

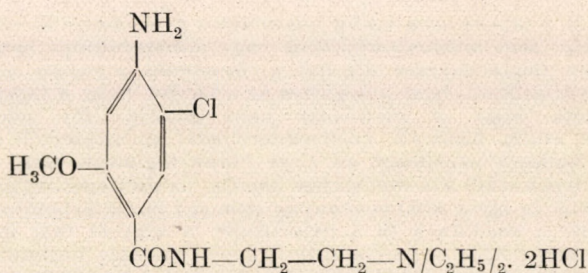
## Metoklopramid mint antiemetikum kísérleti állatok elsődleges általános sugárreakciójában

(Előzetes közlemény)

Írta: Sántha András dr. orvosalezredes, az orvostudományok kandidátusa

A korai vagy általános sugárreakció voltaképpen azonos a régebben röntgenkátérnak nevezett tünetcsoporttal, amely mint ismeretes, főképpen a központi idegrendszer és a tápcsatorna működési zavaraiiban nyilvánul meg. Leggyakrabban észlelhető tünetei az émelygés, a hányinger, a hányás, az étvágytalanság, a hasmenés, az adinámia, a vegetatív idegrendszeri zavarok. Akár a klinikai sugárkezelés, akár más ok következtében lép is fel az elsődleges sugárreakció, a therápia feladata ezeknek a tüneteknek a kivédése vagy megelőzése. Mivel oki gyógykezelésük nincs, a tüneti kezelésnek elsősorban a szubjektíven legkellemetlenebb és objektíven legsúlyosabb kihatású tünetek, a tápcsatorna működési zavarai, legkivált a hányás ellen kell irányulnia. Ezzel magyarázható az a törekvés, hogy régebben a különféle hányáscsillapító szerek több csoportját, újabban az antiemetikus hatású trankvillánsokat ajánlják a szóban forgó reakció kivédésére. Mind a régebbi antiemetikumok, mind a fenotiazinszármazékok enyhe altató, illetve a központi idegrendszerre depresszív hatásúak, így az általános sugárreakció adinamiás komponensét egyértelműen fokozzák. Kéves kivétellel ez a mellékhatás nem kívánatos, sőt káros, ebből következik a mellékhatásoktól mentes antiemetikumok előállításának kívánalma. Ennek a feltételnek leginkább a nemrégben forgalomba került *metoklopramid*\* látszik megfelelni.

A prokainamiddal rokon vegyület teljes neve: N-/dietyl-aminoetyl/2-metoxi-4-amino-5-kloro-benzamid-dihidroklorid, szerkezeti képlete:

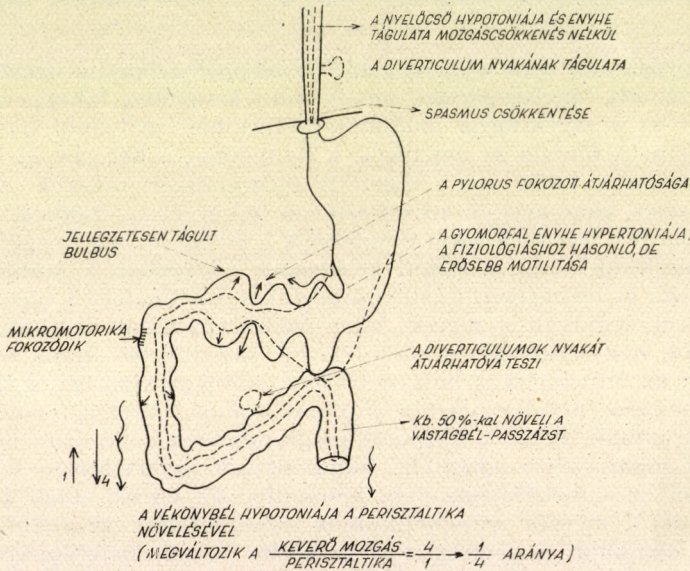


A metoklopramidot (a továbbiakban: M) francia kutatók állították elő 1961-ben, klinikai használatba 1964 szeptemberében került. (Figyelmünket Rényi K. hívta fel rá, és az első kísérleti anyagot ő bocsátotta rendelkezésünkre, akinek ezért ezúton is köszönetet mondunk.)

Egy homológ vegyületét, az orto-kloro-prokainamidot *Thominet* 1953-ban szintetizálta (20), erről *Besançon* 1957-ben (21) megállapította, hogy jelentékeny antieme-

\*Ezúton is köszönetünket fejezzük ki a Delagrange-Paris cégnek azért, hogy kérésünkre a Primpéran nevű készítményéből kísérleti anyagot és a teljes szakirodalmat megküldte.

tikus hatással rendelkezik. Ennek alapján tanulmányozták a M-ot ilyen vonatkozásban. Kiderült, hogy az eddig ismert legkevesbé toxikus, igen nagy toleranciájú, nem kívánatos mellékhatásoktól szinte teljesen mentes, centrális támadáspontú, bármilyen eredetű hányást jól csillapító antiemetikum. Toxicitási vizsgálatok alapján egészen az LD<sub>50</sub> 48 mg/kg felett van, kutyának napi 80 mg/kg adagban 90 napon túl adagolva sem okozott semmiféle klinikailag vagy kórbonctanilag kimutatható kóros elváltozást. Emberen sem észleltek napi 10—40 mg közötti hatékony adagjától akár több hónapi kezelés után sem káros effektust.



1. sz. ábra. Metoklopramid hatása a tápcsatornára (Chevrot és mtsai nyomán)

A M a tápcsatorna eddig használatos gyógyszereitől eltérően, nem paraszimpathi-kolytikus, sem antihisztaminikus vagy antiszerotonin hatású. Therapiás adagban az autonóm idegrendszerre alig hat, a vérnyomás, a pulzus nem változik, nem myotikum, sem mydriaticum. Igen jellegzetes az a hatása, hogy a tápcsatorna falának tónusát úgy csökkenti, hogy a motilitást nem gátolja, sőt jelentősen csökkenti. Ebben minden eddig használt gastroenterológiai gyógyszerrel eltér. A tápcsatornára kifejtett hatásait vázlatosan az 1. sz. ábrán foglaltuk össze (Chevrot és mtsai nyomán, 6.). A nyelőcsövet kis mértékben tágítja, az esetleges divertikulumok nyaki részét átjárhatóvá és így a kontrasztanyag számára hozzáférhetővé teszi. A gyomor két szájadékanak, a kardiának és a pylorusnak a görcsét már az i. v. beadásától számított 6 mp múlva oldja, a perisztaltikus gyomormozgás hullámainak mélyíti, lefutásuk sebességét növeli. A vékonybél falát legerősebben a duodenum bulbáris szakaszán, aborális irányban csökkenő mértékben ellazítja, a bélfal keverőmozgásainak intenzitását mérsékeli, frekvenciáját csökkenti, a perisztaltikus hullámok intenzitását, frekvenciáját és lefutásuk sebességét is növeli. Ilyenformán a keverőmozgás/perisztaltika fizioológiá-san 4:1 arányát megfordítja és hatása alatt egy keverőhullámra 4 perisztaltikus hullám jut. Ennek következménye a passzázs-gyorsulás, amennyiben a kontrasztanyag a vékonybélben már 90 perc alatt áthalad. A vastagbél-passzázst szintén gyorsítja, de hasmenést nem okoz.

Röviden vázolt hatásainál fogva a M elsősorban a tápcsatorna betegségeinek diagnosztikájában és terapiájában nyert alkalmazást, de a görcsökkel vagy hányingerrel-hányással járó sebészeti vagy más kórképekben, pl. a migrén, dysmenorrhoea stb. ellen is egyre inkább használják. Részletek az irodalmi adatokban találhatóak, kiemel-

nénk azonban, hogy a M igen hatékony adjuvánsnak bizonyult a gastrointestinalis zavarokat kiváltó gyógyszerek (cytostatikumok, antibiotikumok, digitális-csoport, tbc-gátlók stb.) toleranciájának növelésére (5, 18, 30, 33). Jól ellensúlyozza a kupriszulfát vagy az apomorfin okozta hányást, támadáspontja valószínűleg a 4. agykamra alján elhelyezkedő area postrema trigger-zónájára lokalizálható, bár a mélyebben, a nucleus solitarius közelében levő bulboprotuberantialis központokra szintén hat. (A nucleus solitarius szomszédságában vannak a vagus-magvak, ezért a M gátló hatásának efferens pályája valószínűleg a vagus, bár *Jefferson és mtsai* [17] szerint az agytörzs ingerei a tápcsatornára humorális úton is áterjedhetnek, így ezt a lehetőséget sem szabad figyelmen kívül hagynunk.)

Klinikai radiológiai kezelés folyamán figyelték meg (27), hogy a M csökkenti a besugárzás okozta émelygést-hányingert. A hatásmechanizmus közelebbi tanulmányozása és annak megállapítása végett, hogy a M mennyire alkalmas az elsődleges reakció kivédésére, több irányú farmakológiai kísérleteket végeztünk. Céljuk a szinergista-antagonista hatások, a dóziszfüggőség, a sugárérzékenységet befolyásoló különféle tényezők szerepének tisztázása és főként annak eldöntése volt, hogy igazolható-e az az irodalmi adat, mely szerint a készítménynek kizárólag centrális támadáspontja van. Vizsgálataink folyamatban vannak, eddigi eredményeinkről az alábbiakban csupán előzetes beszámolót adhatunk. A M hatását eddig a következő összefüggésekben tanulmányoztuk:

1. Röntgenbesugárással kezelt kutya és galamb hányásának befolyásolása.
2. A vékonybél motilitásának változása besugárzott kutyán: a) mikromotilitás; b) antiperisztaltika kiválthatósága a duodenumon.
3. Besugárzott és besugárzatlan egércsoportok diffúz mozgásának változása M, aktedron és apomorfin hatására.
4. A M és néhány antiemetikus fenotiazin-származék hatásának összehasonlító vizsgálata egerek diffúz mozgásán.
5. Besugárzott egerek fizikai teljesítőképességének változása úszási kísérletben.

### *Módszerek és eredmények*

**Besugárzás.** Közepes nagyságú kutyákat egyszeri szubtotális 800 R dózisú röntgenbesugárással kezeltünk. Fizikai adatok: Medisor THX—250 és Siemens-Stabilivolt készülék, 180—200 kV, 15 mA, 0,5 mm Al+2,0 mm Cu-szűrés, 80—100 cm fókusztávolság, 13,2—15,9 R/min légdózis-teljesítmény. Galambok besugárzása azonos készülékekkel, egész testre történt, 180 kV, 10 mA, 0,5 mm Al+2,0 mm Cu-szűrés, 60 cm fókusztávolság, 26,8 R/min teljesítmény mellett leadott dózisosok: 1—2—3—4—5 kR. Az egereket 15-ös csoportokban, műanyag kalodában exponáltuk, 60 cm távolságról, a galamboknál részletezett egyéb feltételek mellett, a leadott dózis 2—4—700 R volt.

**A metoklopramid adagolása.** Kutya: 1—3 mg/kg s. c., vagy i. v.; galamb: 5—8 mg/kg s. c.; egér: 1—5—10—25—50 mg/kg i. p. a besugárzás utáni 1—2—3. órában egyszer, illetőleg naponta egyszer, 5 napon át.

### *Hányáscsillapító hatás kutyán és galambon*

A fenti módon besugárzott 7 kutyán és 30 galambon a M igen megbízhatóan megelőzte a hányást, illetőleg megszüntette a galambok besugárzása alatt már jelentkező hányást. Az ötnapos kezelés után 3 kutyán 80 napot meghaladó túlélést is észleltünk, minden egyéb kezelés nélkül, az állatok a dolgozat megírásakor kifogástalan állapotban vannak. A galambok túlélése tekintetében egységes állásfoglalás még nem lehetséges.

### *A vékonybél-motilitás változása kutyán*

a) *Mikromotilitás.* Korábbi kísérleteinkben használt módszerünkkel meghatároztuk (31) a 24 órával előbb besugárzott kutyák vékonybél-bolyhainak mozgását a M különböző hígításainak ( $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ ) helyi alkalmazása után. Megállapítottuk, hogy 3—4 csepp rávitelét követő 5—7 percen belül a mikromotilitás frekvenciája a kiindulási érték 150—180%-ára fokozódott, a serkentés 90—120 percig is fennállt. I. v. M után a hatás gyengébb, de a lappangási idő rövidebb és a serkentés tovább áll fenn.

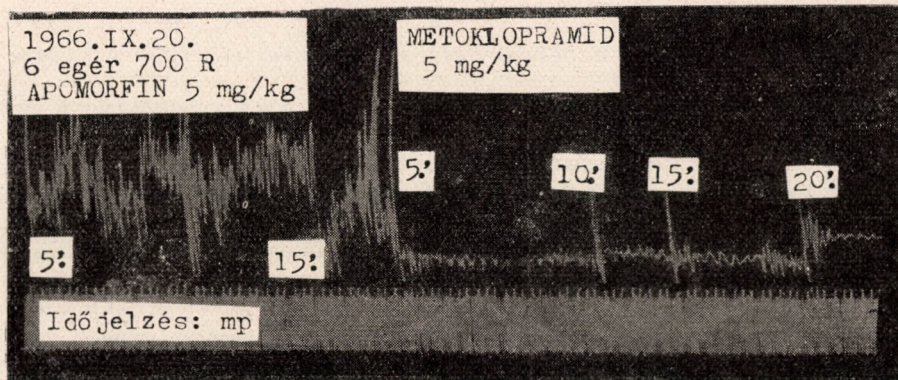
b) *Meloklopramid és a duodenum antiperisztaltikája.* Régóta ismeretes (Alvarez, 1., Keeton, 22.), hogy a hányinger mindenekelőtt a duodenum antiperisztaltikájához csatlakozik. Eljárást dolgoztunk ki annak tanulmányozására, hogyan befolyásolja a M a duodenum elektromosan kiváltható mozgásait. A módszer lényege, hogy a duodenum felső szakaszába vezetett gumiballonnal megfeszítjük a bélfalat, a disztendált szakaszt ellátó idegfonatot vagy közvetlenül a bélfalat ingereljük szabályozható feszültségű farádós árammal. Az ingerlés hatására élénk perisztaltikus mozgás észlelhető. Ha a közvetlen ingerlés a disztenzió közepén történik, a perisztaltikus hullám-sorozat orális és aborális irányban egyaránt terjed. Ilyenkor az orális irányú hullámok nem egyebek, mint a mesterséges antiperisztaltika. Besugárzott állaton az ingerküszöb a normál kontrollénál mindig alacsonyabb. Ebből következik, hogy sugárhatásra a vékonybél fala a nemfiziológiás inger iránt érzékenyebbé válik. Ha az ingerlés helye a disztenzió felett van, csak aborális irányú mozgás keletkezik, mely azonban a bélfal maximálisan megfeszült pontjának megfelelő szelvényen blokkolódik, ezen nem képes áthaladni.

Ha a kísérleti állatnak a műtőasztalon kipraeparált arteria mesentericája ágába vagy akár a vena femoralisába adunk M-ot, miközben az elektromos ingerlést folytatjuk, már a beadás utáni 8—10 mp múlva észlelhetjük az antiperisztaltikus hullámok gyengülését, néhány percen belül pedig fokozatos megszűnését. Az áram feszültségének jelentős növelésével közvetlenül a disztenzió előtt kb. 1 cm szélességű, oda-vissza penduláló hullámot kelthetünk, de antiperisztaltika már nem képződik. A gyógyszer beadását követően a vékonybél mentén végig fokozódik a spontán perisztaltika, nyilván ez a centrálisan növekedett inger ellensúlyozza a lokális antiperisztaltikus stimulust. Az eddigiek alapján megállapítható, hogy M hatására csökken a vékonybélben a besugárzás okozta készség a mesterséges antiperisztaltika iránt és az általánosan fokozott perisztaltika egyben elnyomja a mesterséges antiperisztaltikus hullámot. Úgy véljük, hogy ez a mechanizmus figyelembe veendő a M antiemetikus hatásának interpretálásakor. További kísérletekben ugyanezt a folyamatot vizsgáljuk vagotomizált állatokon.

### *Egerek diffúz motilitásának változása besugárzás és gyógyszeres kezelés hatására*

Korábbi kísérleteinkben néhány fenotiazinszármazék hányáscsillapító hatását vizsgáltuk kutyán és a hányás analóg megnyilvánulásait a rezgőketrecbe helyezett besugárzott rágcshalókon (32). (Ismeretes, hogy a rágcshalók nem hányanak, hanem a hányáskeltők nagyfokú izgatottságot okoznak rajtuk. Így a besugárzás után is előbb hypermotilitás, majd ezt követő teljes adinámia fejlődik ki az egereken). Megállapítottuk, hogy a pipolphen, a frenolon, az etaperazin (perfenazin) és a compazine (stémétíl, proklórperazin) aránylag kis adagban is

megszüntetik az egerek spontán, vagy diffúz mozgását, amivel szinergetikusan fokozzák a besugárzás adinamiás effektusát. Jelen vizsgálatainkban kimográfias regisztrálási technikával, ugyancsak rezgőketrecben, a 700 R-rel besugárzott egerek mozgásának alakulását tanulmányoztuk M hatására. Az antiemetikus adagnak megfelelő mennyiségben a M sem a besugárzott, sem a besugárzatlan egerek diffúz motilitását nem módosította számottevően. Ennél jelentősen nagyobb adagok (5—25—50 mg/kg) ellenben a fenotiazinokéhoz hasonló nyugtató hatásúaknak bizonyultak.



2. sz. ábra.

2. sz. ábra. Besugárzott egerek diffúz motilitásának változása rezgőketrecben apomorfín és metoklopramid hatására. Az apomorfín-hypermotilitást metoklopramid prompt normalizálja. (5 percenkénti időjelzés: görbeszakaszok a gyógyszerbeadás után)

Apomorfín szintén hypermotilitást idéz elő az egereken, amihez hasonló aktedron vagy centedrin után is látható. Bármilyen módon keletkezett is a hypermotilitás, a M megfelelően kitrált adagjával normalizálni lehet. Ez kétségtelen bizonyíték arra, hogy a M a központi idegrendszert nagyobb adagban deprimálja. (Az ehhez szükséges adag az antiemetikusnál közel két nagyságrenddel nagyobb.) A 2. sz. ábrán bemutatunk egy kísérleti eredményt, ahol az egerek korai hypermotilitását az 5 mg/kg adagban beadott apomorfín a kiindulási intenzitás többszörösére növelte. Az ezután adott ugyancsak 5 mg/kg-nyi M percek alatt normalizálta az excitációs mozgást anélkül, hogy adinamiává változtatta volna. Aktedron és centedrin után kapott excitációs görbe M hatására ugyanígy alakul.

#### *Antiemetikus fenotiazinok és metoklopramid hatásának összehasonlítása besugárzott egereken*

A fentebb említett fenotiazinokra jellemző, hogy hányáscsillapító adagban teljesen elsimítják a rezgőketrecbe helyezett egerek motilitási görbét. Ennek oka a központi idegrendszer depressziója. A M ezzel szemben — mint fentebb láttuk — therapiás adagban a normális diffúz motilitást (vagyis a szabadon mozgó állatok spontán mozgását, ellentétben a lejjebb említendő kényszermozgással) nem befolyásolja, a besugárzás utáni korai szakaszban jelentkező vagy a gyógyszerek kiváltotta hypermotilitást pedig normalizálja. Fenotiazinok vagy ganglionblokkolók után a M hatása nem érvényesül, ami arra utal, hogy ehhez

intakt szinaptikus áttétel szükséges. A bélen leírt perifériás hatás lokális támadáspontra utal, hexamethoniummal előkezelt duodenumon azonban kimarad, ugyanígy egyes fenotiazinok után, s ebből arra következtetünk, hogy a hatás praeganglionáris. (Ugyanilyen viszonyok között a reserpin serkentő tulajdonsága megmarad, mivel a mikromotilitásra postganglionárisan hat).

A M terapiás adagja emberen napi 0,15–0,60 mg/kg között fekszik, így depressziós mellékhatásával nem kell számolni. Egyébként úgy tűnik, hogy a M egérré toxikusabb, mint emberre vagy más állatra. Toxicitási vizsgálat során egéren az LD<sub>50</sub> értékét 150 mg/kg nagyságrendűnek találtuk.

#### *Metoklopramid hatása a besugárzott egerek fizikai teljesítőképességére*

Fentemlített vizsgálatainkban (32) kimutattuk, hogy a fenotiazinok nyugtató, és azon hatása között, mellyel egéren és patkányon az úszási próbával kimutatható fizikai teljesítőképességet befolyásolják, nincs szoros párhuzamosság. A röntgenbesugárzás — főleg a supraletális dózistartományban — és az úsztatás összetett stresszt képez, melyet érdeemesnek tartottunk a M hatásával kapcsolatban is tanulmányozni. Úgy véltük, hogy belőle esetleg további adatokat nyerünk a hatásmechanizmusra. Eddig 152 egéren végeztünk ilyen vizsgálatot. Megállapíthattuk, hogy a M 50 mg/kg adagban 72%-kal növeli a 700 R besugárással kezelt egerek úszási idejét. Kontrollul olyan egércsoportt szolgált, mely a gyógyszer helyett a besugárzás után csak fiziológiás sóoldat-injekciót kapott. Amikor a M adagját felére csökkentettük, fokozódás helyett 13%-os rövidülést észleltünk a kontrollhoz viszonyítva, tehát ez az adag már nem tudta kivédeni a sugárhatást. Ha ellenben a besugárzás dózisént 400 R-re szállítottuk le, már 1 mg/kg M is 30%-os javulást eredményezett. Anélkül, hogy véglegesen akar-nánk eldönteni a kérdést, megállapíthatjuk, hogy a sugárdózis és a gyógyszer-adag párhuzamosan halad, mivel nagyobb sugárhatást csak nagy M adaggal lehet kompenzálni. Ez arra is utal, hogy az ilyen nagy adagú M trunkvilláns hatása a fizikai teljesítmény szempontjából előnyös, amit egyébként az említett fenotiazinokkal kapcsolatban szintén észleltünk. Folyamatban levő kísérleteinkben más gyógyszerekkel kombináltan vizsgáljuk a M ilyen irányú hatását.

#### *Megbeszélés*

Az irodalmi adatok alapján valószínűsített feltevést, hogy a M alkalmas az elsődleges általános sugárreakció emetikus komponensének kivédésére, kísérleteink több oldalról is alátámasztották. Antiemetikus hatása olyan adagban érvényesül, amelynek még nincs depresszív mellékhatása. A tápcsatorna mozgását serkentő tulajdonsága — beleértve az általunk elsőként észlelt perifériás stimuláló hatást a bélbolyhok mozgására — szerencsésen párosul az izomrelaxáns effektusával. Ilyenformán jól ellensúlyozza a sugárhatás következtében jelentkező gyomorretenciót és passzázs-zavart. Ezzel kivédi a felszívódási zavarok mechanikai komponensét (32). Perifériás hatásával kapcsolatban további új adat, hogy támadáspontja praeganglionáris, nem képes sem a ganglionbénítók, sem az ilyen mellékhatású fenotiazinok gátló effektusát ellensúlyozni. Terapiás alkalmazása esetén erre tekintettel kell lenni.

A M sugárbiológiai felhasználásának további területét képezheti a különféle sugárvédő vegyületek kellemetlen mellékhatásainak, így pl. az AET-csoport gastrointestinalis manifesztációinak kivédése. Ilyen irányú kísérleteink szintén folyamatban vannak.

## Összefoglalás

Állatkísérletekben vizsgálták a metoklopramid (metoxikloro-prokainamid, Primpéran-Delagrance, Paris) antiemetikus és a tápcsatorna motilitására gyakorolt hatását. Igazolták az eddigi irodalmi adatokat, melyek szerint a szer kis toxicitású, nagy hatásszélességű antiemetikum, és amely a tápcsatorna motilitását kedvezően befolyásolja. Az elsődleges sugárreakció emetikus komponensének kivédésén túl azért is alkalmas gyógyszer, mert megszünteti a besugárzással járó gyomorretenciót és gyorsítja a bélpasszázst. A bélbolyhok mozgását szintén serkenti, amivel a felszívódásnak kedvez. Csökkenti a bélfal készségét az antiperisztaltika iránt, ami lokális hatásának egyik mechanizmusát képezi. Ez a hatása praeganglionáris, fenotiazinok és ganglionbénítók effektusát nem védi ki. Therapiás adagban normalizálja a besugárzott egerek spontán vagy gyógyszeres hypermotilitását, nagy adagokban ellenben szintén trunkvilláns. Növeli besugárzott egerek úszási próbával vizsgált fizikai teljesítőképességét, hatása a sugárdózis és a gyógyszeradag függvénye. Előzetes megállapításként a szerző javasolja a metoklopramid felvételét az elsődleges általános sugárreakció gyógyszerai közé.

*Köszönetnyilvánítás.* A szövegben előfordult köszönetnyilvánításon kívül köszönet illeti dr. Berkí Ervinné és Fáncki István asszisztenseket a kísérletekben való közreműködésükért.

## IRODALOM

1. Alvarez: cit. (16.) — 2. Barthe, J., Pidoux, A.: A propos de l'emploi du métoclopramide en gastroentérologie. cit.: L'opinion des cliniciens sur Primpéran (métoclopramide). Ed. Delagrance, Paris. é. n. — 3. Borenstein, P., Bles, G.: Effets cliniques et électroencéphalographiques du métoclopramide en psychiatrie. Thér. 20: 975—995. 1965. — 4. Boulard, C., Sudaca, P., Gavalda, J.: Résultats de l'utilisation parentérale du métoclopramide dans un service d'urgence médicale. Rev. Méd. Toulouse. I: 673—674. 1965. — 5. Brouet, G., Meeus-Birth, L.: Utilisation du métoclopramide dans le traitement des troubles digestifs induits par les thérapeutiques en phthisiologie. Sem. Hôp. Paris. 41: 1787—1791. 1965. — 6. Chevrot, L., Roux, G., Menard, J. C.: Métoclopramide et routine radiologique digestive. Sem. Hôp. Paris, 41: 1802—1810. 1965. — 7. Cornet, A., Grivaux, M., Guerre, J.: Dyskinésies et troubles fonctionnels digestifs traités par le métoclopramide. Sem. Hôp. Paris, 40: 2346—2350. 1964. — 8. Desruelles, J., Delcourt, P., Decalf, A., Waucampt, J. J.: Action du métoclopramide sur les troubles fonctionnels digestifs. Brux. Méd. 45: 603—615. 1965. — 9. Dreyfus, P.: Le métoclopramide en médecine interne et en gastro-entérologie. Sem. Thér. 1964. 455—458. — 10. Dreyfus, P.: Posologie et règles d'emploi clinique du métoclopramide. Sem. Hôp. Paris, 40: 2376—2377. 1964. — 11. François, P., Beal, F., Hache, J.—C.: Les indications du métoclopramide en ophthalmologie. Sem. Hôp. Paris, 41: 1811—1812. 1965. — 12. Fritel, D., Meyer, Ph., Rey, L.—Ph., Grivaux, M.: Les troubles gastriques de l'insuffisance rénale et leur traitement par le métoclopramide. Sem. Hôp. 40: 2362—2366. 1964. — 13. Gauthier, J., Hartemann, E., Magnin, P.: Le métoclopramide en gastro-entérologie. J. Méd. Lyon. 46: 1091—1101. 1965. — 14. Grandmottet, P., Plubeau, P.: Essais de traitement du météorisme digestif par le métoclopramide. Sem. Hôp. Paris, 41: 1813—1815. 1965. — 15. Grivaux, M., Cornet, A., Wattez, E.: Le métoclopramide en radiologie digestive. Sem. Hôp. Paris, 40: 2338—2345. 1964. — 16. Grivaux, M., Lamotte-Barrillon, S.: Thérapie de la nausée, de la barre épigastrique, du hōquet et de la migraine par le métoclopramide. Sem. Hôp. Paris, 40: 2357—2361. 1964. — 17. Jefferson, N. C., Arai, T., Geisel, T., Necheles, H.: Humoral factor from the brain which activates gastric motility. Science, 144: 58—59. 1964. — 18. Jésus-Martins, J.: Premiers résultats obtenus avec le métoclopramide dans le prévention des phénomènes d'intolérance à l'éthionamide. J. Méd. Chir. Prat. 136: 342—348. 1965. — 19. Jouan, F.: Le métoclopramide en pratique gastro-entérologique. Rev. Sciences Méd. 166: 3—17. 1965. — 20. Justin-Besançon, L., Grivaux, M., Wattez, E.: L'épreuve

au métoclopramide en radiologie digestive. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114: 721—726. 1964. — 21. *Justin-Besançon, L., Cornet, A., Grivaux, M., Guerre, J., Wattez, E., Castera, R., Écoiffier, J.*: L'ulcère duodénal invétéré. Presse Méd. 73: 763—766. 1965. — 22. *Keeton*: cit. (20). — 23. *Laffitte, J.*: Le test radiologique et le traitement d'épreuve au métoclopramide dans les ulcères gastro-duodénaux. Thèse, Paris, 1965. — 24. *Laville, Cl., Margarit, J.*: Influence du métoclopramide sur la motilité spontanée et la narcose barbiturique chez la souris. Pathol.-Biol. 13: 891—893. 1965. — 25. *Léger, P.*: Emploi du métoclopramide en milieu chirurgical. Sem. Hôp. Paris, 40: 2374—2376. 1964. — 26. *Mahoudeau, D., Dubrisay, J.*: Le métoclopramide dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs. Feuill. du Prat. 248: 363—365. 1965. — 27. *Pagnon, P., Treguer, J., Chassard, J. L.*: Le métoclopramide dans le traitement des troubles digestifs du „mal des rayons" et de la chimiothérapie anticancéreuse. Lyon. Méd. 213: 1627—1634. 1965. — 28. *Picker, J.*: Essais cliniques du métoclopramide dans un service de neuro-chirurgie. Sem. Hôp. Paris, 41: 1792—1794. 1965. — 29. *Prudhomme, J.*: Traitement par le Primpéran des troubles digestifs aux cours des affections cardiaques. Sud. Méd. Chir. 100: 12078—12082. 1965. — 30. *Reboul, J., Tessier, J. P., Ferro, P.*: Le métoclopramide en cancérologie. Sem. Hôp. Paris, 41: 1795—1797. 1965. — 31. *Sántha A.*: Adatok a vékonybél korai sugárártalmának kóreléttanához. Disszert. Bpest. 1963. — 32. *Sántha, A.*: Iszszledovanyiye megyikamentov dlja preduprezhdyeniya rannyej obscej lucsevoj reakcii vopitach nad zsvotnimi. Symp. Varna, 1965. — 33. *Terrasse, J., Moinade, S., Alix, B.*: Les intolérances digestives médicamenteuses. Leur traitement par le métoclopramide. Sem. Hôp. Paris, 41: 1798—1801. 1965. — 34. *Tourneur, R., Grivaux, M., Lamotte-Barrillon, S.*: Les intolérances digestives à la digitaline, aux cytostatiques et à divers thérapeutiques. Leur traitement par le métoclopramide. Sem. Hôp. Paris, 40: 2351—2356. 1964. — 35. *Van Lerberghe, R.*: L'activité du métoclopramide en clinique et en radiologie gastro-entérologique. Acta Gasto-Ent. Belg. 28: 440—444. 1965. — 36. *Vialatte, J., Paupe, J.*: Application du métoclopramide aux vomissements du nourrisson et de l'enfant. Sem. Hôp. Paris, 40: 2367—2373. 1964. — 37. *Warembourg, H., Stalnikiewicz, G.*: Essai clinique du métoclopramide (Primpéran). Lille Méd. 10: 671—675. 1965.

Д-р Шанта А. подполковник мед. службы:

### ДЕЙСТВИЕ МЕТОКЛОПРАМИДА КАК АНТИЭМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА В ПЕРВИЧНОЙ ОБЩЕЙ ЛУЧЕВОЙ РЕАКЦИИ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Авторы исследовали действие метоклопрамида (метоксиклоро-прокаинамид, Primpéran—Delagrangé—Paris), на мотильность пищеварительного тракта и его антиэметическое действие. Эксперименты подтвердили имеющихся литературных данных, по которым это средство обладает небольшой токсичностью и является антиэметическим средством широкого спектра действия и благоприятно действует на мотильность пищеварительного тракта. Является удобным лекарством первичной лучевой реакции и кроме защиты от эметического компонента и потому, что прекращает ретенцию желудка и ускоряет пассаж из кишок. Действует и на движение ворсунок и этим улучшает всасывание. Снижает способность кишечных стенок к антиперистальтическим движениям и это является одним из механизмов местного действия. Это его действие не защищает от преангионарного действия фенотиазинов и ганглиоблокирующих средств. В терапевтической дозе нормализует гипермотильность (спонтанную или лекарственную) облученных мышцей, а в больших дозах является транквилянтом. Усиливает физическую продуктивность облученных мышцей в ходе пробы плаванием. Его действие зависит от дозы радиации и лекарства. Автор рекомендует включить метоклопрамид в список лекарств для лечения первичной общей лучевой реакции.



METOKLOPRAMID ALS ANTIEMETIKUM BEI FRÜHZEITIGER  
STRAHLENREAKTION DER VERSUCHSTIERE

Man hat das *Metoklopramid* (Methoxychloropropinamid, Pimpéran-Delagrange, Paris) an Versuchstieren hinsichtlich seiner antiemetischen sowie die Magendarmmotilität beeinflussenden Wirkung untersucht. Die Angaben der Fachliteratur, wonach das Mittel ein wenig toxisches Antiemetikum von bedeutender Wirkungsbreite ist, das auch die Bewegungen des alimentären Traktes günstig beeinflusst, ließen sich wohl bestätigen. Neben seiner antiemetischen Eigenschaft ist das Mittel zum Kupieren der frühzeitigen Strahlenreaktion besonders deshalb geeignet, da es die Magenretention aufhebt und die Darmassage beschleunigt. Es sind damit die Darmzottenbewegungen stimuliert sowie die Darmresorption begünstigt worden. Der Antiperistaltik gegenüber wird die Empfindlichkeit der Darmwand gedämpft, woraus man auf einen lokalen Angriffspunkt des Mittels Schlußfolgerungen ziehen kann. Seine lokale Wirkung erwies sich als präganglionär, da sich durch Phenothiazine und Ganglioplegika völlig gehemmt wird. Erzeugt man bei Mäusen durch Bestrahlung oder Emetika eine Hypermotilität, die mit einem Aktograph registriert werden kann, so läßt sich diese erregte diffuse Bewegung mit Metoklopramid rasch normalisieren. In größeren Dosen jedoch, die aber eine Normaldosis weitaus überschreiten, erweist sich das Mittel als tranquillierend. Falls man mit Schwimmprobe die physikalische Leistungsfähigkeit bestrahlter Mäuse prüft, so läßt sich festlegen, daß es von der Dosis der Bestrahlung und des Arzneimittels abhängig, durch Metoklopramid günstig beeinflusst wird. Als vorläufige Feststellung erörtert Verfasser, daß sich das Metoklopramid zur Verwendung als therapeutisches, bzw. Vorbeugungsmittel der frühzeitigen Strahlenreaktion gegenüber auch in humanen Fällen recht geeignet zu sein scheint.