūno svoris 20 % daugiau viršija "pageidautiną svorį" (Council on Scientific Affairs (1988). Jama 260, 2547-48). Pageidautiną žmonių svorį galima nustatyti pagal
25 METROPOLITAN HEIGHT WEIGHT lenteles (Council of Scientific Affairs (1988). Jama 260, 2547-48). Jis yra vidutinio sudėjimo individų duomenų intervalo vidurinėje dalyje.

30 Nutukimą galima skirstyti į lengvą (20-30 % viršsvorio), vidutinį (30-60 % viršsvorio) arba didelį (viršsvoris didesnis arba lygus 60 %). Nutukimą lydi visa eilė pavojų sveikatai. Jis gali padaryti žalos tiek širdies, tiek ir plaučių funkcijoms, sutrikdyti
35 endokrinines funkcijas bei sukelti emocinio pobūdžio problemų. Padidėjęs kraujospūdis, cukraus kiekio padidėjimas kraujyje bei nuo insulino nepriklausantis

- cukrinis diabetas ir hipercholesterolemija yra daugiau būdingi per didelio negu normalaus svorio individams. Dėl to nutukimas gali prisidėti prie sergamumo ir mirtingumo tokių individų, kurie serga, pavyzdžiui, per
- 5 dideliu kraujospūdžiu, paralyžiumi, antro tipo cukriniu diabetu, kai kurių tipų vėžiu, šlapimo pūslės susirgimais bei išemine širdies liga. Yra žinoma, kad padidėjęs ir didelis nutukimas padidina mirtingumą. Nutukusių vyrų tarpe dažnas storosios ir tiesiosios
- 10 žarnų vėžys. Nutukusios moterys dažnai serga gimdos gleivinės arba šlapimo pūslės vėžiu. Be to, reikia suprasti, kad viršsvorio padidėjimas yra beveik tiesiogiai susijęs su psichinių ir socialinių problemų paaštrėjimu.
- 15 Nutukimo priežastys yra sudėtingos ir ne iki galo suprastos. Nutukimas gali būti gyvenimo būdo (t.y. fizinio aktyvumo ir maitinimosi) arba genetinių nutukusio asmens polinkių pasekmė. Dažnai manoma, kad
- 20 genetinei įtakai tenka svarbus vaidmuo, apsprendžiant žmonių riebumą ir nutukimą. Be to, po terapinio gydymo įvairiais vaistais pastebimos žalingos reakcijos, pasireiškiančios nutukimo išsivystymu.
- 25 Neigiamos energijos pusiausvyros sukūrimas - tai pagrindinis principas, kuriuo vadovaujamasi, gydant nutukimą ar viršsvorį. Neigiamą energijos pusiausvyrą galima pasiekti trimis pagrindiniais gydymo metodais arba jų deriniais.
- 30 Pirma, efektyviu gydymu yra gaunamas energijos, pavyzdžiui, maisto kiekio sumažinimas. Tai įmanoma vien tik dietinio gydymo dėka, nes nepavojingomis priemonėmis nei chirurginiu, nei medikamentiniu gydymu
- 35 negalima sumažinti maisto įsisavinimo. Dietinis gydymas turi susidėti iš svorio sumažinimo dietos bei iš palaikomosios dietos. Netekus ganėtinai svorio, gauna-

mos energijos kiekį reikia iš lėto didinti tol, kol svoris stabilizuosis esant tokiam maitinimuisi, kuris kartu būtų ir maistingas ir priimtinas pacientui. Ilgalaikės dietos svarbą galima išvelgti ir tame, kad
5 tik 10-20 % pacientų gali išlaikyti įgytą sumažėjusį svorį.

Antra, fizinio aktyvumo padidėjimas sąlygoja padidintas energijos sąnaudas ir, atitinkamai, padeda pasiekti
10 neigiamą energijos pusiausvyrą. Tačiau, norint pas-
tebimai sumažinti svorį, reikalingos ilgos kasdieninio fizinio aktyvumo valandos. Dėl to vien tik fizinis aktyvumas vaidina nežymų vaidmenį nutukimo gydyme kartu išlikdamas labai svarbia kitas gydymo rūšis papildančia
15 priemone. Be to, fizinis aktyvumas gali prisidėti prie energijos sunaudojimo sumažinimo palengvinimo, kuris seka po dietinio gydymo, reiškiančio gaunamos energijos apribojimą.

20 Trečia, nutukimo gydymui vaistai gali būti naudojami arba vieni arba kartu su dietiniu gydymu ir/arba šilumą
sukuriantys vaistai. Vienok, dažnai būna taip, kad šios dvi kategorijos viena kitą perdengia. Apetitą maži-
nantys vaistai yra veiksmingi visų pirma tuo, kad
25 įgalina sumažinti gaunamos energijos kiekį. Maisto suvartojimo sumažėjimas yra vaistų poveikio apetito reguliavimo procese dalyvaujančioms smegenų perdavimo sistemoms pasekmė. Manoma, kad šie vaistai veikia
įvairiose vietose per hipotalamusą. Veikiama per
30 adrenerginių, dopaminerginių arba serotonerginių pra-
laidumo kelius arba derinių. Nepriklausomai nuo šiame procese dalyvaujančios sistemos, galutiniu rezultatu yra
sotumo centro stimuliavimas su tuo pat metu vykstančiu maitinimosi centro aktyvumo sumažėjimu. Dėl to sumažėja
35 apetitas. Žinomų apetitą mažinančių preparatų pavyz-
džiais gali, pavyzdžiui, būti efedrinas, fenilpro-
panolaminas, amfetaminai ir fenfliuraminas.

Dabar visuotinai priimta, kad termogeniniai vaistai, naudojami nutukimo gydymui, yra potencialiai terapiniu požiūriu vertingi. Pastaraisiais metais išaugo susidomėjimas naujų termogeninių junginių ieškojimu. Toki
5 susidomėjimą galima visu pirma paaiškinti plačiai paplitusia prielaida, kad nutukimas gali būti sąlygotas genetikos. Genetinis defektas, nuo kurio priklauso galimas nutukimo išsivystymas, yra susijęs su nutukusio asmens termogeniniu defektu (t.y. su metabolinės
10 sistemos defektu (A. Dulloo ir D. S. Miller (1988), Nutrition 5, 7-9). Nors termogeninio defekto kilmė dar nėra iki galo išaiškinta, esama įtikinamų įrodymų, verčiančių galvoti apie defektyvų simpatoadrenalinės sistemos reaktyvumą (Astrup, A. V. (1989), Nutrition 5,
15 70). A. DULLOO ir MILLER D. S. teigia, kad termogeninis nutukusių asmenų defektas yra susijęs su sumažintu norepinefrino išskyrimu, o ne su neuromediatorių ne-
jautrumu. Dėl to tokie vaistai, kurie imituoja simpatinės nervų sistemos veiklą ir didina medžiagų
20 apykaitos intensyvumą, dažnai turi gerų terapinių galimybių nutukimui gydyti.

Termogeninius vaistus galima apibūdinti kaip vaistus, galinčius padidinti medžiagų apykaitos intensyvumą, tai
25 yra, padidinti energijos sąnaudas. Žinomais termogeniniais vaistais yra, pavyzdžiui, efedrinas, epinefrinas, norepinefrinas (Astrup A. (1986). Acta
Endocrinol. 112, suppl. 278, 1-32), izoproterenolis, fenilpropanolaminas ir kofeinas (Hollanas ir kt., Am.
30 J. Clin. Nutr. 34, 2291-2294).

Buvo atlikti gyvūnų, o taip pat ir žmonių nutukimo gydymo tiksliai termogeniniais vaistais ir jų deriniais tyrimai. Neseniai buvo atskleista, kad rudasis rieba-
35 linis audinys (Astrup, A. (1986). Acta Endocrinol. 112, suppl. 278, 1-32) yra svarbiausias graužikų termogene-
nezės audinys. Tai patvirtina atradimas, kad žiurkių ir

pelnių atsparumas nutukimui jų savanoriško persimaitinimo metu yra sąlygojamas rudajame riebaliniame audinyje vykstančios termogenezės. Buvo padaryta prielaida, kad rudasis riebalinis audinys ir žmonių tarpe yra energijos sąnaudų determinantas ir kad sutrikusi termogeneze rudajame riebaliniame audinyje padidina nutukimo pavojų. Žmonių rudasis riebalinis audinys patiria simpatinį sujaudinimą, tačiau šio audinio kiekiai yra nedideli. Buvo parodyta, kad, palyginus su bendruoju termogeniniu kūno reagavimu, termogeninis žmonių rudojo riebalinio audinio potencialas yra mažiausiai reikšmingas (Astrup, A. (1986), Acta Endocrinol. 112, 278, 1-32). Ramybės būsenoje esantys skeleto raumenys gali ne mažiau kaip 50 % padidinti efedrino sukeltą viso kūno termogenezę (Astrup, A. ir kiti (1985). Am. J. Physiol. 248, E 507-514). Skeleto raumenys greičiausiai yra pačiu svarbiausiu medžiagų apykaitos ramybės būklėje, o taip pat ir šiluminio maisto poveikio žmoguje determinantu (Astrup, A. (1987). J. Obes. Weight Reg. 6, 3-20). Dėl to svarbiausias termogenezės determinantas žmonėse ir graužikuose yra visiškai skirtingas ir tai žmonių bei graužikų tyrinėjimų metu gautus rezultatus paverčia visiškai beprasmiškais. Tai reiškia, kad toliau bus kalbama tikrai apie žmonių tyrimų metu gautus rezultatus.

A. G. Dulloo ir Miller, Int. J. Obesity 10, 467-481, (1986) neseniai parodė, kad iš efedrino ir metilksantinių pagaminta tabletė (22 mg efedrino, 30 mg kofeino ir 50 mg teofilino) (Do-Do tipo tabletė, CIBA GEIGY, Anglija) dvigubai efektyviau negu vien tikrai efedrinas paspartina tiek nutukusių, tiek lieknų savanoriškai eksperimente dalyvavusių žmonių medžiagų apykaitą. Sprendžiant pagal Dulloo ir Miller, Nutrition 5, 7-9 (1989) ataskaitą, susidaro įspūdis, jog metilk-

santinių panaudojimas turi įtakos efedrinui, tačiau kol kas su žmonėmis smulkių bandymų nebuvo atlikta.

- 5 Cesari ir kiti (Cesari, H. P. ir kiti (1989). Int. J. Obesity 13, suppl. 1, 152) pranešė apie savo atliktą keturių mėnesių trukmės randomizuotą su dviguba kontrole atliktą studiją, kurios metu buvo tiriamos nutukusios moterys. Šios moterys gerdavo arba vien tik efedrino (50 mg) arba efedrino plus kofeiną (50 mg +
10 100 mg) arba placebo. Tyrimo metu visose trijose tiriamose grupėse nebuvo pastebėta jokio ženklesnio svorio numetimo. Tai rodo, jog tarp efedrino ir kofeino tarpusavio sąveikos nėra.
- 15 "Elsinoro tabletė" (GB patentas Nr. 2004183B), susidedanti iš 20 mg efedrino, 55 mg kofeino ir 1 mg bisakodilo pradžioje buvo naudojama astmos gydymui, tačiau buvo pastebėta, jog ji sukelia svorio sumažėjimą. Ši kompozicija su 64 nutukusiais pacientais
20 atliktų klinikinių bandymų su dviguba kontrole metu buvo palyginta su 20 mg efedrino poveikiu (2 + 2 + 1 tablete per dieną). Po 18 savaičių efedrino tablečių ir "Elsinoro tablečių" vartojimo vidutinis svorio sumažėjimas atitinkamai buvo 7,9 ir 9,4 kg. Vis dėlto, statistine prasme šis sumažėjimas nėra didelis ($P: > 0,10$).
25
- Per burną kartu su fenilpropanolamino hidrochloridu ir kofeinu vartojamos kompozicijos yra aprašytos literatūroje (Editorial (1984). Drug Treatment, July 1984,
30 43-51). Galimas dalykas, kad, norint sumažinti nuovargį, į šias kompozicijas buvo dedama kofeino (Sebok, M. (1985). Curr. Ther. Res. 37, 701-708), kadangi kofeinas pasižymi stimuliuojančiomis savybėmis.
- 35 Ant prekystalių pasirodė įvairios kitos be recepto paroduodamos farmacinės kompozicijos, susidedančios iš efedrino arba pseudoefedrino ir metilksantinių, skirtos

gydyti bronchinį kosulį, dusulį, kvapo netekimą ir krūtinės išvalymui. Vadovaujantis tokių derinių terapinėmis indikacijomis, mūsų žiniomis apie potencialų tokių be receptų parduodamų produktų panaudojimą termogeninių kompozicijų funkcijoms atlikti nebuvo pranešta. Išimti sudaro aukščiau minėtoje Dulloo ir Miller atliktoje studijoje (1986) nurodytos piliulės Do-Do.

Naminių gyvulių skerdienos kokybė

10

Mėsinių gyvulių skerdienos kokybės pagerinimas, tai yra, santykio tarp riebalinių audinių masės ir kūno raumenų masės sumažinimas yra geidžiamu tikslu gyvulininkystės moksle, kadangi per didelis riebalų susidarymas yra gyvulininkystės ir mėsos apdirbimo pramonės neefektyvumo šaltinis. Be to, per didelis dietinių lipidų vartojimas sąlygoja koronarinių širdies susirgimo padažnėjimą žmonių tarpe.

15

20 Mėsinių galvijų kūno sudėti galima pakeisti jų šėrimo strategijos dėka, laikant tikrai patinus arba skerdžiant žemesnės svorio proporcijos gyvulius bei taikant selekcijos programas.

25

Be to, auginant galvijus, kūno augimui bei baltymų nusėdimui stimuliuoti plačiai vartojami anaboliniai steroidai. Tačiau neseniai Ekonominės Europos Bendrijos šalyse anabolinių steroidų naudojimas buvo uždraustas. Tai padidino susidomėjimą naujomis junginių klasėmis, tame tarpe β_2 - adrenoblokatorių agonistų (klenbuterolio, cimaterolio, raktopramino ir salbutamolio) bei augimo hormonais.

30

(Williams, P. E. V. 1987, Nutrition Abstracts and Reviews (Series B). 57, 453-464;

35

Hanrahan, J. P. 1987, Elsevier Applied Science, London and New York;

5 Anderson, D. B., Veenhuizen, E. L., Waitt, W. P., Paxton, R. E. and Young, S. S. 1987, Federation Proceedings. 1021 (Abstract);

Warris, P. D., Kestin, S. C., Rolph, T. P. and Brown, S. N. 1990, J. Anim. Sci. 68, 128-136).

10

Trumpas išradimo esmės išdėstymas

15 Anksčiau buvo aptartas junginių, galinčių energijos sąnaudų padidrinimo dėka įtakoti energijos balansą organizmo viduje, pareikalavimas terapijoje bei pateikti tokių termogeninių junginių pavyzdžiai.

20 Dideliam nustebimui, dabar buvo pastebėta, kad tam tikrų termogeninių vaistų (efedrino ir kofeino) vartojimas ne tik pasireiškia šių abiejų pagrindinių medžiagų sąlygojamu termogeniniu efektu, bet duoda dar ir žymiai didesni negu buvo tikėtasi termogeninį efektą, kurią apsprendžia kiekvieno šio junginio termogeniniai efektai. Tai reiškia, kad, vartojant

25 tinkamai parinktą adrenoblokatorių agonisto ir ksantino derinį, galima susilaukti labai naudingo terapinio poveikio įvairioms energijos balanso sistemos sutrikimų (pvz., nutukimo) sąlygojamoms būsenoms. Be to, šių

30 dviejų aktyviųjų pagrindinių medžiagų derinio poveikio dėka galima pasiekti naminių gyvulių skerdienos kokybės pagerėjimą.

Šis išradimas yra pagrįstas aukščiau paminėtu atradimu. Vienu savo aspektu jis yra susijęs su farmacine kom-

35 pozicija, kurios sudėtyje esmine aktyvia pagrindine medžiaga yra efedrino arba kitokio darančio tiesioginį arba netiesioginį poveikį termogeniškai aktyvaus

ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, kurio pavyzdžiu gali būti β - agonistas (pvz., β_1 , β_2 , ir arba β_3 agonistas) bei kofeino arba kitokio termogenine prasme aktyvaus ksantino derinys. Jų santykis pagal svorį gali būti nuo maždaug 1:8 iki apie 1:24. Svorio santykis yra apskaičiuojamas (kai β - agonistu nėra C-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį.

Pagal šį išradimą, priešingai įprastiniam per didelio svorio ar nutukimo gydymui, gerų klinikinių rezultatų buvo gauta, nuo viršsvorio ar nutukimo kenčiantiems pacientams tablečių pavidalu vartojant farmacinę kompoziciją, savo sudėtyje turinčią aukščiau apibūdintą efedrino ir kofeino derinį. Klinikinių studijų rezultatai aiškiai parodė, kad efedrino ir kofeino derinio veiksmingumą sąlygoja netikėtas sinerginis šių abiejų vaistų poveikis.

Kitas šio išradimo aspektas siejasi su nutukimo arba per didelio svorio gydymu. Gydymo metu sumažinamas gyvūnų, išskyrus graužikus, riebalinio audinio masės/kūno raumenų masės santykis. Taikant šį metodą, gyvuliui duodama termogeniškai efektyvi efedrino ar kitokio tiesioginiu arba netiesioginiu būdu veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto dozė. Jų pavyzdžiais gali būti β - agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 - agonistas) ir kofeinas ar kitoks termogeniškai aktyvus ksantinas. Mišinys paruošiamas svorio santykiu nuo maždaug 1:8 iki apie 1:24. Nustatant svorio santykį, vadovaujamasi izoterminiu L-efedrino kiekiu (kai β - agonistu nėra L-efedrinas) arba (kai ksantinu nėra kofeinas) izoterminiu kofeino kiekiu. Ši dozė duodama arba kaip vienkartinė dozė, susidedanti iš šių abiejų aktyvių vaistų derinio arba atskiromis kartu priimamomis

dozėmis. Pastaruoju atveju kiekvienoje dozėje atitinkamai esama po vieną iš aktyviųjų vaistų.

5 Dar kitu aspektu šis išradimas siejasi su per didelio svorio ir nutukimo komplikacijų gydymo metodu. Prie tokių komplikacijų priskiriamas antro tipo cukrinis diabetas, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija bei padidintas kraujo spaudimas. Dirbant šiuo metodu, gyvūnui duodama termogeniškai aktyvi tiesioginiu arba
10 netiesioginiu būdu veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto dozė ir termogeniškai aktyvaus ksantino. Mišinys paruošiamas svorio santykiu nuo maždaug 1:8 iki apie 1:24. Svorio santykis apskaičiuojamas (kai β - agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį
15 ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį. Ši dozė duodama arba vienkartinė dozė, susidedanti iš šių abiejų vaistų derinio arba atskiromis kartu priimanomis dozėmis. Pastaruoju atveju
20 kiekvienoje dozėje atitinkamai esama po vieną iš aktyviųjų vaistų.

Pageidautina, kad adrenoblokatorių agonisto bei ksantino derinio vartojimo atveju pacientai laikytųsi
25 dietos.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su adrenoblokatorių agonisto ir ksantino derinio panaudojimu per didelio svorio, nutukimo arba dėl to pasunkėjusių susirgimų
30 gydymui skirtų farmacinių kompozicijų gamybai. Tokiu atveju mišinys paruošiamas svorio santykiu nuo apie 1:8 iki maždaug 1:24. Svorio santykis (kai β - agonistu nėra L-efedrinas) apskaičiuojamas pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal
35 izotermogeninį kofeino kiekį. Ši farmacinė kompozicija gali būti dozuojama arba sudedant abu vaistus kartu arba dvejomis aiškiai besiskiriančiomis dozėmis, kiek-

vienoje iš kurių turi būti po vieną aktyvųjį vaistą. Pastaruoju atveju kartu turi būti pateiktos instrukcijos apie šių abiejų vaistų vartojimą vienu metu.

- 5 Toliau šis metodas yra susijęs su naminių gyvulių riebalinio audinio masės/raumeninės kūno masės santykio sumažinimu. Dirbant šiuo metodu, gyvuliui duodama efektyvi β - adrenoblokatorių agonisto (pvz., efedrino) ir ksantino (pvz., kofeino) derinio dozė.

10

Šis išradimas yra taip pat susijęs β - adrenoblokatorių agonisto (tokio, kaip efedrinas) ir ksantino (tokio, kaip kofeinas) derinio panaudojimu gyvulių skerdienos kokybei pagerinti skirtos kompozicijos gamybai. Vartojant šią kompoziciją, sumažinamas riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykis.

15

Smulkus išradimo aprašymas

- 20 Vaistai, kurie tiesioginiu būdu veikia adrenoreceptorius arba išskiria tokius mediatorius, kurie po to veikia receptorius, paprastai vadinami simpatomimetiniais arba adrenerginiais vaistais. Simpatomimetinius preparatus pagal jų veikimo būdą galima suskirstyti į tris kategorijas: tiesioginio poveikio, veikiančius netiesiogiai endogeninio katecholamino išskyrimo dėka bei mišraus poveikio, t.y. veikiančius abiejų mechanizmų dėka (Goth, A. (1981). Medical Pharmacology, 10 th. Ed.). Šiame kontekste terminas
- 25 "tiesiogiai ar netiesiogiai veikiantis adrenoblokatorių agonistas" reiškia tokią medžiagą, kuri tiesioginiu, netiesioginiu arba mišriu būdu veikia kaip simpatomimetikas.

30

- 35 Dabar visuotinai priimta adrenoreceptorius klasifikuoti į α ir β . Ši koncepcija yra pagrįsta visos eilės simpatomimetinių vaistų poveikio įvairiose nervinių

galūnių vietose tvarka. Ji dar labiau sustiprėjo tada, kai kiekvienam receptoriui buvo sukurti konkretūs blokatoriai. Su α receptoriais daugiausiai susijusiomis funkcijomis yra kraujo indų susiaurėjimas bei akių
5 vyzdžio išsiplėtimas. β - receptoriai laikomi adrenerginių reiškinių mediatoriais, pavyzdžiui, kraujagyslių spindžio išplėtimo, kardiostimuliacijos, bronchų relaksacijos, vidurių liuosavimo bei tokių metabolinių reiškinių, kaip padidėjęs riebalų skaidymasis, gliuko-
10 neogenezė ir t.t. atvejais. Žinomi du pagrindiniai β tipo receptoriai - β_1 ir β_2 . Šiuo metu dar nepilnai išaiškintas šių receptorių tipų pasiskirstymas įvairiuose audiniuose. Tačiau, kalbant bendrais bruožais, yra manoma, jog β_1 receptoriai dažniausiai sutinkami
15 širdyje, kai tuo tarpu β_2 tipo receptoriai dominuoja bronchuose, o taip pat lygiuosiuose kraujotakos sistemos, kepenų bei kasos raumenų audiniuose. Riebaluose esantys β tipo receptoriai yra tiek β_1 tiek β_2 tipo, kai tuo tarpu skeleto raumenyse sutinkami beveik vien tik
20 β_2 receptoriai. Neseniai buvo nustatyta, jog gali egzistuoti ir kitokio tipo β receptoriai. Pastebėta, kad ruduosiuose riebaliniuose žiurkių audiniuose esantys β adrenoreceptoriai negali būti priskirti nei β_1 nei β_2 tipui (Arch, J. R. S. ir kt., Nature, 309, 163-165).

25 Šiame kontekste terminą "termogeninis junginys" arba "termogeniškai aktyvus junginys" reikia suprasti kaip junginį, kuris gyvame kūne gali padidinti medžiagų apykaitos greitį, tai yra, padidinti energijos su-
30 vartojimą.

Pagal šį išradimą termogeniniai junginiai sutinkami dviejose skirtingose terapine prasme aktyvių medžiagų klasėse. Vienai klasei priklauso β - adrenoblokatorių
35 agonistai, o kitai klasei priskiriami ksantinai. Čia vartojamas terminas "terapiškai aktyvi medžiaga" reiškia bet kokią fiziologiškai ar farmakologiškai aktyvią

medžiaga, kuri gyvūnams, išskyrus graužikus, o ypač žinduoliams, čia priskiriant žmones, primatus bei naminius gyvulius, turi lokalinės arba sisteminės įtakos.

- 5 Pagal šį išradimą tiesiogiai arba netiesiogiai veikiančių termogeniškai aktyvių ir/arba apetitą mažinančių β - adrenoblokatorių agonistų pavyzdžiais yra efedrinas, salbutamolis, terbutalinas; klenbuterolis, izoproterenolis, metaraminolis, etilefrinas, norefedrinas ir pseudoefedrinas, johimbinas, tiraminas, amfetaminas, cinamedrinas, hidroksiefedrinas, metilefedrinas, mefenterminas, fenilefrinas, nilidrinas, izoksaprinas ir dietilpropionas bei farmacine prasme priimtos jų druskos ar dariniai. Pagal vieną išradimo
- 10
- 15
- igyvendinimo variantą efedrino geriausia naudoti L-efedrino pavidalu, pasirenkant iš grupės, kurią sudaro (1R, 2S)-2-metil-amino-1-fenil-1-propanolis, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolis bei jų deriniai. Šiai grupei taipogi priskiriamos farmacine prasme priimtinos druskos bei iš šių junginių pagamintos provaistinės priemonės.
- 20

- Pagal šį išradimą termogeniškai aktyviu ksantinu gali būti metilksantinas, pasirenkamas iš kofeino grupės,
- 25
- teobrominas, teofilinas, aminofilinas, acepifilinas, etofilinas, proksifilinas, diprofilinas, cholinas, teofilinatas, enprofilinas, bamifilinas, bufilinas, etamifilinas, heptaminolacefilinatas, pimefilino nikotinas, proteobrominas ir suksamidofilinas arba farmacine prasme priimtinos jų druskos, kompleksai ar dariniai. Ypatingai tinka vartoti kofeiną.
- 30

- Pagal šį išradimą prie farmacine prasme priimtinių termogeninių junginių druskų priskiriamos stiprių
- 35
- neorganinių rūgščių arba silpnų organinių rūgščių druskos, pavyzdžiui, hidrochlorido, sulfato, nitrato ir acetato druskos.

Šiame kontekste terminas "provaistinės medžiagos" reiškia biologine prasme reversyvų vaisto darinį, kuriam būdinga tai, jog, terapiškai jis pats nėra aktyvus, tačiau, atsidūręs organizme, fermentinių arba nefermentinių procesų eigoje gali virsti aktyviai veikiančiu vaistu.

Pagal šį išradimą tinkamomis provaistinėmis termogeninių junginių medžiagomis laikomi tokie junginiai, kurie yra gaunami, atlikus vienos arba kelių pagrindinio vaisto sugebančių reaguoti grubių biologiškai reversyvų derivatizavimą.

Pagal šį išradimą prie farmakologiškai priimtinių termogeninių junginių kompleksų priskiriami tokie kompleksai, kaip kofeino natrio benzoatas.

Šį išradimą atitinkantis derinys, kuris susideda iš dviejų termogeninių junginių, sumaišytų svorio santykiu nuo maždaug 1:8 iki maždaug 1:24, pageidautina, nuo apie 1:8 iki apie 1:20, ypač pageidautina apie nuo 1:8 iki maždaug 1:8, o būtent nuo maždaug 1:10 iki apie 1:16, pavyzdžiui, 1:12, svorio santykią apskaičiuojant (kai β - agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį, po to, kai buvo pavartotas gyvūno, išskyrus graužiką, pageidautina, žinduolio, o ypač pageidautina, kad tai būtų žmogus, duoda papildomą adityvų termogeninį efektą. Papildomą adityvų dviejų junginių efektą galima nustatyti, atlikus termogeninių efektų išmatavimą placebo reguliuojamoje aplinkoje su dviguba kontrole atlikto klinikinio bandymo metu po to, kai šiuos junginius atskirai ir derinyje pavartoja tyrime savanoriškai dalyvaujantys žmonės. Šiame kontekste papildomą adityvų termogeninį efektą (PAE) galima apibūdinti kaip dviejų vaistų derinio faktiško termogeninio efekto (FDE) ir

prognozuojamo derinio termogeninio efekto (PDE) santyki. PDE galima apskaičiuoti, kaip atskirai nustatyta termogeninį β - adrenoblokatorių agonisto (pvz., efedrino) efektą plus metilksantino (pvz., kofeino) termogeninį efektą minus termogeninį placebo efektą padaugintą iš dviejų. Faktišką papildomo adityvaus efekto reikšmę galima išreikšti procentais sekančia lygtimi

10

$$PAE (\%) = \frac{(FDE - PDE) \times 100 \%}{/PDE/},$$

15

kur vardiklyje parodytas /PDE/ yra skaitmeninė PDE reikšmė.

20

Paprastai klinikinių su dviguba kontrole placebo reguliuojamoje aplinkoje atliekamų tyrimų metu nustatytas papildomas adityvus termogeninis efektas yra ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 % didesnis už aukščiau nurodytu būdu kaip vieninteliai vaistai naudojamų komponentų termogeninių efektų sumą.

25

Norint pasiekti terapine prasme reikšmingą papildomą adityvų termogeninį efektą, abiejų vaistų derinys turi būti paruoštas taip, kad svorių santykis jame tarp β - adrenoblokatorių agonisto ir ksantino būtų nuo maždaug 1:8 iki maždaug 1:24, pageidautina, nuo apie 1:8 iki apie 1:20, ypatingai pageidautina nuo maždaug 1:8 iki apie 1:18, o būtent, nuo apie 1:10 iki maždaug 1:16, toks, kaip, pavyzdžiui 1:12, apskaičiuotas (kai β - agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį.

35

Šiame kontekste termogeniniu dviejų ar daugiau kompozicijų kiekiu yra laikomos dozės, kurios po to, kai jas per burną pavartoja išalkę asmenys, lygiai tokiu pat mastu padidina bendrąsias kūno energijos sąnaudas.

5 Tokia studija turi būti atliekama su sveikais savanoriais, o bendrųjų kūno energijos sąnaudų padidėjimas gali būti apskaičiuojamas bet kuriuo tinkamu po vartojimo laiku kaip sudėtinė virš bazinės linijos esančios kreivės dalis. Tokią kreivę galima išvesti energijos sąnaudų ir laiko tarpusavio priklausomybės grafike.

10

Pagal pageidautiną šio išradimo įgyvendinimo varijantą farmacinėje kompozicijoje pagrindinį aktyvųjį pradmenį sudaro efedrino ir kofeino mišinys, paruoštas taip, kad jų svorio santykis būtų nuo maždaug 1:8 iki apie 1:24, pageidautina nuo apie 1:8 iki maždaug 1:20, ypatingai pageidautina nuo maždaug 1:8 iki apie 1:18, o būtent, nuo maždaug 1:10 iki apie 1:16, toks, kaip maždaug

15

20 1:12.

Šį išradimą atitinkančių kompozicijų terapinio dozavimo intervalas gali būti skirtingas ir priklausyti nuo gyvūno dydžio, gydymo reikalingumo bei nuo konkrečios ligos ar jos simptomo. Vienok, bendro pobūdžio aptarimui pakaks sekančių gairių. Vartojant per burną, L-efedrino arba kitokio tiesiogiai arba netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą sumažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio, kaip

25

30 β - agonistas, kiekis yra maždaug 10-40 mg vienoje dozėje, o geriausiai - apie 10-30 mg kiekis, toks, kaip 16-17 mg vienoje dozėje, apskaičiuotas (kai β - agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį. Tokią dozę galima duoti kiekvieną dieną nuo 1

35

iki 10 kartų, pageidautina, nuo 2 iki 8 kartų per dieną, o būtent - nuo 2 iki 4 kartų per dieną. Aukščiau nurodyti dozavimo intervalai yra laisvos bazės pavidalą

turinčiu L-efedrinu pagrįsti intervalai. Galima apskaičiuoti ekvivalentiškus intervalus, pavyzdžiui, efedrino hidrochloridui. Tokiu atveju reikia atsižvelgti į efedrino laisvos bazės pavidalų ir į efedrino hidrochlorido pavidalų molekulinį svorį skirtumą. Tai
5 reiškia, kad $1 \text{ mg efedrino laisvos bazės pavidalų atitiks } 1 \text{ mg } x \text{ (efedrino hidrochlorido molekulinis svoris/efedrino molekulinis svoris) } = 1 \text{ mg } x 1,20 = 1,20 \text{ mg.}$

10 Vartojimo per burną atveju kofeino arba kitokio ksantino kiekis vienoje dozėje yra apie 80 mg - 1,9 g, ypatingai pageidautina - apie 80 mg - 720 mg, o būtent 80 mg - 500 mg, pavyzdžiui 180 - 220 mg, apskaičiuojant (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį. Tokią dozę galima duoti nuo 1 iki 10 kartų
15 per dieną, pageidautina nuo 2 iki 8 kartų per dieną, o būtent, nuo 2 iki 4 kartų per dieną.

Ši išradimą atitinkanti kompozicija galima paruošti vartojimui įvairiais būdais - per burną, tiesiąją žarną, nosį, odą arba parenteraliniu būdu. Tai reiškia, kad ši kompozicija gali būti tablečių, kapsulių, suspensijų, tirpalų, ampulių, žvakučių, pusrų, aerozolinių bei bet kokio kito tinkamo pavidalo.
20

25 Prie vartojamų per burną paruošimo formų priskiriamos tabletės, savo sudėtyje turinčios aktyvaus komponento, sumaišyto su netoksiškais farmacine prasme priimtinomis indiferentiškais vaistų dalimis. Tokiomis indiferentiškais sudėtinėmis vaistų dalimis gali, pavyzdžiui, būti, pavyzdžiui, inertiški tirpikliai, tokie, kaip kalcio karbonatas, natrio chloridas, laktozė, kalcio fosfatas arba natrio fosfatas, palengvinančios granulių susidarymą ir susmulkinimą medžiagos, tokios, kaip bulvių krakmolas ar algino rūgštis, rišančios medžiagos, pavyzdžiui, krakmolas, želatinas arba gumiarabikas bei riebigumai, tokie, kaip, pavyzdžiui, magnio
30
35

stearatas, stearininė rūgštis arba talkas. Kitomis farmacine prasme priimtinais sudėtinėmis vaistų dalimis gali būti dažalai, suteikiančios skonį medžiagos, plastifikatoriai, drėkintuvai ir t.t. Tabletės gali neturėti jokios dangos arba būti padengtoms žinomais būdais, nes tai sulėtina jų suirimą ir išsivavinimą virškinimo trakte; to dėka vaistų poveikis išlaikomas ilgesniam laikui. Pavyzdžiui, gali būti naudojamos tokios uždelsimą padidinančios medžiagos kaip glicerino monostearatas ar glicerino distearatas.

Prie vartojamų per burną taipogi priskiriamos čiulpimui skirtos tabletės arba kieto želatino kapsulės, kuriose aktyvusis komponentas yra sumaišytas su inertišku kietu tirpikliu, pavyzdžiui, kalcio karbonatu, kalcio fosfatu ar kaolinu. Gali būti išleidžiamos minkšto želatino kapsulės, kuriose aktyvusis komponentas yra sumaišytas su vandeniu arba su aliejine terpe, pavyzdžiui, su žemės riešutų aliejumi, skystu parafinu arba alyvų aliejumi.

Pagal šį išradimą patogiomis dozavimo formomis taipogi yra milteliai, dispersiniai milteliai ar granulės, tinkami vandeninių suspensijų paruošimui ir juos ipliant vandens. Išleidžiant vaistus suspensijos pavidalu, aktyvusis komponentas sumaišomas su išsisklaidymą ar sudrėkinimą skatinančia medžiaga, suspendavimo agentu ir su viena ar daugiau stabilizuojančia medžiaga. Tinkamomis išsisklaidymą arba sudrėkinimą skatinančiomis medžiagomis yra gamtoje sutinkami fosfatidai, pavyzdžiui, lecitinas arba etileno oksido kondensacija su, pavyzdžiui, riebiąją rūgštimi produktai, turintys ilgą grandinę alifatinis spiritas arba iš riebiųjų rūgščių gaunamas nepilnas eteris, o taip pat heksitolas ar heksitolo anhidridai, pavyzdžiui, polioksietileno stearatas, polioksietileno monooleatas, polioksietileno sorbitano monooleatas ir t.t. Tinkamomis suspendavimą

skatinančiomis medžiagomis yra, pavyzdžiui, natrio karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, natrio alginatas ir t.t.

- 5 Ši farmacinė kompozicija gali taip pat būti vartojama, aplenkiant virškinimo traktą (leidžiama į veną, į raumenis, po oda ir pan.). Tokiu atveju dozių sudėtyje naudojami įprastiniai netoksiški farmacinė prasme priimtini nešėjai bei pagalbinės medžiagos. Tokių farmacinių kompozicijų receptūros sudarymas ir paruošimas
- 10 gerai žinomi farmacijos specialistams. Nežiūrint to, konkrečia sudėti galima rasti Remington's Farmaceutical Sciences, 16 th. Ed. (1980), Mack Publishing Company, Easton, U. S. A.

- 15 Vartojimui aplenkiant virškinimo traktą ši išradimą atitinkančiose kompozicijose termogeniniai junginiai gali būti sutinkami sterilių injekcijų pavidalu. Norint paruošti tokią kompoziciją, termogeniniai junginiai iš-
- 20 tirpinami arba suspenduojami paranteraline prasme priimtina skystame nešėjuje. Priimtinių ir tinkamų naudoti nešėjų bei tirpiklių tarpe yra vanduo, kurio pH yra pakoreguotas iki tinkamo lygio, tuo tikslu į jį įpilant atitinkamą druskos rūgšties ar natrio hidroksido kiekį arba tinkamo buferinio tirpalo, 1,3-
- 25 butanediolas, Ringerio tirpalas bei izotopinis natrio chlorido tirpalas. Vandens pagrindu paruoštoje receptūroje taipogi gali būti vienas ar daugiau konservantų, pavyzdžiui, metilo, etilo arba n-propil-p-oksibenzoato.

- 30 Naudojimui per tiesiąją žarną tinkamomis ši išradimą atitinkančios kompozicijos formomis yra žvakutės (emulsijos ar suspensijos tipo) bei į tiesiąją žarną dedamos želatino kapsulės (tirpalai arba suspensijos).
- 35 Tipiškoje žvakučių receptūroje termogeniniai junginiai derinami su atitinkamu farmaciškai priimtiniu žvakutės pagrindu, tokiu, kaip kakao riebalai, esterifikuotos

riebiosios rūgštys, glicerinuotas želatinas bei įvairiais vandenyje tirpiaais arba disperguojančiais pagrin-
dais, tokiais, kaip polietilenglikoliai ir polioksi-
etilenos sorbitano riebiųjų rūgščių eteriais. Taip pat
5 gali būti naudojamos ir įvairios priemonės, pavyz-
džiui, sutvirtintojai ar aktyviosios paviršiaus me-
džiagos.

Prie ši išradimą atitinkančios kompozicijos per nosį
10 vartojamų dozavimo formų priklauso į nosį įpurškiami
bei įkvėpimui skirti aerozoliai. Tipiškoje per nosį
vartojamoje receptūroje aktyvieji komponentai ištir-
pinami arba disperguojami tinkamame nešėjuje. Farmacine
prasme priimtini nešėjai ir indiferentiškos sudėtinės
15 vaistų dalys, o taip pat ir kitos kompozicijos sudėtyje
esančios farmacine prasme priimtinos medžiagos, tokios,
kaip skiedikliai, sutvirtintojai, suteikiančios skonį
medžiagos, konservantai ir t.t. yra parenkamos far-
macinių preparatų receptūrų specialistams žinomu būdu,
20 vadovaujantis įprastine farmacine praktika.

Ši išradimą atitinkančios kompozicijos gali taipogi
būti skirtos vietiniam naudojimui. Tokiu atveju jos
uždedamos ant odos ir pro ją prasiskverbiamos. Šios kompo-
25 zicijos išleidžiamos tokiomis dozavimo formomis ar
receptūromis, kurios savo sudėtyje turi įprastinių ne-
toksiškų farmacine prasme priimtinių nešėjų ir indife-
rentiškų sudėtinių dalių, tame tarpe mikrosferų ir
lipozomų. Prie jų priskiriami kremai, tepalai, los-
30 jonai, mostys, žele, hidrogeliai, tirpalai, suspen-
sijos, pastos, pleistrai bei kitokios pro odą prasi-
skverbiamos vaistų sistemos. Farmacine prasme priim-
tiniais nešėjais ar indiferentiškomis sudėtinėmis dali-
mis gali būti emulsifikatoriai, antioksidantai, bufe-
35 riniai agentai, konservantai, drėkintojai, skatinančios
prasiskverbimą medžiagos, tirštikliai, tepalų pa-

grindai, kvapniosios medžiagos bei odos apsaugos priemonės.

5 Emulsifikatorių pavyzdžiais yra gamtoje sutinkami sakai, pavyzdžiui, gumiarabikas, tragakontiniai sakai, gamtoje sutinkami fosfatidai, pavyzdžiui, sojos pupų lecitinas bei sorbitano monooleato dariniai.

10 Antioksidantų pavyzdžiais yra butiliuotas oksianizolas, askorbininė rūgštis ir jos dariniai, tokoferolis su savo dariniais ir cisteinas.

15 Konservantų pavyzdžiais yra parabenai ir benzalkonio chloridas.

Drėkintojų pavyzdžiais yra glicerinas, propilenglikolis, sorbitolis ir karbomidas.

20 Skatinančiomis prasiskverbimą medžiagomis yra propilenglikolis, dimetilsulfoksis, trietanolaminas, N,N-dimetilacetamidas, N,N-dimetilformamidas, 2-pirolidonas su savo dariniais, tetrahidrofurfurilo spiritas ir Azonas®.

25 Chelatų susidarymą skatinančiomis medžiagomis yra natrio etilendiamintetraacto rūgštis, citrinų rūgštis ir fosforo rūgštis.

30 Tirštiklių pavyzdžiais yra karbopolas, celiuliozės dariniai, bentonitas, alginatai, želatinas ir polivinilpirolidonas.

35 Tepalų pavyzdžiais yra bičių vaškas, parafinas, cetilo palmitatas, augalinis aliejus, sorbitano eteriai, riebiosios rūgštys, polietilenglikoliai bei kondensacijos produktai, esantys tarp riebiųjų rūgščių sorbitano esterių ir etileno oksido, pavyzdžiui, polioksietileno sorbitano monooleatas (Tween).

Aukščiau minėtų kompozicijų receptūrų sudarymas ir paruošimas yra gerai žinomi farmacijos specialistams. Konkrečias receptūras galima rasti minėtame leidinyje "Remington's Pharmaceutical Sciences".

5

Pageidautina, kad šį išradimą atitinkančios farmacinės kompozicijos sudėtyje būtų koks nors jungtinis produktas, savo sudėtyje turintis β - adrenoblokatorių derinyje su ksantinu. Tai reiškia, kad kiekvienoje tabletėje turi būti abiejų aktyviųjų komponentų mišinys. Vienok, šį išradimą atitinkančią farmacinę kompoziciją galima pateikti kaip iš dviejų atskirų dalių susidedančią piliulę. Vienoje iš jų turėtų būti β - adrenoblokatoriaus dozė, o kitoje - junginio su ksantinu dozė. Tokiais atvejais prie vaistų turi būti pridėta iš esmės vienalaikio abiejų vaistų vartojimo instrukcija. Abi dozavimo formos gali būti vienodos arba skirtingos, tačiau pageidautina, kad jos būtų vienodos.

20

Šį išradimą atitinkančią farmacinę kompoziciją galima panaudoti medicininiams tikslams, čia priskiriant ir β - adrenoblokatoriaus derinio su ksantinu davimą bet kokiam gyvūnui, išskyrus graužiką. Pageidautina, kad tai būtų žinduolis, o ypač žmogus.

25

Vienu savo aspektu šis išradimas yra susijęs su individų, o ypač žmonių, per didelio svorio ir nutukimo gydymu, kuomet siekiama sumažinti individo, o ypač žmogaus ar naminio gyvulio riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės tarpusavio santykį.

30

Šiame kontekste terminas "per didelis svoris" yra vartojamas, norint apibūdinti kūną, kurio svoris viršija "pageidaujamą" svorį. Terminas "nutukimas" vartojamas tada, kai kūno svoris 20 % ar daugiau viršija "pageidautiną svorį". Pageidautiną žmonių svorį yra nurodžiusi minėta Council on Scientific affairs, nusta-

35

tydama juos pagal Metropolitan Height And Weight lenteles kaip vidutinio kūno sudėjimo individų vidutinį svorį.

5 Kitu savo aspektu šis išradimas siejasi su tokių ligų, kurios yra per didelio svorio ir nutukimo komplikacijomis, gydymo metodu. Prie tokių ligų ar būsenų priskiriamas antro tipo cukrinis diabetas, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija ir padidintas
10 kraujo spaudimas.

Kitu savo aspektu šis išradimas taipogi siejasi su riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės tarpusavio santykio sumažinimu arba su per didelio svorio, nutukimo arba jų komplikacijų gydymu, pritaikant sergantiems individams dietos režimą. Dietos režimas, kuris
15 gali būti taikomas šią kompoziciją vartojantiems individams, reiškia mažų angliavandenių, riebalų ir energijos kiekiu pagrįstą režimą, pavyzdžiui, dietą su 800-
20 2500 kilokalorijų per dieną.

Dar kitu savo aspektu šis išradimas taip pat siejasi su β - adrenoblokatoriaus ir ksantino derinio panaudojimu per didelio svorio, nutukimo arba dėl to pasunkėjusių
25 susirgimų gydymui skirtų vaistų gamyboje.

Naudojimas veterinarijoje

Šį išradimą atitinkančias kompozicijas galima duoti
30 naminiams gyvuliams, siekiant padidinti jų produktyvumą (kasdieninį svorio prieaugį ir pašaro sunaudojimą), pagerinti skerdienos kokybę arba ir viena ir kita. Skerdienos kokybė paprastai pagerėja tada, kai sumažėja riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės tarpusavio
35 santykis, tai yra, kai kūne padidėja mėsos kiekis, pavyzdžiui, kūne esančių riebalų sąskaita.

Manoma, kad produktyvumo ir skerdienos kokybės pagerėjimą sąlygoja sumažintas riebalų augimas ir/arba padidėjęs skeleto raumenų augimas. Manoma, kad augančiuose gyvuliuose esančio lipido kiekį apsprendžia

5 santykiniai lipolizės ir lipogenezės greičiai (Buttery, P. J. ir Dawson, J. H. 1987. Elsevier Applied Science, London-New York, 29-44). Lipolizės stimuliavimas ir/arba lipogenezės stabdymas riebaliniuose audiniuose veda prie riebalų augimo sumažėjimo. Kiaulių ir at-

10 rajojančių gyvulių (Peterla, T. A. ir kt. (1987). J. Anim. Sci. 65, 278 bei (1988). J. Anim. Sci. 66, 249) in vivo bei in vitro atlikti tyrimai rodo, jog tam tikri β - blokatoriai stimuliuoja lipolizę ir stabdo lipogenezę riebaliniuose audiniuose, o tai veda prie

15 riebalų augimo sumažėjimo.

Skeleto raumenų augimą galima susieti su baltymų irimo stabdymu arba su jų sintezės padidėjimu. Anksčiau, naudojant tam tikrus β - agonistus, buvo atliktos tam

20 tikros studijos, siekiant pademonstruoti jų įtaką baltymų sintezei arba irimui (Adeola, O. ir kt., J. Anim. Sci. 67, Suppl. 1-191), tačiau dar ir šiandien tiklus jų poveikis baltymų augimui nėra iki galo aiškus (Wilson, N. A., Nutrition Research 8, 1287-1296).

25 Ši išradimą atitinkančios kompozicijos davimas gyvuliams gali būti naudingas, kai norima kūno riebalų sąskaita padidinti kūno raumenų masę. Tai ypač pasakytina apie tokius naminius gyvulius, kaip kiaulės, buliukai,

30 galvijai, avys ir naminiai paukščiai. Šią kompoziciją galima duoti gyvūno dydį atitinkančiomis dozėmis kaip priemaišą prie pašaro.

Pageidautina, kad ši išradimą atitinkanti kompozicija,

35 susidedanti iš β - adrenoblokatorių agonisto, tokio, kaip efedrino hidrochloridas ir tokio ksantino, kaip kofeinas mišinio būtų vartojama per burną miltelių

- pavidalu ir kad šie milteliai gerai susimaišytų su paprastai gyvulio vartojamais pašariniais milteliais. Šiuose pašariniuose milteliuose esama baltymų ir vitaminų, paprastai rekomenduojamų, norint užtikrinti optimalų tam tikro gyvulio augimą. Be to, milteliuose gali būti nedidelis baltymų perteklius, kuris leidžia gyvuliui sukaupti pakankamas jų atsargas, kurios panaudojamos, jeigu dėl šios kompozicijos vartojimo padidėja baltymų sintezė. Aukščiau aprašytas per burną ir parenteraliniu būdu vartojamas kompozicijas galima duoti ir naminiams gyvuliams. Vartojamos per burną kompozicijos gali būti duodamos būtent tokiu pavidalu arba sumaišomos su pašaru.
- 15 Paprastai β - adrenoblokatorių agonisto ir ksantino svorio santykis yra nuo maždaug 1:8 iki 1:24, pageidautina - nuo apie 1:8 iki maždaug 1:20, ypatingai pageidautina nuo maždaug 1:8 iki apie 1:18, o būtent, nuo maždaug 1:10 iki apie 1:16, toks, kaip maždaug
- 20 1:12. Vis dėlto, optimalų (tai yra, sinerginį arba papildomą adityvų β - adrenoblokatorių agonisto ir ksantino) efektą užtikrinantis santykis konkretaus junginio ir konkrečios gyvulių rūšies atveju gali būti skirtingas.
- 25
- Kasdien duodamo β - adrenoblokatorių agonisto ir ksantino derinio kiekis priklauso nuo vartojimo būdo bei nuo gyvulio rūšies. Kalbant bendrais bruožais, kasdieninė efedrino hidroklorido dozė gali būti nuo 0,005
- 30 iki 50 mg vienam kūno svorio kilogramui, bet geriausia, kad ji būtų nuo 0,005 iki 50 mg vienam kūno svorio kilogramui. Kasdieninė kofeino dozė yra nuo 0,004 iki 1200 mg vienam kūno svorio kilogramui, bet pageidautina, kad ji būtų nuo 0,5 iki 500 mg vienam svorio
- 35 kilogramui.

Riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykį galima apibrėžti kaip kūne esančių riebalų kiekį, padalintą iš kūne esančios mėsos kiekio po konkretaus gyvulio skerddienos išdarinėjimo.

5

Augantis maždaug 456 kg svorio jautis turi maždaug 174 kg mėsos, maždaug 31 kg riebalų ir apie 45 kg kaulų. Tai reiškia, jog riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykis bus apie 0,17. Atitinkamai maždaug 90 kg sverianti kiaulė paprastai turi apie 35 kg mėsos, apie 20 kg riebalų ir apie 7 kg kaulų. Tokiu būdu, šis santykis kiaulei bus 0,57. Tai reiškia, kad įprastinis riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio intervalas priklauso nuo konkrečios gyvulių rūšies ir kad skerddienos kokybės pagerinimą galima išreikšti kaip šio santykio reikšmės sumažėjimą, lyginant jį su įprastine minimo gyvulio šio santykio reikšme. Kalbant bendrais bruožais, po efedrino ir kofeino derinio vartojimo per burną galima tikėtis, kad įprastinės santykio reikšmės gali sumažėti nuo ne mažiau kaip 5 % iki ne mažiau kaip 10 %.

10

15

20

Figūrų aprašymas

25 Toliau šis išradimas bus aprašomas su nuorodomis į figūras:

Fig. 1: A - energijos suvartojimo pasikeitimai ir B - bendras sureagavimo į skirtingas efedrino hidrochlorido ir placebo (PB = placebo) dozes vaizdas.

30

Fig. 2: A - energijos suvartojimo pasikeitimai ir B - bendras sureagavimo į skirtingas kofeino ir placebo dozes vaizdas.

35

Fig. 3. Prognozuojamas ir faktiškai išmatuotas termogeninis efektas, kurį duoda farmacinė kompozicija, susidedanti iš efedrino ir kofeino derinio. Duomenys

pagrįsti 2 ir 3 pavyzdžiais. Dozių deriniai išreikšti mg efedrino hidrochlorido/mg kofeino santykiu.

Fig. 4. Vidutinės kofeino (fig. 4A), teobromino (fig. 4B) ir paraksantino (fig. 4C) (mg/ml) serumo koncentracijos reikšmės, gautos po to, kai 12 savanorių pavartojo 200 mg kofeino tablečių ir 20/200 mg atitinkamai efedrino ir kofeino derinio, o taip pat efedrino išsiskyrimo (fig. 4D) greičio vidurkio kreivė, gauta po to, kai 12 savanorių pavartojo 20 mg efedrino tablečių (-x-) ir atitinkamai 20/200 mg efedrino/kofeino derinio.

Fig. 5. Kūno svorio pasikeitimas, išreikštas % nuo pradinio svorio per keturias savaites gydymo atitinkamai EFK tabletėmis, 20 mg efedrino tabletėmis, 200 mg kofeino tabletėmis ir placebo. Smulkiau apie tai kalbama 5 pavyzdyje.

Fig. 6. Sistolinio kraujo spaudimo pasikeitimai per 24 savaites gydymo atitinkamai EFK tabletėmis, 20 mg efedrino tabletėmis, 200 mg kofeino tabletėmis ir placebo. Smulkiau apie tai kalbama 5 pavyzdyje.

Fig. 7. Diastolinio kraujo spaudimo pasikeitimai po 24 savaičių gydymo atitinkamai EFK tabletėmis, 20 mg efedrino tabletėmis, 200 mg kofeino tabletėmis ir placebo. Smulkiau apie tai kalbama 5 pavyzdyje.

Fig. 8. Širdies plakimo dažnumo pasikeitimai po 24 savaičių gydymo atitinkamai EFK tabletėmis, 20 mg efedrino tabletėmis, 200 mg kofeino tabletėmis ir placebo. Smulkiau apie tai kalbama 5 pavyzdyje.

Fig. 9. Kūno svorio pasikeitimai, išreikšti % nuo pradinio svorio per 24 savaites gydymo atitinkamai EFK tabletėmis, 20 mg efedrino tabletėmis, 200 mg kofeino tabletėmis ir placebo, po kurio visos keturios grupės

buvo gydomos EFK tabletėmis. Smulkiau apie tai kalbama 5 pavyzdyje.

Fig. 10. Kūno svorio pasikeitimai, išreikšti % nuo svorio 26-ąją savaitę. Smulkiau apie tai kalbama 6 pavyzdyje.

Toliau šis išradimas bus atskleistas, pasitelkiant sekančius neapribojančio pobūdžio pavyzdžius.

10

Pavyzdžiai. 1 A Pavyzdys

Kapsulių, turinčių efedrino ir kofeino, paruošimas.

15 Naudojant sekančius komponentus, paruošiamos savo sudėtyje efedrino ir kofeino turinčios kapsulės:

Efedrino hidrochloridas EF	20 mg
Kofeinas EF	200 mg
Laktozė EF	apie 90 mg

Čia nurodyti vienos kapsulės sudėtyje esantys kiekiai. Komponentai išsijojami, sumaišomi ir tradiciniais farmaciniais kapsulių paruošimo metodais supilami į želatino kapsules.

20

1 B Pavyzdys

25

Efedrino ir kofeino turinčių kapsulių paruošimas.

30

Iš 1 lentelėje nurodytų komponentų paruošiamos efedrino ir kofeino turinčios tabletės. Jos ruošiamos įprastiniais farmaciniais metodais, tame tarpe drėgno granuliavimo būdu.

1 Lentelė. Drėgno granuliavimo būdu paruoštų efedrino/kofeino derinio tablečių sudėtis.

Komponentas	Kiekis 1 tabletėje, mg	Funkcija	Nuoroda
Efedrino hidrochloridas	20	Aktyvusis komponentas	EF
Kofeinas	200	Aktyvusis komponentas	EF
Druskos rūgštis 2M	0,75	pH regulia- torius	Ph. Nord. 63
Magnio stearatas	1,6	Tepalas	EF
Glicerolis (85 %)	2	Drėkintojas	EF
Želatinas	2,5	Rišamoji medžiaga	EF
Talkas	14,4	Tepalas	EF
Išvalytas vanduo	15	Tirpiklis	EF
Etanolas (94,6-96,4 pagal tūrį*)	31,8	Tirpiklis	DLS
Bulvių krakmolos	124	Užpildas	EF

* Gaminant išnyksta.

5 Reikalui esant, tolimesniame gamybos etape tabletės gali būti padengiamos įprastiniais metodais.

1 C Pavyzdys

10 Savo sudėtyje efedrino ir kofeino turinčių tablečių paruošimas.

Iš 2 lentelės nurodytų komponentų įprastiniais farmaciniais tablečių gamybos tiesioginio presavimo būdu metodais pagaminamos efedrino ir kofeino turinčios tabletės.

2 Lentelė. Tiesioginio presavimo būdu pagamintų efedrino/kofeino derinio tablečių sudėtis.

Komponentas	Kiekis 1 tabletėje, mg	Funkcija	Nuoroda
Efedrino hidrochloridas	20	Aktyvusis komponentas	EF
Kofeinas	200	Aktyvusis komponentas	EF
Magnio stearatas	0,25	Tepalas	EF
Propilenglikolis	0,7	Plastifika- torius	EF
Talkas	2,3	Užpildas	EF
Titano dioksidas	2,3	Nuspalvin- tojas	EF
Metilhidroksipropilce- liuliozė-15	3,5	Plėvelės sudarytojas	EF
Bulvių krakmolas	11	Užpildas	EF
Mikrokristalinė celiuliozė	64	Užpildas	EF
Išvalytas vanduo*	66,3	Tirpiklis	EF

5 * Gaminant išnyksta.

Reikalui esant, tolimesniame gamybos etape tabletės gali būti padengiamos įprastiniais metodais.

10 2 Pavyzdys

Tai kartu ir deriniuose vartojamų kofeino ir efedrino termogeninių efektų reagavimo į dozes ištyrimas.

Šis ištýrimas buvo atliktas the institute of medical physiology panum institute, university of Copenhagen, Danijoje.

- 5 **Tikslas.** Šio tiriamojo darbo tikslas - patikrinti pasirinktų kofeino, efedrino bei jų derinių dozių santykį su termogeniniu, kardiovaskuliariniu bei metaboliniu efektais.
- 10 **Tiriamąjo darbo planas.** Šis tiriamasis darbas susideda iš dviejų dalių. Pirmoji dalis - tai placebo reguliuojamomis sąlygomis atliekamas bandymas su dviguba kontrole, kuriuo siekiama patikrinti 3 skirtingų kofeino, 3 skirtingų efedrino bei 2 placebo dozių sąlygojamą poveikį. Bandymų atlikimo tvarka nėra visiškai atsitiktinė. Jie atliekami tokia seka, kuri įgalina įvykdyti bandymą perkėlimo efekto gavimo tikslu.
- 15
- Vadovaujantis pirmos bandymo dalies metu gautais rezultatais, pasirenkami trys skirtingų efedrino ir kofeino dozių deriniai ir atliekama antroji bandymo dalis, kurią galima laikyti randomizuotu bandymu su dviguba kontrole.
- 20
- 25 Abejose tiriamo darbo dalyse dalyvauja vieni ir tie patys savanoriai. Pasirinkta bandymo schema įgalina tiesiogiai palyginti abiejų bandymų rezultatus, visus bandymus laikant atsitiktinumu pagrįstais blokais, kuriuose nėra jokio nukrypimo.
- 30
- Subjektų parinkimas.** Šeši normalaus svorio (po tris kiekvienos lyties) savanoriai tarp 20 ir 32 metų amžiaus dalyvavo bandyme, davę tam savo sąmoningą sutikimą. Vidutinis šių šešių savanorių amžius - 25 (± 1)
- 35 metai, ūgis - 179 (± 11) cm, kūno svoris - 70 (± 13) kg, % išreikštas viršsvoris - 1,7 ($\pm 8,3$) % ir kūno riebalų kiekis - 13 (± 3) kg. Skliausteliuose pateikti skaičiai

reiškia standartinį nukrypimą. Procentais išreikštas per didelis svoris apskaičiuojamas pagal individualų kūno svorį (IKS), panaudojant vidutinio sudėjimo svorio (VSS) vidurkį, nurodytą draudimo kompanijos Metropolitan Life Insurance Company pageidaujamų svorių lentelėse (Council on Scientific Affairs (1988). Jama 260, 2547-48):

10 Per didelis svoris, % =
$$\frac{\text{IKS} - \text{VSS}}{\text{VSS}} \times 100 \%$$

15 Kūno raumenų kiekis nustatomas, dvi skirtingas dienas Harpenderio matuokliu po du kartus išmatuojant bicepsus, tricepsus, esančias po mente bei virš klubų odos klostes (Durnin, J. V. G. A. ir kt. (1974). Br. J. Nutr. 32, 77-97).

20 Į tiriamų asmenų tarpą nepriimami asmenys, turintys įprotį per dieną išgerti daugiau kaip po 1-2 puodelius kavos (daugiau kaip 100-200 mg kofeino). Tiriamojo darbo metu savanoriams neleidžiama vartoti jokių išskyrus numatytus vaistus.

25 Visi šeši savanoriai pabaigė tiriamąjį darbą.

Gydymas. A. Gydymas efedrino kapsulėmis, savo sudėtyje turinčiomis atitinkamai po 10 mg, 20 mg arba 40 mg efedrino hidrochlorido.

30

B. Gydymas kofeino kapsulėmis, savo sudėtyje turinčiomis atitinkamai 100 mg, 200 mg arba 400 mg kofeino.

35 C. Gydymas savo sudėtyje efedrino ir kofeino turinčiomis kapsulėmis, pagamintomis pavyzdyje 1A nurodytu būdu ir atitinkamai turinčiomis savyje sekančius efed-

rino hidrochlorido ir kofeino kiekius (20 mg + 200 mg),
(20 mg + 100 mg) ir (10 mg + 200 mg).

- 5 D. Gydymas placebo kapsulėmis, savo sudėtyje neturinčiomis aktyvių vaistų.

Visos kapsulės yra identiškos išvaizdos ir skonio prasme, o neaktyviuoju užpildu naudojama laktozė.

- 10 Kapsulės vartojamos vienkartinėmis dozėmis per burną ir užgeriamos 300 ml vandentiekio vandens (20°C).

- 15 **Tiriamąjo darbo planas.** Kiekvienas savanoris gydomas visais būdais. Tarp dviejų vienas paskui kitą sekančių bandymų daroma ne trumpesnė kaip trijų dienų pertrauka.

- 20 Prieš pradedant bandymus, savanoriams nurodoma bent jau 12 valandų iki jų pradžios susilaikyti nuo maisto bei nuo savo sudėtyje turinčių kofeino stimuliatorių, tokių, kaip kava, arbata ir nerūkyti. Be to, prieš pradedant bandymus, uždraustas bet koks fizinis aktyvumas. Bandomosios medžiagos priėmimas kontroliuojamas, o jos suderinamumui patikrinti prieš vartojimą ir po jo atliekami metilksantino metabolitų koncentracijos plazmoje matavimai. Šių analizių metu gautos bazinės reikšmės naudojamos patikrinti ar savanoriai iš tiesų susilaiko nuo numatytų maisto produktuose esančio kofeino bei stimuliuojančių medžiagų vartojimo.

- 30 Prieš tiriamąjo darbo pradžią savanoriai (tiriamajame darbe dalyvaujantys subjektai) pripratunami prie eksperimentinių procedūrų, tuo siekiant išvengti jų kvėpavimo padažnėjimo ir pan.

- 35 Iki darbo pradžios likus ne mažiau kaip 60 minučių, po oda į veną virš alkūnės kraujo bandiniui paimti įstatomas žalios spalvos Venflono kateteris. Viso bandymo

metu kateteris laikomas atviras, po kiekvieno bandinio paėmimo tuo tikslu praplaunant jį izotoniniu natrio chlorido tirpalu (154 mol/l). Kambaryje palaikoma pastovi 25-27°C temperatūra.

5

Tyrimų metu subjektai gulėdavo aukštienlinki, tačiau neleidžiant jiems miegoti. Siekiant išvengti bet kokio fizinio aktyvumo poveikio energijos sunaudojimui ir katecholamino lygiui, jiems leidžiama judėti ar keisti padėtį.

10

Visi kraujo bandiniai substrato, metabolito ir hormono koncentracijai nustatyti imami iš venos virš alkūnės. Kraujo bandiniai imami, iki kapsulės priėmimo likus 30 ir 0 minučių bei 30, 60, 90, 120, 150 ir 180 minučių po to. Tiriamieji subjektai kvėpuoja pro turintį mažą pasipriešinimą SCUBA tipo atsidarantį į vieną pusę kandiklį. Maždaug po 10 minučių trukmės adaptacijos periodo iškvepiamos dujos surinkamos į Duglaso maišelius. Po kiekvieno kraujo ėmimo atliekamas dujų surinkimas.

15

20

Poveikio įvertinimas

25

30

35

Energijos suvartojimas. Tiesioginės kalorimetrijos būdu galima tiksliai išmatuoti žmogaus energijos sąnaudas. Vienok, tam reikalinga labai brangi aparatūra. Dėl žmogaus kūne vykstančių šilumos susikaupimo pakitimų ji negali būti panaudota trumpalaikiam termogeninių agentų poveikiui įvertinti (Jecquier, E. (1987). Body weight control, Churchill Livingstone, 17). Netiesioginė kalorimetrija (deguonies suvartojimo ir anglies dioksido pašalinimo matavimas) bei tiesioginė kalorimetrija duoda beveik identiškų ramybės būsenoje, patologijoje ir pastovioje šilumoje besiilsinčio žmogaus tyrimo rezultatus (Jacquier, E. (1987). Body weight control, Churchill Livingstone, 17). Buvo parodyta, jog netiesioginė kalorimetrija yra labai tikslus metodas,

kadangi duoda labai aukštą deguonies suvartojimo ir anglies dioksido pašalinimo atgaminamumą. Be to, skirtingų netiesioginės kalorimetrijos metodų palyginimas rodo, jog vėdinamas gaubtas, ant veido uždedama kaukė ir kandiklis, duoda panašius rezultatus (Segal, K. R. (1987). Am. J. Clin. Nutr. 45, 1420-1423). Buvo nustatyta, jog paklaidos koeficientas energijos sunaudojimo ramybės būsenoje atveju, skaičiuojant su vienos dienos ir su vienos savaitės intervalu, yra 2,4 % ir 2,2 %, taikant žemiau aprašytą metodą.

Energijos suvartojimas matuojamas netiesioginės kalorimetrijos būdu. Codart Rapox deguonies matuokliu ir Beckman LB-1 medicininio dujų analizatoriumi pastoviai tiriamas iškvepiamose dujose esančio deguonies ir anglies kiekis. Iškvėpimo pabaigoje esančiai anglies dioksido frakcijai esant pastovaus dydžio, daroma prielaida, jog nusistovėjo stabili respiratorinė būsena. Iškvepiamos dujos surenkamos į Duglaso maišelius ir atliekama deguonies bei anglies dioksido kiekio analizė, tuo tikslu panaudojant radiometrinius dujų elektrodus, sujungtus su rūgštinės bazės analizatoriumi (PHM 71 tipo, gaminamu Kopenhagoje, Danijoje). Tuo pat metu dujų matuokliu atliekamas iškvepiamų dujų kiekio matavimas. Norint gauti tikslius rezultatus su mažu paklaidos koeficientu, prieš naudojimą elektrodai kalibruojami pagal standartines žinomos sudėties dujas. Toks darbas atliekamas prieš kiekvieną dujų ėmimą analizei. Standartinių dujų analizei atlikti panaudojama Scholander mikrotechnika, kurios dujų matavimo paklaida yra < 0,0005 %. Tai reiškia, kad atliekant iškvepiamų dujų matavimus, paklaida yra $\pm 0,1 - 0,2$ % ribose (Scholander, P. F. (1947). J. Biol. Chem. 167, 235). Yra pastebėta, jog kas valandą atliekant pastovius matavimus šio tiriamojo darbo metu naudoto aparato paklaida sudaro < 3 %. Padaryta prielaida apie pastovaus dydžio baltymų katabolizmą, kadangi praleidžiant tikslią pataisą dėl

- šlapime esančio azoto energijos sąnaudų paskaičiavimo metu gauta nežymi paklaida (Weir, J. B. de V. (1949). J. Physiol. 109, 1-9). Energijos sąnaudos paskaičiuojamos atsižvelgiant į Lenovo lipogenezę (Garby, L. ir A. Astrup (1987). Acta Physiol. Scand. 129, 443-444).

Laboratoriniai metodai

- Kraujo bandiniai lede laikytais švirkštais imami iš venos virš alkūnės. Po to 4°C temperatūroje atliekamas kraujo bandinių centrifugavimas. Nedelsiant po to iš jų ekstraguojamos neesterifikuotos riebiosios rūgštys (NEFA). Šaltinyje (Laurell, S. ir G. Tibbling (1967). Clin. Chim. Acta, 16, 57-62) nurodytu būdu atliekamas jų apdirbimas. Plazmoje esančios gliukozės kiekis nustatomas gliukozės oksidazės metodu (Bergmayer, H. V. ir kt. (1970). Verlag Chemie, Weinheim, 1172-1181). Glicerino koncentracija plazmoje nustatoma Laurell ir Tibbling aprašytu būdu (Laurell, S. ir Tibbling (1966). Clin. Chem. Acta 13, 317-322). Laktato koncentracija plazmoje nustatoma Noll aprašytu būdu (Noll, E. (1974). Methods of enzymatic analysis, 2 nd ed., Academic Press, New York, 1475). Triglicerido koncentracija plazmoje nustatoma Giegel aprašytu būdu (Giegel, J. L. ir kt. (1975). Clin. Chem. 21, 1575-1581). Kraujo bandiniai metilksantino metabolitų nustatymui surenkami į mėgintuvėlius su redukuotu gliutationu ir etilenglikolio-bis (β - aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacto rūgštimi (EGTA). Nedelsiant po to atliekamas bandinių centrifugavimas ir plazma laikoma -40°C temperatūroje iki atliekamas metilksantinių nustatymas (žr. 4 pavyzdį). Kopenhagos firmoje NOVO nupirktais radioimunoanalizės rinkiniais išmatuojamas imunoreaktyvus insulino, pankreatinio gliukagono ir C-peptido koncentracijos. Visi pankreatinių hormonų ir metilksantino metabolitų nustatymui skirti plazmos bandiniai užkoduojami ir tiriami atsitiktine tvarka, nes tai leidžia išvengti bet

kokios sisteminės paklaidos, galinčios atsirasti dėl analizės tvarkos. Natrio ir kalio koncentracijos plazmos bandiniuose nustatomos liepsnos spektrofotometrijos metodu.

5

Saugumo įvertinimas

10 Arterinis kraujo spaudimas matuojamas dešinėje rankoje RIVA-ROCCI sfigmometru, o širdies plakimo dažnumas - skaičiuojant periferinį dažnumą tos pačios rankos radialinėje arterijoje. Tokie matavimai atliekami po kiekvieno kraujo bandinių ėmimo.

15 Arteriniam kraujo spaudimui matuoti naudojamas firmos PyMaH (Kopenhaga) pagamintas RIMLINE tipo aparatas. Naudojamas ir 12-14 cm pločio manžetas. Manometrinis slėgis lėtai palaipsniui krito nuo 200 mm gyvsidabrio stulpelio ir pirmasis Korotkovo garsas užfiksuojamas kaip sistolinis slėgis. Diastoliniu kraujo spaudimu 20 laikomas toks manometrinis slėgis, kuriam esant, Korotkovo garso kokybė iš barbenimo virsdavo dusliu garsu.

25 Kiekvieno tyrimo pabaigoje po bandomosios medžiagos pavartojimo per burną, įvertinami subjektyvūs pašalinių veiksmų poveikiai, tuo tikslu apklausinėjant eksperimente dalyvaujančius asmenis.

Statistinė analizė

Kiekvieno subjekto reagavimas į bandomąją medžiagą įvertinamas atskirai kaip skirtumas tarp integruoto skaitmeninio reagavimo kreivės ploto (vadovaujantis trapezoidiniu požiūriu) ir stačiakampio ploto, sąlygojamo bazinių reikšmių. Norint įvertinti prognozuojama teorinį efedrino ir kofeino derinių efektą, atėmus vidutinį reagavimą į placebo, pridedami reagavimo į vienkartinę dozę duomenys. Prieš atliekant statistinę analizę, toks skaičiavimas atliekamas kiekvieno tiriamojo subjekto atžvilgiu. Norint patikrinti to paties eksperimento eksperimentavimo periodų bei reagavimo į įvairius stimulus (bandomąsias medžiagas) skirtumus, atliekama dviejų krypčių dispersinė analizė. Norint palyginti dvi priemones, atliekamas post-hoc bandymas. (Brown, B. W. ir kt. (1977). Statistics, a bioch. introd., John Wiley & Son, New York, 261-292). Palyginant dviejų placebo naudojimo periodų duomenis suporintų t-kriterijų pagalba patikrinamas galimas perkėlimo efektas. Svarbia laikoma mažesnė už 0,05 P reikšmė. Standartiniais metodais atliekamos linijinės regresijos ir koreliacijos analizės (Brown, B. W. ir M. Hollander (1977). Statistics, a biochemical introduction, John Wiley & Son, New York, 261-292). Visi gauti rezultatai išreiškiami kaip vidurkis $\pm$ standartinė vidurkio paklaida (SP).

Nukrypimų nuo užplanuotos eigos arba praleidimų neužfiksuota.

Rezultatai

Efekto įvertinimas

5 Energijos sąnaudos ir kvėpavimo koeficientas

Bazinės energijos sąnaudos dviejų panaudojant placebo atliktų bandymų metu atitinkamai gautos 0,08 kkal/min. ir $1,09 \pm 0,10$ kkal/min. Rezultatų svyravimo pagal 10 dienas koeficientas sudaro 2,4 %. Lentelėje 3 parodytas termogeninis efektas, išreikštas kaip trijų valandų trukmės eksperimento metu atliktų dviejų placebo bandymų eigoje energijos vidurkis. Vidutinis energijos suvartojimas apskaičiuojamas kaip žemiau kreivės esantis plotas, o energijos sąnaudos iki placebo vartojimo 15 atitinka bazinės linijos reikšmės (sumarinės reagavimo į placebo reikšmės pateiktos lentelėje 3).

3 Lentelė. Vidutinis individualus reagavimas į placebo.

20

Subjektas *	Energijos suvartojimas (kkal/3 val.)
1	9,9
2	-4,4
3	-13,4
4	12,6
5	19,5
6	12,7
Vidurkis $\pm$ SP	6,2 $\pm$ 5,1

* Individualūs rezultatai pateikti kaip dviejų placebo bandymų vidurkis.

Efedrinas

5 Energijos suvartojimo ir sumarinių bazinę liniją viršijančių reagavimų pasikeitimai, kurie įvyksta po efedrino hidrochlorido ir placebo pavartojimo per burną, parodyti pav. 1. Energijos sąnaudos po 10, 20 ir 40 mg efedrino hidrochlorido pavartojimo vidutiniškai atitinkamai sudaro $16,0 \pm 10,9$ kkal/3 val. ($p = 0,016$), $6,3 \pm 5,3$ kkal/3 val. (nežymiai) ir $12,1 \pm 4,9$ kkal/3 val. (10 $p = 0,05$) ir yra aukštesnės už placebo vartojimo atveju gautas reikšmės. Su įvairių preparatų ir placebo vartojimu susijusių energijos sąnaudų santykiai parodyti lentelėje 4.

15 4 Lentelė. Vidutinės energijos sąnaudos, užfiksuotos po placebo, efedrino hidrochlorido, kofeino arba efedrino hidrochlorido ir kofeino derinio vartojimo, atlikto 3 valandų trukmės tyrimo.

Vartota	Vidutinės energijos sąnaudos, kkal/3 val.	Energijos suvartojimas (placebo reikšmė)
Placebo	6,2	1
Efedrinas *		
10 mg **	22,2	3,5
20 mg **	12,5	2,0
40 mg **	18,3	3,0
Kofeinas		
100 mg	15,4	2,5
200 mg	13,4	2,2
400 mg	38,6	6,2
Efedrinas ir kofeinas	15,4	2,5
(10 ± 200) mg	16,6	2,7
(20 ± 100) mg	13,9	2,2
(20 ± 200) mg	24,0	3,9

* Vartota efedrino hidrochlorido pavidalu.

** Dozės dydis išreikštas efedrino hidrochlorido mg

5 Šios reikšmės yra minimalios, kadangi po preparato vartojimo praėjus 3 valandoms, energijos sąnaudų dydis nesugrižta prie bazinių reikšmių. Dar daugiau, nepastebėta jokio akivaizdaus tarpusavio santykio tarp dozės dydžio ir termogeninio reagavimo į ją.

10

Kofeinas

Fig. 2 parodytas energijos sąnaudų ir savo dydžiu viršijančių bazinių sumarinių reagavimų pasikeitimas po skirtingų kofeino ir placebo dozių vartojimo per burną. Energijos sąnaudos po 100, 200 ir 400 mg kofeino vidutiniškai atitinkamai $9,2 \pm 5,7$ kkal/3 val. ($p = 0,11$), $7,2 \pm 6,0$ kkal/3 val. ($p = 0,17$) ir $32,4 \pm 8,2$ kkal/3 val. (p mažiau už 0,001) yra aukštesnės už placebo vartojimo atveju gautas reikšmės (4 lentelė). Aukščiau jau buvo minėta, kad šios reikšmės yra minimalios, kadangi po vartojimo praslinkus 3 valandoms, energijos suvartojimas nesugrižta prie bazinių reikšmių dydžio. Linijinės regresijos analizės metu pastebėta ženkli linijinė tarpusavio priklausomybė tarp kofeino dozės ir kofeino koncentracija plazmoje pasireiškiančio sumarinio reagavimo, savo dydžiu viršijančio bazinį. Reikšmė iki vartojimo laikoma bazine, $p = 0,000015$. Panašiai pastebėta reikšminga kofeino dozės dydžio ir termogeninio reagavimo (energijos sąnaudų) tarpusavio priklausomybė ($p = 0,006$).

30

Efedrino ir kofeino deriniai

35 Fig. 3 parodyti bazinius dydžius viršijantys sumarinių reagavimų pasikeitimai po skirtingų efedrino ir kofeino derinio dozių vartojimo. Energijos sąnaudos po (10 mg ir

200 mg), (20 mg ir 100 mg) ir (20 mg ir 200 mg) efedrino hidrochlorido ir kofeino dozių vartojimo atitinkamai yra $16,6 \pm 7,4$ kkal/3 val., $13,9 \pm 2,7$ kkal/3 val. ir $24,0 \pm 8,6$ kkal/3 val. didesnės už placebo vartojimo atveju gautas reikšmės (4 lentelė). Šios reikšmės yra minimalios, kadangi po preparato vartojimo praėjus 3 valandoms, energijos sąnaudų dydis nesugrįžo prie bazinių reikšmių.

Remiantis efedrino ir kofeino vartojimo pavieniui rezultatais, galima apskaičiuoti prognozuojamą kiekvieno savanorio termogeninį reagavimą (energijos sąnaudas) po šio derinio pavartojimo per burną. Tai galima išreikšti kaip atskirai nustatytus individualų β - adrenoblokatorių agonisto (efedrino) termogeninį efektą plus individualų metilksantino (kofeino) termogeninį efektą minus termogeninį placebo efektą, padaugintą iš dviejų. 5 Lentelėje pateiktos prognozuojamos ir faktiškos termogeninio reagavimo reikšmės su pataisa placebo atžvilgiu. Pataisa placebo atžvilgiu gaunama, iš faktiško gydymo sąlygojamo bendro termogeninio reagavimo atėmus placebo vartojimo sąlygojamą reikšmę.

5 Lentelė. Prognozuojamos ir faktiškos termogeninio reagavimo (kkal/3 val.) į skirtingų efedrino ir kofeino (mg) derinių dozes reikšmės su pataisa placebo atžvilgiu.

Tiriamas subjektas	Prognozuojamas reagavimas			Faktiškas reagavimas		
	10/200 ^{d)}	20/100 ^{d)}	20/200 ^{d)}	10/200 ^{d)}	20/100 ^{d)}	20/200 ^{d)}
1	20,8	16,3	4,2	-19,8	3,2	12,9
2	77,8	29,4	44,8	34,5	11,7	33,3
3	47,3	45,8	44,7	22,5	19,6	55,9
4	-28,2	19,1	-21,5	18,5	19,8	-2,6
5	-14,3	-12,3	-1,4	21,4	18,6	9,9

6	32,0	-2,7	2,9	21,3	10,3	34,0
$\bar{x}^b$	22,6	14,3	12,3	16,6	13,9	24,0
SP ^{c)}	16,0	8,8	10,9	7,4	2,7	8,6
p ^{*)}	-	-	-	nežymus nežymus = 0,02		

5 a) - efedrino hidrochlorido pavidalu, b) vidutinė reikšmė, c) - standartinė paklaida, d) žymėjimas 10/200 reiškia, jog tokios kompozicijos sudėtyje yra 10 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino, *) p reikšmės reiškia statistinį skirtumą tarp prognozuoto ir faktiškai išmatuoto termogeninio reagavimo su pataisa placebo atžvilgiu.

10 Prognozuojamų ir faktiškai išmatuotų termogeninių reagavimų palyginimas rodo, jog santykiu 10/200 ir 20/100 paruoštų derinių termogeninis efektas yra panašus į prognozuotą arba kiek mažesnis. Vienok, šie skirtumai nėra reikšmingi. Vienok, po santykiu 20/200 paruošto

15 derinio pavartojimo akivaizdžiai pastebimas papildomas adityvus termogeninis efektas, kadangi išmatuotas efektas ($24,0 \pm 8,6$ kkal/3 val.) žymiai didesnis už tai, ko buvo tikimasi ($12,3 \pm 10,9$ kkal/3 val., $p = 0,02$) (papildomo adityvaus termogeninio efekto apibrėžimas

20 pateiktas pavyzdyje 3). Gerokai žemesnė standartinė paklaida, lyginant su prognozuotomis reikšmėmis, pastebėta išmatuotose vidutinėse reikšmėse.

25 Baigiant reikia pasakyti, jog efedrinas, kofeinas bei jų deriniai pasižymi termogeniniu aktyvumu. Po efedrino ir kofeino derinio, savo sudėtyje turinčio 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino, pavartojimo per burną buvo pastebėtas papildomas adityvus termogeninis efektas. Tuo tarpu po kitų dviejų efedrino ir kofeino

30 derinių (atitinkamai 10/200 ir 20/100) pavartojimo buvo pastebėtas tik tai adityvus efektas.

Beto, visų eksperimentų metu šiek tiek padidėjo kvėpavimo koeficientas. Tai rodo, jog vaistų sąlygotas energijos suvartojimas įvyko padidėjusios angliavandenių ir lipidų oksidacijos dėka.

5

Saugumo įvertinimas

10 **Šalutiniai efektai.** Šalutinių efektų, atitinkamai pasireiškiančių po aktyviųjų kompozicijų ir placebo vartojimo dažnumas nėra didelis. Išimti sudaro 400 mg kofeino dozė (kai p mažiau už 0,01), kurios, prieš pradedant antrąją tiriamojo darbo dalį, atsisakyta. Taip pat atsisakyta 40 mg atitinkančios efedrino dozės, kadangi ji per daug padidina sistolinį kraujospūdį ir 15 širdies plakimo dažnumą. Tai reiškia, jog nebuvo pastebėta jokių šalutinių gydymo efektų, išskyrus gydymą 400 mg kofeino ir 40 mg efedrino hidrochlorido dozėmis.

20 **Laboratoriniai metodai.** Visų gydymo būdų sąlygojami pasikeitimai atspindi tiksliai serume esančią gliukozę, serume esančias neeterifikuotas riebiąsias rūgštis (NRR) bei gliceriną apibūdinančiose reikšmėse.

25 **Serume esanti gliukozė.** Lyginant su placebo, po efedrino, o taip pat ir kofeino pavartojimo per burną pastebimas hiperglikeminis efektas. 20 mg ir 40 mg efedrino hidrochlorido dozės duoda didžiausias ir vienodžiausias šio efekto apraiškas. Efedrino ir kofeino sąlygojamas efektas nedaug skiriasi nuo prognozuoto, o 30 didžiausio efekto susilaukiama po santykiu 20/200 paruoštos dozės vartojimo.

35 **Serume esančios neeterifikuotos riebiosios rūgštys ir glicerinas.** Po efedrino, kofeino bei jų derinių pavartojimo per burną NNR ir glicerino koncentracija serume padidėdavo. Galimas dalykas, jog tai yra dėl sutvirtėjimo išaugusios lipolizės pasekmė.

Apibendrinimas. 1. Tiek efedrinas, tiek kofeinas pasi-
žymi termogeniniu efektu.

2. Efedrino ir kofeino sąlygojami termogeniniai efektai
sustiprėja, pavartojus per burną farmacinę kompoziciją,
savo sudėtyje turinčią efedrino ir kofeino derinį,
kuriame yra 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg
kofeino. Būtent tokios sudėties derinys pasižymi pa-
pildomu adityviu termogeniniu efektu.

3 Pavyzdys

Norint, kad sinergistinė tarpusavio sąveika taptų papil-
domai adityvia, turi būti patenkintos sekančios sąlygos.

Norint susekti dviejų medžiagų papildomą adityvų ter-
mogeninį efektą (PAE), reikia su sveikais savanoriais
atlikti bandymą, išmatuojant tiek atskirai, tiek deri-
nyje pavartotų šių junginių sąlygojamą termogeninį
efektą. Tuo tikslu turi būti atliekamas placebo pagalba
reguliuojamas bandymas su dviguba kontrole.

Apibrėžimai:

$$PAE = \frac{\text{faktiškas derinio duodamas efektas (FDE)}}{\text{Prognozuojamas derinio efektas (PDE)}} > 1,0$$

FDE: išmatuotas β - adrenoblokatoriaus (pvz., efedrino)
ir metilksantino (pvz., kofeino) derinio termogeninis
efektas minus reagavimas į placebo. Termogeniniu efektu
laikomas sumarinis energijos sąnaudų pakilimas virš
bazinio lygio, praslinkus ne mažiau kaip 3 valandoms po
vaistų vartojimo.

PDE: atskirai nustatyti termogeninis β - adrenoblo-
katoriaus (pvz., efedrino) efektas plus termogeninis

metilksantino (pvz., kofeino) efektas minus termogeninis placebo efektas, padaugintas iš dviejų.

Statistinis įvertinimas yra atliekamas dviejų krypčių pakartotinių matavimų dispersijos analizės būdu, t.y., FDE daugiau už PDE. Tokiu būdu, atliekami trys dviejų laisvumo laipsnių pakartotiniai matavimai. Reikšmingumo lygis, t.y. kai p mažiau už 0,05, nustatomas iš dviejų pusių apribotų kriterijų pagalba.

Faktišką procentais išreikštą PAE reikšmę galima apskaičiuoti pagal sekančią lygtį:

$$PAE (\%) = \frac{(FDE - PDE) \times 100 \%}{/PDE/}$$

kur vardiklyje parodytas /PDE/ yra skaitmeninė PDE reikšmė.

Jeigu 2 pavyzdyje 5 lentelėje parodytas reikšmes vertinsime vadovaudamiesi aukščiau pateiktu apibrėžimu, gausime 6 lentelėje, kurios reikšmės grafiškai parodytos Fig. 3.

6 Lentelė. Iš efedrino hidrochlorido ir kofeino derinio susidedančios farmacinės kompozicijos papildomas adityvus termogeninis efektas. Čia pateiktos reikšmės yra vidutinės šešių normalaus svorio savanorių gydymo reikšmės.

Gydymas *	FDE	PDE	PAE	PAE (%)
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

* -išreikšta mg efedrino hidrochlorido/mg kofeino statistinės analizės būdu buvo nustatyta santykiu 20/200 paruoštos kompozicijos reikšmingumas ($p = 0,02$).

5 4 Pavyzdys

Ištirti sveiki savanoriai, norint palyginti, kaip jų organizmas biologine prasme įsisavina efedrino/kofeino iš jų derinio tablečių, efedrino - iš efedrino tablečių ir kofeino - iš kofeino tablečių.

Šis tiriamasis darbas buvo atliktas Kopenhagos DAK-Laboratoriet.

15 **Tikslas.** Atliekant šį tiriamąjį darbą, norėta: 1) iš efedrino/kofeino derinio tablečių absorbuojamą efedrino ir kofeino kiekį palyginti su iš vieno vaistinio preparato tablečių (atitinkamai iš efedrino tabletės ir iš kofeino tabletės) absorbuojamu kiekiu ir 2) pa-
20 lyginti kinetinius parametrus, tokius, kaip $T_{1/2}$ (biologinis pusperiodis), T_{maks} (laikas, reikalingas maksimaliai vaistų koncentracijai pasiekti) ir C_{maks} (maksimali vaisto koncentracija) po skirtingų tablečių pavartojimo per burną, tuo siekiant kinetine prasme įver-
25 tinti galimas vaistų tarpusavio sąveikas po iš efedrino/kofeino derinio pagamintos tabletės suvartojimo.

Tiriamąjo darbo apibūdinimas. Šis tiriamasis darbas atliktas kaip atviras, pagrįstas randomizuotais kriterijais kryžminis patikrinimas. Savanoriai suskirstomi į
30 dvi grupes po šešis asmenis. Kiekvienam savanoriui vienkartinės dozės pavidalu su ne mažesne kaip 6 dienų pertrauka duodamos trys skirtingos tabletės.

35 **Savanoriai.** Tiriamajame darbe dalyvauja 13 sveikų suaugusių savanorių. Po pirmos tyrimo dienos dėl kofeino abstinencijos simptomų įtarimo vienas savanoris nepa-

5 norėjo tęsti toliau. Tyrimus baigė 12 savanorių (3 vyrai ir devynios moterys), vidutinis amžius - 37 metai (intervale nuo 28 iki 42 metų), vidutinis svoris - 66 kg (intervale nuo 50 iki 80 kg) ir vidutinis ūgis - 167 cm (intervale nuo 159 iki 179 cm). Visi savanoriai yra informuoti apie darbo turinį ir davę savo sąmoningą sutikimą. Keturi savanoriai surūkydavo maždaug po 20 cigarečių per dieną, vienas surūkydavo 1-3 cigaretes per dieną, o 7 iš viso nerūkė.

10

I savanorių tarpą nepriimama dėl sekančių priežasčių:

15

- Nėščios ir maitinančios moterys arba moterys, norinčios pastoti.

20

- Savanoriai, vartojantys ilgalaikio veikimo vaistus, tame tarpe per burną vartojamas kontraceptinės priemonės, čia nepriskiriant vitaminų ir mineralinių medžiagų.

25

- Asmenys, sergantys aštrios formos arba chroniškomis ligomis, jeigu tai galėtų turėti įtakos: a) savanorio sveikatai ir b) tiriamajam darbui. Šiuo klausimu sprendimą priimdavo atsakingas tyrinėtojas.

30

- Asmenys, prieš dvi savaites iki tiriamojo darbo pradžios davę kraujo.

35

- Asmenys, įtariamai sąmoningu nusiskundimų slėpimu.

- Asmenys, pas kuriuos prieš pradedant tiriamąjį darbą atliktų matavimų metu pastebėta klinikine prasme reikšmingų nukrypimų.

- Prieš gydymą vienas iš tyrinėtojų patikrina visus savanorius įprastiniais metodais, tame tarpe kraujo spaudimą, širdies plakimo dažnumą ir EKG. Paimami kraujo mėginiai sekančioms laboratorinėms analizėms atlikti:
- 5 hemoglobino, leukocitų, aspartato aminotransferazės, laktato dehidrogenazės, šarminių fosfatų, amilazės ir kreatinino. Kokybiniais bandymais patikrinamas cukrus, kraujo bei baltyminių medžiagų buvimas šlapime.
- 10 Nustatant laboratorines reikšmes, vadovaujamasi sekančiais įprastiniais jų intervalais: hemoglobino: vyrams - 8-11 mmol/l, moterims - 7-10 mmol/l; leukocitų: $3 \times 9 \times 10^9/l$; aspartato aminotransferazės: 10-40 vienetų/l; laktato dehidrogenazės: 200-450 vienetų/l; šarminių fosfatų:
- 15 50-275 vienetų/l; amilazės: 70-300 vienetų /l ir kreatinino 60-130 mmol/l.
- Gydytojas nustatė, jog visų savanorių sveikata gera ir kad jų laboratorinių tyrimų reikšmės yra normalaus
- 20 intervalo ribose.
- Nei vieno savanorio paslaugų neatsisakyta neatitikimo kriterijų pagrindu.
- 25 **Paskirtas gydymas** *. A: 200 mg kofeino tabletės, vaistinio komponento - kofeino kiekis vienoje tabletėje - 200 mg. B: 20 mg efedrino tabletės, vaistinio komponento - efedrino hidrochlorido kiekis vienoje tabletėje - 200 mg. C: santykiu 20/200 mg paruoštos efedrino/kofeino tabletės. Aktyvaus komponento kiekis
- 30 vienoje tabletėje: efedrino hidrochlorido - 20 mg ir kofeino - 20 mg. Tabletės pagaminamos 1B pavyzdyje nurodytu būdu.
- 35 Visos tabletės identiškos savo svoriu, išvaizda ir skoniu.

Tiriamųjų darbų planas. Vaistai.

Viena tabletė geriama 8.30 ryto su 150 ml vandens.

5 **Maistas.** Tyrimo dieną ne vėliau kaip 7 valandą ryto savanoriams leidžiama suvalgyti lengvus pusryčius. Lengvi pusryčiai susideda iš dviejų riekučių baltos duonos su sviestu ir, galbūt, džemu, sulčių, vandens ar
10 kitokio savo sudėtyje kofeino neturinčio gėrimo (išskyrus pieno produktus). Nuo 7 valandų ryto iki lengvų standartinių pietų 13 valandą savanoriams neleidžiama valgyti. Gerti leidžiama po 10 valandos. Po pietų savanoriams leidžiama valgyti ir gerti be apribojimų.

15 **Apribojimai.** Savanoriams 3 dienas (72 val.) prieš pradedant tyrimus iki antrą dieną atliekamo kraujo bandinio ėmimo neleidžiama vartoti maisto ar gėrimų su kofeinu. Maistu arba gėrimu su kofeinu gali būti kava, arbata, kakao, koka kola arba bet kokie kiti savo sudėtyje kofeino turintys gėrimai, o taip pat visi šokolado gaminiai.
20

Vieną dieną prieš bandymo periodo pradžią ir jam pasibaigus savanoriams neleidžiama vartoti alkoholinius gėrimus.
25

Per visą tyrimo laikotarpį savanorių rūkymo įpročiai turi likti nepakitę.

30 **Kiti medikamentai.** Prieš pradedant tyrimą ir jo metu savanoriams neleidžiama vartoti jokių medikamentų (išskyrus vitaminus ir mineralines medžiagas).

Bandinių ėmimas. Kraujo bandinių ėmimas. Prieš vaistų vartojimą ir praslinkus sekančiam laikui po jų vartojimo: 15, 30, 45, 60 minučių; 1, 5, 2, 3, 4, 6, 8,
35

10, 12, 24, 28 ir 32 valandoms iš venos imama 16 kraujo bandinių (VenFlon metodu pirmąsias 12 valandų).

5 Kraujo bandiniams leidžiama 30 minučių pastovėti tamsioje vietoje. Po to jie 10 minučių centrifuguojami 3000 apsisukimų per minutę greičiu. Serumas perpilamas į kitus mėgintuvėlius ir užšaldomas iki analizių pradžios.

10 **Šlapimo bandinių ėmimas.** Šlapimo bandiniai imami po tablečių B ir C, bet ne po A vartojimo.

15 Šlapimo frakcijos surenkamos į rudas stiklines plačiais kakliukais prieš vartojant vaistus ir sekančiais intervalais po jų vartojimo: 0-3, 3-6, 6-9, 9-12, 12-24, 24-32 ir 32-48 valandos.

20 Šlapimo bandiniams leidžiama pasiekti kambario temperatūrą. Per 24 valandas nuo bandymų periodo pradžios išmatuojamas bendras jo kiekis ir nustatomas pH. Po to bandiniai perpilami į mažus mėgintuvėlius ir laikomi užšaldyti iki analizių pradžios.

25 **Bandinių analizė. Serume esančio kofeino analizė.** Kofeino bei teobromino, teofilino ir paraksantino metabolitų koncentracija serume nustatoma Willems, ir kt., aprašytu metodu (H. J. J. Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 7, 150) aukšto slėgio sąlygomis atliekamos skysčių chromatografijos būdu. Vienok, šis metodas yra truputį modifikuotas mobiliosios fazės, bangų ilgio, ekstragavimo ir apsauginės kolonėlių atžvilgiu ir, be to, nenaudojamas joks vidinis standartas.

35 200 µl serumo parūgštinama 200 µl 0,1 M druskos rūgšties ir suplakama su 5,0 µl 2-propanolo: dichlorometano (mišinys paruošiamas 1:9 santykiu pagal tūrį). Po centrifugavimo 4 ml organinės fazės perpilama į

naują mėgintuvėlį ir azoto srautu prie 45°C temperatūros išgarinama iki sausumo. Nuosėdos vėl ištirpinamos 200 µl sterilaus vandens ir 50 µl gauto tirpalo įpurškiama į chromatografinę sistemą.

5

Smulkus chromatografijos aprašymas. Kolonėlės: Lichosorb RP8 (10 µm) (250 µm x 4,6 mm vidinio skersmens), turintis apsauginę kolonėlę (23 mm x 3,9 mm vidinio skersmens), pripildyta Bondapak C-18/Corasil (35-50 mm).

10

Aparatas: Waters Assoc. gaminamas chromatografinis siurblys M6000A, Waters Assoc. gaminamas modelio 450 kintamo bangų ilgio detektorius, UK6 tipo inžektorius ir Servogor Z10 tipo printeris.

15

Mobilioji fazė: tetrahidrofuranas-vanduo (tūrio santykis 4,2:95,8).

Tekėjimo greitis: 2 ml/min.

20

Bangos ilgis: 270 nm.

Slėgis: 3000 PSI.

Kolonėlės temperatūra: 25°C.

AUFS: 0,01-0,02-0,04-0,1 prie 10 mV.

25

Sulaikymo laikas: teobromino - 2,8 min., paraksantino - 3,6 min., teofilino - 3,9 min., kofeino - 5,2 min.

Kofeino, teofilino, paraksantino ir teobromino kiekis bandiniuose apskaičiuojamas pagal standartinę kiekvieno asmens serumo kreivę (0-1-5-10 µg/l), atimant individualią reikšmę.

30

1-10 µg/ml intervale standartinės kreivės yra linijinės, o išeiga iš serumo, į kurį buvo įpiltas papildomas šių 4 medžiagų kiekis, skaičiuojant nuo savo sudėtyje visas 4 medžiagas turinčio tirpalo (0,2 µg/ml), sudaro

35

83 % teobromino, 81 % paraksantino, 90 % teofilino ir 99 % kofeino. Santykiniai standartiniai nukrypimai faktiškame matavimo intervale siekia 3,2 % (teobrominas), 4,3 % (paraksantinas), 4,4 % teofilinas ir 5,7 % kofeinas. Susekimo ribos: 0,04 µg/ml (teobrominas), 0,06 µg/ml (teofilinas ir paraksantinas) ir 0,08 µg/ml (kofeinas).

Serumo bandinius galima laikyti šaldytuve (-20°C) ne mažiau kaip 5 savaites, nesibaiminant jų suirimo.

Šlapime esančio efedrino analizė.

Efedrino ir metabolito norefedrino kiekis šlapime nustatomas aukšto slėgio sąlygomis atliekamos skysčių chromatografijos būdu Lurie (I. S., J. Liq. Chrom. 4, 339) bei Lai, C. M. ir kt., J.Pharm. Ser. 68, 1243 aprašytu metodų deriniu, šiek tiek modifikuotu mobiliosios fazės, apsauginės kolonėlės bei ekstrahavimo metodo atžvilgiais, nenaudojant jokio vidinio standarto.

2 ml šlapimo padaroma šarminiu, tuo tikslu panaudojant 0,5 ml 5 % kalio hidroksido ir suplakama su tūrio santykiu 60:40 paruošta 5 ml heksano-dichlormetano mišiniu. Po centrifugavimo 0,5 ml organinės fazės supilama į naują mėgintuvėlį, suplakama su 100 µl 0,1M druskos rūgšties ir azoto srove 45°C temperatūroje garinama iki išdžiūvimo. Nuosėdos pakartotinai ištirpinamos 100 µl vandens. 50 µl tirpalo įpurškiama į chromatografinę sistemą.

Smulkus chromatografijos aprašymas. Kolonėlės: µBondapac C-18 (10 µm) (300 x 3,9 mm vidinio diametro) su įrengta apsaugine kolonėle (23 mm x 3,9 mm vidinio diametro), pripildyta Bondapac C18/Corasil (37-50 µm).

Aparatas: Waters Assoc. gaminamas chromatografinis siurblys, modelis 510, Waters Assoc. gaminami spektrinio su-

geriamumo detektoriai, modelis 440, UK6 modelio inžektorius ir Servogor Z tipo printeris.

5 Mobilioji fazė: Metanolis: 0,02M n-heptano sulfoninės rūgšties natrio druska: 1 % koncentracijos acto rūgštis (tūrių santykis mišinyje (35:64:1)).

10 Tekėjimo greitis: 2 ml/min. Bangos ilgis: 254 mm. Slėgis: 2500 PSI. Kolonėlės temperatūra - 40°C. AUFS - 0,005-0,01-0,02-0,05-0,1 prie 10 mV. Sulaikymo laikas: efedrino - 9,5 min., norefedrino - 8,6 min.

15 Bandiniuose esančio efedrino ir norefedrino kiekis apskaičiuojamas pagal individualią kiekvieno savanorio standartinę šlapimo kreivę (0-5-10-50 µg/ml).

20 0-50 µg/ml intervale standartinės kreivės yra linijinės, o išeiga iš šlapimo, į kuri dar buvo įpiltas papildomas šių dviejų medžiagų kiekis, palyginus su vandeniniu abiejų medžiagų tirpalu (50 µg/ml) sudaro 87 % efedrino ir 36 % norefedrino. Lyginamieji standartiniai nukrypimai faktiškame matavimo intervale buvo 6,6 % (efedrinai) ir 7,7 % (norefedrinai). Susekimo ribos siekia 0,3 µg/ml efedrino ir 0,6 µg/ml norefedrino.

25 Bandinius galima laikyti ne mažiau kaip 3 savaites šaldytuve, nesibaiminant jo suirimo.

30 **Kenksmingumo įvertinimas.** Prieš pradedant tyrimus, o taip pat 2 ir 4 valandas po jų matuojamas kraujo spaudimas ir širdies plakimo dažnumas.

35 Savanoriai spontaniškai pranešė apie nepalankias vaistų sukeltas reakcijas. Buvo fiksuojami tokių reakcijų simptomai, pradžios laikas, trukmė ir stiprumas (lengva, vidutinė, stipri).

Kinetiniai paskaičiavimai. Kofeinas ir metabolitai.

Buvo fiksuojama kofeino ir jo metabolitų, teobromino ir paraksantino maksimali koncentracija. Po serumo koncentracijos ir laiko tarpusavio priklausomybės kreive esantis plotas ($AUC_{0-\infty}$) išmatuojamas, vadovaujantis trapezoidine taisykle ir ekstrapoliuojamas iš C 32 val. (serumo koncentracija, praslinkus po vartojimo 32 val.) iki begalybės, C 32 val. dalinant iš k_e (išsiskyrimo greičio konstantos). Kreivės parinkimo simplekso būdu (SIMFIT) (Nelder, J. A. ir R. Mead (1965). Comput. J. 7, 308) buvo apskaičiuojamas $AUC_{0-\infty}$, o taip pat išsiskyrimo pusperiodis ($T_{1/2}$), vidutinė buvimo trukmė, kofeino absorbcijos pusperiodis ($T_{1/2 \text{ abs.}}$) ir metabolistinis paraksantino pusperiodis ($T_{1/2 \text{ met.}}$).

Toliau, norint suderinti išsiskyrimo greičio skirtumus įvairiomis gydymo dienomis, padaroma $AUC_{0-\infty}$ pataisa k_e atžvilgiu.

Efedrinas ir norefedrinas. Buvo apskaičiuotas faktiškas per 48 valandas į šlapimą išsiskyrusio efedrino ir norefedrino kiekis (A_e^{0-48}), o taip pat maksimalus išsiskyrimo greitis ($\Delta A_e / \Delta t_{\text{maks}}$), bei maksimaliam išsiskyrimo greičiui pasiekti reikalingas laikas ($T_{\text{maks}}^{\Delta A_e / \Delta t}$).

Statistinė analizė. SAS.GLM metodu atlikta visų kinetinių parametrų ir logaritmiškai transformuotų parametrų dviejų krypčių dispersinė analizė. Tokia pat širdies-kraujagyslių sistemos analizė atlikta, vietoje faktiškų kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimo duomenų imant skirtumą (2-0 valandų), (4-0 valandų) ir (4-2 valandos).

Rezultatai. Kofeinas ir metabolitai.

5 Išmatuotos kofeino, teobromino ir paraksantino koncentracijos 12 savanorių serume ($\mu\text{g/ml}$) po to, kai jie pavartojo 200 mg kofeino ir atitinkamai 20/200 mg efedrino/kofeino tabletes. Kitas metabolitas - teofilinas - nebuvo susektas (tai yra, teofilino neaptikta arba jo koncentracija buvo žemiau susekimo ribos, sudarančios 0,06 $\mu\text{g/ml}$). Vidutinės reikšmės parodytos
10 fig. 4.

15 7 Lentelėje pateikti farmakokinetiniai kofeino, teobromino ir paraksantino parametrai, apskaičiuoti pagal kreives arba kreivių parinkimo būdu ir išreikšti kaip vidurkis ir standartinis nukrypimas. Taip pat nurodytos dviejų krypčių dispersinės analizės būdu (SAS.GLM metodu) apskaičiuotos p reikšmės.

7 Lentelė. Farmakokinetiniai parametrai po turinčių 200 mg kofeino ir atitinkamai 20/200 mg efedrino/kofeino tablečių pavartojimo.

	Tabletės, turinčios 200 mg kofeino		
	Vidurkis	Standartinis nukrypimas	Intervalas
Kofeinas			
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	4,7	1,5	3,2-8,5
T_{maks} (valandos)	1,1	0,8	0,25-3,0
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml} \times \text{valandų}$)	31,2	12,5	14,7-53,1
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml}$) $\times K_e$	5,4	1,6	3,5-9,6
$T_{1/2}$ (valandos)	4,0	1,4	2,5-6,1
$T_{1/2 \text{ abs}}$ (valandos)	0,46	0,54	0,01-1,98
Vidutinė buvimo trukmė (val.)	6,5	1,9	4,2-9,2
Teobrominas			
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	0,28	0,12	0,11-0,51
T_{maks} (valandos)	6,7	3,0	2,0-10,0
AUC^{0-32} ($\mu\text{g/ml} \times \text{val.}$)	4,1	2,9	0,5-9,7
Vidutinė buvimo trukmė (val.)	9,9	3,6	5,4-15,6
Paraksantinas			
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	1,5	0,3	1,1-2,0
T_{maks} (valandos)	6,4	2,1	3,0-10,0
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml} \times \text{valandų}$)	27,5	8,0	10,3-40,7
$T_{1/2}$ (valandos)	6,6	4,2	2,2-15,5
$T_{1/2 \text{ met.}}$ (valandos)	3,0	1,4	0,9-5,0
Vidutinė buvimo trukmė (val.)	12,9	5,6	5,8-24,0

Tabletės, turinčios atitinkamai 20/200 mg * efedrino/kofeino				
	vidurkis	standar- tinis nu- krypimas	intervalas	p reikšmė
Kofeinas				
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	4,9	0,9	3,8-6,9	0,43
T_{maks} (valandos)	0,8	0,6	0,25-2,0	0,12
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml} \times \text{valandų}$)	30,3	11,9	16,3-58,6	0,73
$AUC^{0-\infty} \times K_e$, $\mu\text{g/ml}$	5,2	1,1	3,8-7,7	0,38
$T_{1/2}$ valandos	4,0	0,8	2,8-5,3	0,78
$T_{1/2}$ (valandos)	0,41	0,55	0,01-2,00	0,82
Vidutinė buvimo trukmė (val.)	6,3	1,5	4,5-9,5	0,57
Teobrominas				
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	0,38	0,25	0,24-1,2	0,22
T_{maks} (valandos)	8,4	5,6	1,0-24,0	0,31
AUC^{0-32} ($\mu\text{g/ml} \times \text{val.}$)	6,0	6,3	2,4-25,5	0,35
Vidutinė buvimo trukmė (val.)	0,2	3,2	4,2-18,8	0,73
Paraksantinas				
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	1,6	0,2	1,3-2,0	0,23
T_{maks} (valandos)	4,8	1,5	3,0-8,0	0,004
$AUC^{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml} \times \text{valandų}$)	24,1	8,0	15,2-40,2	0,30
$T_{1/2}$ (valandos)	6,1	3,4	2,8-14,9	0,75
$T_{1/2 \text{ met.}}$ (valandos)	2,4	1,1	0,7-4,1	0,19
Vidutinė buvimo trukmė (val.)	11,8	4,6	7,8-21,9	0,56

* 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino.

Ženklesnį skirtumą galima išvelgti tik paraksantino T_{maks} po dviejų vaistų pavartojimo tablečių pavidalu (200 mg turinčių kofeino tablečių ir atitinkamai 20/200 mg efedrino/kofeino turinčių tablečių). Visų kitų paramet-
 5 rų skirtingumai nežymūs ($p > 0,05$).

Efedrinas ir norefedrinas. Pas 12 savanorių išmatuotas efedrino ir metabolito norefedrino kiekis (mg), išsi-
 10 skyręs į šlapimą bandinių ėmimo intervalo metu, o taip pat bendras jų kiekis, išsiskyręs per 48 valandas po turinčių 20 mg efedrino ir atitinkamai 20/200 mg efed-
 rino/kofeino tablečių pavartojimo. Išmatuotas ir bando-
 mujų intervalų metu išsiskyrusio šlapimo kiekis. Be to, nustatytas šlapimo bandinių pH.

15

Fig. 4 parodyta efedrino išsiskyrimo greičio vidurkio kreivė.

8 Lentelė. Farmakokinetiniai parametrai po turinčių 20 mg
 20 efedrino ir atitinkamai 20/200 mg efedrino/kofeino tablečių pavartojimo.

	Savo sudėtyje turinčios 20 mg efedrino tabletės *		
	vidurkis	standartinis nukrypimas	intervalas
Efedrinas			
A_e^{0-48} (mg)	13,8	2,5	10,3-19,5
$\Delta A_e / \Delta t_{maks}$ (mg/val.)	1,03	0,26	0,63-1,48
$T_{maks} \Delta A_e / \Delta t$ (valandos)	4,0	2,8	1,5-7,5

Norefedrinas			
A_e^{0-48} (mg)	4,2	3,6	nesusekta - 11,2
$\Delta A_e / \Delta t_{maks}$ (mg/val.)	0,33	0,29	nesusekta - 0,94
$T_{maks} \Delta A_e / \Delta t$ (valandos)	3,1	3,3	1,5-7,5

* turinčios 20 mg efedrino hidrochlorido.

Savo sudėtyje atitinkamai 20/200 mg efedrino/kofeino turinčios tabletės				
	X	standartinis nukrypimas	intervalas	p reikšmė
Efedrinas				
A_e^{0-48} (mg)	13,8	3,8	8,8-22,0	0,99
$\Delta A_e / \Delta t_{maks}$ (mg/val.)	1,09	0,32	0,72-1,81	0,65
$T_{maks} \Delta A_e / \Delta t$ (valandos)	2,8	2,4	1,5-7,5	0,26
Norefedrinas				
A_e^{0-48} (mg)	3,0	3,1	nesusekta - 10,6	0,50
$\Delta A_e / \Delta t_{maks}$ (mg/val.)	0,17	0,14	nesusekta - 0,43	0,015
$T_{maks} \Delta A_e / \Delta t$ (valandos)	2,9	5,2	nesusekta - 18,0	0,92

5

8 Lentelėje parodyti apskaičiuotieji A_e^{0-48} , $\Delta A_e / \Delta t_{maks}$ ir

$T_{maks} \Delta A_e / \Delta t$ efedrino ir norefedrino parametrai, nurodant vidurkį, standartinį nukrypimą, medianines reikšmes ir intervalą, o taip pat dviejų krypčių dispersinės analizės būdu (SAS.GLM) nustatytos p reikšmės.

10

Tiktai $\Delta A_e / \Delta t_{maks}$ norefedrino atveju yra svarbus, kiti parametrai nėra reikšmingi.

15

Tai reiškia, kad tyrimo metu nenustatyta jokio reikšmingo skirtumo nei tarp kofeino absorbuojimo iš savo sudėtyje 200 mg kofeino turinčių kofeino ir atitinkamai savo sudėtyje turinčių 20/200 mg efedrino/kofeino tablečių nei tarp efedrino absorbuojimo iš savo sudėtyje turinčių 20 mg efedrino tablečių ir tarp savo sudėtyje atitinkamai 20/200 mg turinčių efedrino/kofeino tablečių (t.y. tarp absorbuoto kiekio arba tarp absorbuojimo greičio). Kitais žodžiais tariant, nepastebėta jokios farmakokinetinės efedrino ir kofeino tarpusavio sąveikos. Tai reiškia, kad papildomas adityvus efektas, pastebėtas po kompozicijos, susidedančios iš efedrino ir kofeino derinio, savo sudėtyje turinčio 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino (žr. 2 pavyzdį), pavartojimo per burną, iš tiesų turi būti laikomas papildomu adityviu efektu, kuris nėra sąlygotas farmakokinetinių efedrino ir kofeino savybių pasikeitimo po tokio derinio tabletės pavartojimo.

Dar daugiau, nepastebėta jokių klinikinė prasme svarbių farmakokinetinių kofeino ir efedrino arba jų metabolitų tarpusavio sąveikų. Iš to seka, kad po tokios iš efedrino ir kofeino derinio susidedančios tabletės pavartojimo neišvys jokių toksiškų metabolitų susikaupimų.

25

5 Pavyzdys

Tai reguliuojamas su dviguba kontrole atliekamas tyrimas, kurio metu norima patikrinti nutukusių pacientų gydymui, naudojamų iš efedrino/kofeino derinio susidedančių tablečių (EFK) svorio sumažinimo poveikį bei saugumą, palyginus su efedrino, kofeino ir placebo tabletėmis.

Šis tiriamasis darbas buvo atliktas Kopenhagos Hvidovre Hospital University, Danijoje.

Tikslas. Atliekant šį tiriamąjį darbą, siekiama: 1) iš-
tirti iš efedrino/kofeino derinio susidedančių tablečių
(EFK), naudojamų nutukusių pacientų gydymui, svorio su-
mažinimo poveikį bei saugumą palyginus su efedrino,
5 kofeino ir placebo tabletėmis ir 2) ištirti, ar efed-
rino ir kofeino derinys turi papildomą adityvų efektą
svorio numetimui.

10 Tiriamojo darbo apibūdinimas. Šis tiriamasis darbas bu-
vo atliekamas kaip randomizuotais kriterijais pagrįstas
darbas su dviguba kontrole, kurio metu lygiagrečiai
tiriamos keturios tiriamosios grupės. Darbas buvo už-
planuotas kaip 2x2 faktorinis eksperimentas.

15 Visi pacientai gydomi bandomaisiais vaistais. 24 sa-
vaičių laikotarpiui jiems rekomenduota 4,2 megadžau-
lių/dieną dieta.

20 **Pacientų parinkimas.** Tyrime dalyvavo 180 pacientų, tu-
rinčių tarp 20 ir 65 metų ir nuo 20 % iki 80 % per
didelį svorį, kurie davė tam savo sąmoningą sutikimą.

I tiriamųjų tarpą nepriimami:

25 1) Padidintu kraujo spaudimu sergantys pacientai (su
diastoliniu kraujo spaudimu virš 100 mmHg) ir/arba gy-
domi nuo padidinto kraujo spaudimo visais vaistais iš-
skyrus diuretikus,

30 2) Nėščios, maitinančios arba norinčios pastoti moterys,

35 3) Pacientai, sergantys įvairiomis ligomis, jeigu ga-
lima tokių ligų tarpusavio sąveika su bandomaisiais
vaistais arba jeigu pastarieji gali būti potencialiai
pavojingi pacientų sveikatai, pavyzdžiui, pacientai,
sergantys virškinimo trakto ligomis, galinčiomis su-
trukdyti vaistų įsisavinimą, tokiomis širdies ligomis,

kaip aritmija, Volfo-Parkinsono-Vaito sindromas ir ne-kompensuotos širdies ligos, reikalaujančiais gydymo rimtais endokrinologiniais susirgimais (pirmo tipo diabetu) arba skydliaukės susirgimais,

5

4) Pacientai, per pastaruosius 5 metus sirgę piktybinėmis ligomis (išskyrus carcinoma basocellulare), psichozėmis, narkotikų vartojimu,

10

5) Pacientai, prieš 14 dienų iki tyrimų pradžios gydyti vaistais, žinomais kaip skatinančiais svorio augimą arba gydyti monoamino oksidavimosi inhibitoriais,

15

6) Pacientai, per didelį savo svorį gydę chirurginiu būdu, išskyrus kosmetinę chirurgiją,

20

7) Pacientai, per 3 pastaruosius iki bandymo mėnesius pakeitę per burną vartojamas kontraceptines priemones arba kurie, likus iki bandymo vienam mėnesiui, gydyti teofilinu ar kitais metilksantiniais,

25

8) Pacientai, su nenormaliais prieš bandymą atliktų laboratorinių tyrimų rezultatais, rodančiais, jog dalyvavimas bandyme gali būti pavojingas jų sveikatai ir

25

9) Pacientai, prieš du mėnesius iki bandymo pradėję gydytis nuo per didelio svorio ir netekę daugiau kaip 8 kg svorio.

30

Vienok, padidintas triglicerido rūgščių ir cholesterolino kiekis serume nebuvo laikomas priimti pacientus trukdančia priežastimi.

35

Tyrimus baigė 141 pacientas - 35 EFK (efedrino ir kofeino derinio), efedrino ir placebo grupėje ir 36 kofeino grupėje. Tyrimo eigoje pasitraukė 39 pacientai, tame tarpe 6 dėl netinkamo vaistų poveikio. Iš jų 3 iš

EFK grupės, 1 iš efedrino grupės ir 2 iš kofeino grupės. Visais atvejais fiksuojama pasitraukimo priežastis - dėl nepavykusio gydymo, dėl netinkamo reagavimo į vaistus, dėl nenormalių laboratorinių tyrimų, dėl ligos komplikacijų, dėl nėštumo, dėl netinkamumo eksperimentams, dėl nenoro dalyvauti toliau ir t.t. Pacientams pasitraukus dėl netinkamo reagavimo į vaistus, dėl nenormalių laboratorinių tyrimų rezultatų, dėl nenormalaus kraujo spaudimo ar dėl elektrokardiogramos pakitimų, jie stebimi iki simptomų išnykimo, o po to ne trumpiau kaip 3 mėnesius su jais palaikomas ryšys kas mėnesį.

Paskirtas gydymas. A., EFK grupė vartoja tabletes, susidedančias iš 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino derinio, paruošto 1B pavyzdyje nurodytu būdu.

B. Efedrino grupė vartoja efedrino tabletes, savo sudėtyje turinčias 20 mg efedrino hidrochlorido.

C. Kofeino grupė vartoja tabletes, savo sudėtyje turinčias 200 mg kofeino.

D. Placebo grupė vartoja placebo tabletes, savo sudėtyje neturinčias jokių vaistinių medžiagų.

Svorio, išvaizdos ir skonio prasme tabletės buvo identiškos.

Pacientai 24 savaites gaudavo po 1 tabletę tris kartus per dieną prieš 1 valandą iki valgymo kartu su 4,2 megadžaulio/dieną dieta, susidedančia iš proteininių maistinių miltelių NUPO (T. Andersen, Nutrition 2, 83-86) (1,6 megadžaulio/dieną) ir iš papildomo savo nuožiūra pasirenkamo maisto (2,6 megadžaulio/dieną).

5 Tiriamojo darbo metu neleidžiamas joks kitas per didelio svorio ar nutukimo gydymas. Pasikonsultavus su gydytoju, leidžiama vartoti tik tokius vaistus, kurie neturi jokios tarpusavio sąveikos su tyrimo metu naudojamais medikamentais. Vaistų vartojimo režimo laikymasis kontroliuojamas sugrąžintų tablečių skaičiavimo būdu.

10 **Tiriamajo darbo planas.** Prieš tiriamojo darbo pradžią pacientai gauna apie jį informaciją. Patikrinus pradinę klinikinę būseną, gaunamas sąmoningas jų sutikimas savanoriškai dalyvauti tiriamajame darbe.

15 Užfiksuojamas pacientų amžius, ūgis, svoris, lytis, vartojami medicininiai preparatai bei kofeinas. Tada pacientai gauna nurodymus dietos klausimu.

20 Kas dvi savaites pacientai gauna nurodymus dėl dietos ir būdavo sveriami dietologų. Jeigu pacientui netinka NUPO dieta, ji pakeičiama laisva 4,2 megadžaulių/dieną dieta.

Kas keturias savaites pacientus tikrina gydytojas.

25 Randomizacijos principu pacientai suskirstomi į 4 gydomasias grupes (EFK, efedrino, kofeino ir placebo). Visose keturiose grupėse pasiskirstymas pagal lytis statistine prasme nėra reikšmingas ($p=0,09$). Vidutinis pacientų amžius - 36 metai, vidutinis ūgis - 167 cm, 30 vidutinis svoris - 95 kg, o procentais išreikštas viršsvoris - 51 %. Šios keturios grupės yra palyginamos amžiaus ($p=0,59$), ūgio ($p=0,48$), svorio ($p=0,68$) ir procentais išreikšto viršsvorio ($p=0,79$) atžvilgiais. Vidutinis pradinis sistolinis kraujo spaudimas siekia 35 126 mm Hg, vidutinis pradinis diastolinis kraujo spaudimas - 81 mm Hg, o vidutinis pradinis širdies plakimo dažnumas - 77 smūgiai per minutę. Visos keturios grupės

yra palyginamos pradinio sistolinio kraujo spaudimo ($p=0,36$), pradinio diastolinio kraujo spaudimo ($p=0,38$) ir pradinio širdies plakimo dažnumo ($p=0,32$) atžvilgiais. Visos keturios grupės taipogi yra palyginamos ir pradinio kofeino suvartojimo atžvilgiu - vidutiniškai 5,8 puodeliai kavos per dieną ($p=0,20$).

Efekto įvertinimas

10 **Kūno svoris.** Kiekvieno savo apsilankymo metu dietologai atlieka pacientų svėrimus. Sveriama SECA-07 modelio elektroninėmis svarstyklėmis. Svėrimo galimybių riba siekia 200 kg, o skalės padalos vertė sudaro 100 g. Kiekvieną savaitę atliekamas skalės kalibravimas.

15

Saugumo įvertinimas.

20 **Subjektyvūs metodai.** Kiekvieno savo apsilankymo metu tyrinėtojai netiesioginio klausinėjimo ir/arba spontaniško pacientų išsipasakojimo būdu fiksuoja nepalankias reakcijas į vaistus.

25 Praslinkus 14 dienų po gydymo pabaigos, psichiatras užfiksuoja bet kokius paciento nusiskundimus per šį laikotarpį kartu su fiziniais bei psichologiniais jų simptomais.

30 **Objektyvūs metodai.** Bendras fizinio stovio patikrinimas. Prieš pradėdant tiriamąjį darbą, atliekamas bendrojo fizinio pacientų stovio patikrinimas.

35 **Kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimai.** Kas keturios savaitės tyrinėtojai TRIMLINE (PyMaH) tipo sfigmometru atlieka kraujo spaudimo matavimus. Po ne trumpesnio kaip 10 minučių poilsio, pacientui esant sėdimoje padėtyje, RIVA-ROCCI tipo prietaisu matuojamas kraujo spaudimas jo dešinėje rankoje. Naudojamasi nuo

14 iki 16 cm pločio manžetu. Manometrinis slėgis lėtai ir palaipsniui mažinamas nuo 200 mm Hg lygio, ir pirmasis Korotkovo garsas užfiksuojamas kaip sistolinis kraujo spaudimas. Diastolinis kraujo spaudimas nustatomas pagal manometrinių slėgių, kai Korotkovo garso kokybė iš barbenimo tapdavo dusliu garsu.

Širdies plakimo dažnumas nustatomas dešinėje radialinėje arterijoje skaičiuojant periferinį širdies plakimo dažnumą.

Elektrokardiograma. Prieš tiriamojo darbo pradžią ir po 12 bei 24 savaičių gydymo atliekama devynių atšakų elektrokardiograma. Tiriamojo darbo metu naudojami du elektrokardiografai (MINIGRAF 3 MINOR, MASS., USA ir MAC1, MARQUETTE ELECTRONICS INC, USA). Perdavimo greitis - 25 mm/min.

Laboratoriniai metodai. Kraujo ir šlapimo bandiniai imami prieš pradedant tiriamąjį darbą, o taip pat po 12 ir 24 valandų gydymo.

Atliekami sekantys tyrimai:

Hematologinių parametrų: hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų bei leukocitų kiekio nustatymas ir analizė.

Plazmos proteinų parametrai: albumino analizė.

Rūgštinės-šarminės pusiausvyros parametrai: bendro bikarbonatų kiekio analizė.

Elektrolito parametrai: natrio ir kalio analizė.

Kepenų parametrai: norint patikrinti kepenų funkcionalumą, atliekami bilirubino, šarminių fosfatų, lak-

tato dehidrogenazės bei aspartato aminotransferazės tyrimai.

5 Inkstų parametrai: atliekama kreatinino ir šlapimo rūgšties analizė. Kiekybiniu indikatorinių juostelių metodu atliekamas šlapime esančios gliukozės, hemoglobino ir proteino tyrimas.

10 Metaboliniai faktoriai: norint įvertinti tyrimų metu pacientų organizme įvykusius gliukozės ir lipidų metabolizmo pakitimus, atliekama triglicerido rūgšties, cholesterolo ir gliukozės analizė.

15 Visos klinikinės cheminės analizės, išskyrus triglicerido rūgšties analizę ir šlapimo tyrimą indikatorinėmis juostelėmis atliktos HVIDOVRE ligoninės klinikinės chemijos skyriuje, vadovaujantis įprastiniais jų metodais ir įvertinimo tvarka, įskaitant ir skyriuje taikomą kokybės kontrolę. Naudoti metodai, įvertinimai
20 bei įprastinės procedūros yra gerai dokumentaliai argumentuotos (7,40-48). Triglicerido rūgšties analizė ir šlapimo tyrimui skirtų indikatorinių juostelių patikrinimas atliktas HVIDOVRE ligoninės vidinės medicinos skyriaus endokrinologijos poskyrio laboratorijoje aukš-
25 čiau aprašytais įprastiniais metodais (J. L. Giegel ir kt., Clin. Chem. 21, 1575-1581).

Statistiniai metodai. Statistinė svorio numetimo analizė pagrįsta pradinio kūno svorio logaritmu minus kūno
30 svorio faktiško apsilankymo metu logaritmą. Tai sąlygojo duomenų asimetrija, kurią galima paaiškinti tuo, kad didžiausią pradinį svorį turėję pacientai daugiausiai jo ir neteko.

35 Statistinei analizei naudojamas Stjudento su vienu bandymu atliekamas t-kriterijų bandymas SAS.GLM.

Dispersinės analizės metodu (SAS.GLM) nustatomas koreliacijos tarp kūno svorio, triglicerido rūgšties, cholesterolino ir gliukozės.

5 Papildomas adityvus efektas išreiškiamas kaip kofeino kartu su efedrinu salygojamas efektas minus efedrino efektas be kofeino. Tai reiškia, jog papildomas adityvus efektas yra EFK efektas minus efedrino efektas ir plus placebo efektas. Kadangi duomenys logaritmiškai perkeliami taip, kaip aprašyta aukščiau, neigiama reikšmė atitinka papildomą adityvų efektą. Nulis atitinka adityvų efektą, o neigiama reikšmė reiškia subadityvų efektą.

15 Statistinė analizė atliekama vienos krypties dispersinės analizės metodu (SAS.GLM).

20 Demografiniai duomenys išreiškiami kaip vidutinė kiekvienos iš keturių gydomųjų grupių reikšmė, o jų palyginimas atliekamas vienos krypties dispersinės analizės metodu (SAS.GLM). Pradiniam kiekvienoje grupėje esančių pacientų kiekiui palyginti taikomas chi-kvadrato kriterijų metodas (SAS.PROC.FREQ).

25 Vidutinis kraujo spaudimo, širdies plakimo dažnumo ir laboratorinių reikšmių pradžioje (0 savaitių), 12-tą savaitę ir 24-tą savaitę skirtingumas kiekvienoje gydomojoje grupėje palyginamas Stjudento vienu bandiniu pagrįstu t-kriterijų metodu (SAS.GLM). Skirtumas nuo pradinių reikšmių naudojamas, siekiant išvengti tokių atsitiktinumų, kurie gali turėti įtakos rezultatams. Pavyzdžiui, pasitraukę iš tyrimų aukštas reikšmės turintys pacientai gali turėti įtakos vidutinei reikšmei sekančio patikrinimo metu, nors realaus skirtumo ir nėra.

Rezultatai

Svorio numetimas. Vieno kofeinu gydymos grupės paciento svorio numetimas buvo labai akivaizdus palyginus su kitais pacientais. Jis neteko 42,6 kg svorio, kai tuo tarpu visos grupės vidurkis per 24 savaites sudarė tik 11,7 kg. Dėl to į šio paciento rezultatus analizės metu neatsižvelgiama ir joje dalyvavo 140 pacientų (118 moterų ir 22 vyrai).

Po keturių savaičių gydymo ir per visą likusį gydymo laiką visų keturių gydomųjų grupių pacientai neteko daug svorio. Po aštuonių savaičių kurso EFK gydyti pacientai neteko žymiai daugiau svorio už gydytuosius placebo (fig. 8). Po 24 savaičių gydymo kurso santykinis kūno svoris, t.y.

$$\frac{\text{kūno svoris po 24 savaičių gydymo}}{\text{kūno svoris iki gydymo}} \times 100 \%,$$

EFK grupėje buvo 82,5 %, efedrino grupėje - 84,7 %, kofeino grupėje - 87,6 % ir placebo grupėje - 86,5 %. Tai atsispindi 9 lentelėje.

9 Lentelė. Santykinis kūno svoris keturiose gydomosiose grupėse tyrimo metu.

Savaitė	Gydomoji grupė			
	EFK	Efedrinas	Kofeinas	Placebo
0	100	100	100	100
4	94,2	94,7	95,5	95,1
8	90,3	91,7	93,0	92,2
11	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
Savaitė	Gydomoji grupė			
	EFK (placebo)	papildomas adityvus efektas ^{a) b)}		
	p	p		
0	0,11	0,18		
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) skirtumas tarp grupių. Vienos krypties dispersinė analizė, (SAS.GLM), reikšmingumo lygis $p < 0,05$.

5 b) EFK palyginus tiek su efedrinu, tiek ir su kofeinu.

Palyginus su prognozuojamu svorio numetimu po kofeino ir efedrino vartojimo atskirai, po EFK vartojimo pastebėtas netikėtas papildomas svorio numetimas.

10

Pabaigai reikia pasakyti, kad EFK svorio numetimo prasme yra žymiai aktyvesnis už placebo. Palyginus su prognozuotu, teoriškai apskaičiuotu efedrino ir kofeino derinio efektu, EFK turi ženklų papildomą adityvų efektą.

15

Šis paskaičiavimas yra pagrįstas 9 Lentelėje pateiktais duomenimis, apibūdinančiais abiejų vaistų vartojimą atskirai skirtingu laiku. tai yra, atėmus vidutinį reagavimą į placebo, buvo pridėtas reagavimas į atskiras dozes.

20

Saugumo įvertinimas

5 Tyrimo metu iš grupių pasitraukė 39 pacientai, tame tarpe 6 iš jų - dėl nepalankaus reagavimo. 74 pacientai nusiskundė nepalankiu reagavimu į vaistus: 27 iš EFK grupės, 20 iš efedrino grupės, 16 iš kofeino grupės ir 11 iš placebo grupės. Aktyvaus gydymo grupių pacientai dažniausiai skųsdavosi tokiais su CNS susijusiais simptomais kaip nemiga, virpėjimas ir galvos svaigimas. 10 Taip pat būta nusiskundimų taksikardija, padažnėjusiu širdies plakimu, ortostatine hipotenzija bei padidintu kraujo spaudimu. Daugumas nusiskundimų nepalankiu reagavimu į vaistus gauta tyrimo pradžioje ir paprastai jie nebuvo ilgalaikiai. Po 24 savaičių gydymo nepastebėta jokių fizinės ir psichologinės abstinencijos simptomų. Vienok, kai kurie pacientai, nustoję gauti vaistus, skųsdavosi nepatogia savijauta. 39 pacientai skundėsi alkio, ypač tie, kurie buvo gydyti efedriniu. Galvos skausmais skundėsi 27 pacientai, ypač iš kofeino 15 gydymosi grupės. Ir galiausiai, po vaistų nutraukimo nuovargiu skundėsi dažniausiai pacientai iš EFK gydytos grupės. 20

25 Tai reiškia, kad nepastebėta jokių rimtų šalutinių efektų.

Kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimai

30 Tiriamuoju laikotarpiu sumažėjo visų 4 gydomųjų grupių pacientų sistolinis ir diastolinis kraujo spaudimas (fig. 6 ir fig. 7).

35 24-tą savaitę EFK grupėje vidutinis sistolinis kraujo spaudimas sumažėja 4,8 mm Hg (4,0 % nuo pradinės reikšmės), 87 mm Hg efedrino grupėje (7,0 % nuo pradinės reikšmės), 9,3 mm Hg kofeino grupėje (7,3 % nuo pradinės reikšmės) ir 6,7 mm Hg placebo grupėje (5,2 % nuo

pradinės reikšmės). Tarp grupių nėra jokių statistinė prasme reikšmingų skirtumų ($p=0,42$), tačiau skirtumai grupių viduje po 12 valandų gydymo yra ženklūs.

- 5 24-tą savaitę vidutinis diastolinis kraujo spaudimas EFK grupėje sumažėja 5,0 mm Hg (6,3 % nuo pradinės reikšmės), 6,9 mm Hg efedrino grupėje (8,6 % nuo pradinės reikšmės) ir 5,2 mm Hg placebo grupėje (6,3 % nuo pradinės reikšmės). Panašiai kaip ir toje tyrimo da-
- 10 lyje, kurioje kalbama apie sistolinį kraujo spaudimą, ir šiuo atveju tarp grupių nepastebėta jokių statistinė prasme reikšmingų diastolinio kraujo spaudimo skirtumų ($p=0,36$), tačiau po 12 savaičių gydymo vidutinio diastolinio kraujo spaudimo skirtumai grupių viduje yra
- 15 ženklūs, (p reikšmė tarp 0,0001 ir 0,01). Diastolinio kraujo spaudimo sumažėjimas koreliuojamas apskaičiuojamo visų pacientų po 12 ir po 24 savaičių numetamo svorio atžvilgiu (atitinkamai $p=0,01$ ir 0,03).
- 20 Dėl to, kalbant apie kraujo spaudimą, galima padaryti išvadą, jog EFK vartojimas kartu su dieta veda prie pastebimo tiek sistolinio, tiek ir diastolinio kraujo spaudimo sumažėjimo.
- 25 24-tą savaitę vidutinis širdies plakimo dažnumas EFK grupėje sumažėja 0,9 smūgio (1,2 % nuo pradinės reikšmės), -3,1 smūgio (t.y., padidėjimas) efedrino grupėje (-4,3 % nuo pradinės reikšmės), 5,7 smūgio kofeino grupėje (7,3 % nuo pradinės reikšmės) ir 4,9 smūgio
- 30 placebo grupėje (6,2 % nuo pradinės reikšmės). Fig. 8 matyti, jog širdies plakimo dažnumas gydomuoju laikotarpiu ypatingai svyruoja EFK ir efedrino grupėje. Po 12 ir 24 savaičių gydymo skirtumai tarp 4 gydomųjų grupių yra statistiškai reikšmingi (p reikšmės atitinkamai 0,03 ir 0,003). Be to, širdies plakimo dažnumo sumažėjimo koreliacija svorio netekimo atžvilgiu 12-tą
- 35

ir 24-tą savaitę yra reikšminga (p atitinkamai lygi 0,04 ir 0,08).

- 5 Taigi, galima padaryti išvadą, kad gydymas EFK, taikomas kartu su dieta, žymiai sumažina širdies plakimo dažnumą.

Laboratoriniai metodai

- 10 Galintys klinikinė prasme turėti įtakos pasikeitimai pastebėti tik serume esančios triglicerido rūgšties bei gliukozės atžvilgiu. Visose keturiose grupėse pastebėti statistiškai reikšmingi trigliceridų ir gliukozės kiekių sumažėjimai. Tai atsispindi 10 ir 11 lentelėse.

15

10 Lentelė. Vidutinis serume esančios gliukozės kiekio skirtumas visose keturiose grupėse per 24 savaitių trukmės tiriamąjį laikotarpį.

Savaitė	Gydomoji grupė			
	EFK	Efedrinas	Kofeinas	Placebo
0 ^{a)}	4,98	5,34	5,21	5,18
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)

20

^{a)} Čia pateiktos pradinės reikšmės (kontrolinės reikšmės: 4,2-6,2 mmol/l).

^{b)} Skirtumas nuo pradinių reikšmių.

25

Skliausteliuose nurodyti reikšmingumo lygiai p, nustatyti Stjudento vienam bandiniui skirto t-kriterijaus metodu (SAS UNIVARIATE).

11 Lentelė. Vidutinis serume esančių trigliceridų kiekis visose keturiose grupėse per 24 savaičių trukmės tiriamąjį laikotarpį.

Savaitė	Gydomosios grupės			
	EFK	Efedrinas	Kofeinas	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)

5

a) Čia pateiktos pradinės reikšmės (kontrolinės reikšmės: 0,09-1,4 mmol/l).

b) Skirtumas nuo pradinių reikšmių.

10

Skliausteliuose nurodyti reikšmingumo lygiai p, nustatyti Stjudento vienam bandiniui skirto t-kriterijaus metodu (SAS UNIVARIATE).

15

Be to, pastebima reikšminga serume esančio triglicerido rūgšties kiekio koreliacija su svorio numetimu, p reikšmės atitinkamai EFK, efedrinui, kofeinui ir placebo yra 0,07, 0,2, 0,002 ir 0,0001.

20

Apibendrinant reikia pasakyti, kad čia aprašytas kliniškinis reguliuojamas tiriamasis darbas parodo, kad:

1. EFK vartojimas, suderintas su 4,2 megadžaulių/diena dieta, yra efektyvi nutukimo gydymo priemonė.

25

2. EFK turi papildomą adityvų kūno svorio mažinimo efektą.

3. Gydomo EFK metu sumažėja kraujo spaudimas (tiek sistolinis, tiek ir diastolinis) bei širdies plakimo dažnumas.

5 4. Gydomo EFK metu pastebimai sumažėja serume esantys triglicerido rūgščių ir gliukozės kiekiai.

10 5. Gydomas EFK nėra susijęs su jokiais šalutiniais efektais. Gydomą nutraukus, nepastebėta jokių abstinencijos sindromų.

6 Pavyzdys

15 Tai atviras per didelio svorio ir nutukimo gydymui naudojamos efedrino/kofeino derinio (EFK) tabletės efektyvumo ilgalaikiškumo ir saugumo įvertinimas.

20 Tiriamasis darbas buvo atliktas Kopenhagos universiteto HVIDOVRE ligoninėje, Danijoje.

25 **Tikslas.** Šio tiriamojo darbo tikslas - 1) patikrinti gretutinių nepalankių EFK tablečių reakcijos profilį ir 2) ilgalaikį EFK tablečių efektyvumą po 24 savaites trukusio per didelio svorio ar nutukimo gydymo, taikant 5,04 megadžaulių/dieną dietą.

30 **Tiriamojo darbo planas.** Šis tiriamasis darbas buvo suplanuotas kaip atviras mokslinis-tiriamasis darbas. Visi pacientai buvo gydomi EFK tabletėmis ir 24 savaites turėjo laikytis 5,04 megadžaulių/dieną dietos.

35 **Pacientų parinkimas.** Šiame tiriamajame darbe dalyvavo tokie pacientai, kurie prieš tai vykusio pavyzdyje 5 aprašyto eksperimento metu nepatyrė nepalankaus reagavimo į vaistus ir po kurių gydymo pabaigos buvo praėję 2 savaitės. Be to, šie pacientai darbo pradžioje turėjo daugiau kaip 10 % per didelį svorį.

Tad, tolimesnėje tiriamojo darbo dalyje dalyvavo 128 pacientai: 30 iš EFK grupės, 31 iš efedrino grupės, 35 iš kofeino grupės ir 32 iš placebo grupės.

- 5 Visą 50 savaičių trukmės tiriamąjį laikotarpį išbuvo 101 pacientas (85 moterys ir 16 vyrų). Tiriamojo darbo metu pasitraukė arba iškrito 27 pacientai: 6 iš EFK grupės ir po 7 iš kitų grupių.
- 10 Visais atvejais fiksuojama pasitraukimo priežastis - nepavykęs gydymas, nepalanki reakcija į vaistus, negeri laboratorinių tyrimų duomenys, ligos komplikacijos, nėštumas, vaistų vartojimo režimo nesilaikymas, nenoras dalyvauti ar kitos aplinkybės. Taip pat fiksuojamas pa-
- 15 ciento pasitraukimas, pasiekus idealų svorį. Jeigu pacientai pasitraukia dėl nepalankių reakcijų į vaistus arba dėl negerų laboratorinių tyrimų duomenų, jie stebimi iki simptomų išnykimo, o po to ne trumpiau kaip 3 mėnesius su jais kiekvieną mėnesį palaikomas ryšys.
- 20 Į pacientų tarpą nebuvo priimami:
- 1) asmenys, sergantys per dideliu kraujo spaudimu (kai sistolinis kraujo spaudimas siekdavo virš 110 mm Hg)
- 25 ir/arba gydomi kraujo spaudimą mažinančiais vaistais, išskyrus diuretikus,
- 2) nėščios, maitinančios arba norinčios pastoti moterys,
- 30 3) asmenys, sergantys įvairiomis ligomis, jeigu galima tokių ligų tarpusavio sąveika su bandomaisiais vaistais arba jeigu pastarieji gali būti potencialiai pavojingi pacientų sveikatai, pavyzdžiui, asmenys, sergantys virš-
- 35 kinamojo trakto ligomis, galinčiomis sutrukdyti vaistų įsisavinimui, tokiomis širdies ligomis, kaip aritmija, Volfo-Parkinsono-Vaito sindromas ir nekompensuotos šir-

dies ligos, reikalaujančiais gydymo rimtais endokrinologiniais susirgimais (pirmo tipo diabetu) arba skydliaukės susirgimais,

- 5 4) asmenys, per pastaruosius 5 metus sirgę piktybinėmis ligomis (išskyrus carcinoma basocellulare), psichozėmis, narkotikų vartojimu ar priklausomumu nuo jų,
- 10 5) asmenys, kurie prieš 14 dienų iki tyrimų pradžios yra gydyti vaistais, žinomais kaip skatinančiais svorio augimą, apetitą mažinančiais vaistais, išskyrus EFK, efedriną ar kofeiną arba gydyti monoamino oksidavimosi inhibitoriais,
- 15 6) asmenys, kurie per tris pastaruosius iki bandymo mėnesius pakeitė per burną vartojamas kontraceptines priemones arba kurie, iki bandymo pradžios likus vienam mėnesiui, gydėsi teofilinu ar kitokiais metilksantiniais,
- 20 7) asmenys, kurie per didelį savo svorį gydė chirurginiu būdu, išskyrus kosmetinę chirurgiją,
- 25 8) asmenys su nenormaliais prieš bandymų pradžią atliktų laboratorinių tyrimų rezultatais, rodančiais, jog dalyvavimas bandyme gali būti pavojingas jų sveikatai.

Vienok, padidintas triglicerido rūgščių ir cholesterolino kiekis serume nėra laikomas priimti pacientus trukdančia priežastimi.

30

Paskirtas gydymas. Pavyzdyje 1C aprašytu būdu buvo paruoštos tabletės, savo sudėtyje turinčios 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino.

35 Pacientai laikosi 5,04 megadžaulių/dieną dietos (Quaade, F. ir A. Astrup (1988). Medicographica 10, 21-23)

ir prieš valgi tris kartus per dieną gaudavo po 1 tabletę.

5 Viso tiriamojo darbo metu uždraustas per didelio svorio ir nutukimo gydymas kitokiomis priemonėmis. Pasi-konsultavus su gydytoju, leidžiama vartoti tik tokius vaistus, kurie neturi jokios tarpusavio sąveikos su tyrimų metu naudojamais medikamentais.

10 Vaistų vartojimo režimo laikymasis kontroliuojamas, skaičiuojant sugražinamas tabletes.

Tiriamojo darbo planas. Prieš tiriamojo darbo pradžią pacientai gauna apie jį informaciją. Jų tinkamumo įver-
15 tinimui vadovaujamasi priėmimo ir nepriėmimo krite-rijais. Gavus laisvanorišką sąmoningą pacientų suti-kimą, užfiksuojamas jų kūno svoris.

20 Praslinkus 28 dienoms po pavyzdyje 5 aprašyto tyrimo pabaigos, pacientai pradėdavo vartoti vaistus. Pagal pavyzdyje 5 aprašytą darbą yra žinomi paciento amžius, lytis ir svoris, naudojami vaistai bei bendras su-vartojamo kofeino kiekis. Šio tyrimo metu tokie para-metrai yra naudojami preliminariniam įvertinimui at-
25 likti.

Kas keturias savaites pacientus lanko dietologai. Sa-vaičių skaičiavimas yra atliekamas, pratęsiant pavyz-
dyje 5 nurodytą numeraciją. Šio tiriamojo darbo metu
30 gydytojų vizitacija atliekama 26, 30, 34, 38, 42, 46 ir 50-tą savaitę. Vizitacijų metu pacientai gauna su dieta susijusius nurodymus, atliekamas jų svorio patikrinimas ir apklausa apie neigiamas reakcijas į vaistus. Pa-cientams tiriamojo darbo metu pasiekus idealų svorį,
35 vaistų terapija būdavo nutraukiama, bet jiems leidžiama lankytis pas dietologus.

38-tą ir 50-tą savaitę gydytojas atlieka kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimus, užfiksuojamas neigiamas reagavimas į vaistus ir su tuo susiję gydymo pakeitimai.

5

50-tą savaitę daroma elektrokardiograma ir imami kraujo bandiniai laboratorinėms analizėms.

Gydymo efektingumo įvertinimas

10

Kūno svoris. Kiekvieno savo apsilankymo metu dietologai sveria pacientus dešimtainėmis elektroninėmis SECA-707 modelio svarstyklėmis. Viršutinė svėrimo riba - 200 kg, o padalos vertė - 100 g. Skalės kalibravimas atliekamas kiekvieną savaitę.

15

Saugumo įvertinimas. Subjektyvūs metodai. Kiekvienos vizitacijos metu tyrinėtojai netiesioginio klausinėjimo metu ir/arba spontaniško pacientų išsipasakojimo būdu fiksuoja nepalankias reakcijas į vaistus.

20

Objektyvūs metodai. Kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimai. 38-tą ir 50-tą savaitę tyrinėtojai TRIMLINE (PyMaH) tipo sfigmometru atlieka kraujo spaudimo matavimus. Po ne trumpesnio kaip 10 minučių poilsio, pacientui esant sėdimoje padėtyje, RIVA-ROCCI tipo prietaisu matuojamas kraujo spaudimas dešinėje jo rankoje. Naudojamosi nuo 14 iki 16 cm pločio manžetu. Monometriniis slėgis lėtai ir palaipsniui mažinamas nuo 200 mm Hg, o pirmasis Korotkovo garsas fiksuojamas kaip sistolinis kraujo spaudimas. Diastolinis kraujo spaudimas nustatomas pagal manometrinių slėgių, kai Korotkovo garso kokybė iš barbenimo tapdavo dusliu garsu.

25

30

Širdies plakimo dažnumas nustatomas dešinėje radialinėje arterijoje skaičiuojant periferinį širdies plakimo dažnumą.

35

Elektrokardiograma. 50-tą savaitę padaroma devynių atšakų elektrokardiograma (smulkiau apie tai aprašyta 5 pavyzdyje).

- 5 **Laboratoriniai metodai.** Kraujo ir šlapimo bandiniai laboratorinėms analizėms imami 50-tą savaitę ir atliekamas 5 pavyzdyje aprašytas bandymas.

- 10 **Statistiniai metodai.** Norint patikrinti ar pavyzdyje 5 aprašyto tyrimo metu duoti vaistai (t.y.; efedrinai, kofeinas ir placebo) turi kokios nors įtakos to darbo rezultatams, atlikta ankstesnio medikamentinio gydymo duomenų analizė, t.y., kaip ir pavyzdyje 5 aprašyto darbo metu pacientai liko suskirstyti į keturias gydomąsias grupes.

- 20 Atlikta tokia pat statistinė svorio duomenų analizė kaip ir pavyzdyje 5 aprašyta statistinė analizė. Analizuojami rezultatai, surinkti kas ketvirtą savaitę vykstančių vizitacijų metu ir išreiškiami kaip skirtumas nuo bazinių reikšmių (26-tos savaitės).

- 25 Vidutinis kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo skirtumas nuo bazinių reikšmių (t.y., 0 savaitę) atitinkamai 38-tą ir 50-tą savaitę ir nuo 24-tos iki 50-tos savaitės palygintas su bazinėmis kiekvienos linijos reikšmėmis, tuo tikslu panaudojant Stjudento vienam bandiniui skirtą t-kriterijų metodą (SAS UNIVARIATE). Gydymo grupių palyginimas konkrečių vizitacijų metu atliekamas vienos krypties dispersinės analizės būdu (SAS.GLM).

- 30 Laboratorinių duomenų analizė yra pagrįsta skirtumu tarp bazinių reikšmių (0 savaitę) ir 50-tą savaitę gautų reikšmių.

35

Skirtumas nuo bazinių reikšmių yra naudojamas, siekiant išvengti galinčių turėti įtakos rezultatui atsitiktinių svyravimų. Jeigu rezultatai, nurodyti kaip skirtumas nuo bazinių reikšmių, nėra naudojami, aukštas reikšmės turintys pacientai, kurie vėliau iškrito iš tyrimo, sekančio patikrinimo metu gali turėti įtakos vidutinei reikšmei, nors realaus skirtumo ir nėra. Dėl to galimas rezultatų iškraipymas. Visuose kituose tyrimuose dalyvavo ypatingas charakteristikas turintys pacientai. Jų analizei atlikti taikomas chi-kvadratų kriterijus (SAS PROC FREQ).

Svorio numetimas. Rezultatai. Visi šiame tyrime dalyvaujantys pacientai, gydomi EFK, papildomai numetė svorio, nors svorio numetimas per 24 šio tyrimo savaites statistine prasme yra gerokai mažesnis negu pavyzdyje 5 aprašyto tyrimo metu. Vienok, reikia atsižvelgti į tai, kad šio tyrimo metu taikoma 5,04 megadžaulių/dieną dieta, kai tuo tarpu pavyzdyje 5 aprašytame tyrime dieta buvo 4,2 megadžaulių/dieną. Be to, šiame tyrime dalyvavo tik tokie pacientai, kurie pavyzdyje 5 aprašyto tyrimo pabaigoje turėjo daugiau kaip 10 % per didelį svorį. Tai reiškia, kad ne visi pacientai, pradėję gydytis 0 savaitę, dalyvavo šiame 26-tą savaitę prasidėjusiame tiriamajame darbe. 26-tą savaitę vidutinis visų pacientų kūno svoris siekė 83,9 kg. Šio pirmesniojo tyrimo tęsinio laikytino darbo metu svorio mažėjimas tęsėsi toliau ir 50-tą savaitę vidutinis svorio sumažėjimas buvo 2,2 kg ($p=0,0001$). Palyginus su kūno svoriu 26-tą savaitę, kūno svoris viso šio tyrimo metu buvo žymiai mažesnis.

Lyginant svorio numetimą keturiose ankstyvesnėse gydomosiose grupėse (5 pavyzdys) ir atmetant, kad visos grupės nuo 26-tos savaitės yra gydytos EFK tabletėmis, vidutinis svorio netekimas EFK grupėje sudarė 1,6 kg ($p=0,12$), efedrino grupėje - 0,8 kg ($p=0,33$), kofeino

grupėje - 3,1 kg ir placebo grupėje - 3,3 kg ($p=0,003$). Tai reiškia, jog tie pacientai, kurie pavyzdyje 5 aprašyto tyrimo metu gydėsi kofeinu ar placebo, šio tyrimo metu svorio numetė papildomai. Tuo tarpu EFK ir efedrinu gydomų grupių pacientų svorio sumažėjimas liko nežymus. Po 50-ties savaitių gydymo skirtumo tarp grupių nepastebėta.

Fig. 9 ir 10 atitinkamai parodytas procentais išreikštas kūno svoris bazinių reikšmių atžvilgiu pradedant nuo 0 savaitės (t.y. 5 pavyzdyje aprašyto tiriamojo darbo pradžios) iki 26-tos savaitės (t.y. iki šio tyrimo pradžios). Atsižvelgiant į kreivių kryptis, pagrįstai atrodo pacientų suskirstymas į 4 gydomąsias grupes analogiškai 5 pavyzdžiui.

Baigiant reikia pasakyti, kad visi pacientai papildomai numeta svorio. Didžiausią įtaką gydymas turi anksčiau negydytų arba kofeinu gydytų pacientų tarpe (atitinkamai gydytų placebo ar kofeino grupėse). Tai rodo puikų EFK efektingumą palyginus su gydymu placebo ir kofeinu.

Saugumo įvertinimas. Per tiriamąjį laikotarpį iš gydomųjų grupių iškrito ar pasitraukė 27 pacientai: 4 dėl neigiamo reagavimo į vaistus (po 2 iš kofeino ir efedrino gydomųjų grupių), du sergantys taksikardija, vienas dėl depresijos, nervingumo ir dirglumo ir vienas dėl padidėjusio prakaitavimo, pirštų nutirpimo ir mieguistumo. Kiti 23 pacientai pasitraukė ar iškrito dėl kitokių priežasčių - vaistų vartojimo režimo nesilaikymo, nenoro toliau dalyvauti tyrime, nėštumo ar kitokių komplikacijų (pvz., dėl infekcinių susirgimų).

80 % pacientų turėjo nusiskundimų neigiamomis reakcijomis į vaistus. Tokie nusiskundimai visų pirma yra susiję su centrine nervų ir širdies-kraujagyslių

sistemomis. Dauguma neigiamų reakcijų yra švelnios ir trumpalaikės. Dauguma jų (75 %) pastebėtos tiriamojo darbo pradžioje.

- 5 Tai reiškia, kad neužfiksuota jokių rimtų pašalinių gydymo EFK efektų.

Objektyvūs metodai. Kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimai. Per 50 savaičių trukmės tiriamąjį laikotarpį sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujo spaudimas.

- 15 Nuo gydymo pradžios (0 savaitė) tiek iki 38-tos ($p=0,0001$), tiek iki 50-tos savaitės ($p=0,0002$) sumažėjo visų pacientų sistolinis kraujo spaudimas. Per paskutines 24 gydymo savaites sistolinio kraujo spaudimo pasikeitimų nepastebėta. Po 50 savaičių gydymo sistolinis kraujo spaudimas sumažėjo visose keturiose gydomosiose grupėse. Tarp grupių jokių skirtumų ($p=0,88$) nėra.

- 25 Visiems pacientams po 38 savaičių gydymo diastolinis kraujo spaudimas sumažėja maždaug 2 mm Hg ($p=0,02$), o po 50 savaičių gydymo - 4 mm Hg ($p=0,0002$). Po 50 savaičių gydymo diastolinis spaudimas sumažėja visose 4 gydomosiose grupėse, tačiau EFK grupėje šis sumažėjimas yra nežymus ($p=0,15$). Tarp grupių didelio skirtumo nepastebėta ($p=0,57$). 38-tą ir 50-tą savaitę nežymiai sumažėjo vidutinis visų pacientų širdies plakimo dažnumas.

Laboratoriniai metodai

- 35 Atliekant parametrų pasikeitimo analizę, naudojami jų reikšmių 50-tą ir 0-ą savaitę skirtumai. Laboratorinių tyrimų reikšmių pasikeitimo nebuvo, išskyrus ženklų

serume esančių trigliceridų, gliukozės bei cholesterolino kiekių sumažėjimą (atitinkamai 12, 13 ir 14 lentelės).

5 12 Lentelė. 50 savaičių trukmės tiriamojo darbo metu pastebėtas vidutinis serume esančios gliukozės kiekio skirtumas.

Savaitė	Gydomoji grupė				Sumarinis vidurkis
	EFK	Efedrino	Kofeino	Placebo	
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)	-
50 ^{b)}	-0,53	-0,87	-0,4	-0,55	-0,58
50	(0,0003)	(0,003)	(0,001)	(0,0002)	(0,0001)

10 a) Nurodytos pradinės reikšmės (kontrolinė reikšmė - 4,2-6,2 mmol/l).

b) Skirtumas nuo pradinės reikšmės.

15 Lentelė 13. Vidutinis serume esančio cholesterolino kiekio skirtumas.

Savaitė	Gydomoji grupė				Sumarinis vidurkis
	EFK	Efedrino	Kofeino	Placebo	
0 ^{a)}	5,64	5,37	5,94	6,01	5,77
24 ^{b)}	-0,07	-0,18	-0,28	-0,26	-
24	/0,7/	(0,16)	/0,11/	(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) Nurodytos pradinės reikšmės (kontrolinė reikšmė - 3,5-8,0 mmol/l).

b) Skirtumas nuo pradinių reikšmių.

5

Skliausteliuose nurodyti reikšmingumo lygiai p, nustatyti Stjudento vienam bandiniui skirto t-kriterijaus metodu (SAS UNIVARIATE).

10 14 Lentelė. Vidutinis serume esančių trigliceridų kiekio skirtumas.

Savaitė	Gydomoji grupė				Sumarinis vidurkis
	EFK	Efedrino	Kofeino	Placebo	
0 ^{a)}	1,68	1,56	1,51	1,95	1,67
24 ^{b)}	-0,57	-0,66	-0,32	-0,80	-
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)

15 a) Nurodytos pradinės reikšmės (kontrolinė reikšmė - 0,09-1,41 mmol/l).

b) Skirtumas nuo pradinių reikšmių.

20 Skliausteliuose nurodyti reikšmingumo laipsniai p, nustatyti Stjudento vienam bandiniui skirto t-kriterijaus metodu (SAS UNIVARIATE).

Metaboliniai faktoriai

25 **Gliukozė.** 12 Lentelėje matome didelį serume esančios gliukozės reikšmių kritimą (daugiau kaip 10 % - 0,58 mmol/l). Tarp grupių nėra jokio skirtumo.

Cholesterinas. 50 savaičių trukęs gydymas turi įtakos serume esančio cholesterino kiekiui. 13 Lentelėje matome didelius skirtumus po 24 savaičių (5 pavyzdys), tačiau 50-tą savaitę buvo pastebėtas jo kiekio sumažėjimas visose keturiose grupėse. Sumažėjimas yra esminis (apie 5 %) ir reikšmingas ($p=0,002$). Tarp grupių nėra jokio skirtumo.

Trigliceridai. Gydymas sumažina serume esančių trigliceridų kiekį. 14 Lentelėje matome, kad šis sumažėjimas yra esminis (apie 20 %) ir labai reikšmingas ($p=0,0001$). Tarp grupių nėra jokio skirtumo.

Be viso to, tiriamojo darbo pabaigoje pas du pacientus pastebėtas bilirubino reikšmių padidėjimas be jokių kitų kepenų pakenkimo požymių.

Greta 5 pavyzdyje pateiktų rezultatų, aprašytas atviras įvertinamojo pobūdžio tiriamasis darbas parodo:

20

1. EFK kartu su 5,04 megadžaulių/dieną dieta yra saugus bei efektyvus per didelio svorio ir nutukimo gydymo būdas.

25

2. Pastebėtas per 0-24 savaitę efedrino vartojimo dėka įvykęs svorio sumažėjimas išsilaiko ir šio tiriamojo darbo metu.

30

3. Po gydymo EFK ženkliai sumažėja serume esančių cholesterino, triglicerido ir gliukozės kiekiai.

7 Pavyzdys

Metilksantinų - teofilino, kofeino bei jų derinio izotermogeninio efektyvumo nustatymas.

35

Tikslas. Šio tiriamojo darbo tikslas - patikrinti trijų pasirinktų teofilino (50 mg, 100 mg ir 200 mg), 200 mg kofeino, 30 mg kofeino ir 50 mg teofilino ir placebo vartojimo sąlygojamų termogeninių efektų tarpusavio santykį. Turi būti ištirtas galimas teofilino dozės ir reagavimo į ją tarpusavio santykis ir nustatytos izotermogeninės kofeino ir teofilino dozės.

Šiame kontekste izotermogeninį dviejų ar daugiau kompozicijų dozavimą atspindi tokios dozės, kurios po to, kai jas per burną pavartoja 14 labai nutukusių asmenų, vienodu laipsniu padidina energetines organizmo sąnaudas. Energetinės organizmo sąnaudos, savo dydžiu viršijančios bazinės reikšmės, yra susumuotos per ne trumpesnę kaip trijų valandų laikotarpį.

Tiriamąjo darbo aprašymas. Šis tiriamasis darbas suplanuotas kaip reguliuojamas placebo pagalba kontrolinis bandymas. Bandymai atliekami visiškai randomizuota tvarka.

Tiriamųjų asmenų parinkimas. Bandymuose dalyvauja šeši sveiki normalaus svorio abiejų lyčių asmenys, davę savo sąmoningą sutikimą.

Į jų tarpą nepriimami asmenys, turintys įprotį išgerti daugiau kaip po 1-2 puodelius per dieną (daugiau kaip 100-200 mg kofeino). Be bandomųjų vaistų tyrimo metu savanoriams neleidžiama vartoti jokių kitokių vaistų.

Paskirtas gydymas. A. Gydymas teofilino tabletėmis, savo sudėtyje turinčiomis 50 mg, 100 mg arba 200 mg teofilino.

B. Gydymas teofilino tabletėmis, savo sudėtyje turinčiomis 200 mg kofeino.

C. Gydytas tabletėmis, savo sudėtyje turinčiomis 30 mg kofeino ir 50 mg teofilino derinį.

5 D. Gydytas placebo tabletėmis, savo sudėtyje neturinčiomis jokių aktyvių vaistinių medžiagų.

Visos tabletės yra identiškos savo svoriu, išvaizda ir skoniu. Tabletės vartojamos per burną vienkartinėmis dozėmis, užgeriant 300 ml vandentiekio vandens.

10

Tiriamąjį darbo planą, poveikio įvertinimą, susidedantį iš energijos sąnaudų matavimo bei iš įvairių laboratorinių metodų taikymo, saugumo įvertinimas bei statistinė analizė smulkiai aprašyti 2 pavyzdyje, i

15

Rezultatai. Pagal gautus duomenis ištirtas priklausantis nuo dozės dydžio reagavimas į teofiliną ir nustatytas izotermogeninis teofilino ir kofeino efektingumas. Be to, nustatytas 50 mg teofilino ir 30 mg kofeino derinio termogeninis efektingumas.

20

8 Pavyzdys

25 Tai prognostinio pobūdžio, randomizuotas su dviguba kontrole atliekamas patikrinimas, kuriuo siekiama nustatyti, kokią poveikį gydant nutukusius pacientus turi efedrino/kofeino derinio tabletės (EFK) palyginus su savo sudėtyje deksfenfluramino turinčiomis izomerido

30

tabletėmis. Pacientai parenkami visoje eilėje tyrimų centrų.

Tikslas. Siekiama patikrinti EFK (20 mg efedrino hidroklorido derinyje su 200 mg kofeino (DAK) ir izomerido (15 mg deksfenfluramino, firma SERVIER), suderintą su energetine prasme apribojančia dieta bei su padidinto intensyvumo fizinių pratimų programa efektingumą svorio

35

numetimui per 15 savaičių bendrojoje praktikoje taikomo gydymo.

Tiriamąojo darbo planas. Šis tiriamasis darbas suplanuotas kaip su dviguba kontrole atliekamas, randomizuotas lygiagretus tiriamasis darbas su dvejomis gydomosiomis grupėmis (izomerido grupė ir EFK grupė).

Visi pacientai gydomi bandomaisiais vaistais ir 15 savaičių jie laikosi 5,0 megadžaulių/dieną dietos. Be to, pacientai yra instruktuojami apie padidinto intensyvumo fizinių pratimų programą.

Pacientų parinkimas. Tiriamajame darbe dalyvauja 103 abiejų lyčių pacientai: 53 izomerido grupėje ir 50 EFK grupėje. Pacientai parenkami iš paprastai šia veikla užsiimančių asmenų tarpo. Jie surenkami iš dešimties tyrinėjimo centrų. Didžioji pacientų dalis atstovavo 3 centrams (67 pacientai), o iš kitų 7 centrų buvo po 4-7 asmenis.

Tyrime dalyvauja 18-75 metų pacientai, kurių svoris buvo per didelis nuo 20 % iki mažiau kaip 80 % ir kurie davė savo sąmoningą sutikimą dalyvauti bandyme.

I jų tarpą nepriimami:

1) Pacientai, kurie per du paskutinius mėnesius yra gydyti apetitą mažinančiais vaistais.

2) Pacientai su virškinimo trakto susirgimais, galinčiais sukliudyti vaistų įsisavinimui.

3) Nėščios, maitinančios ir norinčios pastoti moterys.

- 4) Pacientai, kurie per paskutinius 5 metus sirgo piktybiniais susirgimais (išskyrus carcinoma basocellulare).
- 5 5) Pacientai, savo nutukimą gydę chirurginiu būdu, išskyrus kosmetinį gydymą.
- 6) Piktnaudžiaujantys narkotikais pacientai arba asmenys, anksčiau ar dabar sirgę alkoholizmu.
- 10 7) Pacientai, sergantys rimtomis endokrinologinėmis ligomis, pavyzdžiui, pirmo tipo cukriniu diabetu ar skydliaukės susirgimais, jeigu visa tai reikalavo terapinio gydymo.
- 15 8) Pacientai, kurie iki tiriamojo darbo pradžios gydėsi monoamino oksidavimosi inhibitoriais.
- 9) Pacientai, kurie gydėsi tokiais vaistais, kurie yra žinomi kaip skatinantys svorio augimą, pavyzdžiui, ličio valproatas, tricikliniai antidepresantai arba neuroleptikai.
- 20 10) Pacientai, kuriems per 3 iki bandymų pradžios likusius mėnesius pakeistas estrogeninis gydymo būdas.
- 25 11) Pacientai, kurie per du paskutinius mėnesius numetė daugiau kaip 8 kg svorio.
- 30 12) Pacientai su padidintu kraujo spaudimu (kai diastolinis kraujo spaudimas viršija 115 mm Hg) ir/arba kuriuos reikia gydyti nuo per didelio spaudimo jį mažinančiais vaistais arba kitais diuretikais.
- 35 13) Pacientai, sergantys širdies ligomis, tokiomis, kaip aritmija, Volfo-Parkinsono-Vaito sindromas arba nekompensuotomis širdies ligomis.

14) Pacientai, anksčiau arba dabar sergantys glaukoma.

15) Pacientai, anksčiau arba dabar sergantys depresijomis arba gydomi psichiatriine prasme.

5

Tiriamąjį darbą pabaigė 81 pacientas: 43 iš izomerido grupės ir 38 iš EFK grupės.

10

Iki tiriamojo darbo pabaigos liko 81 pacientas: 43 izomerido grupėje ir 38 EFK grupėje.

15

Tiriamojo darbo metu iš jo pasitraukė 22 pacientai: 10 iš izomerido grupės ir 12 iš EFK grupės. 8 pasitraukimų priežastimi buvo nepalanki reakcija į vaistus. Tokių asmenų izomerido grupėje buvo 2, o EFK grupėje - 6. Penki pacientai buvo pašalinti iš efektingumo įvertinimo, nes tarp dviejų jų kontrolinių apsilankymų praėjo nuo 7 iki 10 savaičių. Likusieji pasitraukimai buvo sąlygoti kitokių priežasčių (nepavykęs gydymas, nepalanki reakcija į vaistus, komplikacijos, nėštumas, vaistų vartojimo režimo nesilaikymas, nenoras).

20

25

Patikrintas 81 pabaigusio tyrimus paciento svoris. Kiti visų pacientų duomenys analizuojami jų individualių apsilankymų metu.

30

Paskirtas gydymas. A. EFK tabletės, paruoštos pavyzdyje 1C nurodytu būdu ir susidedančios iš 20 mg efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino derinio.

35

B. Placebo tabletės, savo sudėtyje neturinčios aktyvių vaistinių medžiagų.

C. Izomerido kapsulės, savo sudėtyje turinčios 15 mg deksfenfluramino.

D. Placebo kapsulės, savo sudėtyje neturinčios aktyvių vaistinių medžiagų.

5 Tabletės ir kapsulės yra identiškos savo svoriu, išvaizda ir skoniu.

Gydomosios grupės. Pirma grupė: 1 EFK tabletė tris kartus per dieną ir 1 placebo kapsulė du kartus per dieną.

10

Antra grupė: 1 izomerido kapsulė du kartus per dieną ir 1 placebo kapsulė tris kartus per dieną.

15

Dozavimas. 1 tabletė ir 1 kapsulė ryte, 1 tabletė per pietus ir 1 tabletė bei 1 kapsulė vakare visas 15 tyrimo savaitių. Tiriamojo darbo metu nebuvo leidžiama jokių kitų būdų gydytis nuo per didelio svorio ar nutukimo. Po konsultacijų su gydytoju buvo leidžiama vartoti tik tokius vaistus, kurie nesąveikauja su tyrimo metu naudojamais medikamentais.

20

Tiriamojo darbo planas. Prieš pradedant tiriamąjį darbą, pacientai apie jį informuojami, patikrinama jų klinikinė būseną ir to pagrindu priimamas sprendimas apie jų atitikimą bandymų kriterijams. Gaunamas sąmoningas darbuotojų sutikimas dalyvauti tyrime.

25

Užfiksavus pacientų amžių, svorį ir lytį bei vartojamus vaistus, jiems paskiriama dieta ir duodami nurodymai fizinių pratimų klausimu. Be to, norint patikrinti svarbius klinikinius parametrus, imamas kraujo bandinys.

30

Pirmą, trečią ir kas trečią savaitę kontrolinių apsilankymų metu registruojamas pacientų kūno svoris, kraujo spaudimas ir širdies plakimo dažnumas, jiems nurodoma dieta bei duodami nurodymai fizinių pratimų klausimais.

35

Ne vėliau, kaip pirmo kontrolinio apsilankymo metu (pirmą savaitę) įvertinami kraujo bandinių laboratorinių tyrimų rezultatai. Nenormalių rezultatų atveju gydytojas priima sprendimą dėl paciento tinkamumo dalyvauti eksperimente.

Kraujo bandiniai imami praslinkus 0 ir 15 gydymo savaitių.

Randomizacijos būdu pacientai suskirstomi į dvi gydomąsias grupes. Pasiskirstymas pagal lytis grupėse statistine prasme yra nereikšmingas ($p=0,52$). Vidutinis pacientų amžius - 42 metai, vidutinis ūgis - 167 cm, vidutinis svoris - 91 kg ir vidutinis per didelio svorio procentas - 46 %. Abi grupės yra palyginamos ūgio ($p=0,62$), svorio ($p=0,37$) ir % išreikšto per didelio svorio ($p=0,56$) atžvilgiais. Izomerido grupės pacientai yra jaunesni už EFK grupės dalyvius. Vidutinis izomerido ir EFK grupių pacientų amžius atitinkamai sudaro 39 ir 46 metus ($p=0,003$). Izomerido grupėje vidutinis pradinis sistolinis kraujo spaudimas siekia 132 mm Hg, o EFK grupėje - 139 mm Hg ($p=0,06$). Vidutinis pradinis diastolinis kraujo spaudimas izomerido grupėje yra 85 mm Hg, o EFK grupėje - 89 mm Hg ($p=0,12$). Vidutinis pradinis visų pacientų širdies plakimo dažnumas - 75 smūgiai per minutę. Šia prasme tarp grupių nėra jokių skirtumų ($p=0,81$). Vidutinis pacientų kūno masės rodiklis 0 savaitę buvo 33 kg/m^2 ir šia prasme tarp grupių skirtumų nėra ($p=0,62$).

Efektingumo įvertinimas

Kūno svoris. Kiekvieno kontrolinio apsilankymo metu pacientai sveriami dešimtainėmis svarstyklėmis.

Kraujo bandiniai. 0 ir 15 savaitę paimtu kraujo bandinių analizės duomenų pagrindu įvertinta gydymo įtaka

serume esančio cholesterino kiekiui (sumariniam ir pagal didelio tankumo alfalipoproteinų kiekį).

Saugumo įvertinimas

5

Subjektyvūs metodai. Kiekvieno vizito metu gydytojais fiksuojama neigiamas reakcijas į vaistus. Tai atliekama arba netiesioginės apklausos būdu arba spontaniško pacientų išsipasakojimo dėka.

10

Objektyvūs metodai. Bendrasis fizinės būklės patikrinimas. Prieš pradedant bandymą bendro profilio gydytojas atlieka bendrosios visų pacientų fizinės būklės patikrinimą.

15

Kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimai. Kiekvienos kontrolinės vizitacijos metu pavyzdyje 5 aprašytais metodais tikrinamas pacientų kraujo spaudimas ir atliekamas širdies plakimo dažnumo matavimas.

20

Laboratoriniai metodai. Nulinę ir 12-tą savaitę imami kraujo bandiniai ir atliekamos sekančios analizės:

25

Hematologinių parametrų: hemoglobino, hematotrocitų, eritrocitų, leukocitų, trombocitų.

Kepenų parametrų: bilirubino, šarminių fosfatų, laktatdehidrogenazės, asparagininės amino transferazės.

30

Inkstų parametrų: kreatinino.

Metabolinių faktorių: cholesterino (bendro kiekio ir didelio tankumo alfa-lipoproteinų).

35

Visos klinikinės cheminės analizės atliktos Kopenhagos The Medical Laboratories, Danijoje. Analizės buvo atliekamos įprastiniais plačiai taikomais metodais.

gumui nustatyti taip pat naudojamas t-kriterijais pagrįstas bandymas.

Širdies-kraujagyslių duomenų analize pagrįstas metodas

5

Sistolinis bei diastolinis kraujo spaudimas ir širdies plakimo dažnumas buvo tiriami aukščiau aprašytu būdu, tai yra, visą laiką įprastiniu t-kriterijų metodu bei reguliuojamu t-kriterijų metodu. Daroma prielaida, jog antestruktūra yra tokia pati kaip ir svorio atveju - lygi dviems.

10

Nepalankių reakcijų į vaistus metodas

15

Chi-kvadratų patikrinimo būdu tiriamas gydymo kurso metu pasitaikančių nepalankių reakcijų į vaistus kiekis bei tokius nusiskundimus turinčių pacientų skaičius. Šios analizės aprėpia suminį nepalankių reakcijų į vaistus kiekį, per savaitę tokių nusiskundimų neturinčių ir turinčių pacientų kiekį bei pagal įvairių organų sistemas paskirstymas nepalankias reakcijas į vaistus.

20

Klinikinių-cheminių duomenų analizės metodas

25

Paprastu t-kriterijų metodu (SAS.PROC metodu) analizuojami tyrimo pradžioje ir 15-tą savaitę gauti duomenys. Paprastu t-kriterijų metodu taip pat patikrinamas skirtumas tarp nulinę ir 15-tą savaitę gautų reikšmių.

30

Demografinių duomenų analizės metodas

35

T-kriterijų metodu (SAS.PROC) tikrinami su demografiniais duomenimis (t.y. tiriamojo darbo gautomis reikšmėmis) susiję tiriamųjų grupių skirtumai. Įprastinio gyventojų pasiskirstymo prasme tyrimai nebuvo atliekami.

Rezultatai

5 Svorio numetimas. Kūno svorio sumažėjimas po 15 savaitių gydymo izomerido grupėje siekia 92 % nuo pradinio svorio, o efedrino grupėje - 90,5 %. Toks sumažėjimas atitinka 6,9 kg izomerido grupėje ir 8,3 kg efedrino grupėje. Pacientų svorio duomenys pateikti 15 lentelėje.

10 15 Lentelė. Pacientų su tikrais gydymo efektingumo duomenimis (visų pacientų) svorio duomenys.

Svoris, kg		Gydymas izomeridu	Efedrino/kofeino deriniu
Savaitė 00	Normalus	4,3	3,8
	Vidutinis	90,39	90,87
	Standartinis	13,89	12,00
Savaitė 01	Normalus	43	38
	Vidutinis	88,88	88,69
	Standartinis	13,71	12,28
Savaitė 03	Normalus	43	38
	Vidutinis	87,14	87,56
	Standartinis	13,65	12,50
Savaitė 06	Normalus	43	38
	Vidutinis	85,79	86,07
	Standartinis	14,02	12,69
Savaitė 09	Normalus	43	38
	Vidutinis	84,80	84,73
	Standartinis	13,94	12,96
Savaitė 12	Normalus	43	38
	Vidutinis	83,80	83,43
	Standartinis	14,13	13,02
Savaitė 15	Normalus	43	38
	Vidutinis	83,46	82,53
	Standartinis	14,47	13,12

- 16 Lentelė. Visų 15 savaičių gydymo kursą užbaigusių asmenų santykinio svorio logaritmo t-kriterijų reikšmės. T-kriterijais pagrįstas bandymas - tai bet kuriuo metu atliekamas įprastinis bandymas, panaudojant t-kriterijus. Reguluojamo t-kriterijais pagrįsto bandymo apskaičiavimai yra atliekami panaudojant antestruktūrą. Reikšmės skliausteliuose reiškia bandymų metu gautas p reikšmes.

Savaitė	01	03	06	09	12	15
Izomerido grupė	43	43	43	43	43	43
EFK grupė	38	38	38	38	38	38
T-kriterijų metodas	2,53 (0,0133)	0,20 (0,8452)	0,26 (0,7944)	0,70 (0,4843)	0,88 (0,3891)	1,25 (0,2163)
Reguluojamas t-kriterijų metodas	2,53 (0,0133)	-2,32 (0,0176)	0,09 (0,9267)	1,24 (0,2203)	1,39 (0,1700)	1,57 (0,1201)

10

- 17 Lentelė. Visų duotuoju laiku dalyvavusių asmenų santykinio svorio logaritmo t-kriterijaus reikšmės. T-kriterijais pagrįstas bandymas - tai bet kuriuo metu panaudojant t-kriterijus atliekamas bandymas. Reguluojamo t-kriterijais pagrįsto bandymo apskaičiavimai yra atliekami, panaudojant antestruktūrą. Reikšmės skliausteliuose reiškia bandymų metu gautas p reikšmes.

Savaitė	01	03	06	09	12	15
Izomerido grupė	51	51	51	49	47	46
EFK grupė	50	47	44	41	41	40
T-kriterijų metodas	1,80 (0,0746)	0,23 (0,8175)	0,29 (0,7742)	0,96 (0,3403)	0,92 (0,3615)	1,41 (0,1623)
Reguluojamas t-kriterijų metodas	1,80 (0,0746)	-1,99 (0,0489)	0,28 (0,7838)	1,68 (0,0963)	1,20 (0,2339)	1,79 (0,0780)

16 ir 17 Lentelėse parodytos t-kriterijų reikšmės.

5 Paprastai svorio netekimas pastebimas po abiejų gydymo kursų. Gydant izomeridu, svorio netekimas yra žymiai didesnis ($p=0,013$) negu vieną savaitę EFK pagydžius pacientus, pabaigusius visą 15 savaičių kursą. Trečią savaitę gydymas izomeridu sąlygojo žymiai didesnę svorio sumažėjimą negu gydymas EFK. Pats didžiausias skirtumas pastebėtas tarp tų pacientų, kurie pabaigė visą 15 savaičių trukmės gydymo kursą (reguliuojamas t-kriterijais paremtas bandymas, $p=0,018$).

15 Penkioliktoją savaitę, kuri yra faktiškas viso gydymo įvertinimo laikotarpis, taip pat pastebėta tendencija, jog EFK yra kažkiek geresnis už izomeridą (reguliuojamas t-kriterijais pagrįstas bandymas, $p=0,12$).

Pacientų, turinčių kūno masės koeficientą (KMK) > 30 , numetamas svoris

20

KMK galima apibrėžti kaip
$$\frac{\text{kūno svorį (kg)}}{(\text{ūgio (m)})^2}$$

25 Norint palyginti atskirų individų per didelį kūno svorį, KMK galima naudoti kaip rodiklį tokiais atvejais, kada duotojoje populiacijoje ūgio svyravimas nėra didelis. Normalus KMK intervalas yra 20-25 kg/m², pirmos kategorijos viršsvoris atitinka KMK = 25-29,9 kg/m², antros kategorijos viršsvoris atitinka KMK = 30-40 kg/m² ir galiausiai, ypatingai didelis viršsvoris atitinka KMK didesnę už 40 kg/m². 20 % per didelis svoris atitinka KMK maždaug 26,4 kg/m² vyrams ir 25,8 kg/m² moterims.

30

Buvo atlikta nutukusiais ir labai nutukusiais laikomų pacientų svorio analizė. Tai pacientai, kurių KMK yra $> 30 \text{ kg/m}^2$.

- 5 59 tyrime dalyvavę pacientai turėjo KMK $> 30 \text{ kg/m}^2$. Jų tarpe 29 asmenys buvo iš izomerido grupės ir 30 iš EFK grupės. Po 15 savaičių gydymo vidutinis kūno svoris izomerido grupėje buvo 92,6 % nuo pradinės reikšmės, o EFK grupėje - 90,1 %. Tokios reikšmės izomerido grupėje atitinka maždaug 7,0 kg svorio netekimą, o EFK grupėje - apie 9,0 kg. Po 15 savaičių trukmės gydymo EFK svorio sumažėjimas buvo žymiai didesnis negu gydant izomeridu (reguliuojamas t-kriterijų pagrindu atliekamas bandymas, $p=0,032$).

15

Saugumo įvertinimas

- 50 pacientų turėjo nusiskundimų nepalankiomis reakcijomis į vaistus: 43 % iš izomerido grupės ir 54 % iš EFK grupės.

20

- Dauguma pacientų nepalankiomis reakcijomis į vaistus skundžiasi pirmą savaitę. Jų tarpe 16 iš izomerido grupės, o 19 - iš EFK gydomosios grupės ($p=0,48$). Trečią savaitę nepalankiomis reakcijomis į vaistus skundėsi 14 pacientų iš izomeridu gydomos grupės ir 7 asmenys iš EFK grupės ($p=0,13$). Likusiąją tiriamo darbo dalį nepalankiomis reakcijomis į vaistus skundėsi tik keletas pacientų ir šia prasme tarp gydomųjų grupių skirtumo nepastebėta.

30

- Abejose gydomosiose grupėse nusiskundimų dėl nepalankių reakcijų į vaistus pobūdis skiriasi. EFK gydomi pacientai dažniausiai skundžiasi nemiga, pykinimu, drebuliu ir nerimo būsena. Izomerido gydomosios grupės pacientų nusiskundimų tarpe dominuoja pykinimas, troškulys, galvos sukimasis, nuovargis ir parestezija.

35

Palyginus su izomerido grupe, EFK gydomi pacientai dažniau skundžiasi nerimo būsenos simptomais ($p=0,001$) bei pulso padažnėjimu, kai tuo tarpu izomerido gydomosios grupės pacientų nusiskundimų tarpe dominuoja su virškinimo traktu susiję simptomai ($p=0,025$).

Kraujo spaudimas

Po 15 savaičių gydymo EFK grupės pacientų sistolinis kraujo spaudimas sumažėjo 10,3 mm Hg ($p=0,0001$), o izomerido grupėje - 7,8 mm Hg ($p=0,001$). Nebuvo pastebėta jokio skirtumo tarp gydomųjų grupių ($p=0,941$).

Laboratoriniai metodai

Per 15 gydymo savaičių pas abiejų grupių pacientus pastebėtas bendro serume esančio cholesterolio kiekio sumažėjimas. Izomerido grupėje šis sumažėjimas buvo 0,64 mmol/l ($p=0,0001$), o efedrino grupėje - 0,36 mmol/l ($p=0,006$). Nepastebėta jokio skirtumo tarp gydomųjų grupių ($p=0,14$).

Išvada

EFK yra efektyvi ir saugi 20 % - 80 % per didelį svorį turinčių pacientų gydymo priemonė. EFK gydyti pacientai sumažina savo pradinį svorį iki 90,5 % palyginus su 92,0 % pacientų, gydytų izomeridu ($p=0,12$). Tai atitinka 8,3 kg svorio netekimą EFK grupėje ir 6,9 kg izomerido grupėje. Tam tikrame EFK gydytų pacientų pogrupyje, t.y. tokių, kurių KMK $> 30 \text{ kg/m}^2$ (59 pacientai) vidutinis pradinis kūno svorio sumažėjimas buvo 90,1 % (9,0 kg), izomerido grupėje - 92,6 % (7,0 kg) ir skirtumas tarp šių grupių yra labai reikšmingas ($p=0,03$). Tai rodo, jog nutukimo gydymas EFK tabletėmis, susidedančiomis iš 20 mg efedrino hidrochlorido

ir 200 mg kofeino derinio, yra pranašesnės už gydymą izomerido kapsulėmis.

5 Be to, po 15 savaičių trukmės gydymo sumažėjo serume esančio cholesterino kiekis.

9 Pavyzdys

10 Tai placebo pagalba reguliuojamas bandymas su dviguba kontrole, kurio metu patikrinama termogeninio stimuliavimo efedrino/kofeino derinio tabletėmis įtaka nutukimu sergančioms moterims, gydytoms mažo energetinio vertingumo dieta.

15 **Tikslas.** Šio tiriamojo darbo tikslas - nustatyti aštuonių savaičių trukmės gydymo termogeninėmis/apetitą mažinančiomis tabletėmis įtaką gaunamos energijos kiekiui bei jos suvartojimui per 24 valandas. Tokios tabletės susideda iš efedrino ir kofeino derinio (20 mg
20 efedrino hidrochlorido ir 200 mg kofeino). Dvigubos kontrolės sąlygomis buvo tirama 40 nutukimu sergančių moterų atsitiktinumo pagrindu gydytų arba aktyviu būdu arba placebo. Taip pat norima ištirti, kokią įtaką, jeigu ji iš viso yra, turi β -adrenostimuliavimas baltymų katabolizmui bei kūno sudėčiai. Energijos sąnaudos
25 per 24 valandas prieš pradedant gydymą patikrinamos respiracinėje kameroje pačią pirmą dieną dar iki gydymo dietą pradžios ir po aštuonių savaičių trukmės gydymo energetine prasme apribojančio pobūdžio dieta.

30 **Pacientų parinkimas.** Tyrime dalyvauja 40 moterų nuo 18 iki 60 metų amžiaus, kurių per didelis svoris ar nutukimas pagal 1983 metų METROPOLITAN LIFE INSURANCE TABLE yra įvertintas kaip didesnis už 30 % ir mažesnis už 80 %.
35 Visos tyrime dalyvaujančios pacientės davė savo samoningą sutikimą.

I tiriamųjų tarpą nebuvo priimamos:

1) Padidintu kraujo spaudimu sergančios pacientės (su diastoliniu kraujo spaudimu virš 130 mm Hg).

2) Nėščios arba maitinančios moterys.

3) Psichozėmis, piktnaudžiavimu narkotikais ar alkoholiu sergančios pacientės.

4) Pacientės, sergančios gydymo insulinu reikalaujančiu cukriniu diabetu, Adisono liga, Kušingo liga, hipertireoze, hipotireoze ar kitais endokrininiais susirgimais.

5) Chirurginiu būdu nutukimą gydžiusios pacientės.

6) Pacientės, gydomos vaistais, kurie yra žinomi kaip turintys įtakos energetinei pusiausvyrai.

7) Pacientės, kurios per du paskutinius mėnesius pakeitė per burną vartojamas kontraceptines priemones.

8) Pacientės, per du paskutinius mėnesius numetusios daugiau kaip 8 kg svorio.

9) Pacientės, kurių laboratorinių tyrimų reikšmės yra nukrypusios nuo normos.

Paskirtas gydymas. A. 10 Pavyzdyje nurodytu būdu pagamintos tabletės, susidedančios iš 20 mg efedrino hidroklorido ir 200 mg kofeino derinio.

B. Placebo tabletės, savo sudėtyje neturinčios aktyvių vaistinių medžiagų.

Visos tabletės identiškos savo skoniu, svoriu ir išvaizda.

5 Tabletės vartojamos per burną tris kartus per dieną, užgeriant 400 ml vandentiekio vandens. Kartu QUADE ir ASTRUP aprašytu principu yra laikomasi 1000 kkal/dieną dietos (Quaade, F. ir A. Astrup (1988). Medicographica 10, 21-23).

10 **Tiriamąo darbo planas.** Į kiekvieną grupę (A ir B) paskiriama po 20 pacienčių. Prieš savo pirmą apsilankymą respiratorinėje kameroje jos ne trumpiau kaip 1 savaitę laikosi 40 kkal/kg kūno raumenų masės dietos. Per 24 buvimo respiratorinėje kameroje valandas netiesioginės kalorimetrijos būdu atliekamas energijos sąnaudų matavimas. Prieš apsilankymą kameroje vykdoma standartinė programa, susidedanti iš maitinimosi, važinėjimo dviračiu ir t.t.

20 Po pirmo apsilankymo respiracinėje kameroje pradedamas gydymas EFK arba placebo tabletėmis. Pirmąją gydymo dieną ir po 8 savaičių dar du kartus apsilankoma respiracinėje kameroje. Be to, kiekvieną savaitę pacientės sveriamos, atliekamas kraujo spaudimo ir širdies plakimo dažnumo matavimas. Antrą, ketvirtą, šestą ir aštuntą savaitę imami kraujo bandiniai tolimesnėms analizėms.

30 Gautieji duomenys įvertinami statistiniais metodais, pvz., daugiafaktorinės analizės. Pateikiami rezultatai parodo visus energijos sąnaudų skirtumus abejose gydomosiose grupėse.

10 Pavyzdys

35

Tai veterinarinis tiriamasis darbas, kuriuo siekiama nustatyti kartu su dieta per burną vartojamo efedrino

ir kofeino derinio įtaką kiaulių kūne esančiam mėsos ir riebalų kiekiui.

5 **Tiriamąjo darbo planas.** Šis tiriamasis darbas parengtas lygiagrečiai su penkiomis darbo grupėmis atliekamo bandymo principą ir yra 5x5 faktorinio eksperimento pobūdžio.

10 **Gyvūnai.** Eksperimentas atliekamas su šešiomis kiaulių vadomis po penkis gyvulius kiekvienoje (sukryžmintos danų landreiserių ir jorkšyrų veislės), turinčiomis kūno svorį nuo 60 kg iki 100 kg.

15 Kuiliai, o ne patelės ar suaugę paršai parenkami pasirinktinai eksperimentiniais gyvūnais dėl to, kad jie yra riebesni.

20 Todėl manome, jog EFK poveikis riebalų kaupimuisi bus akivaizdesnis ir lengviau nustatomas.

Gyvūnų kiekis. Siūlomas gyvūnų kiekis yra pagrįstas sekančiomis prielaidomis:

25 1. Mėsos kiekio svyravimas = 7 % ($= \sigma$) ir

2. Eksperimentas turi įgalinti surasti 5 % dydžio skirtumą (δ).

30 Vadovaujantis tokiomis prielaidomis vienos gydamosios grupės sudėtyje esančių gyvūnų skaičių galima apskaičiuoti sekančiai (Snedecor, G. W. & Cockran, W. G. Statistical Methods. Sixth edition. Ames, Iowa, USA):

$$n = (Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma_p / \sigma^2$$

35

Kadangi eksperimentas atliekamas su vienos vados patiniais, stebėjimus galima vertinti kaip suporintus

(Snedecor, G. W. & Cockran, W. G. Statistical Methods. Sixth edition. Ames, Iowa, USA).

Iš to seka, kad $D = \sqrt{2 \times \sigma} = \sqrt{2 \times 7}$

5

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

ir $(Z\alpha + Z\beta)^2 = 10,5$, kai $\alpha = 0,005$ ir $\beta = 0,10$

10

$n = 6$ gyvūnai/grupėje

Turint penkias gydomasias grupes, gyvūnų skaičius jose bus $6 \times 5 = 30$.

15

Atliekant dviejų krypčių dispersinę analizę, laisvumo laipsnis padalinamas tarp suminio vidurkio (1), vados (4), gydomųjų grupių (4) ir paklaidos (IC).

20

Paskirtas gydymas. Visos gydomosios grupės (1, 2, 3, 4 ir 5) kartu su dieta gauna atitinkamą efedrino hidrochlorido ir kofeino derinį. Dietos sudėtis nurodyta lentelėje 18. Skirtingi efedrino hidrochlorido ir kofeino kiekiai supilami į dietinius miltelius prieš vartojimą ir gerai išmaišomi, norint gauti teisingą EFK koncentraciją juose. Per visą gydymą laikotarpį kiaulės šeriamos pasirinktinai. Optimaliam augimui užtikrinti naudojamas aukštesnis už normalų dietinis baltymų lygis (17 %). Toks aukštesnis lygis pasirenkamas vadovaujantis prielaida, kad, jeigu EFK skatina baltymų sintezę, t.y. padidina kūne esančios mėsos kiekį, tokio poveikio vargu ar galima sulaukti, jeigu optimaliam kiaulių augimui užtikrinti bus taikoma dieta su įprastiniu baltymų kiekiu.

35

Lentelė 18. Dietinių miltelių, į kuriuos įdėti įvairūs EFK kiekiai, sudėtis ir cheminė sudėtis.

Sudėtis	% pagal svorį	Cheminė sudėtis	Sausos medžiagos kiekis, %
Miežiai	51	Nevalyti baltymai	21,4
Kviečiai	20	Riebalai	5,0
Sojos pupelės	24	Lašteliena	4,7
Riebalai	2		
Dikalčio fosfatas	1,7	Neazotinė ekstraguojanti medžiaga	62,7
CaCO ₃	0,7	Lizinas	1,07
Druska	0,4	Metioninas + cistinas	0,74
Mikrovitaminų mišinys	0,2	Treoninas	0,79

Gydomoji grupė. Šešių vadų kuiliai suskirstomi į penkias gydomąsias grupes vis didėjančių dietinių EFK lygių pagrindu.

5

1 grupė: Placebo - dieta be efedrino hidrochlorido ir kofeino.

10

2 grupė: 14 mg efedrino hidrochlorido ir 240 mg kofeino viename pašaro kg (toliau bus vartojama išraiška "14/140 mg EFK", reiškianti efedrino hidrochloridą/kofeiną).

3 grupė: 28/280 mg EFK pašare.

15

4 grupė: 56/560 mg EFK pašare.

5 grupė: 112/1120 mg EFK pašare.

20

Padarius prielaidą, kad 80 kg svorio kuilys per dieną suėda 3 kg pašaro (Whitlemore, C. T. ir kt. (1988). Anim. Prod. 46, 437-445), dietiniai EFK lygiai atitiks 0/0, 0,5/5, 1,0/10, 2,0/20 ir 4/40 kg EFK vienam kg gyvo svorio. Gyvam svoriui esant 60 kg, kasdieninis pašaro suvartojimas bus apie 2,7 kg, o, gyvam svoriui

esant 100 kg, pašaro suvartojimas yra 3,5 kg (Donker, R. A. ir kt. (1986). Livest. Prod. Sci. 15, 353-365). Tai reiškia, jog eksperimentinio periodo metu vienam kg gyvo svorio tenkanti dozė nedaug tepasikeičia. Tai parodyta lentelėje 19. Naudojant vienam kūne esančios mėsos kg tenkančios dozės išraišką, šis skirtumas yra dar mažesnis, kadangi per šį laiką padidėja riebalų priaugimas (Whittlemore, C. T. ir kt. (1988). Anim. Prod. 46, 437-445; Donker, R. A. (1986). Livest. Prod. Sci. 15, 353-365).

Lentelė 19. EFK dozės, tenkančios kg gyvo svorio pasikeitimai tiriamojo darbo metu.

Gydomoji grupė	Per dieną suvartojamas kiekis (mg/kg kūno svorio)					
	Efedrino hidro-chloridas	Kofeinas (A *)	Efedrino hidro-chloridas	Kofeinas (B *)	Efedrino hidro-chloridas	Kofeinas (C *)
1	0	0	0	0	0	0
2	0,63	6,3	0,53	5,3	0,49	4,9
3	1,26	12,6	1,05	10,5	0,98	9,8
4	2,52	25,2	2,1	21,0	1,96	19,6
5	5,04	50,4	4,2	42,0	3,92	39,2

15

(A *) - 60 kg kūno svoris. Pašaro suvartojimas - 2,7 kg per dieną.

20

(B *) - 80 kg kūno svoris. Pašaro suvartojimas - 3,0 kg per dieną.

(C *) - 100 kg kūno svoris. Pašaro suvartojimas - 3,5 kg per dieną.

25

Dozių intervalo parinkimas pagrįstas su žmonėmis atliktų tyrimų duomenimis, kuomet jų tris kartus per dieną vartojama 20/200 mg EFK dozė pasirodė labai veik-

minga. Tokia dozė atitinka maždaug 0,5-0,7 mg efedrino hidrochlorido ir 1,5-2,3 mg kofeino vienam kūno svorio kg. Be to, yra žinoma, jog 3 promilės salbutamolo (3 mg/kg pašaro) sumažina riebalų ir padidina baltymų susidarymą augančių kiaulių tarpe (Oksbjerg, N. ir kt. (1990). Acta Agric. Scand ir Warriss, P. D. ir kt. (1990). J. Anim. Sci. 68, 128-136). Žmonių gydymui nuo astmos rekomenduojama dozė efedrino kiekiu yra dešimt kartų didesnė už salbutamolo kiekį. Dėl to visiškai pagrįsta daryti prielaidą, jog optimalus EFK poveikis kiaulėms bus siūlomo intervalo ribose.

Tiriamąojo darbo planas

15 Registravimas augimo metu. Kiekvieną savaitę registruojamas kiaulių suvartojamo pašaro kiekis ir jų svoris. Pagal šiuos duomenis apskaičiuojamas kasdieninis svorio prieaugis, pašaro suvartojimas ir pašaro sunaudojimas.

20 Skerdimas. Pasiekusios 100 kg kūno svorį kiaulės apsvaiginamos anglies dioksidu ir joms nuleidžiamas kraujas. Skerdienos išdarinėjamos į mėsą, poodinius raumenis, tarpraumeninius riebalus, odą ir kaulus. Be to, paskutinio šonkaulio vietoje išmatuojamas M. longissimus dorsi skersinio pjūvio plotas. Išpjauستymo procedūra įgalina apskaičiuoti anatomiškai skirtingų supjaustytų dalių svorį, palyginant jį su visos skerdienos svoriu bei nustatyti riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykį.

Gautieji duomenys įvertinami statistiniais metodais, pavyzdžiui, daugiafaktorinės dispersinės analizės būdu.

35 Pateikiami gautieji rezultatai atspindi kūno mėsos ir riebalų kiekio skirtumus visose penkiose tiriamosiose grupėse.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad savo sudėtyje pagrindiniu aktyviuoju pradmeniu
5 turi efedrino arba kitokio tiesiogiai ar netiesiogiai
veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą maži-
nančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -ago-
nistas (pvz. β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) derinį su
kofeinu arba kitu termogeniškai aktyviu ksantinu, pa-
10 ruoštą svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina
nuo 1:8 iki 1:20, ypač pageidautina nuo 1:8 iki 1:18, o
būtent nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, apskaičiuotu
(kai β -agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį
L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal
15 izoterminį kofeino kiekį.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad joje efedrinu yra L-efedrinas, pasirinktas iš
grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-
20 1-propanolio, (1S, 2R)-metilamino-1-fenil-1-propanolio
ir iš jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų
druskų arba provaistinių medžiagų tarpo.

3. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i
25 tuo, kad joje kitas tiesiogiai ar netiesiogiai vei-
kiantis termogeniškai aktyvus ir/arba apetitą mažinan-
tis adrenoblokatorių agonistas, toks kaip β -agonistas,
pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš salbutamolio,
terbutalino, klenbuterolio, izoproterenolio, metarami-
30 nolio, etilefrino, norefedrino, pseudoefedrino, johim-
bino, tiramino, amfetamino, cinamedrino, hidroksiefed-
rino, mefentermino, metilefedrino, fenilefedrino, ni-
lidrino, izoksaprino ir dietilpropiono arba iš farma-
ciškai priimtinių jų druskų arba provaistinių medžiagų
35 tarpo.

4. Kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kitu ksantinu yra metilksantinas arba farmaciškai priimtina jo druska, kompleksas ar provaistinė medžiaga.

5

5. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r a n t i tuo, kad joje kitas ksantinas pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš teobromino, teofilino, aminofilino, acepifilino, etofilino, proksifilino, diprofilino, cholino teofilinato, enprofilino, bamifilino, bufilino, etamifilino, heptaminolacefilinato, pimefilino nikotinato, proteobromino ir suksamidofilino arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, kompleksų arba provaistinių medžiagų tarpo.

10

15

6. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš pagrindinio aktyvaus pradmens, kuriuo yra efedrino ir kofeino derinys, paruoštas svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina nuo 1:8 iki 1:18, o būtent nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12.

20

7. Kompozicija pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje efedrinu yra L-efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio bei iš jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų arba provaistinių medžiagų tarpo.

25

8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš pagrindinio aktyvaus pradmens, kuriuo yra efedrino ir kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/ arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz. β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonistas) ir kofeino arba kitokio termogeniškai aktyvaus ksantino derinio, paruošto tokiu santykiu, kad termogeninis

30

35

derinio aktyvumas būtų didesnis už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau- ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai- ne mažiau kaip 70 %.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje efedrinu yra L-efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2- metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-metilamino-1-fenil-1-propanolio bei iš jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, arba provaistinių medžiagų tarpo.

10. Kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kitas tiesiogiai ar netiesiogiai veikiantis termogeniškai aktyvus ir/ arba apetitą mažinantis adrenoblokatorių agonistas, toks kaip β -agonistas, pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš salbutamolio, terbutalino, klenbuterolio, izoproterenolio, metaraminolio, etilefrino, norefedrino, pseudoefedrino, johimbino, tiramino, amfetamino, cinamedrino, hidrok-siefedrino, metilefedrino, metentermino, fenilefrino, nilidrino, izoksuprino ir dietilpropiono arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, arba provaistinių medžiagų tarpo.

11. Kompozicija pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kitu ksantinu yra metilksantinas arba jo farmaciškai priimtina druska, kompleksas arba provaistinė medžiaga.

12. Kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kitas ksantinas yra pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš teobromino, teofilino, aminofilino, acepifilino, etofilino, proksifilino, diprofilino, cholino teofilinato, enprofilino, bamifilino, bufilino, etamifilino, heptaminolacefilinato, pimefi-

lino nikotinato, proteobromino ir suksamidofilino arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, kompleksų arba provaistinių medžiagų tarpo.

5 13. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš pagrindinio
aktyvaus pradmens, kuriuo yra efedrino ir kofeino
derinys, paruoštas tokiu santykiu, kad termogeninis
10 derinio aktyvumas yra didesnis už atskirų vartojamų
komponentų termogeninių aktyvumų sumą, pageidautina, ne
mažiau kaip 10 %, o būtent ne mažiau kaip 30 %, dar
geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau
kaip 70 %.

15 14. Kompozicija pagal 13 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad joje efedriniu yra L-efedrinas,
pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-
metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilami-
no-1-fenil-1-propanolio bei iš jų derinių arba iš far-
20 maciškai priimtinių jų druskų arba provaistinių medžiagų
tarpo.

15. Farmacinė kompozicija pagal bet kuri iš anksčiau
pateiktų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
25 joje efedrino arba kitokio tiesiogiai ar netiesiogiai
veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą maži-
nančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -ago-
nistas kiekis yra 10-40 mg dozavimo vienetu, o būtent,
16-17 mg dozavimo vienetu, apskaičiuotas (kai β -ago-
30 nistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino
kiekį.

16. Efedrino ar kitokio tiesiogiai ar netiesiogiai
veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą maži-
35 nančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -ago-
nistas (pvz. β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino ar
kitokio termogeniškai aktyvaus ksantino svorio santykiu

nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina - nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, apskaičiuotu (kai β -agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį

5 L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ir nutukimo gydymui.

10 17. Efedrino arba kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3) ir kofeino ar kitokio termogeniškai aktyvaus ksantino svorio santykiu nuo 1:8

15 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, apskaičiuotu (kai β -agonistu nėra efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį

20 kofeino kiekį, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ir nutukimo gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su aktyviaja vaistine medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie abiejų vaistų vartojimą iš

25 esmės kartu.

18. Efedrino ir kofeino derinio, paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o

30 būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ir nutukimo gydymui.

19. Efedrino ir kofeino panaudojimas svorio santykiu

35 nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ir

nutukimo gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su aktyviaja vaistine medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie abiejų vaistų vartojimą iš esmės kartu.

5

20. Panaudojimas pagal 18 arba 19 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad efedrinu yra L-efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio bei iš jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, arba provaistinių medžiagų.

10

15

20

25

30

35

21. Efedrino arba kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino arba kitokio termogeniškai aktyvaus ksantino derinio, paruošto tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kopozicijos, skirtos per didelio svorio ir nutukimo gydymui.

22. Efedrino arba kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio, kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino arba kitokio termogeniškai aktyvaus ksantino, sumaišytų tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip apie 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo gydymui, kai ši kompo-

zicija fasuojama į dvi atskiras pakuotes su aktyviaja vaistine medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie abiejų vaistų vartojimą iš esmės kartu.

5 23. Efedrino ir kofeino derinio, paruošto tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, 10 o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ir nutukimo gydymui.

15 24. Efedrino ir kofeino, sumaišytų tokiu santykiu, kad termogeninis aktyvumas už atskirų vartojamų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ir nutukimo gydymui, 20 kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su aktyvia vaistine medžiaga kiekvienoje iš jų bei su nurodymais apie abiejų vaistų vartojimą iš esmės kartu.

25 25. Panaudojimas pagal 23 arba 24 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad efedriniu yra L-efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio bei iš jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, arba provaistinių medžiagų tarpo. 30

35 26. Efedrino arba kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino arba kitokio termogeniškai aktyvaus ksantino derinio,

paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o, būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12 ir apskaičiuoto (kai β -agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) - pagal izotermogeninį kofeino kiekį, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui.

10

27. Efedrino arba kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio, kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonistas) ir kofeino arba kito termogeniškai aktyvaus ksantino derinio, paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, apskaičiuotu (kai β -agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja vaistine medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie abiejų vaistų vartojimą iš esmės vienu metu.

15

20

25

30

35

28. Efedrino ir kofeino derinio, paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui.

29. Efedrino ir kofeino, sumaišytų svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir nurodymais apie šių abiejų vaistų vartojimą iš esmės kartu.

30. Panaudojimas pagal 28 arba 29 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad efedrinu yra L-efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio ir jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų, arba provaistinių medžiagų tarpo.

31. Efedrino ar kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino arba kito termogeniškai aktyvaus ksantino derinio, paruošto tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui.

32. Efedrino ir kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino ar kito termogeniškai aktyvaus ksantino panaudojimas, kai

termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o, būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kopozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir nurodymais apie šių dviejų vaistų vartojimą iš esmės vienu metu.

33. Efedrino ir kofeino derinio, paruošto tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina ne mažiau kaip 10 %, o būtent ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos padidinto, lyginant su normaliu, riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui.

34. Efedrino ir kofeino, sumaišytų tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kopozicijos, skirtos padidinto lyginant su normaliu riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykio gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie šių dviejų vaistų vartojimą iš esmės vienu metu.

35. Panaudojimas pagal 33 arba 34 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad efedriniu yra L-efedrinas,

parinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio bei jų derinių arba iš farmaciškai priimtinių jų druskų arba provaistinių medžiagų tarpo.

5

36. Efedrino arba kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino arba kito termogeniškai aktyvaus ksantino derinio, paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, apskaičiuotu (kai β -agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, kuria gydymos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijomis esančios būsenos, antro tipo cukrinio diabeto, hipercholesterolemijos, hipertrigliceridemijos ar per didelio kraujo spaudimo komplikacijomis esančios būsenos.

20

37. Efedrino ar kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonistas) ir kofeino arba kito aktyvaus ksantino derinio, paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, apskaičiuotu (kai β -agonistu nėra L-efedrinas) pagal izotermogeninį L-efedrino kiekį ir (kai ksantinu nėra kofeinas) pagal izotermogeninį kofeino kiekį, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų sukeltų būsenų gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir su

35

nurodymais apie šių dviejų vaistų vartojimą iš esmės vienu metu.

5 38. Efedrino ir kofeino derinio, paruošto svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, panaudojimas gamybai farmacinės kopozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų sukeltų būsenų gydymui.

10

39. Efedrino ir kofeino, sumaišytų svorio santykiu nuo 1:8 iki 1:24, pageidautina, nuo 1:8 iki 1:20, ypatingai pageidautina - nuo 1:8 iki 1:18, o būtent, nuo 1:10 iki 1:16, dar geriau 1:12, panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie šių dviejų vartojimą iš esmės vienu metu.

20

40. Panaudojimas pagal 38 arba 39 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad efedrinu yra L-efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio bei jų darinių ir iš farmaciškai priimtinių jų druskų arba provaistinių medžiagų tarpo.

25

41. Efedrino ar kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonisto) ir kofeino arba kito termogeniškai aktyvaus ksantino derinio paruošto santykiu, kai termogeninis jo aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, pa-

30

35

naudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų sukeltų būsenų gydymui.

5 42. Efedrino ar kito tiesiogiai ar netiesiogiai veikiančio termogeniškai aktyvaus ir/arba apetitą mažinančio adrenoblokatorių agonisto, tokio kaip β -agonistas (pvz., β_1 , β_2 ir/arba β_3 -agonistas) ir kofeino ar kito termogeniškai aktyvaus ksantino derinio, paruošto santykiu, kai termogeninis jo aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninio aktyvumo sumą būtų didesnis, pageidautina ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų sukeltų būsenų gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie šių dviejų vaistų vartojimą iš esmės vienu metu.

25 43. Efedrino ir kofeino derinio, paruošto tokiu santykiu, kad jo termogeninis aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar nutukimo komplikacijų sukeltų būsenų gydymui.

30

35 44. Efedrino ir kofeino, sumaišytų tokiu santykiu, kad termogeninis derinio aktyvumas už atskirų vartojamų komponentų termogeninių aktyvumų sumą būtų didesnis, pageidautina, ne mažiau kaip 10 %, o būtent, ne mažiau kaip 30 %, dar geriau - ne mažiau kaip 50 %, o geriausiai - ne mažiau kaip 70 %, panaudojimas gamybai farmacinės kompozicijos, skirtos per didelio svorio ar

nutukimo komplikacijų sukeltų būsenų gydymui, kai ši kompozicija fasuojama į dvi skirtingas pakuotes su viena aktyviaja medžiaga kiekvienoje iš jų ir su nurodymais apie šių dviejų vaistų vartojimą iš esmės vienu metu.

45. β -adrenoblokatorių agonisto ir ksantino derinys, skirtas panaudoti naminių gyvulių skerdienos kokybei pagerinti, sumažinant riebalinių audinių masės/kūno raumenų masės santykį.

46. Panaudojimas pagal 45 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad β -adrenoblokatorių agonistu yra efedrinas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio, (1S, 2R)-2-metilamino-1-fenil-1-propanolio ir iš jų derinių bei iš farmaciškai priimtinių jų druskų arba provaistinių medžiagų tarpo.

47. Panaudojimas pagal 45 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad ksantinu yra kofeinas arba farmaciškai priimtina jo druska, kompleksas arba provaistinė medžiaga.

48. Panaudojimas pagal 45 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad naminiai gyvuliai pasirenkami iš grupės, susidedančios iš galvijų, kiaulių ir avių tarpo.

49. Panaudojimas pagal 45 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad svorio santykis tarp β -adrenoblokatorių agonisto ir ksantino yra nuo 1:8 iki 1:24.

Fig. 1

A

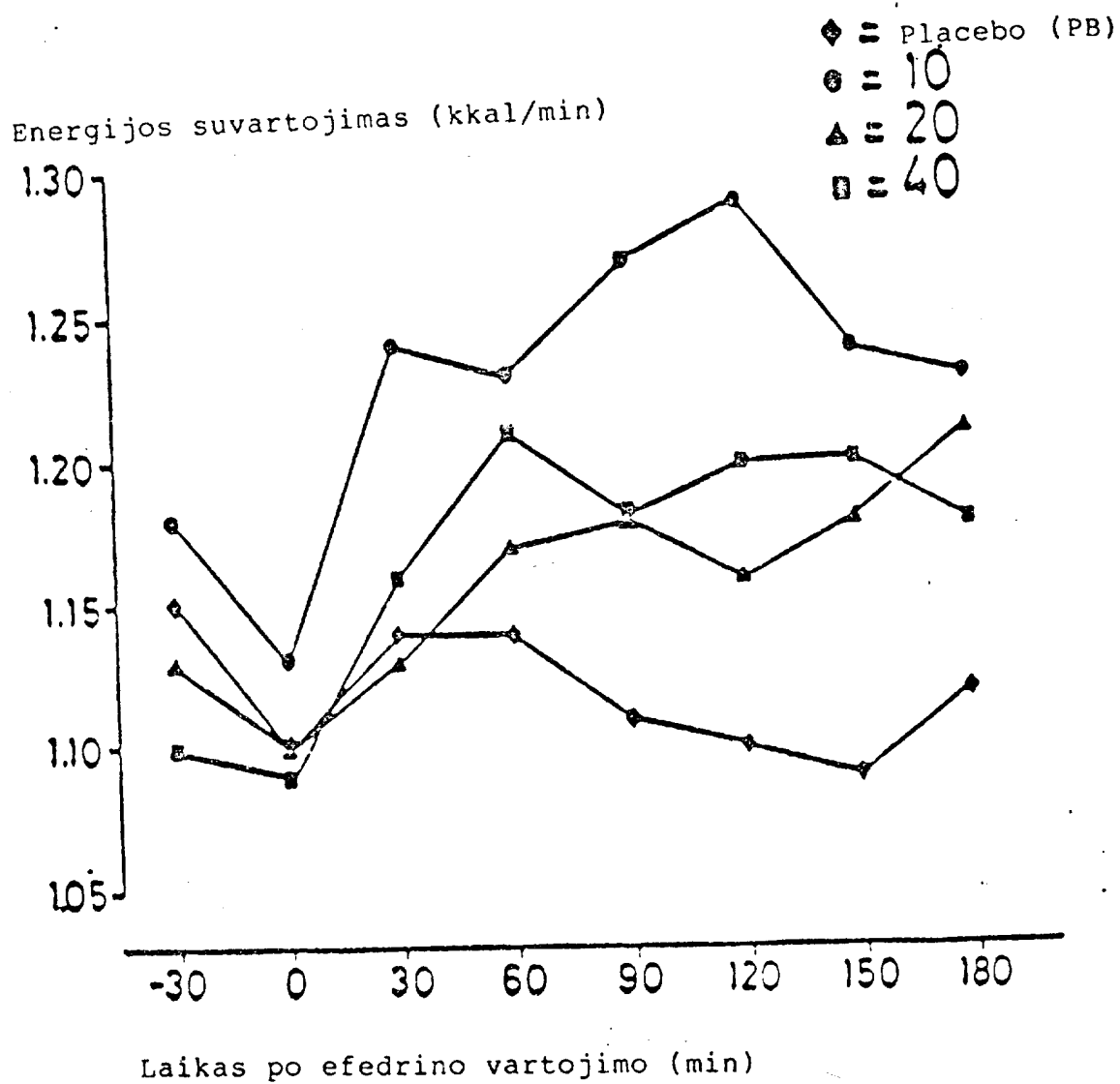
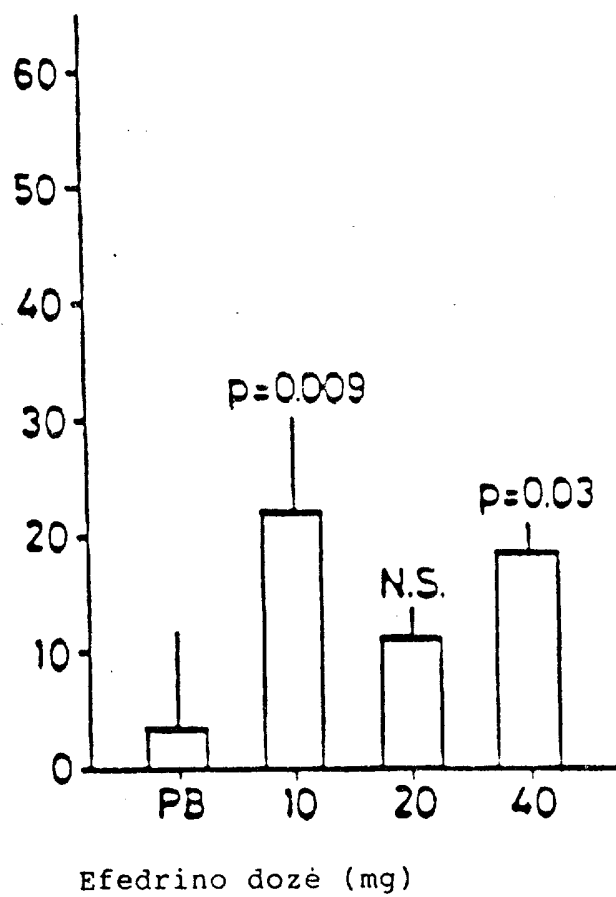


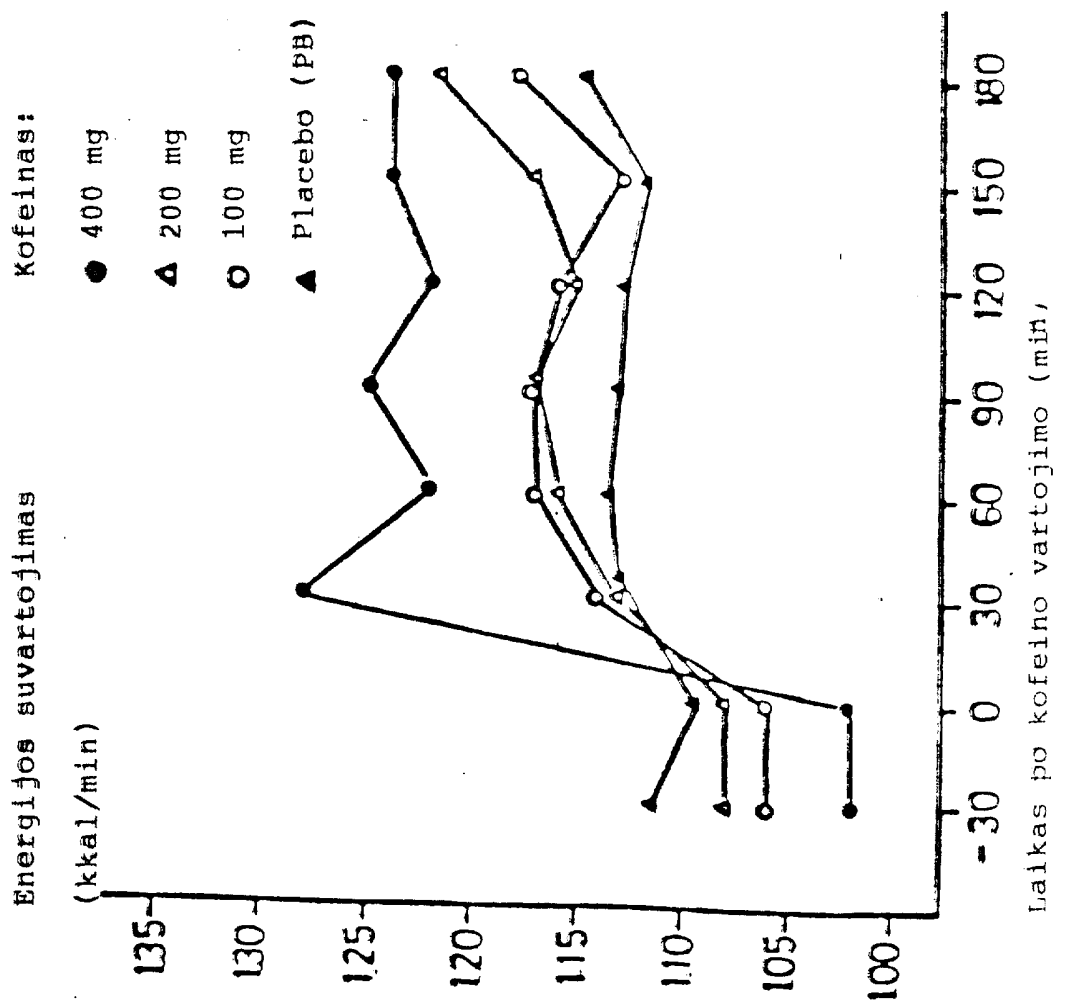
Fig. 1

B

Δ energijos suvartojimo pasikeitimas
(kcal/180 min)



A



B

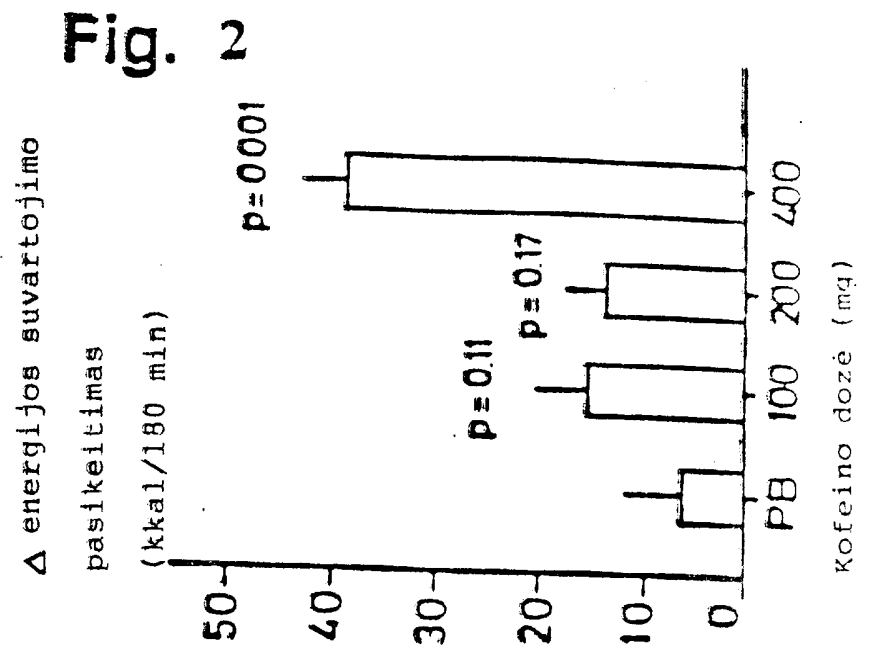
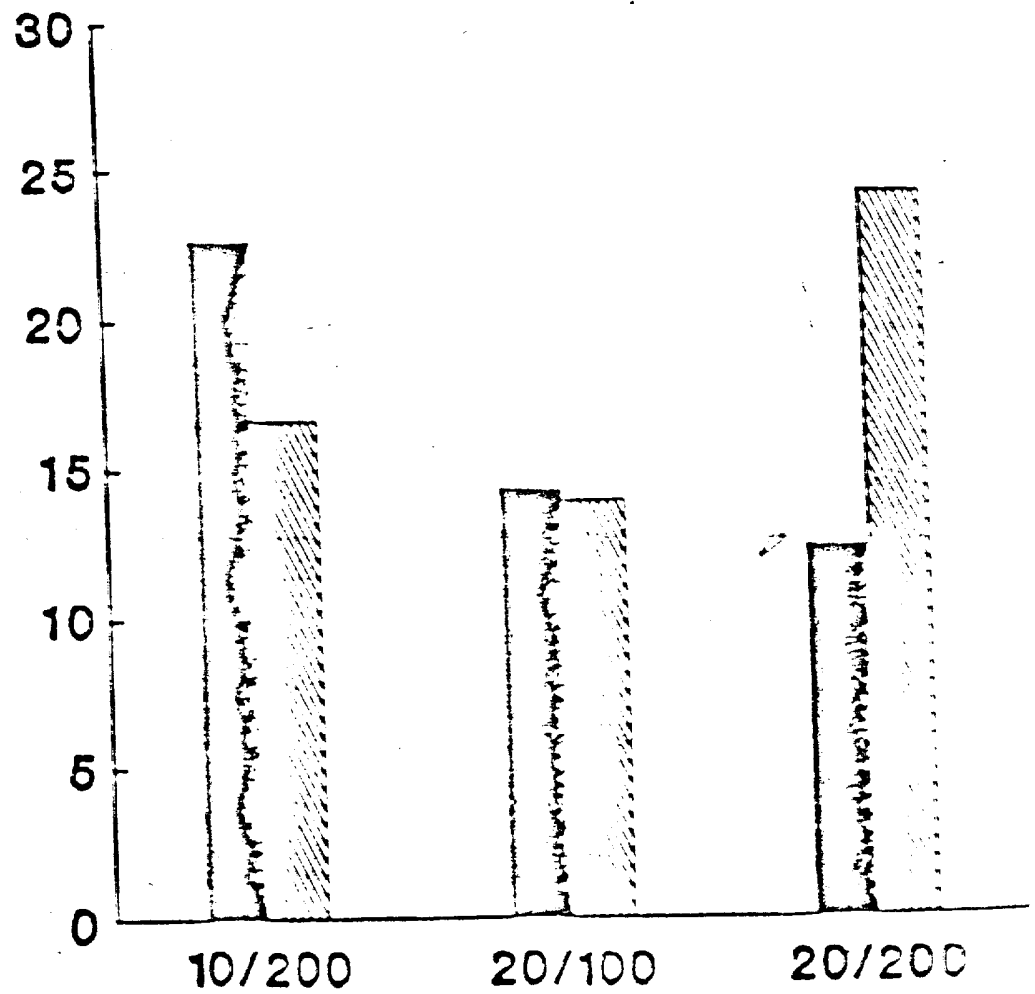


Fig. 2

Fig. 3

Reagavimas į dozę

Energijos suvartojimas



Dozių deriniai



Prognozuota



Išmatuota

Fig. 4A

Kofeino koncentracijos

Koncentracija serume (mg/l)

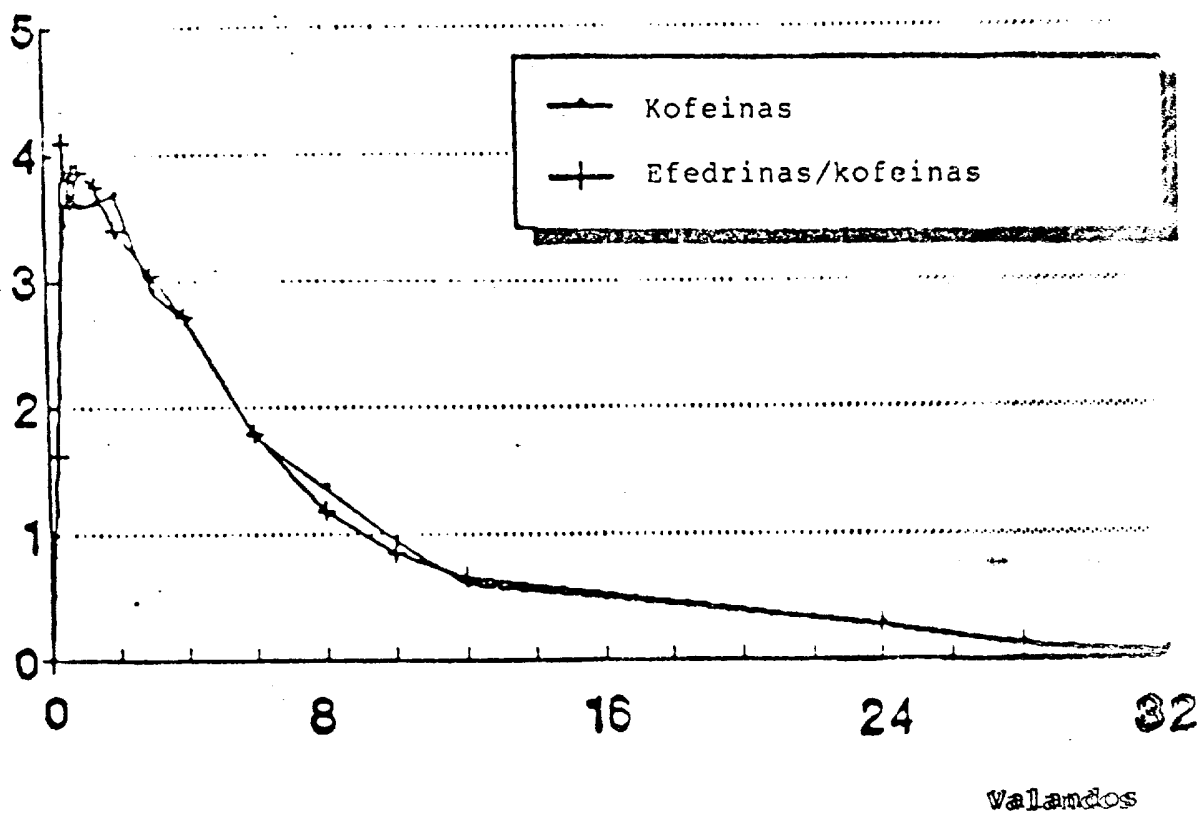


Fig. 4B

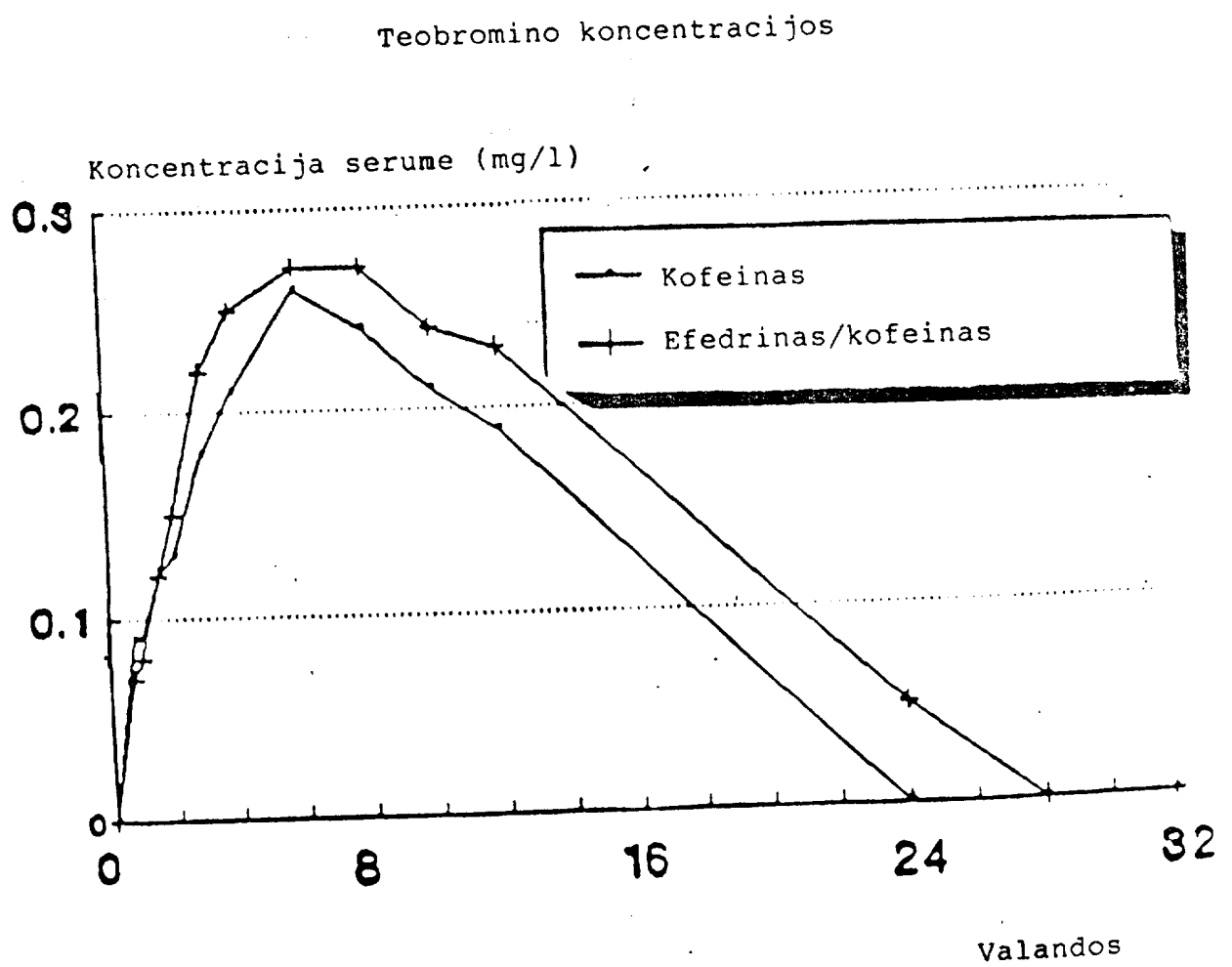


Fig. 4C

Paraksantino koncentracijos

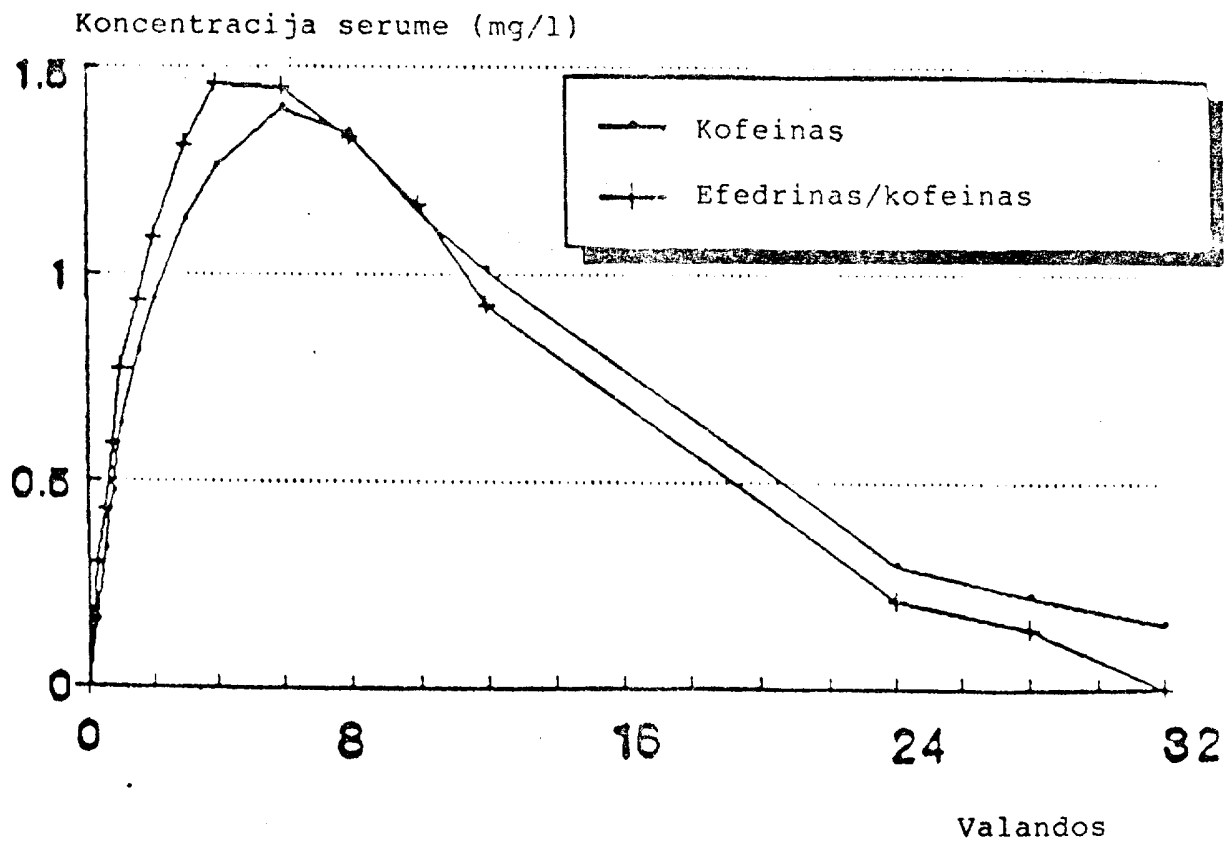


Fig. 4D

Efedrino išsiskyrimo greitis

Greitis (mg/val)

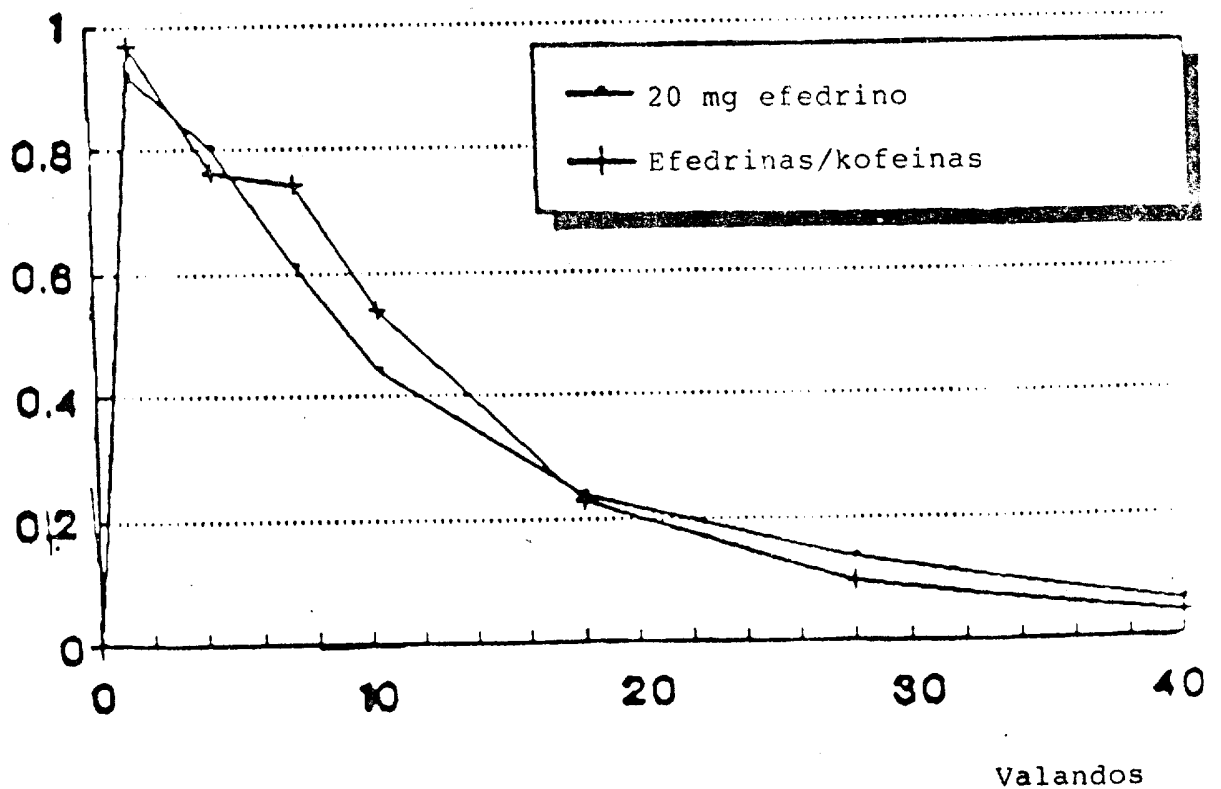


Fig. 5

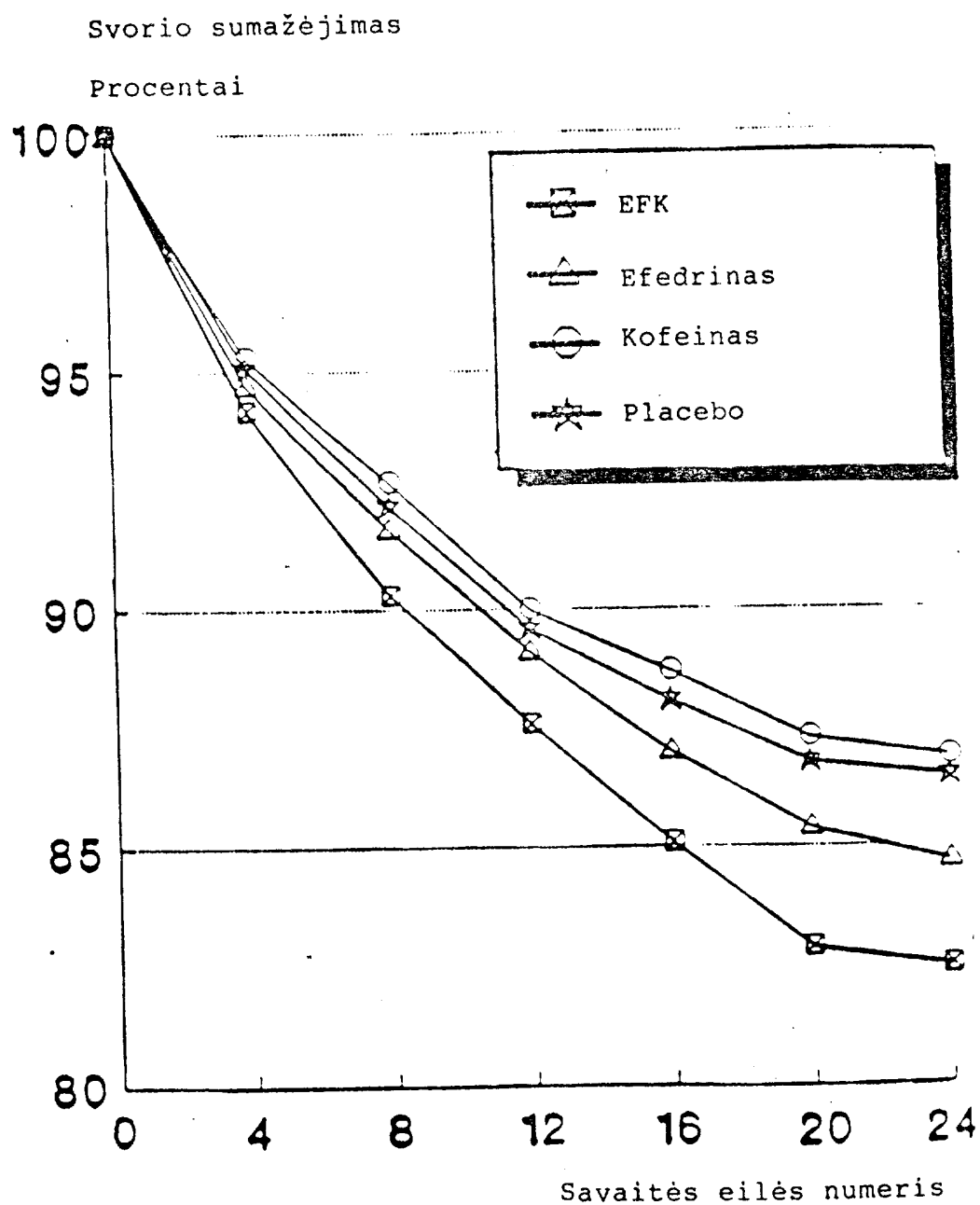


Fig. 6

sistolinis kraujo spaudimas

mmHg

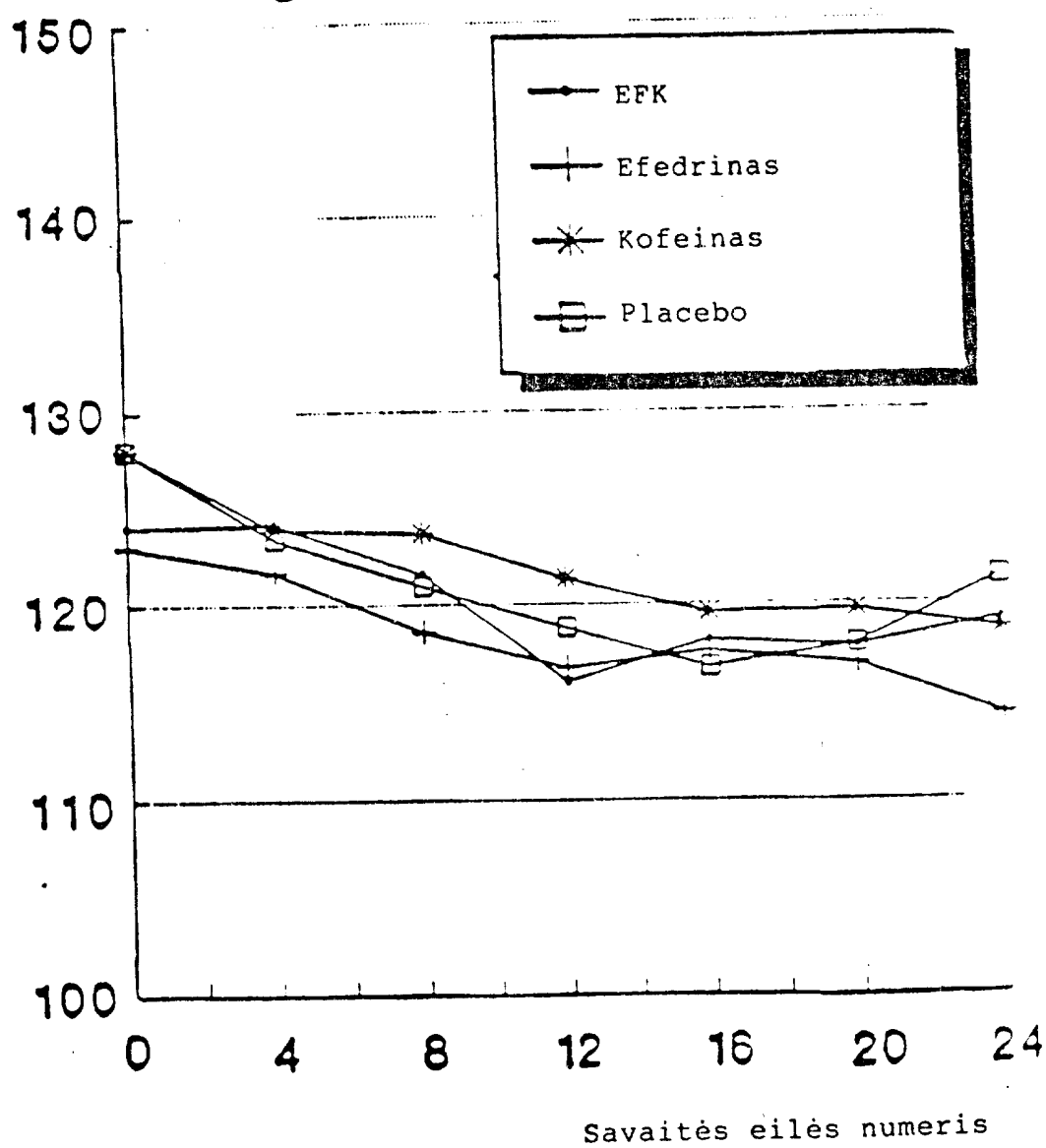


Fig. 7

Diastolinis kraujo spaudimas

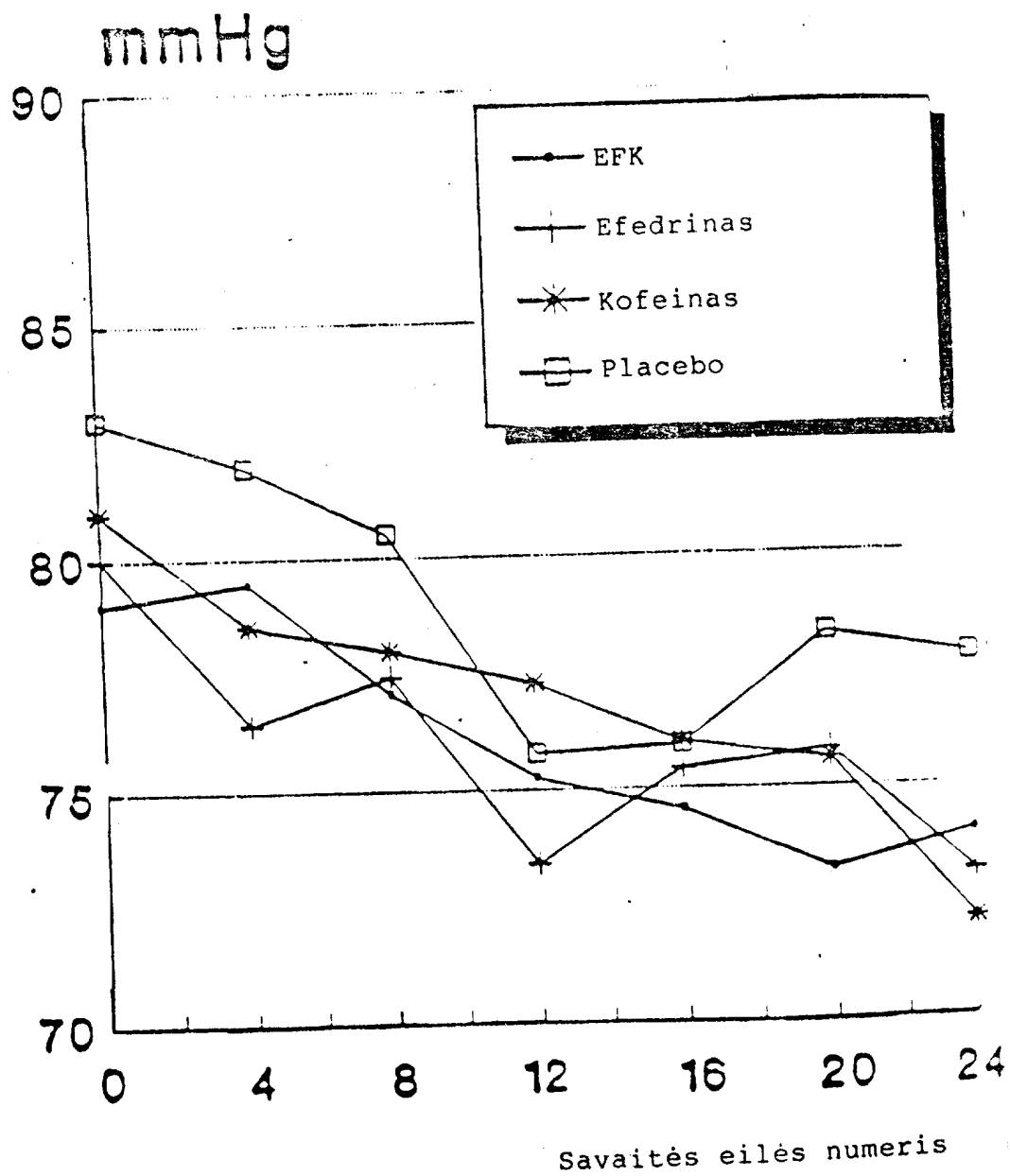


Fig. 8

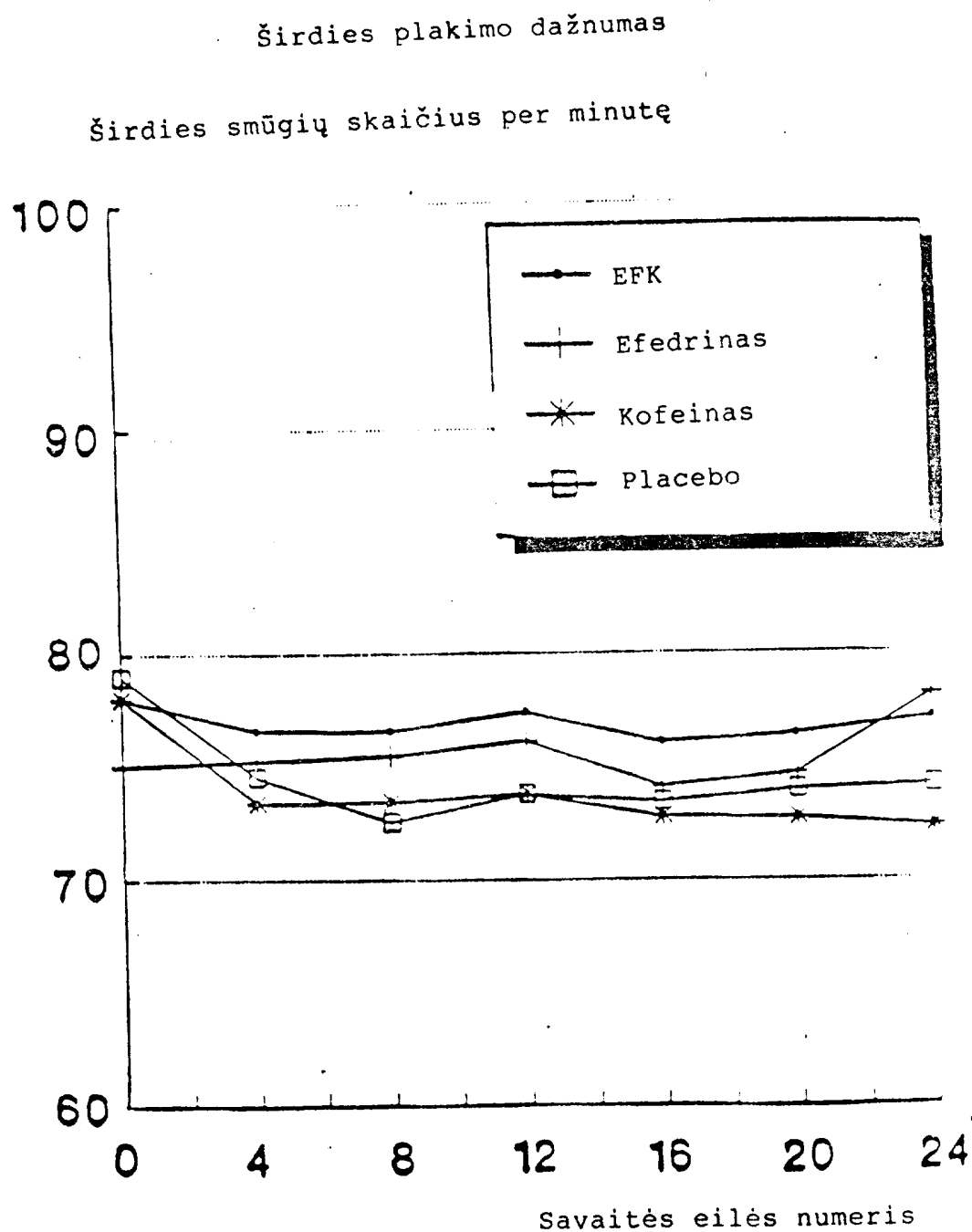


Fig. 9

Svorio sumažėjimas

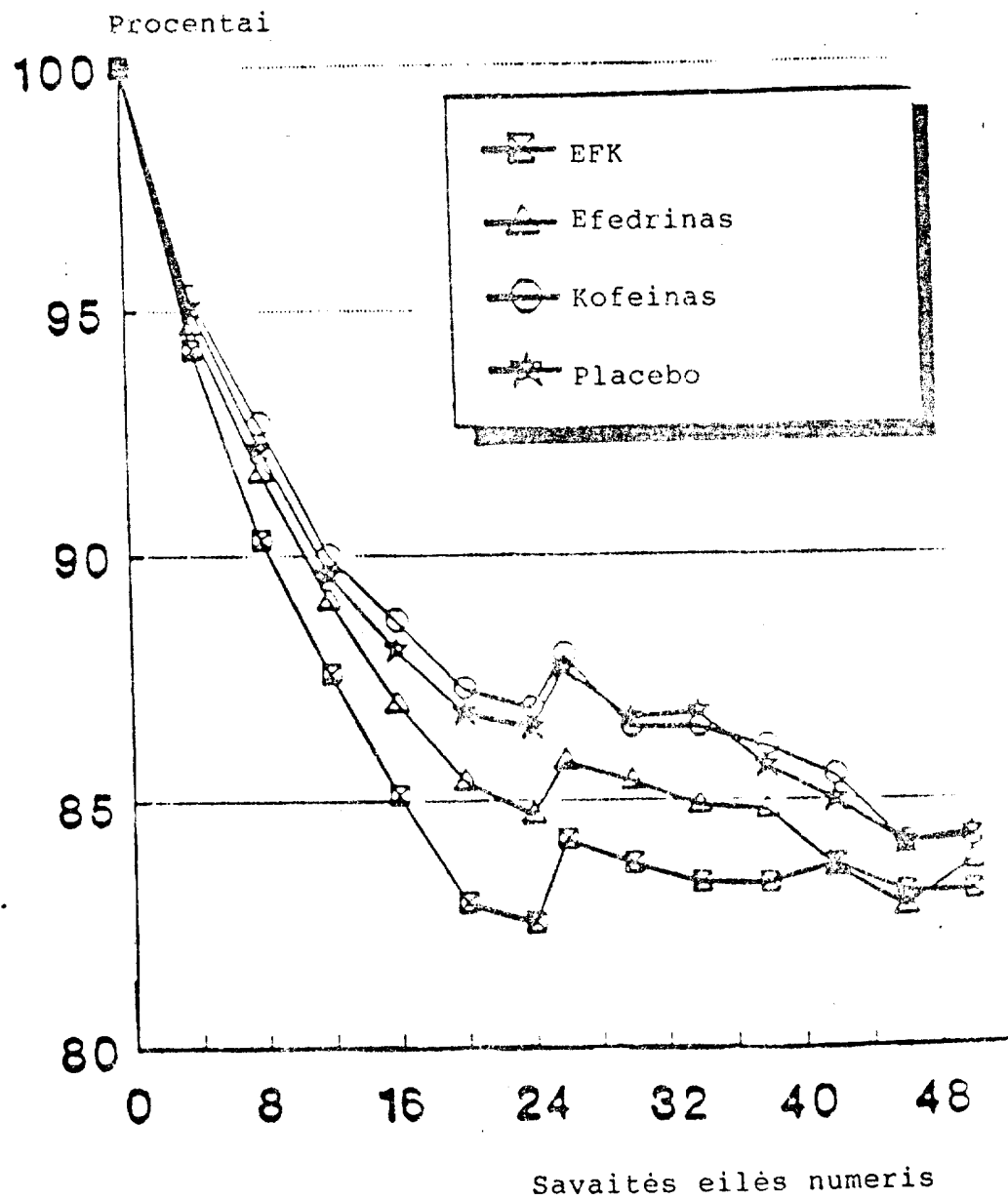
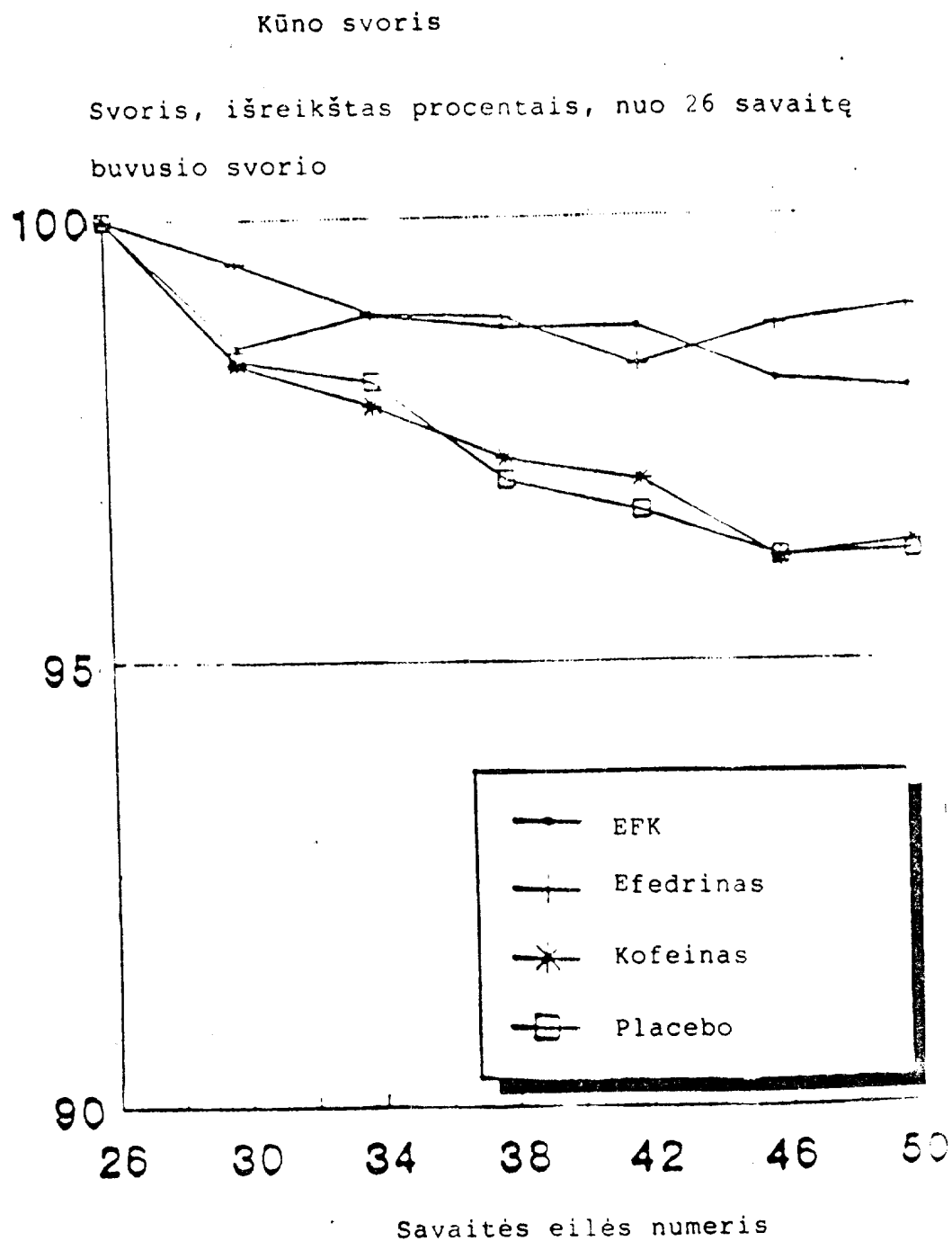


Fig. 10



SL 1520. Tir. 24 egz. Užsakymas 246
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras, Algirdo 31, 2600 Vilnius.
Spausdino Lietuvos informacijos instituto spaustuvė, Totorių 27, 2000 Vilnius.