

MTA SZTAKI

Gyógyszerhatásokat összehasonlító matematikai
statisztikai programsorozat

Baumgarten Éva, Fischer János

Mindezideig sikertelenek maradtak a súlyos fájdalom enyhítésére alkalmas, toleranciával és dependenciával nem járó fájdalomcsillapító előállítására irányuló kísérletek. Knoll József professzor irt le a közelmúltban két olyan anyagot, amelyek együttes alkalmazása esetén feltehetően megközelítik az ideális fájdalomcsillapítót. A két vegyület egyike, az azidmorfin /AM/ az eddig előállított leghatásosabb fél-szintetikus morfin-származék. A másik, a Rymazolium /R/ olyan nemkábitó fájdalomcsillapító, amely erősen megnöveli a morfin-származékok csillapító, és csökkenti azok légzésdeprimáló hatását.

A patkánykísérletekben az AM analgetikus hatása 300-szor bizonyult erősebbnek a morfinnál. Tartós AM-kezelésben részesült állatok sem mutattak rászakási és elvonási tüneteket az ekvianalgetikus dózis hatására. Az állatkísérletekben a Rymazolium jelentősen potenciálta az AM hatását.

Több mint 8000 humán alkalmazásból vonta Rétsági György az alábbi következtetéseket le:

1/ Az AM és a Rymazolium kombinációja /AMR/ 40-50-szer bizonyult hatásosabbnak a morfinnál. Így 0,2 mg AM vagy AMR megközelítően analgetikus 10 mg morfinnal.

2/ Eufóriát, toleranciát vagy fizikai dependenciát nem lehetett kimutatni.

3/ Az AM és AMR mellékhatásai a morfinéhoz és a pentazocynéhoz képest jelentéktelenek.

A jelen tanulmányban az AM és az AMR légzésre gyakorolt hatását dr. Rétsági György a Chinoín Gyógyszergyár részére végzett klinikofarmakológiai kísérletes vizsgálatai alapján értékeljük.

A vizsgálatokat 10 önként vállalkozó, 24-30 év közötti egészséges orvoson végezték. Az alkalmazott gyógyszerek: 0,2 mg AM, 0,2 mg AM + 150 mg R; 10 mg morfin és 30 mg pentazocyn mint referens szerek. A bevétel intravénásan, véletlenszerűen és kettős-vak módszerrel, standardizált körülmények között történt.

Ebben az előadásban a 8 meghatározott paraméter közül a következők hatását tárgyaljuk: percventilláció \dot{V} , alveoláris ventilláció \dot{V}_A , pH [hidrogénion-koncentráció] és PaCO_2 [artériás széndioxidtenzió]. Minden paraméter minden esetben négy alkalommal került meghatározásra a gyógyszer beadása előtt, továbbá 10, 30 és 60 perccel utána.

A gyógyszerhatások összehasonlító értékeléseit számítógépi programok sorozatával valósítottuk meg. Véleményünk szerint a programok alkalmasak arra, hogy hasonló helyzetek értékelését az esetek jelentős részében lehetővé tegye. A programokat a CDC 3300 típusu, az MTA tulajdonában lévő számítógépen futtattuk, FORTRAN programozási nyelven. Az elemző eljárásokat az eredeti adatok háromféle /transzformált/ változatára végeztük el.

Az első ilyen változat magából az alapadatok sorozatából állt, azaz a regisztrálás eredeti dimenzióinak megfelelő paraméterértékekből. Ezek aktuális értéke nagyban függ a véletlentől és így elsősorban mások eredményeinek a magunkéval történő összevetésére szolgálnak. Második esetben a gyógyszerhatás alatti értékeket a megfelelő kiindulási

értékek hányadában fejeztük ki. Ez a fajta hányados, "normált adat" jóval hatékonyabbnak bizonyult, mivel a paraméterekben jelentkező véletlen hatások jelentős részét kiszűrte. A leginkább valósnak mondható képet a harmadik, nevezetesen a logaritmus transzformált adta. Ennek alkalmazása azért ígérkezett jónak, mert kihasználhattuk a logaritmusnak azt a tulajdonságát, hogy a paraméterek gyakorisági eloszlásait szimmetrikusabbá alakítja és így hatékonyabb statisztikai értékelést tesz lehetővé. A logaritmus értékelést a két előzően említett analízis közös finomításának tekinthetjük. Érdeemes megemlíteni azt, hogy az egyéneken belüli és az egyének közötti szórásokat az egyes paraméterekre vonatkozóan erre a célra szolgáló külön programok segítségével kiszámítottuk, hogy meggyőződhessünk arról, nincs-e szükség az esetleg különböző foku szóródások figyelembevételére céljából valamilyen normálásra. A mi esetünkben e programok eredményei alapján az ilyenfajta normálás feleslegesnek mutatkozott, a szükségességét azonban más hasonló összehasonlítási helyzetekben feltétlenül érdemes megvizsgálni.

Lineáris diszkriminanciaanalíziseket végeztünk mind a három transzformációs változat esetében a gyógyszeres beavatkozás előtti és utáni adatok összessége között. Ezek a programok olyan értékelő statisztikák sorozatát tartalmazzák, amelyek a komplex megítélés lehetőségét nagyban javítják. Ezeket a komplex elemző eljárásokat a 8 fő paraméter szekvenciálisan kiválasztott alcsoportjaira is elvégeztük. Mind ezen programok eredményeinek összevetése alapján a PaCO_2^{35} / V_A hányados igen jó jellemző 9. paraméternek bizonyult. Ennek alapján vezettük be azt az indexet minden további számításba újabb paraméterként.

A tényleges számításokban a fenti index értékeit a 10^4 -nel

osztva használtuk fel, ami általában 2 egészjegyű számot eredményez. Mivel minden előzetes számítást kiindulási értékektől vett eltérésekre alapítottunk, természetes, hogy a kóros légzési funkcióra az indexnek inkább a változásai mintsem az abszolút értékei voltak jellemzőek. Eseteink alapján megállapíthatjuk, hogy [egy órán belül] az 50 %-on felüli emelkedés inkább patológiás, mint fiziológias, a 100 %-on felüli pedig már gyakorlatilag biztosan kórosnak tekinthető. Az index abszolút értéke 5 és 90 közé esik, a 60 feletti már önmagában is kóros. Mindezek a megállapítások az indexnek a fiziológias állapot közvetlen közelében tapasztalható igen nagyfoku érzékenységre utalnak. Ezért az index a mérsékelt dysfunctio adekvát mutatójának bizonyul és jól egészsíti ki ebből a szempontból a többi paraméterek összességét.

További lényeges módszertani ujitásnak tekinthető a statisztikai analízisben a következő: A szélsőértékátlag, vagyis a gyógyszer beadása után kapott értékek maximumának és minimumának számtani középértéke "ötödik időpontként" szerepel. Ennek az értéknek a sajátága, hogy a változások terjedelmét azok előfordulási idejétől függetlenül fejezi ki. Jó alapot szolgáltat továbbá statisztikai próbáknak, mivel szimmetrikus módon történő felfelé és lefelé irányuló eltérések esetében várhatóan a kiindulási értékek körül kell ingadoznia.

További lehetséges értékelő statisztikaként vehetjük figyelembe a három értékből képzett átlagot és ezt "hatodik megfigyelési időpontnak" nevezhetjük. Ez rendelkezik azokkal a tulajdonságokkal, amelyeket az ötödikre vonatkozólag felsoroltunk, de különbözik attól abban, hogy inkább kis eltérések esetében ad megbízható mérőszámot, mintsem hogy a kifejezettebb hatások esetében lenne optimális jellemző.

Ésszerűnek tartottuk, hogy az öt leginformatívabb paraméterre, azaz a \dot{V} , \dot{V}_A , pH, $\text{PaCO}_2^{3,5}$ / \dot{V}_A mennyiségekre a legérzékenyebb, vagyis a logaritmikusan transzformált és a legjellegzetesebb "időpont", a szélsőértékátlag esetében adjunk értékelést. Megjegyzendő, hogy a gyógyszerkezelés előtti és utáni értékek különbségére mint a "gyógyszerhatás" képviselőire vonatkozó végleges biometriai elemzés az I.-V.-ig terjedő táblázatokban közöltekhez hasonló eredményeken alapszik, figyelembe véve más paraméterek, transzformáltak és időpontok esetében kapott hasonló eredményeket is,

A statisztikák a következő típusúak: gyógyszerenkénti és gyógyszerek közötti átlagos különbségeket számítunk a megfelelő szórásokkal és az ezeken alapuló 95 %-os konfidenciaintervallumokkal együtt. A Student-féle t értékre a depresszió irányában egyoldali szignifikancia szinteket számítunk az egyes gyógyszerek esetében és kétoldaliakat bármely két gyógyszer közötti összehasonlítás alkalmával. Ami az utóbbit illeti, a szórásokban mutatkozó közepes heterogenitás következtében t -próbát végeztünk varianciaanalízis helyett. Korrelációs együtthatókat is számítottunk egzakt normális konfidenciahatáraikkal és szignifikancia szintjeikkel együtt. Mindezeket elvégeztük rögzített gyógyszerek mellett bármely paraméter, és fordítva rögzített paraméterek mellett bármely két gyógyszer viszonylatában.

Néhány jelentősebb eredményt és a következtetést kívánunk itt felsorolni.

Az I. táblázat a paraméterenként számított átlag, szórás és Student-féle P -értéket adja meg az egyes szerek szélsőértékátlag-eltérésére /az "ötödik időpont"/.

A \dot{V} , \dot{V}_A , pH, PaCO_2 paraméterek morfin és pentazocyn esetében általában szignifikáns /vagy közel szignifikáns/ depressziós irányu eltérést mutatnak a kiinduláshoz képest.

Érthető, hogy a fiziológiás állapot közelében mutatott érzékenység céljából kidolgozott index /9-es paraméter/ itt már nem reagál. Ebből a szempontból az AM az előzőekkel ellentétesen hat: \dot{V} , \dot{V}_A , és pH paraméterekben kisebb és nemszignifikáns az eltérés, a PaCO_2 -ben kisebb átlagos különbség mutatkozik, viszont a $\text{PaCO}_2^{3,5} / \dot{V}_A$ mutatja a legnagyobb és egyben szignifikáns eltéréseket, ami az index érzékenységi tartományára utal. Ami az AMR kombinációt illeti, itt a \dot{V}_A , \dot{V} , pH eltérése a kiindulástól nagyságrenddel kisebb, mint morfin- és pentazocyn-kezelésre volt /és természetesen nem is szignifikáns/; a PaCO_2 , $\text{PaCO}_2^{3,5} / \dot{V}_A$ paraméterek esetében még az átlagos különbség iránya is ellentétes a depresszióval.

A II. táblázat a gyógyszerpárok közötti szélsőérték-átlageltérések /a két gyógyszer ilyen eltéréseinek különbsége/ átlagát, szórását és Student-féle P-értékeit tünteti fel.

A morfin és a pentazocyn között nem tudunk szignifikáns különbséget kimutatni. Míg az AM esetében csak a pH-ban van lényeges eltérés az előző két szertől, az AMR kombináció közel ilyen nagyságrendű eltéréseket ad \dot{V} , \dot{V}_A , és PaCO_2 tekintetében is. Az AMR és az AM szembeállításából kitűnik, hogy \dot{V} , \dot{V}_A , és PaCO_2 paraméterekben a kombináció javára szóló eltérés nincs távol a szignifikanciától, a pH-beli különbség igen kicsi, az indexben pedig, amint várható, szignifikáns az eltérés.

Az V. táblázatban a II. táblázatétól kevéssé eltérő eredmények szerepelnek. Összhangban az ötödik és hatodik időpontról mondottakkal, itt az erősebb és gyengébb hatások közötti eltérések valamivel kevésbé kifejezettek, a gyenge hatások közötti némely eltérés viszont határozottabb. Az itt kapott eredmények jellege is meggyőzött arról, hogy a többi táblázatnak a hatodik időpontra vonatkozó analógonjait /mivel a különbségek hasonló típusúak/ nem kell részletesen tárgyalnunk.

A III. táblázatban a paraméterpárok közötti korrelációs együtthatókat, ezek konfidenciahatárait és Student-féle P-értékeit mutatja az egyes gyógyszerekre.

Leginkább azt tartjuk említésreméltónak, hogy a \dot{V} és \dot{V}_A paraméter a mi szempontunkból jóformán azonos információt ad, mivel a közöttük számított korrelációk mind igen erősen szignifikánsak. Abból, hogy az indexnek a \dot{V}_A -vel vett korrelációja általában magasabb a PaCO_2 -vel számítottnál, az alveoláris ventilációnak a $\text{PaCO}_2^{3,5} / \dot{V}_A$ indexben játszott fontos szerepére következtethetünk. A táblázat \dot{V}_A - PaCO_2 /és természetesen \dot{V} - PaCO_2 / sorából láthatjuk, hogy itt találjuk egészben véve a legalacsonyabb korrelációkat; ez megnyugtat afelől, hogy indexünkben a leginkább független és releváns információkat sikerült kombinálni.

A IV. táblázat /a III. táblázat duális megfelelője/ rögzített paraméterek mellett gyógyszerpárok között mutatja be a már említett korrelációs adatokat.

A Mo és Pe hatására létrejött reakciók közötti kapcsolat mind között a legkifejezettebb, és az összes vizsgált paraméter esetében szignifikáns. Egyetlen paraméterben sincs viszont szignifikáns korreláció e két szer bármelyike és az azidomorfint tartalmazó készítmények hatására kapott eredmények között. Az AM és AMR közötti korrelációk erősen szignifikánsak a spirometriás, de nem szignifikánsak a vérgázparaméterekre. Ez utóbbi arra mutat, hogy a Rymazolium légzőszervi hatása közvetettebb, mint amelyet a vérgázparaméterek alakulására gyakorol. Emellett az összes korrelációs eredményekből azt mondhatjuk, hogy az AM-készítmények és a kémiailag egymásközt igen eltérő MO-Pe pár két élesen elkülönülő hatásmódot képvisel.

A felsorolt matematikai eredmények biológiai értelmezése keretében megállapíthatjuk, hogy az AM és az AMR-kombináció légzésdeprimáló hatása statisztikailag biztosítottan kisebb,

mint a morfin és a pentazocyn ekvianalgetikus dóziséé. Az azidmorfin, amely emberben a morfinnál mintegy negyvenszer hatékonyabb fájdalomcsillapítónak bizonyult és amelynek a biztonsági tartománya állatkísérletekben 5-6-szorosa a morfinéhoz képest, már egymagában is jelentősen kevésbé deprimálja a légzést, mint a morfin és a pentazocyn. Az AMR kombináció pedig még az általunk javasolt - a fiziológiás értékek közelében érzékeny - indexben sem mutat légzésdeprimáló hatást, holott az AM deprimáló hatását ez az index szignifikánsan kimutatja.

A mondottak alapján azzal zárhatjuk a gondolatsort, hogy - figyelemmel arra a nagyjelentőségű körülményre, hogy sem az AMR-kombináció nem idéz elő toleranciát vagy dependenciát - eredményeink kellő biztonsággal jogosítanak fel a kijelentésre: e két szer bevezetése révén ténylegesen megközelíthető lesz az "ideális major fájdalomcsillapító".

Befejezésül a szerzők ki szeretnék emelni azt az értékes segítséget, amelyet dr. Rétsági György a SOTE III. Belklinikájának adjunktusa, az alapul szolgáló munkásságon túlmenően a biológiai szempontok felvetésével illetve megvitatásával nyújtott számunkra.

1. TÁBLÁZAT

Paraméterenkénti átlag, szórás és Student-féle P-értékek szélsőértékátlagok eltérésére

	AMR	Pe	Mo	AM
\dot{V}	-0.008 0.135 0.426	-0.126 0.299 0.108	-0.162 0.240 0.031	-0.069 0.203 0.155
\dot{V}_A	-0.013 0.170 0.407	-0.193 0.427 0.093	-0.226 0.311 0.024	-0.105 0.260 0.118
pH	-0.000 0.002 0.201	-0.003 0.003 0.004	-0.002 0.003 0.045	-0.000 0.002 0.673
PaCO_2	-0.003 0.052 0.576	0.067 0.086 0.018	0.079 0.107 0.023	0.033 0.045 0.021
$\frac{\text{PaCO}_2^{3,5}}{\dot{V}_A}$	-0.113 0.321 0.853	0.039 0.538 0.411	0.057 0.538 0.373	0.113 0.165 0.029

2. TÁBLÁZAT

Gyógyszerpárok közötti szélsőérték-eltérések átlaga, szórása,
Student-féle P-értéke

	AMR-Pe	AMR-Mo	AMR-AM	Pe-Mo	Pe-AM	Mo-AM
V	0.117	0.154	0.061	0.037	0.056	-0.093
	0.281	0.233	0.119	0.407	0.320	0.232
	0.220	0.066	0.141	0.782	0.591	0.237
V _A	0.180	0.213	0.092	0.033	-0.088	-0.121
	0.379	0.287	0.155	0.557	0.404	0.268
	0.168	0.044	0.094	0.856	0.509	0.188
pH	0.002	0.001	-0.001	-0.001	-0.003	-0.002
	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004
	0.024	0.186	0.441	0.367	0.004	0.081
PaCO ₂	-0.070	-0.082	-0.037	-0.012	0.033	0.045
	0.098	0.132	0.067	0.097	0.107	0.112
	0.049	0.082	0.116	0.709	0.348	0.233
PaCO ₂ ^{3,5}	-0.153	-0.170	-0.227	-0.018	-0.074	-0.056
	0.430	0.658	0.274	0.754	0.521	0.566
	0.291	0.435	0.028	0.943	0.664	0.760
V _A						

3/a. TÁBLÁZAT

Paraméterek közötti korrelációs együtthatók, konfidenciahatárok és Student-féle P-értékek a szélsőérték-átlagok eltérésére

	AMR	Pe	Mo	AM
$\dot{V} - \dot{V}_A$	0.986	0.980	0.970	0.992
	0.951	0.928	0.893	0.971
	0.998	0.994	0.994	0.998
	0.000	0.000	0.000	0.000
$\dot{V} - \text{pH}$	0.489	-0.092	-0.628	-0.396
	-0.199	-0.693	-0.904	-0.828
	0.861	0.580	-0.018	0.313
	0.151	0.800	0.052	0.257
$\dot{V} - \text{PaCO}_2$	-0.545	-0.025	0.146	0.113
	-0.881	-0.654	-0.543	-0.566
	0.119	0.625	0.721	0.705
	0.104	0.946	0.687	0.755
$\dot{V} - \frac{\text{PaCO}_2^{3,5}}{\dot{V}_A}$	0.489	0.831	0.643	0.831
	-0.199	0.461	0.043	0.461
	0.861	0.959	0.910	0.959
	0.151	0.003	0.045	0.003
$\dot{V}_A - \text{pH}$	0.572	-0.050	-0.585	-0.430
	-0.078	-0.670	-0.893	-0.842
	0.889	0.609	0.057	0.273
	0.084	0.891	0.076	0.215

3/b. TÁBLÁZAT

Paraméterek közötti korrelációs együtthatók, konfidenciahatárok és Student-féle P-értékek a szélsőérték-átlagok eltérésére

	AMR	Pe	Mo	AM
$\dot{V}_A - PaCO_2$	-0.506	-0.042	0.089	0.134
	-0.867	-0.666	-0.584	-0.551
	0.174	0.615	0.691	-0.715
	0.135	0.909	0.807	0.712
$\dot{V}_A - \frac{PaCO_2^{3,5}}{\dot{V}_A}$	0.539	0.841	0.630	0.853
	-0.129	0.488	0.020	0.523
	0.877	0.963	0.906	0.967
	0.108	0.002	0.051	0.002
pH - PaCO ₂	-0.278	-0.893	-0.685	-0.571
	-0.781	-0.975	-0.922	-0.889
	0.434	-0.639	-0.123	0.080
	0.436	0.001	0.029	0.085
pH - $\frac{PaCO_2^{3,5}}{\dot{V}_A}$	0.215	-0.523	-0.849	-0.638
	-0.488	-0.873	-0.967	-0.908
	0.754	0.152	0.512	-0.035
	0.550	0.121	0.002	0.047
PaCO ₂ - $\frac{PaCO_2^{3,5}}{\dot{V}_A}$	0.427	0.502	0.817	0.619
	-0.277	-0.180	0.426	0.002
	0.840	0.865	0.959	0.904
	0.219	0.139	0.004	0.056

4. TÁBLÁZAT

Gyógyszerpárok közötti korrelációs együtthatók, konfidenciahatárok és Student-féle P értékek a szélsőértékátlagok eltérésén

	AMR-PE	AMR-Mo	AMR-AM	Pe-Mo	Pe-AM	Mo-AM
V	0.377	0.332	0.826	0.858	0.391	0.461
	-0.291	-0.340	0.482	0.566	-0.275	-0.190
	0.805	0.787	0.955	0.963	0.811	0.838
	0.279	0.345	0.003	0.001	0.260	0.175
V _A	0.521	0.411	0.820	0.859	0.527	0.572
	-0.107	-0.252	0.467	0.568	-0.098	-0.031
	0.861	0.818	0.955	0.963	0.861	0.877
	0.118	0.235	0.003	0.001	0.113	0.080
pH	0.148	0.237	-0.214	0.865	0.186	0.162
	-0.506	-0.432	-0.732	0.586	-0.475	-0.494
	0.697	0.742	0.451	0.967	0.717	0.705
	0.683	0.508	0.551	0.001	0.605	0.653
PaCO ₂	-0.302	-0.288	-0.065	0.799	0.20	0.104
	-0.771	-0.768	-0.566	0.414	-0.598	0.539
	0.369	0.383	0.650	0.947	0.623	0.674
	0.393	0.417	0.857	0.005	0.957	0.774
<u>PaCO₂^{3,5}</u>	-0.057	-0.117	0.521	0.773	0.165	-0.019
	-0.647	-0.682	-0.107	0.354	-0.492	-0.623
	0.572	0.529	0.861	0.940	0.705	0.600
	0.876	0.746	0.118	0.007	0.648	0.959
V _A						

5. TÁBLÁZAT

Gyógyszerpárok közötti átlagok, szórások és Student-féle P-értékek teljes
átlagos eltérésekre

	AMR-Pe	AMR-Mo	AMR-AM	Pe-Mo	Pe-AM	Mo-AM
\dot{V}	0.047	0.076	-0.068	0.030	-0.114	-0.144
	0.299	0.223	0.103	0.392	0.263	0.216
	0.633	0.308	0.067	0.817	0.204	0.064
\dot{V}_A	0.076	0.104	-0.091	0.028	-0.167	-0.195
	0.385	0.263	0.131	0.542	0.362	0.271
	0.549	0.243	0.056	0.873	0.180	0.049
pH	0.003	0.002	0.001	0.002	-0.003	-0.001
	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
	0.006	0.145	0.467	0.189	0.013	0.343
PaCO ₂	-0.035	-0.035	0.034	0.001	0.070	0.069
	0.107	0.115	0.062	0.096	0.098	0.132
	0.322	0.366	0.114	0.980	0.051	0.133
$\frac{\text{PaCO}_2^{3,5}}{\dot{V}_A}$	0.043	0.058	0.210	0.015	0.167	0.152
	0.514	0.551	0.281	0.706	0.431	0.651
	0.795	0.747	0.042	0.949	0.252	0.479

I r o d a l o m

- (1) Kendall, M.G. - Stuart, A. The advanced theory of statistics. Griffin, London 1966.
- (2) Fischer J. - Csáki P. Analysis of reaction courses by extreme values. Acta Medica, Acad.Sci. Hung. 1962.
- (3) BMD Biomedical Computer Programs. University of California Press, Los Angeles 1970.
- (4) Rétsági Gy. - Fischer J. - Knoll J. A new approach to the quantitative evaluation of the respiratory effect of main analgetic combination action in man. Klinikofarmakológiai Konf. Milano, 1973.